



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ'NDE (K.K.T.C.)  
MAVİDİL VİRUS (BTV) ENFEKSİYONUNUN  
SEROEPİDEMİYOLOJİSİ**

**Ayşe Gözen BARBAROS**

**VİROLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. İbrahim BURGU**

**2010- ANKARA**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ'NDE (K.K.T.C.)  
MAVİDİL VİRUS (BTV) ENFEKSİYONUN  
SEROEPİDEMİYOLOJİSİ**

**Ayşe Gözen BARBAROS**

**VİROLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. İbrahim BURGU**

**2010- ANKARA**

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
**Viroloji Tezli Yüksek Lisans Programı**  
çerçevesinde hazırlanmış olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından  
**Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 6/4/2010

Prof. Dr. İbrahim BURGU  
Ankara Üniversitesi  
Jüri Başkan

Prof. Dr. Yılmaz AKÇA  
Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Hakan YARDIMCI  
Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Feray ALKAN  
Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Aykut ÖZKUL  
Ankara Üniversitesi

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	v
Simgeler Ve Kısaltmalar	vi
Şekiller	vii
Çizelgeler	viii
1. GİRİŞ	9
1.1 Genel Bilgiler	9
1.2 Etiyoloji	12
1.3 Bulaşma	14
1.4 Etkilenen türler	19
1.5 Epizootiyoloji	19
1.6 Klinik belirtiler	20
1.7 Patogenez ve Post Mortem bulgular	22
1.8 Tanı	23
1.8.1 Klinik tanı	23
1.8.2 Laboratuvar teşhisi	24
1.9 İmmunoloji	25
1.10 Koruma ve kontrol	25
1.10.1 Çiftlik ıslahı	27
1.10.2 Vektör kontrolü	27
1.10.3 Larvaların ilaçlanması	28
1.10.4 Kovucu / uzaklaştırıcı ilaçlar	28
1.10.5 Aşılar	28
1.11 Amaç	33

2. GEREÇ VE YÖNTEM	34
2.1 Gereç	34
2.1.1 Araştırmada örneklenen hayvanlar	34
2.1.2 Kan Örnekleri	34
2.1.3 Serolojik Kontrol	34
2.2 Yöntem	34
2.2.1 Serum örneklerinin hazırlanması	34
2.2.2 ELISA	35
3. BULGULAR	36
4. TARTIŞMA	37
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
ÖZET	46
SUMMARY	47
KAYNAKLAR	48
EKLER	52
EK 1: Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı	52
ÖZGEÇMİŞ	53

## ÖNSÖZ

Mavidil, evcil ve vahşi ruminantlara sokucu sineklerle nakledilen enfeksiyöz ancak bulaşıcı olmayan viral bir hastalıktır. Enfeksiyon, hayvanlarda canlı ağırlık kaybı, yün kalitesinde, süt veriminde ve döl veriminde azalma, abort ve konjenital anomalilere yol açmasıyla ekonomik yönden ciddi kayıplara sebep olmaktadır. Mavidil enfeksiyonun görüldüğü bölgelere ticari ambargolar uygulanmaktadır. Uluslararası canlı hayvan ticaretindeki önemi nedeniyle Mavidil enfeksiyonu ülkeler için büyük önem arz etmektedir.

Mavidil virus enfeksiyonu, Kıbrıs'ın da içinde yer aldığı Akdeniz'de bulunan komşu ülkeler arasında hızla yayılmaktadır. En yakın komşu ülkeler olan Yunanistan, Yunan adaları ve Türkiye'de hastalığa yönelik olarak birçok bilimsel çalışma yürütülmüş ve enfeksiyonun hangi serotiplerinin bu ülkelerde bulunduğu açıklanmıştır. Ancak Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'ndeki (K.K.T.C.) Mavidil virus enfeksiyonuna yönelik resmi otorite tarafından sadece hastalığın klinik ve serolojik olarak tanısı konulabilmektedir. Serotipik identifikasyon gerçekleştirilememektedir. Bunun yanında ülkede hastalığa ilişkin herhangi bir bilimsel epidemiyolojik çalışma ve hastalığa ait serotiplerin hangileri olduğu bilimsel olarak ortaya konmamıştır. Bu gözlemlerden yola çıkarak, bu araştırmada Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde (K.K.T.C.) Mavidil enfeksiyonunun seroepidemiolojisi amaçlanmıştır.

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini gördüğüm ilk başta değerli danışman hocam Prof. Dr. İbrahim Burgu'ya, her türlü ilgi, emek ve desteğini esirgemeyen çok değerli Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, dönem arkadaşlarıma, Lefkoşa Veteriner Dairesi Müdürlüğüne ve Başhekimliğine, saha çalışmalarımda bana büyük destek veren ve emeğini esirgemeyen sayın Ahmet Nalbant'a, araştırmamda lojistik destek sağlayan Özel çiftliklere ve çalışanlarına ve de eğitimim süresince bağlı bulunduğum Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	: Bluetongue
BTV	: Bluetongue virus
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
cELISA	: Competitive ELISA
K.K.T.C.	: Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti
OIE	: Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü
RNA	: Ribonükleik Asit
AGID	: Agar Gel Immuno diffusion
MLV	: Modifiye canlı aşı
VLPs	: Virus Benzeri Partiküller

## ŞEKİLLER

Şekil 1.1. 1998-2001 yılları arasında BTV'nin klinik olarak görüldüğü doğu Akdeniz bölgeleri	11
Şekil 1.2. BTV'nin yapısal proteinleri ve dsRNA segmentleri	12
Şekil 1.3. BTV'nin bulaşması	16
Şekil 1.4. Vektörlerin yokluğunda BTV için olası kışlama mekanizması	18
Şekil 4.2. K.K.T.C. Şehirler arası mesafeler	39
Şekil 4.3. Mavidil virusunun 1998-2005 yılları arasındaki moleküler epidemiyolojisi	41
Şekil 4.4. Muflonların yaşam alanları	43

## ÇİZELGELER

Çizelge 4.1. K.K.T.C.'de Mavidil Hastalığının 2003-2007 yılları arasındaki seyri	37
Çizelge 4.2. Avrupadaki BTV salgınları, 1998-2005	42

# 1. GİRİŞ

## 1.1 Genel Bilgiler

Mavidil, evcil ve vahşi ruminantlara sokucu sineklerle nakledilen enfeksiyöz ancak bulaşıcı olmayan viral bir hastalıktır (Vandenbusshe ve ark., 2008; Breard ve ark., 2004; Breard ve ark., 2007). Mavidil enfeksiyonu, evcil ve vahşi ruminantlarda türe göre orta dereceli veya çok ciddi klinik belirtilere neden olabilmektedir. Mavidil enfeksiyonunun etkeni Reoviridae ailesinin Orbivirus cinsi içerisinde sınıflandırılan Mavidil Virus (BTV)'dir. BTV birçok ruminant türünde enfeksiyon oluşturmaya rağmen, en belirgin ve ciddi klinik belirtiler koyunlarda ve bazı geyik türlerinde görülmektedir. Sığırlarda ise hastalık subklinik seyretmektedir (Nikolakaki ve ark., 2005). Bu durum, konakçı türlerin endotelial hücrelerinin enfeksiyona karşı vermiş oldukları yanıtta farklılıktan ileri gelmektedir (Nikolakaki ve ark., 2005). Sığırlarda viremi 12-14 haftaya kadar uzayabilmektedir. Böylece özellikle virulent suşların kaynağı konumundaki enfekte sığırlarda virus kış dönemini geçirebilmekte ve sokucu sineklerin aktif oldukları döneme kadar varlığını sürdürebilmektedir (Özkul ve ark., 2008).

Mavidil enfeksiyonunun etkeni olan BTV, sadece bazı Culicoides cinsi sokucu sivrisinekler tarafından taşınmaktadır (Vandenbusshe ve ark., 2008). K.K.T.C.'nin de içinde bulunduğu Akdeniz bölgesindeki Mavidil enfeksiyonunun bulaşmasında Culicoides cinsi sineklerin üç türünün yer aldığı düşünülmektedir. Bunlar C.imicola, C.obsoletus ve C.publicaris' tir. C.imicola, birkaç Avrupa ülkesindeki ve Akdeniz adalarındaki ana vektördür. C. obsoletus ve C.publicaris ise tüm Avrupa'da yaygındır (Breard ve ark., 2007).

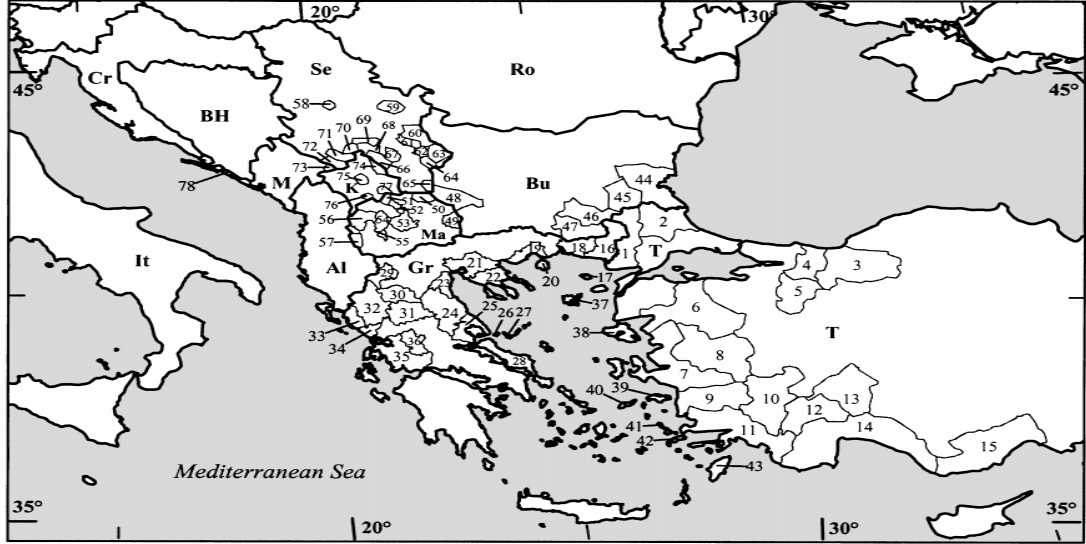
Mavidil, Culicoides cinsi sokucu sineklerle nakledildiğinden hastalığın yayılışı bu vektöre bağlıdır. Dolayısıyla Culicoides cinsi sineklerin dünyadaki dağılımı, Mavidil enfeksiyonunun varlığını ve dünya üzerindeki dağılımını belirlemede vazgeçilmez bir rol oynamaktadır (Portgieter ve ark., 2005). Sivrisineklerin Mavidil

enfeksiyonunun epidemiyolojisindeki rolü ile enfeksiyonun yayılışının ve prevalansının, sineklerin hayatta kalması için gerekli olan fazla yağış, sıcaklık, nem ve toprak karakteristiği gibi ekolojik durumlara bağlı olduğu anlaşılmaktadır. Buna bağlı olarak hastalık en çok sinek popülasyonunun maksimum seviyeye ulaştığı sıcak yaz ortalarında ve genellikle yağışlı mevsimlerde görülmektedir (Özkul ve ark., 2008).

Mavidil ilk kez Güney Afrika'da fark edilip koyunların "Malarian Cattaral Fever" ve "Epizootic Cattaral Fever" i olarak tanımlanmıştır. Daha sonra enfeksiyondan ciddi şekilde etkilenmiş olan koyunların siyanotik dillerini tarif etmek için "Mavidil" ismi kullanılmıştır (Vellema, 2008).

Afrika dışındaki ilk epizootik Mavidil enfeksiyonu 1943 yılında Kıbrıs'taki koyunlarda teyit edildi. Kıbrıs'ta 1946 ve 1947 yıllarında çıkan Mavidil salgınlarında ise daha önceki BT salgınından izole edilen Mavidil virus suşu kullanılarak aşı üretilmiş ve bu yıllarda çıkan Mavidil salgını ile başarıyla mücadele edilmiştir (Vellema, 2008). 1950'li yıllarda ise Mavidil enfeksiyonu İsrail ve Hindistan'da belirlenmiştir. Hindistan'da 1956 yılında, Kıbrıs'ta 1977 yılında ve Yunan adası Lesbos'ta 1979 yılında sadece tek BTV serotipi içeren ve kalıcı olmayan salgınlar görülmüştür. Bu durum Kasım 1998'de değişmeye başlamış ve Yunan adalarından Rodos, Kos Leros ve Sisam adasında da Mavidil enfeksiyonunun görüldüğü rapor edilmiştir. Bu salgınların nedeni olan BTV 9 suşu kuzey ve doğu yönlerine yayılarak Avrupa (1999), Türkiye (1999), Bulgaristan (1999, 2001 ve 2002), Yunanistan, Yunan adaları (1999-2001), Kosova, Sırbistan, Karadağ, Makedonya, Hırvatistan (2001) ve İtalya'da (2001-2002) da belirlenmiştir. Bu salgınlarda BTV 9 suşu kalıcı enfeksiyona neden olmuş ve beş yıl boyunca bu bölgelerde varlığını sürdürmüştür. Aynı zaman dilimi içerisinde bu ülkelerde farklı üç BTV serotipi (serotip 2, 4 ve 16) rapor edilmiştir. 1999 yılında Yunanistan ve Yunan adalarında BTV 4 ve 16 suşu, 2002 yılında İtalya'da BTV 16 suşu ve 2001 yılında Yunan adalarından Lesbos da BTV 1 suşu ile gelişen enfeksiyonlar bildirilmiştir (Breard ve ark., 2004). Kuzey Afrika ile batı Akdeniz bölgesinde görülen ve Afrika çöllerinden köken aldığı tahmin edilen Mavidil salgınlarında ise etkenin BTV 2 suşu olduğu belirlenmiştir. Bu suşun rapor edildiği diğer ülkeler ise; Tunus (1999-2000), Cezayir, Balkan adaları ve

Sicilya (2000), Korsika ve Sardinia (2000-2001) ve İtalya'dır (2001-2002) (Mellor ve ark., 2008; Mellor ve Wittmann, 2002; Wilson ve ark., 2008). Şekil 1.1'de 1998-2001 yılları arasında klinik olarak Mavidil enfeksiyonunun görüldüğü batı akdeniz ülkeleri gösterilmiştir (Wilson ve ark., 2008).



<i>Turkey</i>	21 – Thessaloniki	<i>Bulgaria</i>	62 – Bela Palanka
1 – Edirne	22 – Khalkidiki	44 – Burgas	63 – Pirot
2 – Kırklareli	23 – Pieria	45 – Yambol	64 – Babusnica
3 – Bolu	24 – Larisa	46 – Haskovo	65 – Bosilegrad
4 – Sakarya	25 – Magnisia	47 – Kardjali	66 – Kursumlija
5 – Bilecik	26 – Skiathos	48 – Kjustendil	67 – Prokuplje
6 – Balıkesir	27 – Skopelos		68 – Brus
7 – İzmir	28 – Evia	<i>Macedonia</i>	69 – Aleksandrovac
8 – Manisa	29 – Kastoria	49 – Berovo	70 – Raska
9 – Aydın	30 – Grevena	50 – Kriva Palanka	71 – Novi Pazar
10 – Denizli	31 – Trikala	51 – Cair, Skopje	72 – Tutin
11 – Muğla	32 – Ioannina	52 – Gazi Baba, Skopje	
12 – Burdur	33 – Thesprotia	53 – Veles	<i>Montenegro</i>
13 – Isparta	34 – Preveza	54 – Makedonski Brod	73 – Rozaje
14 – Antalya	35 – Aitolokarnania	55 – Krusevo	
15 – Icel	36 – Evritania	56 – Gostivar	<i>Kosovo</i>
	37 – Limnos	57 – Struga	74 – Podujevo
<i>Greece</i>	38 – Lesbos		75 – Glogovac
16 – Evros	39 – Samos	<i>Serbia</i>	76 – Strpce
17 – Samothraki	40 – Ikaria	58 – Mionica	77 – Vitina
18 – Rodopi	41 – Leros	59 – Zagubica	
19 – Kavala	42 – Kos	60 – Knjazevac	<i>Croatia</i>
20 – Thasos	43 – Rhodes	61 – Svrlijig	78 – Dubrovnik

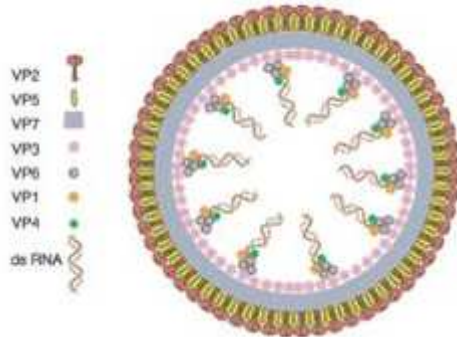
**Şekil 1.1. 1998-2001 yılları arasında BTV'nin klinik olarak görüldüğü doğu Akdeniz bölgeleri; Al, Arnavutluk; BH, Bosna-Hersek; Bu, Bulgaristan; Cr, Hırvatistan; Gr, Yunanistan; It, İtalya; K, Kosova; M, Karadağ; Ma, Makedonya; Ro, Romanya; Se, Sırbistan; T, Türkiye (Wilson ve ark., 2008).**

Mavidil, Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE) tarafından ihbarı mecburi hastalıklar listesi içerisinde sınıflandırılmaktadır (OIE Manual, 2008; Nikolakaki ve ark., 2005). Mavidil virus enfeksiyonunun da yer aldığı OIE'nin A listesi içerisinde yer alan hastalıklar için olan tanım şöyledir; "Hayvanların ve hayvansal orijinli ürünlerin

uluslararası ticaretinde büyük önem taşıyan, sosyo-ekonomik ve halk sağlığı açısından ciddi sonuçları olan, ulusal sınırları gözetmeksizin çok ciddi ve hızlı şekilde yayılabilme potansiyeli olan bulaşıcı hastalıklar”. Salgınlar sırasında etkilenen ülkelerden canlı hayvan ve hayvansal orijinli ürünlerin ticareti yasaklanmaktadır. Bu yüzden Mavidil enfeksiyonundan etkilenen ülkelerde ciddi sosyo-ekonomik etkiler ortaya çıkmaktadır (OIE Manual, 2008; Breard ve ark., 2004). Dolayısıyla Mavidil enfeksiyonunun hayvanlarda oluşturduğu verim kayıpları yanında enfeksiyonun çıktığı ülkelerde uygulanan ticari ambargolar nedeniyle enfeksiyonun uluslararası canlı hayvan ticaretinde büyük önemi bulunmaktadır (Nikolakaki ve ark., 2005).

## 1.2 Etiyoloji

Mavidil virusu (BTV), Reoviridae ailesinin Orbivirus cinsi içerisinde sınıflandırılmıştır. BTV, vektörlerle taşınan bir virustur (Vellema, 2008). Virus, zarfsız olup çift katmanlı ikozahedral kapsitlidir. Virion büyüklüğü yaklaşık 70 nm çapındadır. BTV genomu çift iplikçikli, linear yapıda, pozitif polariteli RNA taşır. Çift iplikçikli RNA 10 segmentten oluşur ve her segment toplam yedi tane yapısal (VP1-VP7) ve 4 tane de yapısal olmayan (NS1-NS2-NS3 ve NS3A) proteini kodlar (Barros, 2007; Monaco, 2006; Owens, 2004). BTV'nin yapısal proteinleri ve dsRNA segmentleri Şekil 1.2'de belirtilmiştir.



Şekil 1.2. BTV' nin yapısal proteinleri ve dsRNA segmentleri (Schwartz-Cornil, 2008).

Segment 1-4, Segment 6, Segment 9 ve Segment 7 yapısal proteinleri (VP1-VP7) kodlar. Diğer üç segment (Seg-5, Seg-8 ve Seg-10) ise yapısal olmayan proteinleri sırasıyla; NS1, NS2 ve NS3/NS3A kodlamaktadır.

En küçük genom segmenti olan Seg-10, iki yapısal olmayan protein olan NS3 ve NS3A'yı kodlamaktadır. NS3, 229 aminoasitten; NS3A ise 216 aminoasitten oluşmuştur. Bu proteinler virülensin belirlenmesinde önemlidirler. Sitotoksik bir etkiye sahiptirler ve hücre membranlarında hasar oluşturabilirler. NS1 ve NS2 enfekte memeli hücrelerinde tespit edilirken, NS3/NS3A sinek hücrelerinde fazla oranda bulunur. NS3 ve NS3A proline'den zengin bir amino ucu, iki glikoprotein bölgesi ve iki hidrofobik bölgeden meydana gelmiştir. İki hidrofobik kısım (HI ve HII) sitotoksiteyi sağlamaktadır. Protein fonksiyonlarını etkileyecek yapısal değişiklikler sonucunda virusun aminoasit diziliminde farklılıklar görülebilmektedir. NS3/NS3A proteinleri hücreden projeni virionların dışarıya çıkmasında ve virusun hücreler arası taşınmasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca konak hücrenin annexin II protein kompleksiyle ilişki kurarak virülensin ortaya çıkmasında da etkili olmaktadır (Özkul ve ark., 2008).

Kapsitin dış katmanı iki proteinden (VP2 ve VP5) oluşur. Bu proteinler, virusun memeli hücrelerine tutunması ve girişinden sorumludurlar (Owens ve ark., 2004; Portgieter ve ark., 2005; Forzan ve ark., 2007; Hassan ve Roy, 1999; Hassan ve ark., 2001). Ayrıca VP2 proteini receptörlerin bağlanmasından, hemagglütinasyonun ve serotip spesifik nötralizan antikorların sağlanmasından sorumludur (Schwartz-Cornil ve ark., 2008). VP2 proteinine karşı oluşan antikorlar virus nötralizasyonundan sorumludur ve bu nötralizan antikorlar homolog bir BTV serotipi ile tekrardan enfeksiyon oluşumuna karşı konakçıda direnç oluşturur (Schwartz-Cornil ve ark., 2008). Bu nedenle VP2, virusun serotipinin belirlenmesinden sorumludur (Barros ve ark., 2007). Dış katmandaki proteinler (VP2 ve VP5) iç katmanı (core) sarar. İç katman, iki büyük protein (VP3 ve VP7), üç küçük protein (VP1, VP4 ve VP6) ve viral genomdan oluşur (Frozan ve ark., 2007). VP7 proteini hidrofobik yapıdadır (Bread, 2004) ve serolojik testlerde BTV'nin serogrup antijeni olarak kullanılmaktadır (Vellema, 2008).

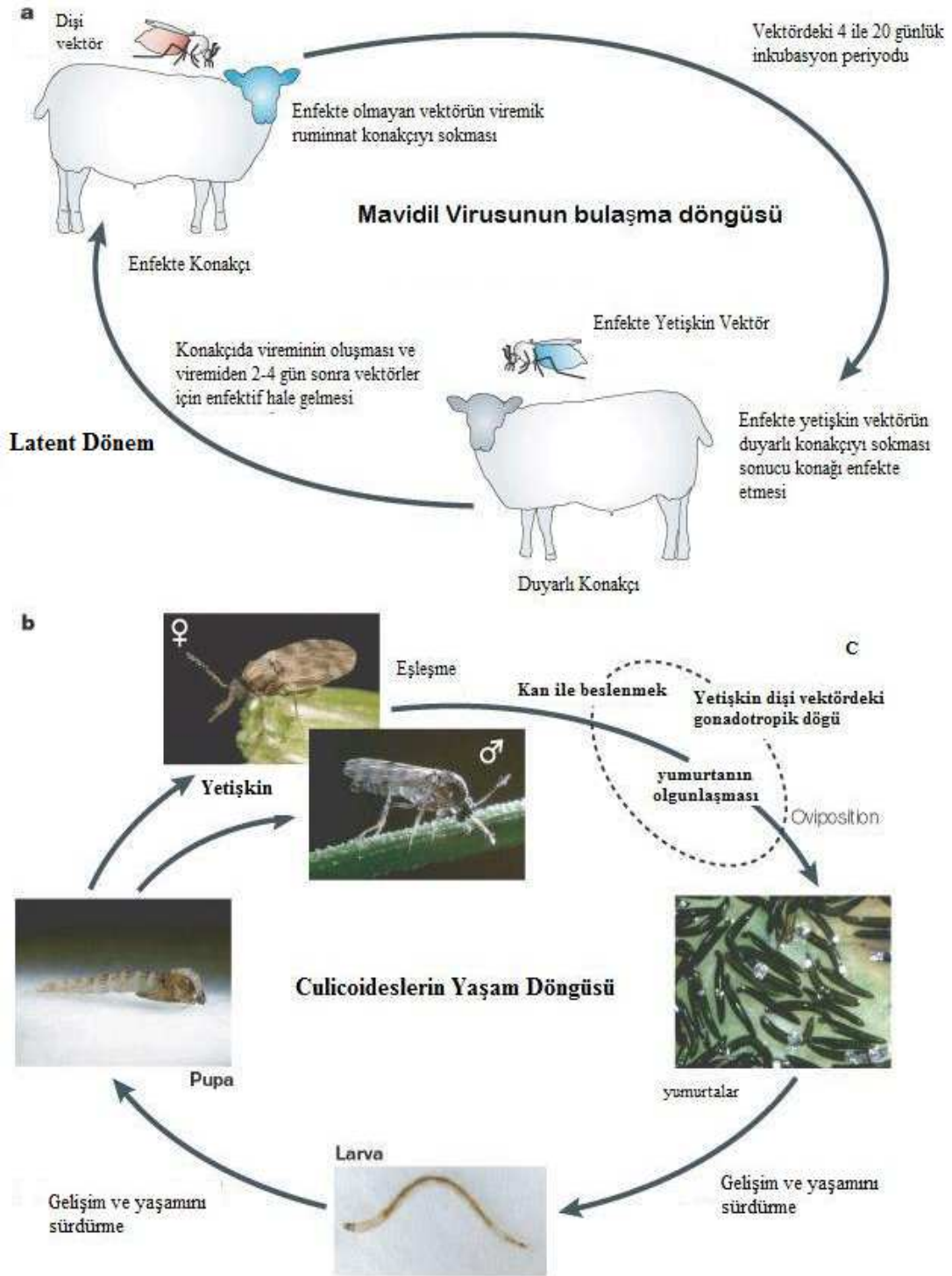
BTV'nin bugüne kadar 24 serotipi (BTV 1-24) tanımlanmıştır (Breard, 2004). Bu serotiplerden 5 tanesi (BTV 1, BTV 2, BTV 4, BTV 9 ve BTV 16) Akdeniz bölgesinde 1998-2005 yılları arasında rapor edilmiştir (Mellor ve ark., 2002; Barros ve ark., 2007; Portgieter ve ark., 2005). Ağustos 2006 yılında ise kuzey Avrupa ülkelerinde (Hollanda, Belçika ve Almanya) ilk kez BTV-8 kaynaklı bir Mavidil salgını belirlenmiştir (Barros, 2007).

### 1.3 Bulaşma

Mavidil virusu bir arbovirus olup sadece Culicoides cinsi sokucu sivrisineklerin bazı türleri tarafından taşınmaktadır (Vandenbusshe ve ark., 2008; Batten ve ark., 2008). BT, bulaşıcı bir enfeksiyon olmamasına rağmen, cerrahi ekipmanlar ve iğneler ile mekanik olarak bulaşabilmektedir. Koyun keneleri de mekanik vektör görevi görebilmektedirler. Ancak hastalığın bulaşmasında çok az öneme sahiptir. Bunun yanında enfeksiyonun bulaşmasında temel bir yol olmasa da virus spermada bulunabildiğinden çiftleşme yoluyla da bulaşmanın olabildiği ispatlanmıştır (Menzieis ve ark., 2008; OIE Manual, 2008; Vellema, 2008; Mellor ve ark., 2002). Hücre kültürlerinde pasajlanarak modifiye edilen viruslar ile gerçekleştirilen deneysel enfeksiyonlarda BTV'nin plasentayı geçebildiği ve fetal ölüm, abort ve teratojenilere neden olduğu gösterilmiştir (Vellema, 2008; Menzeis ve ark., 2008). Sığırlardaki viremi dönemlerinin uzun olması ve birçok Culicoides türünün beslenmede tercih ettiği omurgalı konakçı olması sebebiyle sığırlar, vektörler için Mavidil virusunun kaynağı olarak görev görür.

Culicoides'lerin yaşam döngüsü yumurta, 4 larval aşama, pupa evresi ve erişkinden oluşur. Yumurtalar genelde yığınlar halinde bulunur ve 2-7 günde açılır. Dört larval evrenin tamamlanması ise 4 günden birkaç haftaya kadar sürebilir. Sıcak ülkelerde birçok Culicoides türü, kış aylarını bu dört larval biçimden birinde bekleyerek geçirir. Pupa evresi 2-3 gün sürer ancak bazen 3-4 haftaya kadar da uzayabilir. Birçok yetişkin sineğin ömrü 20 günden azdır ancak istisnai olarak birkaç ay kadar yaşayabilirler (Vellema, 2008). Erkek Culicoidesler kan ile beslenmezken yetişkin dişi Culicoidesler kan ile beslenirler (Vellema, 2008). Bu nedenle sadece yetişkin

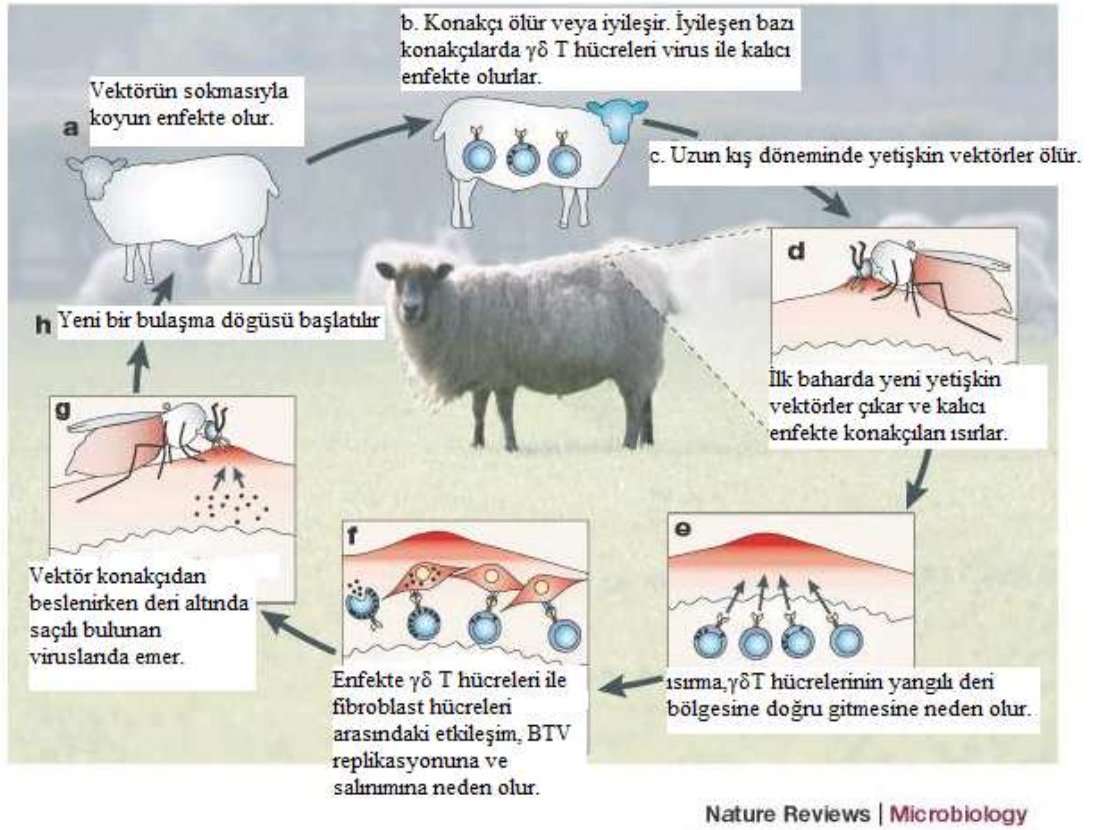
dişi Culicoidesler BTV bulaşmasında etkilidir. Ayrıca viremik omurgalı hayvanların kanıyla beslenirken BTV ile enfekte olmaktadır. Sinek beslendikten sonra kan doğrudan orta barsağın arka bölümüne gider ve BTV barsak hücrelerinde çoğalır. Projeni virus partikülleri barsak hücrelerinden çıkarak hemosele karışır ve tükruk bezini de içeren çeşitli ikincil hedef organları enfekte ederler. BTV, Culicoides'lerin tükruk bezinde 10-14 gün boyunca çoğalır ve yeni bir konağın vektör tarafından kanının emilmesi sırasında sineğin tükruk salgısındaki projeni viruslar konağın kan dolaşımına geçer. Culicoideslerin BTV enfeksiyonları yaşamları boyunca kalıcıdır (Vellema, 2008). BTV, vektör Culicoides'lerin tükruk bezlerindeki 10-14 günlük kuluçka süresini tamamladıktan sonra ancak başka bir konağa bulaştığında o konağı enfekte edebilme gücüne sahiptir. BTV'nin bulaşması şematik olarak Şekil 1.3'te belirtilmiştir (Purse ve ark., 2005). Vektörler yüksek sıcaklıkta kaldığı zaman virusun kuluçka dönemi daha da kısa olur. Buna bağlı olarak sıcaklık, virusun bulaştırılmasında ve enfeksiyonda, vektörlerin yaşamını sürdürmesinde, beslenmelerinde ve de Mavidil virusunun vektörlerdeki replikasyonunda büyük rol oynamaktadır (Mellor ve ark., 2002; Vellema, 2008).



Şekil 1.3. BTV'nin bulaşması; (a) Mavidil virusunun taşınma ve bulaştırılma döngüsü, (b) Culicoides vektörünün yaşam döngüsü, (c) BTV'nin, Culicoides vektörünün orta-midesine girişi, homosele dağılması ve bunu takiben tükürük bezlerinde BTV'nin kuluçka dönemi (Purse ve ark., 2005).

BTV salgını boyunca, viremik gevişgetiren konakçılar vektörler için virusun kaynağı olarak görev görürler. BTV transovariyal olarak bulaşmadığından, kışlama mekanizması ve virusun devamlılığının yetişkin vektörlerin bulunduğu ve yıl boyunca aktif kaldığı bölgelerde meydana geldiği düşünülmektedir (Breard ve ark., 2004). Ancak, son yıllarda yapılan kışlama mekanizmasıyla ilgili hipotez halindeki bir çalışmada, virusun gevişgetiren konakçılardan vektörler tarafından alınmasına olanak sağlayacak kadar uzun süre persiste kalabildiği belirtilmektedir (Breard ve ark., 2004).

Mavidil enfeksiyonunu geçiren hayvanların  $\gamma\delta$  T hücreleri BTV ile kalıcı olarak enfekte olmaktadır. Yaz ayları sonunda ve sonbahar ayları boyunca Culicoides'lerin bu enfekte hayvanları tekrardan sokmalarıyla derilerinde oluşturduğu uyarı  $\gamma\delta$  T hücrelerindeki BTV'leri harekete geçirmiş olur. İşte Culicoideslerin enfekte hayvanları sokarak derilerinde oluşturduğu uyarım sonucu  $\gamma\delta$  T hücrelerindeki BTV'yi uyararak harekete geçirmesi "Kışlama Mekanizması" olarak açıklanmaktadır. Bu mekanizma Şekil 1.4'te de şematik olarak açıklanmaktadır. BTV'nin uyarılmış  $\gamma\delta$  T hücre kültürlerinde vireminin bitiminden en az 9 hafta sonrasına kadar izole edilebildiği belirtilmektedir (Vellema, 2008).



Şekil 1.4. Vektörlerin yokluğunda BTV için olası kışlama mekanizması (Purse ve ark., 2005).

Enfekte bir Culicoides vektörü tarafından çift tırnaklı bir konakçıdan kan emilmesi sonrasında oluşan BTV enfeksiyonunun  $\gamma\delta$  T- hücrelerindeki çoğalma mekanizması Şekil 1.4'te özetlenmektedir. Bazı enfekte konakçılarda virus  $\gamma\delta$  T- hücreleride kalıcı enfeksiyon oluşturmaktadır (a). Hayatta kalan hayvanlar seropozitif olup viremik değildirler ancak Mavidil Virusunu  $\gamma\delta$  T-hücrelerinde taşımaktadırlar (b). Bu şekilde iyileşen hayvanlarda virus persite kalarak soğuk ve vektörsüz olan kış aylarını atlattırlar (c). Takip eden ilkbahar ayında vektörler saldırıya geçer ve içlerinde persite enfekte olan çift tırnaklı hayvanları sokmaya başlarlar. Bunların arasında persite enfekte olan çift tırnaklılarda vardır (d). Vektörün sokması deride lokalize yangıya neden olur ki bu durum içinde  $\gamma\delta$  T-hücrelerinin de bulunduğu yangılı hücrelerinin harekete geçmesini ve yangılı bölgeye gitmesini sağlar (e). Deride, deri fibroblastları ile  $\gamma\delta$  T-hücrelerine özgü WC-1 yüzey molekülleri arasındaki etkileşim sonucunda enfekte  $\gamma\delta$  T hücrelerinin büyümesi durdurulur ve kalıcı BTV enfeksiyonu üretken, litik enfeksiyona dönüşür. Bunun sonucunda BTV çoğalır ve hücreyi patlatarak deride vektörün soktuğu alanda yayılır (f). Saçılan virus culicoides tarafından alınır ve böylece vektör enfekte olmuş olur (g). Böylece yeni bir bulaşma döngüsü başlatılır (h).

#### 1.4 Etkilenen türler

Mavidil virusu bilinen birçok evcil ve vahşi ruminantlarda enfeksiyona neden olmaktadır. Ancak ciddi enfeksiyonlar bazı koyun türlerinde ve bazı geyik türlerinde özellikle Kuzey Amerika'nın beyaz kuyruklu geyiklerinde gözlenir (Mellor ve ark., 2002; Vellema, 2008). Serolojik araştırmalar büyük Afrika etçillerinin de BTV ile enfekte olduğunu ve kontamine canlı köpek aşısı ile köpeklerin de BTV'ye karşı duyarlı olduğunu doğrulamaktadır. Ancak köpeklerin ve diğer etçillerin BTV enfeksiyonunun doğal yaşam döngüsünde önemli olduğuna dair herhangi bir belirti veya belirleyici bulunamamıştır (Vellema, 2008).

#### 1.5 Epizootiyoloji

Mavidil enfeksiyonunda *Cluoides* cinsi sokucu sinekler biyolojik vektör görevi görmektedir. *Culicoides*lerin BTV enfeksiyonu yaşamları boyunca kalıcıdır (Vellema, 2008). BTV salgını boyunca da, viremik gevişgetiren konakçılar vektörler için virusun kaynağı olarak görev görürler. Bu yüzden *Cluoides*lerin dünyadaki dağılımı, Mavidil virusunun varlığını ve dünya üzerindeki dağılımını belirlemede vazgeçilmez bir rol oynamaktadır (Portgieter ve ark., 2005).

Sivrisineklerin Mavidil enfeksiyonunun epidemiyolojisindeki rolü ile enfeksiyonun yayılışının ve prevalansının, sineklerin hayatta kalması için gerekli olan fazla yağış, sıcaklık, nem ve toprak karakteristiği gibi ekolojik durumlara bağlı olduğu anlaşılmaktadır (Vellema, 2008).

BTV'nin yayılımı *Culicoides* vektörlerinin bulunduğu ve yetişkin vektörler için uygun iklim koşullarının olduğu bölgeler ile sınırlıdır (Batten ve ark., 2008). BTV'nin tarihsel olarak dünya çapında yayılımına bakıldığında yaklaşık olarak 40° kuzey enlemi ile 35° güney enlemi arasında olduğu görülür. Ancak son zamanlarda daha kuzeyde ve Kuzey Amerika'nın batısındaki bölgelerde ve Çin'de de saptanmıştır. Bu nedenle 50° kuzey enlemine kadar genişlemiştir. Bu alanlara

bakıldığında, virusun hemen hemen dünya çapında yayıldığı görülmektedir (Vellema, 2008; Mellor ve ark., 2002).

Mavidil'in Dünya çapında yayılımı, epidemiyolojik sistemlerin temeli olarak düşünülebilir. Epidemiyolojik sistemler var olan vektör türleri ve onların doğal geçmişleri ile ilgilidir. Ancak dünyanın birçok yerinde enfeksiyon mevsimsel seyretmektedir (OIE Manual, 2008).

Akdeniz bölgesinde 1998-2005 yılları arasındaki epidemiler sırasında BTV'nin beş farklı serotipi (BTV 1, 2, 4, 9 ve 16) izole edilmiştir (Breard ve ark., 2007). Geçmiş durum ve virusun yayılışından, en az iki ayrı ve açıkça birbiriyle ilişkisiz virus saldırısının olduğu görülmektedir. Bunlardan biri BTV 1, 4, 9 ve 16 suşlarının doğu bölgesinden Yunanistan'a doğru yayıldığı, diğeri ise BTV 2 ve 4 suşlarının tahminen Afrika çöllerinden köken alarak geldiğidir. 2006 yılının yazında ise Kuzey Avrupa'da BTV 8 suşunun neden olduğu bir salgın rapor edilmiştir (Breard ve ark., 2007).

## 1.6 Klinik belirtiler

BTV birçok ruminant türünde enfeksiyon oluşturmaya rağmen, en belirgin ve ciddi klinik semptomlar genellikle koyunlarda ve bazı geyik türlerinde görülür. Sığır ve keçilerde genellikle subklinik enfeksiyona neden olur (Nikolakaki ve ark., 2005). Kuluçka süresi genellikle 5 ile 10 gün arasında olup, bu süre vücuda alınan virus miktarına göre değişmektedir.

Mavidil enfeksiyonu genel olarak, 42°C'ye ulaşan beden ısısı, iştahsızlık, depresyon, hiperemi, ağız ve burun mukozasında erozyon ve ülserasyon, aşırı göz ve burun akıntısı yanında aşırı tükrük salgısı ve laminitis gibi klinik belirtiler ile karakterizedir. Dilde oluşan ciddi ödem sonucunda engellenen kan akışı ile Mavidil görünümünü veren siyanotik dil oluşur. Şişkin olan dil ağızdan dışarı çıkar. Bunların yanında kas dejenerasyonuna bağlı ağırlık kaybı ve topallık gibi klinik belirtiler de gözlenmektedir. Ciddi olgularda 8-10 gün içinde ölüm gerçekleşebilmektedir (Breard ve ark., 2004; Vellema, 2008; Batten ve ark., 2008).

#### Koyunlardaki klinik belirtiler:

Mavidil enfeksiyonu, koyunlarda yüksek ateş, aşırı tükürük salgısı, depresyon, dispne, anorexi, kas dejenerasyonuna bağlı canlı ağırlık kaybı, topallık, aşırı burun ve göz akıntısı yanında sık sık ve hızlı soluma ile kendini gösterir. Başlangıçta hayvanlarda temiz bir burun akıntısı vardır. Daha sonra bu akıntı kan içeren mukopurulent bir hale dönüşür ve burun deliklerinin çevresinde kuruyarak kabuklaşır. Burun girişinde oluşan şişme ve kabuklaşma solunum güçlüğüne sebep olur. Merme, dudaklar ve kulaklar hiperemik ve şişkindir. Dil genellikle şişmiş ve siyanotik olup ağızdan dışarıya çıkmıştır. Baş ve kulaklarda ödem gözlenirken ağız mukozasında erozyon ve ülserasyonlar gözlenir. Damaklarda, yanaklarda ve dilde nekrotik lezyonlar gözlenir. Ateşli dönemin sonuna doğru burun ve ağızdaki lezyonların düzelmesiyle birlikte ayaklardaki lezyonlar ortaya çıkar. Tırnak üzerindeki koroner hatta peteşiyel hemorajiler gözlenir. Hayvanlarda ağırlı pododermatitis şekillenir ve bu yüzden hayvanlar yürümeye isteksizdirler. Çoğunlukla yatma eğilimi göstermektedirler. Tırnak düşmeleri ortaya çıkar. Topallık ortak bir belirtidir. Hayvanların tırnakları soyulabilir. Gebe koyunlarda abort, mumufiye fötüs ve konjenital anomalili yavru doğumları gözlenir. Koyunlar doğrudan enfeksiyondan veya pnömoni gibi ikincil bakteriyel enfeksiyonlardan dolayı 8-10 gün içinde ölebilir (OIE Manual, 2008; Breard ve ark., 2004).

#### Sığırlardaki klinik belirtiler:

Mavidil sığırlarda genellikle subklinik seyretmektedir. Bu nedenle klinik belirtiler ender görülür. Sığırlarda hafif hiperemi, ağız mukozasında vezikül ve ülserasyon, göz akıntısı, tükürük salgısında artış, tırnak üzerindeki koroner hatta hiperemi ve ülseratif dermatit gibi klinik belirtiler ender olarak gözlenirken boğalarda geçici bir kısırlık gözlenebilmektedir. Enfekte inekler hidranensefalili ve serebral kisti olan buzağılar doğurur. Klinik olarak hastalığı geçiren sığırlarda enfeksiyondan haftalar sonra bile topuk yaralanmalarını takiben tırnak çürümesi ve düşmesi gözlenebilmektedir. Ineklerin gebelikleri sırasında enfekte olmaları sonucunda abort veya malformasyonlu buzağı doğumları gözlenir (Paweska, 2005).

Mavidil keçilerde de sığırladaki gibi subklinik seyreder ve klinik belirtileri sığırlar ile benzerdir.

Mavidil virusunun bir serotipine karşı oluşan enfeksiyonu geçiren hayvanlar, BTV'nin diğer serotiplerine karşı oluşabilecek enfeksiyonlara karşı duyarlıdırlar (Vellema, 2008).

Enfeksiyonun ciddiyeti, virusun serotipine, ölçülemeyen çevresel faktörlere ve yetiştirilen koyun ırkına bağlıdır (Breard ve ark., 2004). Mortalite oranı bireysel sürülerde %70'e kadar yükselebilmekte ancak genellikle %10-20 gibi daha düşük oranlarda kalmaktadır. Bunların yanında BTV enfeksiyonunun sonucunda abort, kondisyon kaybı ve uzun iyileşme dönemi gibi dolaylı yünden ekonomik kayıplar meydana gelmektedir (Monaco ve ark., 2006). Koyunlar ya doğrudan enfeksiyon neticesinde ya da pnömoni gibi ikincil enfeksiyonlar sonucunda ölmektedir (Breard ve ark., 2004).

Koyunlarda hastalığın ciddiyeti yetiştirilen koyun ırkına, virus suşuna ve çevresel stress faktörlerine göre değişmektedir. Morbidite oranı bazı türlerde %100'e kadar çıkmaktadır. Mortalite oranı ise genellikle %0-30 arasında olup duyarlı koyunlarda bu oran %70'e kadar yükselmektedir. Sığırlarda ve keçilerde BTV enfeksiyonu subklinik seyreder. Genellikle sığırların en çok % 5'i BTV enfeksiyonunu geçirir. Ölüm pek gözlenmez (OIE Manual, 2008).

### **1.7 Patogenez ve Post Mortem bulgular**

Sinek ısırmasıyla vücuda giren virus, ilk viral bölünmenin gerçekleştiği bölgesel lenf yumrularına gider (Breard ve ark., 2004; Vellema, 2008). Sonra lenf ve dolaşım sistemi yoluyla ikincil bölünmenin gerçekleştiği lenf nodülleri, dalak ve akciğerler gibi organlara dağılırlar (Breard ve ark., 2004). Virus ilk olarak damar endotel hücrelerinde ve mononükleer fagositlerde bölünerek dolaşım sistemine bırakılır (Breard ve ark., 2004; Vellema, 2008). Viremi tüm kan hücreleriyle ilişkilidir. Ancak virusun özellikle uzun yaşam süresi olduğu için eritrositlere yatkınlığı daha fazladır. Konakçıdaki viremi dönemi uzun sürer ancak kalıcı değildir (Vellema, 2008).

Enfekte hayvanlar 100 güne kadar viremik kalabilirler ama viremi seviyeleri *Culicoides* türlerini enfekte etmeye yeterli değildir (Vellema, 2008).

Kanda virus konsantrasyonunun en yüksek olduğu dönemde ilk klinik belirtiler gözlenir. Bu dönem enfeksiyondan sonraki beşinci ve onbirinci günler arasına denk gelmektedir. Mavidil enfeksiyonunun akut fazında koyunlardaki klinik belirtiler temel olarak mikrovasküler endotel hücrelerindeki yıkımla ilgilidir (Vellema, 2008). Koyunlardaki maksimum viremi periyodu, sığırlardakinden daha kısa sürelidir. Koyunlarda vireminin 50 gün, sığırlarda ise 100 güne kadar sürebildiğinden bahsedilmektedir (Mellor ve ark., 2002; Vellema, 2008). Damar endotellerindeki değişiklikler damar daralmalarına ve eksudasyona neden olur. Vücudun çeşitli yerlerinde özellikle başta ve boyunda ödemler görülür. Dil siyanotik olduğundan morarır. Bu nedenle hastalığa “Mavidil” adı verilmiştir (Paweska, 2005).

Koyunların nekropsisinde pulmonar arterin altındaki tunica media’da, epikardiyum üzerinde, endokardiyumda ve miyokardiyum içinde hemorajiler gözlenir. Ayrıca deri altında yaygın ödem vardır. Histopatolojik olarak en çok göze çarpan lezyon ise özellikle sol ventrikül içindeki papillar kaslardaki nekrozdur (Breard ve ark., 2004). Pulmoner arterin alt duvarındaki hemorajiler ve sol ventriküldeki papillar kaslardaki nekroz Mavidil enfeksiyonu için patognomiktir (Paweska, 2005).

Sığırlar genellikle hastalığı subklinik olarak geçirirler. Ancak bu durum BTV’nin epidemiyolojisinde önem arz etmektedir. Çünkü sığırlar birkaç ay viremik kalabilirler ve bu durumda virusun kaynağı olarak görev görmüş olurlar (Breard ve ark., 2004).

## **1.8 Tanı**

### **1.8.1 Klinik tanı**

Mavidil virusu ile enfekte bölgelerde klinik semptomlara ve epidemiyolojik gözlemlere göre şüpheli klinik tanı konulabilir. Ancak aşağıda listelenen hastalıklar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (Paweska, 2005).

- Bulaşıcı pustuler dermatit-(Orf)
- Akut fotosensitizasyon
- Piyeten sonucu topallık, ayak kaybı ve diğer ayakla ilgili durumlar
- Akut hemofili
- Yüz ekzeması
- Oestrus ovis enfestasyonu
- Pnömoni
- Bitki Zehirlenmesi
- Akabane hastalığı
- Salmonellosis
- Koyun Çiçeği
- Şap Hastalığı
- Küçük Ruminant Vebası / Sığır Vebası
- Stomatit
- Rift Vadisi Humması

### 1.8.2 Laboratuvar teşhisi

İzolasyon ve tanımlama için gerekli materyaller, canlı hayvanlardan heparinli veya antikoagulanlı kan örnekleri, yeni ölmüş hayvanlardan dalak, karaciğer, kemik iliği, kalp kanı ve lenf nodülleridir. Abortlardan veya konjenital anomalili yavrulardan kan örnekleri, dalak, akciğer ve beyin dokusu gibi örnekler toplanabilir. Tüm örnekler +4° C’de muhafaza edilmelidir.

Mavidil enfeksiyonunun teşhisi, Mavidil virusunun embriyolu tavuk yumurtasından veya hücre kültürlerinden izole edilmesiyle konur. Bu amaçla kullanılacak hücre kültürleri, fare L, yavru hamster böbreği (BHK-21), Afrika yeşil maymun böbreği (VERO) ve aedea albopictus (AA) hücreleridir. Embriyolu tavuk yumurtalarından yapılan izolasyonlar hücre kültürlerinden yapılanlardan daha hassastır (OIE Manual, 2008).

BTV’ suna karşı oluşan antikoru tespit etmek için çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Bunlar; Agar jel immundifüzyon (AGID), Hemaglütinasyon-

İnhibisyon, Komplement Fiksasyon ve ELISA' dır. Bu teknikler ile BTV serogrup düzeyinde belirlenirken serum nötralizasyon yöntemi ile virusun serotipi belirlenebilmektedir. Tüm bu teknikler bulunmasına rağmen OIE'nin Aşılar ve Tanımlama testleri için standartlar el kitapçığında uluslararası ticaret için sadece AGID ve yarışmacı ELISA teknikleri ön görülmektedir. Bunun yanında BTV'yi hızlı tespit edebilme ve serotiplerinin tanımlanmasında RT-PCR gibi moleküler teknikler geliştirilmektedir (Breard ve ark., 2004; OIE Manual, 2008).

## **1.9 İmmunoloji**

Monozigot koyunlara antikorların ve T-hücrelerinin verilmesi ile yapılan çalışmalarda hem humoral hem de hücrel immun yanıt oluturularak koyunları Mavidil enfeksiyonuna karşı koruduğu gösterilmiştir. Serum transfüzyon çalışmaları ile BTV spesifik antikorlarının serotip düzeyinde bağışıklık sağladığı gösterilmiştir. Nötralizan antikorlar genellikle sadece homolog viruslara karşı koruma sağlamasına karşın, koyunların iki tipi içeren tekrarlayan enfeksiyonlarında bir üçüncü tip ile başa çıkılmasında da nötralizan antikorların koruyucu olduğu bildirilmiştir. BTV serotip spesifik antikorları, diğer BTV serotipleriyle oluşan enfeksiyonlara karşı da bu serotiplerdeki VP2 protein kodlarının benzerliğine dayanarak, sınırlı sayıda da olsa koruyuculuk sağlayabilmektedir (Schwartz-Cornil ve ark., 2008).

## **1.10 Koruma ve kontrol**

BT'nin geleneksel kontrol parametreleri hayvan hareketlerinin kısıtlanması, vektörler için virus kaynağı olarak bulunan hasta hayvanların kesilmesi ve vektörlerin aktif oldukları zamanlarda hayvanların barınaklara alınmasını içerir.

Hastalığın yayılmasını kısıtlamada sinek kontrolü önemlidir. Hayvanların akşamları barınaklara alınması ile enfeksiyon riski azaltılabilir (OIE Manual, 2008). Bunun yanında vektör istilasını önlemek için insektisitlerin kullanımı öngörülmektedir. Hayvanların üzerine bölgesel olarak veya barınakların çevresine insektisit

uygulaması Culicoides türlerine karşı etkili olabilmektedir (Breard ve ark., 2004). Uzaklaştırıcı ilaçların, yetişkin vektörlere ve larvalara karşı olan ilaçların da hepsinin etkin ancak geçici etkileri olduğu görülmüştür.

Duyarlı hayvanların aşılınması, hastalığın kontrolünde en etkili yoldur. Bu amaçla çeşitli etkinliklerde aşılar geliştirilmiştir. Bunlar arasında attenüe aşılar, inaktif aşılar ve son zamanlarda kullanılan DNA rekombinant aşıları bulunmaktadır. Şu anda sadece attenüe aşılar ticari olarak kullanılmakta ve etkili bir immünite oluşturduğu düşünülmektedir. Onderspoort Biyolojik Ürünleri firması tarafından üretilen Güney Afrika Mavidil aşısının koyunlarda kullanımının etkili ve güvenilir olduğu ispatlanmış olup, Güney Afrika'da sıkça kullanılan attenüe bir aşıdır (Breard ve ark., 2004).

Attenüe aşılar hastalığa karşı koyunları korumada etkinliğe sahip olsalardı da, enfeksiyonu önleyememektedir. Doğadaki vahşi tip virus ile canlı virus aşısı arasında genetik material alış verişi gerçekleşebileceği ve gelişmiş virulens karakterlerine sahip veya yeni antijenik özellikleri olan yeni virusların oluşabileceği varsayılmaktadır (Breard ve ark., 2004).

BTV bulaşıcı değildir ve sadece enfekte Culicoides cinsi sokucu sineklerin ısırmasıyla yayılabilir veya ender olarak, doğrudan kan transferi ile yada duyarlı hayvandan alınan plazma ile bulaşabilir. Bunlara bağlı olarak hastalığın kontrolünde;

- a) Enfekte hayvanların yeni bir enfeksiyon odağı başlatmasını önlemek için hayvan hareketlerinin kısıtlanması,
- b) Virusun yayılmasını önlemek için hayvan hareketleri veya plazmakullanımının yasaklanması,
- c) Viremik hayvanların vektörler için virus kaynağı olmasını önlemek amacıyla kesilmesi,
- d) Çiftlik ıslahı ,
- e) Vektörlerin kontrolü,
- f) Aşılama önerilmektedir (Savini ve ark., 2008).

Mavidil enfeksiyonunun görülmesini ve enfeksiyonun insidensini azaltmak, vektör popülasyonunu azaltarak veya duyarlı konakçılara yayılmasını kısıtlayarak mümkün olabilir. Bu amaçla;

### **1.10.1 Çiftlik ıslahı**

Bu yöntemin amacı vektörlerin, duyarlı hayvanların yanına girişini azaltmaktır. Vektörlerin aktivitelerinin maksimuma ulaştığı zamanlarda, duyarlı hayvanların barınağa kapatılması ile belirgin şekilde hayvanların sinekler tarafından ısırılma oranı düşürülmekte, dolaylı olarak enfeksiyonun bulaşma şansı da düşürülmektedir. Buna ek olarak barınakların pencere ve kapılarına sinek telleri konarak yine sineklerin barınağa girişi engellenmekte ve hayvanların sinekler tarafından ısırılma oranı da yine düşürülmektedir. Ancak bu önlemler virusun bulaşma döngüsünü kırmak için yeterli değildir (Savini ve ark., 2008).

### **1.10.2 Vektör kontrolü**

Culicoides vektörlerinin popülasyonunun tamamıyla yok edilmesi mümkün değildir. Bu nedenle temel amaç, hedef konakçılara ulaşarak onları enfekte etme potansiyeli olan sokucu sineklerin sayılarının azaltılması olmalıdır (Savani ve ark., 2008). Bu amaç doğrultusunda;

#### **1.10.2.1 Vektörlerin doğal yaşam ortamlarını değiştirmek**

Bu yöntem Culicoides türlerinin üreme alanlarının fark edilmesi ve yok edilmesine dayanmaktadır. *C. imicola* genellikle çiftlik hayvanlarının olduğu yerlerde bulunur. Bu gibi bölgelerde insanlar tarafından küçük su birikintileri, hayvan gübresi ile karışık toprak ve bir yere bırakılmış evcil hayvan kanı ile *C. imicola* için ideal bir yaşam ortamı farkına varmadan hazırlanmış olabilir. Culicoideslerin üreme bölgelerindeki ıslak alanları drene etmek, muslukları kapatmak veya sızıntıları önlemek gibi yapılan bazı değişikliklerle farkına varılmadan oluşturulmuş az ve küçük olan bu üreme alanlarının tahrip edilmesi çok kolay olmaktadır. Ancak başka şartlarda bu imkansız veya ekonomik açıdan uygulanabilir olmayabilir. (Savani ve ark., 2008).

### 1.10.2 Yetişkin vektörlerin ilaçlanması

Memelilere karşı düşük oranda toksisitesi olan insektisitlerin barınak içinde ve etrafında ayrıca doğrudan hedef hayvanlara uygulanması ile hayvanların kendilerinin Culicoides türlerine karşı etkili olması, ilaçların bilinen kullanım yollarıdır. Bu kullanım şekilleri çevresel olarak da kabul edilebilir. Bu sistemin bir başka avantajı ise Culicoideslerin, üreme alanlarında biriktirilen hayvan dışkılarının içindeki insektisitlerin gıda katkı maddesi gibi bulunarak dışkı içerisinde olgunlaşma aşamalarındaki Culicoidesler için toksik etki yaratması ve vektörlerin yok edilmesini sağlamasıdır (Savani ve ark., 2008).

### 1.10.3 Larvaların ilaçlanması

'Abate' (American Cyanamid) (5% temephos granulated with gypsum) gibi larvasitlerin Culicoideslerin üreme alanlarında kullanılması, yavaş ama sürekli bir insektisit salınımını sağlamaktadır. Böylece ilacın etkisi 30 güne kadar sürebilmektedir (Savani ve ark., 2008).

### 1.10.4 Kovucu / uzaklaştırıcı ilaçlar

Di-ethyl toluamide (DEET), ticari olarak kullanılması uygun olan tek kovucu ilaçtır. Uzaklaştırıcı ilaçların, Culicoideslere karşı dört saat boyunca uzaklaştırıcı kovucu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Culicoides imicola genellikle gecenin ilk dört saatlik diliminde yoğun olarak beslenmektedir. Bu nedenle hedef hayvanlara DEET gece uygulanırsa etkisi daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak bu ilaçların, hayvanların sinekler tarafından sokulma oranını düşürücü etkisi geçicidir (Savani ve ark., 2008).

### 1.10.5 Aşılar

BTV'ye karşı oluşturulan aşıların güvenilir olması gerekmektedir. Ayrıca uluslararası ticaretin sağlanabilmesi için de aşılınmış hayvanlar ile doğal enfekte hayvanların birbirinden ayırt edilmesini sağlayıcı (Differentiation between infected and vaccinated animals, DIVA strategy) stratejilerin uygulanması gerekmektedir. Birçok serotipin bulunduğu endemik bölgelerde ise çeşitli serotiplere karşı etkili

aşilar kullanılması gerekmektedir. Bu üç gereklilikten (birçok serotip, DIVA ve güvenilirlik) dolayı BTV'ye karşı aşılama yapmak zor ve tartışmalı bir konudur (Schwartz-Cornil ve ark., 2008).

Mavidil enfeksiyonundan korunma amacıyla dünya genelinde uzun yıllardır çeşitli aşilar kullanılmaktadır. Bunlar ;

1. İnaktif (öldürülmüş) virus aşiları,
2. Rekombinant bucaloviruslerden üretilmiş virus benzeri partiküller (VLPs),
3. Canlı attenüe aşilar (MLV) ve
4. Canlı rekombinant aşilardır.

Bunların hepsinin avantaj ve dezavantajları vardır ama Avrupa Birliği Ulusal Kontrol Programlarınca şimdilik sadece canlı attenüe aşilar (MLVs) ve bazı inaktif aşiların kullanımını kabul edilmiştir (Savani ve ark., 2008; Savani ve ark., 2009).

Mono veya polivalan olarak kullanıma sunulan canlı attenüe virus aşilarının en büyük dezavantajları olan;

- i) aşı virus/larının viremisi,
- ii) kan emici sineklerdeki biyolojik siklus sırasında meydana gelen virulens artışları ve
- iii) aşılanan hayvanlardaki eş zamanlı vahşi virus süperenfeksiyonları sırasındaki antijenik değişim (antigenic shift) olasılıkları bir süredir ciddi boyutlarda araştırılmaktadır.

Tüm araştırmaların ortak sonucu bu kadar önemli bir virus enfeksiyonundan korunmada yeni jenerasyon rekombinant aşilar (Virus-like particles - VLP) ile inaktif polivalan virus aşiların üretimine yönelik çalışmalar süratle devam etmektedir (Özkul ve ark., 2008).

#### **1.10.5.1 Attenüe aşilar**

Güney Afrika'daki "Onderstpoort Biyolojik Ürünleri" firması tarafından üretilen attenüe aşilar uzun yıllar boyunca Güney Afrika, Korsika, Balkan adaları ve İtalya'da kullanılmıştır. Bu aşiların avantajları, ucuz olması ve tek bir dozu ile bir yıl boyunca

güçlü bir koruma sağlayabilmesidir. Ancak bu aşuların kullanımı özellikle duyarlı türlerin yetiştiriciliğinde her zaman güvenilir olmamaktadır. Çünkü bu tip aşularda attenüasyonu kontrol etmek kolay değildir. Aşı uygulandıktan sonra abort, süt veriminde ve sperma üretiminde azalma gibi yan etkiler oluşturmaktadır. Bundan öte, aşı virusu koyunlarda iki hafta kadar viremiye sebep olabilmektedir. Bu durumda da aşı virusu vektörlerle yeni bir konakçıya taşınabilmekte ve vahşi virus ile karşılaştığında iki suş arasında genetik materyal alış verişi gerçekleşerek yeni bir viral suşun oluşmasına olanak sağlanmış olmaktadır (Schwartz-Cornil ve ark., 2008).

Amerika dahil olmak üzere birçok ülkede kullanılan attanüe aşular genellikle serotipe özgüdür. Multivalan canlı aşular ise Güney Afrika'da kullanılmaktadır. Vektörlerin aktif olduğu sezonlarda, attanüe aşulardaki viruslar, aşılanmamış hayvanlara taşınabilir ve saha suşları ile genetik materyal alışverişi yaparak yeniden düzenlenip yeni viral suşların oluşmasını sağlayabilir. Buna ek olarak attanüe aşulardaki viruslar gebe koyunlarda fetal malformasyonlara neden olmaktadır (OIE standartları, 2008).

#### **1.10.5.2 İnaktif aşular**

İnaktif aşular, canlı virus içermediklerinden güvenilirdir ve koruyucu bağışıklık oluştururlar. Ancak tek doz aşılama sonrasında oluşan nötralizan antikorlar uzun süreli bağışıklık sağlamazlar. Bu nedenle kuvvetli ve uzun süreli bir bağışıklık için iki doz aşı uygulanması gerekmektedir. Bunun yanında inaktif aşuların üretimi attenüe aşulara göre daha pahalıdır (Schwartz-Cornil ve ark., 2008).

İyi bir Mavidil inaktif aşısının, duyarlı konakta klinik enfeksiyonu önlemesi ve benzer bir serotip ile karşılaştığında hiç veya çok az viremi oluşturmamasına izin vermesi beklenmektedir. Buna bağlı olarak immun yanıtı oluşturabilecek antijen dozunun attenüe aşular ile kıyaslandığında daha yüksek olması ve etkili bir yanıtın alınabilmesi için 2 doz aşılama gereklidir. Bugüne kadar deneysel olarak değişik etkinlik düzeylerine ulaşan inaktif aşular üretilmiş olmakla birlikte, söz konusu nedenlerden dolayı inaktif Mavidil virus aşuları halen ticari olarak kullanıma sunulmamıştır (Savini ve ark., 2008).

### 1.10.5.3 Modifiye canlı aşular (MLV)

Avrupa dışında, Amerika dahil olmak üzere, Türkiye, Güney Afrika Cumhuriyeti ve Hindistan'da birçok BTV serotipi için BTV canlı aşuları bulunmaktadır. Bu aşular BTV' nin saha suşlarının hücre kültürlerine adapte edilmesi ve pasajlanması veya embriyolu tavuk yumurtalarında üretilmesi ile hazırlanmaktadır (Savani ve ark., 2008).

Bu aşuların vücutta antikor üretimini güçlü şekilde uyarmasının, aşılanan hayvanda uygulanan aşı virusunun çoğalması ile doğrudan bağlantısı vardır. Canlı aşularının üretiminin ucuz olması, tek doz uygulama ile koruyucu bağışıklık sağlanabilmesi ve klinik olarak Mavidil hastalığını önleyebildiğinin ispatlanmış olması canlı aşuların avantajları arasındadır.

Canlı aşı kullanımı sonrasında, aşı virusu kan dolaşımında bulunur ve kan emen vektörleri enfekte etme yeteneğindedir. Böylece attenüe viruslar vektörler aracılığıyla diğer duyarlı konakçılara taşınabilirler. Bunun yanında Culicoides popülasyonunun ve aktivitelerinin azaldığı dönemlerde canlı aşular aylarca soğutucularda saklanabilir. Böylece bir sonraki endemik sezon gelmeden duyarlı hayvan popülasyonunun bağışık hale gelmesi sağlanırken sokucu sinekler tarafından aşı suşunun bulaştırılma olasılığı da sınırlandırılmış olur.

Canlı aşular ucuzdur ve çok sayıda üretilmeleri kolaydır. Tek doz aşılama sonrasında güçlü bir bağışıklık oluşturabilmekte ve klinik BTV'nin oluşmasını engelleyebilmektedir. Ancak canlı aşı virusunun plasentayı geçebilme özelliği bir dezavantaj oluşturmaktadır. Bundan başka aşı virusu ile saha suşu aynı konakçıda karşılaştığında aralarında genetik materyal alışverişinin olabilmesi ile virulensi daha yüksek yeni bir suşun oluşabilme potansiyeli vardır (Savani ve ark., 2009).

### 1.10.5.4 Virus Benzeri Partiküller (VLPs)

BTV'nin yapısal proteinleri, sinek hücrelerinde üretilmiş Baculovirus'ler kullanılarak virus benzeri protein gibi algılanan rekombinant protein şeklinde üretilmektedir. Bu nedenle bu aşular doğal olarak güvenilirdir ve inaktivasyon gerektirmemektir (Schwartz-Cornil ve ark., 2008). Yapılan son çalışmalar,

laboratuvarında üretilen VLP'lerin içerisinde çok fazla sayıda Bacullovirus bulunduğuna dikkat çekmektedir. Bu nedenle sahada kullanılacak olan Virus benzeri partiküller içeren aşılarda içerisindeki Bacullovirus varlığı ve bunların doğadaki vektörlerde çoğalmasındaki potansiyel risk dikkatlice kontrol edilmelidir (Schwartz-Cornil ve ark., 2008). VLP'ler güvenilir ve saf olmalarına karşın saha denemelerindeki tutarsız etkinliği, ticari olarak üretilmesindeki zorluklar, maliyeti ve uzun dönem kalıcı olması nedeniyle sahadaki kullanımları güvenilir değildir (Savini ve ark., 2009).

#### **1.10.5.5 Rekombinant aşılarda**

Deneysel rekombinant aşı geliştirilmesi yönünde yapılan çalışmaların sonuçları bu aşılarda hızlı bir bağışıklık sağladığı, aşı virusunun vektörlerce taşınabilir olmaması ve polivalan olmaları gibi avantajlarını ortaya koymuştur (Savini ve ark., 2008).

Son olarak geliştirilen, rekombinant canarypox virus VP2/VP5 aşısının koyunlarda çok etkili koruyucu bir bağışıklığı oluşturduğu açıklanmıştır. Bu aşının en büyük avantajı ise VP7 cELISA testi ile aşıları hayvanlar ile enfeksiyonu doğal olarak geçiren hayvanların ayırt edilebilmesine olanak sağlamasıdır.

Rekombinant aşılarda, halen geliştirilme aşamasındadır (Savini ve ark., 2008). Bu aşılarda, daha güvenilir, ucuz, DIVA stratejisine uygun, tek dozluk uygulama ile uzun dönem bağışıklık sağlayabilme ve birkaç serotipe karşı koruyuculuk sağlayabilme gibi özellikleri yönünden geliştirilebilirse gelecekte kullanılan aşılarda yer alabilir (Schwartz-Cornil ve ark., 2008).

Mavidil enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde, klinik bulguların oluşmasını ve koyun ölümlerini önlemek amacıyla aşılarda kullanılmıştır. Bu bölgelerde birçok BTV serotipini taşıyan Culicoidesler belkide yıl boyunca dolaşmaktadır. Bu durum BTV'nin endemik olduğu Güney Afrika'da uygulandığı gibi farklı Mavidil virus serotiplerini içeren multivalan aşı üretimini gündeme gelmiştir. Güney Afrika'da canlı mavidilvirus aşılarda sadece koyunlardaki klinik enfeksiyonu önlemek için geliştirilmiştir (Savini ve ark., 2008).

BTV aşuları, Mavidil virusunun, enfeksiyonun endemik olmadığı bazı Akdeniz bölgelerine doğru yayıldığına farkına varılması üzerine yayılmayı önlemek, virusun yerel ve bölgesel olarak dolaşımını azaltmak ve Avrupa canlı hayvan endüstrisi yönünden büyük önem taşıyan hayvan hareketlerinin güvenli yapılabilmesi amaçları doğrultusunda kullanılmıştır (Savani ve ark., 2008; Savani ve ark., 2009).

Sonuç olarak Mavidil aşuları, etkilenen bölgenin epidemiyolojik durumuna ve istenilen stratejiye bağlı olarak birçok farklı amaç veya strateji için kullanılabilir. Mavidil aşı stratejilerinin temel amacı; klinik hastalığı önlemek, virusun yayılımını azaltarak BTV enfeksiyonunun bölgesel dağılımını kısıtlamak, virus sirkülasyonunu azaltarak bölgesel veya ülkede hastalığın eradikasyonunu sağlamak, hastalıktan etkilenmiş ve ari olan bölgeler arasında duyarlı hayvanların güvenli şekilde hareketlerinin ve geçişlerinin sağlanmasıdır (Savani ve ark., 2008).

### **1.11 Amaç**

Mavidil virus enfeksiyonunun, Kıbrıs adasının da içinde yer aldığı Akdeniz’de bulunan komşu ülkeler arasında hızla yayıldığı dünyadaki tarihi geçmişine bakılarak anlaşılabilir. Akdeniz çukurunda yer alan ülkelerde Mavidil virus enfeksiyonuna ilgili olarak oldukça önemli veriler elde edilmiş olmasına rağmen, K.K.T.C.’de şimdiye kadar hastalıkla ilgili herhangi bir tespit söz konusu olmamış ve herhangi bilimsel bir epidemiyolojik araştırma da yapılmamıştır. Bu çalışmanın temel amacı, K.K.T.C.’de Mavidil virus enfeksiyonunun geçmişe ait ve güncel durumunun ortaya konulmasıdır. Araştırmada, Mavidil virusu enfeksiyonlarında bu virus ile uzun süreli viremik kalabilen sığırların serolojik olarak kontrol edilmesi planlanmıştır. Buna yönelik olarak, bir tanesi 3-8 aylık hayvanlardan diğeri ise aynı sürüdeki daha yaşlı hayvanlardan oluşan iki grup sığır kullanılmıştır. Grup 1 içerisinde bulunan hayvanlardan aylık düzenli kontrollerle serokonverisyon tespiti hedeflenmiştir. Grup 2’de bulunan hayvanlar ise serolojik olarak kontrol edilerek geçmiş yıllardaki olası BTV enfeksiyonları açısından değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1 Gereç

#### 2.1.1 Araştırmada örneklenen hayvanlar

Araştırmada K.K.T.C. 'deki özel bir çiftliğin süt sığırcılığı işletmesinde bulunan 3-8 aylık 25 baş sığır (Grup 1; Takip Sürüsü) ile K.K.T.C. genelinde özel işletmelerde bulunan aynı yaş grubundaki 200 adet sığır (Grup 2) örneklendi. Grup 1'deki hayvanlar "Takip Sürü" olarak hizmet gördü ve bu hayvanlardan, Ocak- Haziran ayları boyunca, düzenli aylık periyotlar halinde örnekler alındı. Bu işlem, her ay sadece ilgili virus yönünden seronegatif durumunu muhafaza eden hayvanlar için tekrarlandı. Sürü örneklemesine, 6 ay boyunca devam edildi. Grup 2'deki hayvanlar ise araştırma boyunca sadece bir kez olmak üzere Haziran ayında örneklendi.

#### 2.1.2 Kan Örnekleri

Grup 1'de bulunan hayvanlardan 6 ay boyunca her ay bir kez olmak üzere, Grup 2'deki hayvanlardan ise bir defaya mahsus olmak üzere sadece serum amaçlı kan örnekleri alındı. Böylece çalışmada toplam 350 kan serumu kullanıldı.

#### 2.1.3 Serolojik Kontrol

Gerek Grup 1 ve gerekse Grup 2'ye ait hayvanlardan alınan kan serumu örnekleri, ELISA tekniği ile Mavidil virus grup spesifik antikorları yönünden kontrol edildi.

### 2.2 Yöntem

#### 2.2.1 Serum örneklerinin hazırlanması

Grup 1 ve Grup 2'ye ait hayvanlardan alınan kan serumu örnekleri, 56°C'de 30 dakika süreyle inaktive edildikten sonra kullanılabilecek kadar -20°C'de saklandı.

### 2.2.2 ELISA

İnaktive edilen serum örnekleri ELISA tekniği ile Mavidil virus grup spesifik antikoları yönünden kontrol edildi. Bu amaçla, ticari bir test sistemi olan **Bluetongue Virus Antibody Test Kit, cELISA (VRMD, Inc., U.S.)** kullanıldı. Test, üretici firma yönergesi doğrultusunda uygulandı.

Test yöntemi;

1. Kontrol ve serum örneklerinin konulması; Antijen ile kaplanmış ELISA tabletinin ilk dört gözüne ikişer göz olmak üzere pozitif kontrol ve negatif kontrol (25 µl), diğer gözlerine test materyalleri olan serumlar (25 µl) konuldu ve ELISA tableti oda sıcaklığında (21°C-25°C) onbeş dakika inkübasyona bırakıldı.
2. İnkübasyon süresinden sonra tüm gözlere konjugat (25 µl) konularak , ELISA tableti 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
3. İnkübasyonu takiben yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanan tablet gözlerine substrat solüsyonu (50 µl) konularak, tabletler oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Bu aşamada tabletler doğrudan gelen güneş ışınlarından korundu.
4. Tüm gözlere 50 µl reaksiyonu durdurma solüsyonu eklendikten sonra, tabletler spektrofotometrik olarak (620 nm) okutuldu ve saptanan optik yoğunluk (OD) değerlerine göre test edilen serumlar değerlendirildi.

### 3. BULGULAR

Takip sürüsü olarak hizmet gören Grup 1'deki hayvanlardan, Ocak- Haziran ayları boyunca, düzenli olarak aylık periyotlarda alınan kan serumu örneklerinin tümü ELISA ile Mavidil virus grup spesifik antikorları yönünden yapılan kontrol sonucunda negatif olarak saptandı. Dolayısıyla takip sürüsünü oluşturan 25 hayvanın hiçbirisinde serokonversiyon saptanmadı.

Grup 2'deki hayvanlar iki farklı çiftlikten seçilmişti. Bu çiftliklerin biri kurumuş bir dere yatağının yanında kurulu olduğu için özellikle araştırma kapsamına alınmıştı. Diğer işletme ise, özellikle yakınında koyun çiftliği bulunduğu için seçilmiştir. Bu gruptaki hayvanların hepsi 2009 Haziran ayında bir kez örneklenerek yine ELISA ile Mavidil virus grup spesifik antikorları yönünden kontrol edildi. Grup 2'deki hayvanların tamamı kan serum örneklerinden yapılan serolojik taramada da seronegatif olarak tespit edildi.

Örneklerin hiç birisinde BTV spesifik antikor yanıtı saptanmaması üzerine Grup 1 ve Grup 2 için seçilen çiftliklerdeki sorumlu kişiler ve çiftlik sahipleri ile görüşmeler yapıldı. Bu görüşmelerde her iki çiftlikte de düzenli olarak vektörler ile mücadele edildiği, hayvanların ve barınaklarının düzenli olarak insektisitlerle ilaçlandığı bildirildi.

#### 4. TARTIŞMA

K.K.T.C.'de Lefkoşa bölgesinden seçilen sığır cinsi hayvanlarda yürütülen çalışmada toplanan kan serum örneklerinin ELISA ile grup spesifik Mavidil virus antikorları yönünden incelenmesi sonucunda seropozitiflik belirlenemedi. Dolayısıyla geçmiş resmi veriler (Çizelge 4.1) koyunlarda Mavidil enfeksiyonunun varlığını ortaya koysa da yapılan bu çalışma ile sığırlarda 2009 yılı itibariyle Mavidil enfeksiyonunun varlığına dair bir veriye ulaşılamadı.

**Çizelge 4.1. K.K.T.C.'de Mavidil Hastalığının 2003-2007 yılları arasındaki seyri (Anonim, 2009b).**

Mavi Dil	2003	2004	2005	2006	2007
Pozitif	13	5	76	0	0
Negatif	318	24	194	198	90
Toplam	331	29	270	198	90
% Pozitif	4	17	28	0	0

K.K.T.C. 'deki Veteriner Dairesi Viroloji Laboratuvarı tarafından Mavidil hastalığı ile ilgili olarak 2003 yılından 2007 yılına kadar olan sürede şüpheli sürülerden alınan koyun serum örneklerinde ELISA testleri ile yapılan araştırmaların sonuçları Çizelge 4.1'de verilmiştir. Çizelge 4.1'den de anlaşılacağı gibi 2003-2005 yılları arasında Mavidil enfeksiyonunun saptanma oranının yıllar itibariyle artış gösterdiği görülmektedir. Hastalığın, 2003-2005 yılları arasında şüpheli klinik enfeksiyon bildirimleri üzerine yapılan serolojik taramalarda antikor varlığı saptanmış olmasına karşın daha sonraki iki yılda (2006 ve 2007) saptanmamıştır. Bu durum her ne kadar örneklenen hayvan sayısı çok sınırlı ise de, K.K.T.C.'de hastalığın birkaç yılda bir ortaya çıktığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Afrikadaki endemik bölgelerde olduğu gibi Kıbrıs adasında da virus yerli hayvanlar arasında hastalık oluşturmadan da varlığını sürdürüyor olabilir (Gibbs ve ark., 1979).

Kıbrıs adasında 1924, 1939, 1943, 1946, 1951 ve 1965 yıllarında ciddi BTV salgınları olduğu bildirilmiş ve bu salgınların çoğu Eylül, Ekim, Kasım, Aralık aylarında ortaya çıktığı belirtilmiştir. Kıbrıs'ta 1943 yılında çıkan salgında BTV-3

izole edilirken 1946 yılındaki salgının sebebi olan suş ancak 1969 yılında yapılan izolasyon ile BTV-4 olarak belirlenmiştir. Pirbright Hayvan Virus Araştırma Enstitüsü tarafından BTV ile ilgili 1969 yılındaki salgından 1977 yılındaki salgına kadar 1970-1973 yıllarını kapsayan süre içerisinde yapılan çalışmalarda BTV-3 ve BTV-4'e ilişkin antikörlerin varlığı bildirilmiştir. Bu durum hayvanlarda hastalığın gözlenmediği dönem içerisinde de viral aktivitenin devam ettiğini göstermiştir (Polydorou, 1978). Buna ilave olarak, Kıbrıs'ta 1977 yılında çıkan BTV salgınında Lefkoşa bölgesinde enfeksiyonun ender olarak gözlemlendiği ve salgından en az etkilenen bölge olduğu bildirilmiştir (Gibbs ve ark., 1979).

K.K.T.C'deki Lefkoşa Veteriner Dairesi Viroloji Laboratuvarının geçmiş yıllarda yaptığı serolojik çalışmalarla ilgili Veteriner Hekim Olgun Serden ile yapılan görüşmelerde de Mavidil enfeksiyonuna ait pozitif bulgulara daha çok Mağusa bölgesinde rastlandığı bilgisi edinilmiştir (Anonim, 2009a). Buna ilişkin olarak, 1977 yılında çıkan BTV salgınında ilk etkilenen bölgeler olarak Mağusa bölgesi ve bu bölgenin güney doğusunda bulunan yerleşim birimleri (Larnaka) bildirilmiştir (Gibbs ve ark., 1979). Bu salgının, rüzgarın etkisiyle kuzeye doğru ilerleyerek Girne, Kormacit ve Güzelyurt bölgelerine de yayıldığı bildirilmektedir. Lefkoşa ve Karpaz bölgelerinin ise bu salgından pek etkilenmediği belirtilmektedir (Gibbs ve ark., 1979).

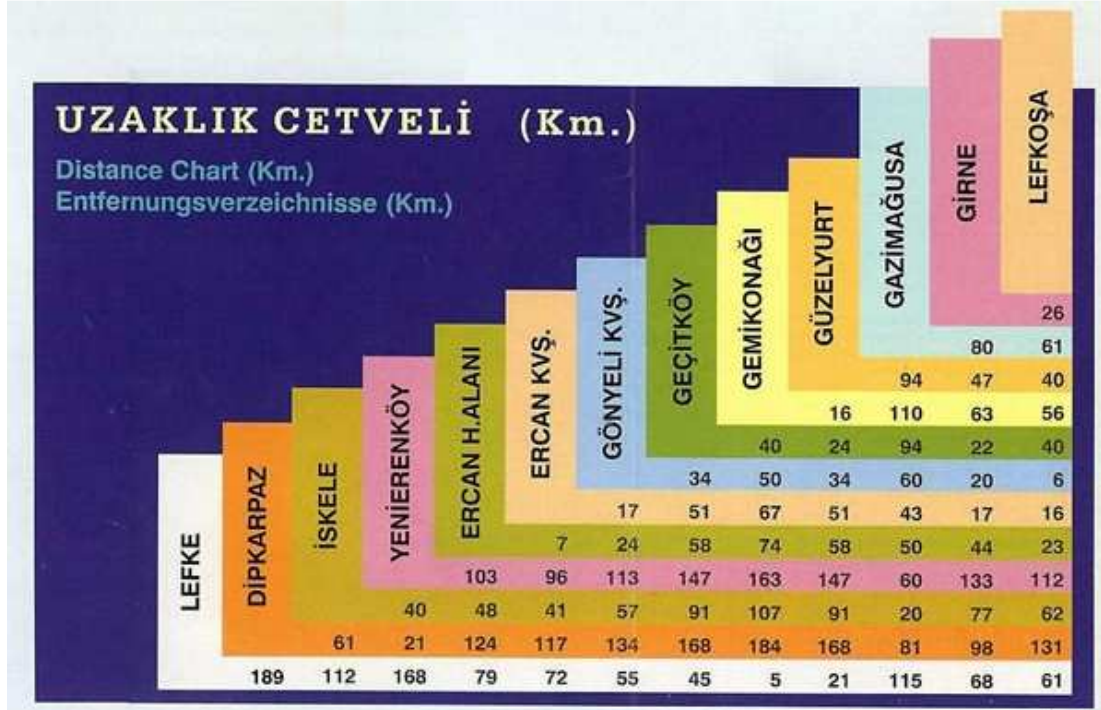
Rüzgarların izlediği yollar ve BTV salgınlarının çıktığı ülkeler incelendiğinde Culicoides kaynaklı hastalıkların hem kısa hem de denizi aşabilecek kadar uzun mesafelere rüzgar yardımı ile taşınarak enfeksiyonun yayılmasını sağladığı gösterilmektedir (Dunchevne ve ark., 2007). Rüzgarların hastalık üzerindeki etkisi dikkate alındığında, Mavidil virusu ile enfekte Culicoideslerin Kıbrıs adasına doğu, kuzey-doğu ve kuzey rüzgarları ile 0.5-1.5 km'lik yükseklikteki rüzgarların etkisiyle Suriye ve Türkiye'den taşınmış olabileceği bildirilmektedir (Gibbs ve ark., 1979). Kıbrıs adası genel olarak Kuzey ve Kuzey Batı rüzgarlarının etkisindedir. Yıllık ortalama rüzgar şiddeti ise 10.08 km/s'tir (Anonim, 2010e). Kıbrıs adası üzerindeki 1.5 km'lik yükseklikteki hava sıcaklığı 20-25°C ve 0.5 km'lik yükseklikteki hava sıcaklığı 30-35°C'dir. Bu yüksekliklerdeki rüzgar hızı ise 10-20 km/s'te ulaştığında Türkiye ve Suriye'den Kıbrıs adasına olan mesafeyi (sırasıyla 65 km ve 112 km) 5-

20 saatte tamamlayabilmektedir (Gibbs ve ark., 1979; Anonim, 2010e; Anonim, 2010f). Kıbrıs adasının Türkiye ve Suriye ile olan coğrafi konumu ve bu bölgeleri etkileyen rüzgarların haritaları incelendiğinde elde edilen fikirler rüzgarla olan vektörel taşınmayı desteklemektedir.

Bölgeler ve bölgeler arası mesafeler sırasıyla Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’de belirtilmiştir.



Şekil 4.1. K.K.T.C. 'nin bölgeleri (Anonim, 2010d).



Şekil 4.2. K.K.T.C. Şehirler arası mesafeler (Anonim, 2010b).

K.K.T.C.'de Lefkoşa bölgesinde yürütülen bu çalışma için seçilen çiftliklerin yetkilileri ile gerçekleştirilen görüşmelerde, çiftliklerde düzenli olarak vektörlerle mücadele programının uygulandığı bilgisine ulaşılmıştır. Buna ilişkili olarak araştırmanın yürütüldüğü çiftliklerde BTV enfeksiyonuna ilgili olarak koruma ve kontrol programlarının yararlı olduğu düşünülebilir. Ne varki bu düşünceyi destekler nitelikte, geçmişte bu çiftliklerdeki hayvanlarda enfeksiyonun varlığına dair bir veriye de ulaşılamamıştır.

Mavidil sokucu sineklerle nakledilen bir hastalık olduğundan enfeksiyonun ülkeye girişinde, özellikle komşu ülkelerdeki durumlar incelenmelidir. Bu durumda Türkiye'deki suşlar ve Güney Kıbrıs Rum Cumhuriyetindeki suşlarla ilgili OIE bildirimlerinin değerlendirilmesinde yarar görülmüştür.

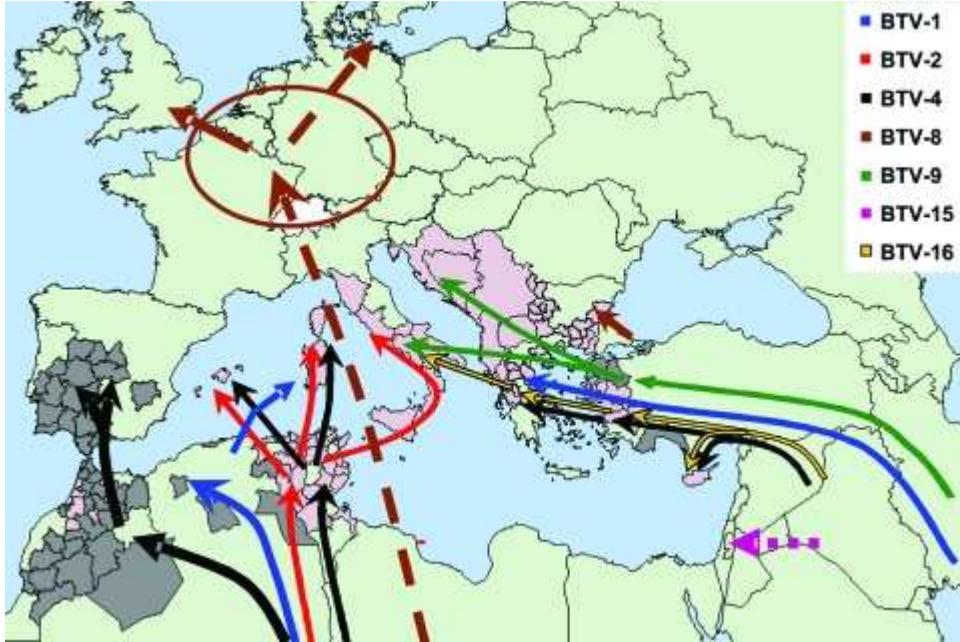
Güney Kıbrıs Rum Cumhuriyeti'nin OIE'ye 2004 yılındaki bildiriminde Mavidil salgınının en son 2003 yılı aralık ayında gözleendiği ve 2004 yılında Avrupa birliği destekli sürdürülen "Mavidil'in Epidemiyolojik Durumu" isimli proje kapsamında 2414 serum (1224 sığır, 580 koyun ve 610 keçi) örneğinin test edilerek 264 serum (108 sığır, 105 koyun ve 51 keçi) örneğinin pozitif bulunduğunu bildirilmektedir. (Anonim, 2004).

Türkiye'de ise 1999 yılında Edirne bölgesinde ilk BTV salgını gözlenmiştir. Bu salgında BTV serotip 9 ve 16 izole edilmiştir. Türkiye Cumhuriyeti'nde en yaygın vektör olarak *C. imicola* bilinmektedir. Küresel ısınma ve rüzgar sistemi hastalığın yayılmasını arttırmaktadır. Bölgesel hastalığın kontrolü için komşu ülkelerle koordineli çalışılmalıdır. Bu amaçla, Birleşmiş Milletler, Gıda ve Tarım Organizasyonu (UN, FAO) 2003 yılında Türkiye, Bulgaristan ve Yunanistan'ı da kapsayan bir proje geliştirmiştir (Ertürk ve ark., 2004). 1999-2003 yılları arasında Türkiye'de Mavidil hastalığına yönelik toplam 1 792 426 baş hayvanın aşılandığı bildirilmiştir (Anonim, 2010a). Bölgesel ve uluslararası işbirliği ile koordinasyon, vektör türlerini saptamak, enfeksiyonu teşhis etmek ve de bölgeden hastalığı eradike etmek için kaçınılmazdır (Ertürk ve ark., 2004).

K.K.T.C. Veteriner Dairesi'nin geçmiş yıllardaki kayıtlar incelendiğinde Mavidil enfeksiyonuna yönelik aşılama yapıldığına dair verilere ulaşılmıştır. Ancak bu

aşılamların nasıl yapıldığı veya hangi aşı suşu kullanıldığına dair bilgilere ne yazık ki erişilememiştir.

BTV Afrika orijinli olmasına rağmen, ilk kez 1924 yılında Güney Avrupa'da Kıbrıs adasında tespit edildiği rapor edilmiştir. Mavidil enfeksiyonunun ilk salgınından sonra birçok Akdeniz bölgesindeki ülkede de ortaya çıkmış ve son 10 yıl içerisinde Avrupa'nın ortası, güneyi ve Kuzey Afrikadaki 17 ülkede 7 BTV serotipi belirlenmiştir. Günümüzde 6 BTV serotipi (BTV 1, 2, 4, 8, 9 ve 16) orta ve batı Avrupada varlığını sürdürmektedir (Rodriguez-Sanchez ve ark., 2008). Mavidil virusunun 1998-2005 yılları arasındaki moleküler epidemiyolojisi Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Mavidil virusunun 1998-2005 yılları arasındaki moleküler epidemiyolojisi. (Saegerman ve ark., 2008).

Kıbrıs adasında bugüne kadar Mavidil enfeksiyonunun nedeni olarak BTV-3, 4 ve 16 bilinmektedir. Mavidil virusunun diğer komşu ülkelerdeki serotiplerine bakıldığında Çizelge 4.2'den de anlaşılacağı gibi Kıbrıs'tan farklı olarak Yunanistan'da BTV-1 ve 9, Türkiye'de de BTV-9 nedenli salgınların olduğu bildirilmektedir.

Çizelge 4.2. Avrupadaki BTV salgınları, 1998-2005 (Saegerman ve ark., 2008).

Ülke	İlk salgının görüldüğü yıl	BTV serotipleri	Temel Şüphelenilen veya tanımlanan vektör
Arnavutluk	2002	9	<i>Culicoides obsoletus</i> , <i>C. pulicaris</i>
Bosna-Hersek	2002	9	ND
Bulgaristan	1999	9	<i>C. obsoletus</i> , <i>C. pulicaris</i>
Hırvatistan	2001	9, 16	<i>C. obsoletus</i> , <i>C. scoticus</i>
Kıbrıs	2003	16	<i>C. imicola</i> , <i>C. obsoletus</i>
Eski Makedonya Cumhuriyeti-Yugoslavya	2001	9	ND
Fransa (Korsika)	2000	2, 4, 16‡	<i>C. imicola</i> , <i>C. pulicaris</i> , <i>C. obsoletus</i>
Yunanistan	1998	1, 4, 9, 16	<i>C. imicola</i> , <i>C. obsoletus</i>
İtalya	2000	1, 2, 4, 9, 16	<i>C. imicola</i> , <i>C. obsoletus</i> , <i>C. pulicaris</i>
Kosova	2001	9	ND
Karadağ	2001	9	ND
Portekiz	2004	2,§ 4	<i>C. imicola</i> , <i>C. obsoletus</i> , <i>C. pulicaris</i>
Sırbistan	2001	9	ND
İspanya	2000	2	<i>C. imicola</i> , <i>C. obsoletus</i> , <i>C. pulicaris</i>
Türkiye	1998	4, 9, 16	<i>C. imicola</i> , <i>C. obsoletus</i> , <i>C. pulicaris</i>

\*BTV, Mavidil virusu; ND, Kayıtlı veri yok.

‡Yetersiz derecede attenüe edilmiş aşı suşu.

§Bu suş Onderstepoort BTV-2 canlı aşı suşundan ayırt edilemez.

Almanya ve Belçika'da yabani çift tırnaklılarda Mavidil Virus (BTV) antikörlerine yönelik araştırmalar yapılmıştır. Almanya'daki araştırmalarda, BTV seroprevalans oranının kırmızı geyiklerde %0.09, Karacalarda %5.7 ve muflonlarda %4.9 olduğu

bildirilmektedir. İspanya’da yapılan bir araştırma ile de BTV’nin yabancı çift tırnaklılardaki varlığı ispatlanmıştır (Ruiz-Fons ve ark., 2008). Bu bağlamda Kıbrıs adasındaki yabancı çift tırnaklılara bakıldığında çoğunluğu Baf ormanlarında olmak üzere Kıbrıs Adasında 2003-2004 yılları arasında gerçekleştirilen proje kapsamında toplam 3000 adet Muflon bulunduğu bilinmektedir. Lefke bölgesinden Yeşilirmak bölgesine kadar olan ara bölgede ise yaklaşık 300 adet muflon yaşadığı yapılan proje neticesinde kayıt altına alınmıştır (Anonim, 2009d). Muflonlar mevsime göre yaşam alanlarını değiştirmektedirler. Kış aylarında genellikle alçak bölgeleri (Lefke-Yeşilirmak arası) yaz aylarında ise daha serin olan yüksek dağlık bölgeleri (Trodos dağları) tercih etmektedirler (Gibbs ve ark., 1979). Muflonların yaşam alanları Şekil 4.4’de belirtilmiştir.



Şekil 4.4. Muflonların yaşam alanları (Anonim, 2010c).

Muflonların yaşam alanları insan ve evcil hayvan hareketlerine yasaklı ve askeri kontrol altında bulunan bir bölgedir. Bu nedenle muflonlar ile evcil çift tırnaklı hayvanlar arasında herhangi bir temas bulunmamaktadır. Ayrıca Projenin

yürütüldüğü dönemde hiçbir BTV şüphesine rastlanmamıştır (Anonim, 2009d). Bunun yanında virusun yabani çift tırnaklılarda persiste kalmasının mümkün olmadığı çünkü bu hayvanların az sayıda olduğu ve çoğunlukla Trodos dağlarında bulunduğu bildirilmektedir (Gibbs ve ark., 1979). Ancak, Güney İspanya'da BTV-4'ün ilk kez iki Muflondan alınan doku örneklerinde tespit edildiği bildirilmiştir (Rodriguez-Sanchez ve ark., 2010).

Bunlara ilişkin olarak, BTV ile enfekte olan vektörlerin, rüzgar ile uzak mesafelere taşınabildiği ve taşındığı bölgede veya o bölgeye yakın yerlerde duyarlı çiftlik hayvanlarının bulunmasının mavidil salgını için potansiyel bir risk oluşturduğu belirtilmektedir (Gloster ve ark., 2007). Eğer hastalık yabani hayvanlar ile evcil hayvanlar arasında bulaşmaya başlarsa, yabani hayattaki hastalıklarla ilgili araştırmaların etkili hastalık kontrol programları hazırlamak için önemli bir araç haline geleceği belirtilmektedir. Dolayısıyla yabani hayattaki hayvanların BTV'nin taşıyıcısı konumunda olabilme riski ve epidemiyolojik faktörler araştırılması gerekmektedir (Ruiz-Fons ve ark., 2008).

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mavidil enfeksiyonunun K.K.T.C.'deki durumunu tespit amacıyla sığırlarda yapılan bu çalışmada,

- Araştırma kapsamında örneklenen hayvanların hiç birisinde Mavidil virusuna özgül serokonversiyonun tespit edilemediği,
- Araştırmanın yürütüldüğü çiftliklerde etkili bir vektör mücadelesi yapılmasının enfeksiyonun yayılmasını önlemede etkili olabileceği sonuçlarına varıldı.

Çalışmadan elde edilen bu sonuçlar ışığında,

- Mavidil enfeksiyonunun K.K.T.C.'deki durumunun daha net verilerle ortaya konulabilmesi için ada genelinde değişik bölgelerde yetiştirilen hayvanlardan daha çok sayıda örnek sağlanması,
- ELISA sonuçlarının, Hücre kültürüne adapte edilmiş BTV serotipleri kullanılarak Virus Nötralizasyon testi ile doğrulanması,
- Daha yaşlı sığır ve küçük ruminant türlerinin de çalışmaya dahil edilerek BTV'ye yönelik daha detaylı bilimsel bir araştırma yürütülmesi,
- Yabani hayvanlardaki hastalığın taşıyıcısı olabilme ihtimalleri göz önünde bulundurularak buna yönelik bilimsel çalışmaların yürütülmesi,
- Özellikle sokucu sineklerin yaşam alanları tespit edilerek bu bölgelere kurulacak ışık tuzakları ile yakalanacak sineklerden BTV serotiplerinin tespitine çalışılması önerilmektedir.

## ÖZET

### **Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde (K.K.T.C.'de) Mavidil Virus (BTV) Enfeksiyonunun Seroepidemiolojisi**

K.K.T.C.'de ilk kez yapılan bu araştırmada Mavidil enfeksiyonunun K.K.T.C.'deki durumunun yakın geçmiş ve günümüzdeki durumunun serolojik olarak tespit edilmesi amaçlandı.

Araştırma için Lefkoşa bölgesinde bulunan sığır çiftliklerinden seçilen 200 baş sığırdan haziran ayında kan serum örnekleri toplanmıştır. Ayrıca K.K.T.C.'deki özel bir çiftliğin süt sığırcılığı işletmesinde bulunan 3-8 aylık 25 baş sığırdan bir "Takip Sürüsü" oluşturulmuş ve Ocak-Haziran ayları boyunca bu sığırlardan kan serumu örnekleri toplandı. Kan serumu örneklerinin ELISA ile testi sonrasında, örneklerin tamamı Mavidil virus grup spesifik antikorları yönünden negatif bulundu.

Araştırmanın sonucunda, her ne kadar en azından son 2 yılda adada Mavidil virus enfeksiyonunun varlığı yönünde bir tespit bulunmasa da, adanın coğrafik konumu ve Mavidil virus enfeksiyonunun son yıllarda Avrupa'daki epidemiyolojik verileri dikkate alınarak, Mavidil enfeksiyonu ile mücadelede koruma ve kontrol yöntemlerinin gündemde tutulması gereği vurgulanmıştır. Bu bağlamda, uluslararası canlı hayvan ticaretinde önemli bir hastalık olan Mavidil için "Acil Eylem Planı" ve "Eradikasyon Planı" projelerinin hazırlanmasının gerekliliği vurgulanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Mavidil, Serotip, ELISA, K.K.T.C.

## SUMMARY

### **Seropidemiology of Bluetongue Virus (BTV) Infection In The Turkish Republic of Northern Cyprus (TRNC).**

This research has been done in TRNC for the first time. The aim of this study is seroepidemiologic investigation of recent and/or current Bluetongue Virus infections.

In this study, 200 serum samples were taken from cattles, which are breded in different farms, in June 2009 and were tested using commercial ELISA. In addition, a “Sentinel Herd” was constituted from 25 cattles, which are 3 to 8 month old, in the private dairy farm. Twentyfive serum samples were taken monthly from this animals during six months from January to June 2009 and samples taken were assayed again using ELISA. A total of 350 tests were carried out, however, no BTV antibody was detectable after ELISA.

In conclusion, prevention and control programmes are emphasized for the controversy of Bluetongue infection in TRNC. Since Bluetongue infection is important for the international trading of livestock. It is also emphasized that vaccination based eradication programmes must be prepared and carried out to prevent spilling over Bluetongue infection in TRNC.

**Key Words:** Bluetongue, Serotype, ELISA, TRNC

## KAYNAKLAR

- ANONIM, 2004. Cyprus 2004 Annual Report. World Animal Health.  
Erişimi: [[ftp://ftp.oie.int/SAM/2004/CYP\\_A.pdf](ftp://ftp.oie.int/SAM/2004/CYP_A.pdf)] Erişim Tarihi: 30.1.2010
- ANONIM, 2009a. Lefkoşa Veteriner Dairesi, Viroloji laboratuvarı bölüm şefi Veteriner Hekim Olgun Serden ile yapılan görüşme.
- ANONIM, 2009b. K.K.T.C. Tarım Bakanlığı, Veteriner Dairesi, Viroloji Laboratuvarı Arşiv Kayıtları.
- ANONIM, 2009c. K.K.T.C. Veteriner Dairesi Müdürlüğü Yıllık Raporları, 2000-2008.
- ANONIM, 2009d. K.K.T.C. Veteriner Dairesi Müdürlüğü Arşiv Kayıtları.
- ANONIM, 2010a. Turkey/Bluetongue Multiannual Animal Disease Status Between 1996-2003. World Animal Health. Erişim:  
[[http://www.oie.int/hs2/sit\\_pays\\_mald\\_pl.asp?c\\_pays=190&c\\_mald=10](http://www.oie.int/hs2/sit_pays_mald_pl.asp?c_pays=190&c_mald=10)]  
Erişim Tarihi: 30.1.2010
- ANONIM, 2010b. K.K.T.C Şehirler Arası Mesafeler. Erişim:  
[[http://www.loadtr.com/397839-KKTC\\_haritasi\\_.htm](http://www.loadtr.com/397839-KKTC_haritasi_.htm)] Erişim Tarihi: 05.02.2010
- ANONIM, 2010c. Kıbrıs Fiziki haritası. Erişim: [ <http://www.haritaburada.com/kibris-adasi-haritalari/kibris-adasi-fiziki-haritasi-a4-boyutunda>] Erişim Tarihi: 05.02.2010
- ANONIM, 2010d. K.K.T.C.'nin bölgeleri. Erişim: [[www.tclefkosabe-em.com/\\_images/kktc2.jpg](http://www.tclefkosabe-em.com/_images/kktc2.jpg)] Erişim Tarihi: 05. 02. 2010
- ANONIM, 2010e. K.K.T.C. Meteoroloji Dairesi Web sitesi. Erişim:  
[<http://kktcmeteor.org/genel/genelHava.aspx>] Erişim Tarihi: 05.02.2010
- ANONIM, 2010f. K.K.T.C. Dış İşleri Bakanlığı, Tanıtım Dairesi Web sitesi. Erişim:  
[<http://www.trncinfo.com/TANITMADAIRESI/2002/TURKCE/KKTCHAKKINDA/genelbilgiler.htm>] Erişim Tarihi: 05.02.2010
- BARROS, S.C., RAMOS, F., LUI'S, T.M., VAZ, A., DUARTE, M., HENRIQUES, M., CRUZ, B., FEVEREIRO, M., 2007. Molecular epidemiology of bluetongue virus in Portugal during 2004–2006 outbreak. *Veterinary Microbiology* **124**: 25-34.
- BATTEN, C.A., BACHANEK-BANKOWSKA, K., BIN-TARIF, A., KGOSANA, L., SWAIN, A.J., CORTEYN, M., DARPEL, K., MELLOR, P.S., ELLIOTT, H.G., OURA, C.A.L., 2008. Bluetongue virus: European community inter-laboratory comparison tests to evaluate ELISA and RT-PCR detection methods. *Veterinary Microbiology* **129**: 80-88.
- BREARD, E., HAMBLIN, C., HAMMOUNI, S., SAILLEAU, C., DAUPHIN, G., ZIENTARA, S., 2004. The epidemiology and diagnosis of bluetongue with particular reference to corsica. *Research In Veterinary Science* **77**: 1-8

- BREARD, E., SAILLEAU, C., NOMIKOU, K., HAMBLIN, C., MERTENS, P.C., MELLOR, P.S., HARRAK, M.E., ZIENTARA, S., 2007. Molecular epidemiology of bluetongue virus serotype 4 isolated in the mediterranean basin between 1979 and 2004. *Virus Research* **125**: 191-197.
- DUNCHEYNE, E., DE DEKENS, R., BECU, S., CODINA, B. NOMIKOU, K., MANGANA-VOUGIAKI, O., GEORGIEV, G., PURSE, B.V., HENDICKX, G., 2007. Qualifying the wind dispersal of culicoides species in Greece and Bulgaria. *Geospatial Health* **1 (2)**: 177-189.
- ERTÜRK, A., TATAR, N., KABAKLI, O., INCOĞLU, S., CİZMECİ, S.G., BARUT, F.M., 2004. The current situation of bluetongue in Turkey. *Vet. Ital.*, **40**: 137-140.
- FORZAN, M., MARSH, M., ROY, P., 2007. Bluetongue virus entry into cells. *J. Virol* Vol. **81(9)**: 4819-4827.
- GIBBS, E.P.J., HERNIMAN, K.A.J., PEDGLEY, D.E., TUCKER, M.R., 1979. Possible origin of the bluetongue epidemic in Cyprus, August 1977. *J. Hyg.* **83**: 547-555.
- GLOSTER, J., MELLOR, P. S., BURGİN, L., SANDERS, C., CARPENTER, S., 2007. Will bluetongue come on the wind to the United Kingdom in 2007?. *Veterinary Record* **160**: 422-426.
- HASSAN, S. S., ROY, P., 1999. Expression and functional caharacterization of bluetongue virus VP2 protein: Role in cell entry. *Jornal of Virology* Vol.73, No.12, s. 9832-9842.
- HASSAN, S.H., WIRBLICH, C., FROZAN, M., ROY, P., 2001. Expression and Functional Characterization of Bluetongue Virus VP5 Protein: Role in Cellular Permeabilization. *Journal of Virology*, Vol. 75, No. 18, p. 8356–8367.
- MELLOR, P.S., WITMANN, E.J., 2002. Bluetongue virus in the Mediterranean Basin 1998-2001. *The Veterinary Journal* **164**: 20-37.
- MELLOR, P.S., CARPENTER, S., HARRUP, L., BAYLIS, M., MERTENS, P.P.C., 2008. Bluetongue in Europe and the Mediterranean Basin: History of occurrence prior to 2006. *Preventive Veterinary Medicine* **87**: 4–20.
- MENZIES, F.D., MC CULLOUGH, S.J., MC KEOWN, I.M., FORSTER, J.L., JESS, S., BATTEN, C., MURCHIE, A.K., GLOSTER, J., FALLOWS, J.G., PELGRIM, W., MELLOR, P.S., OURA, C.A.L., 2008. Evidence for transplacental and contact transmission of bluetongue virus in cattle. *Veterinary Record* **163**: 203-209.
- MONACO, F., CAMMA, C., SERINI, S., SAVINI, G., 2006. Differentiation between field and vaccine strain of bluetongue virus serotype 16. *Veterinary Microbiology* **116**: 45-52.
- NIKOLAKAKI, S.V., NOMIKOU, K., KOUMBATI, M., MANGANA, O., PAPANASTASSOPOULOU, M., MERTENS, P.P.C., PAPADOPOULOS, C., 2005. Molecular analysis of the NS3/NS3a gene of bluetongue virus isolates from the 1979 and 1998–2001 epizootics in greece and their segregation into two distinct groups. *Virus Research* **114**: 6-14.

- OFFICE INTERNATIONAL DES EPIZOOTIES (OIE). *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, OIE Standarts Comission (Eds.), 6th Edition, 2008, Vol. 1, Chapter 2.1.3. Bluetongue, p.:158-174.*
- OHASHI, S., YOSHIDA, K., YANASE, T., KATO, T., TSUDA, T., 2004. Simultaneous detection of bovine arboviruses using single-tube multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction. *Journal of Virological Methods* **120**: 79-85.
- OWENS, R.J., C. LIMN, P. ROY, 2004. Role of an arbovirus nonstructural protein in cellular pathogenesis and virus release. *Journal Of Virology* Vol. 78, No.12, s.: 6649-6656.
- ÖZKUL, A., BOZOĞLU, F., ERTÜRK, A., 2008. Türkiye’de Mavidil virus moleküler epidemiyolojisi ve profilaktik yaklaşımlar: farklı inaktivasyon yöntemlerinin kapsit proteinleri üzerine etkisi. *Tubitak, Tovag, s.:105-241.*
- PAWESKA, J. T., 2005. Bluetongue, Kahn, C.M. (Ed.), *The Merck Veterinary Manual, 9th Edition, Meck and Co., INC, USA, p.: 590-593.*
- POLYDOROU, K., 1978. The 1977 Outbreak of Bluetongue in cyprus. *Trop. Anim. Hlth Prod.* **10**: 229-232.
- PORTGIETER, A.C., MONACO, F., MANGANA, O., NOMIKOU, K., YADIN, H., SAVINI, G., 2005. Vp2-segment sequence analysis of some isolates of bluetongue virus recovered in the mediterenean basin during the 1998-2003 outbreak. *J. Vet. Med.* **B52**: 372-379
- PURSE, B.V., MELLOR, P.S., ROGERS, D.J., SAMUEL, A.R., MERTENS, P.P.C., BAYLIS, M., 2005. Climate change and the recent emergence of bluetongue in Europe. *Nature Reviews Microbiology* **3**: 171-181.
- RODRIGUEZ-SANCHEZ, B., IGLESIAS-MARTIN, I., MARTINEZ-AVELES, M., SANCHEZ-VIZCAINO, J.M., 2008. Orbiviruses in the Mediterranean basin: updated epidemiological situation of Bluetongue and new methods for the detection of BTV serotype 4. *Transbound Emerg Dis.* **55 (5-6)**: 205-214.
- RODRIGUEZ-SANCHEZ, B., SANCHEZ-CORDON, P. J., MOLINA, V., RISALDE, A. M., PEREZ DE DIEGO, A. C., GOMEZ-VILLAMANDOS, J. C., SANCHEZ-VIZCAINO, J.M., 2010. Detection of blurtongue serotype 4 in Mouflons (ovis aries musimon) from Sapin. *Veterinary Microbiology* **141 (1-2)**: 164-167.
- RUIZ-FONS, F., REYES-GARCIA, A. R., ALCAIDE, V., GORTAZAR, C., 2008. Spatial and Temporal Evolution of Bluetongue virus in Wild Ruminants, Spain. *Emerging Infectious Diseases* Vol 14, No. 6, s.: 951-953.
- SAEGERMAN, C., BERKVEN, D., MELLOR, P.S., 2008. Bluetongue Epidemiology in the European Union. *Emerg Infect Dis.* **14 (4)**: 539-544.
- SAVANI, G., HAMERS, C., CONTE, A., MIGLIACCIA, P., BONFINI, B., TEODORI, L., DI VENTURA, M., HUDELET, P., SCHUMACHER, C., CAPORALE, V., 2009. Assesment of efficiency of bivalent BTV-2 and BTV-4 inactivated vaccine by vaccination and challenge in cattle. *Vetrinary Microbiology* **133**: 1-8.

- SAVINI, G., MACLACHLAN, N.J., SANCHEZ-VIZCAINOC, J.M., ZIENTARA, S., 2008. Vaccines against bluetongue in Europe. *CIMID* **31**: 101-120.
- SCHWARTZ-CORNIL, S., MERTENS, P.P.C., CONTRERAS, V., HEMATI, B., PASCALE, F., BRÉARD, E., MELLOR, P.S., MACLACHLAN, N.J., ZIENTARA, S., 2008. Bluetongue Virus: Virology, pathogenesis and immunity. *Vet. Res.* 39-46.
- VANDENBUSSCHE, F., VANBINST, T., VANDEMEULEBROUCKE, E., GORIS, N., SAILLEAU, C., ZIENTARA, S., DE CLERCQ, K., 2008. Effect of pooling and multiplexing on the detection of Bluetongue virus RNA by real-time RT-PCR. *Journal of Virological Methods* **152**: 13-17.
- VELLEMA, P., 2008. Bluetongue in sheep: Question marks on bluetongue virus serotype 8 in Europe. *Small Ruminant Research* **76**: 141-148.
- WILSON, A., DARPEL, K., MELLOR, P.S., 2008. Where does bluetongue virus sleep in the winter? *Plos Biology* Vol.6, Issue 8, s.: 1612-1616.

**EKLER****EK 1: Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı**


**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR ÖRNEĞİ**

**TOPLANTI TARİHİ** :28/01/2009  
**TOPLANTI NO** :2009-35  
**DOSYA NO** :2009-115  
**KARAR NO** :2009-35-159

Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.İbrahim Burgu'nun araştırma yürütücüsü olduğu ve Ayşe Gözen Barbaros'un ortak çalışmaları olan "Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde Mavdil Virus Enfeksiyonunun Seroepidemiolojisi ve Olası Virus Serotiplerinin Araştırılması" başlıklı çalışmaları Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunda incelenmiş, yapılan inceleme sonucunda çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine göre uygun bulunarak onaylanmasına, katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

**ASLININ AYNIDIR**  
**28/01/2009**

Prof.Dr.Hakan YARDIMCI  
Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel  
Etik Kurulu Başkanı



## ÖZGEÇMİŞ

### I. Bireysel Bilgiler

Adı: Ayşe Gözen  
Soyadı: BARBAROS  
Doğum Yeri: Lefkoşa  
Doğum Tarihi: 6.12.1983  
Medeni Durumu: Bekar  
Uyruğu: K.K.T.C

### II. İletişim Bilgileri:

Lefkoşa Veteriner Dairesi,  
Dr. Fazıl Küçük Bulvarı,  
Lefkoşa-K.K.T.C (Mersin 10 Turkey)  
Tel: +90 (392) 225 35 51  
Fax: +90 (392) 225 35 36  
e-mail: [agbarbaros@gmail.com](mailto:agbarbaros@gmail.com)

### III. Eğitimi:

2005, Veteriner Fakültesi, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye  
2000, Türk Marif Koleji, Lefkoşa, K.K.T.C.  
1997, Bayraktar Türk Marif Koleji, Lefkoşa, K.K.T.C.  
1994, Şehit Tuncer İlkokulu, Lefkoşa, K.K.T.C.  
Yabancı Dili: İngilizce

### IV. Mesleki Deneyimi:

Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde Tarım Bakanlığı bünyesinde bulunan Veteriner Dairesi'nde 2006 yılında Veteriner Hekim olarak göreve başladım. Dairenin "Hayvan Tanımlama ve Kayıt Sistemi" bölümünde yaklaşık bir buçuk yıl görevlendirildikten sonra 2007 yılının Eylül ayında daire

bünyesinde bulunan “Halk Sağlığı ve Gıda Denetim” ile “Gıda Laboratuvarı” bölümlerinde yaklaşık iki yıl boyunca hem laboratuvarda hem de dış görevlerde mesleğimi icra ettim. Ayrıca 2007-2008 Eğitim-Öğretim dönemi içerisinde Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim dalında Yüksek Lisans eğitimine başladım. Daha sonra 2009 yılı Aralık ayında Veteriner Dairesi bünyesindeki Viroloji Laboratuvarında görevlendirildim. Lefkoşa Veteriner Dairesinde halen Veteriner Hekim olarak çalışmaktayım.

## **V. Bilimsel Etkinlikleri**

2008, Seminer, “Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti’nde Son 10 Yılda Ruminant Türlerinde Tesbit Edilen Viral Hastalıklara Genel Bakış”, Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Ankara, Türkiye.

2005, Panelist, “Çiftlikten Sofraya Gıda Hijyeninde Patojenlerin Bulaşma Kaynakları ve Semptomları”, Yedinci Uluslararası Veteriner Öğrencileri Bilimsel Araştırma Kongresi, 12-14 Mayıs 2005, İstanbul, Türkiye.

## **VI. Diğer Bilgiler**

Kongre; 14’üncü Uluslararası Viroloji Kongresi, 10-15 Ağustos 2008, İstanbul, Türkiye.

Kurs; “Moleküler Biyoloji Yöntemleri”, TÜBİTAK-MAM, 5-9 Mayıs 2008, Gebze, Türkiye.

Kurs; “Moleküler Genetik Teknikleri: Yönlendirilmiş Mutasyon ve DNA Protein Uygulamaları”, TÜBİTAK-MAM, 14-18 Nisan 2008, Gebze, Türkiye.

Kurs; “Sivil Toplum Güçlendirme ve Sivil Toplum Örgütlerini Anlama”, 16-24 Şubat 2007, The Management Centre, Lefkoşa, K.K.T.C.

Kurs; “Proje Yönetimi”, 23-31 Mart 2007, The Management Centre, Lefkoşa, K.K.T.C.

Kurs; “Bilgisayar Ofis Uygulamaları”, 3 Ekim- 14 Kasım 2006, The Management Center, Lefkoşa, K.K.T.C.

Kurs; “Büro Yönetimi ve Etkin Sekreterlik”, 27 Eylül-27 Kasım 2006, The Management Centre, Lefkoşa, K.K.T.C.

K.K.T.C. Tarım Bakanlığı Veteriner Dairesi bünyesinde 2006 yılından bugüne kadar geçen süreçte gerçekleştirilen tüm hizmet içi eğitim, kurs ve seminerler.