

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

138265

**KUZEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİNDEKİ SIĞIRLARDA
MAVİDİL (BT), IBR, PI-3, EBL VE BVD ENFEKSİYONLARININ
SEROPREVALANSI**

**Veteriner Hekim
Yakup YILDIRIM**

**VİROLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

138265

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İbrahim BURGU**

**Y.Ü. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
EĞİTİM ARAŞTIRMA MERKEZİ**

Tez No:

2003-ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

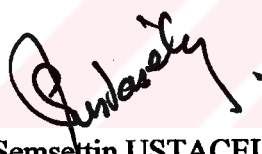
Viroloji Doktora Programı

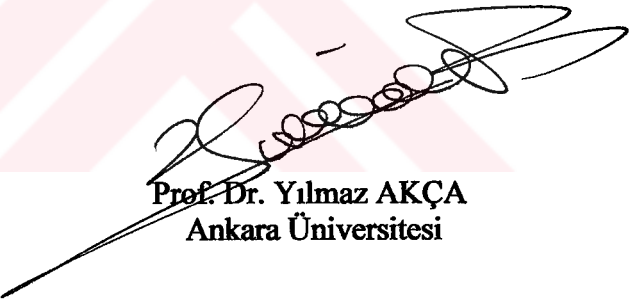
Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

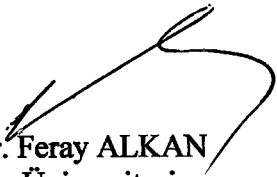
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26 / 12 / 2003


Prof. Dr. İbrahim BURGU
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Şemsettin USTAÇELEBİ
Hacettepe Üniversitesi


Prof. Dr. Yılmaz AKÇA
Ankara Üniversitesi


Prof. Dr. Feray ALKAN
Ankara Üniversitesi


Prof. Dr. Jale ERDEĞER PARACIKOĞLU
Ankara Üniversitesi

ÖNSÖZ

Hayvan yetiştiriciliğinin ana hedeflerinden birisi ekonomik yetiştiriciliktir. Bunun sağlanabilmesinde ırk özelliklerinin iyileştirilmesi, beslenme ve barınaklar ile enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan hastalıklarla mücadele önemli rol oynamaktadır.

Bu çalışmada, Türkiye’de hayvan yetiştiriciliği açısından büyük öneme sahip olan Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinde halk elinde bulunan sığırlarda IBR, BVD, mavidil (Bluetongue, BT), PI-3, ve EBL enfeksiyonlarının seroprevalansı araştırılmıştır ve elde edilen verilerin ışığında hastalıkların kontrol ve eradikasyonuna ilgili öneriler ortaya konulmuştur.

Çalışmamda yardımlarını esirgemeyen ve Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı’nın tüm olanaklarından faydalanmamı sağlayan Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. İbrahim BURGU’ya, çalışmamın tüm aşamalarında yardım ve desteklerini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Yılmaz AKÇA, Sayın Prof. Dr. Feray ALKAN ve Sayın Prof. Dr. Aykut ÖZKUL’a, olumlu yönlendirmesi ile katkı sağlayan tez izleme komitesi üyesi Prof. Dr. Jale ERDEĞER PARACIKOĞLU’na, çalışmamda yardımını gördüğüm Dr. Seval BİLGE DAĞALP ve çalışmam süresince birlikte görev yaptığım Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, bu çalışma için materyal toplanmasında yardımcı olan en başta Dr. Biray OKUMUŞ olmak üzere Erzurum Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Çalışanlarına, Doç. Dr. Salih OTLU’ya ve tez çalışmam boyunca benden sabrını ve desteğini esirgemeyen aileme teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	v
Çizelgeler	vi
Şekiller	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Enfeksiyonlar Hakkında Genel Bilgiler	1
1.1.1. Infectious Bovine Rhinotracheitis-Infectious Pustuler Vulvovaginitis	1
1.1.2. Bovine Viral Diarrhea	9
1.1.3. Mavidil	15
1.1.4. Parainfluenza-3	20
1.1.5. Bovine Leukosis	26
1.1.6. Tezin Amacı	35
2. GEREÇ ve YÖNTEM	36
2.1. Gereç	36
2.1.1. Örneklenen Hayvanlar	36
2.1.2. Serum Örnekleri	36
2.1.3. Viruslar	37
2.1.4. Dana Serumu	37
2.1.5. Hücre Kültürü	37
2.1.6. Agar Jel Immunodiffüzyon (AGID) test Kiti	37
2.2. Yöntem	38
2.2.1. Virusların Üretilmesi	38
2.2.2. Virusların Mikrotitrasyon Yöntemi ile Enfeksiyözite Güçlerinin Belirlenmesi	38
2.2.3. Serolojik Testler	39
2.2.3.1. Serum Nötralizasyon Testi	39
2.2.3.2. Pozitif Serumların Serum Nötralizasyon (SN ₅₀) Değerinin Mikronötralizasyon Yöntemi ile Saptanması	40
2.2.3.3. Agar Jel Immunodiffüzyon Testi (AGID)	40
2.2.4. İstatistiksel Değerlendirme	41
3. BULGULAR	42
3.1. Virusların Üretilmesi	42
3.2. Virusların Enfeksiyözite Güçleri	42
3.3. Serum Nötralizasyon Testi Sonuçları	42
3.4. Agar Jel Immunodiffüzyon Testi (AGID) Sonuçları	43
3.5. Pozitif Serumlarda Antikor Titresi (SN ₅₀) Sonuçları	44
3.6. İstatistik Analiz	53
4. TARTIŞMA	54
5. SONUÇ	62
ÖZET	63
SUMMARY	64
KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ab	Antikor
AGID	Agar Gel İmmuno Diffüzyon
AH	Arthrogryposis-Hydranencephaly
BHK	Baby Hamster Kidney
BHV-1	Bovine Herpes Virus 1
BLV	Bovine Leukemia Virus
BT	Bluetongue
BTv	Bluetongue Virus
BVD	Bovine Viral Diarrhoea
BVDV	Bovine Viral Diarrhoea Virus
°C	Santigrat derece
CF	Complement Fixation
CO ₂	Karbondioksit
CPE	Sitopatik etki
DIF	Direkt İmmunfloresan
DKID ₅₀	Doku kültürü infeksiyöz doz 50
DNA	Deoksiribonükleik asit
EBL	Enzootik Sığır Löykozu
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
gp	Glikoprotein
HA	Hemaglutinasyon Testi
HI	Hemaglutinasyon İnhibisyon
IF	İmmunfloresan
IBR/IPV	Infectious Bovine Rhinotracheitis/Infectious Pustular Vulvovaginitis
IFAT	İndirek Floresan Antikor Tekniği
Ig	İmmünglobulin
kb	Kilobase
MD	Mucosal Disease
MDBK	Madin Darby Bovine Kidney
MEM	Minimum Essential Medium
ml	Mililitre
NADL	National Animal Disease Laboratory
nm	Nanometre
NPLA	Neutralisation Peroxidase-Linked Antibody Assay
PBS	Phosphate Buffered Saline
PCR	Polymerase Chain Reaction
PI-3	Parainfluenza-3
PIV-3	Parainfluenza Virus-3
PK	Pig Kidney
RK	Rabbit Kidney
RNA	Ribonükleik asit
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SN	Serum nötralizasyon
VERO	African Green Monkey Kidney

ÇİZELGELER

	Sayfa No
Çizelge 2.1. Toplanan materyallerin illere göre dağılımı.	36
Çizelge 3.1. Kullanılan virusların DKID ₅₀ değerleri.	42
Çizelge 3.2. Materyal sağlanan illere göre IBR, BT, PI-3, BVD ve EBL enfeksiyonlarının seropozitiflik oranları.	43
Çizelge 3.3. PI-3 virusuna spesifik antikor içeren kan serumu örneklerinin SN ₅₀ değerleri.	45
Çizelge 3.4. BVD virusuna spesifik antikor içeren kan serumu örneklerinin SN ₅₀ değerleri.	46
Çizelge 3.5. BT virusuna spesifik antikor içeren kan serumu örneklerinin SN ₅₀ değerleri.	47
Çizelge 3.6. IBR virusuna spesifik antikor içeren kan serumu örneklerinin SN ₅₀ değerleri.	48
Çizelge 3.7. En az iki virusa karşı antikor taşıyan hayvanların ait oldukları illere dağılımı.	50
Çizelge 3.8. En az üç virusa karşı antikor taşıyan hayvanların ait oldukları illere dağılımı.	51
Çizelge 3.9. En az dört virusa karşı antikor taşıyan hayvanların ait oldukları illere dağılımı.	52

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 3.1. Materyal sağlanan illere göre IBR, BT, PI-3, BVD ve EBL enfeksiyonlarının seropozitiflik oranları.

44

Şekil 3.2. Kontrol edilen hayvanlarda çoklu enfeksiyon oranları.

49



1. GİRİŞ

Enfeksiyon etkenleri içinde yer alan virusların yol açtığı hastalıklar, verim özelliklerinde azalma, sağaltım için medikal girdiler, mortalite vb. nedenlerle önemli ekonomik kayıplara neden olabilmektedir. Ayrıca sınırların genişlediği bugünkü dünya ticareti ve Avrupa Birliğine giriş yolundaki çalışmalarda Türkiye’de bazı viral hastalıklar ile ilgili kontrol ve eradikasyon programlarının oluşturulmasını gerekli kılmaktadır.

Türkiye’de IBR/IPV, BVD, BT, PI-3 ve EBL enfeksiyonlarının varlığı/oranı konusunda yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda daha çok kamuya ait işletmelerde bulunan sığırlardan sağlanan materyaller kullanılmıştır. Bu araştırmada ise, daha önce yapılan çalışmalarda materyal sağlanmamış ya da sınırlı düzeyde örneklenmiş Kuzeydoğu Anadolu Bölgesindeki bazı illerde bulunan, özel sektöre ait bir organize sığır yetiştiriciliği işletmesi ile aile işletmesi olarak tanımlanan işletmelerdeki 1 yaşından büyük sığırlar örneklenmiş ve IBR/IPV, BVD, BT, PI-3 ve EBL virus enfeksiyonlarının varlığı araştırılmıştır. Elde edilen veriler ile bu bölgede söz konusu enfeksiyonların durumu ortaya konulmuş ve veriler daha önce yapılan çalışmalar ile beraber değerlendirilerek hastalıkların kontrol ve eradikasyonuna yönelik önerilerde bulunulmuştur.

1.1. Enfeksiyonlar Hakkında Genel Bilgiler

1.1.1. Infectious Bovine Rhinotracheitis-Infectious Pustuler Vulvovaginitis (IBR/IPV)

Bovine herpesvirus-1 (BHV-1) üst solunum yolu (IBR) ve genital kanala (IPV/IBP) lokalize olmakla birlikte birçok organ sisteminde enfeksiyona neden olur. Ayrıca yeni doğan buzağılarda generalize bir hastalık tablosu oluşturabilir (Fenner ve ark.,1987).

Virusun oluşturduğu klinik tablolar sonucunda ergin hayvanlarda oluşan ağırlık kaybı, sđt veriminde azalma, abortlar, embriyonal ve fđtal ۆlđmler; genđ hayvanlarda yemden yararlanma gđcđnđn azalması ve ۆlđmler enfeksiyona bağlı ekonomik kayıpların temelini oluşturmaktadır (Okazaki ve ark., 1986; Fenner ve ark.,1987; Xia ve ark., 1995).

BHV-1 diğer herpes viruslarda olduğu gibi, primer enfeksiyonun ardından bۆlgesel ganglion hđcrelerinde latent olarak kalabilmekte ve çeşitli stres faktۆrleri (gebelik, laktasyon, transport gibi) ile kortikosteroid uygulamaları sonucunda reaktive olarak klinik belirti gۆstererek ya da gۆstermeksizin saılabilmektedir (Whyler ve ark.,1989; Ackermann ve ark., 1990; Xia ve ark., 1995; Noordegraaf ve ark., 2000).

Etken morfolojik ve fizikokimyasal ۆzellikleri bakımından *Herpesvirus* familyasının Alfaherpesvirinae alt familyası içinde Bovine Herpesvirus-1 (BHV-1) olarak sınıflandırılmıştır (Armstrong ve ark., 1961; Fenner ve ark., 1987). Genom analizi ve viral polipeptit kalıpları temel alınarak yapılan çalışmalar sonucunda BHV-1 in 1, 2a, 2b, 3a ve 3b olmak ۆzere 5 alttipi klasifiye edilmiştir (Whyler ve ark., 1989).

BHV-1, 162 kapsomerden oluşan (White ve Fenner, 1994) ikosohedral bir nۆkleokapsite sahiptir (Whyler ve ark.,1989). Etken ift iplikçikli DNA taşır ve Referenz suş IBR/IPV Colorado'dur (Fenner ve ark., 1987).

BHV-1, sığırların fđtal bۆbrek, deri, akciğer ile koyun ve vizonların fđtal akciğer hđcre kۆltürlerinde ۆretilabilmektedir. Ayrıca devamlı hđcre kۆltürü olarak da Madin Darby Bovine Kidney (MDBK) ve Pig Kidney (PK-15) hđcre kۆltürlerinden yararlanılmaktadır. Virus bu hđcre kۆltürlerinde yuvarlaklaşma ve lizis ile karakterize sitopatolojik effekt (cpe) oluşturarak ۆrer. Deneme hayvanları içerisinde tavşan, hamster ve kokarcalar virusa karşı duyarlıdır (Fenner ve ark.,1987; Straub, 1990).

BHV-1 yaygın olarak tüm bölgelerdeki sığırlar arasında görülür. Birçok vahşi türler seropozitif bulunmuştur ancak fark edilebilir klinik bulgular sığırlarda gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda keçilerin BHV-1 enfeksiyonuna karşı dirençli olmadığı ortaya konulmuştur. Buna bağlı olarak, keçilerde doğal enfeksiyonun varlığından söz edilebilir. Koyunlar da ise BHV-1 antikorları ya çok düşük düzeylerde tespit edilmiş ya da hiç tespit edilememiştir (Brako ve ark., 1984; Straub, 1990).

Enfeksiyon hasta hayvanlarla direkt temas veya enfekte materyaller yoluyla sağlıklı hayvanlara bulaşır. Etken enfekte hayvanların gözyaşı, burun akıntısı, uteroservikal akıntı, sperma, gaita, süt gibi sekret ve ekstremlerinden çevreye yayılmaktadır. Bitgel (1997), Trakya bölgesinde solunum sistemi enfeksiyonu belirtisi gösteren sığırlarda yaptığı çalışmada, topladığı kan (lökosit), burun akıntısı, göz akıntısı ve akciğer örneklerinin %4,2 inde BHV-1 antijeni tespit etmiştir. Ayrıca suni tohumlama merkezlerinde, enfekte boğalara ait spermaların kullanılması sonucunda enfeksiyon, sağlıklı sürülere kolayca bulaşır (Van Oirschot ve ark., 1993; Xia ve ark., 1995).

IBR enfeksiyonu aerosol yol ile de bulaşır. Mars ve ark.'nın (1999) yaptığı çalışmada, BHV-1 ile enfekte buzağılarla birlikte tutulan sağlıklı buzağılarda 3 gün sonra IBR enfeksiyonu oluşmuştur. Bu enfeksiyonun aerosol yol ile bulaşma sonucunda şekillendiği tespit edilmiştir.

Virusun bulaşmasında akut veya latent enfekte evcil veya yabani hayvanlar ile sperma, embriyo transferi ve keneler rol oynar (Miller ve ark., 1989; Miller, 1991). IBR-IPV enfeksiyonunun epidemiyolojisinde latent enfekte hayvanların önemi çok büyüktür. Latent enfekte hayvanlarda virus doğum, nakil, aşılama gibi stres faktörleri ve kortikosteroidlerin uygulanması sonucunda, reaktif olarak klinik belirti göstermeksizin de enfekte hayvanlara ait çeşitli sekret ve ekskretlerle saçılabilir. Ayrıca akut, subklinik ve latent enfekte hayvanlara ait spermalar virusun yayılmasına neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, *Ornithodoros*

coriaceus kenelerinden BHV-1 izolasyonu gerçekleştirilmiştir (Bradley, 1985; Miller ve ark., 1989; Miller, 1991; Van Oirschot ve ark., 1993; Engels ve Ackerman, 1996; Hage ve ark., 1996; Noordegraaf ve ark., 2000).

Türkiye’de IBR-IPV enfeksiyonunun epidemiyolojisine yönelik ilk çalışma Erhan ve ark. (1971) tarafından İnanlı çiftliği ve Karacabey harasında gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar 100 sığıra ait kan örneğinde, serum nötralizasyon testini kullanarak yaptıkları çalışmada BHV-1 spesifik nötralizan antikor oranını %28 olarak tespit etmişlerdir.

Gürtürk ve ark. (1974), Doğu ve Orta Anadolu Bölgelerinden alınan 928 adet sığır kan serumunda BHV-1 virusuna karşı %56,1 oranında nötralizan antikor varlığı saptamışlardır. Burgu ve Akça (1982) nın yaptığı benzer bir çalışmada da Gelemen Devlet Üretme Çiftliğine ait 61 adet kan serumunda %55,73 oranında BHV-1 spesifik nötralizan antikoru tespit edilmiştir.

Burgu ve Akça (1987), 18 ay yaştaki bir sığıra ait burun akıntısı materyalinden Türkiye’de ilk BHV-1 izolasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Bilge (1996) ise mastitisli ineklere ait 96 adet süt örneğinden birinde BHV-1 izolasyonu gerçekleştirmiş ve sütün enfeksiyonun epidemiyolojisinde önemli olabileceğine dikkat çekmiştir.

Ghram ve Minocha (1990), ELISA ve serum nötralizasyon testlerini kullanarak yaptıkları araştırmada BHV-1 pozitifliğini %25,9 olarak tespit etmişlerdir. Renukaradhya ve ark. (1996) da Hindistan’da yaptıkları çalışmada BHV-1 seroprevalansını %50,9 bulmuşlardır. Macaristan’da Tekes ve ark. (1999), küçük ve büyük sığır sürülerinden topladıkları süt ve kan serumlarında ELISA tekniğini kullanarak BHV-1 enfeksiyonunun pozitifliğini araştırmışlar ve büyük sürülerde %64,1 küçük sürülerde ise %13,5-15,7 oranlarında seropozitiflik tespit etmişlerdir.

Biuk-Rudan ve ark. (1999), %60,8 oranında infertilite problemi bulunan 4 farklı çiftlikten topladıkları süt sığırlarına ait serumlarda IBR pozitifliğini %85,8 olarak

bildirmişlerdir. Boelaert ve ark. (2000) da Belçika'da yaptıkları çalışmada BHV-1 seroprevalansını %33-67 oranları arasında tespit etmişlerdir.

Solis-Calderon ve ark. (2003), 35 sürüden topladıkları 564 sığira ait kan serumu örneğinde, serum nötralizasyon testini kullanarak yaptıkları çalışmada %54,4 oranında IBR seropozitifliği tespit etmişlerdir. Sürü düzeyinde pozitifliği ise %97,14 olarak bildirmişlerdir.

Virus vücuda nazal kavite, oropharynx, gözler ya da genital kanaldan girer. Genellikle virus replikasyonunun ilk bölümü vücuda giriş yerindeki epitelyal hücrelerde meydana gelir. Daha sonra kan yoluyla özellikle monositler ve diğer beyaz kan hücreleri vasıtasıyla sinir sistemi, sindirim sistemi, fötüs veya meme gibi hedef organlara yayılır (Engels ve Ackerman, 1996).

BHV-1 enfeksiyonlarında oluşan immun supresyona bağlı olarak organizma sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı duyarlı hale gelir ve bunun sonucunda ciddi bronchopnömoni vakaları meydana gelebilir (Xia ve ark., 1995).

Alfaherpesvirus enfeksiyonlarında, viral DNA'nın birçok kopyası ya episomlar olarak ya da latent olarak, enfekte nöronlarda konakçı hücre kromozomal DNA'ya sınırlı olarak entegre olur (Fenner ve ark., 1987; Noordegraaf ve ark., 2000). Etken lokal enfeksiyon bölgesinde üremenin ardından periferik sisteme girer ve olasılıkla retrograd aksonal taşıma mekanizmasıyla trigeminal ve sakral ganglionlara taşınır (Narita ve ark.1981; Straub, 1990). Virus episomal viral DNA olarak (ki o, mRNA'ya transkripte olabilir) ganglion nöronlarında persiste kalabilir. Tekrarlanan IBR enfeksiyonlarında ise virus ters yoldan hastalığın olduğu nazal mukozanın membranına ya da deriye taşınır (Fenner ve ark., 1987). Diğer muhtemel latentlik bölgelerinin makrofajlar, epitel hücreleri ve olfaktör bulbus veya medulla oblongata gibi bölgeler olabileceği düşünülmektedir (Whyler ve ark.,1989). Alkan ve Burgu (1993) tavşanlarda yaptıkları çalışmada BHV-1'in dexamethazone uygulamasından sonra reaktif olduğunu ve virusun enfekte ettiği epitel ile latent kaldığı ganglion

arasında bir ilişkinin bulunduğunu ortaya koymuşlardır. Yapılan başka bir deneysel araştırmada da (Castrucci ve ark., 1992), BVDV enfeksiyonunun BHV-1 ve BHV-4 enfeksiyonlarının reaktivasyonuna neden olduğu tespit edilmiştir. Bütün BHV-1 suşları, attenüe canlı aşılar, termosensitive ve thymidine kinase negatif mutantlar latentlik oluşturabilir (Whyler ve ark.,1989; Little-Van Den Hurk ve ark., 1990; Engels ve Ackerman, 1996).

BHV-1 enfeksiyonunda genital (IPV, IPB, koital exanem) ve respiratorik (IBR) hastalık tablosu oluşur. Ancak buna ilaveten konjunktivitis, abort (4-7 aylık gebelerde), mastitis, encephalitis, enteritis ve yeni doğanlarda jeneralize bir enfeksiyon tablosu da oluşabilmektedir (Bradley, 1985; Fenner ve ark., 1987; Little-Van Den Hurk ve ark., 1990; Xia ve ark., 1995).

IBR enfeksiyonu dünyada çok yaygın olarak gözlenir ve ekonomik olarak büyük önem taşır. İnkubasyon periyodu 2-4 gün arasındadır (Straub, 1990). Çoğunlukla subklinik olarak seyreden enfeksiyonda morbidite %100'e yakındır. Mortalite ise özellikle komplikasyonlar olduğunda %10'a kadar çıkabilir (Fenner ve ark., 1987).

IPV sütçü sığırlarda çok yaygın olarak görülmektedir. Hasta ineklerde ateş, depresyon, iştahsızlık ve sık olarak vulvada yaralar görülür. İşeme sık ve ağrılıdır. Vulva dudakları şişir ve vestibular mukozada birçok püstül oluşur. Bu püstüller zamanla birleşerek ülserleşmiş bir mukozanın kapladığı fibrinöz pseudomembranı şekillendirirler (Fenner ve ark., 1987). Çabalar ve Akça (1994) fertilite problemleri ineklerde IBR/IPV virusuna karşı nötralizan antikorların oranını % 68,1 olarak bulmuşlardır. Bu sonuç IBR virusunun ineklerde fertilite problemlerinin ortaya çıkmasına sebep olan önemli bir etken olabileceğini ortaya koymaktadır.

Enfeksiyonun teşhisinde direkt olarak antijen tespiti ve virus izolasyonu (VI) ile indirekt teşhis metotları kullanılmaktadır.

Herpesviruslar doğal konakçı türlerinden orijin almış hücre kültürlerinde hızlı bir CPE oluşturarak ürerler (Fenner ve ark., 1987; Burgu ve Akça, 1987). Direkt teşhis amacıyla nazal, oküler ve vaginal swaplar, prepusyal çalkantı sıvısı, sperma, süt örnekleri, epitel lezyonu olduğu durumlarında enfekte bölgelerden alınan kazıntılar kullanılabilir. Hasta hayvanlardan alınan kan örnekleri ile beraber izolasyon materyalleri de laboratuvara gönderilmelidir (Straub, 1990). Oluşan abort vakalarında, aborte fötusun organlarından virus izolasyonu gerçekleştirilebilir (Stubbings ve Cameron, 1981). Virusun direkt teşhisinde virus izolasyonu, dot blot hibridizasyon, PCR (Xia ve ark., 1995), elektron mikroskopi (EM), IF, ELISA ve IP teknikleri kullanılmaktadır (Fenner ve ark., 1987).

Virusun indirekt teşhisi amacıyla serum nötralizasyon (SN) (Brako ve ark., 1984; Bradley, 1985; Castrucci ve ark., 1992), ELISA (Collins ve ark., 1985; Forschner ve Bünger, 1986), Radioimmunoprecipitation (RIP) assay (Collins ve ark., 1985), komplement fiksasyon (CF), pasif HA, immundiffüzyon testleri kullanılır (Straub, 1990).

Herpesvirus enfeksiyonlarında hem humoral hem de selluler immun yanıt oluşur. Humoral immun yanıt BHV-1 enfeksiyonlarının iyileşmesinde büyük rol oynar. Selluler immun yanıt ise daha çok rekurrent enfeksiyonları önlemeye çalışır. Çünkü immun supresyondan dolayı latent BHV-1 enfeksiyonu gelişebilir (Collins ve ark., 1985; Xia ve ark., 1995; Hage ve ark., 1996). Nötralizan antikorlar primer olarak zar glikoproteinlerine yöneliktir ve enfeksiyonun yaklaşık olarak 14.günü maksimum bir titreye ulaşır. Erken nötralizan antikorlar yalnızca komplementin varlığında gösterilebilir (Fenner ve ark., 1987). Nötralizan antikorlar immun korumanın temel silahıdır. Primer enfeksiyonu takiben antikor titreleri tespit edilemeyen düzeylere düşebilir (Okazaki ve ark., 1986; Fenner ve ark., 1987).

Selluler ve humoral immun yanıtların her ikisi de primer enfeksiyonun ardından gelişmesine rağmen, virusun latent olarak enfekte nöronlarda ya da epitel enfeksiyon bölgelerine sensorik sinir yolları ile geçişini önlemede etkisizdirler. Bununla birlikte

tekrarlayan olaylarda epitel bölgede virus yayılımı enfekte hücrelerle sınırlıdır. Bu nedenle tekrarlayan lezyonlar genellikle primer lezyonlardan daha hafif seyirlidir (Fenner ve ark., 1987; Straub, 1990).

Kaashoek ve ark. (1996) yaptıkları deneysel çalışmada, reaktivasyon sonrası oluşan nötralizan antikor yanıtının 4 kat artabileceğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda antikor yanıtı olmaksızın da reaktivasyon oluşabilmektedir.

IBR enfeksiyonunun kontrolünde genel strateji, ekonomik kayıpların ve salgınlara önlenmesi ile sığır popülasyonlarında saha virusu sirkülasyonunun indirgenmesidir. Bir sürüde enfeksiyon tespit edildiğinde kontrol tedbirlerine başvurulur, hayvan hareketleri sınırlandırılır ve komşu çiftlikler arası bulaşmayı önleyici tedbirler alınır (Burgu ve Bilge Dağalp, 1999; Noordegraaf ve ark., 2000).

Bu çerçevede BHV-1 enfeksiyonu ile mücadelede öncelikle enfekte sürülerin belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla her yıl, altı aylıktan büyük hayvanlar IBR-IPV antikorlarının varlığı yönünden test edilmelidir.

Sürüye yeni hayvan alırken seronegatif olanların tercih edilmesi önemli bir konudur. Çünkü her BHV-1 spesifik antikor yönünden pozitif sığır, virusun potansiyel taşıyıcısı olarak düşünülmektedir. Tohumlama istasyonlarında bulunan seropozitif boğaların da kesinlikle tohumlamadan çıkarılması önerilmektedir. Virus dondurulmuş spermada yıllarca enfeksiyözitesini koruyabileceğinden, enfekte olduğu saptanan boğalara ait spermalar kesinlikle tohumlamada kullanılmamalıdır (Bradley, 1985; Van Oirschot ve ark., 1993).

IBR/IPV enfeksiyonu ile mücadelede birçok atenüe ve inaktif BHV-1 aşıları dünyanın her tarafında yaygın olarak kullanılmaktadır (Little-Van Den Hurk ve ark., 1990; Straub, 1990). Atenüe canlı aşılar çoğunlukla PI-3, BVD-MD, RSV, Adenovirus ve bazı bakteri (pasteurella veya haemophilus) aşıları ile kombine olarak hazırlanır (Straub, 1990). Aşı uygulamalarından sonra sığırlarda klinik hastalık

tablosu ve abortlar görülebilir (Bradley, 1985; Little-Van Den Hurk ve ark., 1990). Buzağılara ise ilk aşı 3-4 aylıkken yapılmalıdır. İnaktif aşılar canlı aşılar için belirtilen risk faktörlerini içermediğinden dolayı çok sık olarak kullanılmaktadırlar. Ancak sürü immunitasını arttırmak amacıyla aşılamanın tekrarlanması önemlidir (Straub, 1990).

Son yıllarda geliştirilen marker aşılar BHV1 enfeksiyonu ile mücadelede başarı ile kullanılmaktadır. Bu aşılama sonrası aşı ve enfekte hayvanların ayrımı yapılabilmekte ve sürüde taşıyıcıların belirlenmesi ile eliminasyonuna olanak sağlanabilmektedir (Burgu ve Bilge Dağalp, 1999).

1.1.2. Bovine Viral Diarrhea (BVD)

Bovine viral diarrhea virus (BVDV) ilk kez 1946 yılında İngiltere’de sindirim sisteminde eroziv karakterde lezyonlar ve diyare ile seyreden, öldürücü akut epizootik enfeksiyonlarla ilişkili olarak tanımlanmıştır (Olafson ve ark., 1946).

BVDV *Flaviviridae* familyasının pestivirus genusunda yer alır. Etken tek iplikçikli RNA taşır ve çevre şartlarına karşı dayanıksızdır (Hafez ve Liess, 1972; Barlow, 1990; Horzenik, 1991). Pestiviruslar içerisinde önemli patojenler olan ve birbiri ile yakın antijenik ilişkili sığırların BVD virusu, koyunların Border Disease Virus (BDV) ve domuzların Hog Cholera Virus (HCV) bulunmaktadır (Moennig, 1990; Harkness ve Van Der Lugt, 1994). BVDV genomu pozitif polariteli, linear yapılı ve tek iplikçiklidir (Becher ve Thiel, 2002).

BVDV sığır, koyun, keçi ve domuzlardan köken alan hücre kültürlerinde üretilmektedir (Dubovi, 1999; Becher ve Thiel, 2002). Virusun üretilmesinde yaygın olarak kullanılan hücre kültürleri MDBK, primer fötal sığır böbrek (Xue ve Minocha, 1996) ve VERO olarak bildirilmiştir (Axthelm ve ark., 1981).

Etkenin hücre kültürlerinde üreme özelliğine göre sitopatojen (cp) ve sitopatojen olmayan (ncp) 2 biyotipi vardır. BVDV'unun moleküler analizi sonucunda sitopatojen biyotipin, sitopatojen olmayan biyotipten mutasyona bağlı olarak oluştuğu bildirilmiştir (Tautz ve ark., 1999; Kümmerer ve ark., 2000). Biyotiplerin tespitinde immunperoksidaz (Hyera ve ark., 1987), interferenz (Burgu, 1972) ve immunplak (Howard ve ark., 1987) teknikleri kullanılır.

Enfeksiyonun sürü içinde ve sürüler arasında yayılmasında persiste enfekte hayvanlar önemli rol oynamaktadır. Persiste enfeksiyonda virus birçok dokuda, özellikle epitelyal ve endoteliyal sistem hücrelerinde bulunmakta; burun akıntısı, gözyaşı, tükürük, süt, semen, gaita, idrar gibi tüm sekret ve ekskretler ile saçılmaktadır (Archbald ve ark., 1973; Brownlie ve ark., 1987; Meyling ve ark., 1990; Radostits ve Littlejohns, 1988; Green, 1994; Houe, 1999; Lindberg ve Alenius, 1999). Ayrıca uterus akıntısı, amniyotik sıvı ve virus ile kontamine plasenta da bulaşmada rol oynamaktadır (Roeder ve Drew, 1984).

BVD virusu genellikle organizmaya transplasental veya oronazal yolla girer (Mars ve ark., 1999; Becher ve Thiel, 2002). BVD virusunun bulaşmasında insektler (Tarry ve ark., 1991; Kılıç, 2001), embriyo transferi (Afshar ve Englesome, 1990; Lindberg ve Alenius, 1999), gebelik muayenesinde temizlenmemiş prob kullanılması veya rektal muayenede her hayvan için temiz bir eldiven kullanılmaması (Green, 1994), kontamine aşılar (Bittle ve House, 1973) ve biyolojik materyaller (Burgu ve ark., 1992) de rol oynarlar.

Sığırlar ve koyunlar arasında enfeksiyonun özellikle yaz aylarında yayılmasında sokucu sineklerin etkili oldukları bildirilmiştir. Hastalığı bulaştırdığı düşünülen Tabanidae familyasına bağlı tür ve alt türlerin Türkiye'de varlığı bildirilmiştir (Kılıç, 1999; Kılıç, 2001).

Persiste enfekte boğaların spermalarında virus bulunabilir ve doğal çiftleşme ya da bunlardan sağlanan spermaların suni tohumlamada kullanılması ile virus diğer

hayvanlara nakledilebilir (Afshar ve Englesome, 1990; Wentink ve ark., 2000). Sitopatojen olmayan biyotipin testislerde, epididymiste, seminal kesede ve prostat bezinde bulunduğu tespit edilmiştir (Kirkland ve ark., 1991).

BVDV sığır, koyun, keçi, domuz ve yabani ruminantlarda enfeksiyon oluşturabilmektedir. Virus tür bariyerini kolaylıkla geçtiği için bu durum epidemiyolojide önem taşır (Moennig, 1990). Bu duruma örnek olarak sığır izolatlarının koyun ve keçilerde enfeksiyon oluşturmaları verilebilir (Harkness ve Van Der Lugt, 1994).

Enfeksiyon dünyada yaygın olarak görülür. Susan ve ark. (1983) Meksika’da yaptıkları çalışmada BVD seropozitifliğini besi sığırlarından sağlana kan serumlarında %62,5, süt sığırlarından sağlana kan serumlarında ise %70,5 olarak bildirmişlerdir.

Mahin ve ark. (1985) ise Fas’ta yaptıkları bir araştırmada 524 sığır serumunun %48,5 inde BVD seroprevalansı rapor etmişlerdir. Graham ve ark. (1998) ELISA tekniğini kullanarak yaptıkları çalışmada %62 oranında BVD pozitifliği tespit etmişlerdir.

Biuk-Rudan ve ark. (1999) infertilite problemi bulunan 4 çiftlikten topladıkları sığır kan serumlarında BVD seropozitifliğini %79,2, IBR seropozitifliğini de %85,8 olarak bulmuşlardır. Çalışmada infertilite problemlili hayvanlardan alınan serum örneklerinin %80,8 de her iki enfeksiyona karşı antikor varlığı tespit edilmiştir.

Oronasal yol ile vücuda giren BVDV tonsiller ve orofarenks çevresindeki lenfoid dokularda çoğalır. Bu dokulardaki BVDV ile enfekte hücrelerin fagositik hücreler tarafından fagositozu sonucunda viremi meydana gelir. Enfeksiyonu takip eden 2-4 gün içinde virus kanda saptanabilir. Viremiyi takiben virus tüm vücuda yayılır ve bu aşamada etken plazma içerisinde veya lökositlerde tespit edilebilir (Liess, 1990).

Transplasental enfeksiyonlar, duyarlı dişilerin enfeksiyonu sonucunda sık olarak gözlenir. Gebeliğin erken dönemindeki BVDV enfeksiyonu embriyonik ölüm ve fetal rezorbsiyon ile sonuçlanır. Gebeliğin 80-125. günlerinde fetal lezyonlar ve fetal ölüm ya da düşük doğum ağırlıklı (weak calf sendrom) buzağı doğumları oluşabilmektedir. Fetal lezyonlar organogenezisde viral etki sonucunda gözlenir ve göz de, merkezi sinir sisteminde kongenital defektlerle sonuçlanır (Murphy ve ark., 1999). Gebeliğin 58-128. günlerinde sitopatojen olmayan (ncp) BVDV ile meydana gelen enfeksiyon sonucunda spesifik immuntolerant persiste enfekte hayvanlar gelişir (Duffell ve Harkness, 1985; Osburn ve Castrucci, 1991; Potgieter, 1992; Sorenson ve ark., 1995; Fritzmayr ve ark., 1997). Böyle buzağılar tüm serolojik testlerde seronegatif olarak tespit edilir ve sekret ve ekskretleri ile virusun bulaşmasına neden olurlar (Murphy ve ark., 1999). Mucasal Disease (MD) yalnızca persiste enfekte bireylerde uterus içi enfeksiyonun geç bir komplikasyonu sonucu gelişir. Enfeksiyon ncp BVDV ile persiste enfekte hayvanların antijenik olarak ilişkili sitopatojen suş ile süperenfeksiyonu sonucu oluşmaktadır (Potgieter, 1992; Fritzmayr ve ark., 1997). Gebeliğin yaklaşık 125. gününden sonra fötusun enfeksiyonu sonucunda ise patolojik hasar oluşmamışsa fötus yaşamakta ve nötralizan antikor gelişiminin ardından virus elimine edilebilmektedir (Murphy ve ark., 1999).

Klinik hastalık tablosu genellikle 6 ay-2 yaş arası sığırlarda görülen enfeksiyon çoğunlukla subklinik seyirlidir (Baker, 1987). Hastalığın akut şekli diyare, öksürük, süt veriminde geçici düşme ve ender olarak görülen abortlar ile karakterizedir. Hastalığa bağlı abort ve malformasyonların sebebi olarak fetal enfeksiyonlar gösterilmekte, immun olmayan gebe hayvanların enfeksiyonu sonucu virus plasental bariyeri geçerek fötusu enfekte etmekte ve bu durum fötusun konjenital enfeksiyona yakalanma yaşına bağlı olarak çeşitli anomalilere, fötusun ölümüne, klinik semptom oluşturmaksızın yaşam boyu sürebilen viral persistansa veya virusu elimine edecek immun cevabın oluşumuna neden olmaktadır (Olafson ve ark., 1946; Liess, 1990; Özkul, 1992).

BVD virusunun neden olduğu akut postnatal enfeksiyonlarda inkubasyon süresi 5-7 gündür. Ateş, lökopeni, süt veriminde ani bir düşme, aralıklı diyare, okulonasal akıntılar ve ağız boşluğu mukozasında erozyon ve ülserler görülür (Öncül ve ark., 1964; Fenner ve ark., 1987; Harkness ve Van Der Lugt, 1994).

Pestivirus enfeksiyonlarının teşhisinde klinik görünümünden yararlanılsa da, kesin teşhis laboratuvar çalışmaları ile mümkün olur. Laboratuvar teşhisinde virus izolasyonu, viral antijen veya genomunun tespiti ve serolojik test metotlarından yararlanılır.

BVD antijeninin tespitinde yaygın olarak İmmunofloresan (IF) (Baker, 1987), Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (Sandvik, 1999; Liess, 1990) ve Peroxidase Linked Antibody (PLA) (Katz ve ark., 1987) teknikleri kullanılır. Bu testlerde; tonsil, dalak, lenf nodülleri, gastrointestinal mukoza gibi otopsi materyallerinden yararlanılır. Ancak bu metotların kullanımları dokularda oluşan otoliz olaylarından dolayı sınırlıdır. Laboratuvara gelen marazi madde, primer dana böbrek veya sığır kökenli diğ er hücre kültürlerine inokule edilerek virus izolasyon çalışmaları da yapılabilir (Liess, 1990). Persiste hayvanların tespiti 3 hafta arayla alınan iki kan örneğinden yapılan virus izolasyon çalışmaları ile ortaya konulabilir (Sandvik, 1999).

Akut hastalık vakalarında hasta hayvanlarda nötralizan antikorları belirlemek için kan örnekleri toplanabilir. Bu örnekleme yapılırken, maternal antikorlar 6-9 ay yaşa kadar kan serumunda bulunabileceğ inden dolayı örnekleme yapılan hayvanların yaşlarına dikkat etmek gerekmektedir. Akut enfekte hayvanlarda virus titresinin düşük ve saçılım süresinin kısa olmasından dolayı virus izolasyon şansı azdır (Liess, 1990; Sandvik, 1999). Bundan dolayı akut enfekte ve enfeksiyonu geçirmiş bireylerde serolojik metotların kullanılması daha doğrudur. Kan örneğ i alınamayan genç buzağ ı veya fötusların periton sıvıları teşhist e kullanılabilir (Liess, 1990). Sürü taramalarında serolojik yöntemlerin kullanılması daha pratiktir. Bu araştırmalarda kan serumu ve tank sütü örneklerinden yararlanılabilir (Paton ve ark., 1998).

Antikor varlığını araştırmada Serum Nötralizasyon (SN) (Archbald ve ark., 1973; Brako ve ark., 1984; Harkness ve Van Der Lugt, 1994; Biuk-Rudan ve ark., 1999), ELISA (Sandvik, 1999) ve Nötralizasyon Peroksidaz Bağlı Antikor (NPLA) (Hyera ve ark., 1987; Gelfert, 1991; çabalar ve Karaoğlu, 1999) test metotları kullanılmaktadır. NPLA testinin SN testinden daha duyarlı ve daha çabuk bir yöntem olduğu bildirilmiştir (abalar ve Karaoğlu, 1999).

Bütün bunlara ek olarak, son yıllarda viral genomun tespiti amacıyla Polymerase Chain Reaction (PCR) tekniği de yaygın olarak kullanılmaktadır (Hertig ve ark., 1991).

Nötralizan antikorlar enfeksiyondan sonra en erken 10. günde oluşur ise de bazı vakalarda oldukça geç oluşmaktadır. Sığırlarda kan serumundaki antikorlar 1-3 haftada oluşmakta, 10-12. haftalara kadar artışa devam ederek en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (Dubovi, 1999; Fredriksen ve ark., 1999). Maternal antikor alan buzağılar enfeksiyondan 105-230 gün korunurlar (Baker, 1987; Liess, 1990).

BVDV enfeksiyonundan sığırları korumak için uzun yıllardan beri canlı ve inaktive aşılar kullanılmaktadır. Ancak inaktive aşıların yeterince nötralizan antikor oluşturamamaları ve tekrarlayan uygulamalara ihtiyaç duymaları, canlı aşıların ise abortlara neden olması gibi riskleri bulunmaktadır. Ayrıca seronegatif sürülere canlı virus aşıları uygulanması konusunda farklı görüşler vardır. Bununla birlikte intrauterin BVD enfeksiyonlardan ftusunu korumak için annenin aşılanması önerilir (Liess, 1990).

Epidemiyolojik konum göz önüne alınarak sürülerdeki bireylerin BVDV ile persiste enfeksiyon yönünden kontrollerinin yapılması ve pozitif olduğu saptananların sürüden çıkartılması, sürülere yeni katılacak hayvanların persiste BVDV enfeksiyonu yönünden kontrollerinin yapılması gerekir (Houe, 1999).

Ayrıca BVDV unun bulaşma yolları da göz önüne alınarak hayvan pazarları, canlı aşı uygulamaları, ithal edilen semen ve embriyoların kontrollerinin yapılması gibi konulara da dikkat edilmeli, çiftçilerin bu olaylar hakkında bilgilendirilmesi sağlanmalıdır (Lindberg ve Alenius, 1999; Wentink ve ark., 2000).

1.1.3. Mavidil

Çiftlik hayvanlarının önemli bir enfeksiyonu olan mavidil (Bluetongue, BT) Amerika (Hourigan ve Klingsporn, 1975), Afrika (Parsonson, 1992), Güney Asya, Kuzey Avustralya (Erasmus, 1990) ve özellikle Güney Avrupa'da yaygındır. Hastalık son olarak Avrupa'nın daha önce hiç etkilenmemiş kuzey bölgesinde görülmüştür (Mellor ve Witmann, 2002).

BT enfeksiyonu sokucu sinekler ile nakledilen, evcil ve bazı yabani ruminantlarda görülen ve konjesyon, ödem, hemoraji ile karakterize bir enfeksiyondur. Enfekte hayvanlarda virus özellikle üreme organlarına yerleşerek döl veriminde azalma, abort ve konjenital malformasyonlara neden olarak büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Murphy ve ark., 1999).

BT virus *Reoviridae* ailesinin orbivirus cinsinde Bluetongue virus grubu içerisinde sınıflandırılmıştır ve 24 serotipi vardır. Virion 4 büyük, 3 küçük yapısal proteinden meydana gelmiştir ve çapı 85 nm'dir (Roy, 2002). Virion zarsız olup, kübik simetrlili nükleokapsit 2 katmanlıdır (dış-iç kapsit) (Knudson ve Monath, 1990; Mertens, 1999).

Genom çift iplikçikli, pozitif polariteli, linear yapıda büyüklüğü 19.2 kb olan RNA taşıyıcı ve 10 segmentlidir (Roy, 2002).

Virus çevre şartlarına kısmen direnç gösterir (Erasmus, 1990) ve zarsız olmasına rağmen sığır, kobay, insan, tavuk ve kaz eritrositlerini hemaglutine eder (Coakley ve ark., 1980).

İmmunolojik olarak pluralite özelliği gösteren etkenin bütün serotipleri kompleменти bağlayan ortak antijene sahiptir (Erasmus, 1990).

Etken birçok primer ve devamlı hücre kültüründe üretilir. Fakat çoğunlukla BHK-21 ve VERO (African Green Monkey Kidney) hücre kültürleri kullanılır. Hücre kültürlerinde CPE yaparak üreyen virus, üreme sırasında hücrelerde intranükleer ve intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleri oluşturur. Virus üretilirken ilk inokulasyon embriyolu tavuk yumurtasına (ETY) yapılır ve daha sonra doku kültürlerine adapte edilir (Erasmus, 1990; Clavijo ve ark., 2000).

Enfeksiyon spektrumunda sığır, koyun, keçi, deve, fil, geyik gibi evcil ve yabani ruminantlar ile bazı karnivor türleri bulunur. Mavidil hastalığının tanımlandığı ilk yıllarda Afrika'ya özgün olduğu düşünülmüş fakat sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda diğer kıtalarda da tespit edilerek dünyada yaygın olduğu ortaya konulmuştur (Mertens, 1999).

Mavidil enfeksiyonu *Culicoides* cinsine bağlı sokucu sinekler ile nakledilir. Yeryüzünde tropik ve subtropik bölgede yaşamları için gerekli olan ekolojik şartlara sahip olan vektörün 1000 den fazla türünün olduğu ancak bunlardan sadece 17 sinin BT enfeksiyonu ile ilişkili olduğu ve bunun vektörün genetik karakteri ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır (Sellers, 1975; Inaba, 1975; Seller ve Pedgley, 1985; Parsonson, 1992; Hassan, 1992; Dik, 1997; Mertens, 1999). İnsektler beslenme esnasında sağlıklı konakçıyı tükürük salgısı içinde bulunan virus ile enfekte ederler. Kısa bir yaşama süresine sahip olan vektör bu süre boyunca enfektir ve enfeksiyonun naklinde rol oynar (Mellor, 2000).

Epidemiyolojide rezervuar-vektör-iklim üçlü faktörü önemlidir. Koyunlarda yaklaşık 30 gün süren vireminin, sığırlarda 100 gün kadar sürmesi rezervuar olarak sığırları öne çıkarmaktadır. Sığırlardaki vireminin uzun olmasının hem enfeksiyonun naklinde, hem de vektörün aktif olmadığı kış aylarında etkenin bir sonraki sezona aktarılmasında önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır (Mertens, 1999).

Amerika kıtasında 30° Güney, 50° Kuzey enlemleri, dünyanın diğer kıtalarında ise 35° Güney, 40° Kuzey enlemleri arasındaki ılıman iklimli bölgeler mavidil enfeksiyonunun vektörleri için uygun alanlardır (Mellor ve Witmann, 2002).

Türkiye’de mavidil enfeksiyonu ile ilgili ilk veriler 1944 yılına aittir (Anonim, 1980). Daha sonraki yıllarda uzun bir süre Türkiye’de varlığı bildirilmeyen mavidil enfeksiyonu 1977 yılının ekim ayında Aydın ve çevresinde bulun 7 ildeki koyunlarda görülmüştür. Bu vakadan sonra başka illerde enfeksiyona rastlanmıştır (Urman ve ark., 1979; Yonguç ve ark., 1982).

Gürtürk ve ark. (1980) Aydın bölgesinden topladıkları 21 adet sığır kan serumundan 19 adedinde, Türkiye’de ilk defa mavidil virusuna karşı nötralizan antikor saptamışlardır. Türkiye’de mavidil enfeksiyonu ile ilgili olarak yapılan birçok çalışmada (Bolat, 1986; Hazıroğlu, 1987; Girgin ve Yonguç, 1988; Öztürk ve ark., 1990; Burgu ve ark.1992; Ertürk, 1994; Mellor ve ark., 1995; Özgünlük, 2003) sığır, koyun ve keçi populasyonlarında enfeksiyonun yaygın olarak bulunduğu ortaya konulmuş olup; bu çalışmalarda Türkiye’nin değişik bölgelerinde mavidil tip-4 virusunun seroprevalansı koyunlarda %0-100, keçilerde %2,8-50 ve sığırlarda da %0-75,21 oranları arasında bildirilmiştir.

Türkiye’de varlığı 1944 yılından beri bilinen bu enfeksiyonla ilgili olarak yakın zamanda yapılan çalışmalarda Ege Bölgesi ve Trakya’da mavidil virusunun izolasyonu gerçekleştirilmiştir. 1999 yılında Trakya Bölgesinde sahadan BTV izolasyonu gerçekleştirilmiş ve BTV-9 olarak identifiye edilmiştir. BTV’u 1998 yılından beri Güney ve Batı Anadolu da aktif olarak bulunmaktadır. Türkiye’de 2000

yılındaki salgında tip-16 izolasyonu ve identifikasyonu yapılmıştır (Mellor ve Witmann, 2002).

Mavidil vakalarında görülen lezyonların farklılığı virusun suşuna, bireysel ve soy farklılıkları ile çevre şartlarına bağlı olarak değişir (Erasmus,1990; Murphy ve ark., 1999).

Hasta hayvanlarda sikluslu bir enfeksiyon tablosu oluşur. Koyunlarda doğal enfeksiyon neticesinde, BT virusunun primer replikasyon yeri lokal lenf nodülleridir. Etken viremiyi takiben diğer lenf nodüllerine ve lenforetiküler dokularda olduğu kadar küçük kapillar ve arterler ile venüllerin endotelium, periendotelium ve perisitlerinde hızlı bir şekilde replike olur. Replikasyon esnasında hücrelerde stoplazmik vezikülasyon, nüklear ve stoplazmik hipertrofi, piknoz ve karyoreksis oluşur. Bunun sonucunda endotelyumda nekroz gelişir ve dokudaki rejeneratif reaksiyon ile hiperplazi ve atrofi oluşur. Bu da damar tıkanması, sıvı akışının durması ve eksudasyona yol açar. Böylece beslenemeyen yüzeydeki dokularda oluşan hipoksiye bağlı olarak özellikle en dıştaki epitel katmanında şiddetli lezyonlara neden olur (Girgin ve Yonguç, 1988; Erasmus,1990; Mertens, 1999; Murphy ve ark., 1999).

Enfeksiyon spektrumunda bir çok ruminant türü olmasına rağmen hastalık daha çok koyunlarda görülüyor olmasından dolayı mavidil hastalığı koyun hastalığı olarak tanımlanır ve sürülerde %2-%45,6 arasında bir mortalite gözlenir (Erasmus, 1990; Parsonson, 1992). Seronegatif sürülerde bu oran daha yüksek olabilmektedir (Hourrigan ve Klingsporn, 1975). Özellikle sonbahar sonlarında oluşan enfeksiyonlarda soğuk ve nemli havanın etkisi ile hasta hayvanlar arasında ölüm oranı artar (Erasmus, 1990).

Sığırlarda klinik olarak topallık, yüksek ateş, süt veriminde ani düşüş, göz yaşı akıntısı, korneada kızarıklık, deride kuruluk, kabuklanma ve dökülme, kılların dökülmesi, meme başlarında kızarıklık ve kabuklanma, ağızda ağrılı yaralar, ülserler

ve dilde şişme ile seyreder. Mortalite %1 oranındadır. Klinik enfeksiyonun yanısıra mavidil enfeksiyonu sığırlarda sıklıkla subklinik enfeksiyona neden olur. Ancak enfekte sığırlarda etken özellikle dişi ve erkeklerin üreme organlarına yerleşerek döl veriminde azalmaya, abort ve kongenital anomalili (AH sendromlu) buzağı doğumları sonucunda önemli ekonomik kayıplara neden olur (Metcalf ve ark., 1980; Tomas ve ark., 1986; Erasmus, 1990; Maclachlan ve ark., 1992).

Hastalığın tanısı genellikle klinik ve patolojik bulgularla yapılabilmesine rağmen laboratuvar tanısı şarttır. Sığırlarda mavidil enfeksiyonu genellikle kongenital anomalili buzağı doğumu ve abort olguları ile ortaya çıkmaktadır. Bu bulguların yanısıra epidemiyolojik değerlendirmeler yapılarak genellikle tanı yaklaşımında bulunulabilir (Luedke, 1992).

Direkt teşhis virusun izolasyonu ve identifikasyonu ile yapılır. Virus izolasyonu, lezyonlu bölgelerden alınan örneklerden ve kandan embriyolu tavuk yumurtası ve hücre kültürlerine yapılan ekimlerinden yapılabilir (Goldsmith ve ark., 1975; Yonguç, 1981; Sellers, 1983; Erasmus, 1990). İlk identifikasyon için IF ve CF gibi grup spesifik testler kullanılır (Mertens, 1999).

Enfeksiyonun serolojik teşhisinde çeşitli testlerden yararlanılır. Bunlar agar jel immunodiffuzyon (AGID) (Brako ve ark., 1984; Ertürk, 1994), serum nötralizasyon (SN) (Kemeny ve Drehle, 1961), komplement fiksasyon (CF), floresan antikor tekniği (FAT) (Boulanger ve Frank, 1975), ELISA ve Plak Redüksiyon (Luedke, 1992) gibi indirekt teşhis metotlarıdır. Ayrıca PCR tekniği ile hem grup hem de tip taraması ve identifikasyonu yapılabilmektedir (Clavijo ve ark., 2002).

Mavidil hastalığını geçiren hayvanlarda tip spesifik bağışıklık oluşur (Fenner ve ark., 1987). BTV ile enfekte olan hayvanlarda grup spesifik, tip spesifik ve komplementi bağlayan antikorlar 7-21 günler arasında oluşmaktadır. Tip spesifik nötralizan antikorlar 3 yıl, grup spesifik antikorlar da 6-18 ay arasında koruma sağlar. Bağışıklıktan asıl sorumlu olan nötralizan antikorlardır. Enfekte hayvanlarda,

humoral immun yanıt kadar etkili olmasa da selluler immun yanıt da oluşur. Yeni doğmuş hayvanlara kolostrum yolu ile aktarılan maternal antikorlar yavruyu 2-6 ay kadar koruyabilir (Fenner ve ark., 1987; Erasmus, 1990; Murphy ve ark., 1999).

Geniş bir konakçı spektrumunu ve latent taşıyıcı hayvanların olmasından dolayı, mavidil enfeksiyonunun kontrol ve eradikasyonu oldukça zordur (Fenner ve ark., 1987). Ayrıca enfeksiyonun biyolojik vektörü olan insektlerin tamamen elimine edilememesi ve bu vektörlerin meteorolojik faktörlerin etkisiyle bölgeler arasında yayılmasından dolayı enfeksiyonun kontrolü hemen hemen mümkün olmamaktadır. Ancak insektlerle mücadele ederek enfeksiyonun prevalansı düşürülebilir (Sellers ve Pedgey, 1985).

Koruma ve kontrol amacıyla inaktif ve aktif BTV aşıları kullanılabilir. Fakat BTV serotipleri arasında yakın antijenik ilişki olmadığından, bir çok BTV tipinin aynı anda enfeksiyon oluşturduğu durumlarda problemler ortaya çıkmaktadır. Bu problemlerle karşılaşmamak için polivalan aşılardan kullanılması en iyi yöntemdir (Erasmus, 1990).

1.1.4. Parainfluenza-3 (PI-3)

Parainfluenza virus-3 (PIV-3) sığırlarda solunum yolu enfeksiyonlarının etkeni veya yardımcı faktörü olarak bildirilmiş olup, solunum sistemi enfeksiyonunu tek başına meydana getirebileceği gibi Adenovirus, BHV-1, BRSV gibi diğer viral ajanlarla birlikte de enfeksiyona neden olabilmektedir (Bryson, 1990; Alkan ve ark., 1997; Gupta, 1999)

Sığırlarda solunum sistemi enfeksiyonları daha çok yetiştiricilik yönünden önem taşımakta ve enfeksiyon sonrası kondisyon kaybı, büyümede gerileme, pnömoni ve sekonder enfeksiyonlar nedeniyle ağır ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Bryson, 1990; Gupta, 1999).

PIV geniş bir konakçı spektrumuna sahiptir (Gupta, 1999). PIV'u ilk defa 1953 yılında Sendai virus adı altında pnömonili bir çocuğun akciğer süspansiyonunun fareye inokule edilmesi ile izole edilmiştir (Lennette, 1985). Hayvanlarda ise PIV hastalığı ilk kez sığırlarda 1959 yılında bildirilmiştir (Gupta, 1999).

Parainfluenza virusları arasında güçlü serolojik ilişkiler vardır (Gupta, 1999). Sığır PIV-3 Mononegavirales takımının paramyxoviridae familyasının paramyxovirinae generusu altındaki respirovirus altgenusunda yer alır (Murphy ve ark., 1999; Banerjee ve Bishnu, 2002). Virus zarlı, pleomorfik yapıda (Akan, 1994; Lennette, 1985) ve çapı 150-350 nm arasındadır. Nükleokapsit tek sarmallı, tek segmentli ve negatif polariteli RNA ya sahiptir. Genom 15–15.5 kb büyüklüğündedir (Banerjee ve Bishnu, 2002).

Parainfluenza viruslarının üretilmesinde in vivo ve in vitro sistemler yaygın olarak kullanılır. Fare, hamster ve domuz en çok kullanılan deneme hayvanlarıdır (Shibuta ve ark., 1982). Hücre kültürü olarak; fetal dana böbrek (FDB), MDBK, BHK (Gupta, 1999), tiroid (Erhan ve ark., 1973), PK-15, primer kuzu böbrek hücre kültürü (Afzal ve Gürtürk, 1976), insan embriyonik böbrek hücre kültürü, VERO ve civciv böbrek hücre kültürü (Fields ve Knipe, 1990) kullanılır. Virus üremesi sırasında hücre yuvarlaklaşması ve sitolizis ile karakterize bir CPE, sinsitium (Shibuta ve ark., 1981), intrasitoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri meydana getirirler (Lennette, 1985). Sığır PIV-3 embriyolu tavuk yumurtasının amniyotik kesesinde de üretilir (Gupta, 1999).

Etken kobay, koyun, fare, sığır ve insan O grubu eritrositlerini 4°C'de, 22°C'de ve 37°C de hemaglutine eder (Erhan ve Martin, 1969).

PIV-3 Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa Ülkeleri, Japonya, Yeni Zelanda ve Avustralya'da sığır populasyonlarında endemik olarak bulunur. Bu ülkelerdeki sığırlarda PIV-3 e karşı yaş ile doğru orantılı olarak, yüksek oranlarda antikor bulunmuştur. Genç sığır sürülerinde PIV-3, enzootik buzağı pnömonisi ve shipping

fever gibi respiratorik hastalık tablosu oluşturur. Erişkin sığırlarda ise PIV-3 ün neden olduğu respiratorik hastalık oranı daha azdır (Bryson, 1990).

Sığırlarda PIV-3 enfeksiyonu en yaygın olarak sonbahar ve kış aylarında görüldür. PI-3 virusu; *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* (Maxie ve ark., 1983), mycoplasma, respiratory syncytial virus (RSV), adenovirus veya BVDV, BHV-1 gibi solunum sistemini etkileyen etkenlerle birlikte enfeksiyon oluşturur (Bryson, 1990; Gupta, 1999). Komplike olmamış PI-3 virus enfeksiyonu çok nadir oluşur (Bryson, 1990).

PI-3 virusunun neden olduğu respiratorik hastalık tablosu, virus suşunun virulensine, konağın immunitesine ve çevresel stres faktörlerine bağıldır (Bryson, 1990).

Etken aerosol yolla bulaşır. Virus duyarlı hayvanlar tarafından virus içeren burun akıntısı ile direkt temas yoluyla ya da virus bulunduran havanın inhalasyonu ile alınır. Hayvan pazarlarından veya kontamine nakil araçlarından sağıklı hayvanlara etkenin bulaşması mümkündür. Değışik yerlerden toplanan buzağıların stres faktörleri altında bir arada bulundurulmaları sonucunda enfeksiyon ortaya çıkabilir. Virus üst yada alt solunum yollarında çoğalarak nazal ve oküler akıntılarla sağıılır. PI-3 virusu solunum havasında, özellikle düşük ısılarda oldukça dayanıklıdır (Maxie ve ark., 1983; Gupta, 1999).

Afzal ve Gürtürk (1976) Türkiye’de buzağılardan topladıkları 500 adet nazal sekresyon örneğinde yaptıkları çalışmada, bunların 1 tanesinden PIV-3 izolasyonu gerçekteştirmişlerdir.

Türkiye’de PI-3 virusuyla ilgili olarak yapılan diğerk çalışmalarda (Erhan ve ark., 1973; Alkan ve ark., 1997; Bitgel, 1997) enfeksiyonun varlığı ortaya konulmuştur. Erhan ve ark. (1973), test ettikleri 1228 sığır kan serumunda %86,8 oranında seropozitiflik bulmuşlardır. Alkan ve ark. (1997), 10 adet kamu işletmesine ait

sığırlardan toplanan 480 kan serumunda %52,7 oranında PI-3 seropozitifliği tespit etmişlerdir. Bitgel (1997) Trakya bölgesinde yaptığı çalışmada kan, burun akıntısı, göz akıntısı ve akciğer olmak üzere topladığı 94 sığır örneğinde %9,5 oranında PI-3 antijeni tespit etmiştir.

Mozaffari-Nezhad ve Kita (1980) sığırlarda PI-3 enfeksiyonu ile ilgili yaptıkları çalışmada, 500 kan serumu örneğini mikro-HI testini kullanarak araştırmışlar ve %72,67 oranında pozitiflik tespit etmişlerdir.

Mahin ve ark. (1985) örnekledikleri sığır serumlarında 6 farklı virusa karşı yaptıkları serolojik araştırma sonucunda, PI-3 enfeksiyonunun prevalansını %68,1 olarak bildirmişlerdir. Martin ve Bohac (1986) da solunum sistemi enfeksiyonları ile ilgili olarak yaptıkları araştırmada PI-3 enfeksiyonunun seroprevalansını %69,5 bulmuşlardır.

Ghram ve Minocha (1990) PI-3 ve BHV-1 prevalansını araştırmak için ELISA ve serum nötralizasyon tekniklerini kullanmışlar ve PI-3 pozitifliğini %55,3 olarak tespit etmişlerdir. Her iki virusa karşı antikor taşıyan hayvanların oranını ise %21,2 olarak bildirmişlerdir. Ghirotti ve ark. (1991) da 5 farklı sürüden sağladıkları sığır kan serumlarında PI-3 enfeksiyonunun prevalansını %94,4 olarak rapor etmişlerdir.

Hemen hemen bütün parainfluenza virusları solunum sistemi epitel hücrelerini primer olarak enfekte ederler (Gupta, 1999). Deneysel çalışmalarda her yaştaki sığırlarda aerosol ve intranasal enfeksiyon oluşturulmuştur. Solunum sistemine yerleşen PIV-3 buralardaki siliumlu ve siliumsuz mukoz epitel hücrelerinde ve tonsillerde çoğalır (Fenner ve ark., 1987; Bryson, 1990; Gupta, 1999). Makroskobik olarak çoğunlukla burun boşluğu ve üst hava yollarında hafif mukopurulent eksudat ve ülserleşmeler görülür (Lehmkuhl ve Cutlip, 1983). PIV-3 enfeksiyonu akut splenitis veya enteritis gibi sistemik enfeksiyonlarla birlikte oluşur (Bryson, 1990).

Virus solunum sistemine girmeden önce, mukuslu tabakaya penatre olur. N-acetyl-neuraminic asitten (NANA) zengin mukus sekresyonundaki glikoproteinlere paramyxoviruslar büyük affinite gösterir. Bu yüzden glikoproteinler PIV-3 için reseptör görevi görür. Mukus bariyerini aşan viruslar epitel hücreleri içine girerek sitoplazmalarında çoğalır. Alveollarda ise virus tip II alveol epitellerinde ve makrofajlarda çoğalır. Enfeksiyonun 12. gününde nazal sekresyonlardan virus izolasyonu gerçekleştirilebilir (Bryson, 1990).

PIV-3 enfeksiyonunun inkubasyon süresi 2-3 gündür. Solunum sisteminde komplike olmadan oluşan PI-3 enfeksiyonları bazen klinik semptomlar göstermeden seyredebilir (Bryson, 1990). Buzağılarda yüksek mortaliteye sahip olan enzootik buzağı pnömonisi, hafif öksürük ve şiddetli pnömoni tablosu ile göze çarpar (Bryson, 1990).

PIV-3 enfekte sığırların derilerinde hypersensitiviteye neden olur. Virusa karşı maternal antikor taşıyan buzağılarda bu reaksiyon bulguları görülmez (Morein ve Moreno-Lopez, 1973).

Shipping fever pnömonisinde depresyon, anoreksi, yüksek ateş, rhinitis, dispne ve nazal akıntı görülür. Bu hayvanlarda lakrimasyon artar ve thoraks bölgesinde ağrı oluşur. Akciğer sesleri değişmiştir. Bazı hayvanlarda diyare ve önemli ölçüde ağırlık kaybı meydana gelir (Bryson, 1990). Bu vakalar çoğunlukla adenovirus, IBR, RSV ve özellikle de *Pasteurella haemolytica* ile kombine bir şekilde gelişir. Kötü hijyenik ortamlar, kalabalık, transport, sert iklimsel koşullar ve diğer stres faktörlerinin etkisiyle PI-3 virus ve *Pasteurella haemolytica* enfeksiyonu birlikte oluşur (Fenner ve ark., 1987). Enfeksiyonda morbidite %4-44 arasında, mortalite ise %20 civarındadır (Bryson, 1990).

PIV-3 enfeksiyonunun varlığı virus izolasyonu, viral antijen tespiti ve serolojik çalışmalarla ortaya konulabilir. Klinik tablo spesifik olmadığından dolayı kesin teşhis laboratuvar metotları ile mümkündür (Osiowy, 1998). Virus izolasyonunda

burun akıntısından veya nazal swap (Maxie ve ark., 1983) örnekleri ile ölen hayvanların akciğerlerinden yararlanılır ve bunların duyarlı hücre kültürlerine yapılan ekimleri sonucunda, sinsitium ve dev hücrelerinin oluşumu ile karakterize cpe tespit edilerek teşhis yapılır (Murphy ve ark., 1999).

Direkt teşhis, histopatoloji ve virus izolasyon bulgularının değerlendirilmesi ve hemagglütinasyon (HA) (Morein ve ark., 1973), elektron mikroskopi yöntemi (EM) (Afzal ve Gürtürk, 1976), IF, immunperoksidaz, ELISA testlerinin kullanılması ile konulabilmektedir (Fenner ve ark., 1987). Çabuk teşhiste direkt IF tekniği yaygın olarak kullanılır (Bryson, 1990).

İndirekt teşhis, serum veya sekresyonlarda spesifik antikorların tespiti ile yapılmakta ve bu amaçla hemagglütinasyon inhibisyon (HI) (Morein ve ark., 1973), immunodifüzyon (Morein, 1970), nötralizasyon (Lehmkuhl ve Gough, 1977), komplement fikzasyon (CF), indirekt IF testlerinden yararlanılmaktadır (Brako ve ark., 1984; Fenner ve ark., 1987; Bryson, 1990). Akut ve konvalesans fazda alınan kan serumlarında 4 kat veya daha fazla oranda yükselen antikor titresi PIV-3 enfeksiyonunun teşhisinde yardımcı olabilir (Bryson, 1990). Mikronötralizasyon testi sonucu ortaya çıkan antikor titresi enfeksiyon varlığını işaret eder (Lehmkuhl ve Gough, 1977).

Son zamanlarda PI-3 enfeksiyonunun teşhisinde PCR (Osiowy, 1998) ve farklı konjugatları bir arada içeren direkt immunfloresan (DIF) teknikleri de kullanılmaya başlanmıştır (Landry ve Ferguson, 2000).

PI-3 virusuna karşı humoral ve selluler bağışıklık oluşmaktadır. Humoral yanıt primer olarak zar glikoproteinlerine, HN ve F proteinine karşı oluşur. Selluler yanıt ise NP ve M proteinlerine karşı oluşur. Antikor yanıt oluştuktan birkaç ay sonra reenfeksiyonlar şekillenebilir (Gupta, 1999). Oluşan humoral immuniteden nötralizan, hemagglütinasyonu inhibe eden ve komplementi bağlayan antikorlar sorumlu olup, bunlar arasında en önemlisi nötralizan antikorlardır (Fields ve Knipe,

1990). Ayrıca yapılan bir çalışmada (Morein ve Moreno-Lopez, 1973), hücreler arası immunitenin de sığırlarda PIV-3 e karşı oluşan immun cevaba katıldığı ortaya konulmuştur.

Seronegatif buzağılarda PI-3 enfeksiyonu sonucunda sistemik ve lokal nötralizan antikorlar oluşur (Bryson, 1990). Serumdaki antikor cevabında başlıca IgM ve IgG, nazal sekresyonda ise IgA mevcuttur (Morein, 1970; Morein, 1972). Yapılan bir çalışmada (Morein ve ark., 1973) IgA ların virus peplomerlerini kendilerine çekerek etkilerini gösterdikleri tespit edilmiştir. Ancak nazal antikorlar hızlı bir şekilde azalır ve 6-8 hafta sonra çok düşük düzeyde kalırlar (Marshall ve Frank, 1971). Reenfeksiyon durumunda ise hızlı bir serum ve nazal antikor artışı olur. Hasta hayvanlarda PIV-3 enfeksiyonunu takip eden 6. günde serumda yüksek düzeyde antikor belirlenmiş ve antikor titresinin 3-5 ay kadar yüksek kaldığı tespit edilmiştir (Marshall ve Frank, 1971; Bryson, 1990).

PIV-3 e karşı canlı atenüe ve inaktif aşılar geliştirilmiştir. Canlı aşılar, inaktif aşılara göre daha iyi bağışıklık oluşturur. Geliştirilen aşıların intranazal olarak kullanılmaları durumunda IgA antikor yanıtı gelişmektedir (Gupta, 1999). Genellikle aşılar PIV-3, BHV-1, BVDV, adenovirus, *Pasteurella* gibi etkenlerle kombine olarak hazırlanır (Fenner ve ark., 1987; Bryson, 1990). PIV-3 enfeksiyonunun seyri komplike olduğu akut respiratorik hastalıklara özellikle de *P. haemolytica* gibi etkenlere bağlı olduğundan, pnömonik Pasteurellozis için kullanılan aşıların PI-3 virus ile kombine olarak hazırlanması önerilmektedir (Martin, 1983).

1.1.5. Bovine Leucosis

Enzootik sığır löykozu (EBL) dünyanın çeşitli bölgelerinde oldukça sık rastlanılan, 2 yaşından büyük sığırlarda lenf düğümlerinde tümör oluşumları, kan tablosu değişiklikleri ve lenfosit sayısı artışı ile karakterize bir enfeksiyondur (Van Der Maaten ve Miller, 1990). Hastalık kondisyon kaybı, süt veriminde azalma, ağırlık

kayıbı gibi nedenlerden dolayı ekonomik kayıplara neden olur (Murtaugh ve ark., 1991).

Bovine Leukemia Virus (BLV) Retroviridae familyasında Deltaretrovirus genusu içinde yer alır. Genom tek iplikçikli, pozitif polariteli, tek segmentli, linear yapıda, büyüklüğü 8.4-9.0 kb olan 70 S lik RNA kapsar (Willems ve Kettmann, 2002). Nükleik asitin revers transkriptaz aktivitesi vardır (Kaaden ve ark., 1982).

Virion zarlı ve 60-125 nm çapındadır (Willems ve Kettmann, 2002). BLV, B lenfositlerini enfekte eder ve enfekte hayvanların % 5-10'nunda neoplastik hastalıklara neden olur (Murtaugh ve ark., 1991).

BLV genomunun nükleotit dizilimi bir çok araştırmacı tarafından tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda virusun yapısında zar proteini gp51, transmembran glikoproteini gp30 ve yapısal protein p24 gibi önemli kısımlar tespit edilmiştir (Camargos ve ark., 2002).

Dünyada BLV unun izole edilen FLK, T15 ve 344 gibi vahşi tip izolatları mevcuttur (Willems ve Kettmann, 2002). Bu BLV izolatlarının önemli antijenik farklılıklar gösterdiği bulunmuştur. Bunların her birine BLV unun antijenik alt tipi denir ve genomik düzeyde bu viral alt tipler identifiye edilebilir (Van Der Maaten ve Miller, 1990).

Başlıca sığır cinsi olan Bos Taurus ve Bos Indicus BLV unun önemli konakçılarıdır. Koyunlarda da BLV enfeksiyonu görülebilmekte ve az da olsa bunlarda lenfosarkoma olaylarından dolayı ölümler oluşabilmektedir. Güney Amerika'da yapılan serolojik çalışmalarda, mandalarda da enfeksiyonun varlığı bildirilmiştir. Ayrıca diğer evcil ve yabani hayvanlarda, laboratuvar hayvanlarında, yabani ve evcil kuşlarda BLV antikorları saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda elde edilen veriler enfeksiyonun sığır popülasyonlarında yaygın, diğer türlerde ise nadir

olarak bulunduğunu göstermiştir (Van Der Maaten ve Miller, 1990; Burgu ve ark., 1991).

Deneyisel bulgular ve epizootolojik gözlemler *Ixodes ricinus* kenelerinin, kan emici Tabanidae sineklerinin ve bazı sivrisinek türlerinin vektör görevi gördüğünü ortaya koymuştur (Van Der Maaten ve Miller, 1990; Burgu ve ark., 1990; Willems ve Kettmann, 2002).

Salya, idrar, semen, feces ve solunum havasının enfektif oldukları ve BLV antijeni taşıdıkları tespit edilmiştir. Bu materyallerin (semen, idrar, salya) içerisindeki hücre yoğunluğuna bağlı olarak enfektiviteleri değişiklik gösterir. Embriyo nakli yolu ile de BLV bulaşır. Fakat temel olarak bütün bunlar bulaşmada, kandan daha az önemlidirler (Burgu ve ark., 1990; Bielanski ve ark., 2000).

BLV vakalarının %3-20 enfekte buzağı doğumu ile sonuçlandığı belirtilmektedir. Bu durum buzağının genetik hassasiyetine de bağlıdır. Bu yüzden uterus enfeksiyonları yolu ile gelecek nesillere sürekli olarak geçmesi mümkündür. Enfekte ineklerden doğan fakat uterus yolu ile enfekte olmamış buzağılar, süt veya kolostrum içindeki enfekte lenfositlerden dolayı enfeksiyona yakalanabilirler. Buzağılar kolostrumdaki antikor düzeyi azalana kadar enfeksiyondan korunurlar. Çoğunlukla da bu korunma doğumdan sonraki 4-6 aylık bir sürede gerçekleşir (Van Der Maaten ve Miller, 1990; Willems ve Kettmann, 2002).

BLV enfeksiyonunda bulaşma daha çok horizontal olarak şekillenir (Kelly, 1995). Küçük travmalar, yapılan ejakulasyonlar, enfekte cerrahi aletler, kastrasyon, boynuz kesme, kulak numarası takılması veya diğer deri delinerek yapılan işlemlerde, hasta hayvanlardan sağlıklı hayvanlara enfekte lenfositler aktarılması yolu ile bulaşma meydana gelmektedir (Van Der Maaten ve Miller, 1990; Akça ve ark., 1996; Willems ve Kettmann, 2002).

BLV ile enfekte hayvanlar büyük çoğunlukla klinik semptom göstermeden persiste enfekte olarak kalırlar (Kelly, 1995). Bu durum enfeksiyonun bulaşmasında büyük önem taşır. Hastalığın prevalansı ülkeden ülkeye değişiklik gösterir, aynı şekilde ülke içinde veya aynı bölgede bulunan çiftliklerde de prevalansı farklı olabilmektedir (Van Der Maaten ve Miller, 1990).

BLV enfeksiyonu, sığırlar yoluyla yayılmaktadır. İsviçre gibi bazı ülkelerde bu enfeksiyon ya eradike edilmiştir ya da çok uzun süreden beri enfeksiyon hiç görülmemiştir. Hollanda, Avusturya ve İngiltere’de BLV enfeksiyonunun prevalansının çok düşük, Amerika Birleşik Devletleri’nde sütçü ve besi sığırları arasında ise yüksek olduğu bildirilmiştir (Van Der Maaten ve Miller, 1990). Meas ve ark. (2000) Pakistan’da, 76 sığır kan serumunu AGID testi ile BLV antikorunu yönünden araştırmışlar ve sonuçta kontrol edilen hayvanlarda BLV una karşı antikor tespit edememişlerdir. Zaghawa ve ark. (2002) ise Mısır’da 440 sığır kan serumu üzerinde yaptıkları araştırmada %52,3 seropozitiflik tespit etmişlerdir. Sözü edilen araştırmada (Zaghawa ve ark., 2002) kullanılan kan serumlarının 257 adedi 2 yaşından küçük hayvanlardan sağlanmış ve bunlarda %37,7 seropozitiflik bulunmuştur. 183 adet kan serumu ise 2 yaşından büyük hayvanlardan alınmış ve bunlarda ise %72,7 BLV seropozitiflik tespit edilmiştir.

Türkiye’de löykozla ilgili olarak Hakioğlu’nun (1962) yaptığı çalışma bu enfeksiyonun çok uzun zamandan beri ülkemizde var olduğunu ortaya koymaktadır. Hakioğlu (1962) bu çalışmada Karacabey Harasında 1957-1958 yılları arasında muhtelif yaşlardaki 576 adet sığıra ait kanlara yaptığı hematolojik araştırmalar sonucunda %3,7 oranında pozitiflik tespit etmiştir. Kandil ve ark. (1989) Güney ve Güneydoğu Anadolu da bulunan 3 sürüdeki klinik olarak sağlıklı görünümlü 172 sığırdan alınan kan serumu örneklerinde AGID testi ile BLV antikor varlığını araştırmışlar ve üç sürünün ikisinden alınan 126 serum numunesinden 31 adedi (%24,6) pozitif olarak tespit etmişlerdir. Burgu ve ark. (1990) Türkiye’nin değişik bölgelerinde bulunan üç Tarım işletmesinde EBL un insidensini saptamak amacı ile AGID testi uygulamışlar ve iki işletmede %33,08 ve %29,63 oranlarında pozitiflik bulmuşlardır. Şen ve ark. (1995) Bursa Et ve Balık Kurumunda kesilen farklı

cinsiyet, ırk ve yaşa sahip sığırlarda %3,06; Batmaz ve ark. (1995) Bursa ili ve çevresinde bulunan 459 sığır kan serumuna yaptıkları ELISA testi sonucunda %9,15 oranında BLV seropozitifliği tespit etmişlerdir. Akça ve ark. (1996) Türkiye'nin değişik yerlerinde kamuya ait 9 süt sığırcılığı işletmesinde bulunan 2-11 yaş arasındaki 409 sığırdan alınan kan serumlarının 61 (%14,9) adetinde EBL enfeksiyonu belirlemişlerdir. İyisan ve ark. (1996) ise İstanbul ilinde süt sığırcılığı yapılan işletmelerden topladıkları kan serumlarında ELISA ile %4,2, AGID testi ile ise %2,9 oranında prevalans saptamışlardır.

Uysal ve ark. (1996) Trakya bölgesinde halk elinde bulunan 1,5 yaş üstü 480 sığra ait kan serumu örneklerini ELISA tekniği kullanarak BLV antikorları varlığı yönünden kontrol etmişler ve %10,63 oranında pozitiflik bulmuşlardır.

Hayvancılık uygulamaları ve genetik faktörler BLV a karşı duyarlılığı arttırabilmektedir. BLV enfeksiyonu tropikal veya tropikal özelliği gösteren bölgelerde prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durumun sözü edilen bölgelerde yüksek düzeyde insekt vektörlerin bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Van Der Maaten ve Miller, 1990).

Organizmaya enfekte lenfositlerin girişi ile lenfositler içinde virus replikasyon siklusu başlamaktadır (Kelly, 1995). BLV enfeksiyonunda ilk birkaç hafta içinde lenfoid dokuda virus yerleşir ve deneysel inokulasyonlardan sonraki 3-4 hafta içinde kandaki lenfositlerden tekrar virus izole edilebilir. Kandaki enfeksiyon düzeyi hayvandan hayvana oldukça farklılık gösterir. BLV un organizmaya girişinden birkaç gün sonra virusa spesifik antikorlar oluşur. Enfeksiyon ve oluşan antikor yanıtı, konağın fizyolojik durumuna, gebe olup olmamasına göre değişik düzeylerde meydana gelir (Van Der Maaten ve Miller, 1990).

BLV u hücre genomunun çeşitli bölgelerine integre olur. BLV gen ürünleri integre oldukları bölgeden uzakta bile hücresel genlerin aktivasyonunu sağlarlar. Bundan dolayı malignan değişimler şekillenir (Van Der Maaten ve Miller, 1990;

Kelly, 1995; Willems ve Kettmann, 2002; Beyer ve ark., 2002). BLV ile enfekte hayvanlarda tümör gelişimini virolojik, genetik ve immünolojik faktörler etkiler. Çoğunlukla tümör oluşumu yaş ile ilişkilidir ve 2 yaşından küçük hayvanlarda nadir olarak tümör olayları görülür. Leukemik sığırların %10-30 nun lenfoid dokularında tümörler gelişebilmektedir (Kaaden ve ark., 1982; Van Der Maaten ve Miller, 1990; Sparling, 2000; Camargos ve ark., 2002).

Patolojik teşhiste malignant lenfoma veya lenfosarkoma sık sık gözlenmektedir (Van Der Maaten ve Miller, 1990; Willems ve Kettmann, 2002; Beyer ve ark., 2002). Yetişkinlerde “implies” diye isimlendirilen lenfosarkoma formu 5 ile 18 yaş arasındaki hayvanlarda görülür (Van Der Maaten ve Miller, 1990).

Yapılan çeşitli çalışmalarda BLV enfekte sığırlarda %29-85 oranında lenfositosis geliştiği tespit edilmiştir (Van Der Maaten ve Miller, 1990; Kelly, 1995). Ayrıca BLV enfeksiyonunun başlangıcında persiste lenfositosis oluşabilir (Kaaden ve ark., 1982). Hematolojik araştırmalarda persiste lenfositosis sonucunda duyarlılıkta sınırlanmalar olduğu bulunmuştur. Bu yüzden daha duyarlı ve spesifik serolojik testler kullanılmalıdır. Persiste lenfositosisli sığırlar klinik olarak normaldirler ve bu hayvanlarda tümör oluşum riski daha fazladır. Bunlarda malignant lenfoid neoplazmaların oluşması ve bunların ilerlemesi gözden kaçırılmamalıdır. Genellikle persiste lenfositosis predispozisyon durumunda şekillenir ve genetik faktörlere bağlı olarak da tümör formları oluşabilir (Van Der Maaten ve Miller, 1990; Beyer ve ark., 2002).

Tümör olaylarında klinik bulgular tümörün olduğu bölgeye göre çeşitlilik gösterir. Subkutan veya retrobulbar lenf nodüllerindeki tümörlerin tanınmasında, lenfosarkomaların teşhisi temel oluşturabilir veya vajinal-rektal palpasyonlarla büyük tümörler tespit edilebilir. Ayrıca kalp rahatsızlığı, sindirim bozuklukları ve organlarla ilgili bazı nöral semptomların yanı sıra verim düşüklüğü, ağırlık kaybı, güçsüzlük ve yetenek kaybı gibi genel semptomlar da görülür (Van Der Maaten ve Miller, 1990).

Sığır löykozunun teşhisinde 2 temel amaç vardır. Birinci amaç sığırlarda ki BLV enfeksiyonlarının belirlenmesi, diğer amaç ise lenfosarkoma olaylarının teşhisidir (Van Der Maaten ve Miller, 1990).

BLV enfeksiyonlarının teşhisi için serolojik testler tercih edilir. Teşhis amacıyla 6 aylıktan büyük hayvanlar örneklenmelidir. Eğer sürü çok büyük ise sürüdeki hayvanları temsil eden bir örnekleme yapılması mümkündür. Örneklenecek hayvanlar sürünün karakteristik yaş grubunda olmalıdır. Çünkü BLV prevalansı yaş ile birlikte artma eğilimindedir. 6 aylıktan küçük buzağılarda serolojik testlerle tespit edilen antikorların kolostrum yoluyla alınan antikorlar olabilmesi muhtemeldir (Van Der Maaten ve Miller, 1990).

Bireysel testlerin temel amacı bir sağlık sertifikası hazırlamaktır. Yetişkinlerde lenfosarkomanın ayırıcı teşhisinde klinik tanı da yardımcı olabilir. Bazı vakalarda biyopsi almak ve cerrahi operasyonlarla kontrol etmek faydalıdır. Fakat kesin teşhis klinik bulgular ve laboratuvar kontrollerinden sonra konulur (Van Der Maaten ve Miller, 1990).

Geliştirilen serolojik testler BLV enfeksiyonunun teşhisinde kullanılabilir (Kelly, 1995). Bunlar RIA, ELISA (Forschner ve Bünger, 1986; Wang, 1991; Sparling, 2000), AGID (Brako ve ark., 1984; Wang, 1991) ve komplement fikzasyon (CF) testleridir. RIA ve ELISA testlerinin duyarlılığı oldukça yüksektir. Fakat uygulanması kolay olduğu için, AGID testi yaygın olarak kullanılır (Van Der Maaten ve Miller, 1990). Diagnostik virolojideki gelişmelere paralel olarak EBL enfeksiyonunun teşhisinde ELISA testinin tanımlanmasından sonra araştırmacılar kan serumunda BLV spesifik antikorlarının tespiti amacı ile AGID ve ELISA testlerinin karşılaştırmalı çalışıldığı araştırmalara yönelmişlerdir (Akça ve ark., 1996). ELISA testi AGID testinden daha hassas, daha güvenli olduğu gibi, enfekte sığırların erken teşhis edebilmesi bakımından da daha avantajlıdır (Wang, 1991). Wincers ve Wyler (1985) kan serumunda antikor tespitinde AGID ve ELISA testleri arasında %98,1, Wang (1991) ise %89,4 oranında paralellik olduğunu saptamışlardır.

Virus identifikasyon teknikleri pahalı ve zaman alıcı olduğundan dolayı fazla kullanılmaz (Van Der Maaten ve Miller, 1990; Murtaugh ve ark., 1991).

BLV enfeksiyonunda hematolojik değerlerde değişiklik oluşur. Enfekte bir çok hayvanda persiste lenfositozis ve anormal lenfositler yapılan kan kontrollerinde tespit edilebilir (Van Der Maaten ve Miller, 1990; Beyer ve ark., 2002).

Günümüzde BLV enfeksiyonlarının teşhisinde PCR tekniği de yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygulanan amplifikasyon protokolü ile 100.000 hücre içinde bulunan 1 viral genom belirlenebilmektedir (Murtaugh ve ark., 1991). PCR tekniği ile BLV enfeksiyonları daha erken teşhis edilebilir. Örneğin AGID testi ile belirlenen BLV enfeksiyonuna, PCR tekniği ile 15 gün önce teşhis konulabilir (Murtaugh ve ark., 1991; Kelly, 1995; Camargos ve ark., 2002).

BLV enfeksiyonunda humoral immun yanıt tamamen karakteristiktir. Deneysel enfeksiyonda BLV a karşı spesifik antikorlar enfeksiyonun 14-21. günlerinde tespit edilmiştir (Kaaden ve ark., 1982). Fakat AGID testi ile ortalama 4-6 haftada tespit edilebilir. Enfekte hayvanlar çeşitli viral proteinlere karşı antikor oluşturabilmekte ancak özellikle iki viral proteine karşı oluşan antikorlar büyük önem taşımaktadır. Bunlar virusun büyük yapısal proteini olan p24 ve glikosilat zar proteini gp51 dir. Konak kromozomlarına virus nükleik asidinin DNA kopyası integre olarak persiste kaldığından dolayı, oluşan nötralizan antikorlar BLV u tamamen elimine edememektedir (Van Der Maaten ve Miller, 1990; Camargos ve ark., 2002).

Persiste kalan antijen viral genomun devamlı olarak vücutta kalmasını sağlar. Bundan dolayı da enfekte hayvanların hayatları boyunca antikor düzeyi yüksek düzeyde kalır. BLV enfekte sığırlarda gp51 antijeninin titresinin p24 antijen titresinden 10 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Kaaden ve ark., 1982; Van Der Maaten ve Miller, 1990).

BLV un patogenezinde selluler immun reaksiyonların rolünün olduğuna dair bulgular yoktur (Van Der Maaten ve Miller, 1990).

Buzağılama döneminde sığır ların serumlarındaki BLV antikor düzeyi yavaş yavaş yükselir ve daha sonra birkaç hafta içinde normale döner. Doğum sonrasında kolostrumdaki maternal antikorlar yeni doğan buzağılarda 4-6 ay boyunca immuniteyi sağırlar (Van Der Maaten ve Miller, 1990).

Sığır ları BLV enfeksiyonundan korumak için aşı geliştirmeye yönelik çalışmalar vardır. Bu araştırmalarda sadece virusun yüzey glikoproteininin immunojen etki oluşturabildiği tespit edilmiştir. Bu yapı serolojik testlerde antijen olarak kullanılır (Van Der Maaten ve Miller, 1990).

Uluslararası ticarete BLV enfekte hayvanların hareketleri sınırlandırılmıştır (Murtaugh ve ark., 1991). Semen, embriyo ve benzer materyaller bu sınır lanmadan direkt olarak etkilenirler. Enfekte sığır lar ve onların ürünlerinin uluslararası ticarete satışının sınır lanması ekonomik olarak önemlidir (Van Der Maaten ve Miller, 1990).

Eradikasyon programlarında, serolojik testlerde enfekte olduğu belirlenen sürülerin düzenli aralıklarla kontrolü ve sürüdeki seropozitif hayvanların uzaklaştırılması, hayvanların sağlıklı koşullarda tutulması ve spesifik dezenfektanların kullanılması önerilir (Van Der Maaten ve Miller, 1990). 6 ay yaşından yukarı hayvanlar, en az 4 ay aralıklarla yapılan serolojik testler sonucunda 3 kez seronegatif bulundukları takdirde EBL den ari olarak ilan edilebilirler.

Keneler, sokucu sinekler ve sivrisinek türleri gibi artropod vektörlere karşı yapılacak etkili kontrol nlemleri, BLV enfeksiyonunun eradikasyonunda önemli rol oynar.

1.1.6. Tezin Amacı

Türkiye’de IBR, BVD, BT, PI-3 ve EBL enfeksiyonlarının varlığı/oranı konusunda yapılmış bir çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda sıklıkla kamuya ait işletmelerde bulunan sığırlardan sağlanan materyaller kullanılmıştır. Bu araştırmada ise, daha önce yapılan çalışmalarda materyal sağlanmamış ya da sınırlı düzeyde örneklenmiş Kuzeydoğu Anadolu Bölgesindeki bazı illerde bulunan, özel sektöre ait organize sığır yetiştiriciliği işletmeleri ile aile işletmesi olarak tanımlanan işletmelerdeki 1 yaşından büyük sığırlar örneklenmiş ve IBR, BVD, BT, PI-3 ve EBL virus enfeksiyonlarının varlığı/seroprevalansları araştırılmıştır.

Elde edilen verilerden,

I. Araştırmanın yürütüldüğü bölgede, söz konusu enfeksiyonların durumunun belirlenmesi,

II. İllerin iklimsel özelliklerinin hastalıkların görülme oranı üzerine etkisinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi,

III. Hastalıkların kontrolüne ilgili önerilerde bulunulması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YONTEM

2.1. GEREÇ

2.1.1. Örneklenen Hayvanlar

Araştırmada, Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinde bulunan 8 ilde (Iğdır, Ağrı, Kars, Erzurum, Bayburt, Gümüşhane, Artvin, Ardahan) küçük aile işletmeleri ile Iğdır ilinde bulunan organize yetiştiricilik yapılan bir işletmedeki, 1 yaşından büyük ve sözü edilen viruslara karşı aşılanmamış 506 adet sığır örneklendi (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Toplanan materyallerin illere göre dağılımı.

İL	Materyal Sayısı
Iğdır*	62
Ağrı**	76
Kars**	67
Erzurum**	82
Bayburt**	50
Gümüşhane**	69
Artvin**	50
Ardahan**	50
TOPLAM	506

* Organize yetiştiricilik yapılan işletmede yetiştirilen sığırlardan materyal sağlandı.

** Küçük aile işletmelerinde yetiştirilen sığırlardan materyal sağlandı.

2.1.2. Serum Örnekleri

Kaolinli tüplere alınan kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ayrılan serum kısmı stok tüplerine alındı. Daha sonra bu serum örnekleri 56°C de 30 dakika süreyle inaktivasyona tabi tutuldu ve sterilite kontrolü yapıldıktan sonra test aşamasına kadar -20°C lik derin dondurucuda saklandı.

2.1.3. Viruslar

Araştırmada BT virusun tip-4 serotipi, BHV-1'in Colorado referenz suşu, PI-3 virusunun SF-4 referenz suşu ve BVD virusunun sitopatojen referenz suşu olan NADL kullanıldı.

2.1.4. Dana Serumu

Hücrelerin kültivasyonu sırasında vasat desteği olarak kullanılan konvansiyonel dana serumu, mezbahalarda kesilen sağlıklı genç sığırların kanından elde edildi. 56°C de 30 dakika süre ile sıcak su banyosunda inaktive edildikten sonra, membran filtrasyon yöntemi ile steril hale getirilen serum hücre kültürlerinin üretilmesi amacı ile kullanıldı.

2.1.5. Hücre Kültürü

BT virusunun (tip-4) üretilmesi, titresinin belirlenmesi ve bu virusa spesifik antikorların tespiti amacıyla uygulanacak olan serum nötralizasyon testinde VERO (African Green Monkey Kidney) hücre kültürü; BHV-1 (Colorado), BVD (NADL) ve PI-3 (SF-4) viruslarının üretilmesi, titrelerinin belirlenmesi ve bu viruslara spesifik antikorların saptanmasında kullanılacak serum nötralizasyon testinde ise Madin Darby Bovine Kidney (MDBK) hücre kültüründen yararlanıldı. Hücre üretme vasatı olarak %10 inaktif fetal dana serumu (FDS, Biochrom S-0113) içeren Eagle's Minimum Essential Medium (EMEM, Biochrom T-031-10) vasatı kullanıldı.

2.1.6. Agar Gel Immunodiffüzyon (AGID) Test Kiti

BLV spesifik antikorların tespiti için Seromed firmasının ticari test kiti kullanıldı. Test kiti; BLV gp51 antijeni (Seromed D-7503) ve buna spesifik anti-gp51 kontrol serumu (Seromed D-7504) içermektedir.

2.2. YÖNTEM

2.2.1. Virusların Üretilmesi

BHV-1 (colorado), BVD (NADL), PI-3 (SF-4) virusları MDBK hücre kültüründe; BT (tip-4) virusu ise VERO hücre kültüründe üretildi. Bu amaçla 250 ml lik şişelerdeki hücre kültürlerine 1 ml virus inokule edildi ve 37°C lik etüvde 1 saat adsorbsiyona bırakıldı. Adsorbsiyondan sonra virus üretme vasatı ilave edilerek, 37°C lik etüve kaldırıldı. Her gün doku kültürü mikroskobu ile kontrol edilen hücre kültürlerinde %90 oranında sitopatik değişiklikler saptanmasını takiben (2-5. günün sonunda) virus inokule edilmiş doku kültürü şişelerine -80°C lik derin dondurucuda dondurma ve 37°C lik su banyosunda çözündürme işlemi uygulandı. Daha sonra hücre üretme şişesi içindeki materyal santrifüj tüpüne aktararak 3000 devirde 30 dakika santrifüj edildi. Üstte kalan virus içeren süspansiyon alındı ve 1 ml lik hacimlerde tüplere paylaştırıldı. Stok virus kullanılıncaya kadar -80°C lik derin dondurucuda saklandı.

2.2.2. Virusların Mikrotitrasyon Yöntemi ile Enfeksiyözite Güçlerinin Belirlenmesi

Virusların enfeksiyözite gücünün belirlenmesi amacıyla Frey ve Liess (1971)'in bildirdikleri yöntemden yararlanıldı.

Test virusları Eagle's MEM içinde logaritma 10 tabanına göre sulandırıldı. Her sulandırma basamağından mikrotitrasyon tabletinin aynı sırada bulunan dört gözüne 0,1 ml konuldu. Virus kontrol amacıyla dört göze serumsuz Eagle's MEM vasatından 0,05 ml ve saf virustan 0,05 ml, hücre kontrol amacıyla ayrılan dört göze ise %10 oranında fetal serum (Biochrom S 0113) içeren Eagle's MEM vasatından 0.1 ml konuldu. Daha sonra BTV titrasyonu yapılan tabletin gözlerine 0,05 ml VERO hücre süspansiyonundan (300.000 hücre/ml), BHV-1 (Colorado), BVDV (NADL) ve PIV-3 (SF-4) titrasyonu yapılan tabletin gözlerine ise 0,05 ml MDBK hücre süspansiyonundan (300.000 hücre/ml) damlatılarak, mikrotitrasyon tabletleri 37°C

lik, %5 CO₂'li etüvde inkubasyona bırakıldı. Tabletler doku kültürü mikroskobu ile 2-5 gün süresince kontrol edildi. Bu süre sonunda virus titreleri Kaerber'in (1964) bildirdiği metotla hesaplandı.

2.2.3. Serolojik Testler

2.2.3.1. Serum Nötralizasyon Testi

Örneklenen kan serumlarında BHV-1 (Colorado), BVD (NADL), BT (tip-4) ve PI-3 (SF-4) viruslarına spesifik nötralizan antikorların araştırılması amacıyla, Frey ve Liess (1971)'in bildirdiği yöntem kullanıldı.

Bu amaçla BVD, PI-3 ve BT viruslarına spesifik antikor varlığı araştırılacak olan kan serumları 1/5 oranında EMEM ile sulandırıldı. BHV-1 spesifik antikor varlığı araştırılacak olan kan serumları ise sulandırılmadan saf olarak kullanıldı. Her bir serum için mikronötralizasyon tabletinde iki göz ayrıldı. Bu gözlere 0,05 ml serum sulandırmaları konulduktan sonra üzerlerine eşit hacimde 100DKID₅₀/0,05 ml oranında sulandırılan virustan ilave edildi. Virus kontrol için ayrılan gözlere 0,05 ml serumsuz EMEM, 0,05 ml 100DKID₅₀ oranında sulandırılmış virus (BVD 10^{-2,2}, PI-3 10^{-3,7}, BT 10^{-4,95}, IBR 10^{-3,7}) hücre kontrol için ayrılan gözlere 0,1 ml serumlu EMEM konuldu. Tabletler 37°C'lik %5 CO₂'li etüve kaldırılarak; IBR için iki saat, diğerleri için ise bir saat inkubasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda tabletlerin gözlerine 0,05 ml hücre süspansiyonu (amaca göre MDBK yada VERO, 300.000 hücre/ml) konuldu. Tabletler 37°C'lik %5 CO₂'li etüve kaldırıldı. 2-5 gün süresince hücrelerde oluşan sitopatik değişiklikler doku kültürü mikroskobu ile incelenerek serumlar, sözü edilen viruslara karşı spesifik antikor varlığı yönünden değerlendirildi.

2.2.3.2. Pozitif Serumların Serum Nötralizasyon (SN₅₀) Değerinin Mikronötralizasyon Yöntemi ile Saptanması

BHV-1, BVD, BT ve PI-3 viruslarına karşı spesifik antikor varlığı saptanan kan serumlarının antikor titresinin saptanması amacıyla, serum örneklerinin iki basamaklı sulandırılmalarına uygulanan mikronötralizasyon testinden yararlanıldı.

Antikor varlığı tespit edilen serum örnekleri BVD, PI-3 ve BT için 1/5 lik serum sulandırması; IBR için ise saf serumdan (1/1) başlamak üzere iki katlı olarak sulandırıldı. Bu amaçla, mikronötralizasyon tabletlerinin birinci sırasında her serum için iki göz ayrılarak, BVD, PI-3 ve BT için 1/5 sulandırılmış, BHV-1 için ise saf (1/1) serumlardan bu gözlere 0,1 ml konuldu. Alttaki gözlere 0,05 ml Eagle's MEM vasatı konulduktan sonra, birinci sıradan alt gözlere çok kanallı pipet yardımıyla 0,05 ml serum sulandırmaları aktararak, serumların sulandırmaları (BVD, PI-3 ve BT için 1/5, 1/10,.....,1/1280; IBR için ise 1/1, 1/2, 1/4, ..., 1/128) hazırlandı. Bu işlemden sonra tüm gözlere serum sulandırmalarına eşit hacimde 100DKID₅₀/0,05 ml oranında sulandırılan virustan (amaca göre BHV-1, BVDV, BTV, PIV-3) ilave edildi. Virus kontrol için ayrılan gözlere 0,05 ml serumsuz Eagle's MEM, 0,05 ml 100DKID₅₀ oranında sulandırılmış virus, hücre kontrol için ayrılan gözlere 0,1 ml serumlu Eagle's MEM konuldu. Tabletler 37°C'lik CO₂'li etüvde; BHV-1 için 2 saat, BVD, PI-3 ve BT için ise 1 saat süreyle inkubasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda tabletlerin gözlerine 0,05 ml hücre süspansiyonu (amaca göre MDBK yada VERO, 300.000 hücre/ml) konuldu. Tabletler 37°C'lik CO₂'li etüve kaldırılarak, tabletlerin gözlerindeki hücrelerde oluşan sitopatik değişiklikler 2-5. günde doku kültürü mikroskobunda değerlendirildi.

2.2.3.3. Agar Gel Immunodiffüzyon Testi (AGID)

Serum örneklerinde BLV spesifik antikorların tespitinde Frenzel ve Kaaden'in (1980) bildirdikleri agar jel-immunodiffüzyon testi kullanıldı. İçerisinde 0,1 M Tris/HCL ve %8,5 NaCl bulunan %0,8 Bacto Agar 45°C'lik su banyosunda eritilerek 10 cm çapındaki petri kutularına 12 ml miktarında dökülerek donduruldu. Özel delici

ile merkezde 1 ve bunun periferinde birbirine eşit uzaklıkta 6 adet delik açıldı. Merkezdeki deliğe BLV antijeni, periferdeki karşılıklı iki deliğe referenz pozitif serum ve diğer deliklere de test edilecek serum örneklerinden eşit miktarda konuldu. Daha sonra içi nemli kapaklı bir kap içerisine konulan petri kutuları 72 saat sonra değerlendirildi.

2.2.4. İstatistik Değerlendirme

BVD, IBR ve PI-3 enfeksiyonları için belirlenen seropozitiflik oranlarının karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amacıyla Ki-Kare (X^2) testi uygulandı (SPSS, 1999).



3. BULGULAR

3.1. Virusların Üretilmesi

PI-3 (SF-4), BVD (NADL), BHV-1 (Colorado) viruslarının MDBK hücre kültürüne, BT (tip-4) virusunun da VERO hücre kültürüne yapılan inokulasyonlarında 2-5 günler arasında karakteristik sitopatik değişiklikler gözlemlendi.

3.2. Virusların Enfeksiyözite Güçleri

Virusların mikrotitrasyon yöntemi ile belirlenen enfeksiyözite güçleri Çizelge 3.1’de gösterildi.

Çizelge 3.1. Kullanılan virusların DKID₅₀ değerleri.

VİRUS	DKID ₅₀ [*]
PIV-3 (SF-4)	10 ⁻⁶
BVDV (NADL)	10 ^{-4,5}
BHV-1 (Colorado)	10 ⁻⁶
BTV (Tip-4)	10 ^{-7,25}

^{*} 0,1 ml hacimde

3.3. Serum Nötralizasyon Testi (SNT) Sonuçları

Araştırmada 8 ilden örneklenen toplam 506 adet sığır kan serum örneğine uygulanan SNT sonucunda; 301 adedinde (%59,48) BHV-1 karşı, 243 adedinde (%48,02) BTV karşı, 310 adedinde (%61,26) PIV-3 karşı ve 413 adedinde de (%81,62) BVDV’a karşı spesifik antikor varlığı saptandı.

Araştırma planına göre örnek toplanan, Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinde bulunan illerde PI-3, BVD, IBR ve BT enfeksiyonlarının dağılımı Çizelge 3.2 ve Şekil 3.1’de sunuldu.

Materyal sağlanan illere göre hayvanlarda IBR, BT, PI-3 ve BVD için sırası ile %26,08-85,07, %34-72, %22-90,32, %42-97,36 arasında değişen seropozitiflik oranları tespit edildi.

3.4. Agar Gel Immunodiffüzyon (AGID) Testi Sonuçları

506 adet serum örneğinin AGID testi ile yapılan kontrolü sonucunda 8 (%1,58) serum örneğinde BLV antikoru tespit edildi (Çizelge 3.2).

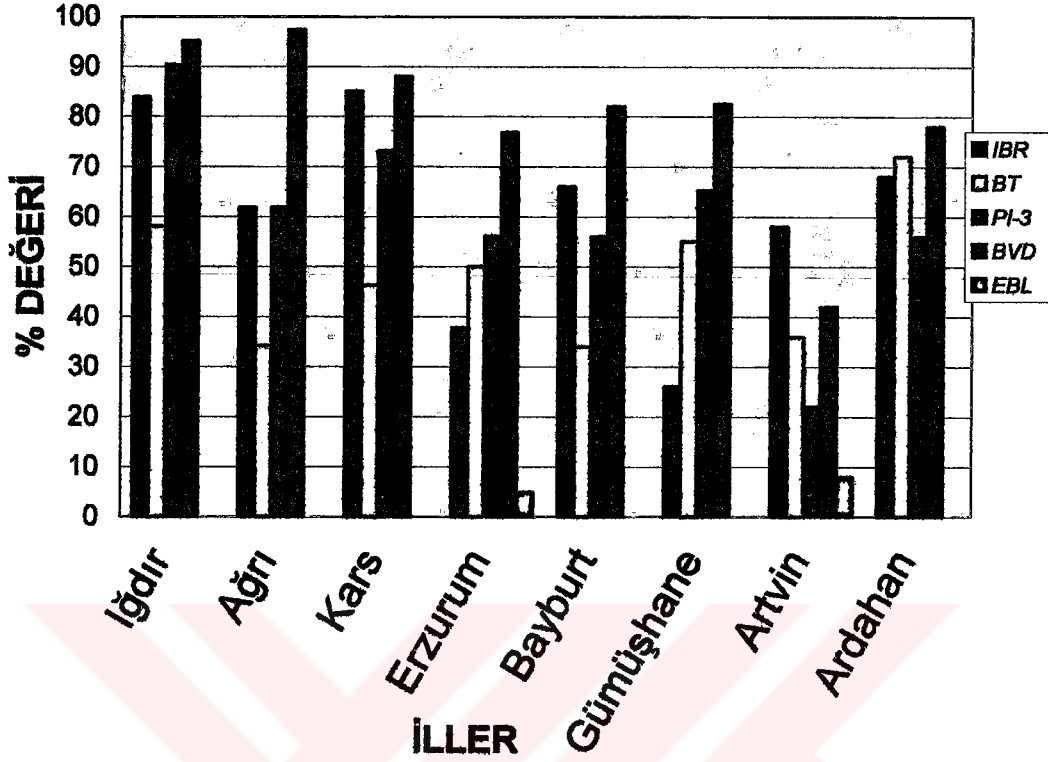
Çizelge 3.2. Materyal sağlanan illere göre IBR, BT, PI-3, BVD ve EBL enfeksiyonlarının seropozitiflik oranları.

İL	Materyal Sayısı	IBR Ab		BT Ab		PI-3 Ab		BVD Ab		EBL Ab	
		(+)	%	(+)	%	(+)	%	(+)	%	(+)	%
Iğdır*	62	52	83,87	36	58,06	56	90,32	59	95,16	-	-
Ağrı**	76	47	61,84	26	34,21	47	61,84	74	97,36	-	-
Kars**	67	57	85,07	31	46,26	49	73,13	59	88,05	-	-
Erzurum**	82	31	37,80	41	50	46	56,09	63	76,82	4	4,87
Bayburt**	50	33	66	17	34	28	56	41	82	-	-
Gümüşhane**	69	18	26,08	38	55,07	45	65,21	57	82,60	-	-
Artvin**	50	29	58	18	36	11	22	21	42	4	8
Ardahan**	50	34	68	36	72	28	56	39	78	-	-
TOPLAM	506	301	59,48	243	48,02	310	61,26	413	81,62	8	1,58

* Organize yetiştiricilik yapılan işletmede yetiştirilen sığırlardan materyal sağlandı.

** Küçük aile işletmelerinde yetiştirilen sığırlardan materyal sağlandı.

Ab: Antikor



Şekil 3.1. Materyal sağlanan illere göre IBR, BT, PI-3, BVD ve EBL enfeksiyonlarının seropozitiflik oranları.

3.5. Pozitif Serumların Serum Nötralizasyon (SN_{50}) Değerlerinin Dağılımı

PI-3, BVD ve BT viruslarına karşı seropozitif olduğu tespit edilen sığır serumlarına uygulanan SN_{50} testi sonucunda, serumların 1/5-1/1280 değerleri arasında değişen antikor düzeyine sahip oldukları belirlendi. PI-3, BVD ve BT seropozitif serumlardaki antikor titre dağılımları Çizelge 3.3-5’de gösterildi.

IBR seropozitif olduğu tespit edilen 301 adet seruma uygulanan SN_{50} testi sonucunda, serumların 1/1-1/128 değerleri arasında değişen antikor titrelerine sahip oldukları tespit edildi (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.3. PI-3 virusuna spesifik antikor içeren kan serumu örneklerinin SN₅₀ değerleri.

İL	PI-3 Ab (+) Hayvan Sayısı	SN ₅₀ Değerleri											
		1/5		1/10		1/20		1/40		1/80		1/160	
		Ad	%	Ad	%	Ad	%	Ad	%	Ad	%	Ad	%
İğdir*	56	6	10,71	7	12,05	9	16,07	10	17,85	18	32,14	6	10,71
Ağrı**	47	19	40,42	9	19,14	9	19,14	4	8,51	5	10,63	1	2,12
Kars**	49	5	10,20	13	26,53	9	18,36	10	20,40	12	24,48	-	-
Erzurum**	46	16	34,78	11	23,91	10	21,53	4	8,69	4	8,69	1	2,17
Bayburt**	28	8	28,57	9	32,14	9	32,14	1	3,57	1	3,57	-	-
Gümüşhane**	45	20	44,44	12	26,66	6	13,33	4	8,88	2	4,44	1	2,22
Artvin**	11	5	45,45	5	45,45	-	-	-	-	1	9,09	-	-
Ardahan**	28	12	42,85	7	25	4	14,28	3	10,71	2	7,14	-	-
TOPLAM	310	91	29,35	73	23,54	56	18,06	36	11,61	45	14,51	9	2,90

* Organize yetiştiricilik yapılan işletmede yetiştirilen sığırlardan materyal sağlandı.

** Küçük aile işletmelerinde yetiştirilen sığırlardan materyal sağlandı.

Ab: Antikor

Ad: Adet

Çizelge 3.4. BVD virusuna spesifik antikor içeren kan serumu örneklerinin SN₅₀ değerleri.

İL	BVD Ab (+) hayvan sayısı	SN ₅₀ Değerleri																	
		1/5		1/10		1/20		1/40		1/80		1/160		1/320		1/640		1/1280	
		Ad	%	Ad	%	Ad	%	Ad	%	Ad	%	Ad	%	Ad	%	Ad	%	Ad	%
İğdir*	59	-	-	-	-	-	-	4	6,77	6	10,16	10	16,94	17	28,81	17	28,81	5	8,47
Ağrı**	74	-	-	-	-	-	-	2	2,70	17	22,97	10	13,51	19	25,67	24	32,43	2	2,70
Kars**	59	1	1,69	1	1,69	2	3,38	4	6,77	17	28,81	12	20,33	16	27,11	6	10,16	-	-
Erzurum**	63	1	1,58	3	4,76	3	4,76	5	7,93	20	31,74	10	15,87	17	26,98	4	6,34	-	-
Bayburt**	41	-	-	-	-	5	12,19	4	9,75	4	9,75	16	39,02	9	21,95	3	7,31	-	-
Gümüşhane**	57	3	5,26	2	3,50	2	3,50	4	7,01	7	12,28	12	21,05	18	31,57	9	15,78	-	-
Artvin**	21	2	9,52	-	-	2	9,52	3	14,28	1	4,76	4	19,04	7	33,33	2	9,52	-	-
Ardahan**	39	-	-	1	2,76	-	-	2	5,12	9	23,07	11	28,20	12	30,76	4	10,25	-	-
TOPLAM	413	7	1,69	7	1,69	14	3,38	28	6,77	81	19,61	85	20,58	115	27,84	69	16,70	7	1,69

* Organize yetiştiricilik yapılan işletmede yetiştirilen sığırlardan materyal sağlandı.

** Küçük aile işletmelerinde yetiştirilen sığırlardan materyal sağlandı.

Ab: Antikor

Ad: Adet

Çizelge 3.6. IBR virusuna spesifik antikor içeren kan serumu örneklerinin SN₅₀ değerleri.

İL	IBR Ab Hayvan Sayısı	SN ₅₀ Değerleri															
		1/1		1/2		1/4		1/8		1/16		1/32		1/64		1/128	
		Ad	%	Ad	%	Ad	%	Ad	%	Ad	%	Ad	%	Ad	%	Ad	%
İğdir*	52	-		5		7	9,61	18	13,46	19	34,61	2	36,53	1	1,92	-	-
Ağrı**	47	2	4,25	5		12	10,63	11	25,53	16	23,40	-	34,04	1	2,12	-	-
Kars**	57	-		1		5	1,75	20	8,77	30	35,08	1	52,63	-	-	-	-
Erzurum**	31	2	6,45	3		4	9,67	8	12,90	14	25,80	-	45,16	-	-	-	-
Bayburt**	33	2	6,06	4		9	12,12	6	27,27	9	18,18	2	27,27	1	3,03	-	-
Gümüşhane**	18	1	5,55	2		4	11,11	5	22,22	4	27,77	2	22,22	-	-	-	-
Artvin**	29	1	3,44	4		5	13,79	11	17,24	3	37,93	3	10,34	1	3,44	1	3,44
Ardahan**	34	-		2		5	5,88	13	14,70	13	38,23	-	38,23	-	-	1	2,94
TOPLAM	301	8	2,65	26		51	8,63	92	16,94	108	30,56	10	35,88	4	1,32	2	0,66

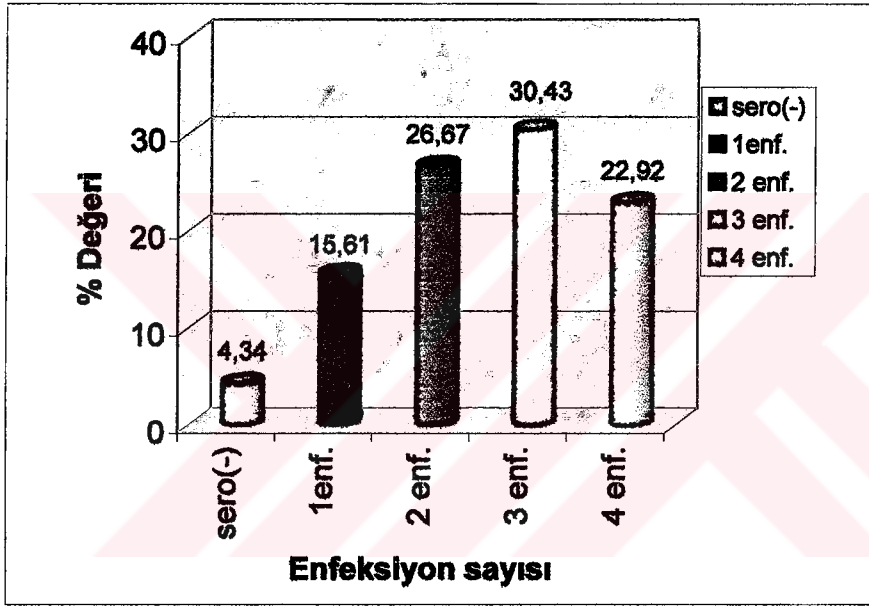
* Organize yetiştiricilik yapılan işletmede yetiştirilen sığırlardan materyal sağlandı.

** Kütük aile işletmelerinde yetiştirilen sığırlardan materyal sağlandı.

Ab: Antikor

Ad: Adet

PI-3, BVD, IBR, BT ve EBL yönünden seropozitivite sonuçları değerlendirilerek, seropozitif hayvanların çoklu enfeksiyon oranları illere göre Şekil 3.2’de verildi. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde 22 (%4,34) hayvan kontrol edilen tüm viruslar için seronegatif bulundu. Seropozitif hayvanların 79 (%15,61) adeti yalnızca bir virusa karşı, 135 (%26,67) adeti iki virusa karşı, 154 (%30,43) adeti üç virusa karşı, 116 (%22,92) adeti ise dört virusa karşı pozitif olarak tespit edildi. Kan serumunda 5 virusa karşı antikor taşıyan hayvan saptanamadı.



Şekil 3.2. Kontrol edilen hayvanlarda çoklu enfeksiyon oranları.

En az iki virusa karşı antikor taşıyan hayvanların ait oldukları iller ve sayıları Çizelge 3.7’de, en az üç virusa karşı antikor taşıyan hayvanların ait oldukları iller ve sayıları Çizelge 3.8’de, dört virusa karşı antikor taşıyan hayvanların ait oldukları iller ve sayıları Çizelge 3.9’da sunuldu.

Çizelge 3.7. En az iki virusa karşı antikor taşıyan hayvanların ait oldukları illere dağılımı.

İL	Materyal Sayısı	BT PI-3	BT BVD	BT EBL	BVD PI-3	BVD EBL	PI-3 EBL	IBR PI-3	IBR BT	IBR BVD	IBR EBL
Iğdır*	62	33 %53,22	35 %56,45	-	54 %87,09	-	-	50 %80,64	32 %51,61	51 %82,25	-
Ağrı**	76	22 %28,94	26 %34,21	-	46 %60,52	-	-	31 %40,78	17 %22,36	45 %59,21	-
Kars**	67	25 %37,31	28 %41,79	-	43 %64,17	-	-	46 %68,65	25 %37,31	52 %77,61	-
Erzurum**	82	22 %26,82	32 %39,02	2 %2,43	34 %41,46	4 %4,87	3 %3,65	20 %24,39	19 %23,17	23 %28,04	3 %3,65
Bayburt**	50	10 %20	15 %30	-	26 %52	-	-	20 %40	14 %28	32 %64	-
Gümüşhane**	69	28 %40,57	31 %44,92	-	35 %50,72	-	-	16 %23,18	16 %23,18	13 %18,84	-
Artvin**	50	10 %20	10 %20	1 %2	5 %10	2 %4	-	9 %18	13 %26	12 %24	1 %2
Ardahan**	50	22 %44	32 %64	-	26 %52	-	-	20 %40	23 %46	28 %56	-
TOPLAM	506	172 %33,99	209 %41,30	3 %0,58	269 %53,16	6 %1,18	3 %0,59	212 %41,89	159 %31,42	256 %50,59	4 %0,79

* Organize yetiştiricilik yapılan işletmede yetiştirilen sığırlardan materyal sağlandı.

** Küçük aile işletmelerinde yetiştirilen sığırlardan materyal sağlandı.

Çizelge 3.8. En az üç virusa karşı antikor taşıyan hayvanların ait oldukları illere dağılımı.

İL	Materyal Sayısı	IBR BVD PI-3	IBR BVD BT	IBR BVD EBL	IBR PI-3 BT	IBR PI-3 EBL	IBR BT EBL	BVD PI-3 BT	BVD PI-3 EBL	BVD BT EBL	PI-3 BT EBL
İğdir*	62	49 %79,03	31 %50	-	30 %48,38	-	-	32 %51,61	-	-	-
Ağrı**	76	30 %39,47	17 %22,36	-	15 %19,73	-	-	22 %28,94	-	-	-
Kars**	67	41 %61,19	23 %34,32	-	22 %32,83	-	-	22 %32,83	-	-	-
Erzurum**	82	17 %20,73	14 %17,07	3 %3,65	11 %13,41	2 %2,43	1 %1,21	16 %19,51	3 %3,65	2 %2,43	1 %1,21
Bayburt**	50	20 %40	13 %26	-	8 %16	-	-	9 %18	-	-	-
Gümüşhane**	69	12 %17,39	11 %15,94	-	14 %20,28	-	-	22 %31,88	-	-	-
Artvin**	50	4 %8	6 %12	1 %2	8 %16	-	1 %2	5 %10	-	1 %2	-
Ardahan**	50	20 %40	23 %46	-	16 %32	-	-	20 %40	-	-	-
TOPLAM	506	193 %38,14	138 %27,27	4 %0,79	124 %24,50	2 %0,39	2 %0,39	148 %29,24	3 %0,59	3 %0,59	1 %0,19

* Organize yetiştiricilik yapılan işletmede yetiştirilen sığırlardan materyal sağlandı.

** Küçük aile işletmelerinde yetiştirilen sığırlardan materyal sağlandı.

Çizelge 3.9. En az dört virusa karşı antikor taşıyan hayvanların ait oldukları illere dağılımı.

İL	Materyal Sayısı	IBR-BVD BT-PI-3	IBR-BVD BT-EBL	IBR-BVD PI-3-EBL	IBR-BT PI-3-EBL	BVD-BT PI-3-EBL
Iğdır*	62	29 %46,77	-	-	-	-
Agri**	76	15 %19,73	-	-	-	-
Kars**	67	20 %29,85	-	-	-	-
Erzurum**	82	9 %10,97	1 %1,21	2 %2,43	-	1 %1,21
Bayburt**	50	8 %16	-	-	-	-
Gümüşhane**	69	10 %14,49	-	-	-	-
Artvin**	50	4 %8	1 %2	-	-	-
Ardahan**	50	16 %32	-	-	-	-
TOPLAM	506	111 %21,93	2 %0,39	2 %0,39	-	1 %0,19

* Organize yetiştiricilik yapılan işletmede yetiştirilen sığırlardan materyal sağlandı.

** Küçük aile işletmelerinde yetiştirilen sığırlardan materyal sağlandı.

3.6. İstatistik Analiz

BVD, IBR ve PI-3 seropozitif değerleri karřılařtırılmalđ olarak istatistiksel değerlendirildiğinde; 1 serbestlik derecesinde BVD ile IBR ve BVD ile PI-3 arasındaki Ki-Kare (X^2) değerleri sırasıyla 5,82 ($p < 0,05$) ve 14,16 ($p < 0,001$) olduğu tespit edilmiştir.



4. TARTIŞMA

BHV-1, BVDV, PIV-3, EBLV ve BTV enfeksiyonları tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de yaygın olarak gözlenmekte ve meydana gelen ekonomik kayıplar nedeniyle özellikle geçimini hayvancılıkla sağlayan bölgelerde önem kazanmaktadır.

BHV-1 yerleştiği dokuya göre üst solunum yolu ve genital kanal enfeksiyonu, konjunktivitis, enteritis, encephalomyelitis, dermatitis ve mastitis gibi değişik semptomlarla seyretmekte ve bunlara bağlı olarak da genç hayvanlarda yemden yararlanma gücünün azalması ve ölüm olaylarına; ergin hayvanlarda ağırlık kaybı, süt veriminde düşme, fetal ölüm ve abortlar nedeniyle işletmelerde önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır.

Türkiye’de BHV-1 virusuna karşı nötralizan antikor varlığının ilk defa bildirildiği (Erhan ve ark., 1971) çalışmadan bu yana yapılan birçok araştırmada (Gürtürk ve ark., 1974; Gürtürk ve ark., 1975; Akça, 1981; Burgu ve Akça, 1982; Burgu ve ark., 1984; Burgu ve Akça, 1986; Burgu ve Akça, 1987; Çabalar ve Akça, 1994; Bilge, 1996; Alkan ve ark., 1997) BHV-1 virus enfeksiyonunun giderek artan oranlarda tespit edildiği görülmektedir. Gürtürk ve ark. (1974) nın yaptıkları çalışmada, Doğu ve Orta Anadolu bölgesinden Et ve Balık Kurumunun Ankara Mezbahasına kesime getirilen sığırlarda %56,1 oranında IBR virusuna spesifik antikor varlığı saptanmıştır. Enfeksiyonun özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda artan oranı ise dikkat çekicidir. Bilge (1996) ile Çabalar ve Akça, (1994) sırası ile %74 ve %68,10 oranlarında seropozitiflik saptadıklarını bildirmişlerdir. Alkan ve ark. (1997) nın kamu işletmelerinde yaptıkları çalışmada IBR enfeksiyonunun seroprevalansını %59,70 olarak belirlemişler ve IBR virusunun solunum sistemi enfeksiyonlarında etkin role sahip olduğunu saptamışlardır.

Bu çalışmada IBR enfeksiyonunun seroprevalansı örneklenen populasyon için %59,48 olarak tespit edilmiş olup, örneklenen illerde %26,08-85,07 arasında değişen

oranlar belirlenmiştir. Bu sonuçlar yukarıda belirtilen Türkiye’de yapılan diğer çalışmalarda bildirilen değerlerle paralellik göstermektedir.

BHV-1’in bölgesel ganglionlara ait neuronlarda latent enfeksiyona neden olması ve primer enfeksiyonun ardından virusun çeşitli stres faktörlerinin etkisi ile zaman zaman reaktif olarak yeniden enfeksiyona neden olması ve saçılması nedeniyle sürülerde doğal enfeksiyona bağlı yüksek seropozitifliğin tespiti enfeksiyonun kontrol altına alınma gerekliliğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

IBR-IPV enfeksiyonu ile mücadelede ilk basamak düzenli aralıklarla sürü taramaları yapmaktır. Serolojik olarak IBR-IPV nötralizan antikorları yönünden kontrol edilen hayvanlarda, seropozitif olanların elimine edilmesi ile hastalıktan arınmış sürüler elde etmek amaç olmalıdır. Ancak ülkemiz gibi seropozitifliği yüksek olan ülkelerde ekonomik kayıpların önüne geçmek amacıyla düzenli aşılama programları uygulanarak doğal enfeksiyon oranının azaltılması, kontrol ve eradikasyon çalışmalarının ilk basamağını oluşturmaktadır. Bilindiği üzere bu noktada marker aşılarda kullanımı önemli bir avantaj oluşturmaktadır.

BVD virus enfeksiyonları tüm dünyada gerek sığır, gerekse koyun popülasyonlarında yaygındır. Değişik ülkelerde, hatta aynı ülkede değişik sürülerde farklı virulense sahip BVD virusları izole edilebilmektedir (Liess, 1990).

Erhan ve ark. (1971) Marmara bölgesinde iki çiftlikten alınan sığır serumlarında %62 oranında BVD spesifik antikor varlığı tespit etmişlerdir. Gelfert (1991) Güney ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde bulunan 10 ilden topladığı 476 adet kan serumunda %18-100 arasında BVD seropozitifliği bildirmiştir. Burgu ve Özkul (1993) 50 adet gebe sığırın kan serumlarına uyguladıkları SN testi sonucunda, 40 adet (%80) sığırda BVD virusu nötralizan antikor varlığını tespit etmişlerdir. Alkan ve ark. (1997) 10 kamu işletmesine ait sığırlardan toplanan 480 adet sığır kan serumuna yaptıkları SN testi sonucunda işletmelerde %21,4-100 arasında değişen oranlarda BVD seropozitifliği tespit etmişlerdir. Çabalar ve Karaoğlu (1999) da

Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde kamuya ait işletmelerden ve halk elinde bulunan sığırlardan alınan 471 adet serum örneğinde SN testi sonucunda %14,3-100 arasında BVD seropozitifliği saptamışlardır. Aynı çalışmada (Çabalar ve Karaoğlu, 1999) bu araştırmada da örneklenen Ağrı ilinde halk elinde bulunan sığırlarda BVD seroprevalansı %96,8 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışmada ise, BVD enfeksiyonunun seroprevalansı örneklenen populasyon için %81,62, illere göre de %42-97,36 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar Türkiye’de yapılan diğer çalışmalarda bildirilen değerlerle paralellik göstermektedir. Ayrıca çalışma dahilindeki Ağrı ilinde BVD seropozitifliği %97,36 olarak ortaya konulmuştur ki; bu bulgu da Çabalar ve Karaoğlu (1999)’nun bildirdiği değerle paralel bulunmuştur.

Gerek bu araştırmada elde edilen serolojik bulgular, gerekse Türkiye’de bu konuda yapılmış diğer çalışmalardan (Alkan ve Burgu, 1993; Burgu ve Özkul, 1993; Gelferd, 1991; Karaoğlu, 1998; Özkul ve ark., 1995; Alkan ve ark., 1997; Çabalar ve Karaoğlu, 1999; Burgu ve ark., 1999) elde edilen serolojik veriler, ülkemizde BVDV enfeksiyonunun yaygın olarak görüldüğünü ortaya koymaktadır. Bir sürüde yüksek düzeyde seropozitifliğin tespit edilmesi o sürü içinde persiste enfekte hayvanların varlığını düşündürmekte ve persiste enfekte hayvanların varlığı ise sürü içinde yüksek düzeyde BVDV sirkülasyonuna neden olmaktadır. Meyling ve ark. (1990) yaptıkları çalışmada persiste enfekte hayvanların bulunduğu sürülerde BVD virus antikor prevalansını %87, persiste enfekte hayvanların bulunmadığı sürülerde ise seroprevalansı %43 olarak saptamışlardır. Sürü içinde bulunan persiste enfekte hayvanların transplasental enfeksiyonlara neden olabileceği, bu hayvanların sürü içinde başka persiste enfekte hayvanların oluşmasında önemli rol oynadığı ve persiste enfekte hayvanların epidemiyolojik önemleri göz önünde tutulmalıdır. Bu bakımdan sürü içindeki persiste enfekte hayvanların tespiti ve bu hayvanların sürüden uzaklaştırılmasına yönelik çalışmaların yapılması, bunun yanında sürülere yeni katılacak hayvanların da persiste enfekte olup olmadığının belirlenmesi amacıyla BVD enfeksiyonu yönünden kontrol edilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Ayrıca Potgieter ve ark. (1984) ile Richer ve ark. (1988), BVDV un tek başına ya da

immunsupresif etkisi ile diğer ajanlara katkıda bulunmasıyla sürülerde solunum sistemi enfeksiyonlarının prevalansının arttığını da bildirmişlerdir.

Bu noktada BVD, IBR ve PI-3 seropozitiflik oranları istatistiksel olarak karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş ve BVD-IBR ($p < 0,05$) ile BVD-PI-3 ($p < 0,001$) seropozitiflik oranları arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Bu durumun en önemli nedeninin BVDV'un immunsupresif etkisinden kaynaklandığı kanaatine varılmıştır.

Türkiye'de varlığı ilk kez 1944 yılında saptanan BTV enfeksiyonu ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda (Bolat,1986; Ertürk, 1994; Mellor ve ark.,1995), sığırlar ve koyunlarda seropozitiflik oranlarının sırasıyla %2,3-34,4 ve %1-36,04 arasında olduğu saptanmıştır. Burgu ve ark. (1992) Türkiye'nin Güney, Güneydoğu ve Ege bölgelerindeki illerinden örnekledikleri koyun ve sığırlarda, mavidil seropozitiflik oranını koyunlarda %25,5 sığırlarda da %15,5 olarak belirlemişlerdir. Ertürk (1994) sığır, koyun ve keçilerde yaptığı araştırmada sığırlarda BT oranını %0-14 arasında bulmuştur. Özgünlük (2003) de Güneydoğu Anadolu Projesi (GAP) kapsamındaki bölgede sığırlarda mavidil seropozitifliğini %22,39-75,21 oranları arasında tespit etmiştir.

Bu çalışmada ise, Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinde bulunan 8 ayrı ildeki bir yaşından büyük sığırlardan sağlanan 506 adet kan örneğinde seropozitiflik oranı %48,02 olarak belirlenmiş ve illere göre seropozitiflik oranlarının %34-72 arasında değiştiği ortaya konulmuştur. Bu oranlar daha önce bildirilen birçok çalışmada (Bolat,1986; Burgu ve ark.,1992; Ertürk, 1994; Mellor ve ark.,1995) saptanan oranlardan oldukça yüksek, Özgünlük'ün (2003) bildirdiği oranlara benzerdir. Bu durum enfeksiyonun giderek yaygınlaştığını ortaya koymaktadır. Ayrıca örneklenen hayvan popülasyonlarının sınırlı olması nedeniyle oluşabilecek oransal farklılıklar ile tesadüfi örneklemeye bağlı oransal farklılıklar da sonuçların değerlendirilmesinde göz önünde tutulmalıdır.

Respiratorik enfeksiyonlar sığırlarda sıklıkla meydana gelmektedir. Bu enfeksiyonlar arasında parainfluenza-3 virus enfeksiyonu ağırlık kaybı ve buna bağlı olarak verim düşüklüğüne yol açması sebebiyle ekonomik yönden önemli bir yer tutmaktadır. Kalabalık işletmelerde ve büyük sığır sürülerinde hastalığın bir salgın haline dönmesi riski de artmaktadır (Martin, 1996).

Türkiye’de yapılan çalışmalarda (Erhan ve ark.,1971; Erhan ve ark., 1973; Alkan ve ark., 1997) sığırlarda PI-3 seropozitiflik oranının %52,7-97 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada ise %61,26 olarak belirlenen PI-3 seropozitiflik oranı Türkiye’de daha önce yapılan çalışmaların verileri ile uyum göstermektedir. İllere göre ise %22-90,32 arasında değişen oranlarda seropozitiflik tespit edilmiştir. Bu sonuçların oluşmasında enfeksiyonun zamanı, enfekte eden virusun dozu, örneklenen bireylerin yaşları, bakım ve beslenme koşulları gibi birçok faktörün etkili olduğu bilinmektedir.

Bu sonuçlar viral etkenler tarafından oluşturulan solunum sistemi enfeksiyonları arasında PI-3 virusunun önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Nitekim, respiratorik epitellerde hasara neden olan viral ajanlar arasında PIV-3 ün yaygın olarak tespit edildiği bildirilmektedir (Allen ve ark., 1992; Gupta, 1999).

Enzootik Bovin Löykozis (EBL) daha çok yetişkin sığırlarda görülmekte ve seropozitif olarak tespit edilen bu hayvanlarda enfeksiyon subklinik olarak seyretmektedir.

BLV spesifik antikor taşıyan hayvanlar Türkiye’nin diğer bölgelerine bu bölgeden hayvan gönderilmesinden dolayı enfeksiyonun yayılması bakımından önemli bir durum yaratmaktadır.

Türkiye’de EBL enfeksiyonu ile ilgili olarak, Hakioglu (1962) tarafından bildirilen çalışmanın verilerine göre, örneklenen 576 adet sığıra ait kan serumlarının kontrolü sonucunda %3,7 (21/576) pozitiflik saptanmıştır. Burgu ve ark. (1990)

Türkiye'nin değişik bölgelerinde bulunan 3 tarım işletmesinde EBL varlığını tespit etmek için yaptıkları AGID testi sonucunda %0-33,08 arasında seropozitiflik tespit etmişlerdir. Akça ve ark. (1996) da 9 değişik tarım işletmesinden topladıkları 409 adet kan serumuna yaptıkları AGID testi sonucunda %0-28,9 oranları arasında EBL virusuna spesifik antikor varlığını belirtmişlerdir. İyisan ve ark. (1996) İstanbul ilinde süt sığırcılığı yapılan işletmelerde AGID testi sonucunda %2,9 oranında prevalans saptamışlardır. Uysal ve ark. (1996) da Trakya bölgesinde halk elinde bulunan 1,5 yaş üstü 480 sığra ait kan serumu örneğini ELISA tekniği kullanarak BLV antikorları varlığı yönünden kontrol etmişler ve %10,63 oranında pozitiflik bulmuşlardır.

Bu çalışmada ise Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinde bulunan 8 ayrı ildeki bir yaşın üzeri sığırlardan sağlanan 506 adet kan örneğinde seropozitiflik oranı %1,58 olarak belirlenmiş ve illere göre seropozitiflik oranlarının %0-8 arasında değiştiği belirlenmiştir. EBL spesifik antikor varlığı yalnızca iki ilde (Erzurum, Artvin) belirlenmiştir (Çizelge 3.2).

Sığırların yoğun olarak barındırılması durumunda BLV un bulaşmasının artabileceği bildirilmektedir (Wilesmith ve ark., 1980). Sürülerin sürekli kapalı yerlerde barındırılmaları, etkenin sürü içinde sirkülasyonunu sağlayacağından enfeksiyonun prevalansını artırır. Ayrıca karışık sütlerle beslenen genç hayvanlar arasında da enfeksiyonun yayılma oranı artmaktadır (Van Der Maaten ve Miller, 1990; Willems ve Kettmann, 2002). Doğada sokucu ve kan emici sineklerin de BLV enfeksiyonu için vektör olabileceği gösterilmiştir (Van Der Maaten ve Miller, 1990). Türkiye'de bu tür vektörlerin çok bulunduğu düşünülecek olursa, vektörlere bağlı bir nakil ihtimali her zaman göz önünde tutulmalıdır.

Enfeksiyonun persiste karakteri nedeniyle seropozitif hayvanlar sürekli virus taşıyıcısı ve saçıcısıdır. Bu durum, sürü içinde enfeksiyonun yayılması bakımından büyük önem taşımaktadır. EBL un yerleşmiş olduğu bir üniteden etkenin uzaklaştırılabilmesi ancak hayvanların tekrarlanan AGID testine tabi tutulması ve

bunun sonunda tüm seropozitiflerin izole edilmesi veya mecburi kesime tabi tutulmasıyla başarılabilir (Van Der Maaten ve Miller, 1990; Burgu ve ark., 1990). Nitekim Yoshikawa ve ark. (1982) hayvanlarda belirli aralıklarla tekrarlanan AGID testi uygulamalarından sonra seropozitifleri elimine ederek BLV ile enfekte olmayan bir çiftlik sürüsü elde etmişlerdir.

Bu çalışmada; örneklenen sığırlardan %95,65 (484/506) inde söz konusu enfeksiyon etkenlerinden en az birisine karşı antikor varlığı tespit edilmiştir. Örneklenen serumların %15,61'inde tek bir enfeksiyona ilgili antikor varlığı, %26,67'sinde 2 farklı enfeksiyona spesifik antikor varlığı, %30,43'ünde 3 farklı enfeksiyona spesifik antikor varlığı, %22,92'sinde de 4 farklı enfeksiyona spesifik antikor varlığı belirlenmiştir (Şekil 3.2).

Lauchli ve ark. (1989) 45 sürüden solunum sistemi enfeksiyonu semptomu gösteren 123 sığır örneklemişler ve hayvanların 1/4 ünde tek bir viral etkenden kaynaklanan enfeksiyon, 3/4 ünde de multiple enfeksiyon tespit etmişlerdir. Moreno-Lopez (1979) de 47 farklı işletmede bulunan ve solunum sistemi ve/veya sindirim sistemi enfeksiyonu semptomları gösteren 283 sığır üzerine yaptığı çalışmada enfekte hayvanlarda sıklıkla 2 ya da daha fazla etkene karşı antikor tespit etmiştir.

Susan ve ark. (1983) Meksika'da 19 farklı çiftliğe ait süt sığırlarından sağlanan kan serumlarında BHV-1 (%57), PI-3 (%75) ve BVD (%70,5) enfeksiyonlarının serolojik olarak saptandığını, besi sığırlarında ise söz konusu enfeksiyonlar için seropozitiflik oranlarının BHV-1 için %52, PI-3 için %69,3 ve BVD için %62,5 olduğunu bildirmişlerdir.

Ghirotti ve ark. (1991) Zambiya'da yaptıkları çalışmada 5 farklı sürüden sağlanan sığır kan serumlarında BVD, PI-3 ve IBR enfeksiyonlarının seroprevalansı sırasıyla %76,2, %94,4 ve %42,1 olduğunu tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada, kan serumu numunelerinin toplandığı illerde IBR/IPV, BVD, PI-3, EBL ve BT tip-4 viruslarına karşı aşı uygulamasının yapılmamış olması, söz konusu enfeksiyonlarla ilgili olarak tespit edilen antikorların, doğal enfeksiyonlar sonucunda oluşan antikorlar olduğunu göstermektedir.

Bu araştırmada materyal sağlanan illerden olan Iğdır'da iklimin diğer illere göre daha sıcak olduğu dikkate alınarak, vektörlü hastalık olan BT için elde edilen verilerin karşılaştırmalı değerlendirilmesi düşünülmüştür. BT enfeksiyon oranı Ardahan hariç diğer illerde %34-55,07 arasında, Iğdır'da ise %58,06 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte oransal farklılığın tümüyle iklimsel farklılık ile ilişkili olduğunu söyleyebilmek zordur. Çünkü Iğdır ilinden sağlanan örneklerden elde edilen verilere göre BT'dan başka IBR/IPV, BVD ve PI-3 enfeksiyon oranlarının da diğer illere göre yüksek olduğu görülmektedir. Bu durumun muhtemel nedeni Iğdır iline ait örneklerin bir organize sürüden sağlanmış olmasıdır. Hayvanların aynı işletmede bulunmaları ve bu işletmede kapalı yetiştiricilik yapılmasından dolayı hayvanlar arası temasın yoğun olması, aerosol bulaşma vb. nedenlerden bu enfeksiyonların oranı yüksek bulunmuştur.

IBR, BVD, PI-3 ve BT tip- 4 enfeksiyonlarının oldukça yaygın düzeyde varlıklarının ortaya konulduğu bu çalışmanın verileri dikkate alındığında, söz konusu enfeksiyonların hem Kuzeydoğu Anadolu bölgesi hem de Türkiye için önemli olduğu ve enfeksiyonların önlenmesi amacıyla ciddi önlemlerin alınması gerektiği görülmektedir. Ayrıca her ne kadar bu çalışmada halk elinden örneklenen sığırlarda seropozitiflik oranı düşük olarak saptanmış ise de, bir çok entansif sığır yetiştiriciliği için EBL'un yüksek oranlarda saptandığı dikkate alınarak, henüz halk elinde yüksek oranlara ulaşmamış olan bu enfeksiyonunda kontrolü çalışmalarının yapılması gerektiğinin hatırlatılmasında yarar görülmüştür.

5. SONUÇ

Bu araştırmada, Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinde daha önce yapılan çalışmalarda materyal sağlanmamış (yada sınırlı düzeyde örneklenmiş) illerde bulunan küçük aile işletmelerinde IBR, BVD, BT (serotip-4), PI-3 ve EBL enfeksiyonlarının seroprevalansı araştırılmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen veriler değerlendirildiğinde;

- 1- Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinde bulunan 8 ilden toplanan 506 sığır kan serumu örneğinde %59,48'sinde IBR, %48,02'sinde BT serotip-4, %61,26'sında PI-3, %1,58'sinde EBL, %81,62'sinde BVD viruslarına spesifik antikor varlığı saptandı.
- 2- Materyal sağlanan illere göre IBR, BT serotip-4, PI-3, EBL ve BVD enfeksiyonlarının seropozitiflik oranlarının sırası ile %26,08-85,07; %34-72; %22-90,32; %0-8; %42-97,36 arasında olduğu belirlenmiştir.
- 3- Materyal sağlanan sığırların %95,65 söz konusu enfeksiyon etkenlerinden en az birisine spesifik antikor bulundurduğu tespit edilmiştir.
- 4- Elde edilen veriler değerlendirildiğinde, bölgede söz konusu enfeksiyonların kontrolüne hizmet edecek çalışmaların (aşı suşunun belirlenmesi, persiste hayvanların ayrılması, insektisit seğimi vs.) ivedilikle planlanması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

ÖZET

Kuzeydoğu Anadolu Bölgesindeki Sığırlarda Mavidil (BT), IBR, PI-3, EBL ve BVD Enfeksiyonlarının Seroprevalansı

Bu çalışmada Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinde bulunan 8 ilde (Iğdır, Ağrı, Kars, Erzurum, Bayburt, Gümüşhane, Artvin, Ardahan) sığırlarda IBR, BVD, BT, PI-3 ve EBL enfeksiyonlarının seroprevalansları araştırılmıştır.

Bu amaçla, söz konusu illerde özel sektöre ait organize yetiştiricilik yapılan ve aile işletmelerinde bulunan sığırlardan toplam 506 adet kan serumu örneği alınmıştır.

Yapılan mikronötralizasyon testi sonucunda IBR, BT, PI-3 ve BVD seropozitifliği sırasıyla %59,48, %48,02, %61,26 ve %81,62; AGID testi ile de EBL seropozitifliği %1,58 oranında bulunmuştur.

Sonuç olarak IBR, BT, PI-3 ve BVD enfeksiyonlarının halk elindeki sığırlarda yaygın olarak bulunduğu ve bu enfeksiyonların kontrolü amacıyla ciddi önlemlerin alınması gerektiği kanaatine varılmıştır. Ayrıca bu araştırmada EBL enfeksiyonunun düşük oranlarda tespit edilmesine rağmen, daha önce yapılan çalışmalarda entansif yetiştiricilik yapılan işletmelerde yüksek olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konduğundan sözü edilen enfeksiyonların yanı sıra EBL enfeksiyonunun da halk elinde bulunan sığırlarda yayılmasının önlenmesine yönelik tedbirlerin alınması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: BVD, EBL, IBR, Mavidil (BT), PI-3, Seroprevalans, Sığır.

SUMMARY

The seroprevalance of Bluetongue (BT), IBR, PI-3, EBL and BVD infections in cattle in Northeast Anatolia Region

In this study , the seroprevalence of IBR, BVD, BT, PI-3 and EBL infections was investigated in cattle in 8 province from Northeast Anatolia Region.

For this purpose, serum samples collected from 506 cattle housed in private farms in 8 province. The seropositivity rates for IBR, BVD, BT, PI-3 and EBL were detected as 59,48%, 81,62 %, 48,02 %, 61,26 % and 1,58 % in sampling population, respectively.

As a result, it is concluded that IBR, BVD, BT, and PI-3 infections are common in cattle housed in private farms in Northeast Anatolia Region. Therefore, serious control measures should be taken in herds with similar epidemiologic features.

In addition to, in this study, although EBL infection has been detected low rate, the presence and relatively high seropositivity rate of EBL infection in state farms were described in the previous studies. It was known that EBL infection spread slowly but continuously and once the cattle population is completely infected the eradication is achieved to be difficult. It is recommended that a control and eradication programme for this infection should be started in private farms as well.

Key Words: Bluetongue (BT), BVD, Cattle, EBL, IBR, PI-3, Seroprevalence.

KAYNAKLAR

- BERMANN, M., BELAK, S., BITSCH, V., EDWARDS, S., MOUSSA, A., ROCKBORN, G., THIRY, E. (1990). Round table on infectious bovine rhinotracheitis/infectious pustular vulvovaginitis virus infection diagnosis and control. *Vet. Microbiol.*, **23**: 361-363.
- AFSHAR, A. and ENGLESOME, M.D. (1990). Viruses associated with bovine semen. *Vet. Bulletin*, **60**(2): 93-109.
- AFZAL, H., GURTURK, S. (1976). Parainfluenza-3 virus isolated from Turkish cattle. *Pakistan J. of Sci.*, **28**: 67-74.
- AKAN, E. (1994). *Genel ve Özel Viroloji*, 3. Baskı, Saray Medikal Yayıncılık, Bölüm XXIII, s.: 431-444.
- AKÇA, Y. (1981). Türkiye’de sığır ve koyunlarda IBR/IPV üzerinde serolojik araştırmalar. A. U. Vet. Fak. Viroloji ABD Doktora Tezi, Ankara.
- AKÇA, Y., ALKAN, F., BİLGE, S., KARAOĞLU, T., ÖZKUL, A., BURGU, İ., KAADEN, O. R. (1996). Süt sığırlarının süt ve kan serumlarında enzootik sığır lökyozuna (EBL) karşı antikor varlığının enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) ve agar jel immunodiffüzyon (AGID) testi ile araştırılması. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, **43**: 53-59.
- ALKAN, F., BURGU, İ. (1993). BHV-1 ile enfekte tavşanlarda dexamethasone uygulamasından sonra virus reaktivasyonu. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, **40**(2): 208-219.
- ALKAN, F., BURGU, İ. (1993). Investigation on the incidence of bovine viral diarrhea in calves born with encephalopathy in Turkey. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.*, **100**: 107-109.
- ALKAN, F., ÖZKUL, A., KARAOĞLU, M. T., BİLGE, S., AKÇA, Y., BURGU, İ., YEŞİLBAĞ, K., OĞUZOĞLU, T. Ç. (1997). Sığırlarda viral nedenli solunum sistemi enfeksiyonlarının seroepidemiolojisi. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, **44**(1): 73-80.
- ALLEN, J. W., VIEL, K., BATEMAN, K. G., NAGY, E., ROSENDAL, S., SHEWEN, P. E. (1992). Serological titers to bovine herpes virus-1, bovine viral diarrhea virus, parainfluenza-3 virus, bovine respiratory syncytial virus and pasteurilla haemolytica in feedlot calves with respiratory diseases; associations with bacteriological and pulmonary cytological variables. *Can. J. Vet. Res.*, **56**(4): 281-288.
- ANONİM (1980). Epizootiology, diagnosis and control of bluetongue in Turkey. *Bull. Off. Int. Epiz.*, **92**(7-8): 567-574.
- ARCHBALD, L.F., GIBSON, C.D., SCHULTZ, R.H., FAHNING, M.L., ZEMJANIS, R. (1973). Effects of intrauterine inoculation of bovine viral diarrhea-mucosal disease virus on uterine tubes and uterus of nonpregnant cows. *Am. J. Vet. Res.*, **34**(9): 1133-1137.
- ARMSTRONG, J.A., PEREIRA, H.G., ANDREWES, C.H. (1961). Observations on the virus of bovine rhinotracheitis and its affinity with the herpesvirus group. *Virology*, **14**: 276-285.
- AXTHELM, M.K.Z., LEIPOLD, H.W., JAYASEKARA, U.M., PHILIPS, R.M. (1981). Congenital microencephalus in cattle. *Cornell Vet.*, **71**: 164-174.
- BAKER, J.C. (1987). Bovine viral diarrhoea virus: A review. *JAVMA*, **190**: 1450-1458.
- BANERJEE, A. K., BISHNU, P. D. (2002). Respirivirus. In: *The Springer Index of Viruses*. Ed.: Tidone, C. A., Darai, G. p.: 651-655.

- BARLOW, R.M. (1990). Border disease virus. In: *Virus Infections of Ruminants*, Ed: Dinter, Z., Morein, B. Elsevier Science Publishers, p.: 267-278.
- BATMAZ, H., ÇARLI, K. T., KAHRAMAN, M., ÇETİN, C., KENNERMAN, E. (1995). Serological and haematological diagnosis of enzootic bovine leukosis in cattle in Turkey. *Vet. Rec.*, 136: 42-44.
- BECHER, P. and THIEL, H.J. (2002). Pestivirus. In: *The Springer Index of Viruses*. Ed.: TIDONE, C.A., DARAI, G. p.: 327-331.
- BEYER, J., KÖLLNER, B., TEIFKE, J. P., STARICK, E., BEIER, D., REIMANN, I., GRUNWALD, U., ZILLER, M. (2002). Cattle infected with bovine leukaemia virus may not only develop persistent B-cell lymphocytosis but also persistent B-cell lymphopenia. *J. Vet. Med. B.*, 49: 270-277.
- BIELANSKI, A., MAXWELL, P., SIMARD, C. (2000). Effect of bovine leukaemia virus on embryonic development and association with in vitro fertilised embryos. *Vet. Rec.*, 26: 255-256.
- BITTLE, J.L., HOUSE, J.A. (1973). Comments on bovine viral diarrhea vaccine reactions. *JAVMA*, 163(7): 878-879.
- BIUK-RUDAN, N., CVETNIC, S., MADIC, J., RUDAN, D. (1999). Prevalence of antibodies to IBR and BVD viruses in dairy cows with reproductive disorders. *Theriogenology*, 51: 875-881.
- BİLGE, S. (1996). Kan ve süt serumlarında IBR-IPV antikorlarının nötralizasyon testi ile saptanması ve süt örneklerinden virus izolasyonu. A. Ü. Sağ. Bil. Enst., Doktora Tezi.
- BİTGEL, A. (1997). Trakya bölgesindeki solunum sistemi enfeksiyonu belirtisi gösteren sığırlarda immunofloresan test ile Infections Bovine Rhinotracheitis (IBR), Respiratory Syncytal Virus (RSV) ve Parainfluenza Tip-3 (PI-3) antijenlerinin tespiti. *Pendik Vet. Mikrobiyol. Derg.*, 28(2): 127-140.
- BOELAERT, F., BIRONT, P., SOUMARE, B., DİSPAS, M., VANOPDENBOSCH, E., VERMEERSCH, J.P., RASKİN, A., DUFEY, J., BERKVENS, D., KERKHOFS, P. (2000). Prevalence of bovine herpesvirus-1 in the Belgian cattle population. *Preventive Vet. Med.*, 45(3-4): 285-295.
- BOLAT, Y. (1986). Elazığ, Diyarbakır ve Şanlıurfa illerinde koyunların mavi dil hastalığının yayılması üzerinde serolojik araştırmalar. *S. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 2(1): 103-112.
- BOULANGER, P., FRANK, J. F. (1975). Serological methods in the diagnosis of bluetongue. *Aust. Vet. J.*, 51(4): 185-189.
- BRADLEY, J. A. (1985). Eradication of Infectious Bovine Rhinotracheitis Virus (Bovine Herpesvirus-1) from a herd of beef cattle. *Can. Vet. J.*, 26: 195-198.
- BRAKO, E. E., FULTON, R. W., NICHOLSON, S. S., AMBORSKI, G. F. (1984). Prevalence of bovine herpesvirus-1, bovine viral diarrhea, parainfluenza-3, goat respiratory syncytial, bovine leukemia and bluetongue viral antibodies in sheep. *Am. J. Vet. Res.*, 45(4): 813-816.
- BROWNLIE, J., CLARKE, M.C., HOWARD, C.J., POCOCK, D.H. (1987). Pathogenesis and epidemiology of Bovine Viral Diarrhea Virus infection of cattle. *Annls. Rech. Vet.*, 18: 157-166.
- BRYSON, D. G. (1990). Parainfluenza-3 Virus in Cattle. In: *Virus Infections of Ruminants*, Ed.: Dinter, Z., Morein, B. Elsevier Science Publishers, Chapter 30, p.: 319-333.
- BURGU, I., URMAN, H. K., KAADEN, O. R., TRUYEN, U., AKÇA, Y., ALÇIĞIR, G., BERKİN, Ş., ALKAN, F., ATASEVER, A. (1991). Sero-epidemiological and pathological studies

- on enzootic bovine leukosis in Turkey. *Dtsch. Tierarztl. Wschr.*, **98**: 226-228.
- BURGU, İ. (1972). Prüfung vier verschiedener stämme des virusdiarrhoe-Mucosal Disease (VD-MD) Virus auf interferon-induzierende Eigenschaften in bovinen Zellkulturen. Inaugural-dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover. Doktora Tezi.
- BURGU, İ., AKÇA, Y. (1982). Gelemen Devlet Üretim Çiftliği sığırlarında bazı viral enfeksiyonlara karşı serolojik araştırmalar. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, **29**(3-4): 506-512.
- BURGU, İ., AKÇA, Y. (1986). Türkiye’de suni tohumlamada kullanılan bazı damızlık boğalarda IBR/IPV enfeksiyonu. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, **33**(1): 113-121.
- BURGU, İ., AKÇA, Y. (1987). First isolation of IBR Virus in Turkey. *Trop. Anim. Hlth. Prod.*, **19**:56.
- BURGU, İ., ALKAN, F., ÖZKUL, A. (1992). Hücre kültürleri ve sığır serumlarında pestivirus kontaminasyonu. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, **39**(3): 372-380.
- BURGU, İ., BİLGE DAĞALP, S. (1999). IBR-IPV virus enfeksiyonunun kontrol ve eradikasyonu. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, **46**(2-3): 263-267.
- BURGU, İ., ÖZKUL, A. (1993). Detection of bovine viral diarrhea (BVD) virus following field infections in cattle and their fetuses in Turkey. *Dtsch. Tierarztl. Wschr.*, **100**: 361-363.
- BURGU, İ., ÖZTÜRK, F., AKÇA, Y., TOKER, A. (1984). Karacabey harası sığırlarında parainfluenza-3 virusunun neden olduğu viral pnemoni olayı. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, **31**(2):180-185.
- BURGU, İ., URMAN, H. K., AKÇA, Y., YONGUÇ, A., MELLOR, P. S., HAMBLIN, C. (1992). Serologic survey and vector surveillance for bluetongue in Southern Turkey. In: *Bluetongue, African Horse Sickness and Related Orbiviruses*. Proceedings of the second international symposium. Ed: Walton, T. E., Osburn, B. I. CRC Press inc., p: 168-174.
- BURGU, İ., URMAN, H. K., KAADEN, O. R., AKÇA, Y., ALÇIĞIR, G., BERKİN, Ş., ALKAN, F., ATASEVER, A. (1990). Türkiye’de enzootik sığır löykozu’nun seroepidemiolojisi ve patolojisi. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, **37**(1): 32-45.
- CAMARGOS, M. F., STANCEK, D., ROCHA, M. A., LESSA, L. M., REIS, J. K. P., LEITE, R. C. (2002). Partial sequencing of env gene of bovine leukaemia virus from Brazilian samples and phylogenetic analysis. *J. Vet. Med. B.*, **49**: 325-331.
- CASTRUCCI, G., FERRARI, M., TRALDI, V., TARTAGLIONE, E. (1992). Effects in calves of mixed infections with bovine viral diarrhea virus and several other bovine viruses. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, **15**(4): 261-270.
- CLAVIJO, A., HECKERT, R. A., DULAC, G. C., AFSHAR, A. (2000). Isolation and identification of bluetongue virus. *J. Virol Methods*, **87**(1-2):13-23.
- CLAVIJO, A., SEPULVEDA, L., RIVA, J., PESSOA-SILVA, M., TAILOR-RUTHES, A., LOPEZ, J. W. (2002). Isolation of bluetongue virus serotype 12 from an outbreak of the disease in South Am. *Vet. Rec.*, **7**: 301-302.
- COAKLEY, W., SMITH, V. M., MAKER, D. (1980). A serological survey for bluetongue virus antibody in Western Australia. *Aust. Vet. J.*, **56**: 487-491.
- COLLINS, J. K., BUTCHER, A. C., RIEGEL, C. A. (1985). Immune response to Bovine Herpesvirus Type 1 infections: Virus-Specific Antibodies in sera from infected animals. *J. Clin. Microbiol.*, **21**(4): 546-552.
- ÇABALAR, M., AKÇA, Y. (1994). Fertilite problemi ineklerde enfeksiyöz bovine rhinotracheitis-

- enfeksiyöz pustular vulvovaginitis (IBR-IPV) virus izolasyonu ve seroepidemiolojisi. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 41(3-4): 337-349.
- ÇABALAR, M., KARAOĞLU, T. (1999). Sığırlarda bovine viral diarrhea (BVD) virus enfeksiyonuna karşı antikor varlığının araştırılmasında nötralizasyon immünperoksidaz (NPLA) ve serum nötralizasyon (SN) testlerinin karşılaştırılması. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 46: 249-255.
- DİK, B. (1997). Ceratopogonid'ler ve parazitolojik önemleri. *Parazitoloji'de Artropod Hastalıkları ve Vektörler*. Ed.: A. Özcel, N. Daldal, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No:13, 111-143, İzmir.
- DUBOVI, E.J. (1999). Bovine diarrhea virus and border disease virus (Flaviviridae). In: *Encyclopedia of Virology*, Second Edition, Edited by Granoff, A., Webster, R.G., Academic Press, A Harcourt Science and Technology Company. ISBN: 0 12 227030-4.
- DUFFELL, S. J., HARKNESS, J. W. (1985). Bovine virus diarrhoea-mucosal disease infection in cattle. *Vet. Rec.*, 117: 240-245.
- ENGELS, M., ACKERMANN, M. (1996). Pathogenesis of ruminant herpesvirus infections. *Vet. Microbiol.*, 53: 3-15.
- ERASMUS, B. J. (1990). Bluetongue virus. In: *Virus Infections of Ruminants*, Ed: Dinter, Z., Morein, B., Elsevier Science Publishers, Chapter 21, p.: 227-237.
- ERHAN, M., MARTIN, W. B. (1969). A preliminary report on parainfluenza-3 virus infection of sheep in Turkey. *Pendik Vet. Kont. ve Araş. Ens. Derg.*, II(2): 90-101.
- ERHAN, M., ONAR, B., CSONTOS, L., HOPKINS, I. G. (1971). Koyun, sığır ve atların bazı virusu ve Bedsonya Hastalıkları üzerinde serolojik çalışmalar. *Pendik Vet. Kont. ve Araş. Ens. Derg.*, 4(2): 55-58.
- ERHAN, M., ONAR, B., TANZER, F. (1973). Parainfluenza-3 virusunun koyun ve sığırlardan izolasyonu ve bu virusa karşı aynı hayvanların kan serumlarında hemagglütinasyon inhibisyon testiyle antikor taranması. *Pendik Vet. Kont. ve Araş. Ens. Derg.*, IV(2): 67-76.
- ERTÜRK, A. (1994). Çeşitli serumlarda (koyun-keçi-sığır) mavi dil antikorlarının agar-jel presipitasyon testi ile araştırılması. *Etlik Vet. Mikrob. Derg.*, 7(5): 1-19.
- FENNER, F., BACHMANN, P.A., GIBBS, B.P.J., MURPHY, F.A., STUDDERT, M.J., WHITE, D.O. (1987). In: *Veterinary Virology*. Academic Press, Orlando Florida, USA.
- FIELDS, B. N., KNIPE, D. M. (1990). In: *Fields Virology*. Volume 1. Roven Press, New-York, Chapter 17. p.: 425-426.
- FORSCHNER, V. E., BÜNGER, I. (1986). Nachweis von IBR/IPV, leukose und brucellose antikörpern in bestandsmilchproben mit ELISA nach einer einfachen konzentrierungsmethode. *Dtsch. Tierarztl. Wschr.*, 93: 112-115.
- FREDRIKSEN, B., SANDVIK, T., LQKEN, T., QDEGAARD, S.A. (1999). Level and duration of serum antibodies in cattle infected experimentally and naturally with bovine virus diarrhoea virus. *Vet. Rec.*, 144: 111-114.
- FRENZEL, B., KAADEN, O. R. (1980). Zur standard zierung der serologischen diagnose der rinderleukose fortschritte der veterinarmedizin. Herd 30:13 Kongressbericht. 188-189. Verl. Paul Parey. Berlin und Hamburg.
- FREY, H. R., LIESS, B. (1971). Vermehrungskinetik und Verwendbarkeit eines stark zytopathogenen VD-MD Virusstammes für diagnostische Untersuchungen mit der Mikrotiter-methode. *Zbl. Vet.B.*, 18: 61-71.

- FRITZEMAIER, J., HAAS, L., LIEBLER, E., MOENING, V., GREISER-WILKE, I. (1997). The development of early vs. late onset mucosal disease is a consequence of two different pathogenic mechanisms. *Arch. Virol.*, **142**: 1335-1350.
- GELFERT, C. G., (1991). Epidemiologische untersuchungen über die verbreitung des BVD-Vires bei rindern in der Türkei. Inaugural Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, 1991.
- GHIROTTI, G., SEMPRONI, G., De MENEGHI, D., MUNGABA, F. N., NANNINI, D., CALZETTA, G., PAGANICO, G. (1991). Seroprevalances of selected cattle disease in the kafue flats of Zambia. *Vet. Res. Commun.*, **15**: 25-36.
- GHRAM, A., MINOCHA, H.C. (1990). Neutralizing antibodies of BHV-1 and bovine PI-3 viruses in cattle in Tunisia. *Arch. Inst. Pasteur Tunis.*, **67**(1-2): 25-31.
- GİRGİN, H., YONGUÇ, A. D. (1988). Türkiye'deki koyunların mavi dil hastalığının serolojik, etiyolojik ve patolojik durumu üzerinde araştırmalar. *Etlik Vet. Mikrob. Derg.*, **6**(3): 13-24.
- GOLDSMIT, L., BARZILAI, E., TADMOR, A. (1975). The comparative sensitivity of sheep and chicken embryos to bluetongue virus and observations on viraemia in experimentally infected sheep. *Aust. Vet. J.*, **51**(4): 190-196.
- GRAHAM, D.A., MCSHANE, J., MAWHINNEY, K.A., MCLAREN, I.E., ADAIR, B.M., MERZA, M. (1998). Evaluation of a single dilution ELISA system for detection of seroconversion to BVD virus, BRSV, PI-3 virus, and IBR virus: Comparison with testing by virus neutralization and HI. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **10**(1): 43-48.
- GREEN, M. (1994). BVD virus and pregnancy diagnosis in cattle. *Vet. Rec.*, **5**: 462-463.
- GUPTA, C. K. (1999). Parainfluenza viruses (Paramyxoviridae): Animal. In: *Encyclopedia of Virology*, 2. Edition. Ed.: Granoff, A., Webster, R.G. Academic Press, p.: 1134-1140.
- GÜRTÜRK, S., BURGU, İ., TOKER, A. (1980). Türkiye'de sığırlarda mavi dil (bluetongue) enfeksiyonu üzerinde araştırmalar. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, **27**(1-2): 322-330 (Ayrıbasım).
- GÜRTÜRK, S., FİNCİ, E., BURGU, İ. (1974). Yurdumuz sığırlarında Enfeksiyöz Rhinotracheitis (IBR) üzerinde araştırmalar. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, **21**(1-2): 34-46.
- GÜRTÜRK, S., FİNCİ, E., BURGU, İ. (1975). Yurdumuz sığırlarında enfeksiyöz rhinotracheitis (IBR) üzerinde araştırmalar. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **XXII**(3-4): 104-111.
- HAFAZ, S.M., LIESS, B. (1972). Studies on bovine virus diarrhea-mucosal disease virus. II. Stability and some physico-chemical properties. *Acta. Virol.*, **16**: 399-408.
- HAGE, J.J., SCHUKKEN, Y.H., BARKEMA, H.W., BENEDICTUS, G., RIJSEVIJK, F.A.M., WENTINK, G.H. (1996). Population dynamics of BHV-1 infection in a dairy herd. *Vet. Microbiol.*, **53**: 169-180.
- HAKIOĞLU, F. (1962). Karacabey harası sığırlarında lökosis bakımından yapılan hematolojik araştırmalara ait ilk tebliğ. *Türk. Vet. Dern. Derg.*, 167-175.
- HARKNESS, J.M., VAN DER LUGT, J.J. (1994). Bovine viral diarrhoea and mucosal disease. In: *Infectious Disease of Livestock*, Ed.: J.A.W. Coetzer, G.R. Thompson, R.C. Tustin, Oxford: Oxford Un. Press, p.: 642-650.
- HASSAN, A. (1992). Status of bluetongue in The Middle East and Asia. In: *Bluetongue, African Horse Sickness and Related Orbiviruses*. Ed.: T.E. Walton, B. I. Osburn, Crs. Press Inc., Boca Raton, Fla, 1992. p.: 38-41.

- HAZIROĞLU, R. (1987). Buzağlarda hydranencephalie olgularında patolojik-anatomik bulgular. Doktora Tezi. A. Ü. Sağl. Bilm. Enst. Ankara.
- HERTIG, C., PAULI, U., ZANONI, R., PETERHANS, E. (1991). Detection of bovine viral diarrhoea (BVD) virus using the polymerase chain reaction. *Vet. Microbiol.*, **26**: 65-76.
- HORZENİK, M.C. (1991). Pestivirus- taxonomic perspectives. *Arch. Virology Sup.*, **3**: 1-5.
- HOUE, H. (1999). Epidemiological features and economical importance of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) infections. *Vet. Microbiol.*, **64**: 89-107.
- HOURRIGAN, J. L., KLINGSPORN, A. L. (1975). Epizootiology of bluetongue: The situation in the United States of America. *Aust. Vet. J.*, **51**(4): 203-208.
- HOWARD, C.J., BROWNLIE, J., CLARKE, M.C. (1987). Comparison by the neutralisation assay of pairs of noncytopathogenic and cytopathogenic strains of bovine viral diarrhoea virus isolated from case of mucosal disease. *Vet. Microbiol.*, **13**: 361-369.
- HYERA, J.M.K., LIESS, B., and FREY, H.R. (1987). A direkt neutralizing Peroxidase-Linked Antibody Assay for detection and titration of antibodies to bovine viral diarrhoea virus. *J. Vet. Med. B.*, **34**: 227-239.
- INABA, Y. (1975). Ibaraki disease and its relationship to bluetongue. *Aust. Vet. J.*, **51**: 178-184.
- İYİSAN, A. S., BİTGEL, A., ÖZYÖRÜK, F. (1996). İstanbul ilindeki süt sığırlarında enzootik bovine leukosisin seroepidemiolojisi. Türkiye Uluslararası Vet. Mikro. Kong., 25-27 Eylül 1996, İstanbul-Türkiye.
- KAADEN, O. R., LANGE, S., ROMANOWSKI, W., MARRE, H., PFEILSTICKER, J., ROSELIUS, R. (1982). Transient viraemia with bovine leukaemia virus in bulls. *Zbl. Vet. Med. B.*, **29**: 269-274.
- KAASHOEK, M.J., RIJSEVIJK, F.A.M., VAN OIRSCHOT, J.T. (1996). Persistence of antibodies against BHV-1 and virus reactivation two to three years after infection. *Vet. Microbiol.*, **53**: 103-110.
- KAERBER, G. (1964). In diagnostic procedures for virus and ricettsial diseases. Public Health Ass. (New York), **3**: 48-50.
- KANDİL, M., METİN, N., AKSAKAL, M. (1989). Güney ve güneydoğu anadoluda sığır löykozu: Serolojik ve hematolojik araştırmalar. *Fırat Ü. Derg.*, **3**(1): 15-25.
- KARAOĞLU, T. (1998). Sahadan izole edilen Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV) izolatlarının immunplak test ile biyotipik tayini. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, **45**: 323-332.
- KATZ, J.B., LUDEMANN, L., PEMBERTON, J., SCHMERR, M.J. (1987). Detection of bovine viral diarrhoea virus in cell culture using an immunoperoxidase technique. *Vet. Microbiol.*, **13**: 153-157.
- KELLY, E.J. (1995). 55 early detection of bovine leukemia virus in cattle by use of the PCR. Ed: Becker, Y., Darai, G. PCR: Protocols for diagnosis of human and animal virus diseases. Springer Lab. Manual, p.: 499-506.
- KEMENY, L., DREHLE, L.E. (1961). The use of tissue culture propagated bluetongue virus for vaccine preparation. *Am. J. Vet. Res.*, **22**: 921-925.
- KILIÇ, A.Y. (1999). Checklist of Tabanidae (Diptera) from Turkey. *Tutkish Journal of Zoology*, **23**: 123-132.
- KILIÇ, A.Y. (2001). The Tabanidae (Diptera) Fauna of Balıkesir Province. *Turkish Journal of*

Zoology, **25**: 395-402.

- KIRKLAND, P.D., RICHARDS, S.G., ROTHWELL, J.T., STANLEY, D.F. (1991). Replication of bovine viral diarrhoea virus in the bovine reproductive tract and excretion of virus in semen during acute and chronic infections. *Vet.Rec.*, **128**: 587-590.
- KNUDSON, D.L., MONATH, T.P. (1990). Orbiviruses. In: *Fields Virology*, Volume-2. Second Edition, Ed.: Fields, B. N., Knipe, D. M. Raven press., Chapter 50, p.:1405-1433.
- KUMMERER, B.M., TAUTZ, N., BECHER, P., THIEL, H.J., MEYERS, G. (2000). The genetic basis for cytopathogenicity of pestiviruses. *Vet. Microbiol.*, **77**: 117-128.
- LANDRY, M.L., FERGUSON, D. (2000). Simultaneous respiratory screen for rapid detection of multiple respiratory viruses in clinical specimens by immunofluorescence staining. *J. Clin. Microbiol.*, **38**(2): 708-711.
- LAUCHLI, V.Ch., KOCHERHANS, R., WYLER, R. (1989). Multiple virusinfektionen bei respirationsstrakterkrankungen des rindes im winter 1986/87. *Wien Tierarztl. Mschr.*, **77**: 109-116.
- LEHMKUHL, H. D., CUTLIP, R. C. (1983). Experimental parainfluenza type 3 infection in young lambs: clinical, microbiological and serological response. *Vet. Microbiol.*, **8**(5): 437-442.
- LEHMKUHL, H. D., GOUGH, P. M. (1977). Investigation of causative agents of bovine respiratory tract disease in a beef cow calf herd with an early weaning program. *Am. J. Vet. Res.*, **38**: 1717-1720.
- LENNETTE, E. H. (1985). In: *Laboratory Diagnosis of Viral Infections*. 1st Ed.: Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, p.: 385-399.
- LIESS, B. (1990). Bovine Viral Diarrhea Virus. In: *Virus Infections of Ruminants*. Ed.: Dinter, Z., Morein, B. Elsevier Science Publishers, Chapter 23, p.: 247-266.
- LINDBERG, A. L. E., ALENIUS, S. (1999). Principles for eradication of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) infections in cattle populations. *Vet. Microbiol.*, **64**: 197-222.
- LITTLE-VAN DEN HURK, S. D., GIFFORD, G. A., BABIUK, L. A. (1990). Epitope specificity of the protective immune response induced by individual bovine herpesvirus-1 glycoproteins. *Vaccine*, **8**: 358-368.
- LUEDKE, A. J. (1992). Bluetongue, epizootic hemorrhagic disease and ibaraki. In: *Veterinary Diagnostic Virology*. Ed.: A. E. Castro, W. P. Heuschele, Boston, p.: 76-79.
- MACLACHLAN, N. J., BARRATT-BOYES, S. M., BREWER, A.W. STOTT, J. L. (1992). Bluetongue virus infection of cattle. In: *Bluetongue, African Horse Sickness and Related Orbiviruses*. Ed.: T. E. Walton, B. I. Osburn, Crs. Press Inc., Boca Raton, Fla., 1992. p.: 725-736.
- MAHIN, L., WELLEMANS, G., SHIMI, A. (1985). Prevalence of antibodies to IBR-IPV, BVD, BRSV, PI-3, adeno A and adeno B viruses in indigenous and imported Moroccan cattle. *Ann. Rech. Vet.*, **16**(3): 279-283.
- MARS, M. H., BRUSCHKE, C. J. M., VAN OIRSCHOT, J. T. (1999). Airborne transmission of IBR-1, BRSV and BVDV among cattle is possible under experimental conditions. *Vet. Microbiol.*, **66**: 197-207.
- MARSHALL, R. G., FRANK, G. H. (1971). Neutralising antibody in serum and nasal secretions of calves exposed to parainfluenza-3 virus. *Am. J. Vet. Res.*, **32**: 1699-1706.
- MARTIN, S.W., BOHAC, J.G. (1986). The association between serological titers in IBR virus, BVD

- virus, PI-3 virus, RSV and treatment for respiratory disease in Ontario feedlot calves. *Can. J. Vet. Res.*, **50**(3): 351-358.
- MARTIN, W. B. (1983). In: *Diseases of sheep*. Blackwell Scientific Publications. p.: 9-10.
- MARTIN, W. B. (1996). Respiratory infections of sheep. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, **19**(3): 171-179.
- MAXIE, M. G., WILKIE, B.N., SAVAN, M., VALLI, V. E. O., JOHNSON, J. A. (1983). Exposure of calves to aerosols of parainfluenza-3 virus and pasteurella haemolytica. *Can. J. Comp. Med.*, **47**: 422-432.
- MEAS, S., SETO, J., SUGIMOTO, C., BAKHSH, M., RIAZ, M., SATO, T., NAEEM, K., OHASHI, K., ONUMA, M. (2000). Infection of bovine immunodeficiency virus and bovine leukemia virus in water buffalo and cattle population in Pakistan. *J. Vet. Med. Sci.*, **62**(3): 329-331.
- MELLOR, P. S. (2000). Replication of arboviruses in insect vectors. *J Comp. Path.*, **123**: 231-247.
- MELLOR, P. S., JENNINGS, D. M., HAMBLING, C., BURGU, İ., URMAN, H. K., AKÇA, Y., HAZIROĞLU, R., ALKAN, F., YONGUÇ, A. D., AKÇORA, A., YAZICI, Z., ÖZKUL, A., EREN, H., ALTINSAAT, S. (1995). Control of akabane disease and surveillance of bluetongue and ephemeral fever, Turkey. United Nations Development Programme, Food and Agriculture Organization of The United Nations, Rome.
- MELLOR, P. S., WITTMANN, E. J. (2002). Bluetongue virus in the Mediterranean basin 1998-2001. *Vet. Journal*, **164**(1): 20-37.
- MERTENS, P. P. C. (1999). Orbiviruses and coltivirus (Reoviridae). In: *Encyclopedia of Virology*, Vol. 2. Second Edition. Ed. Granoff, A., Webster, R. G. Academic press, p: 1043-1073.
- METCALF, H. E., LOMME, J., BEAL, V. C. (1980). Estimate of incidence and direct economic losses due to bluetongue in mississippi cattle during 1979. 84th annual meeting of United States Health Association, Luisville, Kentucky, USA. p.: 186-202.
- MEYLING, A., HOUE, H., JENSEN, A.M. (1990). Epidemiology of bovine viral diarrhoea virus. *Rev. Sci. Tech. Off Int. Epiz.*, **9**(1): 75-93.
- MILLER, J. M. (1991). The effects of IBR virus infection on reproductive function of cattle. Symposium on IBR virus. *Vet. Med.*, **86**: 95-98.
- MILLER, J. M., VAN DER MAATEN, M. J., WHETSTONE, C. A. (1989). Infertility in heifers inoculated with modified-live bovine herpesvirus-1 vaccinal strains against infectious bovine rhinotracheitis on postbreeding day 14. *Am. J. Vet. Res.*, **50**(4): 551-554.
- MOENNIG, V. (1990). Pestiviruses: a review. *Vet. Microbiol.*, **23**: 35-54.
- MOREIN, B. (1970). Immunity against parainfluenza-3 virus in cattle. *Int. Arch. Allergy*, **39**: 403- 414.
- MOREIN, B. (1972). Immunity against parainfluenza-3 virus in cattle; Immunoglobulins in serum and nasal secretions after subcutaneous and nasal vaccination. *Z. Immun.-Forsch. Bd.*, **144**: 63-74.
- MOREIN, B., HOGLUND, S., BERGMAN, R. (1973). Immunity against parainfluenza-3 virus in cattle: Anti-neuraminidase activity in serum and nasal secretion. *Infection and Immunity.*, **8**(4): 650-656.
- MOREIN, B., MORENO-LOPEZ, J. (1973). Skin hypersensitivity to parainfluenza-3 virus in cattle. *Zbl. Vet. Med. B.*, **20**: 540-546.

- MORENO-LOPEZ, J. (1979). A serosurvey of viruses during outbreaks of acut respiratory and/or enteric disease in Swedish cattle. *Zentbl. Vet. Med. B.*, 26: 634-640.
- MOZAFFARI-NEZHAD, H., KITA, J. (1980). Antibody appearance of PI-3 virus in cattle population in West Azerbaijan Province. *Pol. Arch., Weter.*, 21(4): 473-476.
- MURPHY, F. A., GIBBS, E. P. J., HORZINEK, M. G., STUDDERT, M. J. (1999). In: *Veterinary Virology*. Third Edition, Academic press.
- MURTAUGH, M. P., LIN, G. F., HAGGARD, D. L., WEBER, A.F., MEISKE, J. C. (1991). Detection of bovine leukemia virus in cattle by the polymerasechain reaction. *J. Virol. Med.*, 33: 73-85.
- NARİTA, M., İNUİ, S., NAMBA, K., SHİMİZU, Y. (1981). Recrudescence of infectious bovine rhinotracheitisvirus and assosiated neural changes in calves treated with dexamethazone. *Am. J. Vet. Res.*, 42: 1192-1197.
- NOORDEGRAAF, A. V., JALVINGH, A. W., JONG, M. C. M., FRANKEN, P., DIJKHUIZEN, A. A. (2000). Evaluating control strategies for outbreaks in BHV1-free areas using stochastic and spatial simulation. *Preventive Vet. Med.*, 44: 21-42.
- OKAZAKI, K., HONDA, E., MINETOMA, T., KUMAGAI, T. (1986). Mechanisms of neutralization by monoclonal antibodies to different antigenic sites on the bovine herpesvirus type 1 glycoproteins. *Virology* 150: 260-264.
- OLAFSON, P., Mc CALLUM, A.D., and FOX, F.H. (1946). An apparently new transmissible disease of cattle. *Cornell. Vet.*, 36: 205-213.
- OSBURN, B. I., CASTRUCCI, G. (1991). Diaplacental infections with ruminant pestiviruses. *Arch. Virol.*, 3: 71-78.
- OSİOWY, C. (1998). Direct detection of respiratory syncytial virus, parainfluenza virus and adenovirus in clinical respiratory specimens by a multiplex reverse transcription-PCR assay. *J. Clin. Microbiol.*, 36(11): 3149-3154.
- ÖNCÜL, S., MERİÇ, İ., KORKUT, F. (1964). Türkiye’de ilk defa Lalahan Zootečni Araştırma Enstitüsü sığırlarında tespit edilen mucosal disease (mukoza hastalığı)’in klinik yönü. *Lalahan Zoo. Arşt. Enst. Derg.*, 4: 186-194.
- ÖZGÜNLÜK, İ. (2003). Güneydoğu Anadolu Projesi (GAP) kapsamındaki bölgede sığırlarda mavidil, akabane ve ibaraki enfeksiyonlarının seroepidemiyolojisi. A. Ü. Sağ. Bil. Enst., Doktora Tezi.
- ÖZKUL, A. (1992). Gebe ineklerde ve fütuslarında bovine virus diarrhea-mucosal disease (BVD-MD). Ankara Üniv. Sağ. Bil. Enst., Doktora Tezi.
- ÖZKUL, A., ÇABALAR, M., BİLGE, S., AKÇA, Y., BURGU, İ. (1995). Süt sığırcılığı işletmelerinde rastlanan IBR/IPV ve BVD virus enfeksiyonlarının infertilite olgularındaki rolü. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 42: 381-387.
- ÖZTÜRK, F., YAVRU, S., ERÖZ, S., (1990). Koyunlarda mavidil enfeksiyonu üzerinde seroepizootolojik araştırmalar. *S. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 6(1): 37-40.
- PARSONSON, I. M. (1992). Overview of bluetongue virus infection of sheep. In: *Bluetongue, African Horse Sickness and Related Orbiviruses*. Proceedings of the second internation symposium. Ed: Walton, T. E., Osburn, B. I. CRC Press inc., p: 713-724.
- PATON, D.J., CRISTIENSEN, K.H., ALENIUS, S., CRANWELL, M.P., PRITCHARD, G.C.,

- DREW, T.W. (1998). Prevalence of antibodies to bovine virus diarrhoea virus and other viruses in bulk tank milk in England and Wales. *Vet. Rec.*, **142**: 385-391.
- POTGIETER, L. N. D. (1992). Bovine viral diarrhoea. In: *Veterinary Diagnostic Virology*. Ed: Castro, A.E., Heuschele, W. P., Mosby Year Book inc. USA., p: 88-92.
- POTGIETER, L. N. D., Mc CRACKEN, M. D., HOPKINS, F. M., WALKER, R. D. (1984). Effect of bovine viral diarrhoea virus infection on the distribution of infectious bovine rhinotracheitis virus in calves. *Am. J. Vet. Res.*, **45**(4): 687-690.
- RADOSTITS, O. M., LITTLEJOHNS, I. R. (1988). New concepts in the pathogenesis, diagnosis and control of disease caused by the bovine viral diarrhoea virus. *Can. Vet. J.*, **29**: 513-528.
- RENUKARADHYA, G.J., RAJASEKHAR, M., RAGHAVAN, R. (1996). Prevalence of infectious bovine rhinotracheitis in southern India. *Rev. Sci. Tech.*, **15**(3): 1021-1028.
- RICHER, L., MAROÏS, P., LAMONTAGNE, L. (1988). Association of bovine viral diarrhoea virus with multiple viral infections in bovine respiratory disease outbreaks. *Can. Vet. J.*, **29**: 713-717.
- ROEDER, P. L., DREW, T. W. (1984). Mucosal disease of cattle. A late sequel to fetal infection. *Vet. Rec.*, **114**: 309-313.
- ROY, P. (2002). Reoviridae (Orbivirus). In: *The Springer Index of Viruses*. Ed.: TIDONE, C.A., DARAI, G. p.: 957-963.
- SANDVIK, T. (1999). Laboratory diagnostic investigations for bovine viral diarrhoea virus infections in cattle. *Vet. Microbiol.*, **64**: 123-134.
- SELLERS, R. F. (1975). Bluetongue in Cyprus. *Aust. Vet. J.*, **51**(4): 198-203.
- SELLERS, R. F. (1983). International importance of same exotic virus infection in sheep. In: *Diseases of Sheep*. Ed.: W. B. Martin. Blackwell Scientific Publications, London. P.:220-224.
- SELLERS, R. F., PEDGLEY, D. E. (1985). Possible windborne spread to Western Turkey of bluetongue virus in 1977 and of akabane virus in 1979. *J. Hyg. Camb.*, **95**: 149-158.
- SHIBUTA, H., ADACHI, A., KANDA, T., MATUMOTO, M. (1982). Experimental parainfluenzavirus infection in mice: Fatal illness with atrophy of thymus and spleen in mice caused by a variant of parainfluenza 3 virus. *Infection and Immunity.*, **35**(2): 437-441.
- SHIBUTA, H., KANDA, T., HAZAMA, A., ADACHI, A., MATUMOTO, M. (1981). Parainfluenza 3 virus: Plaque-type variants lacking neuraminidase activity. *Infection and Immunity.*, **34**(1): 262-267.
- SOLÍS-CALDERÓN, J.J., SEGURA-CORREA, V.M., SEGURA-CORREA, J.C., ALVARADO-ISLAS, A. (2003). Seroprevalence of and risk factors for infectious bovine rhinotracheitis in beef cattle herds of Yucatan, Mexico. *Preventive Vet. Med.*, **57**(4): 199-208.
- SORENSEN, J. T., ENEVOLDSEN, C., HOUE, H. (1995). A stochastic model for simulation of the economic consequences of bovine virus diarrhoea virus infection in a dairy herd. *Preventive Vet. Med.*, **23**: 215-227.
- SPARLING, A. M. (2000). An unusual presentation of enzootic bovine leukosis. *Can. Vet. J.*, **41**: 315-316.
- SPSS (1999). SPSS for Windows. SPSS Copyright Ins. Versiyon 10.0.
- STRAUB, O.C. (1990). Infectious bovine rhinotracheitis virus. In: *Virus Infections of Ruminants*, Ed:

- Dinter, Z., Morein, B. Elsevier Science Publishers, Chapter 11, p.: 71-108.
- STUBBINGS, D.P., CAMERON, I.R.D. (1981). Bovine abortion associated with infectious bovine rhinotracheitis virus infection. *Vet. Rec.*, **108**: 101-102.
- SUSAN, V. M., ONUMA, M., AGUILAR, R. E., MURAKAMI, Y. (1983) Prevalance of bovine herpesvirus-1, parainfluenza-3, bovine rotavirus, bovine viral diarrhea, bovine adenovirus-7, bovine leukemia virus and bluetongue virus antibodies in cattle in Mexico. *Jap. J. Vet. Res.*, **31**: 125-132.
- ŞEN, A., ÜLGEN, M., ÇARLI, K. T., BATMAZ, H. (1995). Seroprevalance of bovine leukamia virus infection in cattle slaughtered at Bursa abattoir. *Tr. J. Vet. Anim. Sci.*, **19**: 325-327.
- TARRY, D.W., BERNAL, L., EDWARDS, S. (1991). Transmission of bovine virus diarrhoea virus by blood feeding flies. *Vet. Rec.*, **128**: 82-84.
- TAUTZ, N., HARADA, T., KAISER, G., RINCK, S., BEHRENS, E., THIEL, H.J. (1999). Establishment and characterisation of cytopathogenic and noncytopathogenic pestivirus replicons. *J. Virol.*, p.: 9422-9432.
- TEKES, L., MARKOS, B., KECSKEMETİ, S., MEHESFALVI, J., MATE, Z., KUDRON, E. (1999). Prevalence of bovine herpesvirus-1 (BHV-1) infection in Hungarian cattle herds. *Acta Vet Hung.*, **47**(3): 303-309.
- THOMAS, F. C., RANDALL, G. C. B., MYERS, D. J. (1986). Attempts to establish congenital bluetongue virus infections in calves. *Can. J. Vet. Res.*, **50**: 280-281.
- URMAN, K. H., MİLLİ, Ü., MERT, N., BERKİN, Ş., KAHRAMAN, M. M., YÜCE, H., AVVURAN, H. (1979). Türkiye’de buzağlarda konjenital epizootik arthrogryposis ve hydranencephalie olayları. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, **26**: 287-292.
- UYSAL, A., BİLAL, T., YILMAZ, H., TAN, H., BAKİREL, U., ZERİN, M., ARSLAN, M. (1996). Trakya yöresinde halk elindeki sığırlarda enzootik sığır lökyozunun teşhisinde hematolojik ve serolojik bulgular üzerine karşılaştırmalı araştırmalar. Türkiye Uluslararası Vet. Mikro. Kong., 25-27 Eylül 1996, İstanbul-Türkiye.
- VAN DER MAATEN, M.J., MILLER, J. M. (1990). Bovine leukosis virus. In: *Virus Infections of Ruminants*. Ed: Dinter, Z., Morein, B. Elsevier Science Publishers, Chapter 39, p.: 419-429.
- VAN OIRSCHOT, J. T., STRAVER, P. J., VAN LIESHOUT, J. A. H., QUAK, J., WESTENBRINK, F., VAN EXSEL, A. C. A. (1993). A subclinical infection of bulls with bovine herpesvirus type 1 at an artificial insemination centre. *Vet. Rec.*, **132**: 32-35.
- VINCENZ, E., WYLER, U. R. (1985). Seroepidemiologische untersuchung über das vorkommen von enzootischer boviner leukose in der schweiz mittels agar gel immunodiffusion und ELISA in blot- und milchserum. *Schweiz. Arch. Tierheilk.*, **127**: 185-203.
- WANG, C. T. (1991). Bovine leukemia virus infection in Taiwan: Evaluation of the enzyme-linked immunosorbent assay and agar gel immunodiffusion. *Jpn. J. Vet. Res.*, **39**: 107-115.
- WENTINK, G. H., FRANKENA, K., BOSCH, J. C., VANDEHOEK, J. E. D., VAN DEN BERG, Th. (2000). Prevention of disease transmission by semen in cattle. *Livestock Pro. Sci.*, **62**: 207-220.
- WHITE, D.O., FENNER, F.J. (1994). Herpesviridae. In: *Madical Virology*, **20**: 317-346.
- WHYLER, R., ENGELS, M., SCHWYZER, M. (1989). Infectious Bovine

Rhinotracheitis/Vulvovaginitis. *Advances in Virology*. p.: 1-72.

WILESMITH, J. W., STRAUB, O. C., LORENZ, R. J. (1980). Some observations on the epidemiology of bovine leukosis virus infection in a large dairy herd. *Res. Vet. Sci.*, **28**: 10-16.

WILLEMS, L., KETTMANN, R. (2002). Deltaretrovirus. In: *The Springer Index of Viruses*. Ed.: TIDONE, C. A., DARAI, G. p.: 1014-1019.

XIA, J. Q., YASON, C. V., KIBENGE, F. S. B. (1995). Comparison of dot blot hybridization, poşymerase chain reaction, and virus isolation for detection of bovine herpesvirus-1 (BHV-1) in artificially infected bovine semen. *Can. J. Vet. Res.*, **59**: 102-109.

XUE, W., MINOCHA, H.C. (1996). Identification of bovine viral diarrhoea virus receptor in different cell types. *Vet. Microbiol.*, **49**: 67-79.

YONGUÇ, A. D. (1981). Ege bölgesinde seyreden mavi dil (bluetongue) salgınında hasta bir koyundan mavi dil tip-4 virusunun izolasyonu. *Vet. Hek. Derg.*, **51**; 12-19.

YONGUÇ, A. D., TAYLOR, W. P., CSONTOS, L., WORRALL, E. (1982). Bluetongue in western Turkey. *Vet. Rec.*, **III**: 144-146.

YOSHIKAWA, T., YOSHIKAWA, H., KOYAMA, H., TSUBAKI, S. (1982). Preliminary attempts to eradicate infection with bovine leukemia virus from a stock, farm in Japan. *Jpn. J. Vet. Sci.*, **44**: 831-834.

ZAGHAWA, A., BEIER, D., ABD EL-RAHIM, I. H. A., EL-BALLAL, S., KARIM, I., CONRATHS, F.J., MARQUARDT, O. (2002). An outbreak of enzootic bovine leukosis in Upper Egypt: Clinical, laboratory and molecular-epidemiological studies. *J. Vet. Med. B.*, **49**: 123-129.