



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**KOYUNLARDA ŞAP HASTALIĞINA KARŞI BAĞIŞIKLIĞIN EŞ
ZAMANLI KOMBİNE AŞI (KÜÇÜK RUMİNANT VEBASI VE
KOYUN-KEÇİ ÇİÇEĞİ) İLE BİRLİKTE UYGULANMASI
SONRASINDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

Eylem ARAS UZUN

**VİROLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. M. Taner KARAOĞLU**

ANKARA

2024

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KOYUNLARDA ŞAP HASTALIĞINA KARŞI BAĞIŞIKLIĞIN EŞ
ZAMANLI KOMBİNE AŞI (KÜÇÜK RUMİNANT VEBASI VE
KOYUN-KEÇİ ÇİÇEĞİ) İLE BİRLİKTE UYGULANMASI
SONRASINDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

Eylem ARAS UZUN

**VİROLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. M. Taner KARAOĞLU**

**ANKARA
2024**

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Koyunlarda Şap Hastalığına Karşı Bağışıklığın Eş Zamanlı Kombine Aşı (Küçük Ruminant Vebası ve Koyun-Keçi Çiçeği) İle Birlikte Uygulanması Sonrasında Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Eylem ARAS UZUN

Tarih:

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Viroloji Anabilim Dalında

Eylem ARAS UZUN tarafından hazırlanan

“Koyunlarda Şap Hastalığına Karşı Bağışıklığın Eş Zamanlı Kombine Aşı (Küçük Ruminant Vebası ve Koyun-Keçi Çiçeği) İle Birlikte Uygulanması Sonrasında Değerlendirilmesi”

adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak

OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

.....Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

.....Üniversitesi

Raportör

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

.....Üniversitesi

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Koyunlarda Şap Hastalığına Karşı Bağışıklığın Eş Zamanlı Kombine Aşı (Küçük Ruminant Vebası ve Koyun-Keçi Çiçeği) ile Birlikte Uygulanması Sonrasında Değerlendirilmesi

Şap hastalığı evcil ve yabani çift tırnaklıları etkileyen yüksek morbidite oranına sahip, yavrularda miyokarditise bağlı ölümlere sebep olabilen önemli viral hastalıklardandır. Küçük ruminant vebası (PPR) ve Koyun-keçi çiçeği evcil ve yabani küçük ruminantların yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden diğer iki önemli viral hastalığıdır. Şap, PPR ve Koyun-keçi çiçeği hastalıklarının kontrol ve mücadelesinde Tarım ve Orman Bakanlığı'nın hazırladığı yıllık aşılama programı sahada uygulanmaktadır. Bu çalışmada; inaktif Şap aşısının tek başına, attenüe canlı PPR aşısı ve attenüe canlı PPR+Koyun-Keçi Çiçeği kombine aşılı ile birlikte simultane (koyunların farklı bölgelerine eş zamanlı) uygulanması sonucu oluşan antikor yanıtın karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla şap için VNT ve LPBE, PPR ve Koyun-keçi çiçeği virusları için VNT kullanılmıştır.

Araştırma için Ankara'nın Haymana ilçesinde özel sektöre ait bir çiftlikte bulunan, daha önce aşılanmamış ve aşılama günü alınan serum örnekleri ile Şap, PPR ve Koyun-keçi çiçeği yönünden seronegatif oldukları tespit edilen yaklaşık 5 aylık 110 adet merinos ırkı koyun kullanıldı. Koyunlar 6 deneme grubu ve 5 kontrol grubu olmak üzere her grupta 10 hayvan olacak şekilde 11 gruba ayrıldı. Deneme gruplarından 1. grup Şap ve kamuya ait PPR aşısıyla, 2. ve 3. grup Şap ve iki özel firmanın ürettiği PPR aşılı ile, 4. ve 5. grup ise Şap ve aynı özel firmaların ürettiği kombine aşı (PPR ve Koyun-keçi çiçeği) ile koyunların farklı bölgelerine olacak şekilde subkutan yolla eş zamanlı olarak aşılandı. Kontrol grubu olarak 6. gruba Şap, 7. gruba kamuya ait PPR, 8 ve 9. gruba iki özel firmanın PPR aşılı, 10 ve 11. gruba da aynı firmaların kombine aşılı tek olarak uygulandı. Aşılamadan 1 ay sonra Şap aşısı uygulanan gruplara Şap aşısının rapeli yapıldı. İlk aşılamadan yapıldığı gün (0. Gün), aşılamadan sonra 1. ve 2. aylarda olmak üzere toplam 3 kez koyunlardan kan örnekleri alındı.

Şap aşısı uygulanan gruplarda birinci aşılama sonrası 2. örneklemede Şap virusunun O, A (A/Nep/84 ve A/Irn/21) ve Asia1 serotiplerine karşı yapılan VNT sonuçlarına göre koruyucu antikor yanıt oranı en yüksek A (A/Irn/21) serotipine karşı elde edildi. A (A/Irn/21) serotipine karşı 3., 4., 5. ve 6. grupta, A (A/Nep/84) serotipine karşı 6. grupta %75 üzerinde antikor titresi tespit edildi. İkinci aşılama sonrası 3. örneklemede O (O/Tur/07) ve A (A/Irn/21) serotiplerine karşı bütün gruplarda %75 üzerinde antikor titresi tespit edildi. A (A/Nep/84) serotipine karşı 2. grup, Asia1/Tur/15 serotipine karşı 2. ve 6. grup haricindeki bütün gruplarda da %75 üzerinde antikor titreye ulaşıldı.

Şap aşısıyla birlikte PPR ve PPR+KKÇ kombine aşısının uygulandığı bütün gruplarda koyunların % 100'ünde PPR aşısına karşı antikor yanıt olduğu tespit edildi. Bu verilere göre eş zamanlı aşılamaların PPR aşısına karşı oluşan immün yanıtı olumsuz yönde etkilemediği görüldü. Şap ve PPR+KKÇ Kombine aşı ile eş zamanlı aşılanan gruplarda Koyun-keçi çiçeği aşısına karşı düşük düzeyde antikor titresi bulundu.

Şap+PPR ve Şap+Kombine (PPR+KKÇ) simultane aşılamalarının Şap aşısına karşı oluşan antikor yanıtı olumsuz bir etkisinin olmadığı, aksine simultane uygulamalarda Şap aşısına karşı elde edilen antikor yanıtın tek başına Şap aşısına karşı elde edilen antikor yanıtından daha yüksek koruma sağladığı tespit edildi.

Anahtar Sözcükler: Aşı, Koyun Keçi Çiçeği, PPR, Simultane, Şap Hastalığı

SUMMARY

Evaluation of Immunity Against Foot and Mouth Disease in Sheep After Simultaneous Administration with Combined Vaccine (Peste des petits ruminants and sheep-goat pox)

Foot-and-mouth disease is one of the important viral diseases that affects domestic and wild cloven-toed animals, has a high morbidity rate and can cause death due to myocarditis in the offspring. Peste des Petits Ruminants (PPR) and Sheep-goat pox are two other important viral diseases of domestic and wild small ruminants with high morbidity and mortality. The annual vaccination program prepared by the Ministry of Agriculture and Forestry is implemented in the field to control and combat foot and mouth, PPR and sheep-goat pox diseases. In this study; It was aimed to compare the antibody response resulting from simultaneous application of inactive FMD vaccine alone, with attenuated live PPR vaccine and attenuated live PPR+Sheep-Goat Pox (SGP) combined vaccines (simultaneously to different parts of the sheep). For this purpose, VNT and LPBE were used for FMD and VNT for PPR and Sheep-goat pox viruses.

For the research, 110 merino breed sheep, approximately 5 months old, located on a privately owned farm in Ankara's Haymana district, which had not been vaccinated before and were determined to be seronegative in terms of foot and mouth, PPR and sheep-goat pox, were used with serum samples taken on the day of vaccination. The sheep were divided into 11 groups, with 10 animals in each group, including 6 experimental groups and 5 control groups. Of the trial groups, the 1st group was administered with FMD and the public PPR vaccine, the 2nd and 3rd groups were administered with FMD and PPR vaccines produced by two private companies, and the 4th and 5th groups were administered with FMD and the combined vaccine (PPR and Sheep-Goat Pox) produced by the same private companies was inoculated simultaneously subcutaneously into different parts of the sheep. As the control group, the 6th group was given FMD, the 7th group was given public PPR, the 8th and 9th groups were given PPR vaccines of two private companies, and the 10th and 11th groups were given PPR vaccines of two private companies. The combined vaccines of the same companies were administered to the group individually. 1 month after vaccination, a booster of the FMD vaccine was given to the groups that received the FMD vaccine. Blood samples were taken from the sheep three times in total: on the day of the first vaccination (day 0), and in the 1st and 2nd months after vaccination.

According to the VNT results performed against the O, A (A/Nep/84 and A/Irn/21) and Asia1 serotypes of the FMD virus in the second sampling after the first vaccination in the groups receiving FMD vaccine, the protective antibody response rate had the highest rate in A (A/Irn/21). was obtained against the serotype. Antibody titers above 75% were detected against serotype A (A/Irn/21) in the 3rd, 4th, 5th and 6th groups, and against serotype A (A/Nep/84) in the 6th group. In the third sampling after the second vaccination, antibody titers above 75% were detected in all groups against serotypes O (O/Tur/07) and A (A/Irn/21). Antibody titers above 75% were reached in all groups except group 2 against serotype A (A/Nep/84) and groups 2 and 6 against serotype Asia1/Tur/15.

It was determined that 100% of the sheep in all groups where PPR and PPR+SGP combined vaccine were administered together with the foot-and-mouth vaccine developed an antibody response to the PPR vaccine. According to these data, it was seen that simultaneous vaccinations did not negatively affect the immune response to the PPR vaccine. Low levels of antibody titers against sheep-goat pox vaccine were found in the groups vaccinated simultaneously with the FMD and PPR+SGP combined vaccine.

It was determined that FMD+PPR and FMD+Combined (PPR+SGP) simultaneous vaccinations did not have a negative effect on the antibody response to the FMD vaccine, on the contrary, the antibody response obtained against the FMD vaccine in simultaneous applications provided higher protection than the antibody response obtained against the FMD vaccine alone.

Keywords: Foot and Mouth Disease, PPR, Sheep-Goat Pox Disease, Simultaneous, Vaccine



İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vii
Önsöz	ix
Simgeler ve Kısaltmalar	xi
Şekiller	xiv
Çizelgeler	xv

1. GİRİŞ	1
1.1. Şap Hastalığı	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Etiyoloji	2
1.1.3. Epidemiyoloji	4
1.1.4. Patogenez	6
1.1.5. Klinik Bulgular	7
1.1.6. Ayırıcı Teşhis	8
1.1.7. Teşhis	9
1.1.7.1. Virolojik Teşhis	9
1.1.7.2. Serolojik Teşhis	10
1.1.8. İmmunite	12
1.1.9. Şap Aşıları	13
1.1.10. Kontrol ve Mücadele	15
1.2. Küçük Ruminant Vebası (PPR)	16
1.2.1. Etiyoloji	17
1.2.2. Epidemiyoloji	18
1.2.3. Patogenez	19
1.2.4. Klinik Bulgular	20
1.2.5. Teşhis	20
1.2.6. Bağışıklık	21
1.2.7. Kontrol ve Mücadele	22
1.3. Koyun Çiçeği ve Keçi Çiçeği	23
1.3.1. Etiyoloji	24
1.3.2. Epidemiyoloji	24
1.3.3. Klinik Bulgular ve Patogenez	25
1.3.4. Teşhis	25
1.3.5. İmmunite	26
1.3.6. Kontrol ve Mücadele	26
1.4. PPR ve Koyun-Keçi Çiçeği Kombine Aşıları	27

2. GEREÇ ve YÖNTEM	29
2.1. Gereç	29
2.1.1. Hücre Kültürü	29

2.1.2. Viruslar	29
2.1.3. Aşılar	30
2.1.4. Araştırmada Kullanılan Hayvanlar	30
2.1.5. Örnekleme ve Aşılama Takvimi	32
2.1.6. Liquid Phase Blocking ELISA (LPBE) Reaksiyon Maddeleri	36
2.2. Yöntem	36
2.2.1. Virusların Enfektif Titrelerinin Belirlenmesi	36
2.2.2. Serum Örneklerinin Hazırlanması	36
2.2.3. Şap Aşılaması Sonrası Oluşan Antikor Titre Tayini	37
2.2.3.1. Virus Nötralizasyon Testi (VNT)	37
2.2.3.2. Liquid Phase Blocking ELISA (LPBE)	38
2.2.4. PPR Aşılaması Sonrası Oluşan Antikor Titre Tayini	39
2.2.4.1. Virus Nötralizasyon Testi (VNT)	39
2.2.5. Koyun-Keçi Çiçeği Aşılaması Sonrası Oluşan Antikor Titre Tayini	39
2.2.5.1. Virus Nötralizasyon Testi (VNT)	39
3. BULGULAR	40
3.1. Virusların Enfeksiyöz Güç Tayini	40
3.2. Hayvanlarda Şap Aşılaması Sonrası Oluşan Antikor Titresi	42
3.2.1. Virus Nötralizasyon Testi (VNT)	42
3.2.2. Liquid Phase Blocking ELISA (LPBE)	46
3.3. PPR Aşısına Karşı Oluşan Nötralizan Antikorların Belirlenmesi	60
3.3.1. Virus Nötralizasyon Testi (VNT)	60
3.4. Koyun-Keçi Çiçeği Aşısına Karşı Oluşan Nötralizan Antikorların Belirlenmesi	64
4. TARTIŞMA	69
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	79
KAYNAKLAR	81
EKLER	94
Ek-1. Etik Kurul Kararı	94
ÖZGEÇMİŞ	98

ÖNSÖZ

Şap hastalığı, dünyada ve ülkemizde tarım kaynaklı ekonomi üzerinde yıkıcı etkilere sahip bulaşıcı viral bir hastalıktır. Şap virusuna sığır, koyun, keçi ve domuz dahil olmak üzere tüm evcil ve yabani çift tırnaklı hayvanlar duyarlıdır. Picornaviridae ailesi Aphtovirus cinsinde yer alan virusun yedi serotipi (A, O, C, SAT-1, SAT-2, SAT-3 ve Asia1) bulunmaktadır. Her serotipe ait birçok alt tipinin bulunması ve serotipler arası çapraz koruma olmaması hastalıkla mücadeleyi zorlaştırmaktadır. Bulaşma sıklıkla enfekte hayvanlarla temas ve hava yoluyla olmaktadır. Şap hastalığı hayvanlarda ağız, burun, meme ve ayaklarda vezikül oluşumu, ateş ve topallık ile karakterizedir. Koyunlar hastalığı genellikle subklinik ve hafif geçirmelerine rağmen hastalığı yayma risklerinden dolayı epidemiyolojik olarak önemlidir. Afrika ve Asya'nın çoğu bölgesinde endemik olan şap hastalığı ülkemizde de Anadolu'da endemiktir. Trakya bölgesi 2010 yılından itibaren aşılı arılık statüsündedir.

Küçük ruminant vebası (PPR=Peste des Petit Ruminants) ve Koyun-keçi çiçeği, özellikle çoğunluğu küçük aile işletmesi olan koyun ve keçi yetiştiricileri ve bununla beraber ülke ekonomisi için büyük kayıplara yol açabilen diğer iki önemli viral hayvan hastalığıdır. PPR, Paramyxoviridae ailesinde Küçük Ruminant Morbillivirusunun neden olduğu koyun ve keçilerde görülen akut ve bulaşıcı bir hastalıktır. Hastalık ateş, seröz yapıda göz-burun akıntısı, diyare, pnömoni ve mukoz membranlarda eroziv lezyonlarla karakterizedir. Koyun ve keçi çiçeği, koyun ve keçilerin ateş, generalize papul ya da nodül, iç organlarda özellikle akciğerlerde lezyonlarla karakterize ölümcül ve bulaşıcı hastalıklarıdır. Koyun çiçeği ve keçi çiçeği virusu Poxviridae ailesi Capripox cinsinde yer almaktadır.

Bulaşıcı hastalıkların kontrol ve eradikasyonu için kullanılan en etkili ve birincil yöntem aşılamaştır. Araştırma konusu olan Şap, PPR ve Koyun-keçi çiçeği ile mücadelede, her üç hastalık için Türkiye'de güvenli ve etkili aşılar üretilmektedir. Tarım ve Orman Bakanlığı'nın belirlediği yıllık aşılama programı ile düzenli aşılama yapılmaktadır. Çiftlik hayvanlarında eş zamanlı aşılama ve kombine aşı uygulamaları emek ve maliyeti azaltarak aşılama kapsamının genişletilmesine olanak sağlayabilmektedir. Saha şartlarının zorlukları ve hayvanlarda oluşabilecek stres göz önüne alındığında iki ya da daha fazla aşının bir arada uygulanması faydalı olmaktadır.

Yapılan bu çalışmada; inaktif Şap aşısının tek başına, attenüe canlı PPR aşısı ve attenüe canlı PPR+Koyun-Keçi Çiçeği kombine aşıları ile birlikte simultane (koyunların farklı bölgelerine eş zamanlı) uygulanması sonucu oluşan antikor yanıtın karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle yol gösterici olan, sabrını ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. M. Taner KARAOĞLU'na, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aykut ÖZKUL'a, Viroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Feray ALKAN, Prof. Dr. Seval BİLGE-DAĞALP, Prof. Dr. Tuba Çiğdem OĞUZÖĞLU, Doç. Dr. Ayşe Zeynep AKKUTAY-YOLDAR hocalarıma yüksek lisans eğitimime katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Yüksek lisans tez çalışmamda yardım ve katkılarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Halit KANCA ve araştırmanın yapıldığı çiftlik sahibi Zafer YILDIRIM'a, Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü, Viral Aşı Üretim Laboratuvarı'nda görevli Dr. Özden KABAKLI ve Dr. Elvin ÇALIŞKAN'a, İstanbul Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü'nde görevli Doç. Dr. Pelin TUNCER GÖKTUNA, Dr. Serdar UZAR ve Ayşe PARMAKSIZ'a, Şap Enstitüsü'nde görevli çalışma arkadaşlarım Dr. Can ÇOKÇALIŞKAN, Dr. Ünal PARLAK, Dr. Beyhan SAREYYÜPOĞLU, Abdullah ARSLAN, Ayça KÜRKÇÜ, Ergün UZUNLU, Sena İNEL TURGUT, Ömer ŞİŞMAN, M. Kadri YAVUZ ve Banu BAYRİ ÖZBİLGE'ye, Şap Enstitüsü Hücre Bankası Bölümü'nde görevli Dr. Şükran YILMAZ, Hilal PARLAK ve Abdurrahman KURT'a, Teşhis Bölümü'nde görevli Feryal BAKAY, Leyla TOSUN ve Reyhan ALTAN'a, tez çalışmam boyunca Şap Enstitüsü olanaklarını esirgemeyerek destek sunan Şap Enstitüsü Müdürlüğü'ne, son olarak gösterdikleri sabır ve anlayıştan dolayı eşim Tunca UZUN ve oğlum Ege UZUN'a sevgi ve minnetle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Şap virusu A serotipi
Ab	Antikor
BEI	İkili etilenimin
BHK-21	<i>Baby Hamster Kidney</i> devamlı hücre hattı
BVD-MD	Sığırların viral diyaresi-mukoza hastalığı
C	Şap virusu C serotipi
CD4 ⁺	Yardımcı T hücresi
CD8 ⁺	Sitotoksik T hücresi
C-ELISA	Yarışmalı ELISA
CO ₂	Karbondioksit
CPE	Sitopatolojik etki
DC	Dendritik hücreler
DIVA	<i>Differentiating Infected from Vaccinated Animals</i>
DKID ₅₀	Doku kültürü enfektif doz 50
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Minimal Essential Medium</i>
DNA	Deoksiribonükleik asit
EITB	<i>Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EPP	Beklenen koruma yüzdesi (<i>Expected percentage of protection</i>)
F	Füzyon proteini
FDS	Fötal dana serumu
FMDV	Şap virusu (<i>Foot and mouth disease virus</i>)
γδ T	Gamma delta T lenfositleri
GMEM	<i>Glasgow Minimum Essential Medium</i>
GTP	Keçi çiçeği (<i>Goatpox</i>)

H	Hemaglutinin proteini
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
H ₂ SO ₄	Sülfirik asit
HRPO	<i>Horseradish peroksidase</i>
IBR	Enfeksiyöz sığır rinotrakeitis
IBRS-2	Domuz böbrek hücre hattı
ICTV	<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
IFN α	Alfa interferon
IFN β	Beta interferon
IFN- γ	Gamma interferon
IgA	İmmunoglobulin A
IgG	İmmunoglobulin G
IgM	İmmunoglobulin M
IL	İnterlökin
IRES	İnternal ribozom giriş bölgesi
KKÇ	Koyun keçi çiçeği
KRMV	Küçük Ruminant Morbillivirus
L	Polimeraz proteini
LPBE	Likit Faz Bloklayıcı ELISA
Lpro	L proteini
LSD	Sığırların yumrulu deri hastalığı
M	Matriks proteinin
MHC	Temel doku uygunluğu kompleksi (<i>Major histocompatibility complex</i>)
μ l	Mikrolitre
ml	Mililitre
N	Nükleokapsid proteini
NK	Doğal öldürücü hücreler
NSP	Yapısal olmayan Proteinler

O	Şap virusu O serotipi
OD	Optik dansite
OIE	<i>Office International des Epizooties</i>
P	Fosfoprotein
PBS	Fosfat tampon çözeltisi
PD ₅₀	%50 koruyucu doz
PGP	<i>Protection against generalised foot infection</i>
PPR	Küçük ruminant vebası (<i>peste des petits ruminants</i>)
qRT-PCR	Gerçek zamanlı reverz transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
RGD	Arjinin, glisin ve aspartik asit içeren amino asit dizisi
RNA	Ribonükleik asit
RP	Sığır vebası (<i>Rinderpest</i>)
RT-PCR	Reverz transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
SAT	<i>South African Territories</i>
SC	Subkutan
SLAM	Sinyal oluşturan lenfosit aktivasyon molekül reseptörü
SN ₅₀	Serum nötralizasyon 50
SP	Yapısal Proteinler
SPCE	Katı Faz Yarışmalı ELISA
SPP	Koyun çiçeği (<i>Sheeppox</i>)
UTR	Kodlanmayan Bölge
Vero	Afrika Yeşil Maymun Böbrek Hücre Kültürü
VNT	Virus Nötralizasyon Testi
VP	Viral Protein
WOAH	Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Şap virusunun ve viral genomun yapısı	3
Şekil 1.2. Şap virusu serotiplerine göre ayrılan coğrafi havuzlar	6
Şekil 1.3. Küçük ruminant morbillivirus genom şeması	18
Şekil 3.1. BHK-21 An31 Hücre Kontrol Gözü (10X10) (Olympus, Japan)	41
Şekil 3.2. Şap virusunun BHK-21 An31 hücre kültüründe 3. gün oluşturduğu CPE (10X10)	41
Şekil 3.3. VERO Hücre Kültürü, hücre kontrol (10X10)	42
Şekil 3.4. VERO Hücre Kültüründe Koyun Çiçeği Virusunun 7. günde oluşturduğu CPE (10X10)	42
Şekil 3.5. Kristal viole ile 72 saat sonra boyanan VNT kontrol pleyti	43
Şekil 3.6. Kristal viole ile 72 saat sonra boyanan VNT test serumları pleyti	43
Şekil 3.7. LPB ELISA test pleyti	46
Şekil 3.8. Şap aşısı yapılan grupların şap virusu O/TUR/07'ye karşı VNT antikor titre ortalaması	56
Şekil 3.9. Şap aşısı yapılan grupların şap virusu A/NEP/84'e karşı VNT antikor titre ortalaması	57
Şekil 3.10. Şap aşısı yapılan grupların şap virusu A/IRN/21'e karşı VNT antikor titre ortalaması	58
Şekil 3.11. Şap aşısı yapılan grupların şap virusu Asia1/TUR/15'e karşı VNT antikor ortalaması	59

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Tarım ve Orman Bakanlığının simultane aşı önerisi	16
Çizelge 2.1. Araştırma grupları ve gruplara uygulanan aşılar	31
Çizelge 2.2. Koyunların örnekleme-aşılama tarihi ve yaş tablosu	33
Çizelge 3.1. Virusların enfektif titreleri (DKID ₅₀)	40
Çizelge 3.2. Birinci ve ikinci şap aşısı sonrası VNT yüzdeleri	45
Çizelge 3.3. Her grupta Şap aşısına karşı oluşan koruyucu antikor oranı	45
Çizelge 3.4. Birinci ve ikinci şap aşısı sonrası LPBE %'leri	47
Çizelge 3.5. Birinci örnekleme serumlarının (1. aşılama öncesi) VNT ve LPBE Sonuçları	48
Çizelge 3.6. İkinci örnekleme serumlarının (aşılama sonrası 1. ay) VNT ve LPBE Sonuçları	51
Çizelge 3.7. Üçüncü örnekleme serumlarının (aşılama sonrası 2. ay) VNT ve LPBE Sonuçları	54
Çizelge 3.8. PPR VNT sonuçları	61
Çizelge 3.9. Koyun-keçi çiçeği VNT sonuçları	65

1. GİRİŞ

1.1. Şap Hastalığı

1.1.1. Tanım

Şap hastalığı evcil ve yabani çift tırnaklı hayvanlarda görülen akut seyirli, ağız, ayak ve meme başlarında oluşan veziküllerle karakterize çok bulaşıcı viral bir hastalıktır. Şap virusu ile enfekte hayvanlarda mortalite düşük olmasına rağmen genç hayvanlarda miyokarditise bağlı olarak ölümler görülebilir (Thomson vd., 2003). Enfekte hayvanlarda yem alımının azalması sonucu kilo kaybı, meme başlarındaki hasardan dolayı süt veriminde azalma ve mastitis olasılığının artması, ayaklarda oluşan yaralara bağlı topallık verim düşüklüğüne yol açmaktadır. Geniş coğrafi dağılıma sahip olması, viral serotipler arası ve serotip içi çeşitliliğin fazlalığı, virusun hastalık yapma gücünün yüksek olması, hastalıkla mücadeleyi zorlaştıran ve ekonomik açıdan önemli kılan faktörlerdir (Knight-Jones ve Rushton, 2013; Ludi vd., 2014; Tuncer-Göktuna vd., 2021). Şap hastalığı Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (Office International des Epizooties - OIE) tarafından bildirimi zorunlu hastalıklar listesinde yer almaktadır. Şap hastalığı tarımsal faaliyetlerin yoğun olduğu ülkelerde, ülke içi ve uluslararası hayvan ve hayvansal ürün ticaretinin kısıtlanmasına ve bunun sonucunda ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır.

Çoğu yazara göre şap hastalığının ilk tanımı 1546 yılında yaşanan bir salgında Hieronymous Fracastorius tarafından yapılmıştır (Fracastorius, 1546). Sonraki yüzyıllarda büyük salgınlara sebep olan hastalığın etkeni ise Robert Koch'un eski iki öğrencisi Friedrich Loeffler ve Paul Frosch tarafından keşfedilmiştir. F. Loeffler ve P. Frosch enfekte hayvanlarda oluşan vezikül sıvılarından aldıkları örnekleri filtreden geçirerek antitoksin elde etmeyi amaçlamışlardı. Filtreden geçirdikleri sıvıyı hayvanlara uyguladıklarında aynı semptomları gördüler ve etkenin mikroskopta tanımlanamayan, bilinen en küçük bakterileri bile geçirmeyen filtreden geçebilecek kadar küçük olduğunu belirten bir rapor hazırladılar (Loeffler ve Frosch, 1898). Bu da hayvanlarda viral hastalıkların ilk tanımını oluşturdu. İlerleyen yıllarda hastalığı incelemek için uygun deney hayvanı modeli bulunamadığından şap

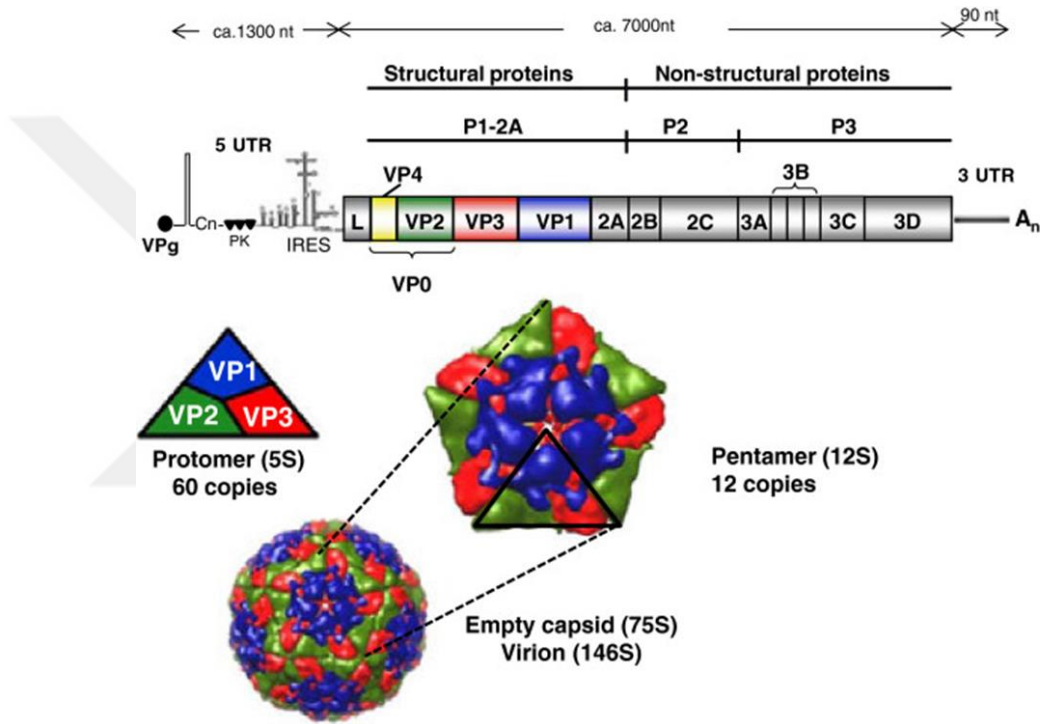
virüsü üzerine araştırmalar yeterince yapılamadı. 1920'de Waldmann ve Pape, kobayların ayak tabanına şap virusunun intradermal enjeksiyonuyla kobayların hastalığa duyarlı olduklarını göstermeyi başardılar (Mahy, 2005).

1.1.2. Etiyoloji

Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi (ICTV) kayıtlarına göre şap hastalığına neden olan virus; *Picornavirales* takımı, *Picornaviridae* ailesi, *Caphthovirinae* alt ailesi, *Aphthovirus* cinsinde sınıflandırılmaktadır. *Aphthovirus* cinsinde şap hastalığı virüsü ve sonradan bu cinse eklenen *Equine rhinitis A*, *Bovine rhinitis B*, *Bovine rhinitis A* virüsleri ile birlikte 4 tür bulunmaktadır (ICTV, 2023a).

şap hastalığı virüsü zarfsız, ikosahedral yapıda ve yaklaşık 25 nm çapındadır. İkosahedral yapıdaki viral kapsid içinde yaklaşık 8400 nükleotidden oluşan pozitif polariteli, tek sarmallı RNA genomu mevcuttur. Viral kapsid kapsomerlerin 60 kopyasından oluşmaktadır. Her kapsomer 4 yapısal polipeptitten oluşur. Bunlardan VP1(1D), VP2(1B) ve VP3(1C) kapsidin dış yüzeyinde yer alırken VP4(1A) iç yüzeyinde yer alır. şap virüsü genomunun yapısal ve yapısal olmayan protein isimlendirmeleri Rueckert ve Wimmer tarafından yapılmıştır (Rueckert ve Wimmer, 1984). Viral RNA 5' kodlanmayan bölge (5' UTR), uzun bir açık okuma erevesi (ORF) ve 3' kodlanmayan bölge (3' UTR) olarak 3 ayrı parçadan oluşur (Sobrin vd., 2001). 5' UTR kısmı yaklaşık 1300 nükleotid içerir ve virus translasyonu ve RNA replikasyonunda görev alan beş fonksiyonel elemente ayrılır. VPg (3B) proteini viral genomun 5' ucuna kovalent bağ ile bağlıdır. Devamında S-fragmenti, Poly (C), bir dizi pseudodüğüm yapısı, RNA replikasyonunun başlamasında rol alan cis-aracılı replikasyon elemanı (cre) ve internal ribozom giriş bölgesi (IRES) bulunur. IRES yaklaşık 450 nükleotidden oluşur ve viral protein sentezinin başlatılmasından sorumludur. Daha sonra kodlanan kısım L proteini (Lpro) ile başlar ve VP4, VP2, VP3, VP1, 2A yapısal proteinlerini kodlayan P1-2A bölgesi, devamında yapısal olmayan P2 (2B ve 2C) ve P3 (3A, 3B, 3C ve 3D) bölgeleri bulunur. Sonunda 3'UTR kısmı ile viral genom sonlanır (Grubman ve Baxt, 2004). Virus, VP1'in yüzeye maruz kalan GH döngüsünde görüntülenen yüksek oranda korunmuş (Arg-Gly-Asp) RGD motifi yoluyla integrinlere bağlanarak enfeksiyonu başlatır (Monaghan vd., 2005; O'Donnell vd., 2009). Sığır ve koyunlarda esas olarak epitel hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edilen $\alpha_v\beta_6$ integrinlerine bağlanır (O'Donnell vd., 2009). şap virüsleri doğal konakçıda integrin reseptörleri ile klatrin aracılı endositozisi, hücre költürüne adapte virüsler ise heparan sülfat reseptörleri ile kaveola aracılı endositozisi kullanırlar. Viral kapsid açıldıktan sonra viral genom hücre sitoplazmasına salınır.

Yapısal protein P1'in bölünmesi ile şekillenen üç polipeptit, VP0 (VP4 ve VP2'nin öncüsü), VP1 ve VP3 protomerlerini oluşturur. Beş protomer birleşerek bir pentameri ve on iki pentamer yeni sentezlenen RNA molekülünü içine alarak bir virus parçacığını oluşturur. Şap virusu kapsidleri, picornaviridae ailesinin klasik yapısal organizasyonuna sahiptir. Viral genomun replikasyonu ve translasyonu enfekte hücrelerin sitoplazmasında gerçekleşir ve bu biyokimyasal süreçler hücre membranı ile ilişkilidir (Sobrino vd., 2001). Şekil 1.1.'de Şap virusunun ve viral genomun yapısı gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Şap virusunun ve viral genomun yapısı (Jamal ve Belsham, 2013)

Şap virusu, yedi farklı serotipe sahiptir. İlk olarak (Vallee ve Carre, 1922) tarafından keşfedilen O ve A serotipleri, Fransa kökenli şap virusu ile enfekte olmuş ve iyileşmiş sığırların Almanya kökenli enfekte hayvanlarla biraraya geldiklerinde yeniden enfekte olduklarını görmeleri ile belirlenmiştir. Serotiplere çıktıkları bölgeye göre Fransa'nın Oise bölgesi için O, Almanya (Allemagne) için A ismini verdiler. 1926 yılında ise Almanya'da Waldmann ve Trautwein'in çalışmaları ile üçüncü olarak C serotipi tanımlandı (Waldmann ve Trautwein, 1926). Yaklaşık 30 yıl sonra Güney Afrika kökenli salgınlardan toplanan numunelerde virusun üç yeni serotipi daha ortaya çıktı. Bu serotiplere de Southern African Territories 1, 2 ve 3 isimleri verildi. Yedinci serotip olan Asia-1 ise 1954 yılında Pakistan'da

bir mandadan alınan numunede tespit edilerek tanımlanmıştır (Brooksby, 1958). Serotipler arası çapraz bağışıklık olmamakla birlikte her serotip kendi içerisinde alt tiplere ayrılır. Alt tipler kısmi olarak çapraz bağışıklık gösterebilmektedir (Domingo vd., 2002). O ve A serotipleri geniş coğrafi dağılıma sahiptir. Kaydedilen salgınların % 70'i O serotipi kaynaklıdır. A serotipinin ise antijenik çeşitliliği daha fazladır. Eskilerin değişmesi ve yeni suşların periyodik olarak ortaya çıkması ile dolaşımdaki virus havuzunda sürekli bir evrimsel çeşitlilik söz konusudur (Paton vd., 2019; Samuel ve Knowles, 2001).

Şap hastalığı virusları arasında konakçı spesifikliği ve virulans açısından farklılıklar bulunmasına rağmen, tüm serotipler benzer bir hastalığa neden olur. Viral genomun dizilimi, özellikle değişken VP1'i kodlayan dizilerin benzerliğine dayanarak, yeni şap virusu soylarının ortaya çıkması ve yayılmasını izlemek için kullanılır. Bu veriler, coğrafi ayrımla birlikte serotiplerin coğrafi topotiplere bölünmesinin temelini oluşturur. C serotipi en son 2004 yılında Kenya'da bir salgından izole edilmiştir. 2004 yılından sonra küresel olarak bu serotip raporlanmamıştır (Knowles vd., 2016; Knowles ve Samuel, 2003; Paton vd., 2021).

Şap hastalığı virusunun dayanıklılığı, bulunduğu ortamın pH, bağıl nem ve sıcaklığına bağlı olarak değişir (Alexandersen vd., 2003c) Yapılan çalışmalarda düşük sıcaklıkta (-6°C) düşük bağıl nemin, yüksek sıcaklıkta (37 °C) ise yüksek bağıl nemin virusun hayatta kalma olasılığını arttırdığı düşünülmektedir (Mielke ve Garabed, 2020). Virusun düşük sıcaklıkta hayatta kalma süresinin uzadığı organik maddelerin olduğu ortamın bu süreyi daha da uzattığı bilinmektedir (Bøtner ve Belsham, 2012). Şap hastalığı virusu 6'dan düşük ve 9'dan yüksek pH koşullarında hızla inaktive olur. Dezenfektan olarak %2'lik sodyum hidroksit, %4'lük sodyum karbonat, % 0,2'lik sitrik asit, %2'lik asetik asit, %2'lik sodyum hipoklorit kullanılır. Virus kuaterner amonyum bileşikleri ve alkol bazlı dezenfektanlara karşı dayanıklıdır (Harada vd., 2015).

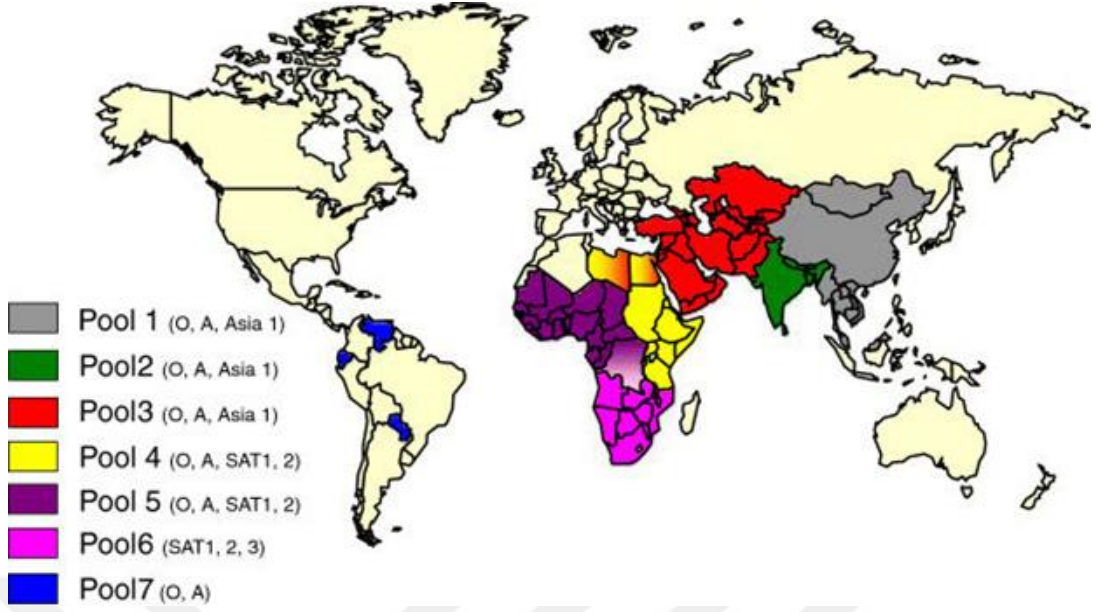
1.1.3. Epidemiyoloji

Hastalığın epidemiyolojisinde en büyük öneme sahip olan konakçılar; hastalığa doğal olarak duyarlı olan sığır, domuz, koyun, keçi ve mandadır. Belirli koşullarda hastalığı yayma potansiyeli bulunan geyik, deve, lama, alpaka ve Hint fili gibi hayvanlar ise çiftlik ortamında ya da hayvanat bahçelerinde tutulma durumunda çiftlik hayvanlarına hastalığı bulaştırma risklerinden dolayı önem taşımaktadır. Bir de deneysel koşullarda enfeksiyona duyarlı olabilen hayvanlar bulunmaktadır. Fare, kobay, tavşanın yanı sıra kedi, köpek, vizon, maymun, yılan, kuşlar, tavuklar ve embriyolu tavuk yumurtası deneysel olarak enfekte edilmiştir. Bu türlerde

enfeksiyon gelişebilir ancak saha koşullarında doğal konakçılara bulaştırma olasılığı bulunmamaktadır (Alexandersen ve Mowat, 2005).

Şap hastalığı virusunun çoğunlukla enfekte hayvanların, sekret ve ekskretleriyle veya kontamine gıda ürünleriyle doğrudan veya dolaylı temas yoluyla yayıldığı kabul edilmektedir. Virusun yayılımında en etkin rol damlacık veya aerosollerin enfekte hayvanlardan duyarlı hayvanlara mekanik transferiyle gerçekleşen doğrudan temastır. Duyarlı hayvanların doku bütünlüğü bozulmuş deri ya da mukozaları ile de virus geçişi etkilidir. Dolaylı yoldan bulaşmada kontamine yüzeyler, taşıma araçları, sağım makineleri ve hayvanlarla ilgilenen personelin teması, kontamine yem ve sütün tüketilmesi, kontamine sperma ile suni tohumlama etkindir. Domuzlar hava yolu ile bulaşmada sığır ve koyuna göre daha az duyarlıdır. Kontamine yiyecekleri tüketerek ya da enfekte hayvana direkt temas ederek hastalanırlar. Bununla beraber domuzlar aerosol yolla sığır ve koyundan daha fazla virus saçarlar. Şap hastalığı virusunun hava yoluyla yayılmasında belirli iklim ve epidemiyolojik koşulların eş zamanlı oluşması da virusun çok uzak mesafelere taşınmasına imkan tanıyabilmektedir (Alexandersen vd., 2003b; A. I. Donaldson ve Alexandersen, 2002).

Şap hastalığı, Afrika, Asya ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde endemiktir. Hastalık Grönland, İzlanda, Yeni Zelanda ve Okyanusya'nın küçük adaları dışında dünyanın çoğu bölgesinde görülmüştür (Samuel ve Knowles, 2001). Küresel olarak şap hastalığı aynı ya da farklı serotipler içeren yedi virus havuzuna ayrılmıştır (Rweyemamu vd., 2008). Şekil 1.2.'de coğrafi havuzlar gösterilmiştir.



Şekil 1.2. Şap virusu serotiplerine göre ayrılan coğrafi havuzlar (Jamal ve Belsham, 2013)

Coğrafi olarak 3. havuzda yer alan Türkiye’de Trakya bölgesi 2010 yılından itibaren aşıli arılık statüsündedir. Anadolu’da ise Şap hastalığı hala endemiktir. Asia1 serotipi 2015, A serotipi ise 2018 yılından bu yana sahada gözlemlenmemiştir (EuFMD, 2020; Tuncer-Göktuna vd., 2021). 2023 yılının Mart ayında egzotik suş olarak kökeni Doğu Afrika olan SAT-2 serotipi Iğdır ili Tuzluca ilçesinde tespit edilmiş, virusun yayılımını önlemek amacıyla hayvan pazarları kapatılarak, hayvan hareketleri durdurulmuştur. Şap Enstitüsü tarafından SAT-2 suşu eklenerek üretilen Şap aşısının sahaya dağıtımı yapılmıştır. Mart 2023’te, SAT-2 serotipi kaynaklı 58 salgın rapor edilmiştir. Nisan, Mayıs, Haziran aylarında ise 49 SAT-2 serotipi, 59 ise O serotipi kaynaklı salgın raporlanmıştır (FAO, 2023).

1.1.4. Patogenez

Hastalığın inkubasyon süresi maruz kalan virusun doz ve suşuna, bulaşma yoluna, hayvan türüne ve yetiştirme koşullarına göre değişebilir. Düşük dozda virusa maruziyet inkubasyon süresinin uzaması ile sonuçlanır. Sürüdeki ilk vakanın inkubasyon süresi uzun olabilir. Enfekte hayvanların sayısı arttıkça bu süre kısalmaktadır. Hava yoluyla yayılmada çiftlikten çiftliğe geçişte inkubasyon süresi 4-14 gün, çiftlik içi yayılmada ise 2-14 gün arasında değişmektedir. Aynı sürüde inkubasyon süresi çoğunlukla 2-6 gündür. Farklı koşullarda bu süre 1-14 gün arasında olabilmektedir. Çiftlikte bulunan hayvan sayısı ve bulundukları ortamın havalandırma durumu inkubasyon süresini etkilemektedir (Alexandersen vd., 2003c).

Şap hastalığı virusunun vücuda girerek çoğaldığı ilk bölgenin yaralanma ile bütünlüğü bozulan doku ya da deri girişi dışında farengeal bölgedeki epitel hücreleri olduğu bildirilmektedir. Yumuşak damağın dorsal yüzeyi, damağın hemen üzerindeki farenks çatısı ve özellikle koyunlarda tonsiller primer enfeksiyonda önemlidir. Virus vireminin başlamasından 1-3 gün öncesinde farenkste tespit edilmiştir (Stenfelt vd., 2019). Ağız boşluğunun büyük bir kısmı keratinize çok katmanlı yassı epitel ile kaplıdır ancak dorsal yumuşak damak, farenks çatısı ve tonsillerin bir kısmı, özel bir keratinize olmayan, tabakalı yassı epitel ile kaplıdır. Bu nedenle sağlam keratinize epitelin aksine, yüzeyde açıkta canlı hücreler bulunur ve doğru reseptörlerin ($\alpha\beta 6$, $\alpha\beta 3$, $\alpha\beta 5$, $\alpha\beta 1$ integrinleri) mevcut olması durumunda virus girişi gerçekleşir (Alexandersen ve Mowat, 2005; Jackson vd., 2003). Viral replikasyon, virusa maruz kaldıktan 2 ya da 3 gün sonra en üst seviyeye ulaşır. Bölgesel lenf düğümleri ile kan dolaşımına karışarak 4-5 gün sonra viremi döneminde sekonder bölgeler olan deriye (meme bezi ve ayak dahil), ağıza (dil dahil) ve genç hayvanlarda miyokardiyuma ulaşarak çoğalır (Alexandersen vd., 2003c).

Klinik belirtilerin görülmesinden 3-5 gün sonra konakçıda antikor tespit edilebilir. Şap hastalığı virusuna karşı bağışıklık dolaşımdaki antikorlar ile sağlanır. Persiste enfeksiyon gelişen ruminantlar dışında antikorlar virusu temizlemek için yeterlidir. Enfeksiyondan en az 28 gün geçtikten sonra farenkste virus izole edilen hayvanlar taşıyıcı olarak tanımlanmıştır. Taşıyıcılığın maksimum süresi; sığırlarda 3,5 yıl, koyunlarda 9 ay, keçilerde 4 ay ve Afrika mandasında 5 yıl olarak bilinmektedir (Alexandersen vd., 2002).

1.1.5. Klinik Bulgular

Hastalığın erken fazı olan prodromal dönemde, karakteristik lezyonlar görülmeden önce hayvanlarda durgunluk, ateş, süt veriminde düşüş, lezyon oluşacak bölgelerde sıcaklık ve ağrı görülür. Lezyonlar başta beyaz alanlar olarak görülür, sonrasında içi sıvı dolu veziküllere dönüşür. Sıklıkla ağız, burun, meme başı ve ayaklarda koroner bant ve tırnakarası deride oluşur. Sığırlarda en belirgin klinik belirtiler iplik şeklinde akan salya, ağız lezyonları ve topallıktır. Koyun ve keçilerde klinik görünüm sığırlara göre daha hafiftir ve hızlı iyileşen yüzeysel lezyonlarla karakterize olduğundan gözden kaçabilir. Topallık koyun ve keçilerde fark edilmesi zor olmasına rağmen en önemli bulgudur ve sürü dikkatli incelendiğinde fark edilebilir. Koyunlarda dilde oluşan veziküller genellikle dil yüzey epitelinin inceliğinden yırtılıp iyileşmesi kısa bir sürede gerçekleşir (Alexandersen ve Mowat, 2005).

Lezyonların oluşup iyileşme süreci yaklaşık 10 gün sürer. Veziküller yırtılarak serofibrinöz bir eksudatla kaplanır, sonrasında epitel yenilenir. Ancak özellikle ayaklar ve memede gelişen sekonder enfeksiyonlar sebebiyle iyileşme süresi uzayabilir. Lezyon yaş tayini hastalığın epidemiyolojisi ve kontrolünde önemli bir bulgudur. Lezyonların günlük gelişim aşamalarını şöyle sıralayabiliriz:

1. gün: Epitelin beyazlaşması ve ardından sıvı dolu kesecik oluşumu,
2. gün: Yeni yırtılan, kenarları net ve fibrin birikimi yok,
3. gün: Fibrin oluşumu başlar. Lezyonlar keskin sınırlarını ve parlak kırmızı rengini kaybetmeye başlamıştır.
4. gün: Önemli miktarda fibrin birikimi meydana gelmiştir ve lezyonun çevresinde epitelyumun yeniden büyümesi belirgindir.
5. gün: Geniş skar dokusu ve iyileşme oluşmuştur. Bir miktar fibrin birikimi hala mevcuttur.
7. gün: Yeni epitel kaplanmıştır, ancak kenarlara doğru daha kalındır.

Yetişkinlerde mortalite düşüktür ancak genç hayvanlarda (buzağı, kuzu ve domuz yavrusu) akut miyokarditis sebebiyle yüksek olabilir. Bu vakalarda kalpte beyaz ve grimsi alanlar kaplan postu görünümünü andırır. Ölüm genellikle veziküler lezyonların gelişmesinden önce gerçekleştiği için virus saçılımı çok az olur ya da olmayabilir. Özellikle gebe koyunlarda atık ve fetal mumifikasyon görülebilir (Donaldson, 2004; Gulbahar vd., 2007; Ryan vd., 2007).

1.1.6. Ayırıcı Teşhis

Şap hastalığının klinik belirtileri veziküler stomatitis, domuzların veziküler egzantem'i ve domuzların veziküler hastalığı gibi diğer veziküler hastalıklardan ayırt edilemez. Bu nedenle tanı için laboratuvar yöntemleri gereklidir. Ayırıcı tanıda; sığır vebası, sığırların viral diyaresi-mukoza hastalığı (BVD-MD), IBR, mavidil, epizootik hemoraji hastalığı, sığır mamillitis, sığır papular stomatitis, bulaşıcı ektima, malignant kataral fever ve enfeksiyöz olmayan etkenler (travma, kimyasal yanık) dikkat edilmesi gereken diğer hastalıklardır (OIE, 2021).

1.1.7. Teşhis

1.1.7.1. Virolojik Teşhis

Şap virusunun oldukça bulaşıcı olması ve çok hızlı yayılması sebebiyle oluşabilecek bir salgının önüne geçebilmek için enfeksiyonun erken tespiti yapılmalıdır. Klinik vakaları doğrulamak için laboratuvar tanısının yapılması gerekmektedir. Aynı zamanda salgına sebep olan virus serotipi klinik bulgulara dayanarak belirlenemez (Jamal ve Belsham, 2013). Enfeksiyonun akut fazında virus birçok dokuda, sekret ve ekskretlerde kısa süreliğine mevcut olabilir, ancak virusun tespiti için en önemli örnekler tipik olarak;

- veziküler sıvı ya da vezikül epiteli (yeni oluşmuş lezyonlardan, klinik belirtilerin başlamasından sonraki 3. güne kadar)
- kan (erken evre vakalardan)
- özofagofaringeal sıvı (probang numunesi)
- nazal ya da bukkal swab

Laboratuvar tanısının doğru bir şekilde yapılabilmesi için örnekler uygun zamanda, yeterli miktarda alınmalı ve aynı zamanda uygun koşullarda muhafaza edilerek gönderilmelidir. Bunun için yeni oluşmuş vezikülden (dil, yanak mukozası, ayaklar), hayvana sakınleştirici yapılarak en az 1 g (2 cm²) epitel dokusu ve eşit miktarda 0,04 M PBS (pH: 7,2-7,6) gliserol karışımı içine alınarak taşıma kabına yerleştirilmelidir. Genç hayvanlarda ölüm gerçekleşmişse kalp kası gönderilebilir (OIE Terrestrial Manual, 2022).

Şap virusunu çoğaltmak ve izole edebilmek için gelen epitel havan ya da blender yardımıyla parçalanır ve santrifüj edilir. Sonrasında 0,22 µm por çaplı filtrelerden süzülür ve hücre kültürüne inokule edilir. Primer hücre kültürleri (sığır tiroit hücre kültürü) ya da sürekli hücre hatları kullanılır. Primer hücre kültürünün üretimi zahmetli ve zaman alıcı olduğundan BHK-21 ve IBRS-2 gibi hücre hatları daha sık kullanılmaktadır. Kullanılan bir diğer hücre hattı olan LFBK'nın da (fötal sığır böbrek hücresi) birçok şap virusu serotipine duyarlı olduğu gösterilmiştir (Swaney, 1988). Gelen numunede virus miktarı düşükse virus varlığını göstermek zaman alabilir. Virusun kullanılan hücre kültürüne adapte olması gerekebilir. Bu sebeplerden dolayı numuneyi ikinci bir teste almak gereklidir (Jamal ve Belsham, 2013).

Komplement fiksasyon testi 1970'lere kadar şap hastalığının teşhis ve tiplendirilmesinde kullanılmıştır. Ancak düşük hassasiyet ve sonuçların yorumlanmasındaki zorluklar nedeniyle bazı endemik bölgeler dışında uygulanmamaktadır. Antijen tespiti virusun

tanımlanması için şu an kullanılan en yaygın yöntem indirekt sandviç ELISA testidir. Bu testte inaktif 146S virus partikülüne karşı geliştirilmiş serotip spesifik tavşan ve kobay poliklonal ya da monoklonal antiserumu kullanılmaktadır. Bu testin dezavantajları ise numunelerdeki virus miktarı yetersizse (swab, kan, probang gibi) testin duyarlılığı düşük olabilmektedir. Bu yüzden ELISA ile test etmeden önce hücre kültüründe virus çoğaltılmalıdır (Ferris vd., 2011; Roeder ve Le blanc smith, 1987). Hastalığı erken teşhis edebilmek için sahada kullanım kolaylığı olan monoklonal antikor temelli şap virusunun yedi serotipini de tanıyabilen ancak serotip tayini yapmayan bir yanak akış cihazı da (LFD) geliştirilmiştir (Ferris vd., 2009).

RT-PCR testi şap hastalığının tanısı ve tiplendirmede kullanılan güvenilir, hassas ve hızlı bir metottur. Tüm serotiplerin tespiti için evrensel primerler tasarlanmıştır (Callens ve De Clercq, 1997). RT-PCR'ın duyarlılığını arttırmak için birden fazla primer içeren multipleks analizler de geliştirilmiştir (Bao vd., 2008). Son zamanlarda kullanılan gerçek zamanlı ve kantitatif qRT-PCR yöntemleri geliştirilmiştir. Kontaminasyon riskinin olmaması ve jel işlemi gerektirmemesi gibi avantajları vardır. qRT-PCR tekniği hızlı ve doğru tespitle sonuçlanma ve numunelerden nükleik asit ekstraksiyonuna ve kurulumuna yönelik robotik yöntemlerle birleştirilmesiyle daha da geliştirilmiştir.

1.1.7.2. Serolojik Teşhis

Şap hastalığında serolojik teşhis metotlarının uygulama amaçlarını şu şekilde sıralayabiliriz:

- Şap hastalığı şüphesi olan vakaları araştırmak ve enfeksiyonun yaygınlığını ölçmek,
- Şap hastalığından arı olma durumunu kanıtlamak,
- Sürü bağışıklığının değerlendirilmesi (aşılama sonrası izleme) ve aşı eşleştirme,
- İthalat veya ihracat öncesinde (ticari amaç) bireysel hayvanları sertifikalandırmak.

Serolojik testler ile virus kapsidini oluşturan viral yapısal proteinler (SP) ve hücre içi virus replikasyonunda rol oynayan viral yapısal olmayan proteinlere (NSP) yönelik antikorlar tespit edilir. SP antikorları nispeten serotip spesifiktir ve enfeksiyon ya da aşılama sonrası oluşarak koruyucu bağışıklık sağlar. SP antikorları NSP antikorlarından önce ortaya çıkar. NSP antikorları ise tüm serotiplere yönelik epitoplara tanır ve koruyucu olmayan antikorlardır (OIE Terrestrial Manual, 2022). SP antikorları enfeksiyondan sonra yıllarca aşılama sonrası ise yaklaşık 6 aya kadar varlığını sürdürebilir, ancak bu süre birden fazla aşı dozundan sonra uzamaktadır (Doel, 2005).

Yapısal proteinlere karşı oluşan antikor yanıtı ölçmek için kullanılan testler; virus nötralizasyon testi (VNT) (Golding vd., 1976), katı faz yarışmalı ELISA (SPCE) (Paiba vd., 2004) ve Likit Faz Bloklayıcı ELISA (LPBE) (Hamblin vd., 1986)'dır. Belirli bir serotipin farklı suşları tarafından ortaya çıkan SP antikorları, değişken ölçüde çapraz reaksiyona girer. Bu durum birden fazla virus serotipinin dolaştığı alanlarda kullanıldığında tek bir serotip testinin özgüllüğünü azaltacaktır. Bu nedenle SP testlerinin hassasiyeti, test virusu ile aşı virusu veya test edilen antikorları ortaya çıkaran saha virusu arasındaki antijenik eşleşmeden etkilenir. SP testleri ne kadar çapraz reaktivite oluştuğunu ölçerek aşı suşları ile saha suşları arasındaki antijenik eşleşmeyi belirlemek için aşı suş seçimine yardımcı olarak kullanılabilir (Lloyd-Jones vd., 2017). Testlerde kullanılacak serotip ve suş seçimi hangi virus suşunun dolaşımında olduğuna veya aşılar dahil edildiğine bağlıdır. VNT'de virus serotipi ve suşu, testi uyarlamak için kolayca değiştirilebilir ancak ELISA testi için bu zordur. Çünkü ELISA'da her viral suş için spesifik tavşan ve kobay antiserumlarına ihtiyaç vardır.

Virus nötralizasyon testinde test edilecek serumlar farklı dilusyonlarda bilinen virusla inkube edilir. Sonrasında nötrale edilmeyen virusun ölçüsünü belirlemek için virusa duyarlı hücreler (IBRS2, BHK21 gibi) eklenir. Testin sonucunu görselleştirebilmek için sadece canlı hücreleri boyayan bir boya kullanılır. Hücrelerdeki sitopatolojik etkiye göre test değerlendirilir. Virus nötralizasyon testi zaman alıcı olduğundan rutin serolojik taramalarda tercih edilmez. Test esas olarak özel araştırmalar, doğrulama testleri ve aşı değerlendirmeleri için kullanılır. VNT'nin uygulama alanlarını örnekleyecek olursak:

- ELISA ile taramalardan sonra enfeksiyonun nihai onayı,
- Karşılaştırmalı VNT ile serotip belirleme,
- Aşı serileri için yapılan potens testleri,
- Aşı suşu ve saha suşu arasındaki eşleşmenin kurulması (aşı eşleştirme).

LPBE ve SPCE test serumlarındaki antikorlarla rekabet etmek için poliklonal antikorlar kullanılarak virus kapsidlerini yakalamak amacıyla oluşturulmuş sandviç ELISA yöntemidir. LPBE'de serum ve antijen arasındaki reaksiyon sıvı fazda meydana gelir. ELISA testlerinin avantajları; daha hızlı olması, hücre kültürüne ihtiyacın bulunmaması ve canlı virus kullanılmamasıdır. Her iki ELISA testinde de serumların küçük bir kısmında düşük titreli yanlış pozitif reaksiyonlar beklenebilir. ELISA ile taramayı ve pozitifleri VNT ile doğrulamayı birleştiren bir yaklaşım, yanlış pozitif sonuçların ortaya çıkmasını en aza indirir (OIE Terrestrial Manual, 2022).

Şap virusunun yapısal olmayan proteinlerine karşı oluşan antikorları tespit ederek, hayvanın aşılanmış olup olmadığına bakılmadan, virusun yedi serotipinden herhangi biriyle geçmişte geçirdiği veya mevcut enfeksiyonun identifikasyonu yapılabilir. Bu nedenle NSP testleri, şüpheli şap hastalığı vakalarını doğrulamak ve enfeksiyon prevalansını değerlendirmek veya populasyon bazında enfeksiyon olmadığını kanıtlamak için kullanılabilir. NSP testleri serum antikorlarının indirekt ya da yarışmalı ELISA (NSP ELISA) formatı kullanılarak veya immunoblot (EITB) tekniği ile rekombinant NSP'lere (genellikle 3ABC) bağlanmasını ölçer. Bu ELISA'lar ya doğrudan mikroplyetlere absorbe edilen saflaştırılmış antijenleri kullanır ya da yarı saflaştırılmış preparasyonlardan spesifik antijenleri yakalamak için poliklonal veya monoklonal antikorları kullanır (Tewari vd., 2021).

1.1.8. İmmünite

Duyarlı hayvanlarda enfeksiyon oluştuğunda şap virusuna karşı hızlı bir şekilde humoral ve hücrel bağışıklık yanıtı görülür. Bu da homolog ya da antijenik olarak ilişkili yeniden oluşabilecek bir enfeksiyona karşı etkili bir koruma sağlar. Enfeksiyondan korunma genellikle serumda yüksek düzeyde bulunan nötralizan antikorlar sayesinde gerçekleşmektedir. Nötralizan antikor yanıt viral kapsidin dış yüzeyinde bulunan üç yapısal protein (VP1, VP2 ve VP3) üzerinde yer alan B hücresi epitoplarına yöneliktir (Sobrinio vd., 2001). IgM, enfeksiyon veya aşılardan 3-4 gün sonra ortaya çıkan ilk serum nötralizan antikorudur, enfeksiyondan yaklaşık 10-14 gün sonra en yüksek seviyeye ulaşır ve daha sonra azalır (Golde vd., 2008). IgM'yi, enfeksiyon veya aşılardan 4-7 gün sonra tespit edilebilen ve iki hafta sonra esas nötralizan antikor haline gelen IgA ve ardından IgG takip eder. Spesifik IgG1 ve IgG2 15-20 günde en üst seviyeye ulaşır. Hem aşılanmış hem de enfekte sığırlarda IgG1 antikor yanıtının IgG2'den daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Salt, 1993).

Serotipe özgü B hücresi aracılı humoral bağışıklığın aksine, hayvanlarda şap hastalığı virusuna karşı T hücre yanıtının, aşı tasarımı için ilgi çekici olan serotipler arası çapraz koruma sağladığı gösterilmiştir (Parida vd., 2006). Sığır ve domuzda, B hücresi aktivasyonu ve antikor üretimi, esas olarak CD4⁺ T hücrelerinin aracılık ettiği lenfoproliferatif yanıtla ilişkilidir (Sobrinio vd., 2001). Bu yardımcı T hücreleri, virusun hem yapısal hem de yapısal olmayan proteinlerinde bulunan bir dizi epitopunu tanımlamaktadır (Blanco vd., 2001). Bu sayede, CD4⁺ hücrelerinin aracılık ettiği T hücre yanıtlarının, antiviral antikorların üretimine katılarak ve sinerjik bir bağışıklık tepkisi için gereken uygun mikro ortamı koruyarak şap virusuna karşı koruyucu bağışıklık için gerekli olduğu görülmektedir.

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hücresel bileşenleri arasında doğal öldürücü (NK) hücreler, dendritik hücreler (DC'ler), gamma delta T lenfositleri ($\gamma\delta$ T hücreleri), B lenfositleri, makrofajlar ve granülositler bulunur. Doğal öldürücü hücreler, virusla enfekte olmuş hücrelerin doğrudan öldürülmesinden sorumludur. İnterferon gama (IFN- γ) gibi antiviral sitokinler üreterek virusun konakçıya yayılımını önler. $\gamma\delta$ T hücreleri, MHC ile sınırlı olmayan sitolitik aktivite, yani NK hücre benzeri aktivite ve inflamatuvar sitokinlerin üretimi de dahil olmak üzere doğuştan gelen immün yanıtları oluşturma işlevi görür (Abubakar vd., 2018; Patch vd., 2014).

Şap enfeksiyonu geçiren sığırlarda virusun bağışıklık sistemi etkili bir yanıt oluşturmada önce nazofareksin belirli bölgelerine, özel epitel hücreleri ya da ilgili lenfoid dokuya lokalize olması ile enfeksiyon persiste hale dönüşebilir. Serolojik olarak enfeksiyonu atlatmış ya da persiste olmuş hayvanlar ayırt edilemez. Bu nedenle persiste hayvanlar genellikle orofaringeal sıvıdan probang kabı kullanılarak virus elde edilmesiyle tanımlanabilir. Ayrıca aşılanmış hayvanlarda persiste ve asemptomatik enfeksiyonun oluşumu aşının enfeksiyonu önlemediğinin kanıtı olmuştur (Doel, 2005; Stenfeldt vd., 2015).

1.1.9. Şap Aşıları

Profilaksi ve acil müdahale amacıyla yaygın olarak kullanılan şap aşıları hastalığın ve enfeksiyonun yayılımının sınırlandırılmasında oldukça önemlidir. İlk inaktif aşı için 1937 yılında Waldmann ve arkadaşları bilerek enfekte edilen sığırların dillerinden elde edilen epitel ve veziküler sıvıyı kullandı. İnaktivasyon, alüminyum hidroksit jeli varlığında formaldehit ile yapıldı. Alüminyum hidroksit, virusun inaktivasyonunu kolaylaştırmanın yanı sıra adjuvant olarak da işlev gördü. Endüstriyel üretim, Frenkel'in sağlıklı kesilmiş hayvanlardan elde edilen dil epitelinin başarılı primer kültürünü tanımlamasından sonra 1950'lere kadar başlamadı. Frenkel yöntemi ile epitelyal hücrelerin süspansiyonları hazırlandı ve in vitro muhafaza edildi. Daha sonra, bugün baby hamster kidney (BHK) hücreleriyle kullanılabilecek bir şekilde enfekte edildi. Frenkel prosedürü uzun yıllar aşı üretiminin temel taşı haline geldi. Mowat ve Chapman ise 1962 yılında monolayer BHK-21 hücre kültürünün virus üretimi ve titrasyonu için kullanılabileceğini gösterdi. Endüstriyel aşı üretiminde 1973 yılında ikili etilenimin (BEI) kullanımı ile çift tanklı inaktivasyon kullanılmaya başlandı. Ayrıca yine 1973 yılında şap aşılarının temel immunojenik bileşeninin, bütün virion olarak da bilinen 146S parçacığı olduğu sonucuna varılmıştır. 146S partikül konsantrasyonlarının ölçümü, Şap aşısı üretiminde kesin ve paha biçilemez bir prosedür olmaya devam etmektedir ve etkili aşılarda formülasyonu için en kullanışlı tek parametredir (Doel, 2003). Günümüzde kullanılan şap aşıları çeşitli

adjuvantlarla birlikte formüle edilerek BEI ile inaktivasyonu yapılan saflaştırılmış antijenden oluşmaktadır (Barteling ve Vreeswijk, 1991).

Şap hastalığına karşı rutin aşılama genellikle "aşılama ile şap hastalığından arı" olarak kabul edilen ülke veya bölgelerde ve hastalığın endemik olduğu ülkelerdeki duyarlı çiftlik hayvanlarına uygulanır. Endemik ülkelerde ilgili ülkenin epidemiyolojik durumuna bağlı olarak genellikle birden fazla virus serotipi ya da alttip içeren aşılar kullanılmaktadır. Üretim sonrasında aşılar tiplendirme, sterilite, güvenlik, potens, etkinlik ve NSP tespitine yönelik kalite kontrol testlerinden geçer. Aşı suşlarının saha suşu ile eşleşmesi hastalığın kontrol altına alınmasında büyük önem taşımaktadır (Paton vd., 2005).

Annenin önceden geçirdiği enfeksiyon ya da aşılamayla oluşturduğu maternal antikorlar genç hayvanlarda bağışıklık için önemlidir. Maternal antikorların varlığı buzağılarda 5 ay, domuzlarda 2 ay olarak raporlanmıştır. Buzağılarda maternal antikorların Şap aşısı ile oluşan serumdaki virus nötralizan antikorların yanıt verme yeteneğini engellediği yaygın olarak kabul edilmektedir (Kitching ve Salt, 1995). Anne sütü almamış olan sığır, koyun, keçi ve domuzlara 14 günlük yaştan itibaren Şap aşısı uygulanabilir. Aşılı anneden doğan yavruya 2 aylıktan itibaren ilk aşılama yapılır. Yavruya ve ilk defa aşılanan hayvanlara yaklaşık 4 hafta sonra rapel uygulanmalıdır. Sığır ve domuzlar genellikle 6 ayda bir yeniden aşılanır, koyun ve keçilere ise yıllık aşılama uygulanabilir. Şap hastalığı olan bölgelerde ise tüm hayvanlar için ilk dozdan 4 hafta sonra ikinci doz aşı yapılması uygun olup, yeniden aşılama aralığı sığır ve domuzlarda 4 ayda bir, koyun ve keçilerde 6 ayda bir olacak şekilde ayarlanır (Doel, 2005).

Şap aşısı sonrası koruyucu bağışıklık süresinin kısa olduğu muhtemelen genel bir algıdır. Bu süre, tek bir aşılamadan sonraki durumdur ve antikör titreleri genellikle birkaç ay sonra azalır. Bağışıklık süresi, kullanılan aşının türüne ve kalitesine ve anneden edinilen antikörlerin olası etkileşimine bağlıdır. Kullanılan aşılama programı türleri büyük ölçüde epidemiyolojik koşullardan etkilenir ve her zaman 4, 6 veya 12 ayda bir yeniden aşılamaya dayanır. Bağışıklık süresine ilişkin bilgilerin neredeyse tamamı sığırlardan elde edilmiştir. Bununla birlikte, domuzlardan ve koyunlardan elde edilen daha sınırlı veriler, antikör gelişimi ve azalma hızı açısından çok farklı görünmemektedir (Doel, 2005).

Aşılamayla sağlanan koruma potens testleri ile ölçülür. Bunun için aşılamadan sonra hayvanlara 21 ya da 28. günlerde sığırlara intradermolingual, domuzlara intramuskuler yolla standart miktarda virus inokulasyonu (genellikle homolog) yapılır. Aşılamının, virusun yayılmasını ve ayak lezyonlarına neden olmasını önleme yeteneği, aşılanmamış ancak

enfeksiyona maruz kalmış kontrol hayvanları ile karşılaştırıldığında koruma ölçüsü olarak alınır. Aşılanmış hayvanları, farklı aşı dozları (PD₅₀; %50 koruyucu doz) verilerek daha küçük gruplara ayırmak, aşı gücünün niceliksel bir ölçüsünü sağlar ve minimum geçme puanı 3PD₅₀'dir (OIE Terrestrial Manual, 2022).

1.1.10. Kontrol ve Mücadele

Şap hastalığının etkin kontrolü için aşılama ve hasta hayvanların ve hayvan ürünlerinin hareketinin kısıtlanması çok önemlidir. Ülkelerin sosyo-ekonomik koşullarına göre mücadele stratejileri değişmektedir. Şap hastalığında ülke veya bölgelerin sahip olduğu statüler şu şekildedir:

- Şap hastalığı olmayan ve aşılama uygulamayan (hayvan ve hayvansal ürünlerde ticaret kısıtlı değildir),
- Şap hastalığı olmayan, aşılama uygulayan ülkeler (Ticaret kısıtlıdır),
- Şap hastalığının endemik olduğu ülke veya bölgeler (Ticaret kısıtlıdır).

Hastalığın eradikasyonu ve kontrolü için; endemik koşullarda yerel epidemiyolojik duruma bağlı olarak her 6 ayda bir veya daha sık profilaktik aşılama, şap hastalığı olmayan ülkelerde acil aşılama ve hasta hayvanların imha edilmesi (kesim) hastalığın kontrolü için kullanılan seçeneklerdir. Şap hastalığından ari ülkelerde, hastalığın ortadan kaldırılması için yapılan uygulamalar; enfekte çiftlikler ve bu çiftliklerle temas halinde olan çiftliklerdeki tüm duyarlı hayvanların öldürülmesi, imhası ve ardından tesislerde kapsamlı bir dezenfeksiyon ve temizlik prosedürüdür (Sutmoller vd., 2003). 2001 yılında Birleşik Krallık'ta yaşanan salgın örneği, enfekte ve temas halindeki hayvanların imha edilmesinin hastalığı hızlı bir şekilde ortadan kaldırmak için her zaman yeterli olmadığını, yüksek ekonomik maliyetlere sahip olduğunu, hayvan ve insan refahı açısından kamuoyunda büyük tepkilere neden olduğunu göstermiştir (Alexandersen vd., 2003a; Parida, 2009).

Etkinliği yüksek, kaliteli yağ adjuvantlı aşılarda hastalığı kontrol altına alma ve yok etmede etkili olduğu Güney Amerika ülkelerinde uygulanan programlarla gösterildi. Ancak koyunlar bu sistematik aşılama programına dahil edilmedi. Endemik ülkelerde koyunların aşılama programlarına dahil edilmesi tavsiye edilmektedir (Parida, 2009).

Rutin aşılama programlarında eş zamanlı (simultane) aşı uygulaması aşı kapsamının genişletilmesi ve pratikte sağladığı kolaylıklar açısından ihtiyaç duyulan bir uygulamadır. Eş zamanlı aşı uygulaması; aynı günde, farklı anatomik bölgelere, aynı enjektörde karıştırmadan,

birden fazla yapılan aşı uygulamasıdır. Bu uygulama çoğunlukla epidemiyolojik sebeplerle yapılsa da ekonomik olması, iş gücünü azaltması ve hayvan refahı açısından son derece faydalı olmaktadır. Buna bağlı olarak hangi aşı kombinasyonlarının uygun olabileceği tavsiyesi için sahadan güçlü bir talep mevcuttur. Sahada eş zamanlı (simultane) uygulanacak aşılar ilgili Bakanlık tarafından Çizelge 1.1.'de gösterildiği şekilde duyurulmuştur.

Çizelge 1.1. Tarım ve Orman Bakanlığının simultane aşı önerisi, (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2023)

Büyükbaş Aşılamaları	Şap - Brusella
	Şap - LSD
	Şap - Kuduz
	Şap - E. Coli
	Şap - Şarbon
	Şap - Üçgün
Küçükbaş Aşılamaları	PPR - Koyun Keçi Çiçeği
	PPR - Mavidil
	PPR - Şap
	Şap - Koyun Keçi Çiçeği
	Şap - Brusella
	Şap - Şarbon

Ülkemizde Hayvan Hastalıkları ile Mücadele ve Hayvan Hareketleri Kontrolü Programı'na göre sığırlar Trakya ve Anadolu'da ilkbahar ve sonbaharda olmak üzere yılda iki kez, tampon bölgede (Ardahan, Ağrı, Erzurum, Hakkari, Iğdır, Kars, Mardin, Şırnak ve Van illeri) ise 4 ay ara ile yılda üç kez aşılanmaktadır. Aşısız anneden doğan yavrulara 15 günlükten itibaren, aşıli anneden doğanlara ise 2 aylık olduklarında ilk aşı uygulanmakta, yavrulara ve ilk kez aşılanan hayvanlara 4 hafta sonra rapel aşı yapılmaktadır. Koyun ve keçiler ise Trakya bölgesinde yılda bir kez ilkbaharda, Anadolu'da ise mihrak bölgesini kontrol altına almak için aşılanmaktadır (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2023).

1.2. Küçük Ruminant Vebası (PPR)

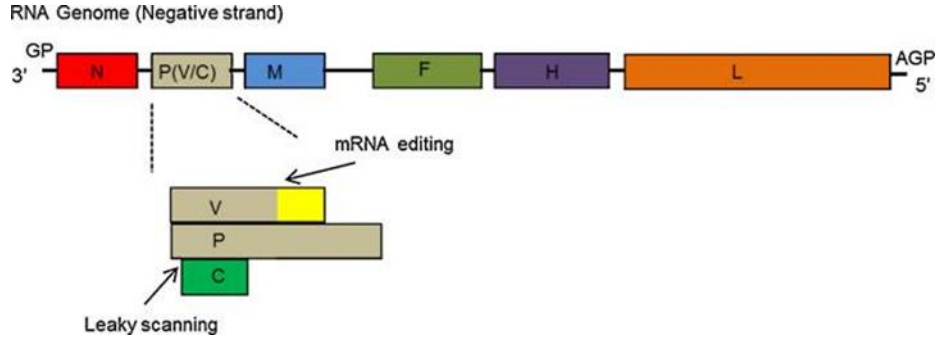
Küçük ruminant vebası (PPR), yüksek morbidite ve mortaliteye sahip, akut, son derece bulaşıcı, Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü'nde (WOAH-OIE) bildirimi zorunlu hastalıklar listesinde yer alan ve yaygın olarak görülen viral bir hastalıktır. Hastalık klinik olarak sığırların sığır vebası (RP) hastalığına benzer ve yüksek ateş, konjunktivitis, okülo-nazal akıntılar,

nekrotizan ve erozif stomatitis, ishal, bronkopnömoni ve ardından hayvanın ölümü veya iyileşmesi ile karakterizedir (Balamurugan vd., 2014). Hastalığın yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olması, geçimi tarım ve hayvancılığa dayalı ülkelerde büyük engel teşkil etmektedir. Duyarlı hayvanlarda ölüm oranı % 50 ile % 80 arasında olmaktadır (Banyard vd., 2010). İlk olarak 1942'de Fildişi Sahili'nde Gargadennec ve Lalanne tarafından tanımlanan PPR, son yirmi yılda Afrika, Asya, Orta Doğu ve Avrupa'da 65'ten fazla ülkede tespit edilmiştir. Küresel bazda koyun ve keçi popülasyonunun %80'inden fazlasına tehdit oluşturmaktadır (Legnardi vd., 2022). PPR aynı zamanda nesli tükenmekte olan türleri de kapsayacak şekilde birçok yabani geviş getiren türde klinik salgınlara sebep olmaktadır. Bu da biyolojik çeşitlilik için risk oluşturmaktadır (Fine vd., 2020).

1.2.1. Etiyoloji

Hastalığın etkeni, *Mononegavirales* takımı altında *Paramyxoviridae* familyası içinde, *Morbillivirus* cinsine ait zarflı bir RNA küçük ruminant vebası virusudur. Bu virusun resmi adı 2016 yılında Küçük Ruminant Morbillivirus (KRMV) olarak değiştirilmesine karşın bu alanda çalışan kişiler tarafından hala yaygın olarak PPRV olarak bilinmektedir. Morbillivirus cinsinde aynı zamanda; *Canine morbillivirus* (köpek gençlik hastalığı virusu), *Cetacean morbillivirus*, *Feline morbillivirus*, *Measles morbillivirus* (kızamık virusu), *Phocine morbillivirus* (fok balığı gençlik hastalığı virusu), *Rinderpest morbillivirus* (sığır vebası virusu) virusları yer almaktadır (ICTV, 2023c). Bütün bu viruslar birbiriyle yakından ilişkilidir ve aralarında immunolojik çapraz reaksiyonlar vardır (Diallo vd., 2007).

Virus, RNA genomu içeren bir ribonükleoprotein çekirdeğini saran lipoprotein membranına sahip, pleomorfik yapıda ve 400-500 nm büyüklüğündedir. Viral genom 15948 nükleotid uzunluğunda, segmentsiz, negatif polariteli ve tek iplikçiklidir. Genom iki yapısal olmayan proteini (V, C) ve altı da yapısal proteini kodlayan altı transkripsiyonel birime bölünmüştür: füzyon (F) ve hemaglutinin (H) proteinlerini içeren yüzey glikoproteinleri, zarfın iç yüzeyinde matriks proteini (M), nükleokapsid protein (N) ve büyük (L) protein ile birlikte polimeraz kompleksini oluşturan fosfoprotein (P). Genler, 3' N-P/C/V-M-F-H-L 5' sırasına göre düzenlenmiştir (Bailey vd., 2005; Diallo, 1990). H, F ve N genleri tarafından kodlanan hemaglutinin, füzyon ve nükleokapsid proteinleri virionun ana antijenik bileşenleridir (Benfield vd., 2021). Şekil 1.3.'de Küçük ruminant morbillivirus genomu gösterilmiştir.



Şekil 1.3. Küçük ruminant morbillivirus genom şeması (Parida, Muniraju, vd., 2015)

H proteini hücre reseptör moleküllerini (SLAM ve Nectin-4) tanıyarak konakçı hücreye bağlanmayı, F proteini füzyon aktivitesini başlatarak viral zarfın hücre membranı ile füzyonunu ve viral genomun hücre sitoplazmasına salınmasını sağlar. M proteinleri (viral transkripsiyon sonrası oluşan viral glikoproteinler ve ribonükleoproteinlerin) virionların birleştirilmesinde aracı olur. H, F ve C gibi diğer proteinler de birleşme ve tomurcuklanma sürecini kolaylaştırır (Kumar vd., 2014).

Tek serotip olan küçük ruminant vebası virusunun N geninin bir kısmına göre ayırt edilebilen dört farklı virus hattı (I-IV) vardır. I. ve II. hat çoğunlukla Batı Afrika'da, III. hat Orta Doğu ve Doğu Afrika'da yayılım göstermektedir. Batı Afrika'da köken aldığı düşünülen IV. hattın doğuya yayılarak Asya'da baskın hat haline geldiği ve daha sonra Afrika'da yeniden ortaya çıktığı görülmüştür (Dundon vd., 2020; Mahapatra vd., 2021).

PPRV'nin yarı ömrü 37°C'de 3 saat veya 56°C'de 2,2 dakikadır. pH 5,0 ile 10,0 arasında stabildir. Alkol, eter, fenol ve sodyum hidroksit gibi yaygın kullanılan dezenfektanlara karşı duyarlıdır. Soğutulmuş ve dondurulmuş dokularda uzun süre hayatta kalabilirler (OIE, 2020b).

1.2.2. Epidemiyoloji

Hastalık şu anda Afrika'da (çoğu güney ülkeleri hariç), Orta Doğu'da, Türkiye'de, Batı ve Güney Asya'da ve Çin'de endemiktir. 2015-2019 yılları arasında OIE'ye 59 ülke tarafından toplam 12.757 salgın rapor edilmiştir. Bunlar arasında 9582 salgın %75,1 ile Asya ve Orta Doğu'da, 3166 salgın %24,8 ile Afrika'da, 9 salgın ise %0,1 ile Avrupa'da (Bulgaristan) meydana gelmiştir (Zhao vd., 2021).

Küçük ruminant vebası virusunun primer konakçıları koyun ve keçilerdir. Keçiler koyunlara oranla hastalıktan daha çok etkilenmektedir (Lefèvre ve Diallo, 1990). Koyun ve keçilerin yanı sıra sığır, manda, deve ve domuzlar da enfekte olabilir, ancak develer dışında nadiren klinik belirtiler gösterirler. Deve, manda ve sığırlardan virus tespit edilmesine rağmen duyarlı hayvanlara temas ile bulaşma veya bu türlerden virus saçılımı raporlanmamıştır. Bu türlerdeki hastalık, serokonversiyon oranları ve hastalığın yayılımına etkisi halen araştırılmaktadır (Schulz vd., 2019). PPR virusunun yayılmasında yabani ruminantların rolü tam olarak bilinmemektedir ancak hastalığın yabani hayvanlara yayılımında evcil küçük ruminantların rolü olduğu düşünülmektedir (J. Bao vd., 2011).

PPRV bulaşmasının ana yolu, bulaşıcı ve duyarlı hayvanlar arasındaki doğrudan temastır. Enfeksiyonun erken evresinde, solunan havadaki virus atılımı çok fazladır. Ağız, göz, burun akıntısı, inkubasyon dönemindeki ve hasta hayvanların tüm sekret ve ekskretleri ile virus saçılımı olmaktadır. Ayrıca bulaşık su, yemlik ve yataklar da bulaşmada rol oynayabilir. Virusun çevre şartlarına dayanıksız olması sebebiyle bulaşmanın çoğu hastalığın viremi döneminde meydana gelmektedir (Munir, 2014) .

1.2.3. Patogenez

Solunum yoluyla alınan virus başlangıçta intraepitelyal boşluk ve solunum mukozasının lamina propriasında bulunan makrofajlar ve dendritik hücreler gibi bağışıklık hücreleri tarafından alınarak bölgesel lenfoid dokulara taşınır. Burada primer virus replikasyonu gerçekleşir. Sonrasında enfekte lenfositler aracılığıyla virus hem lenfatik hem de vasküler sistemle tüm vücuda yayılır. Enfeksiyon genellikle konjunktivitis, rinotrakeitis, ülseratif stomatitis, gastroenteritis ve pnömoni ile sonuçlanır (Kumar vd., 2014). Akciğerlerde sekonder bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklı alveoler tıkanıklık görülür. Kolon ve rektumun arka kısmında, PPR için tipik olan mukozal kıvrımlar üzerinde konjesyon çizgileri (Zebra şeritleri) gözlenir (Balamurugan vd., 2014).

Enfeksiyondan sonraki dördüncü günden itibaren lenfoid organların nekroze olmasıyla CD4⁺ T hücrelerinde önemli ölçüde azalma ile birlikte lökopeni gözlemlenir (Pope vd., 2013). Hem aşılannmış hem de enfekte hayvanlarda virusun immunosupresyona neden olduğu gözlemlenmiştir. Virusun virulent suşları belirgin immunosupresyona neden olurken aşılama, immun yanıt üzerinde önemli bir etkisi olmayan yalnızca geçici bir lökopeniyi indüklemektedir (Rajak vd., 2005).

1.2.4. Klinik Bulgular

Hastalığın inkubasyon süresi genellikle 4-6 gündür ancak 3-14 gün arasında da değişebilmektedir. Viral etkenin virulansına ve etkilenen hayvanın immunolojik durumuna göre hastalık perakut, akut, subakut ve subklinik formlarda görülebilir (Parida, Couacy-Hymann, vd., 2015). Hastalık gebe hayvanlarda abort ya da birkaç gün içinde ölen zayıf yavruların doğumuna sebep olabilir. Hayvanlarda %30-60 oranında abort görülebilir (Abubakar vd., 2008).

Perakut form; genellikle 4 aylıktan büyük yavrularda, anneden aldığı antikorların azalmasına bağlı olarak görülür. 40-42 °C'ye yükselen vücut ısısı ile birlikte çok kısa bir inkubasyon dönemi (2 gün) vardır. Depresyon, mukoz membranlarda konjesyon, okülo-nazal akıntılar, nefes almada zorluk ve diyare gözlenir. Enfekte hayvanlar 4-5 gün içinde ölürlür (Abubakar vd., 2008; Munir, 2014; Parida, Couacy-Hymann, vd., 2015).

Akut form; 3-4 günlük inkubasyon döneminden sonra ateş, seröz okülo-nazal akıntılar ve mukoz membranlarda konjesyon görülür. Devamında ölümle sonuçlanabilecek şiddette dehidrasyona sebep olan kanlı diyare şekillenir. İlerleyen sürede seröz burun akıntısı mukopurulent hale geçerek burun tıkanıklığına sebep olur (Parida, Couacy-Hymann, vd., 2015).

Subakut form; hayvanlarda ciddi klinik bulgular gelişmez ve düşük ölüm oranları görülür. Bu formda hayvanlarda 39-40°C arasında değişen sıcaklıklar görülebilir. Hastalıkla ilişkilendirilen karakteristik klinik belirtiler görülmez ve hayvanlar genellikle 10-14 gün içinde hastalıktan kurtulur (Parida, Couacy-Hymann, vd., 2015).

Subklinik form; büyük ruminantlarda (sığır, manda) görülebilir. Enfekte hayvanlarda klinik belirtiler görülmeden hastalık genellikle atlatılır. Hayvanlarda sıklıkla güçlü nötralizan antikor yanıt oluşmaktadır (Parida, Couacy-Hymann, vd., 2015).

1.2.5. Teşhis

Küçük ruminant vebası, klinik belirtilerin benzerliği nedeniyle sığır vebası, mavi dil, şap, bulaşıcı ektima, pastörelloz, keçilerin bulaşıcı plöropnömonisi gibi hastalıklarla karıştırılabilir. Bu nedenle, klinik bulguların yanında, ayırıcı tanının laboratuvar yöntemleriyle doğrulanması gerekmektedir.

Hastalığın teşhisinde; viral antijenin saptanması (virus izolasyonu, antijen ELISA ve yanal akış cihazı), genetik materyalin saptanması (RT-PCR, real time PCR) ve indirekt metotlar kullanılarak virusa karşı oluşan antikorların tespitine (VNT, ELISA) yönelik yöntemler kullanılmaktadır. İyileşen hayvanlardan alınan örneklerde nadiren virus tespit edilebildiğinden, klinik belirtileri olan hayvanlardan numunelerin toplanması virus tespiti için kritik öneme sahiptir (Anderson vd., 2006). Canlı hayvanlardan viral genomun tespiti için hastalığın viremi döneminde kan, konjunktival, nazal, oral akıntılardan ve rektal mukozadan sürüntü örnekleri alınır. Ölen hayvanlardan alınan lenf yumruları, dalak, akciğer ve barsak mukozası aseptik olarak ve soğuk zincirde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Histopatolojik inceleme için dokular %10'luk formol içine konulmalıdır (Anderson vd., 2006; WOAHH Terrestrial Manual, 2022).

Enfeksiyonu tanımlamak ya da olmadığını kanıtlamak, popülasyondaki enfeksiyonun prevalansını belirlemek ve aşılardan sonraki bağışıklık durumunu izlemek için kullanılan serolojik testler olan VNT ve ELISA, teşhis için en sık uygulanan laboratuvar yöntemleridir. Virus nötralizasyon testi, doku kültürü olanakları gerektiren zaman alıcı bir yöntem olmasına rağmen, hastalığın teşhisinde “altın standart” test olarak kabul edilmektedir. H veya N proteini bazlı yarışmalı ELISA testleri (C-ELISA), zahmetli, pahalı ve tamamlanması 7-14 gün gerektiren altın standart test olan virus nötralizasyon testi (VNT) ile yüksek derecede korelasyon göstermektedir (Baron vd., 2016).

1.2.6. Bağışıklık

Pasif bağışıklık ile yani anneden alınan antikorlar sayesinde yavrular PPR enfeksiyonuna karşı 3-4 ay korunabilir. Bu sebepten yeni doğan hayvanların bu aylara kadar aşılmasına gerek yoktur (Bodjo vd., 2006).

İnterferonlar (IFN), konakçı hücrelerde virusa dirençli bir durumu indükleyen ve aynı zamanda adaptif bağışıklık tepkisinin modüle edilmesinde önemli bir rol oynayan ana sitokin grubudur. Tip I IFN'ler (IFN α ve β), virus enfeksiyonuna doğrudan yanıt olarak üretilir. Tip II IFN (IFN γ), aktive edilmiş T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler tarafından salgılanır. Keçilerde PPRV enfeksiyonu, IFN β , IFN γ , IL-4, IL-1 β , IL-8, IL-10 ve IL-12 gibi sitokinlerin salınımının artmasıyla karakterize klasik bir inflamatuvar yanıtı yol açar. Ancak Morbillivirusların IFN sinyali inhibe ettiği iyi bilinmektedir (Atmaca ve Kul, 2012; J. Baron vd., 2014; Kumar vd., 2014).

Virusa özgü şiddetli immunosupresyonun yanında aynı zamanda büyük bir bağışıklık tepkisi oluşur. Morbilliviruslarda yüzey glikoproteinleri H, F ve N oldukça immunojeniktir ve koruyucu bağışıklık sağlar. Kızamık virusuna maruz kalmanın ardından virusa spesifik antikor ve CD4⁺ ve CD8⁺ T hücresi tepkileri gözlemlenmiş olup bunlar, virusun temizlenmesini ve yeniden enfekte olmamayı sağlamaktadır (Griffin, 1995). PPR virusu antijenik olarak RP virusu ile yakından ilişkilidir ve PPR virusuna karşı oluşan antikorlar hem çapraz nötralizan hem de çapraz koruyucudur (Balamurugan vd., 2014). RP virusu ve PPR virusunun zarf glikoproteinleri H ve F, güçlü ve koruyucu bir nötralize edici antikor tepkisini indükler. PPR virus proteinleri arasında en bol bulunan ve aynı zamanda en immunojenik olanı N proteinidir ancak virusa karşı koruyucu bağışıklık oluşturmaz (Diallo vd., 2007). Bununla birlikte N proteini tarafından oluşturulan T hücresi bağışıklık yanıtı, virusa spesifik T bellek hücresi bağışıklık yanıtına katkıda bulunan önemli bir faktördür (Yan vd., 2019).

Canlı attenüe Morbillivirus aşıları hücresel bağışıklığı da harekete geçirmektedir ve bu da koruma için büyük önem teşkil etmektedir (Lund vd., 2000). PPR aşısı ile aşılama sonucunda sistemik nötralizan antikorlar, sitotoksik T hücreleri ve mukozal bağışıklığın uyarıldığı ve etkin oldukları düşünülmektedir. Koyun ve keçilerde PPR aşılarının sağladığı bağışıklığın ömür boyu olduğu kabul edilmiştir (Kumar vd., 2014).

1.2.7. Kontrol ve Mücadele

PPR enfeksiyonunun kontrolünde hastalıktan ari bölge ve ülkelerde; enfekte hayvanların ve temas halinde olanların hızla tanımlanarak imhası sonrası karkasların yakılması ya da gömülmesi, karantina ve hayvan hareketlerinin kısıtlanması, etkili dezenfektanlar ile kontamine alanlar, ekipman ve kıyafetlerin dezenfeksiyonu, aşılama yapıp yapılamayacağı değerlendirildikten sonra çevre aşılması ve/veya yüksek risk gruplarının aşılması önlemleri alınır. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde ise mücadelede en etkin yol aşılama (OIE, 2020a).

Diallo vd. (1989) vero hücresinde seri pasajlamalarla ilk attenüe PPR aşısını yapmışlardır. Vero hücrelerinde PPRV/Nijerya/75/1 suşu 20. pasajda hayvanlarda sadece ateşe sebep olmuş, 55. pasajda ise tamamen avirulent hale geçtiği gözlenmiştir. Aşı keçilerde kullanıldığında 7. günde koruyucu antikor yanıt oluştuğu tespit edilmiştir. PPRV/Nijerya/75/1 suşu kullanılarak hazırlanan bu aşı ile, 1989-1996 yılları arasında 98.000'den fazla koyun ve keçi aşılanmış ve herhangi bir yan etki ya da abort görülmemiştir. Koruyucu antikorların üç yıldan fazla süre var olduğu görülmüştür (Diallo vd., 2007). Sonrasında benzer şekilde keçiden

elde edilen PPRV/Sungri/96, koyun kökenli PPRV/Arasur/87 ve keçi kökenli PPRV/Coimbatore/97 suşları etkili aşılar olarak geliştirilmiştir (Sen vd., 2010).

Hücre kültüründe zayıflatılarak hazırlanan PPR aşısı yaklaşık 10^{-3} DKID₅₀ PPR virusu içermektedir. Subkutan uygulanan aşı en az üç yıl koruyucudur ve aşıli hayvanlar hastalığı yakındaki sürülere bulaştıramaz. Aşıli anneden doğan yavruya maternal antikorların aşıya müdahale etmemesi için 3-4 aylıkken aşı yapılmalıdır (Balamurugan vd., 2012).

PPR enfeksiyonunun kontrol ve eradikasyonu için kullanılan aşılarda geliştirilmesinde üç yaklaşım önerilmektedir (Parida vd., 2015). Bunlar;

- Soğuk zincir koşullarının yüksek maliyete sebep olmasından dolayı ısıya dayanıklı aşı preparatlarının geliştirilmesi,
- Aşılama sonrası serolojik izlemeyi yapabilmek için DIVA prensiplerinin kullanılması,
- PPR aşısı ile beraber farklı hastalıklara da koruyuculuk sağlayacak multivalan aşılarda üretimidir.

Koyun-keçi çiçeği, mavi dil, Rift vadisi humması, bulaşıcı ektima, gibi pek çok küçük ruminant hastalığı coğrafi olarak PPR hastalığı ile örtüşmektedir. Geçimi küçükbaş hayvancılığa dayanan ülkeler için bu hastalıklar büyük ekonomik önem arz etmektedir. Tek bir uygulama ile birkaç hastalığa koruyucu yanıt oluşturulan bir aşılama programı ile hem aşı etkinliği arttırılacak hem de aşı maliyeti azaltılabilecektir. PPR ve Koyun-keçi çiçeği antijenleri ile hazırlanan kombine aşılarda günümüzde kullanılmakta ve iyi sonuçlar alınmaktadır (Chaudhary vd., 2009; Hosamani vd., 2006; Rajak vd., 2005). Ülkemizde de şu an iki aşı üreticisi tarafından üretilerek kullanıma sunulan PPR ve Koyun-keçi çiçeği antijeni içeren kombine aşılarda mevcuttur.

Ülkemizde ihbarı mecburi hayvan hastalıkları arasında yer alan PPR ile mücadelede Trakya'da aşılamada aralık statüsüne geçiş amacıyla 2021 yılında durdurulmuştur. Anadolu'da ise tüm küçük ruminantların aşılama yılı boyunca devam etmektedir (T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, 2023).

1.3. Koyun Çiçeği ve Keçi Çiçeği

Koyun çiçeği (SPP) ve keçi çiçeği (GTP); ateş, deri ve iç organlarda generalize çiçek lezyonları ile karakterize koyun ve keçilerin bulaşıcı viral bir hastalığıdır. Hastalık Dünya Salgın Hastalıklar Ofisi (OIE) ve ülkemizde ihbarı mecburi hastalıklar listesinde yer almaktadır (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2023).

1.3.1. Etiyoloji

Koyun çiçeği ve keçi çiçeği virusları, sığırların yumrulu deri hastalığı virusu (LSDV) ile *Poxviridae* ailesi, *Chordopoxvirinae* alt ailesi ve *Capripoxvirus* cinsi içerisinde yer almaktadır. Koyun ve keçi çiçeği viruslarının neden olduğu hastalıklar klinik bulgular, patogeneze ve serolojik testler ile birbirinden ayırt edilemez. Konakçı spesifikliğı olsa da her iki virus da hem koyunları hem de keçileri enfekte edebilmektedir (Hosamani vd., 2004). Capripox virusları büyük, tuğla şeklinde, çift iplikçikli, DNA genomuna sahip 270-290 nm büyüklüğünde virustur (ICTV, 2023b).

Genel olarak koyun ve keçi çiçeği virusları 56°C'de 2 saat, 65°C'de yarım saat içinde inaktif olur. Yüksek asit veya alkali pH değerlerine (%2'lik hidroklorik asit ya da sülfirik asit), güneş ışığına duyarlıdır ancak karanlık ve serin ortamlarda 6 aya kadar yaşayabilirler (Gitao vd., 2017).

1.3.2. Epidemiyoloji

Koyun ve keçi çiçeği enfeksiyonları küresel bir dağılıma sahiptir. Birçok rapor ve çalışma ile Afrika'nın kuzey ve orta kesiminde, Orta Doğu, Avrupa ve Asya'da oldukça yaygın olduğunu görülmüştür. Orta Doğu ve Hindistan yarımadası, Türkiye, İran, Irak, Güney Rusya, Afganistan, Pakistan, Hindistan, Moğolistan, Nepal, Çin Halk Cumhuriyeti'nin bazı kısımları ve Bangladeş'te endemiktir (Tuppurainen vd., 2021).

Oldukça bulaşıcı olan koyun çiçeği ve keçi çiçeği virusları, çok yüksek morbidite (%70-90) ve %50'ye varan mortalite oranına sahiptir. Genç hayvanlar hastalığı daha şiddetli geçirir ve yavruarda ölüm oranı %100'e kadar çıkabilir. Enfekte koyun ve keçiler virusu oral, nazal ve oküler sekresyonlarla saçarlar. Virus genellikle konağın solunum yoluyla girer. Bu nedenle hastalığın bulaşması sıklıkla enfekte ve duyarlı hayvanlar arasında doğrudan veya yakın temas sırasında aerosol yol ile meydana gelir. Bulaşma aynı zamanda derinin aşınmasıyla veya mekanik olarak böceklerin etkisiyle de meydana gelebilir (Rao ve Bandyopadhyay, 2000). Virusun çevre şartlarına dayanıklı olması sebebiyle koyun çiçeği ve keçi çiçeği virusları çevrede uzun süre kalabilir ve bu da duyarlı hayvanların enfeksiyonuna yol açabilir (Tuppurainen vd., 2017).

1.3.3. Klinik Bulgular ve Patogenez

Klinik belirtiler, konakçı durumuna (yaş, cins, bağışıklık) ve viral faktörlere (tür tercihi ve viral suşun virulansı) bağlı olarak hafif ya da şiddetli olabilir. Klinik belirti görülmeden de enfeksiyon geçirilebilir (Babiuk vd., 2009). İnkubasyon süresi koyun çiçeğinde 4-8 gün, keçi çiçeğinde ise 4-15 gündür. Keçi çiçeği virusu vücuda girdikten sonra dokularda lokal olarak çoğalır. Virus epiteliyotropik olduğundan organizmanın epitel dokularını hedef alır. Hayvanlarda başlangıçta ateş, nefes almada zorluk, depresyon ve iştahsızlık görülür. Deri lezyonları bir veya iki gün sonra gelişir ve kabuk oluşana kadar makuler, papüller, veziküller ve en son püstüler aşamaya geçerek ilerler. Lezyonlar derinin ve meme bezlerinin tüysüz kısımlarına ve sindirim ve solunum yollarının mukozalarına dağılır. Lezyonların son aşaması kabuklanmadır ve dökülen kabuklar birkaç ay boyunca bulaşıcı kalır (Rao ve Bandyopadhyay, 2000).

Generalize papüllerin ortaya çıkmasından sonraki 24 saat içinde, hayvanlarda konjunktivit, rinit ve tüm yüzeysel lenf düğümlerinde, özellikle de preskapular lenf düğümlerinde büyüme gelişir. Emziren hayvanlarda hastalık daha şiddetli olup, oral, nazal ve lakrimal mukopurulent akıntılarla birlikte lezyonlar görülür. Hastalığın ağır seyrettiği hayvanlarda pnömoni ve abort oluşabilir. Dilde ve diş etlerinde de ülserler görülür. Bu tür lezyonlar virusun yayılımında önem teşkil eder (Dawle, 2021; Rao ve Bandyopadhyay, 2000). Koyun çiçeği ve keçi çiçeği enfeksiyonları bulaşıcı ektima, ürtiker, paraziter pnömoni ve uyuz ile karıştırılabilir. Ancak ağır vakalarda klinik belirtiler oldukça karakteristiktir (Zewdie vd., 2021).

1.3.4. Teşhis

Virus izolasyonu için enfeksiyonun erken döneminde (ilk hafta) alınan numunelerin en kısa sürede laboratuvara gönderilmesi gerekmektedir. Örnekler soğukta saklanmalı ve jel ambalajlarda gönderilmelidir. Bu örnekler soğutma olmadan uzun mesafelere nakledilecek ise %10 gliserol eklenebilir. Canlı hayvanlardan; deri lezyonu biyopsisi, veziküler sıvı, yara kabuğu, deri kazıntısı, lenf yumrusu iğne biyopsisi; heparinli veya EDTA'lı kan tüpüne tam kan ve kan serumu alınabilir. Ölen hayvanlardan; deri lezyonu, lenf yumrusu, akciğer ve lezyon içeren doku ve organ numuneleri alınabilir (OIE, 2013).

Viral etkeni tanımlamak için virus izolasyonu, genom tespiti (PCR) ve elektron mikroskopu, Agar jel immunodifüzyon testi ve antijen ELISA yöntemleri kullanılmaktadır.

Serolojik teşhis için virus nötralizasyon testi spesifiktir ancak immün yanıt daha çok hücre aracılı yanıt olmasından dolayı yeterince hassas değildir. Agar jel immunodifüzyon ve indirekt floresan testi ise diğer çiçek virusları ile çapraz reaksiyon göstermektedir (OIE Terrestrial Manual, 2024; Zewdie vd., 2021).

1.3.5. İmmünite

Capripox virusu ile enfekte olup iyileşen hayvanlar hem hücresel hem de humoral bağışıklık yanıtıyla oldukça uzun süreli ve güçlü bir bağışıklık kazanmaktadırlar. Hücre aracılı bağışıklığın enfeksiyondan iyileşme ve uzun süreli korumada en önemli bileşen olduğu düşünülmektedir. Kolostrum yoluyla veya deneysel yolla hayvanlara pasif olarak aktarılan antikorlar duyarlı hayvanları enfeksiyona karşı korumaktadır. Aşılama ile ya da enfeksiyondan iyileşerek oluşan nötralizan antikor yanıtın serum seviyesi ile hastalığa karşı bağışıklık arasında doğrudan bir korelasyon ise bulunmamaktadır. Antikorlar virusun vücuda yayılımını sınırlasa da enfeksiyonu ortadan kaldıran hücre aracılı bağışıklık mekanizmasıdır. Sığır, koyun ve keçilerden elde edilen *Capripox* virusları arasında çapraz bağışıklık mevcuttur (Kitching, 2008).

Koyun çiçeği virusuna aktif bağışıklık oluşturmak için genç kuzularda uygun aşılama zamanının belirlenmesi önemlidir. Maternal antikorların sağladığı bağışıklık aşılama öncesi yavruların hastalanmalarını önlemede çok önemli bir rol oynamaktadır. Maternal antikor taşımayan kuzularda % 90 oranında mortalite görülebilmektedir. Aynı zamanda yüksek düzeyde maternal antikor varlığı aşı etkinliğini azaltabilmektedir. Yapılan çalışmalar ile aşılama için uygun yaşın yavrular üç aylık olduğu zaman yapılabileceği gösterilmiştir (Ebrahimi-Jam vd., 2022; Rao ve Bandyopadhyay, 2000).

1.3.6. Kontrol ve Mücadele

Koyun ve keçi çiçeği enfeksiyonlarının kontrol ve eradikasyonu vakaların erken tespitine, tüm enfekte ve temas halindeki hayvanların imhasının hızlı bir şekilde uygulanmasına, hayvan hareketlerinin sıkı kontrolüne, karantina ve dezenfeksiyona bağlıdır. Ancak bu hastalıkların endemik olduğu ülkelerde tüm enfekte ve temas halindeki hayvanların itlafi ekonomik olarak uygulanabilir bir yöntem değildir (Tuppurainen vd., 2017).

Aşılama *Capripox* virusların yayılımını kontrol altına almak için en etkili yoldur. Koyun keçi çiçeği için şu an canlı attenüe aşılar kullanılmaktadır. Aşılar ucuzdur ve aşılamalar yıllık programlarla düzenli yapılarak yeterli sürü bağışıklığına erişildiğinde (%80'in üzeri) iyi

bir koruma sağlamaktadır. *Capripox* virusların neden olduğu hastalıkların endemik olduğu bölgelerde yaygın olan yaylacılık ve göçebe çiftçilik uygulamaları hastalık kontrolünü zorlaştırmaktadır ve uzun mesafelerde hareket eden hayvanların aşılınması bir öncelik olmalıdır. Türkiye'de Koyun-keçi çiçek hastalığı için Bakırköy koyun çiçek aşısı suşu ile hazırlanan SP(BK)LK₆₀ aşısı kullanılmaktadır (Tuppurainen vd., 2017; Uzar, 2018).

1.4. PPR ve Koyun-Keçi Çiçeği Kombine Aşıları

Koyun-keçi çiçeği, mavi dil, PPR, bulaşıcı ektima, border hastalığı gibi küçük ruminantların pek çok bulaşıcı hastalığı ortak coğrafi alanlarda görülmektedir ve hayvansal tarımda büyük ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. Salgınlardan en çok küçükbaş hayvan yetiştiriciliği ve besiciliği yaparak geçimini sağlayan ve çoğunlukla aile işletmeleri etkilenmektedir (Banyard vd., 2010; Ozmen vd., 2009; Saravanan vd., 2007; Toplu vd., 2012). Tek bir uygulama ile birkaç hastalığa karşı bağışıklık oluşturarak geçerliliği arttırılan bir aşı programı hastalıkların kontrol ve eradikasyonu için büyük önem arz etmektedir. Aynı zamanda hayvanlarda aşılardan kaynaklı stresi azaltmak ve aşılama maliyetini düşürmek (soğuk zincir koşulları) kombine aşıların sağladığı avantajlardır. Şap hastalığı ve Hemorajik septisemi (Chhabra vd., 2004), *Mycobacterium bovis* ve *Brucella* (Hu vd., 2009), *E. coli* ve *Rotavirus* (Snodgrass, 1986) gibi bivalan; şap hastalığı, kuduz, hemorajik septisemi ve yanıkara hastalıklarına (Srinivasan vd., 2001) karşı geliştirilen tetravalan kombine aşılar kullanılmaktadır.

PPR ve Koyun-keçi çiçeği hastalıkları ile mücadelede kullanılan aşılar oldukça etkili olmasına rağmen geliştirilen PPR ve koyun keçi çiçeği kombine aşıları bu hastalıklarla mücadelede etkili olacaktır (Chaudhary vd., 2009; Hosamani vd., 2006). Yapılan çalışmalarla PPR ve Koyun-keçi çiçeği kombine aşılarının aşı suşlarının birbirleri ile geçimli olduğu ve her iki hastalık için de koruyucu bağışıklık oluşturduğu gösterilmiştir (Fakri vd., 2015).

PPR için koruyucu bağışıklık süresi en az 3 yıl olan Nigeria 75/1 aşısı suşu ve SPP (koyun çiçeği) suşu kullanılarak hazırlanan bir kombine aşının bağışıklık süresi araştırmasında 7. günde koyun çiçeğine, 14. günde PPR'ye karşı bağışıklığın indüklendiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada PPR'ye karşı bir yıldan fazla, koyun çiçeğine karşı da 12 aya kadar % 100 koruma sağladığı gösterilmiştir (Amanova vd., 2021).

Ülkemizde de şu anda özel sektöre ait iki veteriner aşı üreticisi tarafından üretilen ve bu çalışmada da kullanılan PPR ve Koyun-keçi çiçeği canlı attenüe kombine aşısı mevcuttur. Kombine aşıların her ikisinde de aşı suşu olarak Bakırköy SP(Bk)LK₆₅ (koyun çiçeği virusu)

suşu ($DKID_{50} \geq 10^{2.5}/\text{doz}$) ile Nigeria 75/1 (PPR virusu) suşu ($DKID_{50} \geq 10^{2.5}/\text{doz}$) olarak kullanılmıştır.

Ülkemizde bulaşıcı hayvan hastalıklarının kontrolü ve eradikasyonu amacıyla Tarım ve Orman Bakanlığı'nın Hayvan Hastalıkları ile Mücadele ve Hayvan Hareketlerinin Kontrolü Genelgesi ile duyurulan yıllık aşılama programı bulunmaktadır. Enstitü Müdürlüklerimizde üretilen şap, PPR ve Koyun-keçi çiçeği aşıları programa uygun şekilde her yıl Tarım ve Orman Bakanlığı, İl ve İlçe Müdürlükleri tarafından sahada uygulanmaktadır. Hayvanlarda oluşabilecek stresi azaltmak, soğuk zincir uygulamasının maliyetini düşürmek, zaman ve iş gücünden tasarruf sağlamak gibi avantaj ve gerekliliklerden dolayı eş zamanlı ve kombine aşı uygulamaları büyük bir ihtiyaç haline gelmiştir. Bu uygulamaların diğer bir önemi ise ziyaret edilen işletmelerde aşılamaya uygun hayvanlara tüm aşılarda aynı anda uygulanması ile aşılama oranının artırılmasıdır. Avrupa İlaç Ajansı'nın kılavuzuna göre kombine aşılarda ve eş zamanlı uygulanan aşılarda birbirlerini olumsuz etkilemediği deneysel çalışmalarla gösterilmektedir (EMA, 2018).

Koyunlarda diğer aşılarda birlikte uygulandığında Şap aşısının etkinliğine ilişkin literatürde çok az bilgi bulunmaktadır. Bu çalışma ile; inaktif Şap aşısının tek başına, attenüe canlı PPR aşısı ve attenüe canlı PPR+Koyun-Keçi Çiçeği kombine aşısıyla birlikte simultane (koyunların farklı bölgelerine eş zamanlı) uygulanması sonucu oluşacak antikor yanıtın karşılaştırılması hedeflenmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Hücre Kültürü

Çalışmada, şap virusuna karşı oluşan serotip spesifik nötralizan antikorların tayini amacıyla yapılan virus nötralizasyon testinde monolayer üreme özelliği olan BHK-21 An31 hücre hattı kullanılırken, PPR ve Koyun-keçi çiçeği virusuna karşı oluşan nötralizan antikorların tayini için VERO hücre hattı kullanıldı. Söz konusu hücre hatları Şap Enstitüsü Hücre Bankası Bölümü'nden temin edildi.

2.1.2. Viruslar

Virus nötralizasyon testlerinde kullanılan viruslar aşağıda sunulmuştur;

Şap Virusu: Şap Enstitüsü Kontrol Laboratuvarı stoklarında bulunan, aşı suşu olarak kullanılan ve DKID₅₀'si bilinen O/TUR/07, A/IRN/21, A/NEP/84 ve ASIA1/TUR/15 virusları kullanıldı.

PPR Virusu: Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Viral Aşı Üretim Laboratuvarı stoklarında bulunan PPR virusu Nigeria 75/1 suşu kullanıldı.

Koyun-Keçi Çiçeği Virusu: İstanbul Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü Viral Aşılar Üretim Laboratuvarı'nın stoklarında bulunan Koyun Çiçeği virusu, Bakırköy suşu kullanıldı.

2.1.3. Aşılar

Tez çalışmasında kullanılan aşılar aşağıda listelenmiştir:

Şap Aşısı:

Turvac-Oil Tetravalan Şap aşısı; Şap Enstitüsü tarafından üretilen, tetravalan (A/Nep/84 - 2 µg/doz, A/Irn/21 - 5 µg/doz, O/Tur/07 - 8 µg/doz ve Asia1/Tur/15 - 2,5 µg/doz) Montanide ISA 206 adjuvanını içeren, çift yağ emülsiyonlu inaktif Şap aşısı (SN:22/12, ÜT: 27/05/2022, SKT: 27/05/2023) kullanıldı.

PPR Aşıları:

Biri kamu, diğer ikisi özel sektör tarafından üretilen 3 farklı PPR aşısı kullanıldı.

PPR Kamu; Pest-S ETVAC; Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü'nde üretilen, PPR 75/1 suşu, $10^{2.5}$ DKID₅₀/doz içeren canlı attenüe PPR aşısı (SN: 22/PPR/01, ÜT: 01/2022, SKT: 01/2024).

PPR Ticari 1; Pestdoll-S; Dollvet firması tarafından üretilen, 75/1:10³ DKID₅₀/doz içeren canlı attenüe PPR aşısı (SN:P21/01,ÜT: 17/04/2021, SKT: 16/04/2023).

PPR Ticari 2: Pestvac-K; Vetal firması tarafından üretilen, Nig 75/1 $10^{2.5}$ DKID₅₀/doz içeren canlı attenüe PPR aşısı (SN:22PES01, ÜT:02/2022,SKT: 01/2024).

PPR ve Koyun Keçi Çiçeği (KKÇ) Kombine Aşıları:

Kombine Ticari 1: Pest-Poxdoll; Dollvet firması tarafından üretilen, attenüe koyun çiçek virusu SP (Bk) LK63 suşu: $10^{2.5}$ DKID₅₀/doz ve attenüe PPRV Nigeria 75/1 suşu: $10^{2.5}$ DKID₅₀/doz virus içeren canlı attenüe kombine aşı (SN: CP21/01, ÜT: 22/04/2021, SKT: 21/04/2023).

Kombine Ticari 2: P2Vac; Vetal firması tarafından üretilen, attenüe koyun çiçek virusu Bakırköy SP (Bk) LK65 suşu: DKID₅₀ $\geq 10^{2.5}$ ve PPRV Nigeria-75/1 suşu DKID₅₀ $\geq 10^{2.5}$ doz virus içeren canlı attenüe kombine aşı (SN: 21P2V02, ÜT: 05/2021, SKT: 04/2023).

2.1.4. Araştırmada Kullanılan Hayvanlar

Hayvan denemeleri Ankara'nın Haymana ilçesi, Çeltikli köyünde bulunan bir çiftlikte yapıldı. Çalışma için 110 adet merinos ırkı koyun kullanıldı ve çalışma için gerekli Etik Kurul

izni Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (19.01.2022 tarih ve 2022-2-20 sayılı karar ile 16.03.2022 tarih ve 2022-6-60 sayılı karar) alındı (Ek 1). Araştırmada kullanılacak koyunlardan 5 adet deneme grubu ve 6 adet kontrol grubu olmak üzere toplam 11 grup oluşturuldu. Her grupta 10'ar tane olacak şekilde toplam 110 tane koyun işaretlendi (Çizelge 2.1.). Aşılamaya sonrası 1. ay örneklemesinde 9 koyun 2. ay örneklemesinde ise 18 koyun yerinde bulunamadığından serum örneği alınamadı.

Çizelge 2.1. Araştırma grupları ve gruplara uygulanan aşılar

	Gruplar	Uygulanan Aşı
1. Grup	Deneme Grubu 1 (Sıra No:1-10)	Şap + PPR (Kamu)
2. Grup	Deneme Grubu 2 (Sıra No:11-20)	Şap + PPR (Ticari 1)
3. Grup	Deneme Grubu 3 (Sıra No:21-30)	Şap + PPR (Ticari 2)
4. Grup	Deneme Grubu 4 (Sıra No:31-40)	Şap + Kombine (Ticari 1)
5. Grup	Deneme Grubu 5 (Sıra No:41-50)	Şap + Kombine (Ticari 2)
6. Grup	Kontrol Grubu 1 (Sıra No:51-60)	Şap
7. Grup	Kontrol Grubu 2 (Sıra No:61-70)	PPR (Kamu)
8. Grup	Kontrol Grubu 3 (Sıra No:71-80)	PPR (Ticari 1)
9. Grup	Kontrol Grubu 4 (Sıra No:81-90)	PPR (Ticari 2)
10. Grup	Kontrol Grubu 5 (Sıra No:91-100)	Kombine (Ticari 1)
11. Grup	Kontrol Grubu 6 (Sıra No:101-110)	Kombine (Ticari 2)

2.1.5. Örnekleme ve Aşılama Takvimi

Araştırmada kullanılan hayvanlar yaklaşık/ortalama 3 aylık oldukları dönemde, 18.5.2022 tarihinde genel tarama amacıyla kan alınarak örneklendi. Bu dönemde herhangi bir aşı uygulaması yapılmadı. Alınan kan örnekleri Şap antikorları yönünden test edildi.

Birinci aşılamadan önce hayvanlardan bir kez daha kan alındı ve bu uygulama birinci örnekleme olarak adlandırıldı. Örneklemeden sonra çizelge 2.1’de gösterilen gruplara uygun olacak şekilde; Şap aşısı sol koltukaltı bölgesine SC yolla 1 ml, PPR ve kombine aşılar ise sağ koltukaltı bölgesine yine SC yolla 1 ml olacak şekilde uygulandı. Birinci örnekleme ve birinci aşılamadan 35 gün sonra gruplardaki bütün koyunlardan 2. kan örneği alındı ve sadece çizelge 2.1’de şap aşılması yapılan gruplara Şap aşısının rapeli (2. aşılama) uygulandı, diğer aşılardan tekrarı yapılmadı. İkinci örnekleme ve ikinci aşılamadan 38 gün sonra gruplardaki bütün koyunlardan tekrar kan alındı, herhangi bir aşılama uygulamasına gidilmedi. Hayvanların örnekleme ve aşılama takvimi Çizelge 2.2’de gösterildi.

Çizelge 2.2. Koyunların örnekleme-aşılama tarihi ve yaş tablosu

Sıra No	Küpe no	Doğum Tarihi	Genel Tarama 18/05/2022	1. Örnekleme 1. Aşılama 03/08/2022	2. Örnekleme 2. Aşılama 08/09/2022	3. Örnekleme 17/10/2022
1	17	13/02/2022	3 ay, 5 gün	5 ay, 21 gün	6 ay, 26 gün	8 ay, 4 gün
2	85	11/03/2022	-	4 ay, 23 gün	5 ay, 28 gün	7 ay, 6 gün
3	19	02/02/2022	3 ay, 16 gün	6 ay, 1 gün	7 ay, 6 gün	8 ay, 15 gün
4	210	09/02/2022	3 ay, 9 gün	5 ay, 25 gün	6 ay, 30 gün	8 ay, 8 gün
5	218	08/03/2022	-	4 ay, 26 gün	6 ay, 0 gün	7 ay, 9 gün
6	58	02/03/2022	-	5 ay, 1 gün	6 ay, 6 gün	7 ay, 15 gün
7	80	07/03/2022	-	4 ay, 27 gün	6 ay, 1 gün	7 ay, 10 gün
8	81	06/03/2022	-	4 ay, 28 gün	6 ay, 2 gün	7 ay, 11 gün
9	39	13/02/2022	3 ay, 5 gün	5 ay, 21 gün	6 ay, 26 gün	8 ay, 4 gün
10	31	04/02/2022	3 ay, 14 gün	5 ay, 30 gün	7 ay, 4 gün	8 ay, 13 gün
11	209	13/02/2022	3 ay, 5 gün	5 ay, 21 gün	6 ay, 26 gün	8 ay, 4 gün
12	25	18/02/2022	3 ay, 0 gün	5 ay, 16 gün	6 ay, 21 gün	7 ay, 29 gün
13	206	13/02/2022	3 ay, 5 gün	5 ay, 21 gün	-	8 ay, 4 gün
14	74	05/03/2022	-	4 ay, 29 gün	6 ay, 3 gün	7 ay, 12 gün
15	64	09/03/2022	-	4 ay, 25 gün	5 ay, 30 gün	7 ay, 8 gün
16	26	27/02/2022	2 ay, 21 gün	5 ay, 7 gün	6 ay, 12 gün	7 ay, 20 gün
17	69	10/03/2022	-	4 ay, 24 gün	5 ay, 29 gün	7 ay, 7 gün
18	10	05/02/2022	3 ay, 13 gün	5 ay, 29 gün	7 ay, 3 gün	8 ay, 12 gün
19	12	07/02/2022	3 ay, 11 gün	5 ay, 27 gün	7 ay, 1 gün	8 ay, 10 gün
20	28	02/02/2022	3 ay, 16 gün	6 ay, 1 gün	7 ay, 6 gün	-
21	8	08/02/2022	3 ay, 10 gün	5 ay, 26 gün	-	-
22	4	06/02/2022	3 ay, 12 gün	5 ay, 28 gün	7 ay, 2 gün	8 ay, 11 gün
23	7	03/02/2022	3 ay, 15 gün	6 ay, 0 gün	7 ay, 5 gün	8 ay, 14 gün
24	23	22/02/2022	2 ay, 26 gün	5 ay, 12 gün	6 ay, 17 gün	7 ay, 25 gün
25	219	17/03/2022	-	4 ay, 17 gün	5 ay, 22 gün	7 ay, 0 gün
26	68	12/03/2022	-	4 ay, 22 gün	-	-
27	221	07/03/2022	-	4 ay, 27 gün	6 ay, 1 gün	7 ay, 10 gün
28	71	09/03/2022	-	4 ay, 25 gün	5 ay, 30 gün	7 ay, 8 gün
29	62	07/03/2022	-	4 ay, 27 gün	6 ay, 1 gün	7 ay, 10 gün
30	20	03/02/2022	3 ay, 15 gün	6 ay, 0 gün	7 ay, 5 gün	8 ay, 14 gün
31	33	04/02/2022	3 ay, 14 gün	5 ay, 30 gün	7 ay, 4 gün	8 ay, 13 gün
32	21	17/02/2022	3 ay, 1 gün	5 ay, 17 gün	6 ay, 22 gün	8 ay, 0 gün
33	207	12/02/2022	3 ay, 6 gün	5 ay, 22 gün	6 ay, 27 gün	8 ay, 5 gün
34	54	16/02/2022	3 ay, 2 gün	5 ay, 18 gün	6 ay, 23 gün	8 ay, 1 gün
35	214	07/02/2022	3 ay, 11 gün	5 ay, 27 gün	-	-
36	16	19/02/2022	2 ay, 29 gün	5 ay, 15 gün	6 ay, 20 gün	7 ay, 28 gün
37	35	20/02/2022	2 ay, 28 gün	5 ay, 14 gün	6 ay, 19 gün	7 ay, 27 gün
38	66	03/03/2022	-	5 ay, 0 gün	6 ay, 5 gün	7 ay, 14 gün
39	29	07/02/2022	3 ay, 11 gün	5 ay, 27 gün	7 ay, 1 gün	8 ay, 10 gün

Çizelge 2.2. Devam. Koyunların örnekleme-aşılama tarihi ve yaş tablosu

Sıra No	Küpe no	Doğum Tarihi	Genel Tarama 18/05/2022	1. Örnekleme 1. Aşılama 03/08/2022	2. Örnekleme 2. Aşılama 08/09/2022	3. Örnekleme 17/10/2022
40	24	17/02/2022	3 ay, 1 gün	5 ay, 17 gün	6 ay, 22 gün	8 ay, 0 gün
41	78	10/03/2022	-	4 ay, 24 gün	5 ay, 29 gün	7 ay, 7 gün
42	52	01/02/2022	3 ay, 17 gün	6 ay, 2 gün	7 ay, 7 gün	8 ay, 16 gün
43	44	10/02/2022	3 ay, 8 gün	5 ay, 24 gün	6 ay, 29 gün	8 ay, 7 gün
44	211	04/02/2022	3 ay, 14 gün	5 ay, 30 gün	-	8 ay, 13 gün
45	82	06/03/2022	-	4 ay, 28 gün	6 ay, 2 gün	7 ay, 11 gün
46	37	27/02/2022	2 ay, 21 gün	5 ay, 7 gün	6 ay, 12 gün	7 ay, 20 gün
47	200	22/02/2022	2 ay, 26 gün	5 ay, 12 gün	6 ay, 17 gün	7 ay, 25 gün
48	50	05/02/2022	3 ay, 13 gün	5 ay, 29 gün	7 ay, 3 gün	8 ay, 12 gün
49	45	20/02/2022	2 ay, 28 gün	5 ay, 14 gün	6 ay, 19 gün	7 ay, 27 gün
50	65	02/03/2022	-	5 ay, 1 gün	6 ay, 6 gün	-
51	57	21/02/2022	2 ay, 27 gün	5 ay, 13 gün	6 ay, 18 gün	-
52	83	13/03/2022	-	4 ay, 21 gün	5 ay, 26 gün	7 ay, 4 gün
53	5	13/02/2022	3 ay, 5 gün	5 ay, 21 gün	6 ay, 26 gün	8 ay, 4 gün
54	30	06/02/2022	3 ay, 12 gün	5 ay, 28 gün	7 ay, 2 gün	8 ay, 11 gün
55	94	22/03/2022	-	4 ay, 12 gün	5 ay, 17 gün	6 ay, 25 gün
56	61	03/03/2022	-	5 ay, 0 gün	6 ay, 5 gün	7 ay, 14 gün
57	27	21/02/2022	2 ay, 27 gün	5 ay, 13 gün	-	7 ay, 26 gün
58	100	25/03/2022	-	4 ay, 9 gün	5 ay, 14 gün	6 ay, 22 gün
59	48	02/02/2022	3 ay, 16 gün	6 ay, 1 gün	7 ay, 6 gün	8 ay, 15 gün
60	40	14/02/2022	3 ay, 4 gün	5 ay, 20 gün	6 ay, 25 gün	8 ay, 3 gün
61	32	03/02/2022	3 ay, 15 gün	6 ay, 0 gün	7 ay, 5 gün	-
62	70	03/03/2022	-	5 ay, 0 gün	6 ay, 5 gün	7 ay, 14 gün
63	215	11/02/2022	3 ay, 7 gün	5 ay, 23 gün	6 ay, 28 gün	-
64	18	09/02/2022	3 ay, 9 gün	5 ay, 25 gün	6 ay, 30 gün	8 ay, 8 gün
65	213	01/03/2022	2 ay, 17 gün	5 ay, 2 gün	6 ay, 7 gün	7 ay, 16 gün
66	75	12/03/2022	-	4 ay, 22 gün	5 ay, 27 gün	7 ay, 5 gün
67	67	05/03/2022	-	4 ay, 29 gün	6 ay, 3 gün	7 ay, 12 gün
68	51	08/02/2022	3 ay, 10 gün	5 ay, 26 gün	7 ay, 0 gün	8 ay, 9 gün
69	60	27/02/2022	-	5 ay, 7 gün	6 ay, 12 gün	7 ay, 20 gün
70	53	06/02/2022	3 ay, 12 gün	5 ay, 28 gün	7 ay, 2 gün	8 ay, 11 gün
71	97	13/03/2022	-	4 ay, 21 gün	-	-
72	220	12/03/2022	-	4 ay, 22 gün	-	-
73	216	01/03/2022	2 ay, 17 gün	5 ay, 2 gün	6 ay, 7 gün	7 ay, 16 gün
74	46	06/02/2022	3 ay, 12 gün	5 ay, 28 gün	7 ay, 2 gün	8 ay, 11 gün
75	11	22/02/2022	2 ay, 26 gün	5 ay, 12 gün	6 ay, 17 gün	7 ay, 25 gün
76	90	27/02/2022	-	5 ay, 7 gün	6 ay, 12 gün	-
77	77	11/03/2022	-	4 ay, 23 gün	5 ay, 28 gün	7 ay, 6 gün
78	3	22/02/2022	2 ay, 26 gün	5 ay, 12 gün	6 ay, 17 gün	7 ay, 25 gün

Çizelge 2.2. Devam. Koyunların örnekleme-aşılama tarihi ve yaş tablosu

Sıra No	Küpe no	Doğum Tarihi	Genel Tarama 18/05/2022	1. Örnekleme 1. Aşılama 03/08/2022	2. Örnekleme 2. Aşılama 08/09/2022	3. Örnekleme 17/10/2022
79	13	27/02/2022	2 ay, 21 gün	5 ay, 7 gün	6 ay, 12 gün	7 ay, 20 gün
80	14	27/02/2022	2 ay, 21 gün	5 ay, 7 gün	6 ay, 12 gün	7 ay, 20 gün
81	36	21/02/2022	2 ay, 27 gün	5 ay, 13 gün	6 ay, 18 gün	7 ay, 26 gün
82	56	13/02/2022	3 ay, 5 gün	5 ay, 21 gün	6 ay, 26 gün	8 ay, 4 gün
83	203	03/02/2022	3 ay, 15 gün	6 ay, 0 gün	7 ay, 5 gün	-
84	204	26/02/2022	2 ay, 22 gün	5 ay, 8 gün	6 ay, 13 gün	-
85	202	07/02/2022	3 ay, 11 gün	5 ay, 27 gün	7 ay, 1 gün	8 ay, 10 gün
86	22	26/02/2022	2 ay, 22 gün	5 ay, 8 gün	6 ay, 13 gün	-
87	9	07/02/2022	3 ay, 11 gün	5 ay, 27 gün	7 ay, 1 gün	8 ay, 10 gün
88	15	20/02/2022	2 ay, 28 gün	5 ay, 14 gün	6 ay, 19 gün	7 ay, 27 gün
89	86	14/03/2022	-	4 ay, 20 gün	5 ay, 25 gün	7 ay, 3 gün
90	1	23/02/2022	2 ay, 25 gün	5 ay, 11 gün	6 ay, 16 gün	7 ay, 24 gün
91	79	11/03/2022	-	4 ay, 23 gün	5 ay, 28 gün	7 ay, 6 gün
92	201	15/02/2022	3 ay, 3 gün	5 ay, 19 gün	6 ay, 24 gün	8 ay, 2 gün
93	63	16/02/2022	-	5 ay, 18 gün	6 ay, 23 gün	8 ay, 1 gün
94	6	27/02/2022	2 ay, 21 gün	5 ay, 7 gün	6 ay, 12 gün	7 ay, 20 gün
95	217	12/03/2022	-	4 ay, 22 gün	5 ay, 27 gün	7 ay, 5 gün
96	49	06/02/2022	3 ay, 12 gün	5 ay, 28 gün	7 ay, 2 gün	8 ay, 11 gün
97	73	12/03/2022	-	4 ay, 22 gün	5 ay, 27 gün	7 ay, 5 gün
98	59	02/03/2022	-	5 ay, 1 gün	6 ay, 6 gün	7 ay, 15 gün
99	2	20/02/2022	2 ay, 28 gün	5 ay, 14 gün	6 ay, 19 gün	-
100	43	07/02/2022	3 ay, 11 gün	5 ay, 27 gün	7 ay, 1 gün	-
101	41	06/02/2022	3 ay, 12 gün	5 ay, 28 gün	7 ay, 2 gün	-
102	47	13/02/2022	3 ay, 5 gün	5 ay, 21 gün	6 ay, 26 gün	8 ay, 4 gün
103	205	21/02/2022	2 ay, 27 gün	5 ay, 13 gün	6 ay, 18 gün	7 ay, 26 gün
104	208	20/02/2022	2 ay, 28 gün	5 ay, 14 gün	6 ay, 19 gün	7 ay, 27 gün
105	sarı	05/02/2022	-	5 ay, 29 gün	7 ay, 3 gün	8 ay, 12 gün
106	38	25/02/2022	2 ay, 23 gün	5 ay, 9 gün	6 ay, 14 gün	7 ay, 22 gün
107	mavi	22/02/2022	-	5 ay, 12 gün	6 ay, 17 gün	7 ay, 25 gün
108	siyah	07/02/2022	-	5 ay, 27 gün	7 ay, 1 gün	8 ay, 10 gün
109	yeşil	28/02/2022	-	5 ay, 6 gün	6 ay, 11 gün	7 ay, 19 gün
110	212	24/02/2022	2 ay, 24 gün	5 ay, 10 gün	-	-

- : Örneklenemedi

2.1.6. Liquid Phase Blocking ELISA (LPBE) Reaksiyon Maddeleri

Likit faz bloklayıcı ELISA testinde yakalayıcı antikor olarak kullanılan tip spesifik tavşan antiserumu, tespit edici antikor olarak kullanılan tip spesifik kobay antiserumu ve kontrol serumları in house olarak Şap Enstitüsü'nde üretilmiştir. Testte kullanılan antijenler (O/TUR/07, A/NEP/84 ve ASIA1/TUR/15) Şap Enstitüsü Virus Kültür Laboratuvarı'ndan temin edildi. Konjugat olarak HRPO işaretli konjugat (DAKO, P0141), substrat kromojen olarak OPD tablet (SIGMA, P9187), OPD aktivasyonu için H_2O_2 ve reaksiyonu durdurmak için H_2SO_4 solüsyonu kullanıldı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Virusların Enfektif Titrelerinin Belirlenmesi

Virus nötralizasyon testlerinde kullanılacak virusların enfeksiyöz titre tayini için 96 gözlü doku kültürü pleytleri kullanılarak mikrotitrasyon yöntemi uygulandı. Şap viruslarının GMEM vasatı, PPR ve koyun- keçi çiçeği viruslarının ise DMEM vasatı ile 10 katlı (Log10 tabanına göre) sulandırmaları hazırlandı. Her sulandırma basamağından 96 gözlü mikropleytin 8 gözlü sırasına 100 µl virus konuldu. Virus kontrole 50 µl serumsuz (FDS içermeyen) vasat ve 50 µl saf virus, hücre kontrol gözlerine ise 100 µl %10 serumlu vasat konuldu. Daha sonra 600.000 hücre/ml olacak şekilde süspanse edilen VERO hücresi PPR ve koyun- keçi çiçeği pleytlerine, şap viruslarının olduğu pleytlere ise 600.000 hücre/ml BHK-21 An₃₁ hücre hattı süspanسیونundan 50 µl hacimde tüm gözlere eklendi. Şap viruslarının olduğu pleytler 2-3 gün, PPR ve koyun çiçeği viruslarının bulunduğu pleytler ise 7-10 gün süre boyunca 37°C'lik %5 CO₂ içeren etüvde inkubasyona bırakıldı. Bu süre içinde pleytler doku kültürü mikroskopunda CPE yönünden kontrol edildi. Süre sonunda oluşan enfekte gözler (CPE) mikroskopta sayılarak Spearman-Kärber metodu ile virus titreleri (DKID₅₀) hesaplandı (Kärber, 1931).

2.2.2. Serum Örneklerinin Hazırlanması

Serum örnekleme için steril, vakumlu ve jel separatörlü tüpler kullanıldı. Hayvanların Vena jugularis'inden yaklaşık 8 ml kan alındı. Soğuk zincir koşullarında laboratuvara getirilen örnekler 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Steril stok tüplerine aktarılan serumlar 56°C'de 30 dakika su banyosunda tutularak inaktive edildi ve testlerde kullanılıncaya kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

2.2.3. Şap Aşılması Sonrası Oluşan Antikor Titre Tayini

2.2.3.1. Virus Nötralizasyon Testi

Virus nötralizasyon testi, Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü kılavuzunda belirtildiği şekilde yapıldı (OIE Terrestrial Manual, 2022). Önceden inaktive edilip hazırlanan serumlar test öncesi vortekslenerek karıştırıldı. Steril 96 gözlü pleytlerin serum konulacak gözlerine 75 µl diğer gözler ise 50 µl serumsuz vasat konuldu. Her serum için iki sıra kullanılarak 25 µl serum 75 µl vasat konulan ilk gözler eklendi. Böylece tüm serum örnekleri pleytlere konuldu. Serum sulandırılmaları iki katlı olarak otomatik bir platformda (İntegra Viaflow, İsviçre) 1/4'ten 1/512'ye kadar hazırlandı. Sulandırılmaları tamamlanan serumlar üzerine titresi önceden belirlenen 100DKID₅₀/0,1ml olarak hazırlanan virus süspansiyonu eşit oranda (50 µl) eklendi. Testte pozitif kontrol serumu olarak deneysel hazırlanan monovalan aşı ile aşılınmış hayvanlardan elde edilmiş ve titresi belirlenmiş serum kullanıldı. Ayrıca hücre kontrol, negatif kontrol (FDS), vasat kontrol gözleri de hazırlandı. Hazırlanan virus süspansiyonunun 100DKID₅₀/0,1 ml oranını doğrulamak için geriye dönük mikrotitrasyonu yapıldı. Tüm bu işlemlerden sonra pleytler 37°C'de 1 saat %5 CO₂ içeren etüvde inkubasyona bırakıldı. Süre sonunda 600.000 hücre/ml olarak hazırlanan (BHK-21 An₃₁) hücre süspansiyonu yine eşit oranda (50 µl) pleyt gözlerine eklendi. Mikropleytler 48 saat sonra mikroskopta, 72 saat sonra ise önce mikroskopta, sonrasında cristal violet (%10 formol içeren) ile boyanarak CPE yönünden değerlendirildi. Her serum için %50 oranında virus üremesini durduran dilusyon SN₅₀ değeri olarak belirlendi.

2.2.3.2. Liquid Phase Blocking ELISA (LPBE)

LPBE testi Hamblin vd.'nin bildirdiği yönteme göre (1986) yapıldı. Birinci gün 96 gözlü immunoabsorbans ELISA pleytleri tavşan anti-FMDV A, O, Asia1 poliklonal serumları ile kaplandı (50 µl). Ardından  zeri kapatılarak +4  C'de bir gece inkubasyona bırakıldı. Test serumlarının dilusyonu iki aşamalı olarak U tabanlı pleytler kullanılarak gerçekleştirildi. Birinci aşamada her serumun 1/8 dilusyonu için 175 µl % 0,05 Tween 20 içeren PBS ve 25 µl serum  rneği kullanıldı. İkinci aşamada ise 1/8 oranında dilue edilen serumlar 50 µl hacimde alınarak 50 µl Tween ilaveli PBS konulan U tabanlı pleytlere taşındı ve 1/16'lık serum dilusyonu gerçekleştirildi. Böylece 1/16'dan başlanıp 8 basamak log2 tabanına göre dilusyon işlemi tamamlandı. Her tip için kontrol serumu olarak kuvvetli pozitif, zayıf pozitif ve negatif serumlar tüm pleytlere 1/16 başlangıç dilusyonunda ilave edildi. Titresi önceden belirlenmiş olan virusların sulandırması hazırlandıktan sonra dilue edilmiş serumların üzerine 50 µl ilave edildi. Hazırlanan U tabanlı pleytler +4  C'de 16-18 saat inkubasyona bırakıldı.

Testin ikinci gününde tavşan antiserumu kaplı pleytler inkubasyon sonrası üç kez PBS ile yıkanıp kurutulduktan sonra içinde anti en-antikör kompleksi bulunan U tabanlı pleytlerden alınan içerik serum sulandırmasının yapıldığı taşıyıcı pleytlere aktarıldı ve çalkalamalı inkubat rde 37  C'de 1 saat inkube edildi. Yıkama işlemi yapıldıktan sonra tipe özgü kobay antiserumu önceden belirlenmiş dilusyon oranında sulandırılarak 50 µl ilave edildi ve yine çalkalamalı inkubatorde 37  C'de 1 saat inkubasyona bırakıldı. Üç kez yıkama işlemi yapılan pleytlere tip spesifik olmayan konjugat (HRPO işaretili poliklonal kobay antiserumu) 50 µl konuldu ve tekrar 1 saat süreyle 37  C'de inkubasyona bırakıldı. Yıkama işleminin sonrası kromojen-substrat ilavesi için OPD'nin hidrojen peroksit ile aktivasyonu yapıldı ve  eker ocak altında 50 µl hacimde tüm pleytlere ilave edildi. Karanlık ortamda 15 dakika oda sıcaklığında inkubasyona bırakıldı. Renk oluşumu takip edildi ve süre sonunda reaksiyonu durdurmak için sülfirik asit solüsyonu 50 µl ilave edildi. Hazır olan pleytler spektrofotometrede 492 nm dalga boyunda okutuldu.

Testin değerlendirmesinde serum antikör titrelerini belirlemek için % inhibisyon değeri formül kullanarak hesaplandı.

$$\% \text{ Inhibisyon Değeri} = 100 - \left(\frac{\text{Test Serumları OD}}{\text{Ortalama Antijen Kontrol OD}} \right) \times 100$$

Antik r titreleri 50 ve üzeri % inhibisyon veren en son dilusyon basamağı alınarak belirlendi.

2.2.4. PPR Aşılması Sonrası Oluşan Antikor Titre Tayini

2.2.4.1. Virus Nötralizasyon Testi

Test Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü kılavuzunda belirtildiği şekilde yapıldı (WOAH Terrestrial Manual, 2022). Her bir serum örneği için 96 gözlü mikroyetlerin iki gözü kullanıldı. Önce yetlerin tüm gözlerine 100 µl DMEM vasat konuldu. Serum konulacak gözlerle (ilk sıra) 60 µl daha vasat eklendi. 160 µl vasat bulunan gözlerle 40 µl hacimde serum numuneleri eklenerek 1/5'lik başlangıç sulandırması elde edildi. Pipete edildikten sonra iki katlı serum sulandırması yapmak için 100 µl arka göze konuldu. En son 100 µl atılarak 6 basamak sulandırma yapıldı. Serum sulandırmaları tamamlandıktan sonra 100DKID₅₀/0,1ml olarak hazırlanan virus süspansiyonu tüm gözlerle eşit hacimde ilave edildi (100 µl). Virus konsantrasyonunu doğrulamak amacıyla da, hazırlanan virus süspansiyonunun kendisi (100DKID₅₀/0,1ml) ve 10DKID₅₀/0,1ml, DKID₅₀/0,1ml, 0,1DKID₅₀/0,1ml olarak hazırlanan sulandırmaları için 6'şar göz kullanıldı. Yetler 37°C'de 1 saat %5 CO₂ içeren etüvde inkubasyona bırakıldı. Süre sonunda tüm gözlerle 600.000 hücre/ml olarak hazırlanan VERO hücre süspansiyonundan 50 µl eklenerek tekrar 37°C'de %5 CO₂ içeren etüve konularak 7-10 gün süre CPE oluşumu yönünden doku kültürü mikroskopunda değerlendirildi.

2.2.5. Koyun-Keçi Çiçeği Aşılması Sonrası Oluşan Antikor Titre Tayini

2.2.5.1. Virus Nötralizasyon Testi

Virus nötralizasyon testi için 96 gözlü mikroyetlerin tüm gözlerine 50 µl DMEM vasatı konuldu. Her serum için iki göz kullanıldı ve yetin ilk gözlerine 50 µl hacimde eklendi. Test edilecek serumlar 1/2'den 1/256'ya kadar sulandırıldı. Titresi önceden belirlenen virusun 100DKID₅₀/0,1ml oranında hazırlanan virus süspansiyonundan serum sulandırmaları üzerine eşit hacimde konuldu. Hücre kontrol ve virus kontrol gözleri hazırlandı. Hazırlanan virus süspansiyonundan 100DKID₅₀/0,1 ml oranını doğrulamak için geriye dönük mikrotitrasyon amacıyla virus sulandırmaları hazırlandı ve kontrol yetine eklendi. Yetler 37°C'de 1 saat %5 CO₂ içeren etüvde inkubasyona bırakıldı. Süre sonunda 500.000 hücre/ml olarak hazırlanan VERO hücre süspansiyonu 50 µl hacimde tüm gözlerle eklendi (OIE Terrestrial Manual, 2024).

3. BULGULAR

3.1. Virusların Enfeksiyöz Güç Tayini

Virus nötralizasyon testlerinde gereken standart virus konsantrasyonunu (100DKID₅₀/0,1ml) hazırlayabilmek için gereken virus enfektif titreleri mikrotitrasyon testi ile belirlendi ve sonuçları Çizelge 3.1.'de gösterildi. BHK-21 An31 hücresi hücre kontrol, BHK-21 An31 hücresinde Şap virusunun oluşturduğu CPE, VERO hücresi hücre kontrolü, VERO hücresinde koyun çiçeği virusunun oluşturduğu CPE'lerin mikroskop görüntüleri sırasıyla Şekil 3.1, 3.2., 3.3. ve 3.4'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Virusların enfektif titreleri (DKID₅₀)

Virus	Titre (DKID ₅₀ /ml)
Şap Virusları	
O/TUR/07	10 ^{-6,625}
A/IRN/21	10 ^{-7,5}
A/NEP/84	10 ^{-7,75}
ASIA1/TUR/15	10 ⁻⁷
PPR Virusu	
PPRV	10 ⁻⁶
Koyun çiçeği virusu	
SPV	10 ⁻⁷



Şekil 3.1. BHK-21 An31 Hücre Kontrol Gözü (10X10) (Olympus, Japan)



Şekil 3.2. Şap virusunun BHK-21 An31 hücre kültüründe 3. gün oluşturduğu CPE (10X10)



Şekil 3.3. VERO Hücre Kültürü, hücre kontrol (10X10)

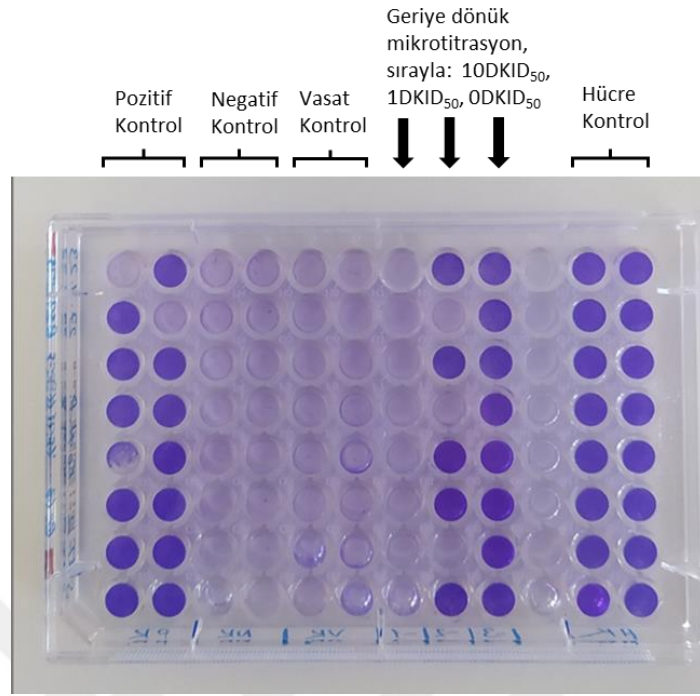


Şekil 3.4. VERO Hücre Kültüründe Koyun Çiçeği Virusunun 7. günde oluşturduğu CPE (10X10)

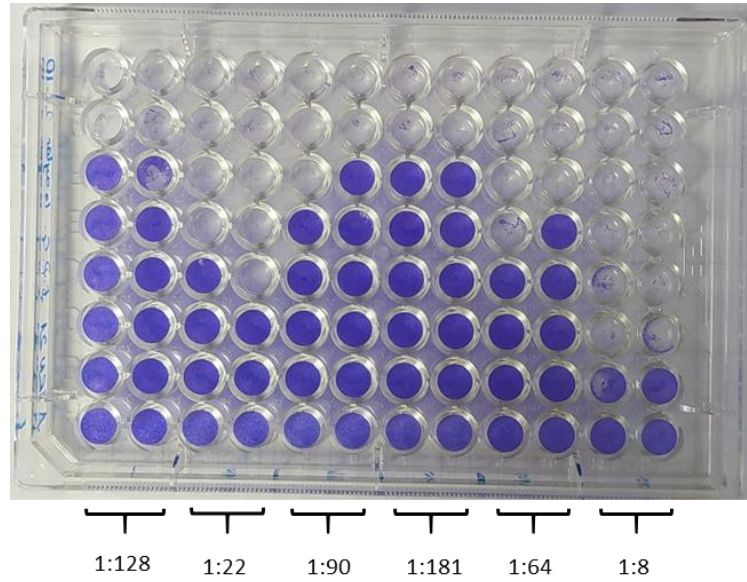
3.2. Hayvanlarda Şap Aşılması Sonrası Oluşan Antikor Titresi

3.2.1. VNT

İlk aşılamadan hemen önce (0. gün) hayvanlardan alınan kan serum örneklerinin virus nötralizasyon testi ile seronegatif oldukları belirlendi. VNT antikor titresi $\leq 1:8$ olan serumlar negatif kabul edildi. Şap Enstitüsü'nde yapılan koruyucu değer çalışmalarıyla her serotip için koruyucu eşik değer VNT için 1/22 olarak belirlenmiştir. Boyama sonrası görünüm Şekil 3.5 ve 3.6'da gösterilmiştir.



Şekil 3.5. Kristal violet ile 72 saat sonra boyanan VNT kontrol pleyti



Şekil 3.6. Kristal violet ile 72 saat sonra boyanan VNT test serumları pleyti

2. örneklemede (2. aşılama öncesi); O (O/TUR/07) serotipi için 1.grupta (Şap+PPR Kamu) 3/10 (%30), 2. grupta (Şap+PPR Ticari1) 1/9 (%11), 3.grupta (Şap+PPR Ticari2) 5/8 (%63), 4. grupta (Şap+Kombine Ticari1) 5/9 (%56), 5. grupta (Şap+Kombine Ticari2) 5/9 (%56), 6. grupta (Şap kontrol grubu) 4/9 (%44) hayvanda 1:22 ve üzeri antikor titresi elde edilmiştir. A (A/IRN/21) serotipine karşı; 1. grupta 6/10 (%60), 2. grupta 6/9 (%67), 3. grupta 7/8 (%88), 4. grupta 9/9 (%100), 5. grupta 9/9 (%100), 6. grupta 8/9 (%89) hayvanda 1:22 ve üzeri antikor titresi elde edilmiştir. A (A/NEP/84) serotipine karşı; 1. grupta 2/10 (%20), 2. grupta 2/9 (%22), 3. grupta 5/8 (%63), 4. grupta 5/9 (%56), 5. Grupta 4/9 (%44), 6. grupta ise 7/9 (%78) hayvanda 1:22 ve üzeri antikor titresi elde edildi. Asia1 (ASIA1/TUR/15) serotipine karşı ise 1. grupta 2/10 (%20), 2. grupta 1/9 (%11), 3. grupta 3/8 (%38), 4. grupta 3/9 (%33), 5. grupta 2/9 (%22), 6. grupta 1/9 (%11) hayvanda 1:22 ve üzeri titre elde edilmiştir (Çizelge 3.2).

3. Örneklemede (2 aşısı yapılmış); O (O/TUR/07) serotipi için, 1. grupta (Şap+PPR Kamu) 10/10 (%100), 2. grupta (Şap+PPR Ticari1) 7/9 (%78), 3. grupta (Şap+PPR Ticari2) 8/8 (%100), 4. grupta (Şap+Kombine Ticari1) 9/9 (%100), 5. grupta (Şap+Kombine Ticari2) 9/9 (%100), 6.grupta (Şap kontrol grubu) 7/9 (%78) hayvanda 1:22 ve üzeri antikor titresi elde edilmiştir. A (A/IRN/21) serotipine karşı; 1. grupta 10/10 (%100), 2. grupta 8/9 (%89), 3. grupta 7/8 (%88), 4. grupta 9/9 (%100), 5. grupta 9/9 (%100), 6. grupta 8/9 (%89) hayvanda 1:22 ve üzeri antikor titresi elde edilmiştir. A (A/NEP/84) serotipine karşı; 1. grupta 9/10 (%90), 2. grupta 6/9 (%67), 3. grupta 7/8 (%88), 4. grupta 9/9 (%100), 5. grupta 8/9 (%89), 6. grupta ise 8/9 (%89) hayvanda 1:22 ve üzeri antikor titresi elde edilmiştir. Asia1 (ASIA1/TUR/15) serotipine karşı ise 1. grupta 9/10 (%90), 2. grupta 6/9 (%67), 3. grupta 8/8 (%100), 4. grupta 9/9 (%100), 5. grupta 7/9 (%78), 6. grupta 6/9 (%67) hayvanda 1:22 ve üzeri titre elde edilmiştir (Çizelge 3.2). Birinci ve ikinci aşılama sonrası 2 serotipe [O (O/TUR/07) ile A (A/IRN/21)] ve 3 serotipe [O, A (A/IRN/21, A/NEP/84) ve Asia1] karşı oluşan koruyucu antikor yanıt oranları Çizelge 3.3.'de gösterilmiştir.

VNT sonuçları incelendiğinde (Çizelge 3.2), 2. örnekleme (ilk aşılama 1 ay sonra) sonuçlarına göre; Şap kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; 4. ve 5. grupta (şap+kombine) O (O/TUR/07), A (A/IRN/21) ve Asia1 (ASIA1/TUR/15) serotiplerinde eşit ya da daha fazla hayvanda koruyucu antikor titresi elde edilmiştir. 3. örnekleme (2. aşılama 1 ay sonra) kan serumu örneklerinde ise tüm serotiplerde Şap kontrol grubu (6. grup) ile karşılaştırıldığında eşit ya da daha fazla hayvanda koruyucu antikor titresi elde edilmiştir.

Çizelge 3.2. Birinci ve ikinci şap aşısı sonrası VNT yüzdeleri

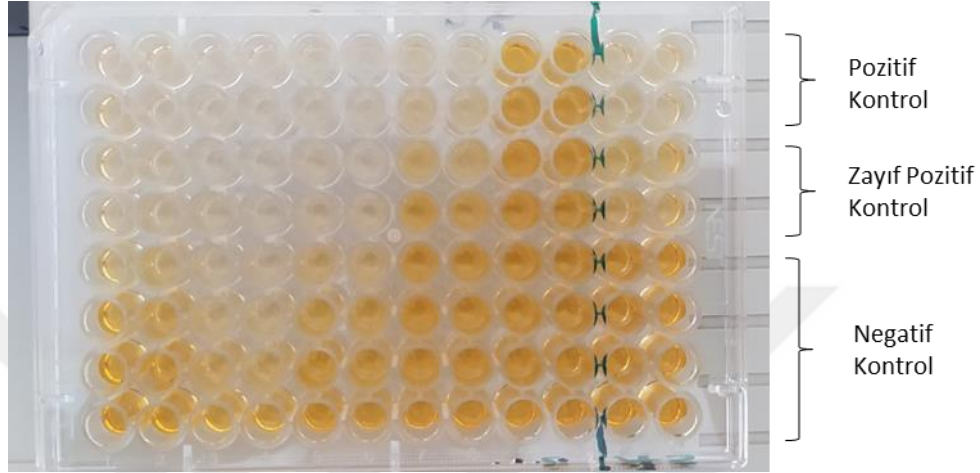
	2. Örneklem VNT (%) (Birinci aşılama sonu)				3. Örneklem VNT (%) (İkinci aşılama sonu)			
	O/TUR/07	A/IRN/21	A/NEP/84	ASIA1/TUR/15	O/TUR/07	A/IRN/21	A/NEP/84	ASIA1/TUR/15
1. Grup [Şap + PPR (Kamu)]	30	60	20	20	100	100	90	90
2. Grup [Şap + PPR (Ticari 1)]	11	67	22	11	78	89	67	67
3. Grup [Şap + PPR (Ticari 2)]	63	88	63	38	100	88	88	100
4. Grup [Şap + Kombine (Ticari 1)]	56	100	56	33	100	100	100	100
5. Grup [Şap + Kombine (Ticari 2)]	56	100	44	22	100	100	89	78
6. Grup [Şap]	44	89	78	11	78	89	89	67

Çizelge 3.3. Her grupta Şap aşısına karşı oluşan koruyucu antikor oranı

	2. Örneklem VNT (Birinci aşılama sonu)		3. Örneklem VNT (İkinci aşılama sonu)	
	2 serotipe karşı koruyucu Ab	3 serotipe karşı koruyucu Ab	2 serotipe karşı koruyucu Ab	3 serotipe karşı koruyucu Ab
1. Grup [Şap+PPR-Kamu]	3/10 (% 30)	1/10 (% 10)	10/10 (% 100)	8/10 (% 80)
2. Grup [Şap+PPR-Ticari 1]	1/9 (% 12.2)	0/9 (% 0)	7/9 (% 77.7)	5/9 (% 55.5)
3. Grup [Şap+PPR-Ticari 2]	5/8 (% 62.5)	3/8 (% 37.5)	7/8 (% 87.5)	7/8 (% 87.5)
4. Grup [Şap+Kombine-Ticari 1]	5/9 (% 55.5)	2/9 (% 22.2)	9/9 (% 100)	9/9 (% 100)
5. Grup [Şap+Kombine-Ticari 2]	5/9 (% 55.5)	2/9 (% 22.2)	9/9 (% 100)	6/9 (% 66.6)
6. Grup [Şap]	4/9 (% 44.4)	1/9 (% 11.1)	7/9 (% 77.7)	6/9 (% 66.6)

3.2.2. Liquid Phase Blocking ELISA (LPBE)

Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü'nün Şap hastalığı kılavuzunda koruyucu eşik değer LPBE testi için 1:96 ve üzeri olarak belirlenmiş, araştırmada da bu değer koruyucu eşik antikor titresini olarak alınmıştır. Şekil 3.7'de LPBE test pleyti görünümü verilmiştir.



Şekil 3.7. LPB ELISA test pleyti

Toplam antikor yanıtın ölçüldüğü LPBE testinde 2. örneklemede (2. aşılama öncesi); O (O/TUR/07) serotipine karşı; 1. grupta 4/10 (%40), 2. grupta 2/9 (%22), 3. grupta 5/8 (%63), 4. grupta 7/9 (%78), 5. grupta 9/9 (%100) ve şap kontrol grubu olan 6. grupta 6/9 (%67) hayvanda; A (A/NEP/84) serotipine karşı; 1. grupta 4/10 (%40), 2. grupta 2/9 (%22), 3. grupta 5/8 (%63), 4. grupta 7/9 (%78), 5. grupta 9/9 (%100), şap kontrol grubunda 5/9 (%56) hayvanda; Asia1 (ASIA1/TUR/15) serotipine karşı ise 1. grupta 1/10 (%10), 2. grupta 1/9 (%11), 3. grupta 4/8 (%50), 4. grupta 6/9 (%67), 5. grupta 5/9 (%56), şap kontrol grubunda 3/9 (%33) hayvanda 1:96 ve üzeri antikor titresini elde edildi (Çizelge 3.4.).

3. örneklemede (2 aşısı yapılmış); O (O/TUR/07) serotipine karşı; 1. grupta 10/10 (%100), 2. grupta 8/9 (%89), 3. grupta 8/8 (%100), 4. grupta 9/9 (%100), 5. grupta 9/9 (%100) ve Şap kontrol grubu olan 6. grupta 8/9 (%89) hayvanda; A (A/NEP/84) serotipine karşı; 1. grupta 7/10 (%70), 2. grupta 6/9 (%67), 3. grupta 7/8 (%88), 4. grupta 9/9 (%100), 5. grupta 9/9 (%100), Şap kontrol grubunda (6. grup) 6/9 (%67) hayvanda; Asia1 (ASIA1/TUR/15) serotipine karşı ise 1. grupta 10/10 (%100), 2. grupta 9/9 (%100), 3. grupta 8/8 (%100), 4.

grupta 9/9 (%100), 5. grupta 9/9 (%100), Şap kontrol (6.) grubunda 7/9 (%78) hayvanda 1:96 ve üzeri titre elde edildi (Çizelge 3.4.).

LPBE testi sonuçlarına göre 1:96 ve üzeri antikor titresi 2. ve 3. örnekleme döneminde her iki şap+kombine grubunda (4. ve 5. grup) sadece Şap aşısı yapılan kontrol grubundan daha fazla sayıda hayvanda elde edildi. Şap kontrol (6.) grubu, Şap+PPR aşılması yapılan diğer üç grupta karşılaştırıldığında ise 3. örnekleme döneminde deneme gruplarında daha fazla oranda 1:96 ve üzeri antikor titresi elde edildi.

VNT ve ELISA testleri antikor titre sonuçlarını karşılaştırdığımızda tüm örnekleme testleri arası uyumluluk saptandı. Şap virusu A, O ve Asia1 serotipleri için antikor titre sonuçları, aşılama günü (0. Gün) 1. Örnekleme serumlarının VNT ve ELISA Sonuçları Çizelge 3.5'te, aşılama sonrası 1. ay (2. Örnekleme) serumlarının VNT ve ELISA Sonuçları Çizelge 3.6.'da, aşılama sonrası 2. ay (3. Örnekleme) serumlarının VNT ve ELISA Sonuçları Çizelge 3.7.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.4. Birinci ve ikinci şap aşısı sonrası LPBE %'leri

	2. Örnekleme LPBE (%)			3. Örnekleme LPBE (%)		
	O/TUR/07	A/NEP/84	ASIA1/TUR/15	O/TUR/07	A/NEP/84	ASIA1/TUR/15
1. Grup [Şap + PPR (Kamu)]	40	40	10	100	70	100
2. Grup [Şap + PPR (Ticari 1)]	22	22	11	89	67	100
3. Grup [Şap + PPR (Ticari 2)]	63	63	50	100	88	100
4. Grup [Şap + Kombine (Ticari 1)]	78	78	67	100	100	100
5. Grup [Şap + Kombine (Ticari 2)]	100	100	56	100	100	100
6. Grup [Şap]	67	56	33	89	67	78

Çizelge 3.5. Birinci örnekleme serumlarının (1. aşılama öncesi) VNT ve LPBE Sonuçları

Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	VNT				LPB ELISA		
				O/TUR/07	A/IRN/21	A/NEP/84	ASIA1/TUR/15	O/TUR/07	A/NEP/84	ASIA-1/TUR/15
Grup 1	Şap + PPR (Kamu)	1	17	1/4	<1/4	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		2	85	<1/4	1/6	1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		3	19	1/4	1/8	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		4	210	<1/4	<1/4	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		5	218	<1/4	<1/4	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		6	58	<1/4	1/6	<1/4	1/6	NEG	NEG	NEG
		7	80	<1/4	1/6	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		8	81	<1/4	1/8	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		9	39	1/4	1/8	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		10	31	1/6	1/6	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
Grup 2	Şap + PPR (Ticari 1)	11	209	<1/4	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		12	25	<1/4	<1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		13	206	1/6	1/6	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		14	74	<1/4	<1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		15	64	<1/4	<1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		16	26	<1/4	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		17	69	<1/4	1/8	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		18	10	<1/4	1/8	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		19	12	<1/4	1/6	1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		20	28	<1/4	1/8	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
Grup 3	Şap + PPR (Ticari 2)	21	8	<1/4	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		22	4	<1/4	1/6	1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		23	7	<1/4	1/4	<1/4	1/8	NEG	NEG	NEG
		24	23	1/4	1/8	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		25	219	<1/4	<1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		26	68	<1/4	1/6	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		27	221	<1/4	<1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		28	71	<1/4	1/8	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		29	62	<1/4	1/8	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG

Çizelge 3.5. Devam. Birinci örnekleme serumlarının (1. aşılama öncesi) VNT ve LPBE Sonuçları

Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	VNT				LPB ELISA		
				O/TUR/07	A/IRN/21	A/NEP/84	ASIA1/TUR/15	O/TUR/07	A/NEP/84	ASIA-1/TUR/15
Grup 3	Şap + PPR (Ticari 2)	30	20	<1/4	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
Grup 4	Şap + Kombine (Ticari 1)	31	33	<1/4	1/11	<1/4	1/8	NEG	NEG	NEG
		32	21	<1/4	<1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		33	207	1/6	1/11	1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		34	54	<1/4	1/8	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		35	214	1/6	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		36	16	1/4	1/6	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		37	35	1/4	1/8	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		38	66	<1/4	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		39	29	<1/4	<1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		40	24	1/6	1/11	1/6	<1/4	NEG	NEG	NEG
Grup 5	Şap + Kombine (Ticari 2)	41	78	<1/4	1/8	1/6	<1/4	NEG	NEG	NEG
		42	52	1/8	1/6	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		43	44	<1/4	1/6	1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		44	211	<1/4	1/8	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		45	82	<1/4	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		46	37	1/6	1/11	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		47	200	1/4	1/6	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		48	50	1/4	1/6	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		49	45	<1/4	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		50	65	<1/4	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
Grup 6	Şap	51	57	<1/4	1/6	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		52	83	1/4	<1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		53	5	<1/4	1/8	1/6	1/6	NEG	NEG	NEG
		54	30	<1/4	1/8	<1/4	1/11	NEG	NEG	NEG
		55	94	<1/4	1/6	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		56	61	<1/4	1/8	1/8	<1/4	NEG	NEG	NEG
		57	27	<1/4	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		58	100	<1/4	<1/4	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		59	48	<1/4	<1/4	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		60	40	<1/4	1/8	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
Grup 7	PPR (Kamu)	61	32	<1/4	1/6	<1/4	1/6	NEG	NEG	NEG
		62	70	<1/4	1/8	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		63	215	1/6	1/6	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		64	18	<1/4	<1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG

Çizelge 3.5. Devam. Birinci örnekleme serumlarının (1. aşılama öncesi) VNT ve LPBE Sonuçları

Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	VNT				LPB ELISA		
				O/TUR/07	A/IRN/21	A/NEP/84	ASIA1/TU R/15	O/TUR/07	A/NEP/84	ASIA-1 /TUR/15
Grup 7	PPR (Kamu)	65	213	<1/4	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		66	75	<1/4	1/6	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		67	67	<1/4	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		68	51	<1/4	<1/4	1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		69	60	1/4	1/6	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		70	53	<1/4	1/6	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
Grup 8	PPR (Ticari 1)	71	97	<1/4	1/6	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		72	220	<1/4	1/6	1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		73	216	<1/4	1/4	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		74	46	<1/4	<1/4	1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		75	11	<1/4	1/11	<1/4	1/6	NEG	NEG	NEG
		76	90	<1/4	1/8	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		77	77	<1/4	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		78	3	<1/4	1/8	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		79	13	<1/4	1/6	<1/4	1/6	NEG	NEG	NEG
		80	14	<1/4	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
Grup 9	PPR (Ticari 2)	81	36	1/4	1/6	1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		82	56	<1/4	<1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		83	203	<1/4	1/6	1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		84	204	<1/4	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		85	202	<1/4	1/6	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		86	22	<1/4	1/8	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		87	9	<1/4	1/6	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		88	15	1/4	1/4	<1/4	1/6	NEG	NEG	NEG
		89	86	1/4	1/6	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		90	1	<1/4	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
Grup 10	Kombine (Ticari 1)	91	79	<1/4	1/6	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		92	201	<1/4	<1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		93	63	1/4	1/8	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		94	6	1/8	1/8	1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		95	217	<1/4	1/4	1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		96	49	<1/4	1/8	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		97	73	<1/4	<1/4	1/6	<1/4	NEG	NEG	NEG
		98	59	<1/4	<1/4	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG

Çizelge 3.5. Devam. Birinci örnekleme serumlarının (1. aşılama öncesi) VNT ve LPBE Sonuçları

Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	VNT				LPB ELISA		
				O/TUR/07	A/IRN/21	A/NEP/84	ASIA1 /TUR/15	O/TUR/07	A/NEP/84	ASIA-1 /TUR/15
Grup 10	Kombine (Ticari 1)	99	2	<1/4	1/4	1/6	<1/4	NEG	NEG	NEG
		100	43	<1/4	1/6	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
Grup 11	Kombine (Ticari 2)	101	41	<1/4	<1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		102	47	1/4	1/6	<1/4	1/4	NEG	NEG	NEG
		103	205	<1/4	1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		104	208	1/6	<1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		105	sarı	<1/4	1/4	1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		106	38	1/4	<1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		107	mavi	<1/4	1/4	1/6	<1/4	NEG	NEG	NEG
		108	siyah	<1/4	<1/4	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		109	yeşil	<1/4	1/6	<1/4	<1/4	NEG	NEG	NEG
		110	212	<1/4	<1/4	1/4	1/4	NEG	NEG	NEG

Çizelge 3.6. İkinci örnekleme serumlarının (aşılama sonrası 1. ay) VNT ve LPBE Sonuçları

Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	VNT				LPB ELISA		
				O/TUR/07	A/IRN/21	A/NEP/84	ASIA1 /TUR/15	O/TUR/07	A/NEP/84	ASIA-1 /TUR/15
Grup 1	Şap + PPR (Kamu)	1	17	1/11	1/16	1/11	1/22	NEG	NEG	45
		2	85	1/32	1/90	1/22	1/16	96	96	96
		3	19	1/64	1/32	1/32	1/22	96	96	45
		4	210	1/8	1/11	1/8	1/8	NEG	NEG	NEG
		5	218	1/8	1/11	1/11	1/6	45	NEG	NEG
		6	58	1/6	1/45	1/11	1/11	NEG	NEG	NEG
		7	80	1/8	1/45	1/16	1/6	96	96	45
		8	81	1/22	1/64	1/11	1/11	96	96	45

Çizelge 3.6. Devam. İkinci örnekleme serumlarının (aşılardan sonra 1. ay) VNT ve LPBE Sonuçları

Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	VNT				LPB ELISA		
				O/TUR/07	A/IRN/21	A/NEP/84	ASIA1 /TUR/15	O/TUR/07	A/NEP/84	ASIA-1 /TUR/15
Grup 1	Şap + PPR (Kamu)	9	39	1/16	1/16	1/11	1/11	NEG	NEG	45
		10	31	1/11	1/22	1/16	1/11	NEG	NEG	NEG
Grup 2	Şap + PPR (Ticari 1)	11	209	1/6	1/181	1/11	1/11	NEG	45	45
		12	25	1/11	1/22	1/11	1/8	NEG	NEG	NEG
		13	206	-	-	-	-	-	-	-
		14	74	1/6	1/8	1/6	1/6	NEG	NEG	NEG
		15	64	1/16	1/16	1/11	1/6	45	NEG	45
		16	26	1/6	1/22	1/11	1/8	NEG	NEG	NEG
		17	69	<1/4	1/11	1/6	<1/4	NEG	NEG	NEG
		18	10	1/45	1/128	1/16	1/22	192	96	192
		19	12	1/4	1/32	1/22	1/8	45	NEG	45
		20	28	1/11	1/90	1/22	1/8	192	>256	45
Grup 3	Şap + PPR (Ticari 2)	21	8	-	-	-	-	-	-	-
		22	4	1/22	1/128	1/32	1/128	>256	>256	>256
		23	7	<1/4	1/6	<1/4	1/6	NEG	NEG	NEG
		24	23	1/45	1/512	1/45	1/22	>256	>256	96
		25	219	1/22	1/32	1/32	1/11	192	>256	45
		26	68	-	-	-	-	-	-	-
		27	221	1/11	1/22	1/16	1/16	96	96	96
		28	71	1/22	1/45	1/32	1/16	NEG	NEG	45
		29	62	1/181	1/181	1/64	1/64	>256	>256	>256
		30	20	1/11	1/22	1/16	1/16	45	NEG	45
Grup 4	Şap + Kombine (Ticari 1)	31	33	1/22	1/64	1/11	1/8	96	96	45
		32	21	1/11	1/64	1/11	1/8	>256	>256	96

Çizelge 3.6. Devam. İkinci örnekleme serumlarının (aşılardan sonra 1. ay) VNT ve LPBE Sonuçları

Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	VNT				LPB ELISA		
				O/TUR/07	A/IRN/21	A/NEP/84	ASIA1 /TUR/15	O/TUR/07	A/NEP/84	ASIA-1 /TUR/15
Grup 4	Şap + Kombine (Ticari 1)	33	207	1/90	1/256	1/256	1/32	>256	>256	192
		34	54	1/45	1/64	1/16	1/16	>256	96	96
		35	214	-	-	-	-	-	-	-
		36	16	1/8	1/128	1/16	1/22	96	96	96
		37	35	<1/4	1/45	1/22	1/4	45	45	45
		38	66	1/45	1/32	1/32	1/11	>256	192	96
		39	29	1/22	1/128	1/32	1/22	192	192	192
		40	24	1/11	1/256	1/22	1/11	45	45	45
Grup 5	Şap + Kombine (Ticari 2)	41	78	1/8	1/90	1/64	1/16	96	96	45
		42	52	1/64	1/45	1/16	1/16	>256	>256	192
		43	44	1/8	1/22	1/22	1/4	>256	192	45
		44	211	-	-	-	-	-	-	-
		45	82	1/128	1/256	1/45	1/90	>256	>256	>256
		46	37	1/45	1/45	1/16	1/11	>256	>256	96
		47	200	1/22	1/32	1/16	1/4	192	96	32
		48	50	1/6	1/90	1/11	1/11	192	192	96
		49	45	1/6	1/22	1/16	1/8	96	192	45
		50	65	1/45	1/128	1/64	1/45	>256	>256	>256
Grup 6	Şap	51	57	1/22	1/128	1/22	1/11	96	96	45
		52	83	1/16	1/22	1/22	1/6	NEG	NEG	NEG
		53	5	1/16	1/90	1/22	1/11	96	96	45
		54	30	1/90	1/181	1/22	1/32	>256	>256	>256
		55	94	1/16	1/64	1/22	1/11	96	45	45
		56	61	1/4	1/8	1/6	1/8	45	45	96
		57	27	-	-	-	-	-	-	-
		58	100	1/22	1/90	1/64	1/11	96	96	45
		59	48	1/8	1/22	1/11	1/8	NEG	NEG	96
		60	40	1/181	1/90	1/32	1/4	>256	>256	32

Çizelge 3.7. Üçüncü örnekleme serumlarının (aşılardan sonra 2. ay) VNT ve LPBE Sonuçları

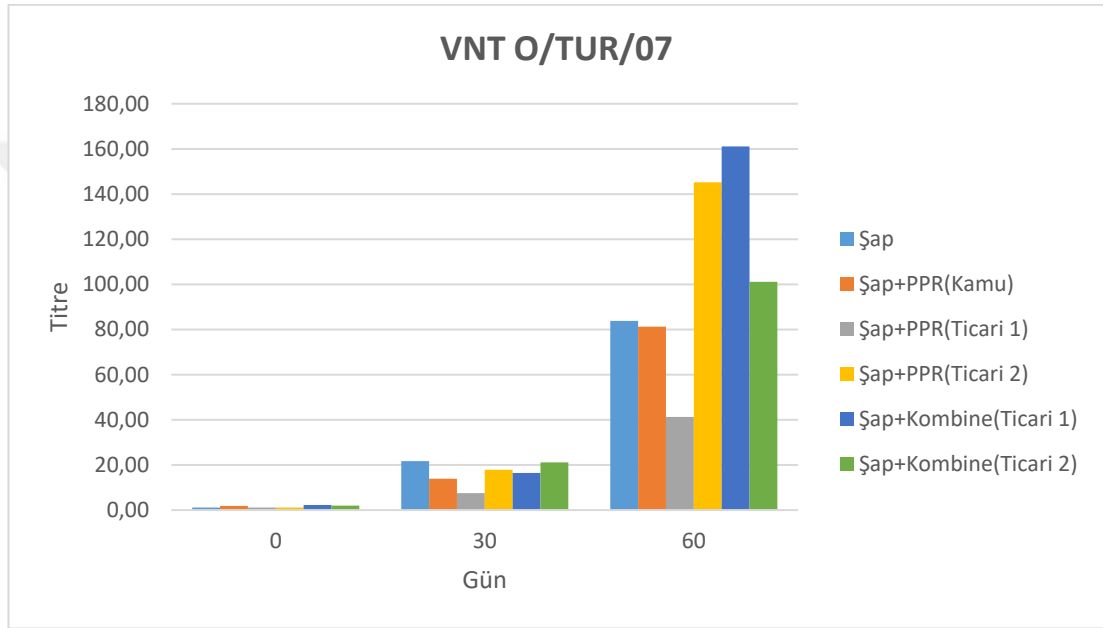
Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	VNT				LPB ELISA		
				O/TUR/07	A/IRN/21	A/NEP/84	ASIA1 /TUR/15	O/TUR/07	A/NEP/84	ASIA-1 /TUR/15
Grup 1	Şap + PPR (Kamu)	1	17	1/128	1/256	1/32	1/256	712	1400	3096
		2	85	1/90	1/256	1/181	1/256	1024	1400	3096
		3	19	1/128	1/256	1/181	1/512	3096	3096	3096
		4	210	1/64	1/90	1/45	1/45	128	128	362
		5	218	1/128	1/128	1/32	1/16	362	256	256
		6	58	1/90	1/256	1/32	1/32	362	45	712
		7	80	1/22	1/256	1/45	1/361	192	64	1400
		8	81	1/181	1/361	1/64	1/256	712	192	1400
		9	39	1/64	1/181	1/16	1/90	512	32	512
		10	31	1/45	1/90	1/32	1/64	192	96	362
Grup 2	Şap + PPR (Ticari 1)	11	209	1/22	1/128	1/22	1/90	128	64	712
		12	25	1/128	1/256	1/45	1/64	512	712	712
		13	206	1/128	1/45	1/22	1/16	128	96	96
		14	74	1/45	1/90	1/16	1/22	512	192	712
		15	64	1/11	1/16	1/16	1/11	96	45	192
		16	26	1/22	1/128	1/22	1/22	256	128	712
		17	69	1/11	1/90	1/11	1/11	64	45	128
		18	10	1/361	1/512	1/256	1/128	4096	4096	3096
		19	12	1/22	1/181	1/32	1/32	192	96	362
		20	28	-	-	-	-	-	-	-
Grup 3	Şap + PPR (Ticari 2)	21	8	-	-	-	-	-	-	-
		22	4	1/128	1/256	1/128	1/181	1400	1400	2048
		23	7	1/22	1/16	1/11	1/22	96	45	192
		24	23	1/256	1/512	1/45	1/90	4096	4096	3096
		25	219	1/181	1/128	1/45	1/90	712	712	712
		26	68	-	-	-	-	-	-	-
		27	221	1/128	1/181	1/90	1/181	3096	2048	2048
		28	71	1/181	1/512	1/64	1/512	2048	1400	3096
		29	62	1/256	1/361	1/90	1/128	3096	2048	1024
		30	20	1/256	1/90	1/90	1/128	1024	712	712
Grup 4	Şap + Kombine (Ticari 1)	31	33	1/181	1/512	1/128	1/64	1024	1024	712
		32	21	1/128	1/723	1/64	1/22	1400	2048	712
		33	207	1/361	1/512	1/256	1/64	3096	3096	1400

Çizelge 3.7. Devam. Üçüncü örnekleme serumlarının (aşılardan sonra 2. ay) VNT ve LPB ELISA Sonuçları

Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	VNT				LPB ELISA		
				O/TUR/07	A/IRN/21	A/NEP/84	ASIA1 /TUR/15	O/TUR/07	A/NEP/84	ASIA-1 /TUR/15
Grup 4	Şap + Kombine (Ticari 1)	34	54	1/512	1/256	1/64	1/361	1400	1400	1024
		35	214	-	-	-	-	-	-	-
		36	16	1/181	1/361	1/90	1/90	712	712	712
		37	35	1/32	1/128	1/45	1/22	192	362	192
		38	66	1/181	1/256	1/181	1/32	1400	712	362
		39	29	1/181	1/723	1/90	1/512	1024	1024	1400
		40	24	1/90	1/181	1/45	1/45	362	362	362
Grup 5	Şap + Kombine (Ticari 2)	41	78	1/45	1/45	1/22	1/11	362	362	192
		42	52	1/181	1/256	1/64	1/256	3096	1400	3096
		43	44	1/22	1/181	1/64	1/11	512	712	362
		44	211	1/32	1/181	1/11	1/45	192	128	192
		45	82	1/723	1/723	1/181	1/723	4096	4096	4096
		46	37	1/256	1/723	1/32	1/128	712	712	712
		47	200	1/256	1/723	1/32	1/512	3096	1400	3096
		48	50	1/90	1/256	1/64	1/181	712	712	1024
		49	45	1/45	1/90	1/32	1/22	192	192	192
		50	65	-	-	-	-	-	-	-
Grup 6	Şap	51	57	-	-	-	-	-	-	-
		52	83	1/512	1/361	1/45	1/45	3096	2048	2048
		53	5	1/128	1/181	1/181	1/128	362	362	712
		54	30	1/128	1/181	1/22	1/32	712	64	712
		55	94	1/128	1/90	1/32	1/16	192	128	192
		56	61	1/8	1/45	1/32	1/8	96	32	64
		57	27	1/8	1/11	1/16	1/8	NEG	NEG	45
		58	100	1/128	1/512	1/128	1/90	712	712	712
		59	48	1/64	1/128	1/64	1/128	192	362	712
		60	40	1/361	1/512	1/22	1/128	1400	3096	2048

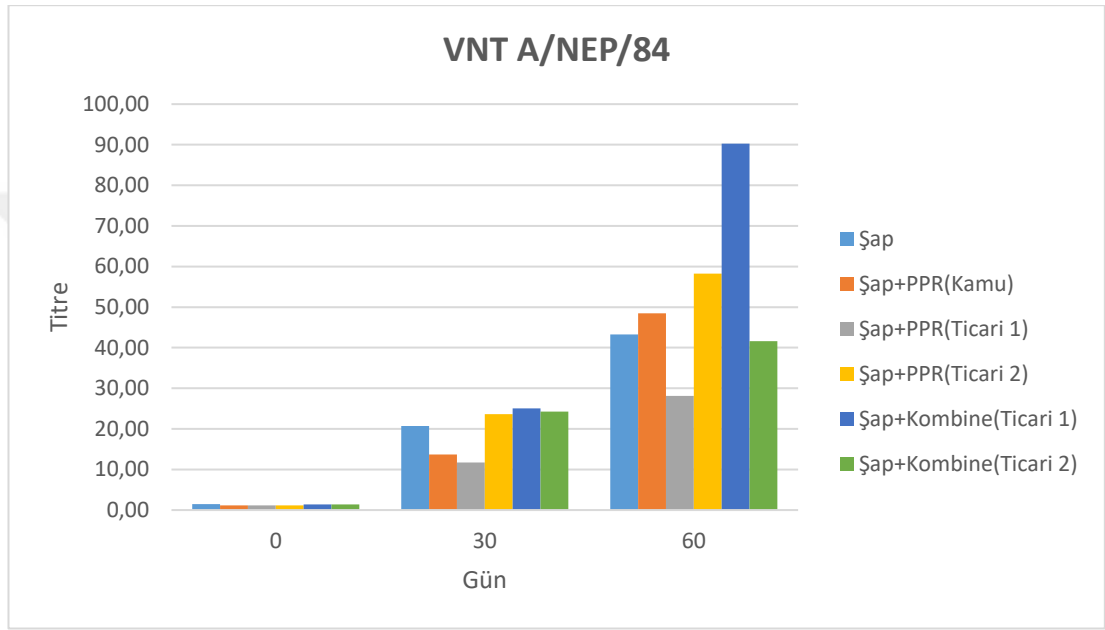
- : Örneklenemedi

Şap aşısı yapılan gruplarda (1, 2, 3, 4, 5 ve 6. grup) şap virusu O (O/TUR/07) serotipine karşı VNT antikor titre ortalaması 2. örneklemede (2. aşılama öncesi); sadece Şap aşısı yapılan grupta (6. grup) 1:22, 1. grup 1:14, 2. grup 1:8, 3. grup 1:18, 4. grup 1:16, 5. grup 1:21 olarak saptandı. 3. örneklemede (2 aşısı yapılmış) ise antikor titreleri belirgin olarak yükseldi. Ortalama antikor titresi şap kontrol grubunda 1:84 iken, 1. grupta 1:81, 2. grupta 1:41, 3.grupta 1:145, 4. grupta 1:161 ve 5. grupta 1:101 olarak belirlendi. Üçüncü örneklemede (rapel şap aşılamasından 1 ay sonra) O serotipinde 1. ve 2. grup dışında diğer gruplarda antikor titre ortalaması şap kontrol grubuna göre yüksek bulundu (Şekil 3.8.).



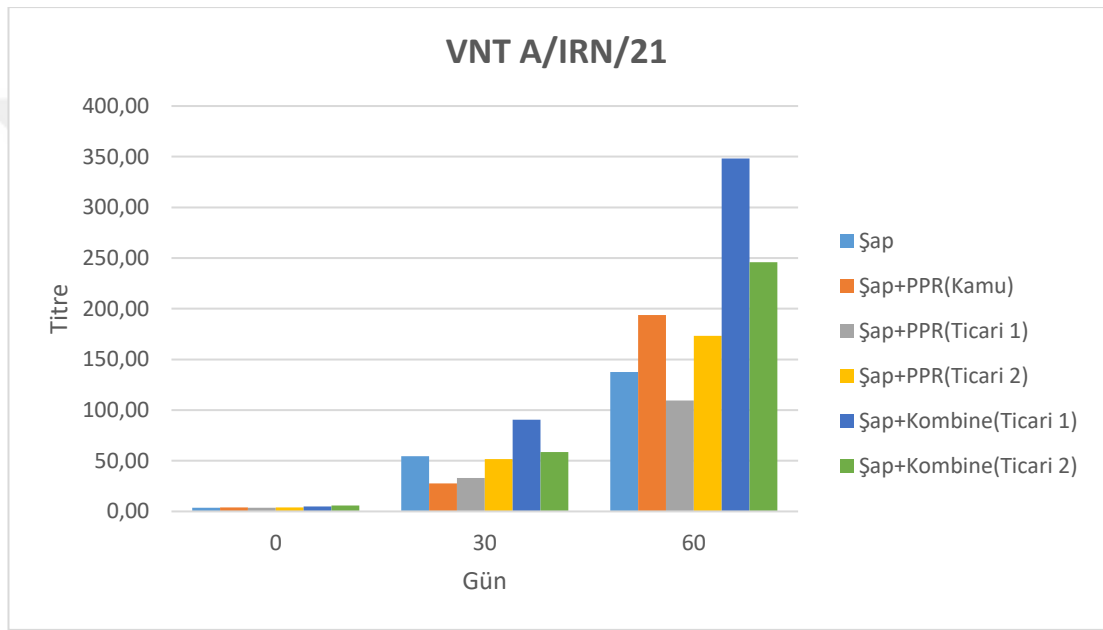
Şekil 3.8. Şap aşısı yapılan grupların şap virusu O/TUR/07'ye karşı VNT antikor titre ortalaması

Aşılama sonrası şap virusu A (A/NEP/84) serotipine karşı grupların VNT antikor titre ortalamaları; 2. örneklemede (2. aşılama öncesi) sadece Şap aşısı yapılan grupta (6. grup) 1:21, 1. grupta 1:14, 2. grupta 1:12, 3. grupta 1:24, 4. grupta 1:25, 5. grupta 1:24 olarak saptandı. Üçüncü örneklemede (2 aşısı yapılmış) ise ortalamalar; şap kontrol grubunda 1:43, 1. grupta 1:48, 2. grupta 1:28, 3. grupta 1:58, 4. grupta 1:90 ve 5. grupta 1:42 olarak belirlendi. A (A/NEP/84) serotipine karşı antikor titre ortalamalarında 1. grubun 1. ay, 2. grubun ise 1. ve 2. ay örnekleri şap kontrol grubuna göre düşük düzeylerde saptandı (Şekil 3.9.).



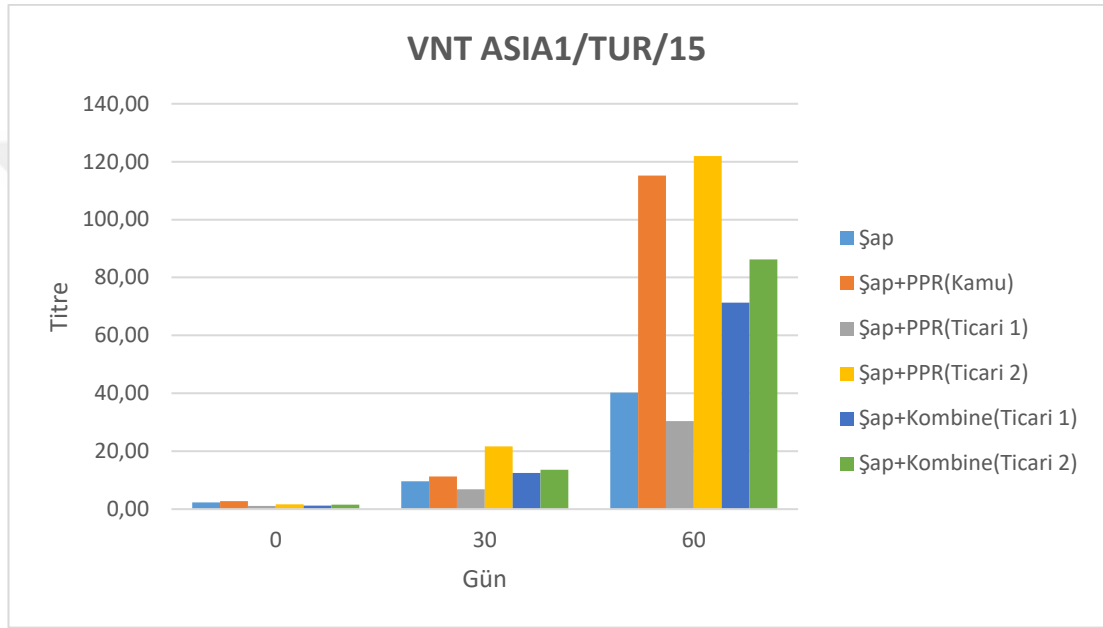
Şekil 3.9. Şap aşısı yapılan grupların şap virusu A/NEP/84'e karşı VNT antikor titre ortalaması

Aşılama sonrası şap virusu A (A/IRN/21) serotipine karşı grupların VNT antikor titre ortalamaları: 2. örneklemede (2. aşılama öncesi); sadece Şap aşısı yapılan grupta (6. grup) 1:54, 1. grupta 1:28, 2. grupta 1:33, 3. grupta 1:52, 4. grupta 1:90, 5. grupta 1:59 olarak saptandı. Üçüncü örneklemede (2 aşısı yapılmış) ise ortalama; şap kontrol grubunda 1:138, 1. grupta 1:194, 2. grupta 1:110, 3. grupta 1:173, 4. grupta 1:348 ve 5. grupta 1:246 olarak saptandı. A (A/IRN/21) serotipine karşı antikor titre ortalamalarının 2. örneklemede 4. ve 5. grubun şap kontrol grubundan yüksek olduğu tespit edildi. Üçüncü örneklemin antikor titreleri incelendiğinde; şap kontrol grubu ortalamasına göre, 2. grup dışında tüm grupların antikor titre ortalamalarının belirgin olarak yüksek olduğu saptandı (Şekil 3.10.).



Şekil 3.10. Şap aşısı yapılan grupların şap virusu A/IRN/21'e karşı VNT antikor titre ortalaması

Aşılama sonrası şap virusu Asia1 (ASIA1/TUR/15) serotipine karşı grupların VNT antikor titre ortalamaları; 2. örneklemede (2. aşılama öncesi); sadece Şap aşısı yapılan grupta (6. grup) 1:10, 1. grupta 1:11, 2. grupta 1:7, 3. grupta 1:22, 4. grupta 1:13, 5. grupta 1:14 olarak saptandı. 3. örneklemede (2 aşısı yapılmış) ise ortalama; şap kontrol grubunda 1:40 iken, 1. grupta 1:115, 2. grupta 1:30, 3. grupta 1:122, 4. grupta 1:71 ve 5. grupta 1:86 olarak belirlendi. Asia1 serotipine karşı antikor titre ortalamalarının 2. örneklemede kontrol grubu da dahil tüm gruplarda düşük kaldığı görüldü. 3. örneklemede ise 2. grup dışındaki tüm grupların ortalaması şap kontrol grubu ortalamasına göre daha yüksek bulundu (Şekil 3.11.).



Şekil 3.11. Şap aşısı yapılan grupların şap virusu Asia1/TUR/15'e karşı VNT antikor ortalaması

3.3. PPR Aşısına Karşı Oluşan Nötralizan Antikorların Belirlenmesi

3.3.1. VNT

Çalışma için PPR ve kombine aşı yapılan tüm grupların örneklenen serumları ile virus nötralizasyon testi yapıldı. Nötralizan antikor titresi 1:10 üzeri hayvanlar seropozitif (koruyucu titre), 1:10 ve altındaki hayvanlar ise seronegatif kabul edildi.

Aşılamadan hemen öncesinde hayvanlardan alınan 0. gün (aşılama günü = 1. örneklem) serum örneklerinin PPR antikorları yönünden seronegatif oldukları tespit edildi. Aşılama sonrası 1. ay örneklerinde (2. örneklem); şap+PPR (1, 2 ve 3. grup), şap+kombine (4 ve 5. grup), tek PPR (7, 8 ve 9. grup) ve tek kombine aşı (10 ve 11. grup) uygulanan hayvanların tümünde PPRV yönünden koruyucu titre elde edildi (Çizelge 3.8.). Elde edilen koruyucu titrenin 1/13 - 1/226 ve üzeri aralıkta olduğu tespit edildi.

Aşılamadan bir ay sonra yapılan örneklemede (2. örneklem) ulaşılamayan 13 ve 44 sıra numaralı koyunlara 3. örneklem döneminde ulaşılmış, bu dönemde alınan kan serumu örneklerine yapılan VNT sonucu sırasıyla 1/160 ve 1/226 titre elde edilmiştir (Çizelge 3.8.). PPR aşısına karşı elde edilen antikor yanıtı yönelik ilerleyen aylarda yeni bir örneklem ve titre tespiti yapılmamıştır.

Çizelge 3.8. PPR VNT sonuçları

Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	1. Örnekleme VNT (03.08.2022)	2. Örnekleme VNT (08.09.2022)	3. Örnekleme VNT (17.10.2022)
Grup 1	Şap + PPR (Kamu)	1	17	<1/5	1/226	---
		2	85	<1/5	1/226	---
		3	19	<1/5	1/226	---
		4	210	<1/5	1/226	---
		5	218	<1/5	1/226	---
		6	58	<1/5	1/160	---
		7	80	1/5	1/14	---
		8	81	<1/5	1/60	---
		9	39	<1/5	1/13	---
		10	31	<1/5	1/13	---
Grup 2	Şap + PPR (Ticari 1)	11	209	<1/5	1/226	---
		12	25	<1/5	1/160	---
		13	206	<1/5	-	1/160
		14	74	<1/5	1/160	---
		15	64	<1/5	1/80	---
		16	26	1/5	1/226	---
		17	69	<1/5	1/80	---
		18	10	<1/5	1/56	---
		19	12	<1/5	1/14	---
		20	28	<1/5	1/226	---
Grup 3	Şap + PPR (Ticari 2)	21	8	<1/5	-	-
		22	4	<1/5	1/226	---
		23	7	<1/5	1/80	---
		24	23	<1/5	1/113	---
		25	219	<1/5	1/80	---
		26	68	1/5	-	-
		27	221	<1/5	1/226	---
		28	71	<1/5	1/160	---
		29	62	1/5	1/226	---
		30	20	<1/5	1/160	---
Grup 4	Şap + Kombine (Ticari 1)	31	33	<1/5	1/226	---
		32	21	<1/5	1/226	---
		33	207	<1/5	1/226	---
		34	54	<1/5	1/226	---
		35	214	<1/5	-	-

Çizelge 3.8. Devam. PPR VNT sonuçları

Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	1. Örnekleme VNT (03.08.2022)	2. Örnekleme VNT (08.09.2022)	3. Örnekleme VNT (17.10.2022)
Grup 4	Şap + Kombine (Ticari 1)	36	16	<1/5	1/160	---
		37	35	1/5	1/113	---
		38	66	<1/5	1/160	---
		39	29	<1/5	1/160	---
		40	24	1/5	1/160	---
Grup 5	Şap + Kombine (Ticari 2)	41	78	<1/5	1/56	---
		42	52	<1/5	1/226	---
		43	44	<1/5	1/160	---
		44	211	<1/5	-	1/226
		45	82	<1/5	1/226	---
		46	37	<1/5	1/40	---
		47	200	<1/5	1/80	---
		48	50	<1/5	1/113	---
		49	45	<1/5	1/226	---
		50	65	<1/5	1/28	---
Grup 6	Şap	51	57	<1/5	---	---
		52	83	<1/5	---	---
		53	5	<1/5	---	---
		54	30	<1/5	---	---
		55	94	<1/5	---	---
		56	61	<1/5	---	---
		57	27	<1/5	---	---
		58	100	<1/5	---	---
		59	48	<1/5	---	---
		60	40	<1/5	---	---
Grup 7	PPR (Kamu)	61	32	<1/5	1/226	---
		62	70	<1/5	1/226	---
		63	215	<1/5	1/226	---
		64	18	<1/5	1/226	---
		65	213	<1/5	1/226	---
		66	75	<1/5	1/226	---
		67	67	<1/5	1/226	---
		68	51	<1/5	1/226	---
		69	60	<1/5	1/226	---
		70	53	<1/5	1/160	---

Çizelge 3.8. Devam. PPR VNT sonuçları

Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	1. Örnekleme VNT (03.08.2022)	2. Örnekleme VNT (08.09.2022)	3. Örnekleme VNT (17.10.2022)
Grup 8	PPR (Ticari 1)	71	97	<1/5	-	-
		72	220	<1/5	-	-
		73	216	<1/5	1/140	---
		74	46	<1/5	1/160	---
		75	11	<1/5	1/160	---
		76	90	<1/5	1/160	---
		77	77	<1/5	1/226	---
		78	3	<1/5	1/160	---
		79	13	<1/5	1/160	---
		80	14	<1/5	1/80	---
Grup 9	PPR (Ticari 2)	81	36	<1/5	1/80	---
		82	56	<1/5	1/56	---
		83	203	<1/5	1/113	---
		84	204	<1/5	1/160	---
		85	202	<1/5	1/80	---
		86	22	<1/5	1/160	---
		87	9	<1/5	1/113	---
		88	15	<1/5	1/113	---
		89	86	<1/5	1/28	---
		90	1	<1/5	1/113	---
Grup 10	Kombine (Ticari 1)	91	79	<1/5	1/160	---
		92	201	<1/5	1/160	---
		93	63	<1/5	1/113	---
		94	6	<1/5	1/226	---
		95	217	<1/5	1/226	---
		96	49	<1/5	1/80	---
		97	73	<1/5	1/226	---
		98	59	<1/5	1/226	---
		99	2	<1/5	1/113	---
		100	43	<1/5	1/226	---
Grup 11	Kombine (Ticari 2)	101	41	<1/5	1/28	---
		102	47	<1/5	1/20	---
		103	205	<1/5	1/56	---
		104	208	<1/5	1/80	---
		105	sarı	<1/5	1/160	---
		106	38	<1/5	1/40	---

Çizelge 3.8. Devam. PPR VNT sonuçları

Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	1. Örnekleme VNT (03.08.2022)	2. Örnekleme VNT (08.09.2022)	3. Örnekleme VNT (17.10.2022)
Grup 11	Kombine (Ticari 2)	107	mavi	<1/5	1/113	---
		108	siyah	<1/5	1/80	---
		109	yeşil	<1/5	1/56	---
		110	212	<1/5	-	-

- : Örneklenemedi
--- : Test edilmedi

3.4. Koyun-Keçi Çiçeği Aşısına Karşı Oluşan Nötralizan Antikorların Belirlenmesi

Kombine aşı yapılan gruplarda Koyun-keçi çiçek aşılması sonrası oluşan antikorların tespiti için virus nötralizasyon testi yapıldı. Sonuçlar çizelge 3.9'da gösterildi. Antikor titresi <1:5 olan koyunlar seronegatif, 1:5 veya daha üzeri antikor titresi olanlar pozitif olarak kabul edildi. Sonuçlara göre aşılama sonrası 1. ay örneklemesinde (2. örnekleme); 4. grupta 1/9, 5. grupta 1/9, 10. grupta 3/10, 11. grupta 0/10 oranında antikor yanıt elde edildi. Aşılama sonrası 2. ay örneklemesinde (3. örnekleme); 4. grupta 1/9, 5. grupta 0/9, 10. grupta 2/8, 11. grupta 0/8 oranında antikor yanıt tespit edildi (Çizelge 3.9.).

Çizelge 3.9. Koyun-keçi çiçeği VNT sonuçları

Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	1. Örneklem VNT (03.08.2022)	2. Örneklem VNT (08.09.2022)	3. Örneklem VNT (17.10.2022)
Grup 1	Şap + PPR (Kamu)	1	17	<1/2	---	---
		2	85	<1/2	---	---
		3	19	<1/2	---	---
		4	210	<1/2	---	---
		5	218	<1/2	---	---
		6	58	<1/2	---	---
		7	80	<1/2	---	---
		8	81	<1/2	---	---
		9	39	<1/2	---	---
		10	31	<1/2	---	---
Grup 2	Şap + PPR (Ticari 1)	11	209	<1/2	---	---
		12	25	<1/2	---	---
		13	206	<1/2	---	---
		14	74	<1/2	---	---
		15	64	<1/2	---	---
		16	26	<1/2	---	---
		17	69	<1/2	---	---
		18	10	<1/2	---	---
		19	12	<1/2	---	---
		20	28	<1/2	---	---
Grup 3	Şap + PPR (Ticari 2)	21	8	<1/2	---	---
		22	4	<1/2	---	---
		23	7	<1/2	---	---
		24	23	<1/2	---	---
		25	219	<1/2	---	---
		26	68	<1/2	---	---
		27	221	<1/2	---	---
		28	71	<1/2	---	---
		29	62	<1/2	---	---
		30	20	<1/2	---	---
Grup 4	Şap + Kombine (Ticari 1)	31	33	1/2	1/2	1/2
		32	21	<1/2	<1/2	1/3
		33	207	<1/2	1/4	1/6
		34	54	1/2	1/3	1/2
		35	214	<1/2	-	-

Çizelge 3.9. Devam. Koyun-keçi çiçeği VNT sonuçları

Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	1. Örneklem VNT (03.08.2022)	2. Örneklem VNT (08.09.2022)	3. Örneklem VNT (17.10.2022)
Grup 4	Şap + Kombine (Ticari 1)	36	16	<1/2	<1/2	1/2
		37	35	<1/2	<1/2	1/2
		38	66	<1/2	1/6	1/3
		39	29	<1/2	1/2	1/2
		40	24	<1/2	1/3	1/2
Grup 5	Şap + Kombine (Ticari 2)	41	78	<1/2	1/2	1/2
		42	52	<1/2	1/3	<1/2
		43	44	<1/2	1/3	1/4
		44	211	<1/2	-	1/2
		45	82	<1/2	1/6	1/2
		46	37	<1/2	1/2	1/2
		47	200	<1/2	<1/2	<1/2
		48	50	<1/2	1/2	1/4
		49	45	<1/2	1/3	1/2
		50	65	<1/2	1/2	-
Grup 6	Şap	51	57	<1/2	---	---
		52	83	<1/2	---	---
		53	5	<1/2	---	---
		54	30	<1/2	---	---
		55	94	<1/2	---	---
		56	61	<1/2	---	---
		57	27	<1/2	---	---
		58	100	<1/2	---	---
		59	48	<1/2	---	---
		60	40	<1/2	---	---
Grup 7	PPR (Kamu)	61	32	<1/2	---	---
		62	70	<1/2	---	---
		63	215	<1/2	---	---
		64	18	<1/2	---	---
		65	213	<1/2	---	---
		66	75	1/2	---	---
		67	67	<1/2	---	---
		68	51	<1/2	---	---
		69	60	<1/2	---	---
		70	53	<1/2	---	---

Çizelge 3.9. Devam. Koyun-keçi çiçeği VNT sonuçları

Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	1. Örnekleme VNT (03.08.2022)	2. Örnekleme VNT (08.09.2022)	3. Örnekleme VNT (17.10.2022)
Grup 8	PPR (Ticari 1)	71	97	<1/2	---	---
		72	220	<1/2	---	---
		73	216	<1/2	---	---
		74	46	<1/2	---	---
		75	11	<1/2	---	---
		76	90	<1/2	---	---
		77	77	<1/2	---	---
		78	3	<1/2	---	---
		79	13	<1/2	---	---
		80	14	<1/2	---	---
		81	36	<1/2	---	---
Grup 9	PPR (Ticari 2)	82	56	<1/2	---	---
		83	203	<1/2	---	---
		84	204	<1/2	---	---
		85	202	<1/2	---	---
		86	22	<1/2	---	---
		87	9	<1/2	---	---
		88	15	<1/2	---	---
		89	86	<1/2	---	---
		90	1	<1/2	---	---
		91	79	<1/2	<1/2	1/8
		92	201	<1/2	1/6	1/3
Grup 10	Kombine (Ticari 1)	93	63	1/2	1/2	1/3
		94	6	<1/2	1/6	1/8
		95	217	<1/2	<1/2	1/2
		96	49	<1/2	1/2	<1/2
		97	73	<1/2	<1/2	<1/2
		98	59	<1/2	<1/2	1/3
		99	2	<1/2	1/2	-
		100	43	<1/2	1/6	-
		101	41	<1/2	1/4	-
		102	47	<1/2	1/2	1/3
Grup 11	Kombine (Ticari 2)	103	205	<1/2	1/2	1/3
		104	208	<1/2	1/3	1/4
		105	Sarı	<1/2	1/3	1/3

Çizelge 3.9. Devam. Koyun-keçi çiçeği VNT sonuçları

Gruplar	Yapılan Aşı	Sıra No	Küpe No	1. Örneklem VNT (03.08.2022)	2. Örneklem VNT (08.09.2022)	3. Örneklem VNT (17.10.2022)
Grup 11	Kombine (Ticari 2)	106	38	<1/2	1/3	1/2
		107	Mavi	<1/2	<1/2	1/2
		108	Siyah	1/2	1/3	<1/2
		109	Yeşil	<1/2	1/3	1/2
		110	212	<1/2	-	-

- : Örneklenemedi

--- : Test edilmedi

4. TARTIŞMA

Şap, Küçük ruminant vebası ve Koyun-keçi çiçeği hastalıkları, Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü'nün bildirimi zorunlu hastalıklar listesinde yer alan, duyarlı hayvan populasyonlarında ağır hastalık tabloları ve yüksek ölüm oranlarına neden olduğu için çiftlik hayvancılığı sektöründe büyük ekonomik kayıplara yol açan, başta gelen bulaşıcı viral hastalıklardandır. Aşılama bu hastalıklarla mücadelede kullanılan en etkili ve ekonomik yöntemdir. Her üç hastalığın da benzer coğrafyalarda endemik olması, hastalıkları kontrol altına alabilmek için uygulanan aşılama programlarında bu aşılardan beraber kullanımını ihtiyaç haline getirmiştir.

Şap hastalığı, evcil ve yabani çift tırnaklı hayvanlarda görülen yüksek ateş, ağız ve ayakta veziküller ile kendini gösteren çok bulaşıcı bir hastalıktır. Koyun ve keçilerde şap enfeksiyonu genellikle subklinik ve hafif seyretmektedir bu da hastalığın klinik tanısını zorlaştırmaktadır. Ancak birçok salgında koyunların etkili olduğu belirlenmiştir (Alexandersen vd., 2003a). Koyunların şap virusunu aerosol yolla yayması, solunum hacimlerinin küçük olması nedeniyle çok düşüktür ve bulaştırma için yakın temas gereklidir. Ayrıca koyunların 9 aya kadar şap virusunu taşıdıkları belirlenmiştir. Ancak şap virusunu, taşıyıcılıktan ziyade enfeksiyonun erken dönemlerinde klinik ya da subklinik safhada yayma riskinin olduğu sonucuna varılmıştır (Barnett ve Cox, 1999).

Şap hastalığı ile mücadelede kullanılan en etkili yöntem aşılamadır. Şap aşılarda çok sayıda aşı geliştirme çalışması yapılmasına rağmen günümüzde çeşitli adjuvantlarla formüle edilerek BEI ile inaktive edilen tüm virus aşılıları kullanılmaya devam edilmektedir. Sağladığı koruyucu bağışıklığın kısa süreli olması nedeniyle 6 ayda bir aşılama yapılmalıdır. Aşılama ile oluşan koruyucu yanıtın ruminantlarda persiste enfeksiyonu azalttığı da bilinmektedir (Singh vd., 2019).

Şap aşılarda etkinlik, epruvasyon yönteminin (aşılanmış hayvanların canlı virusa karşı dirençleri) kullanıldığı potens testleri (PD_{50} , PGP) ile belirlenmektedir. OIE kılavuzuna göre standart etkinlikte aşılardan 3 PD_{50} /doz koruma sağlayacak antijen ve adjuvant içermelidir. Salgınları kontrol altına alabilmek için daha yüksek etkili aşılardan ($\geq 6 PD_{50}$) önerilmektedir.

Etkinliğin tahmininde in vivo potens testleri ile korelasyonu yapıldığı takdirde in vitro testlerin (VNT ve ELISA) kullanılabileceği OIE kılavuzunda belirtilmiştir. Aşılama ile oluşan immun yanıtı değerlendirmek için yapılan VNT ve ELISA testlerinde belirlenen eşik titreler, ilgili laboratuvarın hedef türlerle yaptığı potens testleri değerlendirilerek belirlenmektedir (OIE Terrestrial Manual, 2022). Bu çalışmada kullanılan ve Şap Enstitüsü'nde üretilen tetravalan Şap aşısında koruyucu antikor titre eşik değeri, 4 aşı virusu için VNT'de 1:22, ELISA'da ise 1:96 olarak belirlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada Şap aşısı uygulanarak iki gruba ayrılan koyunlara 4 ve 10 gün sonra aerosol yolla dolaylı eprüvasyon yapılmıştır. Aşılanmayan kontrol grubuna da aynı şekilde virus verilmiş ve tüm koyunların şap virusu üretme ve saçma düzeyleri ölçülmüştür. Aşılanmış koyunlar, subklinik olarak enfekte olmakla beraber aşılanmamış ve klinik olarak enfekte olmuş koyunlarla karşılaştırıldığında daha düşük virus replikasyonu ve saçılımı gerçekleştiği görülmüştür. Eprüvasyondan 28 gün sonra; 10 günlük aşıli koyunlarda %10, 4 günlük aşıli koyunlarda %20, aşısız ve klinik olarak enfekte koyunlarda ise %37,5 oranında taşıyıcılık belirlenmiştir. Çalışmada 4 günlük aşılama ile subklinik ya da persiste enfeksiyon gelişse de oluşan nötralizan antikorlar koyunlarda tam klinik koruma sağlamıştır. Ayrıca virus saçılımı azaldığı için duyarlı hayvanlara bulaşma sınırlı kalmıştır (Parida vd., 2008).

PPR, evcil ve yabani küçük ruminantların yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip, geçimi tarıma dayalı ülkelerde özellikle küçük aile işletmelerini etkileyen çok bulaşıcı viral bir hastalıktır. Endemik ülkelerde hastalığı kontrol altına alabilmek için kullanılan ve uzun süreli bağışıklık sağlayan etkili ve güvenli aşılar mevcuttur. Aşılamada yaygın olarak PPRV Nigeria 75/1 ve PPRV Sungri 96 canlı attenüe aşıları kullanılmaktadır (Sen vd., 2010). Canlı attenüe PPR aşıları hücresel ve humoral immun yanıt oluşturmaktadır. Türkiye'de PPR ile mücadelede Nigeria 75/1 PPRV suşu ile hazırlanan canlı attenüe aşı kullanılmaktadır.

Koyun-keçi çiçeği ise hastalanan hayvanlarda yüksek ölüm oranı, deri hasarı ve abortlardan kaynaklanan ağır ekonomik kayıplara sebep olan koyun ve keçilerin bulaşıcı viral bir hastalıktır. Aşılama Koyun-keçi çiçeğine karşı koruyucu immun yanıt oluşturmada ve salgınları kontrol etmede kullanılan en önemli yöntemdir (Oreiby vd., 2022).

Kombine aşılar ve eş zamanlı aşı uygulamaları; birçok patojene karşı aşılamının gerekliliği ile birlikte, oluşan bağışıklık süresini uzatmak amacıyla da ihtiyaç duyulan bir yaklaşımdır. Hayvanlarda oluşacak stresi azaltması yanında, zaman, emek ve maliyetten tasarruf sağlaması bu uygulamaların avantajlarıdır. Soğuk zincirin korunmasındaki zorluklar ve saha koşulları sebebiyle aşılanacak hayvanlara erişimde zorluklar yaşanması, bunlara ilave

olarak aşılama zamanlarında tüm hayvanların bir arada bulunması gerekliliği bu tarz aşı uygulamalarını zorunlu kılmaktadır. Viral ya da bakteriyel birden fazla aşının simultane uygulanması üzerine yapılan birçok çalışmada olumlu sonuçlar alınmıştır. Şap aşılı ile eş zamanlı ya da kombine aşı uygulamalarında başarılı sonuçlar alınan çalışmalara; Domuz vebası (de Clercq vd., 1989), Sığır vebası (Hedger vd., 1986), Kuduz (Kasem vd., 2017), şarbon (Trotta vd., 2015), Hemorajik septisemi (Joseph ve Hedger, 1984) ve Rift vadisi humması (Gamal vd., 2014) örnek olarak verilebilir.

Srinivasan vd. (2001) sığırlarda yaptığı çalışmada; Şap, Kuduz, *Pasteurella multocida* ve *Clostridium chauvoei* antijenlerini içeren ve alüminyum jel adjuvanın kullanıldığı kombine aşıda bulunan etkenlere karşı koruyucu antikor yanıtta azalma görülmediğini saptamış, bu hastalıkların endemik olduğu ülkelerde aşı maliyetini düşürerek güvenli kullanılabileceği bildirilmiştir. Benzer bir çalışma da mandalarda yapılmıştır. İnaktif Şap ve Hemorajik septisemi kombine aşısıyla aşılanan mandalarda Şap aşısına karşı oluşan immün yanıtın etkilenmediği ve kombine aşının güvenli olduğu gösterilmiştir (Chhabra vd., 2004).

Hanci vd. (2016) Brucella ve Şap aşılarının eş zamanlı uygulamasında her iki etkene karşı oluşan antikor yanıtı incelemişlerdir. Her iki aşının eş zamanlı kullanımında antikor titreri üzerinde herhangi bir olumsuz yanıt gözlenmemiştir. Brucella ve Şap aşılarının işletmelerde beraber uygulanmasının uygun olduğu özellikle koyunculuk işletmelerinde aşılama programlarında eş zamanlı uygulamanın yararlı olacağı bildirilmiştir.

Çokçalışkan vd. (2019) inaktif yağ adjuvantlı Şap aşısı ile canlı Şarbon aşısının eş zamanlı uygulanmasının Şap aşılmasına karşı oluşan antikor yanıtı etkisini araştırmışlardır. Çalışmada eş zamanlı aşı uygulanan grupta aşısındaki tüm antijenlere karşı 7. günde oluşan nötralizan antikor yanıtın Şap aşısının tek yapıldığı gruba göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunun sebebi Şarbon aşısının erken nötralizan yanıt üzerine olumlu bir etkisi olduğuna bağlanmıştır. Her iki aşının koyunlarda eş zamanlı olarak farklı enjeksiyon noktalarından uygulanabileceği sonucuna varılmıştır.

Tuncer-Göktuna vd. (2022) yaptıkları çalışmada *E. coli* ve Şap aşılarının eş zamanlı uygulanması ile her iki etkene karşı oluşan immün yanıt incelenmiştir. Çalışmada bu uygulamanın geç gebelik dönemindeki annelere etkisi ve buzağların maternal antikor düzeyinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu çalışmaya göre Şap ve *E. coli* eş zamanlı aşılama uygulamasının gebeliğin 7. ve 8. aylarında annelerde uygulanmasının güvenli olduğu bulunmuştur. 42. günde şap antikorları yönünden eş zamanlı aşılanan annelerin buzağlarının

sadece Şap aşılı annelerin buzağlarından daha yüksek nötralizan antikor titrelerine sahip olduğu tespit edilmiştir.

Rutin aşılama programlarında eş zamanlı (simultane) aşı uygulaması aşı kapsamının genişletilmesi ve pratikte sağladığı kolaylıklar açısından ihtiyaç duyulan bir uygulamadır. Aynı günde, farklı anatomik bölgelere, aynı enjektörde karıştırmadan, birden fazla yapılan aşı uygulamaları çoğunlukla epidemiyolojik sebeplerle yapılsa da ekonomik olması, iş gücünü azaltması ve hayvan refahı açısından son derece faydalı olmaktadır. Buna bağlı olarak hangi aşı kombinasyonlarının uygun olabileceği tavsiyesi için sahadan güçlü bir talep mevcuttur. Tarım ve Orman Bakanlığının sahada eş zamanlı uygulanacak aşılarla ilgili önerisi Çizelge 1.1.'de gösterildiği şekilde duyurulmuştur.

Bu çizelgede Şap aşısı ile PPR aşısının ve yine Şap aşısı ile Koyun-keçi çiçeği aşısının birlikte yapılabilmesi görülmektedir. Sahada ticari olarak kullanıma sunulan ve bu çalışmada da kombine ticari 1 ve kombine ticari 2 olarak ifade edilen PPR ve Koyun-keçi çiçeği kombine aşıları bulunmaktadır. Bu yüksek lisans tez çalışmasıyla Şap aşısı ile birlikte PPR ve söz konusu kombine aşılarda similtan uygulama şeklinde yapılması durumunda başta Şap olmak üzere aşılama yapıldığı diğer hastalıklara karşı elde edilecek antikor yanıtının ne olacağı ve olası etkileşimlerin araştırılması amacıyla kurgulanmıştır.

Bu çalışma; her birinde 10'ar koyun bulunan, 5 deneme ve 6 kontrol grubundan ibaret toplam 11 grupta, 110 koyun üzerinde yapılmıştır. Deneme grupları; Şap+PPR aşılama (grup 1, 2 ve 3) ve Şap+kombine (PPR+koyun keçi çiçeği) aşılama (grup 4 ve 5) şeklinde dizayn edilmiştir (Çizelge 2.1). Kontrol grupları ise; Şap (grup 6), PPR (grup 7, 8, 9) ve kombine aşı (grup 10 ve 11) olarak düzenlenmiştir.

Söz konusu çalışmada yukarıda ifade edilen sistematik içinde Şap, PPR ve Koyun-keçi çiçeği etkenlerine karşı seronegatif oldukları belirlenen koyunlara çizelge 2.1'de gösterildiği düzende aşılama yapılmıştır. Çalışma süresince koyunlarda, yapılan uygulamalardan kaynaklı lokal ya da sistemik herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir. Ayrıca çalışma süresinde çiftliğe yeni hayvan girişi olmamıştır. Araştırmada kullanılması planlanan koyunlar doğum sonrası en küçüğü 2 ay 17 günlük, en büyüğü ise 3 ay 17 günlükken genel tarama amaçlı olarak örneklenmişlerdir (Çizelge 2.2). Genel tarama amaçlı örneklemede 39 koyunun örnekleme yapılamamıştır. Örnekleme yapılanların ise Şap, PPR ve Koyun-keçi çiçeği etkenlerine karşı seronegatif oldukları tespit edilmiştir.

Çalışmada kullanılan koyunların ilk aşılama döneminde bütün hayvanlara ulaşılmış, birinci aşılamadan önce bütün hayvanlardan 1. örnekleme yapılmıştır. Bu dönemde söz konusu hayvanların yaş aralığı 4 ay 9 gün ile 6 ay 2 gün arasında dağılım göstermiştir (Çizelge 2.2). Bu dönemde ilk örnekler alınmış, akabinde bildirilen protokole uygun olarak birinci aşılamalar yapılmıştır. Birinci aşılama öncesi alınan bütün örnekler Şap hastalığına karşı yapılan nötralizasyon ve LPB ELISA testlerinde seronegatif olarak tespit edilmiştir (Çizelge 3.5).

Şap hastalığına karşı 2. aşılama öncesinde yine koyunlardan kan alınmış ve sonrasında hayvanların 2. örnekleme yapılmıştır. Bu dönemde hayvanların yaş dağılımı 5 ay 14 gün ile 7 ay 7 gün aralığına denk gelmiştir (Çizelge 2.2). Bu dönemde 9 koyunun 2. örnekleme yapılamamış dolayısıyla 2. Şap aşısı da uygulanamamıştır. Bu dönemde alınan kan serumlarına yapılan VNT ve LPB ELISA testi sonuçları Çizelge 3.6'da sunulmuştur. Sadece ilk aşılama ile (ikinci aşılama öncesi yapılan örnekleme) 9 adet kan serumunda Şap virusunun 3 serotipine karşı (O/TUR/07, A/İRİ/21, A/NEP/84 ve ASIA1/TUR/15) koruyucu titreye (1/22 ve üzeri) rastlanmıştır. O (O/TUR/07) ve A (A/İRİ/21) serotiplerine karşı birlikte koruyucu titre oluşturan koyun sayısı ise 23 olarak tespit edilmiştir (Çizelge 3.3).

Üçüncü örnekleme döneminde 92 koyun örneklenebilmiş, 18 koyun örneklenememiş, örneklenen koyunlarda (2 kez Şap aşısı, 1 kez PPR ve KKÇ aşısı yapılmış) Şap hastalığına karşı oluşan antikorların VNT ve LPB ELISA sonuçlarına bakıldığında; 42 adet serum Şap virusunun her 3 serotipine (O/TUR/07, A/İRİ/21, A/NEP/84 ve ASIA1/TUR/15) karşı koruyucu titre oluştururken, 49 adedi O (O/TUR/07) ve A (A/İRİ/21) serotiplerinin her ikisine karşı birlikte koruyucu titre oluşturduğu görülmüştür (Çizelge 3.7.).

2. aşılama öncesi dönemde (1. aşılamadan 1 ay sonra) gruplar tek tek değerlendirildiğinde; alınan kan serumu örneklerine yapılan VNT testi sonuçlarına göre; Sadece Şap aşısının uygulandığı Kontrol Grubu 1'de örneklenen 9 koyunun 4 adedinin O (O/TUR/07) ve A (A/İRİ/21) serotiplerine karşı, 1 adedinin ise 3 serotipe (O/TUR/07, A/İRİ/21, A/NEP/84 ve ASIA1/TUR/15) karşı koruyucu antikor titresi (1/22) oluşturduğu tespit edilmiştir.

Deneme grubu 1'i oluşturan (Şap+PPR kamu) 10 adet koyunun örneklendiği grupta; 3 koyunun O (O/TUR/07) ve A (A/İRİ/21) serotipine karşı koruyucu antikor titresi oluşturduğu, şap virusunun 3 serotipine (O/TUR/07, A/İRİ/21, A/NEP/84 ve ASIA1/TUR/15) karşı koruyucu antikor titresi oluşturan 1 koyun olduğu görülmüştür.

Deneme grubu 2'yi oluşturan (Şap+PPR ticari 1) grubunda; örneklenen 9 adet koyunun 1 adedinde O (O/TUR/07) ve A (A/İR/21) serotipine karşı koruyucu antikor titresi tespit edilirken, hiçbir koyunda Şap virusunun 3 serotipine (O/TUR/07, A/İR/21, A/NEP/84 ve ASIA1/TUR/15) karşı gelişen koruyucu antikor yanıtı ulaşılamamıştır. Deneme grubu 3'de (Şap+PPR ticari 2) örneklenabilen 8 koyunun 5 adedinde O (O/TUR/07) ve A (A/İR/21) serotipine karşı, 3 adedinde şap virusunun 3 serotipine (O/TUR/07, A/İR/21, A/NEP/84 ve ASIA1/TUR/15) karşı koruyucu antikor titresi tespit edilmiştir.

Şap+Kombine aşı simultane uygulamalarına bakıldığında ise; deneme grubu 4 (Şap+kombine ticari 1)'de ve deneme grubu 5 (Şap+kombine ticari 2)'de 9'ar koyun örneklenbilmiş, her iki grupta da bu hayvanlardan 5 adedi 2 serotipe karşı, 2 adedi ise 3 serotipe karşı koruyucu antikor titresi oluşturmuştur (Çizelge 3.3.).

Üçüncü örnekleme döneminde (2 Şap aşısından 1 ay sonra) alınan kan serumu örneklerine yapılan VNT testi sonuçlarına göre sadece; Şap aşısının uygulandığı 6. grupta örneklenen 9 koyunun 7 adedi 2 serotipe (O/TUR/07 ve A/İR/21) 6 adedi ise 3 serotipe (O/TUR/07, A/İR/21, A/NEP/84 ve ASIA1/TUR/15) karşı koruyucu antikor titresi (1/22) oluşturdu.

Üçüncü örnekleme döneminde grup 1'i oluşturan (Şap+PPR kamu) 10 adet koyunun örneklediği deneme grubunda; 10 koyunun tamamının 2 serotipe (O/TUR/07 ve A/İR/21) karşı, 8 koyunun ise 3 serotipe (O/TUR/07, A/İR/21, A/NEP/84 ve ASIA1/TUR/15) karşı koruyucu antikor titresi oluşturduğu tespit edilmiştir.

Grup 2'yi oluşturan (Şap+PPR ticari 1) grubunda; örneklenen 9 adet koyunun 7 adedinde 2 serotipe (O/TUR/07 ve A/İR/21), 5 adedinde 3 serotipe (O/TUR/07, A/İR/21, A/NEP/84 ve ASIA1/TUR/15) karşı koruyucu antikor titresi tespit edilirken, grup 3'de (Şap+PPR ticari 2) örneklenabilen 8 koyunun 7 adedinde hem 2 hem de 3 serotipe karşı koruyucu antikor titresi tespit edilmiştir.

Şap+Kombine aşı simultane uygulamalarına bakıldığında ise; grup 4 (Şap+kombine ticari 1)'de örneklenen 9 koyunun tamamı hem 2 serotipe, hem de 3 serotipe karşı koruyucu antikor titresi oluştururken grup 5 (Şap+kombine ticari 2)'de 9 koyun örneklenbilmiş, bu hayvanlardan tamamı 2 serotipe karşı, 6 adedi ise 3 serotipe karşı antikor titresi oluşturabilmiştir (Çizelge 3.3.).

Şap aşısı açısından; tek başına, PPR ile veya PPR+KKÇ kombine aşısı ile birlikte simultane uygulama sonuçlarına bakıldığında; Şap aşısının koruyucu antikor titreye tek uygulama ile ulaşamadığı, bir ay ara ile 2. uygulamanın şap antikorlarının titresini artırdığı görülmektedir. Şap aşısının bir ay ara ile 2 kez uygulanması gerekliliği yanında 1. uygulamanın PPR aşısı ile birlikte veya PPR+KKÇ kombine aşısı ile birlikte simultane uygulama şeklinde yapılmasının Şap antikor titresinin artışına olumsuz bir etkisi gözlenmemiştir.

Aşılama sonrası Şap viruslarına karşı oluşan antikor yanıt VNT ve LPB ELISA ile PPR ve Koyun-keçi çiçeğine karşı oluşan antikor yanıt ise VNT ile incelenmiştir. Koyunlarda 4 Şap virusuna karşı 1:22 ve üzeri nötralizan antikor titresi rapel aşılamasından bir ay sonra alınan kan serumu örneklerinde (3. örnekleme), VNT ile %67 ve %100 oranları arasında tespit edilmiştir. Şap+PPR aşılı 3 grubun farklı serotiplerde sadece şap aşılı gruba benzer ya da yüksek oranda koruyuculuk sağladığı görülmüştür. Şap+kombine aşılı iki grupta (4. grupta tüm serotiplerde %100, 5. grupta A/NEP/84, A/IRN/21, O/TUR/07 ve ASIA1/TUR/15 sırayla %89, %100, %100 ve %78) ise sadece Şap aşılı gruptan (sırayla %89, %89, %78 ve %67) daha yüksek oranda antikor yanıt sağlandığı görüldü. VNT sonuçlarına benzer şekilde 3. örnekleme LPBE sonuçları incelendiğinde sadece Şap aşılı grupta A, O ve Asia1 serotiplerine karşı sırasıyla %67, %89 ve %68 oranında, Şap+kombine aşılı grupların her ikisinde de tüm Şap viruslarına karşı %100 oranında antikor yanıt olduğu görüldü. Bu durum, Koyun çiçeği virusunun immunstimulan etkisinin Şap virusuna karşı oluşan humoral immun yanıtı arttırdığı şeklinde değerlendirilmiştir. Benzer sonuç Abu-EL-Saad ve Abdel-Moneim (2005) tarafından yapılan çalışmada, Koyun çiçeği virusunun immun sistemi uyarma kapasitesinin bulunduğu ve konakçıyı bağışıklık sisteminin baskılanmasından koruduğu gösterilmiştir.

Karam vd. (2013) Bovine Viral Diyar, Bovine Herpes Virus-1, Parainfluenza-3 hastalık etkenlerini, koyun çiçeği virusu ile birlikte kombine aşı olarak keçilerde uygulamışlar ve bizim çalışmamıza benzer şekilde koyun çiçeği virusunun diğer etkenlere karşı humoral immun yanıtı arttırdığını gözlemlemişlerdir.

Sareyyüpoğlu vd. (2023) yaptıkları bir başka çalışmada ise sığırlarda LSD hastalığına karşı, Koyun-keçi çiçeği ve Şap aşılarını eş zamanlı uygulayarak her iki etkene karşı oluşan immun yanıtı araştırmışlardır. Bu çalışma sonucuna göre, Koyun-keçi çiçeği ve Şap aşısının simultane uygulanmasının Şap aşılama sonrası oluşan antikor yanıtı olumsuz etkilemediği ve LSD'ye karşı yeterli hücresel immun yanıt sağlandığı ortaya konulmuştur. Yapılan araştırmada iki aşının eş zamanlı olarak uygulanabileceği bildirilmiştir.

OIE kılavuzuna göre; standart etkili Şap aşılıları yeterli antijen ve uygun adjuvant kullanarak gereken minimum etki düzeyini karşılayacak şekilde formüle edilmelidir. Aşıların etkinliği bu kriterlere göre minimum 3PD₅₀ ya da %75 EPP (beklenen koruma yüzdesi) olmalıdır (OIE Terrestrial Manual, 2022). Çalışmamızda koyunlarda birinci aşılamaya sonrası 2. örneklemede Şap antikor titrelerinde tespit edilen değişken seviyelerin aşı formülasyonunda kullanılan antijen miktarına (A/Nep84 - 2 µg/doz, A/Irn21 - 5 µg/doz, O/Tur07 - 8 µg/doz ve Asia1/Tur15 - 2,5 µg/doz) bağlı olduğu düşünülmektedir (Doel, 2003).

Duyarlı hayvanlarda Şap hastalığına karşı yüksek düzeyde bağışıklık sağlayabilmek, sürüde hastalığın yerleşmesi ve yayılımını önlemek için popülasyonun %85'inin düzenli olarak aşılanması gereklidir. Genç hayvanların 4 hafta arayla iki doz aşılanması ve ardından 6 ayda bir tekrar dozların yapılması yaygın bir uygulamadır. Ülkenin epidemiyolojik durumuna göre senede 1-3 kez aşılamaya yapılabilmektedir (Doel, 1999; Doel 2003). Bizim çalışmamızda rapel doz uygulamasından 1 ay sonra alınan kan serumu örneklerinde Şap virusuna karşı yüksek düzeyde antikor yanıt oluşturulduğu görülmüştür.

Çalışma PPR yönünden değerlendirildiğinde; aşılamaya öncesi bütün koyunlarda antikor titresini koruyucu düzeyin altındaydı (1/5 ve altında). PPR açısından 5 deneme grubuna aşı uygulamasında bulunuldu. Bu 5 deneme grubunun 3 adedinde Şap+PPR aşılması, 2 adedinde ise Şap+Kombine (PPR+KKÇ) aşılması uygulandı. Bunlara ilave olarak 6 grup ayrı ayrı olmak üzere Şap, PPR, PPR+KKÇ kontrol gruplarını oluşturdu. PPR aşılamaından bir ay sonra yapılan örneklemede kan serumlarına yapılan virus nötralizasyon testinde tüm gruplarda ve koyunlarda PPR virusuna karşı %100 nötralizan antikor yanıt oluştuğu görüldü. Ancak oluşan antikor titreleri karşılaştırıldığında; test edilen en yüksek titrede (1/226) antikora sahip olan grup 2 numaralı grup oldu. Bu grupta yer alan 10 koyundan 9'u 1/226, 1 adedi ise 1/160'lık titre verdi. Dördüncü grup (Şap+kombine ticari 1) en yüksek titre elde edilen 2. grup oldu. Bu grupta test edilen 9 adet kan serumunun 4 adedinde 1/226, 4 adedinde 1/160 ve 1 adedinde 1/113'lük titre elde edildi. Beşinci grubun (Şap+kombine ticari 2), dördüncü gruba yakın sonuçlar verdiği ve 10 koyunun 4 adedinde 1/226, 2 adedinde 1/160 ve 2 adedinde 1/113 titre verdiği tespit edildi.

Deneme grubu 1 (Şap+PPR kamu)'de 10 örneğin 5 adedi 1/226'lık titre vermesine karşın, 2 adedi 1/160, 1 adedi 1/14, 2 adedi 1/13 titre verdi. Bu grupta da bütün koyunlar koruyucu titrenin üzerine çıkmasına karşın 3 koyunun (3/10) koruyucu titreye çok yakın sonuç vermesi bu hayvanların kısa süre içinde enfeksiyona açık hale gelebileceği şeklinde değerlendirildi. Deneme grubu 5 (Şap+kombine ticari 2) koyunlarının; 4 adedi 1/226, 1 adedi

1/160, 1 adedi 1/113, 1 adedi 1/80, 1 adedi 1/40 ve 1 adedi 1/28 titre verirken, Deneme grubu 2 (Şap+PPR ticari 1) koyunları; 3 adedi 1/226, 3 adedi 1/160, 2 adedi 1/80, 1 adedi 1/56, 1 adedi 1/14 titre vermiştir. Deneme grubu 3 (Şap+PPR ticari 2)'ü oluşturan koyunların 8 adedi örneklenebilmiş, bunlardan üçü 1/226, ikisi 1/160, 1'i 1/113 ve 2'si 1/80 titre vermiştir. Kontrol grubu 3 (PPR ticari 1)'de 8 koyun örneklenebilmiş, bu koyunlardan 1 adedi 1/226, 5 adedi 1/160, 1 adedi 1/140 ve 1 adedi 1/80 titre vermiştir. Kontrol grubu 4 (PPR Ticari 2)'de ise 1 koyunda 1/160, 4 koyunda 1/113, 2 koyunda 1/80, 1 koyunda 1/56 ve 1 koyunda 1/28'lik titre elde edilmiştir.

Bu araştırmanın birincil çıktısı olmamasına karşın tek başına PPR ile yapılacak bir aşılama PPR Kamu'nun ticari olan alternatiflerine göre daha yüksek titrede ve daha çok hayvanda (9/10) stabil bir titre oluşturduğu ortaya çıkmaktadır. Şap ve PPR aşılmasının simultane aşılama şeklinde uygulanması durumunda (deneme grubu 1) ön plana çıkmasına karşın 3 koyunda koruyucu düzeye yakın antikor titresi oluşturması soru işaretlerine neden olmaktadır. Bu kategoride değerlendirilen; Deneme grubu 2 (Şap+PPR ticari 1) ve Deneme grubu 3 (Şap+PPR ticari 2)'de bulunan koyunların antikor titreleri değerlendirildiğinde her iki grupta da 8 adet koyun 1/80 ve üzerinde antikor titresi oluşturmuştur.

Rajak vd. (2005) yaptıkları bir çalışmada virulent PPR virusu ve canlı attenüe PPR aşısı virusunu spesifik olmayan bir antijen (ovalbumin) ile kombine uygulayarak oluşan bağışıklık tepkisini keçilerde incelemişlerdir. Virulent PPR virusunun hastalığın akut fazında belirgin bir immunosupresyona neden olduğu, aşı virusunun ise spesifik olmayan antijene veya kendisine karşı bağışıklık tepkisini önemli ölçüde etkilemediğini gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da PPR aşısı ile Şap aşısının eş zamanlı aşılmasında Şap hastalığına karşı oluşan humoral immun yanıtın olumsuz etkilenmediği görüldü.

Çalışmamız, Mansoor vd. (2018) tarafından yapılan keçilerde Şap ve PPR tekrar dozu eş zamanlı aşılama uygulaması çalışmasının sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur. Belirtilen çalışmada PPR'ye karşı halihazırda aşılı olan keçiler, canlı attenüe PPR aşısı ile tekrar doz olarak ve çift yağ emülsiyonlu Şap aşısı ile eş zamanlı aşılanmıştır. Bu uygulamanın Şap için humoral immun yanıt üzerinde olumsuz bir etki oluşturmadığı görülmüş ve iki aşının eş zamanlı uygulanabileceği ortaya konulmuştur.

Sareyyüpoğlu vd. (2022) tarafından yapılan başka bir çalışmada, Şap, PPR, Koyun-keçi çiçeği ve Mavi dil aşılarının eş zamanlı uygulanmasının koyunlardaki antikor yanıtına etkisi araştırılmıştır. Çalışmada koyunlarda Şap aşısına karşı yeterli antikor yanıt sağlanırken üç canlı attenüe aşısı karşı yeterli immun yanıt oluşmadığı belirlenmiştir. Şap, Koyun-keçi

çiçeği, PPR ve Mavi dil aşılarının eş zamanlı uygulamasının koyunlarda immun yanıtı olumsuz etkilediği ve bu aşılarda aynı anda uygulanmaması gerektiği bildirilmiştir. Çalışmada elde edilen bu sonucun; üç adet canlı aşının koyunun sol koltuk altı bölgesine, Şap aşısının ise sağ koltuk altı bölgesine uygulanması ve oluşan lokal IL-10 sitokin yanıtının üç canlı aşının oluşturduğu immun yanıtı baskılamasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Şap aşısının canlı Veziküler stomatit aşısı ile eş zamanlı uygulamasından da beklenen immun yanıt elde edilememiştir. Canlı Veziküler stomatit aşısının Şap aşısı ile eş zamanlı aşılanan hayvanlarda antikor yanıtın azalmasının interferens mekanizmasından kaynaklı olduğu sonucuna varılmıştır (Castañeda vd., 1976). Bizim çalışmamızda Şap+PPR ve Şap+kombine aşı ile eş zamanlı aşılanan gruplarda her üç aşıya karşı oluşan immun yanıtta olumsuz sonuç alınmamıştır.

Capripox viruslarına karşı bağışıklık ağırlıklı olarak hücre aracılıdır. Aşılama sonrası ya da hafif derecede enfeksiyon geçiren hayvanlarda düşük seviyelerde humoral immun yanıt oluşmaktadır (Carn vd., 1994; Kitching, 2008). Bu çalışmada Koyun-keçi çiçeği aşılması yapılan dört grup bulunmaktadır. Bunların ikisi; deneme grubu 4 (şap+kombine ticari 1) ve deneme grubu 5 (şap+kombine ticari 2)'dir. Diğer ikisi ise kontrol grubu 5 (kombine ticari 1) ve kontrol grubu 6 (kombine ticari 2)'dir. Her dört grupta koyunların aşılama öncesi kan serumu titreleri 1:2 ve altında tespit edilmiştir. Aşılamadan bir ay sonra (2. örnekleme) her iki deneme grubundaki koyunların kan serumlarına yapılan nötralizasyon testi sonucunda her iki grupta da birer koyunun kan serumu koruyucu antikor titresinde hafif bir yükselme (1:6) görülmüştür. Aşılamadan 2 ay sonra alınan örneklerle yapılan nötralizasyon testinde ise deneme grubu 4'de 1 koyunda 1:6'lık antikor titresine rastlanırken deneme grubu 5'de hiçbir koyunda 1:5 üzerinde antikor titresine rastlanmamıştır. Kontrol gruplarına bakıldığında ise; aşılamadan bir ay sonra yapılan örneklemede kontrol grubu 5'de bulunan 10 koyundan 3'ünde 1:6 titreye ulaşılmış, aşılamadan 2 ay sonra yapılan örneklemede ise 8 koyun örneklenebilmiş, bunlardan 2 adedinde 1:8'lik antikor titresine ulaşılmıştır. Kontrol grubu 6'da ise aşılamadan 1 ay ve 2 ay sonra yapılan örneklemede her iki dönemde de 1:5 üzerine çıkan antikor titresine rastlanılmamıştır. Söz konusu çalışmada yukarıda bahsedilen deneme grubu 4 ve 5 ile kontrol grubu 5 ve 6 arasında benzer sonuçlar bulunmuş ve Koyun-keçi çiçeği aşısına karşı düşük düzeyde antikor titreleri elde edilmiştir. Elde edilen bu sonuç daha önce yapılan PPR ve Koyun-keçi çiçeği kombine aşı çalışmalarıyla uyumlu bulunmuştur (Chaudhary vd., 2009; Fakri vd., 2015; Hosamani vd., 2006; Kitching, 2008).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; Şap aşısının tek başına, attenüe canlı PPR aşısı ve attenüe canlı PPR+Koyun-Keçi Çiçeği kombine aşıları ile birlikte simultane uygulanması sonucu oluşan antikor yanıtın karşılaştırılması hedeflenmiştir. Şap aşısına karşı oluşan antikor yanıtı belirleyebilmek için VNT ve LPBE testleri, PPR ve Koyun-keçi çiçeği aşısına karşı oluşan antikor yanıtı belirleyebilmek için ise VNT uygulanmıştır. Yapılan testler sonrası elde edilen sonuçlara göre;

Birinci aşılama sonrası, 2. örnekleme döneminde sadece Şap aşısı, Şap+PPR aşısı ve Şap+Kombine (PPR+KKÇ) aşısı uygulanan grupların hiçbirisinde şap virusunun O (O/Tur/07) ve Asia1 (Asia1/Tur/15) serotiplerine karşı yeterli antikor yanıt sağlanamadığı, A (A/Nep/84) serotipinde ise sadece 6. grup (Şap)'da % 78 oranında seropozitiflik sağlandığı (minimum koruma yüzdesi: %75 EPP) görülmüştür. A (A/Irn/21) serotipine karşı 1. grup (Şap+PPR Kamu) ve 2. grup (Şap+PPR Ticari 1) dışındaki bütün gruplarda % 75 üzerinde antikor yanıt oluşurken bu oran Şap+Kombine aşı uygulanan 2 deneme grubunda (4. ve 5. grup) %100 olarak tespit edilmiştir.

İkinci aşılama sonrası, 3. örnekleme döneminde ise Şap virusunun O (O/Tur/07) ve A (A/Irn/21) serotiplerine karşı tüm gruplarda %75 üzeri antikor yanıt oluşturduğu, bu yanıtın O (O/Tur/07) serotipi için; 1. grup (Şap+PPR Kamu), 3. grup (Şap+PPR Ticari 2) 4. grup (Şap+Kombine Ticari 1) ve 5. grupta (Şap+Kombine Ticari 2), A (A/Irn/21) serotipi için 1. grup (Şap+PPR Kamu), 4. grup (Şap+Kombine Ticari 1) ve 5. grupta (Şap+Kombine Ticari 2)'de %100 koruma sağlandığı tespit edildi. A (A/NEP/84) serotipi için; 2. grup (Şap+PPR Kamu), Asia 1 (Asia1/Tur/15) serotipi için 2. grup (Şap+PPR Kamu) ve 6. grup (Şap) dışındaki bütün gruplarda %75 üzeri antikor yanıt olduğu, 4. grupta (Şap+Kombine Ticari 1) bu oranın her iki serotip için % 100 olduğu saptandı.

- 1- Bu sonuçlara göre; Şap+PPR ve Şap+Kombine (PPR+KKÇ) simultane aşılamaalarının Şap aşısına karşı oluşan antikor yanıtı olumsuz bir etkisinin olmadığı, aksine simultane uygulamalarda Şap aşısına karşı elde edilen antikor yanıtın tek başına Şap aşısına karşı elde edilen antikor yanıtından daha yüksek koruma sağladığı tespit edildi.
- 2- İkinci aşılama sonrası, 3. örnekleme döneminde alınan kan serumlarının LPB ELISA testi sonucuna göre; Şap+PPR eş zamanlı aşılama gruplarında Şap aşısına karşı oluşan antikor yanıtın tek başına Şap aşısı uygulanan (6. Grup) gruba eşit veya daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir. Şap+kombine aşı ile eş zamanlı aşılama her iki grupta ise %100 oranında koruma sağlandığı saptanmış, VNT ve LPBE test sonuçlarının birbiri ile uyumlu olduğu görülmüştür.
- 3- Şap ve PPR ile Şap ve PPR+Koyun-keçi çiçeği kombine aşılamaalarının eş zamanlı uygulamasının Şap aşısına karşı antikor yanıt oluşumunu olumsuz yönde etkilemediği, tam tersine bu aşılama eş zamanlı uygulamasının Şap aşısına karşı oluşan koruyucu immün yanıtı arttırdığı sonucuna varılmıştır.
- 4- Şap aşısıyla birlikte PPR ve PPR+KKÇ kombine aşısının uygulandığı bütün gruplarda koyunların % 100'ünde PPR aşısına karşı antikor yanıt oluştuğu tespit edilmiştir. Bu verilere göre eş zamanlı aşılamaaların PPR aşısına karşı oluşan immün yanıtı olumsuz yönde etkilemediği görülmüştür.
- 5- Şap ve PPR+KKÇ Kombine aşı ile eş zamanlı aşılama gruplarında Koyun-keçi çiçeği aşısına karşı düşük düzeyde antikor titresi bulunmuştur. Ancak aşılama ile oluşan nötralizan antikor yanıtın serum seviyesi ile hastalığa karşı bağışıklık arasında doğrudan bir korelasyon bulunmadığı bilinmektedir.
- 6- Şap aşısı ile birlikte PPR veya PPR+KKÇ Kombine aşısının simultane olarak uygulanması ve bir ay sonra şap aşısının rapelinin yapılması hem Şap hem de PPR aşısına karşı güçlü bir bağışıklık oluşturacak ve aynı zamanda her iki hastalığa karşı güçlü bir korunma sağlanmış olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abubakar, M., Ali, Q. & Khan, H.A. (2008). Prevalence and mortality rate of peste des petits ruminant (PPR): Possible association with abortion in goat. *Tropical Animal Health and Production*, 40(5), 317–321. <https://doi.org/10.1007/s11250-007-9105-2>
- Abubakar, M., Manzoor, S. & Ahmed, A. (2018). Interplay of foot and mouth disease virus with cell-mediated and humoral immunity of host. *Reviews in Medical Virology*, 28(2). <https://doi.org/10.1002/rmv.1966>
- Abu-EL-Saad, A.A.S. & Abdel-Moneim, A.S. (2005). Modulation of macrophage functions by sheeppox virus provides clues to understand interaction of the virus with host immune system. *Virology Journal*, 2, 22. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-22>
- Alexandersen, S., Zhang, Z. & Donaldson, A.I. (2002). Aspects of the persistence of foot-and-mouth disease virus in animals—The carrier problem. *Microbes and Infection*, 4(10), 1099–1110. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(02\)01634-9](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(02)01634-9)
- Alexandersen, S., Kitching, R.P., Mansley, L.M. & Donaldson, A.I. (2003a). Clinical and laboratory investigations of five outbreaks of foot-and-mouth disease during the 2001 epidemic in the United Kingdom. *The Veterinary Record*, 152(16), 489–496. <https://doi.org/10.1136/vr.152.16.489>
- Alexandersen, S., Quan, M., Murphy, C., Knight, J. & Zhang, Z. (2003b). Studies of Quantitative Parameters of Virus Excretion and Transmission in Pigs and Cattle Experimentally Infected with Foot-and-Mouth Disease Virus. *Journal of Comparative Pathology*, 129(4), 268–282. [https://doi.org/10.1016/S0021-9975\(03\)00045-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9975(03)00045-8)
- Alexandersen, S., Zhang, Z., Donaldson, A.I. & Garland, A.J.M. (2003c). The Pathogenesis and Diagnosis of Foot-and-Mouth Disease. *Journal of Comparative Pathology*, 129(1), 1–36. [https://doi.org/10.1016/S0021-9975\(03\)00041-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9975(03)00041-0)
- Alexandersen, S. and Mowat, N. (2005). Foot-and-mouth disease: Host range and pathogenesis. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 288, 9–42. https://doi.org/10.1007/3-540-27109-0_2
- Amanova, Z., Zhugunissov, K., Barakbayev, K., Kondybaeva, Z., Sametova, Z., Shayakhmetov, Y., Kaissenov, D., Dzhekebekov, K., Zhunushov, A., Abduraimov, Y., Zakarya, K. & Bulatov, Y. (2021). Duration of Protective Immunity in Sheep Vaccinated with a Combined Vaccine against Peste des Petits Ruminants and Sheep Pox. *Vaccines*, 9(8), Article 8. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080912>
- Anderson, J., Corteyn, M. & Libeau, G. (2006). 8—Diagnosis of rinderpest virus and peste des petits ruminants virus. In T. Barrett, P.-P. Pastoret & W. P. Taylor (Eds.), *Rinderpest and Peste des Petits Ruminants* (pp. 163–IX). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012088385-1/50038-1>

- Atmaca, H.T. and Kul, O. (2012). Examination of epithelial tissue cytokine response to natural peste des petits ruminants virus (PPRV) infection in sheep and goats by immunohistochemistry. *Histology and Histopathology*, 27(1), 69–78. <https://doi.org/10.14670/HH-27.69>
- Babiuk, S., Bowden, T.R., Parkyn, G., Dalman, B., Hoa, D.M., Long, N.T., Vu, P.P., Bieu, D.X., Copps, J. & Boyle, D.B. (2009). Yemen and Vietnam capripoxviruses demonstrate a distinct host preference for goats compared with sheep. *The Journal of General Virology*, 90(Pt 1), 105–114. <https://doi.org/10.1099/vir.0.004507-0>
- Bailey, D., Banyard, A., Dash, P., Ozkul, A. & Barrett, T. (2005). Full genome sequence of peste des petits ruminants virus, a member of the Morbillivirus genus. *Virus Research*, 110(1–2), 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2005.01.013>
- Balamurugan, V., Hemadri, D., Gajendragad, M.R., Singh, R.K. & Rahman, H. (2014). Diagnosis and control of peste des petits ruminants: A comprehensive review. *VirusDisease*, 25(1), 39–56. <https://doi.org/10.1007/s13337-013-0188-2>
- Balamurugan, V., Sen, A., Venkatesan, G., Rajak, K.K., Bhanuprakash, V. & Singh, R.K. (2012). Study on passive immunity: Time of vaccination in kids born to goats vaccinated against Peste des petits ruminants. *Virologica Sinica*, 27(4), 228–233. <https://doi.org/10.1007/s12250-012-3249-6>
- Banyard, A.C., Parida, S., Batten, C., Oura, C., Kwiatak, O. & Libeau, G. (2010). Global distribution of peste des petits ruminants virus and prospects for improved diagnosis and control. *The Journal of General Virology*, 91(Pt 12), 2885–2897. <https://doi.org/10.1099/vir.0.025841-0>
- Bao, H.-F., Li, D., Guo, J.H., Lu, Z.J., Chen, Y.L., Liu, Z.X., Liu, X.T. & Xie, Q.G. (2008). A highly sensitive and specific multiplex RT-PCR to detect foot-and-mouth disease virus in tissue and food samples. *Archives of Virology*, 153(1), 205–209. <https://doi.org/10.1007/s00705-007-1082-y>
- Bao, J., Wang, Z., Li, L., Wu, X., Sang, P., Wu, G., Ding, G., Suo, L., Liu, C., Wang, J., Zhao, W., Li, J. & Qi, L. (2011). Detection and genetic characterization of peste des petits ruminants virus in free-living bharals (*Pseudois nayaur*) in Tibet, China. *Research in Veterinary Science*, 90(2), 238–240. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.05.031>
- Barnett, P.V. and Cox, S.J. (1999). The Role of Small Ruminants in the Epidemiology and Transmission of Foot-and-Mouth Disease. *The Veterinary Journal*, 158(1), 6–13. <https://doi.org/10.1053/tvj.1998.0338>
- Baron, J., Bin-Tarif, A., Herbert, R., Frost, L., Taylor, G. & Baron, M.D. (2014). Early changes in cytokine expression in peste des petits ruminants disease. *Veterinary Research*, 45(1), 22. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-45-22>
- Baron, M.D., Diallo, A., Lancelot, R. & Libeau, G. (2016). Peste des Petits Ruminants Virus. *Advances in Virus Research*, 95, 1–42. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.02.001>
- Barteling, S. J. and Vreesswijk, J. (1991). Developments in foot-and-mouth disease vaccines. *Vaccine*, 9(2), 75–88. [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(91\)90261-4](https://doi.org/10.1016/0264-410x(91)90261-4)

- Benfield, C.T.O., Hill, S., Shatar, M., Shiilegdamba, E., Damdinjav, B., Fine, A., Willett, B., Kock, R. & Bataille, A. (2021). Molecular epidemiology of peste des petits ruminants virus emergence in critically endangered Mongolian saiga antelope and other wild ungulates. *Virus Evolution*, 7(2), veab062. <https://doi.org/10.1093/ve/veab062>
- Blanco, E., Garcia Briones, M., Sanz Parra, A., Gomes, P., De Oliveira, E., Valero, M.L., Andreu, D., Ley, V. & Sobrino, F. (2001). Identification of T-Cell Epitopes in Nonstructural Proteins of Foot-and-Mouth Disease Virus. *Journal of Virology*, 75(7), 3164–3174. <https://doi.org/10.1128/JVI.75.7.3164-3174.2001>
- Bodjo, S.C., Couacy-Hymann, E., Koffi, M.Y. & Danho, T. (2006). Assessment of the duration of maternal antibodies specific to the homologous peste des petits ruminant vaccine “Nigeria 75/1” in Djallonké lambs. *Biokemistri*, 18(2), Article 2. <https://doi.org/10.4314/biokem.v18i2.56408>
- Bøtner, A. and Belsham, G.J. (2012). Virus survival in slurry: Analysis of the stability of foot-and-mouth disease, classical swine fever, bovine viral diarrhoea and swine influenza viruses. *Veterinary Microbiology*, 157(1–2), 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.12.010>
- Brooksby, J.B. (1958). The Virus of Foot-and-Mouth Disease. In K. M. Smith & M. A. Lauffer (Eds.), *Advances in Virus Research* (Vol. 5, pp. 1–37). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(08\)60670-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(08)60670-3)
- Callens, M. and De Clercq, K. (1997). Differentiation of the seven serotypes of foot-and-mouth disease virus by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Journal of Virological Methods*, 67(1), 35–44. [https://doi.org/10.1016/s0166-0934\(97\)00074-8](https://doi.org/10.1016/s0166-0934(97)00074-8)
- Carn, V.M., Kitching, R.P., Hammond, J.M. & Chand, P. (1994). Use of a recombinant antigen in an indirect ELISA for detecting bovine antibody to capripoxvirus. *Journal of Virological Methods*, 49(3), 285–294. [https://doi.org/10.1016/0166-0934\(94\)90143-0](https://doi.org/10.1016/0166-0934(94)90143-0)
- Castañeda, J., Espinoza, M., Bernal, C., Jiménez, J. & Aguirre, L. (1976). Simultaneous vaccination of cattle with foot-and-mouth disease and vesicular stomatitis live virus vaccines. *Developments in Biological Standardization*, 35, 429–436.
- Chaudhary, S.S., Pandey, K.D., Singh, R.P., Verma, P.C. & Gupta, P.K. (2009). A vero cell derived combined vaccine against sheep pox and Peste des Petits ruminants for sheep. *Vaccine*, 27(19), 2548–2553. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.104>
- Chhabra, R., Sharma, R. & Kakker, N.K. (2004). Comparative immunogenicity of foot and mouth disease virus antigens in FMD-haemorrhagic septicaemia combined vaccine and FMD vaccine alone in buffalo calves. *Indian Journal of Experimental Biology*, 42(3), 259–264.
- Çokçalışkan, C., Tuncer Göktuna, P., Türkoğlu, T., Uzunlu, E., Gündüzalp, C., Uzun, E.A., Sareyyüpoğlu, B., Kürkçü, A. & Gülyaz, V. (2019). Effect of simultaneous administration of foot-and-mouth disease (FMD) and anthrax vaccines on antibody response to FMD in sheep. *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 8(2), 103–109. <https://doi.org/10.7774/cevr.2019.8.2.103>
- Dawle, Y. (2021). Review on Sheep and Goat Pox. *EJMRC*, 3(1). <https://doi.org/10.17303/ejmrc.2021.3.102>

- de Clercq, K., Strobbe, R., van Opdenbosch, E., Wellemans, G., Theys, H. & Debecq, J. (1989). The serological response to foot-and-mouth disease vaccination is not affected by simultaneous infectious bovine rhinotracheitis/adenovirus/parainfluenza 3 vaccination. *Archiv Fur Experimentelle Veterinarmedizin*, 43(3), 409–413.
- Diallo, A. (1990). Morbillivirus group: Genome organisation and proteins. *Veterinary Microbiology*, 23(1–4), 155–163. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(90\)90145-1](https://doi.org/10.1016/0378-1135(90)90145-1)
- Diallo, A., Minet, C., Le Goff, C., Berhe, G., Albina, E., Libeau, G. & Barrett, T. (2007). The threat of peste des petits ruminants: Progress in vaccine development for disease control. *Vaccine*, 25(30), 5591–5597. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.02.013>
- Diallo, A., Taylor, W.P., Lefèvre, P.C. & Provost, A. (1989). Atténuation d’une souche de virus de la peste des petits ruminants: Candidat pour un vaccin homologue vivant. *Revue d’élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*, 42(3), Article 3. <https://doi.org/10.19182/remvt.8771>
- Doel, T.R. (1999). Optimisation of the immune response to foot-and-mouth disease vaccines. *Vaccine*, 17(13–14), 1767–1771. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(98\)00444-7](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(98)00444-7)
- Doel, T.R. (2003). FMD vaccines. *Virus Research*, 91(1), 81–99. [https://doi.org/10.1016/s0168-1702\(02\)00261-7](https://doi.org/10.1016/s0168-1702(02)00261-7)
- Doel, T.R. (2005). Natural and vaccine induced immunity to FMD. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 288, 103–131. https://doi.org/10.1007/3-540-27109-0_5
- Domingo, E., Baranowski, E., Escarmís, C. & Sobrino, F. (2002). Foot-and-mouth disease virus. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 25(5–6), 297–308. [https://doi.org/10.1016/s0147-9571\(02\)00027-9](https://doi.org/10.1016/s0147-9571(02)00027-9)
- Donaldson, A. (2004). Clinical signs of foot-and-mouth disease. *Foot and Mouth Disease: Current Perspectives*, 93–102.
- Donaldson, A.I. and Alexandersen, S. (2002). Predicting the spread of foot and mouth disease by airborne virus. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)*, 21(3), 569–575. <https://doi.org/10.20506/rst.21.3.1362>
- Dundon, W.G., Diallo, A. & Cattoli, G. (2020). Peste des petits ruminants in Africa: A review of currently available molecular epidemiological data, 2020. *Archives of Virology*, 165(10), 2147–2163. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04732-1>
- Ebrahimi Jam, M.H., Yousefi, A.R., Varshovi, H.R., Hedayati, Z. & Aghaebrahimian, M. (2022). Determining the Duration of Maternal Immunity Against Sheep Pox in Lambs. *Viral Immunology*, 35(4), 310–317. <https://doi.org/10.1089/vim.2021.0202>
- EMA. (2018, 17 Eylül). *Requirements for combined vaccines and associations of immunological veterinary medicinal products (IVMPs)—Scientific guideline* [Text]. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/requirements-combined-vaccines-associations-immunological-veterinary-medicinal-products-ivmps>

- EuFMD, F. (2020). *Quarterly Reports | The European Commission for the Control of Foot-and-Mouth Disease (EuFMD) | Food and Agriculture Organization of the United Nations*. <https://www.fao.org/eufmd/resources/reports/quarterlyreport/en>
- Fakri, F., Ghzal, F., Daouam, S., Elarkam, A., Douieb, L., Zouheir, Y., Tadlaoui, K. & Fassi Fihri, O. (2015). Development and field application of a new combined vaccine against Peste des Petits Ruminants and Sheep Pox. *Trials in Vaccinology*, 4, 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.trivac.2015.03.004>
- FAO. (2023). *Foot-and-mouth disease: Quarterly report*. FAO. <https://doi.org/10.4060/cc7859en>
- Ferris, N.P., Grazioli, S., Hutchings, G.H. & Brocchi, E. (2011). Validation of a recombinant integrin $\alpha\beta 6$ /monoclonal antibody based antigen ELISA for the diagnosis of foot-and-mouth disease. *Journal of Virological Methods*, 175(2), 253–260. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2011.05.026>
- Ferris, N.P., Nordengrahn, A., Hutchings, G.H., Reid, S.M., King, D.P., Ebert, K., Paton, D.J., Kristersson, T., Brocchi, E., Grazioli, S. & Merza, M. (2009). Development and laboratory validation of a lateral flow device for the detection of foot-and-mouth disease virus in clinical samples. *Journal of Virological Methods*, 155(1), 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2008.09.009>
- Fine, A.E., Pruvot, M., Benfield, C.T.O., Caron, A., Cattoli, G., Chardonnet, P., Dioli, M., Dulu, T., Gilbert, M., Kock, R., Lubroth, J., Mariner, J.C., Ostrowski, S., Parida, S., Fereidouni, S., Shiilegdamba, E., Sleeman, J.M., Schulz, C., Soula, J.J., Njeumi, F. (2020). Eradication of Peste des Petits Ruminants Virus and the Wildlife-Livestock Interface. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 50. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00050>
- Fracastorius, H. (1546). *De Contagion et Contagiosus Morbis et Curatione. Book 1. Venecia*.
- Gamal, W., Soliman, M. & El Manzalawy, M. (2014). Tracing the antibody mediated acquired immunity by Foot and Mouth disease and Rift Valley Fever combined vaccine in pregnant ewes and their lambs. *Veterinary World*, 7, 922–928. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2014.922-928>
- Gitao, G., Mbindyo, C., Omani, R. & V.C. (2017). Review of Sheep Pox Disease in Sheep. *Journal of Veterinary Medicine and Research*, 4, 1068.
- Golde, W.T., Nfon, C.K. & Toka, F.N. (2008). Immune evasion during foot-and-mouth disease virus infection of swine. *Immunological Reviews*, 225(1), 85–95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00672.x>
- Golding, S.M., Hedger, R.S. & Talbot, P. (1976). Radial immuno-diffusion and serum-neutralisation techniques for the assay of antibodies to swine vesicular disease. *Research in Veterinary Science*, 20(2), 142–147.
- Griffin, D.E. (1995). Immune responses during measles virus infection. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 191, 117–134. https://doi.org/10.1007/978-3-642-78621-1_8

- Grubman, M.J. and Baxt, B. (2004). Foot-and-mouth disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 17(2), 465–493. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.2.465-493.2004>
- Gulbahar, M.Y., Davis, W.C., Guvenc, T., Yarim, M., Parlak, U. & Kabak, Y.B. (2007). Myocarditis Associated with Foot-and-Mouth Disease Virus Type O in Lambs. *Veterinary Pathology*, 44(5), 589–599. <https://doi.org/10.1354/vp.44-5-589>
- Hamblin, C., Barnett, I.T.R. & Hedger, R.S. (1986). A new enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibodies against foot-and-mouth disease virus I. Development and method of ELISA. *Journal of Immunological Methods*, 93(1), 115–121. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(86\)90441-2](https://doi.org/10.1016/0022-1759(86)90441-2)
- Hanci, İ., Gürcan, İ.S. & Sönmez, A. (2016). Sığır ve Koyunlarda Eş Zamanlı Brusella ve Şap Aşısı Uygulamalarının Antikor Düzeylerine Etkisi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 27(1), Article 1. <https://doi.org/10.35864/evmd.514164>
- Harada, Y., Lekcharoensuk, P., Furuta, T. & Taniguchi, T. (2015). Inactivation of Foot-and-Mouth Disease Virus by Commercially Available Disinfectants and Cleaners. *Biocontrol Science*, 20(3), 205–208. <https://doi.org/10.4265/bio.20.205>
- Hedger, R.S., Taylor, W.P., Barnett, I.T., Riek, R. & Harpham, D. (1986). Simultaneous vaccination of cattle against foot-and-mouth disease and rinderpest. *Tropical Animal Health and Production*, 18(1), 21–25. <https://doi.org/10.1007/BF02359652>
- Hosamani, M., Mondal, B., Tembhurne, P.A., Bandyopadhyay, S.K., Singh, R.K. & Rasool, T.J. (2004). Differentiation of sheep pox and goat poxviruses by sequence analysis and PCR-RFLP of P32 gene. *Virus Genes*, 29(1), 73–80. <https://doi.org/10.1023/B:VIRU.0000032790.16751.13>
- Hosamani, M., Singh, S.K., Mondal, B., Sen, A., Bhanuprakash, V., Bandyopadhyay, S.K., Yadav, M.P. & Singh, R.K. (2006). A bivalent vaccine against goat pox and Peste des Petits ruminants induces protective immune response in goats. *Vaccine*, 24(35–36), 6058–6064. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.021>
- Hu, X.D., Yu, D.H., Chen, S.T., Li, S.X. & Cai, H. (2009). A Combined DNA Vaccine Provides Protective Immunity Against Mycobacterium bovis and Brucella abortus in Cattle. *DNA and Cell Biology*, 28(4), 191–199. <https://doi.org/10.1089/dna.2008.0790>
- ICTV. (2023a, 3 Ekim). Genus: *Aphthovirus* | ICTV. <https://ictv.global/report/chapter/picornaviridae/picornaviridae/aphthovirus>
- ICTV. (2023b, 19 Aralık). Genus: *Capripoxvirus* | ICTV. <https://ictv.global/report/chapter/poxviridae/poxviridae/capripoxvirus>
- ICTV. (2023c, 23 Aralık). Genus: *Morbillivirus* | ICTV. <https://ictv.global/report/chapter/paramyxoviridae/paramyxoviridae/morbillivirus>
- Jackson, T., King, A.M.Q., Stuart, D.I. & Fry, E. (2003). Structure and receptor binding. *Virus Research*, 91(1), 33–46. [https://doi.org/10.1016/s0168-1702\(02\)00258-7](https://doi.org/10.1016/s0168-1702(02)00258-7)

- Jamal, S.M. and Belsham, G.J. (2013). Foot-and-mouth disease: Past, present and future. *Veterinary Research*, 44(1), 116. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-116>
- Joseph, P.G. and Hedger, R.S. (1984). Serological response of cattle to simultaneous vaccinations against foot-and-mouth disease and haemorrhagic septicaemia. *The Veterinary Record*, 114(20), 494–496. <https://doi.org/10.1136/vr.114.20.494>
- Karam, M., Ghattas, W., Allam, A., Abd, M. & Mahmoud, E.F. (2013). Immunological Studies for Using of Combined Inactivated Respiratory Virus Vaccine (Pneumo-3) and Sheep Pox Vaccine in Goats. *Academic Journal of Animal Diseases*, 2, 1–6. <https://doi.org/10.5829/idosi.ajad.2013.2.1.7430>
- Kärber, G. (1931). Beitrag zur kollektiven Behandlung pharmakologischer Reihenversuche. *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol* 162, 480–483. <https://doi.org/10.1007/BF01863914>
- Kasem, S., Fatah, S., Khodier, M. & Desouky, A. (2017). *Evaluation of the Efficacy of Simultaneous Vaccination of Cattle Against Rabies and Foot and Mouth Disease Viruses*. 18, 226–233. <https://doi.org/10.5829/idosi.gv.2017.226.233>
- Kitching, R.P. (2008). Capripoxviruses. In B. W.J. Mahy and M.H.V. Van Regenmortel (Eds.), *Encyclopedia of Virology (Third Edition)* (pp. 427–432). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012374410-4.00477-5>
- Kitching, R.P. and Salt, J.S. (1995). The interference by maternally-derived antibody with active immunization of farm animals against foot-and-mouth disease. *The British Veterinary Journal*, 151(4), 379–389. [https://doi.org/10.1016/S0007-1935\(95\)80127-8](https://doi.org/10.1016/S0007-1935(95)80127-8)
- Knight-Jones, T.J.D. and Rushton, J. (2013). The economic impacts of foot and mouth disease – What are they, how big are they and where do they occur? *Preventive Veterinary Medicine*, 112(3–4), 161–173. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.07.013>
- Knowles, N.J. and Samuel, A.R. (2003). Molecular epidemiology of foot-and-mouth disease virus. *Virus Research*, 91(1), 65–80. [https://doi.org/10.1016/S0168-1702\(02\)00260-5](https://doi.org/10.1016/S0168-1702(02)00260-5)
- Knowles, N.J., Wadsworth, J., Bachanek Bankowska, K. & King, D.P. (2016). VP1 sequencing protocol for foot and mouth disease virus molecular epidemiology. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)*, 35(3), 741–755. <https://doi.org/10.20506/rst.35.3.2565>
- Kumar, N., Maherchandani, S., Kashyap, S.K., Singh, S.V., Sharma, S., Chaubey, K.K. & Ly, H. (2014). Peste Des Petits Ruminants Virus Infection of Small Ruminants: A Comprehensive Review. *Viruses*, 6(6), 2287–2327. <https://doi.org/10.3390/v6062287>
- Lefèvre, P.C. and Diallo, A. (1990). Peste des petits ruminants. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)*, 9(4), 935–981. <https://doi.org/10.20506/rst.9.4.532>
- Legnardi, M., Raizman, E., Beltran Alcrudo, D., Cinardi, G., Robinson, T., Falzon, L.C., Djomgang, H.K., Okori, E., Parida, S., Njeumi, F. & Benfield, C.T.O. (2022). Peste des Petits Ruminants in Central and Eastern Asia/West Eurasia: Epidemiological Situation and Status of Control and

- Eradication Activities after the First Phase of the PPR Global Eradication Programme (2017–2021). *Animals*, 12(16), Article 16. <https://doi.org/10.3390/ani12162030>
- Lloyd Jones, K., Mahapatra, M., Upadhyaya, S., Paton, D.J., Babu, A., Hutchings, G. & Parida, S. (2017). Genetic and antigenic characterization of serotype O FMD viruses from East Africa for the selection of suitable vaccine strain. *Vaccine*, 35(49Part B), 6842–6849. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.040>
- Loeffler, F. and Frosch, P. (1898). *Report of the Commission for Research on foot-and-mouth disease. Zent. Bakt. Parasitkde., Abt.I* 23,, 371–391.1898.
- Ludi, A.B., Horton, D.L., Li, Y., Mahapatra, M., King, D.P., Knowles, N.J., Russell, C.A., Paton, D. J., Wood, J.L.N., Smith, D.J. & Hammond, J.M. (2014). Antigenic variation of foot-and-mouth disease virus serotype A. *The Journal of General Virology*, 95(Pt 2), 384–392. <https://doi.org/10.1099/vir.0.057521-0>
- Lund, B.T., Tiwari, A., Galbraith, S., Baron, M.D., Morrison, W.I. & Barrett, T. (2000). Vaccination of cattle with attenuated rinderpest virus stimulates CD4(+) T cell responses with broad viral antigen specificity. *The Journal of General Virology*, 81(Pt 9), 2137–2146. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-81-9-2137>
- Mahapatra, M., Pachauri, R., Subramaniam, S., Banyard, A.C., ChandraSekar, S., Ramakrishnan, M. A., Njeumi, F., Muthuchelvan, D. & Parida, S. (2021). Ongoing Assessment of the Molecular Evolution of Peste Des Petits Ruminants Virus Continues to Question Viral Origins. *Viruses*, 13(11), 2144. <https://doi.org/10.3390/v13112144>
- Mahy, B.W.J. (2005). Introduction and History of Foot-and-Mouth Disease Virus. In B.W.J. Mahy (Ed.), *Foot-and-Mouth Disease Virus* (pp. 1–8). Springer. https://doi.org/10.1007/3-540-27109-0_1
- Mansoor, M.K., Al-Rawahi, A.H., El-Tahir, H.A., Al-Faraei, B., Hussain, M.H., Asi, M.N., Al-Hussani, I. & Sabar, S. (2018). Concurrent vaccination of goats with foot and mouth disease (FMD) and peste des petits ruminants (PPR) booster vaccines. *Tropical Animal Health and Production*, 50(1), 1–3. <https://doi.org/10.1007/s11250-017-1391-8>
- Mielke, S.R. and Garabed, R. (2020). Environmental persistence of foot-and-mouth disease virus applied to endemic regions. *Transboundary and Emerging Diseases*, 67(2), 543–554. <https://doi.org/10.1111/tbed.13383>
- Monaghan, P., Gold, S., Simpson, J., Zhang, Z., Weinreb, P.H., Violette, S.M., Alexandersen, S. & Jackson, T. (2005). The alpha(v)beta6 integrin receptor for Foot-and-mouth disease virus is expressed constitutively on the epithelial cells targeted in cattle. *The Journal of General Virology*, 86(Pt 10), 2769–2780. <https://doi.org/10.1099/vir.0.81172-0>
- Munir, M. (2014). Role of wild small ruminants in the epidemiology of peste des petits ruminants. *Transboundary and Emerging Diseases*, 61(5), 411–424. <https://doi.org/10.1111/tbed.12052>
- O'Donnell, V., Pacheco, J.M., Gregg, D. & Baxt, B. (2009). Analysis of foot-and-mouth disease virus integrin receptor expression in tissues from naïve and infected cattle. *Journal of Comparative Pathology*, 141(2–3), 98–112. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2008.09.008>

- OIE. (2013). *Sheep pox virus and Goat pox Technical Disease Card*. https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Disease_cards/SHEEP_GOAT_POX.pdf
- OIE. (2020a). *OIE Technical Disease Card [Computer software]*. https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Disease_cards/PESTE_DES_PETITS_RUMINANTS.pdf
- OIE. (2020b). *OIE Technical Disease Card: Peste des petits ruminants*. https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Disease_cards/PESTE_DES_PETITS_RUMINANTS.pdf
- OIE. (2021). *OIE Technical Disease Card: Foot and mouth disease*. WOA - World Organisation for Animal Health. <https://www.woah.org/en/document/oie-technical-disease-card-foot-and-mouth-disease/>
- OIE Terrestrial Manual. (2022). *Chapter 3.1.8. – Foot and mouth disease (infection with foot and mouth disease virus)*. <https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-manual-online-access/>
- OIE Terrestrial Manual. (2024). *Chapter 3.8.12. – Sheep pox and goat pox*. https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.08.12_S_POX_G_POX.pdf
- Oreiby, A., Seada, A.S., Abou Elazab, M.F., Abdo, W., Kassab, M., Hegazy, Y., Khalifa, H.O. & Matsumoto, T. (2022). Emergency Vaccination as a Control Strategy against Sheeppox Outbreak in a Highly Susceptible Population. *Animals : An Open Access Journal from MDPI*, 12(16), 2084. <https://doi.org/10.3390/ani12162084>
- Ozmen, O., Kale, M., Haligur, M. & Yavru, S. (2009). Pathological, serological, and virological findings in sheep infected simultaneously with Bluetongue, Peste-des-petits-ruminants, and Sheeppox viruses. *Tropical Animal Health and Production*, 41(6), 951–958. <https://doi.org/10.1007/s11250-008-9284-5>
- Paiba, G.A., Anderson, J., Paton, D.J., Soldan, A.W., Alexandersen, S., Corteyn, M., Wilsden, G., Hamblin, P., MacKay, D.K. J. & Donaldson, A.I. (2004). Validation of a foot-and-mouth disease antibody screening solid-phase competition ELISA (SPCE). *Journal of Virological Methods*, 115(2), 145–158. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2003.09.016>
- Parida, S. (2009). Vaccination against foot-and-mouth disease virus: Strategies and effectiveness. *Expert Review of Vaccines*, 8, 347–365. <https://doi.org/10.1586/14760584.8.3.347>
- Parida, S., Couacy Hymann, E., Pope, R., Mahapatra, M., Harrak, M., Brownlie, J. & Banyard, A. (2015). Pathology of Peste des Petits Ruminants. In *Peste Des Petits Ruminants Virus* (pp. 51–67). https://doi.org/10.1007/978-3-662-45165-6_4
- Parida, S., Fleming, L., Oh, Y., Mahapatra, M., Hamblin, P., Gloster, J. & Paton, D.J. (2008). Emergency vaccination of sheep against foot-and-mouth disease: Significance and detection of subsequent sub-clinical infection. *Vaccine*, 26(27), 3469–3479. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.04.026>

- Parida, S., Oh, Y., Reid, S.M., Cox, S.J., Statham, R.J., Mahapatra, M., Anderson, J., Barnett, P.V., Charleston, B. & Paton, D.J. (2006). Interferon-gamma production in vitro from whole blood of foot-and-mouth disease virus (FMDV) vaccinated and infected cattle after incubation with inactivated FMDV. *Vaccine*, 24(7), 964–969. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.08.108>
- Patch, J.R., Dar, P.A., Waters, R., Toka, F.N., Barrera, J., Schutta, C., Kondabattula, G. & Golde, W. T. (2014). Infection with foot-and-mouth disease virus (FMDV) induces a natural killer (NK) cell response in cattle that is lacking following vaccination. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 37(4), 249–257. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2014.07.004>
- Paton, D.J., Di Nardo, A., Knowles, N.J., Wadsworth, J., Pituco, E.M., Cosivi, O., Rivera, A.M., Kassimi, L.B., Brocchi, E., de Clercq, K., Carrillo, C., Maree, F.F., Singh, R.K., Vosloo, W., Park, M.K., Sumption, K.J., Ludi, A.B. & King, D.P. (2021). The history of foot-and-mouth disease virus serotype C: the first known extinct serotype? *Virus Evolution*, 7(1), veab009. <https://doi.org/10.1093/ve/veab009>
- Paton, D.J., Reeve, R., Capozzo, A.V. & Ludi, A. (2019). Estimating the protection afforded by foot-and-mouth disease vaccines in the laboratory. *Vaccine*, 37(37), 5515–5524. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.102>
- Paton, D.J., Valarcher, J.F., Bergmann, I., Matlho, O.G., Zakharov, V.M., Palma, E.L. & Thomson, G.R. (2005). Selection of foot and mouth disease vaccine strains—A review. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)*, 24(3), 981–993.
- Pope, R.A., Parida, S., Bailey, D., Brownlie, J., Barrett, T. & Banyard, A.C. (2013). Early Events following Experimental Infection with Peste-Des-Petits Ruminants Virus Suggest Immune Cell Targeting. *PLoS ONE*, 8(2), e55830. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055830>
- Rajak, K.K., Sreenivasa, B.P., Hosamani, M., Singh, R.P., Singh, S.K., Singh, R.K. & Bandyopadhyay, S.K. (2005). Experimental studies on immunosuppressive effects of peste des petits ruminants (PPR) virus in goats. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 28(4), 287–296. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2005.08.002>
- Rao, T.V. and Bandyopadhyay, S.K. (2000). A comprehensive review of goat pox and sheep pox and their diagnosis. *Animal Health Research Reviews*, 1(2), 127–136. <https://doi.org/10.1017/s1466252300000116>
- Roeder, P.L. and Le blanc smith, P.M. (1987). Detection and typing of foot-and-mouth disease virus by enzyme-linked immunosorbent assay: A sensitive, rapid and reliable technique for primary diagnosis. *Research in Veterinary Science*, 43(2), 225–232. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(18\)30778-1](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(18)30778-1)
- Rueckert, R.R. and Wimmer, E. (1984). Systematic nomenclature of picornavirus proteins. *Journal of Virology*, 50(3), 957–959. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC255765/>
- Rweyemamu, M., Roeder, P., Mackay, D., Sumption, K., Brownlie, J., Leforban, Y., Valarcher, J.F., Knowles, N.J. & Saraiva, V. (2008). Epidemiological patterns of foot-and-mouth disease worldwide. *Transboundary and Emerging Diseases*, 55(1), 57–72. <https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2007.01013.x>

- Ryan, E., Zhang, Z., Brooks, H.W., Horsington, J. & Brownlie, J. (2007). Foot-and-Mouth Disease Virus Crosses the Placenta and Causes Death in Fetal Lambs. *Journal of Comparative Pathology*, 136(4), 256–265. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2007.03.001>
- Salt, J.S. (1993). The carrier state in foot and mouth disease—An immunological review. *British Veterinary Journal*, 149(3), 207–223. [https://doi.org/10.1016/S0007-1935\(05\)80168-X](https://doi.org/10.1016/S0007-1935(05)80168-X)
- Samuel, A.R. and Knowles, N.J. (2001). Foot-and-mouth disease type O viruses exhibit genetically and geographically distinct evolutionary lineages (topotypes). *The Journal of General Virology*, 82(Pt 3), 609–621. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-82-3-609>
- Saravanan, P., Balamurugan, V., Sen, A., Sarkar, J., Sahay, B., Rajak, K.K., Hosamani, M., Yadav, M.P. & Singh, R.K. (2007). Mixed infection of peste des petits ruminants and orf on a goat farm in Shahjahanpur, India. *The Veterinary Record*, 160(12), 410–412. <https://doi.org/10.1136/vr.160.12.410>
- Sareyyüpoğlu, B., Gülyaz, G., Saraç, F., Uzar, S., Kabaklı, Ö., Çokçalışkan, C., Gündüzalp, C., Uzun, E.A. & Camli, O. (2022). Antibody response of sheep to simultaneous vaccination of foot-and-mouth disease, peste des petits ruminants, sheep pox and goat pox, and bluetongue vaccines. *Tropical Biomedicine*, 39(1), 47–54. <https://doi.org/10.47665/tb.39.1.002>
- Sareyyüpoğlu, B., Uzar, S., Saraç, F., Enül, H., Adıay, C., Çokçalışkan, C., Arslan, A., Öztap, G. & Gülyaz, V. (2023). Immune response against lumpy skin disease after simultaneous vaccination of cattle with sheep pox and goat pox and foot and mouth disease vaccines. *Veterinary Microbiology*, 281, 109726. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2023.109726>
- Schulz, C., Fast, C., Wernery, U., Kinne, J., Joseph, S., Schlottau, K., Jenckel, M., Höper, D., Patteril, N.A.G., Syriac, G., Hoffmann, B. & Beer, M. (2019). Camelids and Cattle Are Dead-End Hosts for Peste-des-Petits-Ruminants Virus. *Viruses*, 11(12), 1133. <https://doi.org/10.3390/v11121133>
- Sen, A., Saravanan, P., Balamurugan, V., Rajak, K.K., Sudhakar, S.B., Bhanuprakash, V., Parida, S. & Singh, R.K. (2010). Vaccines against peste des petits ruminants virus. *Expert Review of Vaccines*, 9(7), 785–796. <https://doi.org/10.1586/erv.10.74>
- Singh, R.K., Sharma, G.K., Mahajan, S., Dhama, K., Basagoudanavar, S.H., Hosamani, M., Sreenivasa, B.P., Chaicumpa, W., Gupta, V.K. & Sanyal, A. (2019). Foot-and-Mouth Disease Virus: Immunobiology, Advances in Vaccines and Vaccination Strategies Addressing Vaccine Failures-An Indian Perspective. *Vaccines*, 7(3), 90. <https://doi.org/10.3390/vaccines7030090>
- Snodgrass, D.R. (1986). Evaluation of a combined rotavirus and enterotoxigenic Escherichia coli vaccine in cattle. *The Veterinary Record*, 119(2), 39–42. <https://doi.org/10.1136/vr.119.2.39>
- Sobrinho, F., Sáiz, M., Jiménez Clavero, M.A., Núñez, J.I., Rosas, M.F., Baranowski, E. & Ley, V. (2001). Foot-and-mouth disease virus: A long known virus, but a current threat. *Veterinary Research*, 32(1), 1–30. <https://doi.org/10.1051/vetres:2001106>
- Srinivasan, V.A., Reddy, G., Rao, K. & Kihm, U. (2001). Serological response of bovines to combined vaccine containing foot and mouth disease virus, rabies virus, Pasteurella multocida and Clostridium chauvoei antigens. *Veterinarski Arhiv*, 71.

- Stenfeldt, C., Eschbaumer, M., Pacheco, J.M., Rekant, S.I., Rodriguez, L.L. & Arzt, J. (2015). Pathogenesis of Primary Foot-and-Mouth Disease Virus Infection in the Nasopharynx of Vaccinated and Non-Vaccinated Cattle. *PLoS ONE*, 10(11), e0143666. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143666>
- Stenfeldt, C., Pacheco, J.M., Singanallur, N.B., Vosloo, W., Rodriguez, L.L. & Arzt, J. (2019). Virulence beneath the fleece; a tale of foot-and-mouth disease virus pathogenesis in sheep. *PLoS ONE*, 14(12), e0227061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227061>
- Sutmoller, P., Barteling, S.S., Olascoaga, R.C. & Sumption, K. J. (2003). Control and eradication of foot-and-mouth disease. *Virus Research*, 91(1), 101–144. [https://doi.org/10.1016/S0168-1702\(02\)00262-9](https://doi.org/10.1016/S0168-1702(02)00262-9)
- Swaney, L.M. (1988). A continuous bovine kidney cell line for routine assays of foot-and-mouth disease virus. *Veterinary Microbiology*, 18(1), 1–14. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(88\)90111-3](https://doi.org/10.1016/0378-1135(88)90111-3)
- Tarım ve Orman Bakanlığı. (2023). 2023 Yılı Hayvan Hastalıkları ile Mücadele ve Hayvan Hareketleri Kontrolü Genelgesi (2023/1) [Computer software]. https://www.tarimorman.gov.tr/Konu/2160/2023_hayvan_hastaliklari_mucadele_genelgesi
- Tewari, A., Ambrose, H., Parekh, K., Inoue, T., Guitian, J., Nardo, A.D., Paton, D.J. & Parida, S. (2021). Development and Validation of Confirmatory Foot-and-Mouth Disease Virus Antibody ELISAs to Identify Infected Animals in Vaccinated Populations. *Viruses*, 13(5), 914. <https://doi.org/10.3390/v13050914>
- Thomson, G.R., Vosloo, W. & Bastos, A.D.S. (2003). Foot and mouth disease in wildlife. *Virus Research*, 91(1), 145–161. [https://doi.org/10.1016/S0168-1702\(02\)00263-0](https://doi.org/10.1016/S0168-1702(02)00263-0)
- Toplu, N., Oguzoglu, T.C. & Albayrak, H. (2012). Dual infection of fetal and neonatal small ruminants with border disease virus and peste des petits ruminants virus (PPRV): Neuronal tropism of PPRV as a novel finding. *Journal of Comparative Pathology*, 146(4), 289–297. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2011.07.004>
- Trotta, M., Lahore, J., Cardoso, N., Melucci, O., Catena, M., Pérez Filgueira, M., Fernández, F. & Capozzo, A.V. (2015). Simultaneous immunization of cattle with foot-and-mouth disease (FMD) and live anthrax vaccines do not interfere with FMD booster responses. *Trials in Vaccinology*, 4, 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.trivac.2015.04.001>
- Tuncer Göktuna, P., Çokçalışkan, C., Arslan, A., Taşçene, N., Uzun, E.A., Gündüzalp, C., Balci, G.N., Kara, O. & Gülyaz, V. (2021). Monitoring the performance of foot-and-mouth disease vaccines prepared against local strains in the face of antigenic evolution in the field. *Transboundary and Emerging Diseases*, 68(2), 648–655. <https://doi.org/10.1111/tbed.13726>
- Tuncer Göktuna, P., Malal, M.E., Sareyyüpoğlu, B., Çokçalışkan, C., Taşçene, N., Uzun, E.A., Arslan, A., Gündüzalp, C., Balci, G.N., Çökülgen, T., Asar, E., Ateşoğlu, A. & Gülyaz, V. (2022). The effects of simultaneous foot-and-mouth disease and Escherichia coli vaccination on the immunity of pregnant cows and their calves. *Preventive Veterinary Medicine*, 204, 105645. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2022.105645>

- Tuppurainen, E.S.M., Lamien, C.E. & Diallo, A. (2021). Capripox (Lumpy Skin Disease, Sheep Pox, and Goat Pox). In *Veterinary Vaccines* (pp. 383–397). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119506287.ch28>
- Tuppurainen, E.S.M., Venter, E.H., Shisler, J.L., Gari, G., Mekonnen, G.A., Juleff, N., Lyons, N.A., De Clercq, K., Upton, C., Bowden, T.R., Babiuk, S. & Babiuk, L.A. (2017). Review: Capripoxvirus Diseases: Current Status and Opportunities for Control. *Transboundary and Emerging Diseases*, 64(3), 729–745. <https://doi.org/10.1111/tbed.12444>
- Uzar, S. (2018). *Koyun Keçi Çiçek Aşısının Mdbk Hücre Kültüründe Üretilmesi ve Lumpy Skin Disease'e Karşı Sığırlarda Bağışıklık Çalışması. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Viroloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.* <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/>
- Vallee, H. and Carre, H. (1922). *Sur la pluralite des virus aphteux. C R Acad. Sci.*, 174, 1498-1500.
- Waldmann, O. and Trautwein, K. (1926). *Experimentalle untersuchungen ueber die pluralitet des maul-und klauenseuche virus. Berlin Tierarztl Wochenschr.* 1926;44:569–571.
- WOAH Terrestrial Manual. (2022). Chapter 3.8.9. – *Peste des petits ruminants (infection with small ruminant morbillivirus).* https://www.woah.org/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/3.08.09_PPR.pdf
- Yan, F., Banadyga, L., Zhao, Y., Zhao, Z., Schiffman, Z., Huang, P., Li, E., Wang, C., Gao, Y., Feng, N., Wang, T., Wang, H., Xia, X., Wang, C., Yang, S. & Qiu, X. (2019). Peste des Petits Ruminants Virus-Like Particles Induce a Potent Humoral and Cellular Immune Response in Goats. *Viruses*, 11(10), 918. <https://doi.org/10.3390/v11100918>
- Zewdie, G., Derese, G., Getachew, B., Belay, H. & Akalu, M. (2021). Review of sheep and goat pox disease: Current updates on epidemiology, diagnosis, prevention and control measures in Ethiopia. *Animal Diseases*, 1(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s44149-021-00028-2>
- Zhao, H., Njeumi, F., Parida, S. & Benfield, C.T.O. (2021). Progress towards Eradication of Peste des Petits Ruminants through Vaccination. *Viruses*, 13(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/v13010059>

EKLER

Ek-1a. Etik Kurul Kararı (Ön Sayfa)



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 19/01/2022
TOPLANTI NO : 2022-2
DOSYA NO : 2022-6
KARAR NO : 2022-2-20

Yürütücülüğünü Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. M.Taner KARAOĞLU'nun yaptığı; araştırmacı olarak Eylem Aras UZUN'un katıldığı "Koyunlarda şap hastalığına karşı bağışıklığın eş zamanlı kombine aşı (küçük ruminant vebası ve koyun-keçi çiçeği) ile birlikte uygulanması sonrasında değerlendirilmesi" başlıklı çalışma Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin 2 (2) "b" maddesi kapsamında değerlendirilmiş ve çalışmanın Etik Kurul iznine tabi olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Geçerlilik Süresi : 01/03/2022-01/03/2023

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof. Dr. M. Taner KARAOĞLU (Başkan)	Viroloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Prof. Dr. Tanju ÖZÇELİKAY (Başkan Vekili)	Farmakoloji Anabilim Dalı	Eczacılık Fakültesi	E	
Prof. Dr. Emine DEMİREL YILMAZ (Üye)	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Nuri YİĞİT (Üye)	Zooloji Anabilim Dalı	Fen Fakültesi	E	
Prof. Dr. Mine KIRKAĞAÇ (Üye)	Su Ürünleri Mühendisliği Bölümü	Ziraat Fakültesi	K	
Doç. Dr. Halit KANCA (Üye)	Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Doç. Dr. Gülnur GÖLLÜ BAHADIR (Üye)	Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	K	

Ek-1a. Etik Kurul Kararı (Arka Sayfa)

Doç. Dr. Neşe Nuray TOPRAK (Üye)	Yemler ve Hayvan Besleme Anabilim Dalı	Ziraat Fakültesi	K
Dr. Vet. Hek. Nigar YERLİKAYA (Üye)	Veteriner Hekimliği Tarihi ve Deontoloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	K
Dr. Vet. Hek. Gürbüz ERTÜRK (Üye)	Active Veteriner Sağlık Merkezi	Serbest	E
Uzm. Vet. Hek. Hüseyin DEDE (Üye)	Veteriner Hekimler Derneği	Serbest	E
Uzm. Vet. Hek. Attila İŞGÖREN (Üye)	Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarı	Tıp Fakültesi	E
Fatma Aysun COŞKUN (Üye)	İktisat	Serbest	K

Ek-1b. Etik Kurul Kararı (Ön Sayfa)



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 16/03/2022
TOPLANTI NO : 2022-6
DOSYA NO : 2022-6
KARAR NO : 2022-6-60

Yürüttüğünü Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. M. Taner KARAOĞLU'nun yaptığı; araştırmacı olarak Eylem Aras UZUN'un katıldığı "Koyunlarda şap hastalığına karşı bağışıklığın eş zamanlı kombine aşı (küçük ruminant vebası ve koyun-keçi çiçeği) ile birlikte uygulanması sonrasında değerlendirilmesi" başlıklı araştırma projesinin içeriği Kurulumuzun 19.01.2022 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve 2022-2-20 sayılı Etik Kurul iznine tabi olmadığı yönünde karara bağlanmıştır.

Proje Yürütücüsü tarafından Kurulumuza verilen 11.03.2022 tarih ve 114179 sayılı dilekçede; bir kamu işletmesinde yapılması planlanan çalışmanın içeriğinde bir değişiklik yapılmaksızın özel sektöre ait bir koyunculuk işletmesinde yapılması talep edilmektedir.

Söz konusu dilekçe, Üniversite Senatosunun 12/2/2016 tarih ve 430/3642 sayılı kararı ile kabul edilen ve Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu'nun 19/2/2016 tarih ve 42 sayılı kararı ile onaylanan "Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi"nin 11 (5) maddesi kapsamında değerlendirilmiş ve çalışmanın özel sektöre ait bir koyunculuk işletmesinde yapılmasının uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Geçerlilik Süresi : 01/03/2022-01/03/2023

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof. Dr. M. Taner KARAOĞLU (Başkan)	Viroloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Prof. Dr. Tanju ÖZÇELİKAY (Başkan Vekili)	Farmakoloji Anabilim Dalı	Eczacılık Fakültesi	E	
Prof. Dr. Emine DEMİREL YILMAZ (Üye)	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Nuri YİĞİT (Üye)	Zooloji Anabilim Dalı	Fen Fakültesi	E	
Prof. Dr. Mine KIRKAĞAÇ (Üye)	Su Ürünleri Mühendisliği Bölümü	Ziraat Fakültesi	K	
Doç. Dr. Halit KANCA (Üye)	Doğum ve Jinekoloji	Veteriner Fakültesi	E	

Ek-1b. Etik Kurul Kararı (Arka Sayfa)

	Anabilim Dalı			
Doç. Dr. Gülnur GÖLLÜ BAHADIR (Üye)	Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	K	
Doç. Dr. Neşe Nuray TOPRAK (Üye)	Yemler ve Hayvan Besleme Anabilim Dalı	Ziraat Fakültesi	K	
Dr. Vet. Hek. Nigar YERLİKAYA (Üye)	Veteriner Hekimliği Tarihi ve Deontoloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	K	
Dr. Vet. Hek. Gülbüz ERTÜRK (Üye)	Active Veteriner Sağlık Merkezi	Serbest	E	
Uzm. Vet. Hek. Hüseyin DEDE (Üye)	Veteriner Hekimler Derneği	Serbest	E	
Uzm. Vet. Hek. Attila İŞGÖREN (Üye)	Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarı	Tıp Fakültesi	E	
Fatma Aysun COŞKUN (Üye)	İktisat	Serbest	K	