



**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK VİROLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİYARBAKIR İLİNDE ÖZEL AİLE İŞLETMELERİNDE
SIĞIRLARDA BHV-1 ve BVDV ENFEKSİYONLARI
ÜZERİNE SEROLOJİK ARAŞTIRMALAR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Özge HOŞCAN AKAR

**Samsun
Şubat -2017**



**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK VİROLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİYARBAKIR İLİNDE ÖZEL AİLE İŞLETMELERİNDE
SIĞIRLARDA BHV-1 ve BVDV ENFEKSİYONLARI
ÜZERİNE SEROLOJİK ARAŞTIRMALAR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Özge HOŞCAN AKAR

**Danışman
Prof. Dr. Zafer YAZICI**

**Samsun
Şubat -2017**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Özge HOŞCAN AKAR tarafından Prof. Dr. Zafer YAZICI Danışmanlığında hazırlanan “Diyarbakır İlinde Özel Aile İşletmelerinde Sığırlarda BHV-1 ve BVDV Enfeksiyonları Üzeri Serolojik ve Virolojik Araştırmalar” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından /..... /.....tarihinde yapılan sınav ile Viroloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan :

(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :

(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :

(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

ONAY

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /2017

Prof.Dr.Ahmet UZUN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım esnasında hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Zafer YAZICI'ya teşekkür ederim. Tez çalışmamı gerçekleştirdiğim Viroloji Anabilim Dalının değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Semra GÜMÜŞOVA, Doç. Dr. Harun ALBAYRAK ve çalışmalarımın yürütülmesinde desteklerini benden esirgemeyen Viroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Cüneyt TAMER ile Yüksek Lisans öğrencileri Şermin ÖNKOL, Elif BAYRAM ve Hasan Sercan PALANCI'ya teşekkür ederim. Projenin yürütülmesinde çalışmalarına maddi destek sağlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma ProjeleriProje Yönetimi Ofisi'ne (OMÜ-BAP/PYO), hayvancılık işletmelerinde çalışma yapmama müsaade eden Diyarbakır ili sığır yetiştiricilerine ve çalışmalarımındaki katkılarından ötürü değerli meslektaşlarım Veteriner Hekim Mehmet ATMAN, Veteriner Hekim Bruska SOYSAL ve Veteriner Hekim Sibel Gedik'e teşekkürler. Tez çalışmamda İngilizce çevirilere destek olan arkadaşım Macide ÖZKAN KARADUMAN'a teşekkürler Hayatım boyunca maddi ve manevi hiçbir desteği benden esirgemeyen değerli ailemin tüm üyelerine ve sevgili eşim Veteriner Hekim Cemil AKAR'a teşekkür ederim.

ÖZET

DIYARBAKIR İLİNDE ÖZEL AİLE İŞLETMELERİNDE SIĞIRLARDAN BHV-1 ve BVDV ENFEKSİYONLARI ÜZERİ SEROLOJİK ARAŞTIRMALAR

Amaç: Bu projede süt ve besi hayvancılığı endüstrisi için tehdit oluşturan *bovine herpes virüs tip 1* (BHV-1) ve *bovine viral diarrhoea virüs* (BVDV) enfeksiyonları Güney Doğu Anadolu Bölgesinin Diyarbakır ili küçük ölçekli aile işletmelerinde serolojik olarak araştırılmıştır. BHV-1 ve BVDV sürülerde virüs bulaşmasının yaygın yolu olarak kabul edilen latent ve persiste enfeksiyon oluşturmaktadır. Her iki virüs çoklu sistem enfeksiyonları yolu ile respiratorik ve nörolojik semptomlara, süt ve et veriminde azalmaya, atıklara, doğumsal anomalilere, erken doğumlara ve infertilite bozukluklarına neden olur.

Materyal ve Metot: Diyarbakır ilinde rastgele seçilmiş 8 işletmede bulunan sığırlardan 281 adet kan örneği toplandı. Bütün serum örnekleri Serum Nötralizasyon Testi (SNT) kullanılarak BHV-1 ve BVDV antikorları tespit etmek amacıyla tarandı.

Bulgular: 281 adet sığırdan; 69 (%24,55) adedi BHV-1, 44 (%15,65) adedi BVDV, 16 (%5,69) adedi her iki virüs antikoruna yönünden seropozitif olarak tespit edildi. 66 tane gebe hayvandan 26 (%39,39) adedi BHV-1, 14 (%21,21) adedi BVDV, 7 (%10,60) adedi her iki virüs antikoruna yönünden seropozitif olarak tespit edildi.

Sonuç: Araştırma sonucunda, Diyarbakır ilinde bulunan BHV-1 ve BVDV seropozitivite oranları Türkiye'nin diğer illerinde daha önce gerçekleştirilen çalışmalara benzerdir ve küçük ölçekli işletmeler için yüksek kabul edilebilir. Biz güçlü bir kontrol ve/veya eradikasyon programının Türkiye için geliştirilmesini öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: BHV-1; BVDV; latent; nötralizasyon; persiste; sığır

Özge, HOŞCAN AKAR, Yüksek Lisans Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, 2017

ABSTRACT

SEROLOGICAL STUDIES ON BHV-1 AND BVDV INFECTIONS IN CATTLES IN PRIVATE FAMILY ENTERPRISES OF DIYARBAKIR PROVINCE

Aim: In this project, *bovine herpes virüs type 1* (BHV-1) and *bovine viral diarrhea virüs* (BVDV), which pose a risk against dairy farming and stock breeding industry have been investigated in small scale family enterprises in Diyarbakır Province of Eastern Anatolia Region, Turkey as serologically. BHV-1 and BVDV lead to latent and persistent infections in cattle those that are accepted as common route for both infections in herds, respectively. Both viruses also causes respiratoric and neurological symptoms, the decrease of milk and meat production, abortions, congenital defects, stillbirth and infertility problems by the way of multi-systemic infections.

Material and Method: 281 blood samples from cattle were collected from randomly selected 8 enterprises in Diyarbakır province. All serum samples were screened using Serum Neutralisation Test (SNT) in order to detect neutralizing antibodies against BHV-1 and BVDV.

Results: 44 of 281 (%15.65) of cattle were BVDV seropositive whilst 69 of 281 (24.55%) were detected as BHV-1 seropositive. In addition 16 of 281 (5.69%) of cattle was carrying neutralising antibodies against both viruses. Futhermore 39.39% (26/66), 21,21% (16/66) and 10.60% (7/66) were found BHV-1, BVDV and both viruses were seropositive, respectively.

Conclusion: According to result of thisresearch, BHV-1 and BVDV seropositivity rates detected in Diyarbakır province are similiar to previous studies that carried out other provinces of Turkey and can be accepted as high for small sized enterprises. We recommend that a strong control and eradication program should be developed in Turkey.

Keywords: BHV-1; BVDV; cattle; latent; neutralisation; persistent

Özge, HOŞCAN AKAR, Master Thesis
Ondokuz Mayıs University - Samsun, 2017

SİMGELER ve KISALTMALAR

| | |
|-----------------------|--|
| °C | : Santigrad |
| µl | : Mikrolitre |
| B | : Beta |
| BAV | : Bovine Adenovirüs |
| BDV | : Border Disease Virüs |
| BHV | : Bovine Herpes Virüs |
| BPIV | : Bovine Parainfluenza Virüs |
| BRDC | : Bovine Respiratory Disease Complex |
| BRSV | : Bovine Respiratory Sinsitiyal Virüs |
| BVDV | : Bovine Viral Diarhhea Virüs |
| C | : Komplement |
| CD | : Cluster of differentiation |
| CO₂ | : Karbondioksit |
| cp | : Sitopatik |
| CPE | : Spesifik sitopatik etki |
| CpHV | : Caprine (keçi) Herpes Virüs |
| CSFV | : Classical Swine Fever Virüs |
| DKID | : Doku Kültürü Enfektif Doz |
| DMEM | : Dulbecco's Modified Essential Medium |
| DNA | : Deoksiribonükleik Asit |
| ELİSA | : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay |

| | |
|-------------|---------------------------------------|
| g | : Glikoprotein |
| GHS | : Gebe Hayvan Sayısı |
| IBR | : Infectious Bovine Rhinotracheitis |
| IL | : Interlökin |
| IPB | : Infectious Pustular Balanoposthitis |
| IPV | : Infectious Pustular Vulvovaginitis |
| LR | : Latency-related |
| MD | : Mucosal disease |
| MDBK | : Madin-Darby Bovine Kidney |
| ml | : Mililitre |
| nμ | : Milipor |
| Ncp | : Sitopatojen olmayan |
| NK | : Doğal katil hücreler |
| nm | : Nanometre |
| NS | :Yapısal Olmayan |
| ORF | : Open-reading frame |
| ÖHS | : Örneklenen Hayvan Sayısı |
| PBS | : Fosfat tampon solüsyonu |
| PCR | : Polymerase chain reaction |
| pH | : Power of Hydrogen |
| PI | : Persiste Enfekte |
| PZR | : Polimeraz zincir reaksiyonu |

| | |
|------------|---|
| RNA | : Ribonükleik Asit |
| S | : Yapısal |
| SN | : Seronegatif |
| SNT | : Serum Nötralizasyon Testi |
| SP | : Seropozitif |
| T | : Timus |
| VD | : Viral Diarrhea |
| VNT | : Konvensiyonel Virüs Nötralizasyon Testi |
| RPM | : Dakikadaki Devir Sayısı |

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----------|
| ÖZET | V |
| ABSTRACT | Vi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | vii |
| İÇİNDEKİLER..... | X |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1.BOVİNE HERPES VİRÜS TİP 1 (BHV-1) VE BHV-1 ENFEKSİYONU..... | 2 |
| 2.1.1. BHV-1 Tarihçe | 2 |
| 2.1.2.BHV-1 Etiyolojik Özellikleri | 2 |
| 2.1.3. BHV-1 Bulaşma Yolları | 6 |
| 2.1.4. BHV-1 Latentlik Oluşumu ve Patogenez | 6 |
| 2.1.5. BHV-1 Klinik | 7 |
| 2.1.6. BHV-1 İmmunite | 9 |
| 2.1.7. BHV-1 Teşhis | 9 |
| 2.1.7. BHV-1 Sağaltım ve Korunma | 10 |
| 2.2.BOVİNE VİRAL DİARHHEA VİRÜS (BVDV) VE BVDV ENFEKSİYONLARI | 10 |
| 2.2.1.BVDV Tarihçe..... | 10 |
| 2.2.2. BVDV Etiyolojik Özellikleri..... | 11 |
| 2.2.3. BVDV Bulaşma | 13 |
| 2.2.4. BVDV Patogenez | 14 |
| 2.2.5. BVDV Klinik..... | 15 |
| 2.2.6. BVDV İmmunite | 16 |
| 2.2.7. BVDV Teşhis | 17 |
| 2.2.8. BVDV Tedavi ve Kontrol..... | 18 |
| 3. MATERYAL VE METOT | 19 |
| 3.1.MATERYAL | 19 |
| 3.1.1.Örneklemenin Yapıldığı Bölge..... | 19 |
| 3.1.2.Örnekleme | 19 |

| | |
|--|-----------|
| 3.1.3.Kan Örnekleri | 19 |
| 3.1.4.Kan Örneklerinde Serum Elde Edilmesi | 19 |
| 3.1.5.Hücre Kültürü | 20 |
| 3.1.6.Virüs | 20 |
| 3.1.7.Besiyerleri ve Serum | 20 |
| 3.2. METOT | 20 |
| 3.2.1. Hücre Kültürlerinin Hazırlanması | 20 |
| 3.2.2. Virüslerin Üretilmesi | 21 |
| 3.2.3. Test Protokolü..... | 21 |
| 3.2.4. Virüslerin Gücünün Mikrotitrasyon Yöntemi ile Tespit Edilmesi . | 22 |
| 3.2.5. BHV-1 Cooper Suşu için Test Protokolü | 22 |
| 3.2.6. BVDV –NADL Suşu için Test Protokolü | 23 |
| 3.2.7. Serum Nötralizasyon Testi | 23 |
| 4. BULGULAR..... | 25 |
| 4.1. ÖRNEKLEME VE ANAMNEZ BİLGİLERİNİN İNCELENMESİ | 25 |
| 4.2. VIRÜSLARIN ÜRETİLMESİ VE VIRÜS ENFEKTİVE GÜÇ TAYİNİ..... | 25 |
| 4.3. SERUM NÖTRALİZASYON TESTİ (SNT)..... | 26 |
| 5.TARTIŞMA..... | 33 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 39 |
| KAYNAKLAR | 41 |
| ÖZGEÇMİŞ | 48 |

1. GİRİŞ

Gelişmekte olan ülkeler arasında yer alan Türkiye'nin, nüfus olarak %55 oranında kırsal bölgelerde yaşamını sürdürmekte, tarım ve hayvancılık faaliyetleri ile geçimlerini sağlamaktadır. Türkiye entansif hayvancılığın yoğun olduğu ülkeler arasında yer almakta ve kapasiteleri 1 ile 25 hayvan arasında değişen aile işletmelerinin oranı %94 olarak bildirilmektedir (Köseman ve ark., 2015).

Bovine herpes virüs tip-1 (BHV-1) ve *bovine viral diarrhoea virüs (BVDV)* hayvancılık endüstrisini tehdit eden, ekonomik açıdan önemli kayıplara neden olan ve duyarlı konakçılarda birçok sistemi etkileyen enfeksiyonları oluşturan virüslardır. Özellikle bu iki önemli virüs kaynaklı enfeksiyonlar, küçük ölçekli aile işletmelerinde önemli hasarlara ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Gerek BHV-1 gerek BVDV, patogenezi açısından farklı stratejilere sahip olmalarına rağmen duyarlı konakçı yaşamı süresince devam eden kronik enfeksiyonlar oluşturmaktadırlar. BHV-1 duyarlı olan konakçılarda latent seyirli enfeksiyonlara neden olmakta, dönemsel olarak çeşitli faktörlere bağlı olarak tekrar eden enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Bu virüsü taşıyan hayvanlar özellikle reaktif dönemde en önemli bulaş kaynağı kabul edilmektedir. BVDV duyarlı sürülerde persiste enfeksiyonların nedenidir ve duyarlı konakçıda yaşam boyunca kalmaktadır. Latent ve persiste enfeksiyonlar oluşturan bu iki önemli virüsün hayvancılık ekonomisine verdikleri hasarların önüne geçmek için, gelişmiş olarak kabul edilen birçok ülkede oluşturdukları ekonomik hasarlar nedeni ile kontrol ve eradikasyon çalışmaları devam etmektedir. Özellikle Avrupa Birliği bünyesinde yer alan İsveç, Danimarka, Finlandiya ve Norveç BVDV eradikasyon çalışmalarını başarılı olarak tamamlamıştır. İsviçre, Almanya ve Avusturya'da BVDV eradikasyon çalışmaları devam etmektedir. Ayrıca İsviçre BHV-1 eradikasyonunu başarı ile tamamlamıştır.

Bu araştırma ile Güneydoğu bölgesinin önemli illerinden biri olan Diyarbakır'daki aile işletmelerinin elinde bulunan hayvanlarda, BHV-1 ve BVDV varlığı araştırılarak enfeksiyonun durumu serolojik olarak güncellenecektir. Bizim amacımız; bu hastalıkların mevcut durumlarını bölgesel olarak ortaya koymak, bu konu ile yetkili birimleri kontrol ve eradikasyon programı geliştirilmesi konusunda harekete geçirmektir. İl ve iller bazında yapılan çalışmaların fizibilite oluşturacağı kanısıyla bu araştırma düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bovine Herpes Virüs Tip 1 (BHV-1) ve BHV-1 Enfeksiyonu

2.1.1. BHV-1 Tarihçe

BHV-1 genital formu, Avrupa kıtasında 100 seneden fazla bir süredir bilinmektedir. 1841 yılında irin içeren venereal yolla bulaşan ekzantem “Exanthame vesiculosum/pustulosum coitale” olarak tanımlanmış, 1871 yılında ise IPV (infectious pustular vulvovaginitis) olarak adlandırılmıştır. 1950 yılına kadar ineklerde pustular vulvovaginitis (IPV) “ ve erkeklerde “infectious pustular balanoposthitis (IPB)” enfeksiyonu olarak anılmıştır. 1950 yılından itibaren ABD’nin Kolorado ile Kaliforniya eyaletlerinde, Batı Amerika’da, virüsün solunum yollarını etkileyen virulent “infectious bovine rhinotracheitis (IBR)” suşu tespit edilerek IBR ile IPV arasındaki antijenik ilişki ortaya konulmuştur. Avrupa kıtasında enfeksiyonun IBR formu ilk olarak 1960 yılında saptanmıştır (Ludwig and Gregersen, 1986). Ülkemizde ise ilk kez 1971 yılında IBR/IPV virüs antikoları yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Erhan ve ark., 1971).

2.1.2. BHV-1 Etiyolojik Özellikleri

BHV-1 sınıflandırması

Uluslararası virüs taksonomi komitesi (International Comitee of Taxonomy of Viruses, ICTV) tarafından, *Herpesvirales* takımı, üç virüs ailesini içerecek şekilde sınıflandırılmıştır.

Takım (Order): *Herpesvirales*

Aile (Family): *Herpesviridae* (Memeli, kuş ve sürüngen)

Aile (Family): *Alloherpesviridae* (Balık ve kurbağa)

Aile (Family): *Malascoherpesviridae* (Kabuklu canlılar)

Herpesviridae virüs ailesi, gerek beşeri hekimlik gerekse veteriner hekimlik alanları içinde, önemli enfeksiyonlara neden olan herpesvirüs cinslerini içermektedir ve *alfaherpesvirinae*, *betaherpesvirinae* ve *gammaherpesvirinae* olmak üzere üç alt aileden (subfamilya) meydana gelmektedir (Davison ve ark., 2008).

Bu bilgiler ışığında *bovine herpesvirüs tip 1* (BHV-1) sınıflandırması, aşağıdaki şekilde tablo 1 içinde gösterilmiştir (ICTV, 2016). BHV-1 serolojik olarak tek

tiptir. Klinik olarak solunum sistemi formu IBR (infectious bovine rhinotracheitis) ve genital sistem formları IPV (infectious pustular vulvovaginitis) ve IBP (infectious pustular balanoposthitis) ile birlikte IBR/IPV/IBP olarak kısaltılmasına rağmen, bilimsel çalışmalarda BHV-1 ve IBR kısaltmalarının kullanımı daha fazladır.

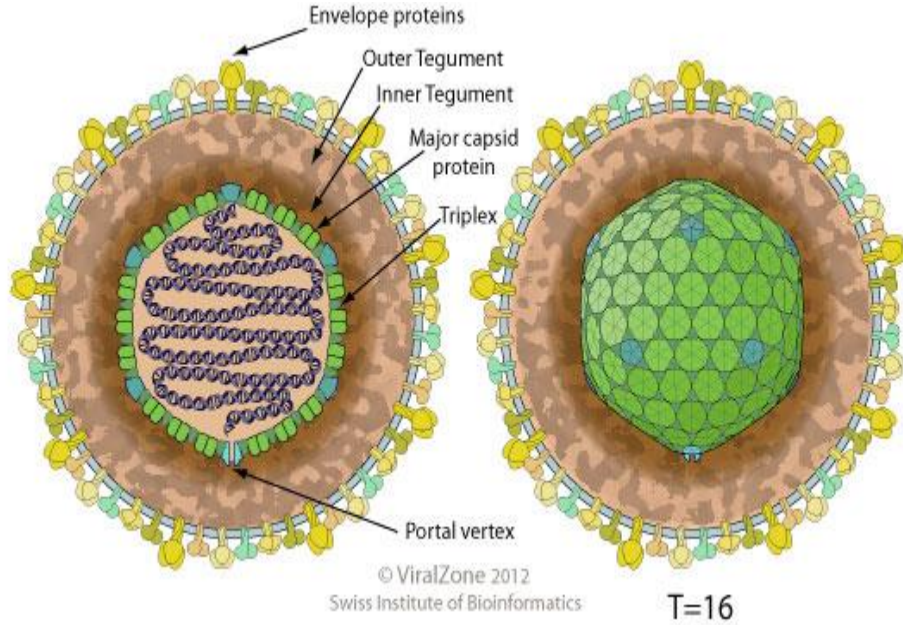
Tablo 1.BHV-1 sınıflandırması

| | |
|-----------------|--------------------------|
| Takım | Herpesvirales |
| Aile | Herpesviridae |
| Alt aile | Alfaherpesvirinae |
| Cins | Varicello virüs |
| İsim | Bovine herpesvirüs tip-1 |
| Kısaltma | BHV-1, BoHV, BHV1 |

Yapılan moleküler çalışmalar sonucunda, BHV-1 alt tip-1 (BHV-1.1) ve BHV-1 alt tip-2 (BHV-1.2), BHV-1 alt tip-3 (BHV-1.3) tespit edilmiştir. BHV-1 alt tip-1 genel olarak solunum sistemi enfeksiyonları formu olarak bilinen IBR, BHV-1 alt tip 2 genital sistem enfeksiyonları formları olarak bilinen IPV/IBP oluşturur. Yapılan restriksiyon enzim analizlerine göre BHV-1 alt tip 2, 2a ve 2b olarak sınıflandırılabilir. BHV-1.3 nörolojik bozukluklar ile karakterizedir ve de BHV-5 olarak tanımlanmıştır (Muykens ve ark., 2007).BHV-1.1 ve BHV-1.2a atık fötüs materyallerinden izole edilmiştir. BHV-1.2b nin daha az virulent karakterde olduğu düşünülmüştür ve günümüze kadar herhangi bir atık vakasından identifikasyonu yapılamamıştır (Biswas ve ark., 2013).

BHV-1 Yapısal Özellikleri

BHV-1, şekil olarak kübikten pleomorfiğe değişebilen,150-200 nm büyüklük ölçülerine sahip, zarf içeren çift iplikçi DNA genomuna sahiptir (Albayrak ve ark., 2007; Biswas ve ark., 2013). Virüs 162 kapsomerden oluşan ikosahedral kapside sahiptir. Kapsid yaklaşık 20 viral proteinden oluşan amorfik tegument ile çevrelenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Kubik ikosahedral T-16 kapsid morfolojisi içerenolgun BHV-1 partikülü
(Viralzone'den, 2016)

BHV-1 genomu, 13 adedi zarf ile ortak olan 33 yapısal protein kodlamaktadır (Lazic ve ark., 2005). Zarf üzerinde yer alan 13 proteinden 10 adedi glikoprotein (g) olarak kodlanmakta ve önemli görevlerde bulunmaktadır. BHV-1 ait bazı önemli glikoproteinler ve fonksiyonları tablo 2 içinde verilmiştir (Biswas ve ark., 2013).

Virüsün hücre içine girişinin zarf glikoproteinleri tarafından gerçekleştirildiği bilinmektedir. Hücre reseptörlerine ilk bağlanma gC ile sağlanırken, bunu gD takip eder ve penetrasyonda gB ve gH-gL ile gerçekleşir (Biswas ve ark., 2013).

BHV-1 virüsü çevresel etkenlere karşı dayanıklı bir yapıya sahiptir. Virüsün inaktivasyonu pH, sıcaklık, ışık ve neme bağlıdır. BHV-1 4°C ısıda 30 gün stabil kalabilir; 56°C ısıda 21 dakika, 37°C ısıda 10 gün, 22°C ısıda ise 50 gün enfektif özelliklerini devam ettirir. Virüs besin maddeleri içinde 30 günden fazla bir süre enfektif özelliklerini korur. Zarflı bir virüs olması nedeniyle eter, kloroform, aseton gibi organik çözücülere karşı duyarlıdır. Ayrıca %0,5 NaOH, %0,01HgCl₂, %1 fenol ve %5 formol ile 1 dakika içerisinde inaktive olur (Biswas ve ark., 2013).

Tablo 2. BHV-1 bazı önemli glikoproteinleri ve görevleri

| Sıra No | Protein | Görevi |
|---------|---------------------|--|
| 1 | Glikoprotein B (gB) | Bağlanma, hücre içine giriş, hücrelerarası yayılma, füzyon |
| 2 | Glikoprotein C (gC) | Bağlanma |
| 3 | Glikoprotein D (gD) | Hücre içine giriş, hücreler arası yayılma |
| 4 | Glikoprotein I (gI) | Hücreler arası yayılma, Fc reseptör |
| 5 | Glikoprotein H (gH) | Hücreler arası yayılma |
| 6 | Glikoprotein E (gE) | Fc reseptör |
| 7 | Glikoprotein K (gK) | Hücre içine giriş |
| 8 | Glikoprotein L (gL) | Hücre içine giriş |
| 9 | Glikoprotein M (gM) | Fonksiyonu belirsiz |
| 10 | Glikoprotein G (gG) | Hücreyel yayılmada yardımcı |

BHV-1 Konakçı Spektrumu

BHV-1 ana konakçısı sığırlardır (Biswas ve ark., 2013). Mandalar BHV-1 enfeksiyonunun görüldüğü diğer önemli bir konakçıdır. Koyun ve keçilerde enfeksiyon oluşturduğu görülmüştür (Albayrak ve ark., 2007). Yaban hayvanları arasında antilop, mink ve gelinciğin BHV-1 tarafından enfekte edildiğine dair bildirimler vardır (Biswas ve ark., 2013). Keçilerde enfeksiyon oluşturan *caprine (keçi) herpes virüs tip-1* (CpHV-1) ve BHV-1 arasında yakın antijenik ilişki mevcuttur. Bu nedenle keçilerde CpHV-1, IBR/IPV/IBP için en önemli nedenlerden kabul edilmektedir (Suavet ve ark., 2016). BHV-1 deneysel olarak tavşanlarda enfeksiyon oluşturmaktadır (Biswas ve ark., 2013).

2.1.3. BHV-1 Bulaşma Yolları

BHV-1 akut enfeksiyon sırasında, 10-14 süre ile infekte hayvanların nasal akıntı, semen, fötal sıvı, plasenta-amniyon sıvısı gibi eksret ve sekretleri ile saçılır (Nandi ve ark., 2009; Biswas ve ark., 2013). Virüs saçılması latent virüsün reaktivasyonu ile olabilir (Albayrak ve ark., 2007; Yazici ve ark., 2015). Diğer önemli bir yol ise genital bulaşmadır. Özellikle doğal tohumlamada enfekte boğalar, suni tonumlamada ise enfekte sperma yolu ile bulaşma mevcuttur (Raaperi ve ark., 2010). BHV-1 dış çevresel koşullara dayanıklı olması nedeni ile kontamine malzeme ve yem bulaşında söz konusudur (Raaperi ver ark., 2010; Biswas ve ark., 2013). Sürü içinde yer alan latent enfekte hayvanlar diğer önemli bulaş yollarından birisidir. Latent enfekte hayvanlarda uyuyan virüsün dönem dönem çeşitli faktörlere bağlı olarak aktive olması ve buna bağlı olarak saçılması ile ilgili süredir hayvanların enfekte olma riski yüksektir. Hava yolu ile bulaşma (airborne transmission) deneysel olarak gösterilmiştir (Albayrak ve ark., 2007; Biswas ve ark., 2013)

2.1.4. BHV-1 Latentlik Oluşumu ve Patogenez

BHV-1 enfeksiyonlarında latentlik oluşumu spesifik bir özelliktir. Virüs primer enfeksiyonu takiben latent hale gelebilir (Nandi ve ark., 2009). Latentlik gelişimi BHV-1 düşük ya da yüksek dozlarda enfekte olan hayvanlarda şekillenebilir. Atenüye aşı suşları latent durumda kalabilir ve aşılama saha suşları ile gelişen latent enfeksiyona karşı koruma oluşturamaz (Jones ve ark., 2000; Jones ve ark., 2001). Canlı BHV-1 aşılarının inokulasyonu latent enfeksiyona neden olabilir (Biswas ve ark., 2013). Eğer enfeksiyon ağız boşluğu, burun mukozaları ve göz bölgesinden başlıyor ise latentlik oluşması için primer sahalar trigeminal ganglion içinde yer alan nöronlardır. Enfeksiyöz BHV-1 virionları enfeksiyondan sonra 1-6 içinde trigeminal ganglionlarda tespit edilebilir. Akut enfeksiyondan sonra latentlik oluşması için LR (latency-related) genleri, ORF (open-reading frame)-E nöronal faktörler, hücre aracılı immun yanıt gibi bazı faktörler yardımcı olabilir. LR-gen ve nöronal faktörler latentlik tesisinde önemli rol oynar. LR-gen ürünleri virüs ile infekte hücrelerde apoptozu inhibe ederek latentliği indükler. Nöronal faktörler ise ganglionlardaki prodüktif enfeksiyonu ve hücre aracılı immun yanıtı inhibe ederek latentliği indükleyen viral transkriptleri, viral proteinleri ve viral DNA replikasyonunu artırır. Latentliğin devamlılığı ise LR-gen ve ORF-E

tarafından kontrol edilir. Latentlik nöronal sahalar dışında tonsiller, lenfoid hücreler, lenf nodülleri ve periferik kan hücrelerinde de şekillenir (Biswas ve ark., 2013).

BHV-1 Patogenez

BHV-1 organizmaya girdiği zaman replikasyon, giriş yerinde nasal ve genital mukoza hücrelerinde olur. Virüs giriş yerindeki replikasyonunda lokal sinir hücrelerinin aksonlarına yerleşebilir ve daha sonra intra-axonal transport yolu ile latentliğin tesis edileceği bölgesel ganglionlardaki nöronlara ulaşır (Nandi ve ark., 2009). BHV-1 vücut içine hücrelerarası temas yolu ile kan, sinirler ve enfekte edilmiş dokular yolu ile yerleşir. Kısa süreli bir viremi devresinden sonra ovariumlar, fötüs, meme ve sindirim sistemi gibi sekonder bölgeler enfekte olur (Biswas ve ark., 2013). Virüsün hücreye girişi çeşitli glikoproteinleri (g) ve en az iki hücrelerarası reseptörü içine alan çok aşamalı bir süreçtir. Glikoprotein C (gC) hücre yüzeyindeki heparan sülfat proteinine bağlanarak bu süreci başlatır. Gevşek bir bağlanma şeklinde olan bu ilk süreci, gD ikincil hücre reseptörlerine bağlanması ile güçlendirir. BHV-1 gD virüsün hücreye girişi, öteki viral ve hücrelerarası etkileşimlerinin yardım ettiği virüsün bağlanma ve membran füzyonu aşamaları için gereklidir. BHV-1 solunum sisteminde çoğalarak rininit, laringit ve trake mikrovilluslarının tahribine yol açan trakeite neden olur. Virüs sığırlarda *Pasteurella multocida*, *Mycobacterium haemolytica* gibi sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için oluşacak vücut direncini sağlayan hücre aracılı immunitiyi deprese eder ve ölümlere neden olabilir (Leite ve ark., 2002). Lezyonlar burun mukozasından gözlere yayılır; konjunktivit ve şiddetli burun akıntısı oluşturur (Bandyopadhyay ve ark., 2010a; 2010b). BHV-1 ayrıca nasal mukozadan trigeminal sinirler yolu ile beyine ulaşır ve meningoensefalit meydana getirir. Virüs plasenta ve fötüste değişiklikler oluşturur ve abortlara neden olabilir (Biswas ve ark., 2013).

2.1.5. BHV-1 Klinik

Genel olarak enfeksiyonun klinik seyri IBR ya da IPV/IBP şeklinde gözlemlenir (Nandi ve ark., 2009; Özan ve ark., 2012). Hastalığın prognozunda yaş ve viral ajanın virulensi etkilidir (Lazic ve ark., 2005). BHV-1 ile enfekte sığırlarda, 2-4 günlük inkubasyon periyodundan sonra seröz nasal akıntı, salivasyon, ateş, anoreksi ve depresyon gelişir. Birkaç gün içinde nasal ve oküler akıntılar mukopurulent hale dönüşür. Doğal tohumlamanın yapıldığı işletmelerde genital enfeksiyonlar dişilerde

irinli vulvovajinite, erkeklerde balanopostite neden olur. Hastalığın klinik seyirinde subklinik ya da yumuşak seyir daha fazla görülür. Herhangi bir komplikasyon şekillenmeyen BHV-1 enfeksiyonları 5-10 gün içinde sonlanır. Sekonder bakteriyel ve viral komplikasyonlar hastalığın şiddetini artırır. Enfeksiyonun solunum formunda bronkopnömoni, mukopulent burun akıntısı ve tükürük salgısında artış, rinotrakeit, farenjit ve laringotrakeit şekillenir. Ateş 41-42 °C değerlerine ulaşır. Hastalık için karakteristik semptomlardan birtanesi burun mukozasında şekillenen aşırı konjesyondur ve mukozanın rengi pembeden kırmızıya doğru kayar. Bu nedenle hastalık “Kırmızı Burun-Red Nose” olarak bilinir. Sekonder bakteriler ile ortak enfeksiyon gelişirse bronkopnömoninin şiddeti artar; bu durumda plörit, göğüs ağrısı ve oskültasyonda sürtünme sesleri tespit edilir. Bu durum özellikle genç hayvanlarda “Shipping fever” olarak bilinen şiddetli solunum sistemi enfeksiyonlarının gelişmesine neden olur (Biswas ve ark., 2013).

BHV-1 enfeksiyonları sığırların solunum hastalıkları kompleksi (Bovine Respiratory Disease Complex, BRDC) içinde yer alan önemli bir viral ajandır ve bu kompleks içinde yer alan diğer viral ajanlar *bovine parainfluenza virüs tip-3* (BPIV-3), BVDV, *bovine respiratory sinsitiyal virüs* (BRSV), *bovine adenovirüs tip 1,2 ve 3* (BAV-1,2,3) ile kombine enfeksiyonlara neden olur (Shirvani ve ark., 2011).

Genital enfeksiyonda idrara sık çıkma, genital bölgede irinli veziküler oluşumlar şekillenir. Gebe hayvanlarda abort olayları genellikle 5. ayın sonunda gelişir. Vulva bölgesinde mukozalarda karakteristik konjesyon görülür ve mukozaların rengi oluşan yangısal reaksiyonlara bağlı olarak kırmızı renge dönüşür (Biswas ve ark., 2013).

Uzun süren enfeksiyonlarda BHV-1 enfeksiyonları generalize olarak diğer sistemleri etkilemeye başlar ve özellikle ishal ile seyreden sindirim sistemi bozukluklarına neden olur (Muylkens ve ark., 2007).

Duyarlı hayvanlarda BHV-1 enfeksiyonları klinik semptomların görülmesinden sonra 10 gün içinde düzelmeye başlar; ancak virüs trigeminal ya da sakral ganglionlardaki nöronlarda latent kalır. İlerleyen dönemlerde latent virüs transport, doğum, aşırı kalabalık gibi çeşitli stres koşulları karşısında reaktif olur. Kortikosteroid uygulamaları da latent virüsün aktive edilmesini sağlayan diğer bir faktördür (Biswas ve ark., 2013).

2.1.6. BHV-1 İmmunite

Sığırlarda BHV-1 enfeksiyonlarında immun yanıt belirgindir. BHV-1'e karşı immun yanıt virüs replikasyonu ile başlar. Enfeksiyondan 7 gün sonra humoral ve hücrel immun yanıt oluşur. Antikor yanıtının virüs sayılması ve enfeksiyonun önlenmesi için kritik bulgu olduğu düşünülmektedir. Hücrel immun yanıt enfeksiyondan sonra iyileşmeyi içine alır (Engels ve Ackermann, 1996).

Antikor yanıtı nötralizan antikorları içermekte ve antiviral etkili olan antikor bağımlı hücrel sitotoksitiye katkıda bulunur. Nötralizan antikor aşılamaı izleyen 3 yıl sirkulasyonda kalabilir. Maternal antikorlar süttten kesildikten sonra 123 gün etkisini devam ettirir (Biswas ve ark., 2013).

BHV-1 enfeksiyonlarında hücrel immun yanıt, makrofajlar, interlökin 2 (IL-2), interferon γ üretimi, doğal katil hücreler (NK), gC ve gD spesifik CD4+ T hücre proliferasyonu ve sitotoksik T lenfosit aktivasyonunun kontrolü altındadır (Biswas ve ark., 2013).

2.1.7. BHV-1 Teşhis

BHV-1 enfeksiyonlarının teşhisinde hücre kültürü, histopatolojik teşhis, seroloji ve moleküler yöntemler kullanılır. BHV-1 primer ve sekonderolarak sığır böbrek, akciğer, testis, trakea ve turbinat hücrelerinde kolaylıkla üretilebilir. Bununla birlikte MDBK (Madin-Darby Bovine Kidney) hücre kültürü rutin çalışmalarda kullanılmaktadır. Hücre kültürlerinde izolasyon için nasal ve vaginal sürüntü örnekleri, akciğer, karaciğer, tonsiller ve atık fötüs materyalleri kullanılabilir. BHV-1 hücre kültürlerinde üzüm salkımı şeklinde olan, dev hücreler ve sinsiyoumlardan oluşan spesifik sitopatik etki (CPE) oluşturur ve inokulasyonu takiben 3 gün içinde üreme şekillenir (Yazıcı ve ark., 2015).

BHV-1 enfeksiyonlarında enfeksiyonun akut ve nekahat durumu arasında titre artışını tespit etmek ve antikor yanıtını ortaya koymak için çeşitli serolojik testler kullanılır. Konvensiyonel virüs nötralizasyon testi (VNT) halen birçok viroloji laboratuvarında rutin teşhiste kullanılmaktadır. Bununla birlikte BHV-1 antikorlarını teşhis yöntemlerinden ELISA (Enzyme-Linked immunoabsorbent Assay) daha pratik, daha kısa sürede spesifik ve sensitif sonuç veren yöntemdir. Moleküler teşhiste PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) virüs identifikasyonu için önemli bir metottur. Çok kısa

sürede sonuç alınabilir ancak diğer yöntemlere göre daha pahalı bir yöntemdir (Muylkens ve ark., 2007).

2.1.7. BHV-1 Sağaltım ve Korunma

BHV-1 enfeksiyonunun bilinen bir tedavisi yoktur. Latent enfeksiyon oluşturmaya nedeni ile dönemsel olarak klinik semptomlar gözükmemekte; ancak 10 gün zarfında etkisi azalmaktadır. Günümüzde mevcut olan teşhis yöntemleri ile latent enfekte hayvanların tanımlanması zordur. Enfeksiyondan korunmak, enfeksiyonun kontrolü ve enfeksiyonun eradikasyonu için iyi planlanmış aşı programları uygulanmalıdır. BHV-1 enfeksiyonlarında koruma sağlamak için modifiye edilmiş canlı virüs aşılı, inaktif aşılı, subunit aşılı ve marker aşı uygulamaları yapılabilir. Günümüzde en çok tercih edilen aşı programı marker aşı uygulamalarıdır. Marker aşı doğal enfekte hayvan ile aşılanmış hayvanın ayırt edilmesi için bir ya da birden fazla viral proteinin silinmesi esas alınarak hazırlanmaktadır (Oirschot ve ark., 1996) ve piyasada gE-canlı, gC-canlı, gE-ölü, gD-subunit v.b gibi farklı marker aşılı vardır. Avrupa Birliği ülkelerinde BHV-1 enfeksiyonlarının kontrol ve eradikasyonunda gE-negatif (gE-deleted) marker aşılı kullanılmaktadır (European Union, 2000).

2.2. Bovine Viral Diarrhea Virüs (BVDV) ve BVDV Enfeksiyonları

2.2.1. BVDV Tarihçe

BVDV ilk olarak 1946 yılında Kanada'nın Saskatchewan eyaletinde sığırlarda sulu ve kanlı diyare, mukozal membranda erozyon ve ateş ile seyreden bir enfeksiyon olarak tanımlanmıştır (Childs, 1946). Aynı yıl New York Cornell Üniversitesi araştırmacıları sığırlarda benzer semptomlu bir salgını kaydetmiş ve enfeksiyonun atık vakalarında artış, süt veriminde azalma, lökopeni ve solunum sistemi semptomlarını oluşturduğunu ortaya koymuşlardır; ayrıca etkenin bakteri olmadığı keşfedilmiştir (Olafson ve ark., 1946). 1953 yılında virüsün özel bir formu olan mukozal hastalık (mucosal disease, MD) bildirilmiştir (Ramsey ve ark., 1953). 1957 yılında araştırmacılar MD vakasından sitopatik (cp) BVDV suşunu izole etmişlerdir (Underdahl ve ark., 1957). Aynı yıl araştırmacılar sitopatojen olmayan (ncp) BVDV izolasyonunu gerçekleştirmişlerdir (Lee ve Gillespie, 1957).

1960'da Cornell Üniversitesi araştırmacıları bir VD vakasından izole ettikleri cp virüs suşunu Oregon C24V olarak adlandırıldı (Gillespie ve ark., 1960). 1961

yılında tekrarlayan viral ishale karşı Oregon C24V suşundan ilk aşı hazırlandı (Coggins ve ark., 1961).

1984 yılında deneysel olarak cp virüs inokulasyonu ile MD üretmişlerdir (Brownlie ve ark., 2000). 1991’de ise BVDV’nin *Flaviviridae* virüs familyasının *Pestivirus* cinsinde yer aldığı bildirilmiştir. 1993 yılında Kanada ‘da BVD şiddetli akut infeksiyon ile ilk kez tanımlanırken, 1994 de ise BVDV 2 genotipi identifiye edilmiştir (Carman ve ark., 1998).

2.2.2. BVDV Etiyolojik Özellikleri

BVDV Sınıflandırma

BVDV, BVDV-1 ve BVDV-2 olarak bilinen iki tipi ile *Flaviridae* virüs ailesinin *Pestivirus* cinsi içinde, diğer önemli virüsler CSFV (*Classical swine fever virus*) ve BDV (*border disease virus*) ile birlikte yer almaktadır (Abe ve ark., 2016; ICTV, 2016).

BVDV Yapısal Özellikler

BVDV, 40-60 nm büyüklükte, pozitif polariteli, tek iplikçikli, RNA genomu içermektedir. Virüs ikosahedral kapsid simetrisine sahiptir. BVDV, 4000 adet aminoasidi kodlayan 4 adet yapısal, 8 adet yapısal olmayan toplam 12 glikoprotein içermektedir (Abe ve ark., 2016). Bu viral proteinler, görevlerine göre virüsün teşhis edilmesinde önemli rol oynamaktadır (Wang ve ark., 2015). BVDV viral proteinleri ve fonksiyonları tablo 3 içinde detaylandırılmıştır.

Tablo 3. BVDV glikoproteinleri ve görevleri **S:** Yapısal, **NS:** Yapısal olmayan

| Protein | S/NS | Görevi |
|------------------|------|---|
| C | S | Kapsid proteini |
| E ^{rns} | S | Zayıf nötralizanaktivite ile antikor üretimini sağlar. |
| E1 | S | Zarf proteini |
| E2 | S | Antijenik nötralizasyonu sağlar. |
| P7 | S | Enfektif virüs partikülünü teşekülünde rol alır. |
| N ^{pro} | NS | C proteinin ayrılmasında görev yapan sistin proteazı kodlar. |
| NS2/3 | NS | NS3 cp suşları için marker protein, NS2 helikaz aktivitesini sağlar. |
| NS4A/B | NS | NS4A serin proteaz için yardımcı faktördür, NS4B ise viral patojenitede rol alır. |
| NS5A | NS | Replikasyon kompleksinin içinde rol alır. |
| NS5B | NS | RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesi |

Son klasifikasyon verilerine göre BVDV, antijenik farklılıklar nedeni ile BVDV-1 ve BVDV-2 iki ayrı virüs olarak *Pestivirus* cinsinde yer almaktadır. BVDV-1 klasik BVD patojeni olarak tanımlanmakta ve Avrupa kıtasında daha fazla görülmektedir. Her iki virüs hücre kültürlerinde oluşturdukları CPE oluşturma özelliklerine göre cp ve ncp biyotiplere sahiptir (Gumusova ve ark., 2006; Yazici ve ark., 2012; Albayrak ve ark., 2016). Sahada tespit edilen akut BVDV enfeksiyonları %90 oranında ncp-BVDV tarafından oluşturulmaktadır (Pogranichniy ve ark., 2011). Ncp BVDV NS2/3 kodlarken, cp-BVDV NS2 ve NS3 kodlar. NS3, cp BVDV'nin ayırt edilmesi için marker proteindir (Peterhans ve ark., 2003)

BVDV fizikokimyasal özellikleri açısından *Pestivirus* cinsinde yer alan diğer virüsler ile ortak özellikler göstermektedir. Virüs yaygın olarak kullanılan tüm deterjanlar ile inaktive edilebilmektedir. Virüs 56°C ısıda 45 dakikada, 37°C ısıda 4 gün içinde enfektif özelliğini kaybeder (Yeşilbağ ve ark., 2014).

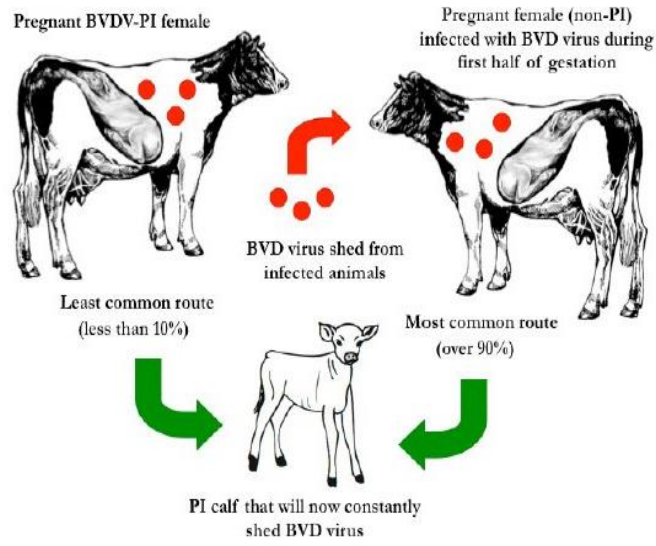
BVDV Konakçı Spektrumu

BVDV dünya genelinde yaygındır ve yüksek morbidite düşük mortaliteli olarak tanımlanmaktadır. Virüsün temel konakçısı sığırlardır. BVDV sığırlar ile birlikte koyun, keçi ve domuzlarda enfeksiyon oluşurabilir. Ayrıca vahşi ruminantlarda BVDV enfeksiyonu bildirimleri mevcuttur. Bu konakçılar tüm yaş gruplarında BVDV enfeksiyonu oluşturmaktadır (Walz ve ark., 2010; Albayrak ve ark., 2012).

2.2.3. BVDV Bulaşma

Epidemiyolojik kriterler açısından persiste enfekte (PI) sığırlar her zaman göz önünde bulunur (Lanyon ve Reichel, 2013). Persiste hayvanlar yaşamları boyunca büyük miktarlarda virüsü sekresyon ve ekskresyonları ile saçarlar (Resim 2). PI hayvanların varlığı sürüdeki sağlıklı hayvanlar için risk oluşturmakta ve gebelik dönemlerinde transplasental olarak, virüsü fôtusa aktarabilmektedirler. Ayrıca fertilitite problemler ile karşılaşmaktadır. Buzağı doğduğu takdirde persiste viremi ile yaşamları süresince vücut sıvıları BVDV saçmaktadır (Lanyon ve Reichel, 2013).

Akut enfekte sığırlar az miktarlarda ve birkaç gün süre ile virüsü yayan taşıyıcılarıdır. BVDV sığırlardan koyun ve keçilere geçebilir. Birçok vahşi virüs BVDV ile enfekte olabilir. Direkt bulaşmada virüs peroral ve/veya nasofarengeal yolla alınır. Doğal koşullarda ağızdan ağza kontakt oldukça etkilidir. Virüs persiste enfekte boğalardaki semen ile direkt olarak nakledilebilir ve bulaşma olasılığı %100 olabilir. Embriyo transferi ile bulaşma mümkündür.



Şekil 2. BVDV nin bulaşma yolları ve persiste enfekte yavruların oluşması (ACES'den, 2016)

İndirekt bulaşmada virüs ile kontamine olmuş ekipmanlar (iğne, kulak küpesi ve burun halkası rektal muayene eldivenleri), kontamine canlı aşılarda, steril olmayan aşılama teknikleri ve *Haematopotasppve Stomoxys calcitrans* gibi arthropodlar önemli yer oynar. Ayrıca kontamine otlaklarda özellikle yaz mevsimlerinde ve yayla zamanlarında virüsün bulaşmasına yardım eder (Nelson ve ark., 2015).

2.2.4. BVDV Patogenez

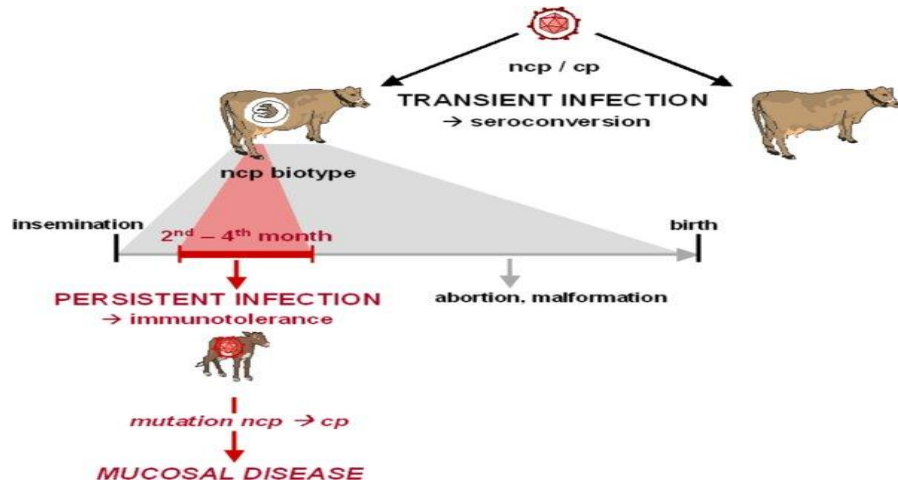
BVDV enfeksiyonlarında antikor taşımayan fötüs, gebelik döneminde virüs ile intra-uterin enfekte olma riski taşır (Yazıcı ve ark., 2007). Bu durum enfeksiyonun şekillendiği döneme göre değişir. Sığırlarda normal gebelik 9.5 ay (283 gün) sürmektedir. BVDV enfeksiyonların meydana geldiği durumlara göre değerlendirilmesi ise aşağıda maddeler halinde verilmiştir (Peterhans ve ark., 2010; Abe ve ark., 2016).

- Enfeksiyon gebeliğin ilk 40 günlük döneminde şekillenirse düşük fertiliteye neden olan resorpsiyon şekillenir.
- Gebeliğin 40-120 gün arasında şekillenen enfeksiyonlarda virüs cp karakterde ise yavru atmaları şekillenir.
- Gebeliğin 40-120 gün arasında şekillenen enfeksiyonlarda virüs ncp karakterde bir virüs ise fötusta persiste enfekte olur.

- Gebeliğin 90-160 günleri arası şekillenen BVDV enfeksiyonlarında hidrosefali, artrogripoza, serebellar hipoplazi, oküler defektler gibi çeşitli malformasyonlar ve yetersiz büyüme şekillenebilir.

- Gebeliğin 160 gününden sonra şekillenen enfeksiyonlarda fötüs immun sistem gelişimini tamamladığı için, virüsa karşı nötralizan antikorlar gelişecek ve buna bağlı olarak buzağı normal ve immun olarak doğacaktır.

BVDV enfeksiyonlarını patogeneğinde diğer önemli devre mukozal hastalık (MD) dönemidir. Sahada görülen BVDV enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu ncp suşlar tarafından meydana getirilmekte, akut devrede ılımlı ya da subklinik bir seyir göstermektedir. Enfeksiyonun MD formu sadece ncp BVDV ile PI hayvanlarda gelişen bir süreçtir. PI hayvanların immun sistem gelişiminde şekillenen defektlerden dolayı virüsa karşı antikor oluşumu gerçekleşmeyecek, aksine virüsa karşı hayat boyu bir immuntolerans oluşacaktır. PI hayvanda antijenik olarak homoloğu olan cp-BVDV ile süper-enfeksiyon şekillenirse bu yeni virüs kendi gibi tanınacak ve immun sistem tarafından elimine edilemeyecektir. Bu durum öldürücü olan MD gelişmesine yol açacaktır (Peterhans ve ark., 2010) (Şekil 3).



Şekil 3. BVDV enfeksiyonlarında persiste enfeksiyon ve mukozal enfeksiyon oluşumu (Peterhans ve ark'dan, 2010)

2.2.5. BVDV Klinik

Akut seyirli BVDV enfeksiyonları genellikle hafif, subklinik seyir göstermekte ve endemik varlığı ile hayvan sahipleri tarafından çoğunlukla fark edilmemektedir

(Lanyon ve Reichel, 2013). Sığırlarda BVDV enfeksiyonları, akut hemorajik sendrom, persiste enfeksiyon, mukozal hastalık, solunum yolları ve reproduktif sistem semptomlarını içerir; ayrıca bu sistemlerin birinde ya da birden fazlasında multisistemik etki gösterebilir. Enfeksiyonun akut formunda ateş, letarji, anoreksi, burun-göz akıntısı, süt veriminde azalma, kanlı mukus içeren ishal, tırnak aralarındaki bölge ile vajina ve ağız mukozalarında erozyonlar önemli semptomlarıdır (USDA, 2007). Akut enfekte boğalarda sperm kalitesinde düşüş şekillenir. Enfeksiyon sonrası 4-7 gün BVDV tüm vücut sıvılarında tespit edilir. BVDV immunosupresif etkiye sahiptir; bu durum antikor titresinde yavaş yükselmelere neden olur ve sekonder enfeksiyonların oluşması için predispozisyon sağlayabilir. BVDV sığırlarda bakteriyel ve viral ajanların oluşturduğu solunum sistemi kompleksi BRDC içinde yer alan viral patojenlerin en önemlilerinden birisidir ve BHV-1, BAV ve BRSV gibi viral patojenlerle ortak şiddetli solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olabilir (Gumusova ve ark., 2007; Yazici ve ark., 2007; Tutuncu ve Yazici, 2016).

BVDV-2 görüldüğü bölgelerde daha şiddetli enfeksiyonlara neden olmaktadır. BVDV-2 enfeksiyonları ölümlü sonuçlanabilen perakut seyirli trombositopeni ve lökositopeni ile ortak seyirli öldürücü ishallerine neden olur (Walz ve ark., 2010).

MD formunda en belirgin semptom tedaviye yanıt vermeyen sulu ve kanlı ishaldir. Serozdan muko-purulente değişen burun akıntısı ve öksürük, yüksek vücut ısısı, ağız ile ayaklarda şekillenen erozyonlar mevcuttur. Klinik semptomlar başladıktan sonraki birkaç hafta içinde ölüm şekillenir. MD her yaşta oluşur, her zaman öldürücü ve tedavisi yoktur (Goens, 2002).

Gebe hayvanlarda enfeksiyonu şekillendiği döneme bağlı olarak; rezorbsiyon, yavru atıkları, kör, tremor ve ayakta duramayan, düşük doğum ağırlığına sahip buzağı doğumları en belirgin semptomlar arasında yer almaktadır (Albayrak ve ark., 2012; Lanyon ve Reichel, 2013; Wilhelmsen, 2016).

2.2.6. BVDV İmmunite

Doğal BVDV enfeksiyonları ömür boyu immunité sağlar. Sığırların immun sistemi T lenfositlerin aktivasyonu ve antikorların şekillenmesi ile reaksiyon gösterir. Nötralizan antikorların tespit edilmesi, virüs ile ilk temas üzerinden en az 2 hafta geçtiğini ortaya koymaktadır (Collen ve Morrison, 2000).

Hücrel immunité CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin inaktivasyonu ile olur. CD4+ CD8 hücrelerine nazaran savunmada daha önemli rol oynamaktadır. CD4+ hücrelerin ana hedefi NS2 ve NS3 proteinleridir. Bununla birlikte C, N^{pro}, E^{rns} ve NS2/3 proteinlerinin de etki ederler (Collen ve Morrison, 2000).

Humoral immunité açısından antikorlar, BVDV zarf proteinlerden kuvvetli olarak nötralize edilebilir. E2, nispeten daha zayıf nötralize edilebilen E^{rns} ve E1 glikoproteinlerini hedef alır. Gerek hücrel gerek humoral immün yanıt viremik fazdan sonra tespit edilebilir (Donis, 1995).

Yeni doğmuş buzağular kolostrum yolu ile aldıkları maternal antikor ile BVDV enfeksiyonundan ilk haftalarda korunurlar. Bu koruma 6 aylık bir periyodu kapsayabilir. Bu dönemlerde buzağulara bir aşılama yapıldığı takdirde, maternal antikorlar aşılama sonucu oluşacak antikorları interfere edebilir ve etkili bir korunma oluşmasını önleyebilir. Maternal antikorlar ayrıca teşhis açısından da bir boşluk yaratabilir. Bu boşluk ise kullanılan metoda göre değişebilir.

2.2.7. BVDV Teşhis

BVDV enfeksiyonlarının tanısı semptomatik olarak zor olabilir. Bu nedenle klinik tanının mutlaka laboratuvar tanısı ile desteklenmesi gereklidir. Klinik tanı oluşan atık vaka ve anomalilerle MD formuna yönelik yapılabilir (Goens, 2002).

Virüsün kan, nasal ve oral sekresyonlardan, ölü hayvanlardan alınan lenfoid doku örneklerinden, identifikasyonu ve izolasyonu yapılabilir. In vitro olarak sığır orijinli primer ve devamlı hücre kültürleri virüs izolasyonu için kullanılır.

Serolojik teşhis için günümüzde ELISA ve nötralizasyon testleri kullanılmaktadır. Moleküler bazlı polimeraz zincir reaksiyonları (RT-PCR ve real-time PCR) kullanılmaktadır. Persiste hayvanların teşhisinde Antijen-ELISA metodu ve PZR bazlı metodlar kullanılabilir. Deriden alınan numunelerde BVDV varlığını ortaya koyan teknikler mevcuttur. Persiste hayvanların teşhisinde en güvenilir metotlar arasında çift serum numunesinde BVDV antikorlarının varlığının tespit edilmesidir. Bu amaçla şüpheli BVDV antijenleri yönünden pozitif bulunan hayvanlardan 28-30 gün sonra ikinci bir kan örneği alınır. İkinci kan örneğinde eğer hayvan tekrar BVDV antijeni yönünden pozitif, BVDV antikorları açısından negatif tespit edilirse bu hayvanın

persiste enfekte olduğu yönünden karar verilir. Ayrıca süt işletmelerinin süt tanklarında yüksek antikor miktarı sürüde PI hayvan olasılığını ortaya koyar (Wilhelmsen, 2016).

2.2.8. BVDV Tedavi ve Kontrol

BVDV enfeksiyonlarının tedavisi yoktur. Bu nedenle profilaktik önlemler önem kazanmaktadır. Günümüzde İsveç, Finlandiya, Norveç gibi İskandinav ülkelerinde BVDV eradikasyonu etkili projeler sonucunda başarı ile gerçekleştirilmiştir. İtalya ve Avusturya bölgesel eradikasyonu gerçekleştirmiştir. İsviçre ve Almanya ulusal BVDV eradikasyon programını sürdürmektedirler.

Sürü içinde PI enfekte hayvanların tespit edilmesi, bakım, biyogüvenlilik ve aşılama enfeksiyon için önerilen profilaktik önlemler arasındadır. Özellikle ülkemiz için hayvan hareketleri ve hayvan hareketlerinin kontrol altına alınması önemlidir (Tutuncu ve Yazıcı, 2016).

BVDV enfeksiyonuna karşı koruma ve bağışıklığı sağlamak, BVDV enfeksiyonun persiste yeteneğinden ve suşları arasındaki heterojenlikten dolayı güç olsa da, modifiye canlı ve ölü aşıların kontrollü koşullar altında etkili olduğu gözlenmiştir. Humoral ve hücre sel yanıt gelişebilir. Cansız virüslerle hazırlanan aşıda serum antikorunu E2 proteini sağlamıştır. Fetal enfeksiyonun önlenmesinde sterilizasyon ile T ve B hücre yanıtını oluşturacak düzeyde bir bağışıklık da önemlidir (Ridpath, 2013).

BVDV'ye karşı aşılama viremiye karşı korunmalı ve üreme sistemi ile fetüs enfeksiyonlarının önlenmesi dahil konakçı boyunca virüsün yayılmasını önlemelidir. Aşının etkin odağı, klinik hastalığa karşı korunmadan fetal enfeksiyona karşı korunmaya yönelmiştir. BVDV aşılama sonrasında fetal enfeksiyonlara karşı koruma, inaktive veya modifiye edilmiş canlı aşı kullanımından, zaman ve aşı suşu arasındaki homolojiye göre değişir. Fetal koruma, aynı genotipten gelen suşlarla yapılan aşılarla üstünlük sağlar. Koruma %100 olmasa da, koruma seviyesi, aşılanmamış sığırlarda yüksek PI oranlı hayvanların gösterdiği gibi, uygun aşılanmanın kullanılmadığı zaman gözlemlenenenden daha üstündür (Walz ve ark., 2010).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Örneklemenin Yapıldığı Bölge

Araştırmanın gerçekleştirildiği Diyarbakır ili coğrafik olarak Güneydoğu Anadolu bölgesinde 40,23' boylam ve 37,91' enlem arasında bulunmaktadır.

3.1.2. Örnekleme

Diyarbakır il sınırları içerisinde besicilik faaliyetlerini sürdüren 8 aile işletmesinde bulunan 281 sığırdan kan numunesi toplanmıştır. Örnekleme yapılan sığırların 44 (%15,65) adedi erkek 237 (%84,35) adedi ise dişidir. Dişi sığırlardan 66 (%27,84) adedinde gebelik bulgusu mevcuttur.

Örnekleme yapılırken göz önünde bulundurulan kriterler:

- İşletme sahiplerinden gerekli izinler alınmıştır.
- Örnekleme yapılan hayvanların klinik durumları ve hastalık geçmişleri detaylı olarak incelenmiştir.
- Örnekleme yapılan hayvanların tamamı 1 yaş ve üzerindedir.
- Örnekleme yapılan hayvanların tamamı BHV-1 ve BVDV enfeksiyonlarına karşı korunmak için herhangi bir aşılama yapılmamış hayvanlardır.

3.1.3. Kan Örnekleri

Belirlenen işletmelerden 281 adet kan numunesi toplanmıştır. Kan numuneleri hayvanlarda *vena jugularis* yoluyla serum elde etmek amacı ile vakumlu silikon içeren tüplere alınmıştır. Alınan numuneler soğuk zincir altında işlenmek üzere Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarına getirilmiştir.

3.1.4. Kan Örneklerinde Serum Elde Edilmesi

Kan örnekleri soğutmalı santrifüj (Nüve, Türkiye) yardımı ile 2000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj işlemi sonunda üst kısımda oluşan serum tüpleri 2 ml hacimli steril mikrotüplere (Eppendorf, Almanya) alınmıştır. Serumlar, 56°C'de 30 dakika inaktive edildikten sonra testlerde kullanılmaya kadar -20°C'lik derin dondurucuda (Arçelik, Türkiye) saklanmıştır.

3.1.5. Hücre Kültürü

Araştırmada kullanılacak viruların üretilmesi, enfeksiyözite güçlerinin tayin edilmesi ve serolojik tarama yöntemi olarak kullanılan mikronötralizasyon testlerinin yapılmasında *in vitro* sistem olarak sığır böbrek epitelyum hücre kültürü MDBK (Madin Darby Bovine Kidney) kullanıldı. MDBK hücre kültürleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı hücre kültürü stok koleksiyonundan temin edilmiştir.

3.1.6. Virüs

Araştırmada serolojik taramalar için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı virüs stok koleksiyonunda yer alan BHV-1 Cooper şusu ve BVDV NADL suşları kullanılmıştır.

3.1.7. Besiyerleri ve Serum

MDBK hücre kültürlerinin üretilmesinde DMEM (Dulbecco's Modified Essential Medium) (Gibco, USA) besiyeri %10 oranında Fötal Dana Serum (Biological Industrial, Israel) ve %1 oranında antibiyotik solüsyonu (Biological Industrial, Israel) katılarak kullanılmıştır. Hücrelerin subkültür edilmesi için proteolitik enzim olarak Tripsin-EDTA (Gibco, USA) çalışıldı.

Araştırmada kullanılan tüm besiyerleri, fötal serum, tripsin-EDTA ve antibiyotik solüsyonu pestivirüs ncp suşları tarafından olası bir kontaminasyon riski yönünden ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi kullanılarak test edilmiş ve pestivirüs ari oldukları tespit edildikten sonra kullanılmıştır.

3.2. Metot

3.2.1. Hücre Kültürlerinin Hazırlanması

Araştırmada kullanılacak MDBK hücre kültürlerinde üretilerek stoklanmıştır. Bu amaçla MDBK hücre kültürleri 75 cm² üreme yüzeyine sahip ve 200 ml hacime sahip tek kullanımlık steril polisteren hücre kültürü şişeleri (TTP, İsviçre) %10 oranında fötal serum içeren DMEM besi yeri kullanılarak monolayer (tek tabaka) olacak şekilde üretilmiş, subkültürü yapılarak çoğaltılmış ve -80°C derin dondurucularda stoklanmıştır. Elde edilen bu stoklar virüs suşlarının üretilmesi, enfeksiyözite güç tayini ve mikronötralizasyon testlerinde kullanılmıştır.

3.2.2. Virüslerin Üretilmesi

Araştırmada kullanılan BHV-1 Cooper ve BVDV- NADL suşları, MDBK hücre kültürlerinde üretilerek stoklanmıştır. Bu amaçla 75 cm² üreme yüzeyine sahip steril hücre kültürü şişelerinde üretilen MDBK hücre kültürü kullanılmıştır. MDBK hücreleri her virüs suşu için ayrı olarak hazırlanmıştır.

3.2.3. Test Protokolü

- MDBK hücrelerinin %10 oranında fetal serum ve %1 oranında antibiyotik içeren DMEM besi yeri ile subkültürü yapılarak 37 °C ısıya sahip inkubatörde (Nüve, Türkiye) 24 saat inkubasyona bırakılarak hücre kültürü şişesinin yüzeyini tek tabaka (Monolayer) olacak biçimde tamamen kaplaması sağlanmıştır.

- Hücrelerin besi yeri uzaklaştırılmış ve hücre yüzeyleri PBS ile bir defa yıkanmıştır.

- Hücre kültürü şişesi hacminin %1 oranında BHV-1 Cooper ve BVDV NADL suşları kendileri için hazırlanan hücrelere inokule edilmiştir.

- İnokulasyonları yapılan virüsler adsorbsiyon amacıyla 60 dakika süre ile 37°C'de inkubasyona tabii tutulmuştur.

- İnokulasyon sonrası inokule edilen virüsler uzaklaştırılmıştır. Hücre kültürü şişeleri hacminin %10'u oranında olacak şekilde serumsuz DMEM besi yeri ilave edilerek 37°C'de inkubasyona kaldırılmış ve virüs üremesi yönünden her gün doku kültürü mikroskobu (Olympus, Japonya) ile kontrol edilmiştir.

- Değerlendirme hücre kültürlerinde virüs suşların oluşturduğu sitopatik etki (CPE) sonucu oluşan morfolojik değişikliklere göre yapılmıştır. Virüs suşlarının üremesine bağlı olarak % 80-85 oranında CPE gözlemlendiği zaman hücre kültürleri -80 °C'lik derin donduruculara kaldırılmış ve dondurulmuştur. Daha sonra 37°C de çözülmüştür. Dondurma ve çözme işlemi 2 kez yapılmıştır.

- Virüs içeren süspansiyon 50ml hacimli steril tüplere alınarak 3000 rpm devirde 15 dakika santrifuj edilmiştir.

- Santrifuj işlemi sonunda süpernatant alınarak 0.22 µm (Milipor, ABD) filtre sistemlerinden geçirilmiş ve 1 ml porsiyonlar şeklinde ependorf tüplere bölünerek -80 °C'lik derin donduruculara kaldırılmıştır.

3.2.4. Virüslerin Gücünün Mikrotitrasyon Yöntemi ile Tespit Edilmesi

Hücre kültürlerinde üretilen BHV-1 Cooper ve BVDV-NADL suşlarının enfeksiyözite gücü Doku Kültürü Enfektif Doz (DKID₅₀/0.1ml) olarak mikrotitrasyon yöntemi ile tespit edilmiştir.

3.2.5. BHV-1 Cooper Suşu için Test Protokolü

- BHV-1 Cooper suşunu 10⁻¹ ile 10⁻¹² arasında 10 katlı dilusyonları yapılmıştır. Bu amaçla 12 adet ependorf tüp alınmıştır.

- Tüplerin her birisine 900 µl serumsuz DMEM besi yeri konmuştur.

- İlk tüp içerisine 100 µl stok BHV-1 Cooper suşundan ilave edilmiş, otomatik pipet vasıtası ile pipetlenerek homojenize edilmiştir (1/10 ya da 10⁻¹ dilusyon).

- 1/10 dilusyondan 100 µl alınarak ikinci tüpe aktarılmış ve pipetlenerek homojenize edilmiştir (1/100 dilusyon ya da 10⁻² dilusyon). 1/100 dilusyondan 100 µl üçüncü aktarılmıştır. Bu işlemler son tüpe kadar aynı şekilde uygulanmış ve son tüpten 100 µl dışarı atılmıştır. Böyle BHV-1 Cooper suşunun 10⁻¹ ile 10⁻¹² arasında 10 katlı olarak dilusyonu tamamlanmıştır.

- Her dilusyon basamağı için 96 kuyucuklu düz zeminli steril mikrotitrasyon tablasında (TTP, İsviçre) dört adet kuyucuk seçilmiştir.

- Her dilusyon basamağı için seçilen kuyuculara dilusyonlardan 100 µl ilave edilmiştir (100 µl/kuyucuk).

- Ayrıca dört kuyucuk hücre kontrol, 4 kuyucuk ise stok virüs kontrol için seçilmiştir. Hücre kontrol için seçilen kuyucukların gözlerin her birisine 100µl serum içermeyen DMEM vasatı konmuştur.

- Virüs kontrol için seçilen kuyucuklara 50µl saf virüs ve 50µl serum içermeyen DMEM vasatı konmuştur.

- Tüm kuyucukların üzerine otomatik hücre sayım cihazı (Biorad, ABD) verilerine göre 3 x10⁵ hücre/ml olacak şekilde hazırlanan MDBK hücre süspansiyonundan 50µl hacimde ilave edilmiştir. Tablanın üzeri şeffaf bant ile kapatılarak 37 °C, % 5 CO₂'li ortamda 72 saat süreyle CPE yönünden kontrol edilmiştir.

- BHV-1 Cooper suşunun enfektif gücü DKID₅₀ değeri üzerinden Reed ve Muench (1938) belirttiği formüle göre hesaplanmıştır.

3.2.6. BVDV –NADL Suşu için Test Protokolü

- BVDV-NADL suşunun 10^{-1} ile 10^{-8} arasında 10 katlı dilusyonları yapılmıştır. Bu amaçla 8 adet ependorf tüp alınmış ve her birisine 900 µl serumsuz DMEM besiyeri konmuştur.

- BVDV-NADL suşunun dilusyonları yukarıda detaylandırılarak anlatıldığı şekilde yapılmış ve 10^{-1} ile 10^{-8} arasında 10 katlı olarak dilusyon elde edilmiştir.

- Her dilusyon basamağı için 96 kuyucuklu düz zeminli steril mikrotitrasyon tablasında (TTP,İsviçre) dört adet kuyucuk seçilmiştir.

- Her dilusyon basamağı için seçilen kuyuculara dilusyonlardan 100 µl ilave edilmiştir (100 µl/kuyucuk).

- Ayrıca dört kuyucuk hücre kontrol, 4 kuyucuk ise stok virüs kontrol için seçilmiştir. Hücre kontrol için seçilen kuyucukların gözlerin her birisine 100µl serum içermeyen DMEM vasatı konmuştur.

- Virüs kontrol için seçilen kuyucuklara 50 µl saf virüs ve 50 µl serum içermeyen DMEM vasatı konmuştur.

- Tüm kuyucukların üzerine 3×10^5 hücre/mL olacak şekilde hazırlanan MDBK hücre süspansiyonundan 100µl hacimde ilave edilmiştir. Tablanın üzeri şeffaf bant ile kapatılarak 37 °C, % 5 CO₂'li ortamda 72 saat süreyle CPE yönünden kontrol edilmiştir.

BVDV-NADL suşunun enfektive gücü DKID₅₀ değeri üzerinden Reed ve Muench (1938) belirttiği formüle göre hesaplanmıştır.

3.2.7. Serum Nötralizasyon Testi

Araştırmada toplanan kan örneklerinden elde edilen serum örneklerinde BHV-1 ve BVDV için nötralizasyondan sorumlu spesifik antikorların varlığı aşağıda detaylı olarak verilen mikronötralizasyon yöntemi ile araştırıldı. Mikronötralizasyon testi her iki virüs suşu için ayrı mikronötralizasyon tablaları kullanılarak ve farklı zaman dilimlerinde gerçekleştirildi.

Test Protokolü

- Her serum örneği için 96 kuyucuklu mikrotitrasyon tabletlerinde 2 adet kuyucuk seçildi ve her kuyucuk içine 50 şüpheli serum konuldu.

- 100 DKID₅₀ oranında sulandırılmış virüs suşları kuyucuğa eşit hacimde ilave edilerek 1 saat süreyle 37°C, %5 CO₂'li ortamda nötralizasyonu sağlamak amacı ile inkubasyona bırakıldı.

- Inkubasyon sonunda 3 x10⁵ hücre/ml olacak şekilde hazırlanan MDBK hücre süspansiyonundan her test gözüne 100 µl hacimde ilave edildi. Tüm tablaların üzeri şeffaf bant ile kapatılarak 37 °C, %5 CO₂'li ortamda inkubasyona bırakıldı.

Sonuçların Değerlendirilmesi

Sonuçlar BHV-1 Cooper için 72 saat, BVDV-NADL için ise 96 saat sonra doku kültürü mikroskobu kullanılarak CPE değerlendirmesi ile yapıldı.

CPE tespit edilmeyen kuyucuklarda yeralan serum numunelerinde antikorların virüs suşları için homolog olduğu ve virüs üremesini bloke ettiği için nötralizasyon testi pozitif olarak kabul edildi ve seropozitif olarak değerlendirildi.

CPE görülen kuyucuklarda ise antikorlar ve virüs suşları birbirleri için spesifik olmadığından dolayı virüs üremesi bloke olmamış ve sonuç seronegatif olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Örnekleme ve Anamnez Bilgilerinin İncelenmesi

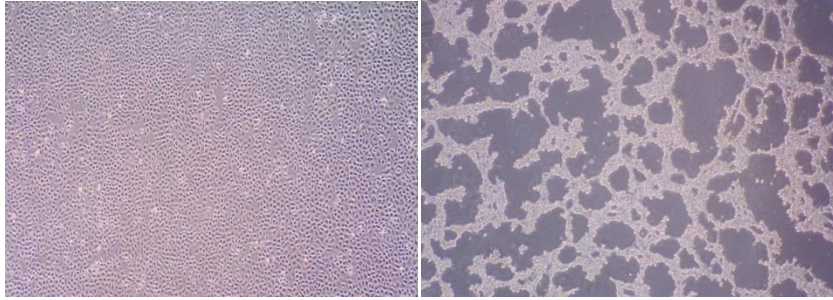
Araştırma kapsamında Diyarbakır ili ve ilçelerinde sığır sayıları 13 ile 70 arasında değişen ve randomize olarak seçilen 8 adet aile işletmesinden 281 sığırdan örnek toplanmıştır. Numune toplanan hayvanların cinsiyetlere göre dağılımı 44 (%15,65) adet erkek, 237 (%84,35) adet ise dişidir. Anamnez sonucunda elde edilen verilere göre 237 dişi hayvanın 66 (%27,84) adedinde gebelik bulgusu bildirilmiştir.

Örnekleme yapılan işletmelerde alınan anamnez bulguları incelendiğinde örnekleme yapılan hayvanlar arasında geçmiş yıllarda 19 adet atık (abort) vakası, 3 ölü, 1 anomalili yavru doğumu ve 1 infertilite problemi olan hayvan tespit edilmiştir.

Örnekler toplanmadan hemen önce yapılan klinik muayenelerde herhangi bir hastalık ya da enfeksiyon bulgusu görülmemiştir.

4.2. Virüslerin Üretilmesi ve Virüs Enfektive Güç Tayini

BHV-1 Cooper suşu ve BVDV-NADL suşu MDBK hücre kültürlerinde CPE oluşturarak üretilmişlerdir. BHV-1 Cooper suşu inokulasyonu izleyen 72 saat içinde hücre kültürlerinde %90 oranında CPE oluşturmuştur (Şekil 4).

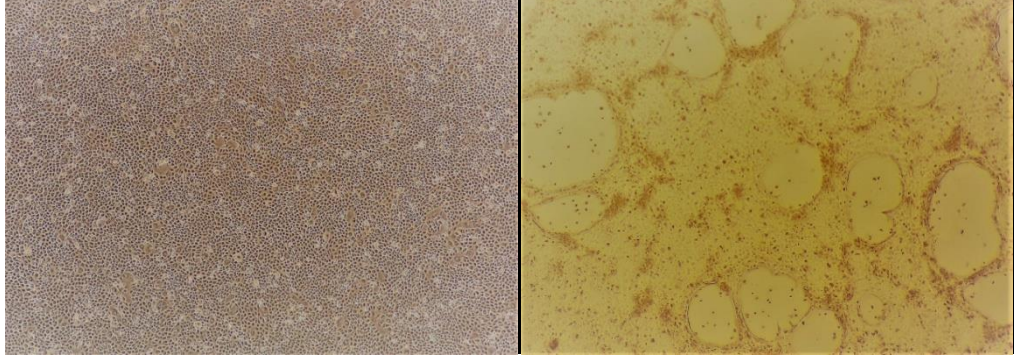


Şekil4:BHV-1 Cooper suşunun inokulasyondan 72 saat sonra MDBK hücre kültürlerinde meydana getirdiği CPE (4x Olympus Japonya). Sol tarafta yer alan resim hücre kontrol olarak kullanılan MDBK. Sağ tarafta kullanılan resim BHV-1 Cooper Suşu 72 saat CPE

BVDV-NADL suşu inokulasyondan 96 saat sonra yaklaşık %80 oranında CPE meydana getirmiştir (Şekil 5).

Her iki virüsün enfeksiyözite güç tespitleri mikrotitrasyon yöntemi kullanılarak yapılmıştır. BHV-1 Cooper suşunun enfeksiyözite gücü $DKID_{50}$ oranı şeklinde 4.65 x

10^{-7} / ml, BVDV-NADL suşunun enfeksiyözite gücü $DKID_{50}$ oranı şeklinde 5.0×10^{-6} / ml olarak tespit edilmiştir.



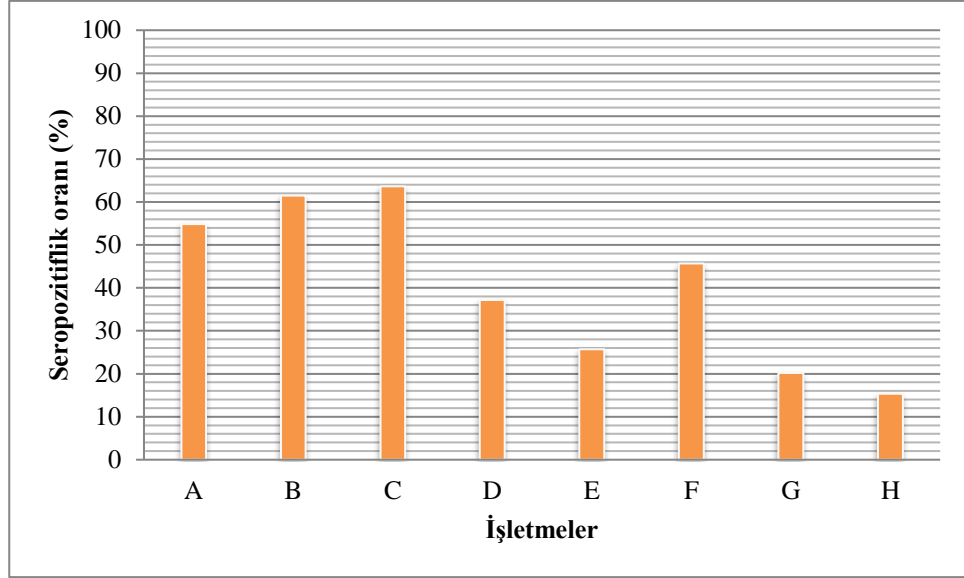
Şekil5. BVDV NADL suşunun inokulasyondan 96 saat sonra MDBK hücre kültürlerinde meydana getirdiği CPE. (4x Olympus Japonya) Sol tarafta yer alan resim hücre kontrol olarak kullanılan MDBK. Sağ tarafta kullanılan resim BVDV-NADL 96 saat CPE (Filtre değiştirilerek çekilmiştir)

4.3. Serum Nötralizasyon Testi (SNT)

BHV-1 ve BVDV enfeksiyonlarına karşı oluşan nötralizan antikorları tespit etmek amacı ile konvensiyonel serum nötralizasyon testi (SNT) kullanılmıştır. Yapılan testler sonucunda örnekleme yapılan sığırlara ait serumlarda BHV-1 ve BVDV antikorları tek olarak ya da her iki virüs için birlikte (BHV-1+BVDV) % 40,21 (113/281) oranında tespit edilmiştir.

SNT metodu ile işletmelerde tespit edilen seropozitiflik oranları %15,38 ile % 63,63 değerleri arasında değişmektedir (Şekil 6). Sekiz işletmenin tamamında (%100) BHV-1 seropozitifliği 7 işletmede ise BVDV seropozitifliği tespit edilmiştir.

İşletmelerde örnekleme yapılan hayvanlardan 69 adedinin SNT yöntemi ile BHV-1 Cooper suşuna karşı antikor taşıdığı tespit edilmiştir. BHV-1 seropozitifliği genel olarak %24,55 (69/281) olarak bulunmuştur.



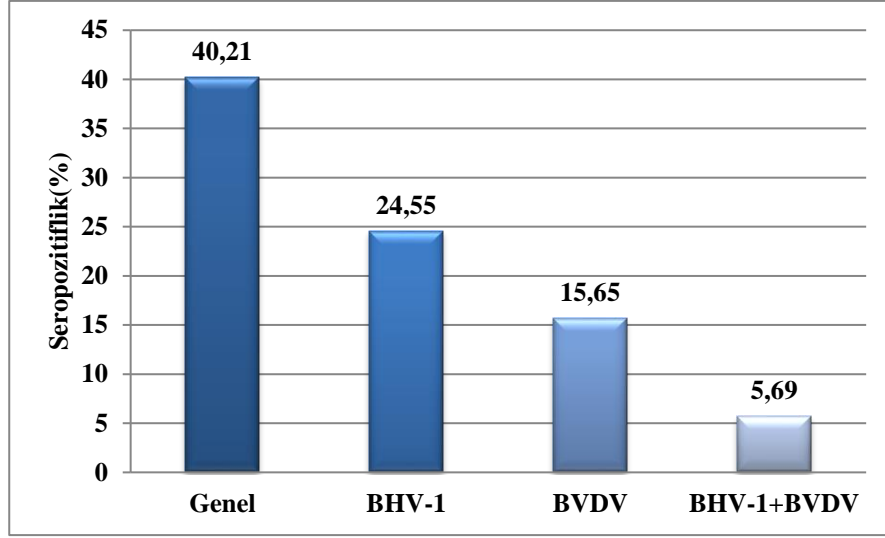
Şekil 6. Örnekleme yapılan işletmelerde genel olarak seropozitiflik oranlarının dağılımı

Örnekleme yapılan hayvanların 44 adedinde BVDV-NADL suşuna karşı antikor tespit edilmiştir. BVDV seropozitifliği %15,65 (44/281) olarak değerlendirilmiştir.

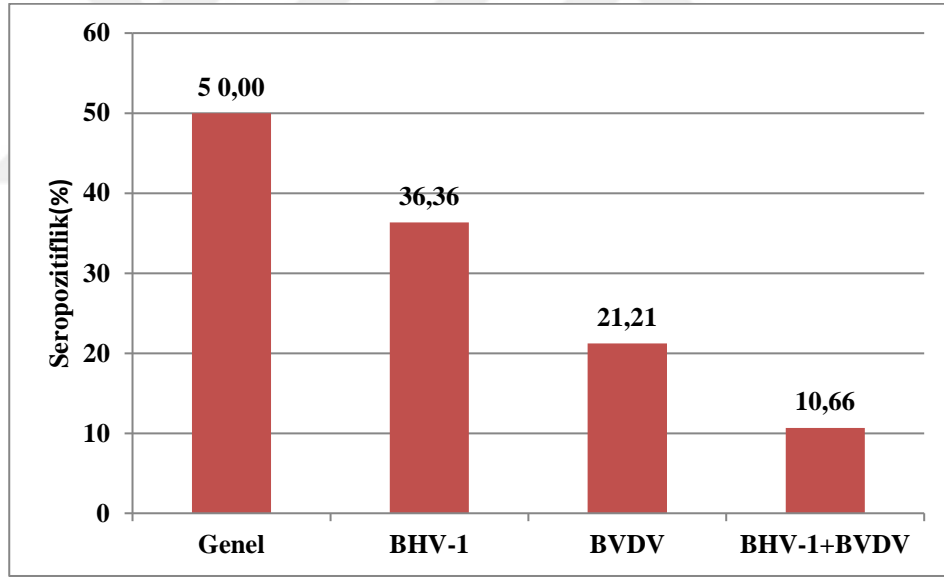
Test edilen 16 sığırdan BHV-1 ve BVDV antikorları birlikte tespit edilmiştir. İki virüse karşı kombine olarak gelişen seropozitiflik oranı %5,69 (16/281) olarak tespit edilmiştir.

Gebelik teşhisi yapılan hayvanlarda genel olarak seropozitiflik oranı %50 (33/66) olarak bulunmuştur. Seropozitif gebe hayvanlar içinde BHV-1 ve BVDV seropozitiflikleri sırası ile %78,78 ve % 42,42 olarak tespit edilmiştir. Gebe hayvanlarda BHV-1 ve BVDV ile kombine seropozitiflik %21,21 (7/33) oranındadır (Şekil 7).

Alınan anamnez bilgilerinde geçmişinde atık vakası olan 19 sığırdan seropozitiflik %47,36 (9/19) olarak tespit edilmiştir. Atık geçmişi olan seropozitif sığırlarda BHV-1 antikorlarının oranı %66,66 (6/9), BVDV antikorlarının oranı ise %33,34 olarak bulunmuştur. Atık geçmişine sahip seropozitif sığırlarda %11,11 (1/9) oranında BHV-1 ve BVDV antikorları birlikte tespit edilmiştir (Şekil 8).



Şekil 7. Örnekleme yapılan hayvanlarda BHV-1 ve BVDV seropozitiflikleri ve her iki virüsa karşı seropozitifliklerin dağılımı

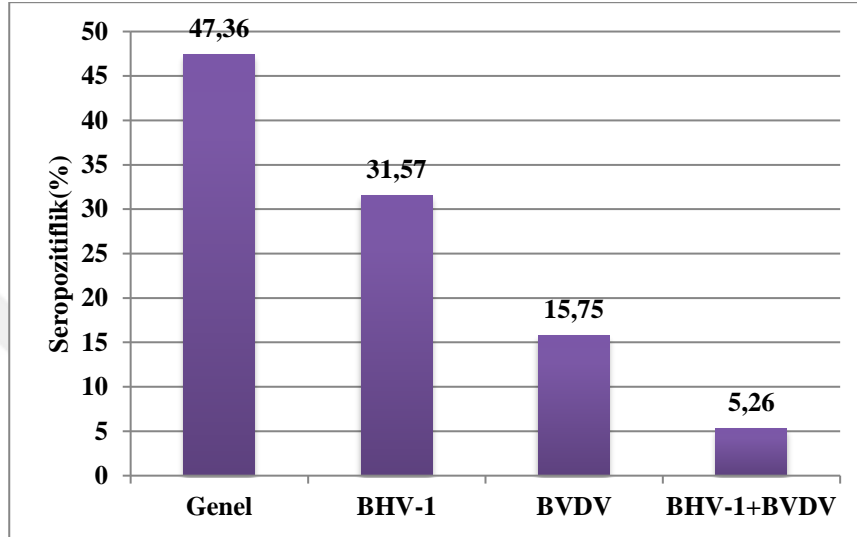


Şekil 8. Gebe hayvanlarda BHV-1 ve BVDV seropozitifliklerinin dağılımı

Seropozitiflik oranlarının işletmelere göre dağılımı tablo 4 ile; örnekleme yapılan işletmelerdeki gebe hayvanlar ve bu hayvanlarda görülen seropozitiflik oranları tablo 5 ile detaylı olarak verilmiştir.

”I” kodlu işletmede seropozitiflik oranı %54,83 (17/31) tespit edilmiştir. Seropozitif tespit edilen hayvanlarda BHV-1 ve BVDV antikor varlığı sırasıyla % 82,35 (14/17) ve % 17,64 (3/17) olarak bulunmuştur. BHV-1+BVDV antikorlarının varlığı ise

% 11,76 (2/17) olarak hesaplanmıştır. Bu işletmede 12 adet gebe hayvan bildirilmiştir. Gebe hayvanlarda BHV-1 seropozitifliği %75 (9/12) ve BVDV seropozitifliği %25 (3/12) olarak tespit edilirken BHV-1 ve BVDV antikorlarını birlikte taşıyan gebe hayvanların oranı %16,66 (2/12) olarak tespit edilmiştir. Anamnez verilerine göre bu işletmede yer alan hayvanların geçmişinde atık vakası bulunmamaktadır.



Şekil 9. Geçmişinde atık vakası olan hayvanlarda seropozitiflik oranlarının dağılımı

”II” kodlu işletmede seropozitiflik oranı %50 olarak tespit edilirken, seropozitif hayvanların tamamında BHV-1 antikorları tespit edilmiştir.”II” işletmesinde 2 adet gebe hayvan bildirilmiştir. Gebe hayvanların BHV-1 seropozitiflik oranı %50 (1/2) olarak tespit edilmiştir. Gebe hayvanlarda BVDV antikorunu tespit edilememiştir. Bu işletmede yer alan 5 hayvanın geçmişinde atık problemi bulunmaktadır. Atık problemi bulunan hayvanlardan 3 adedi BHV-1 antikorları taşımaktadır.

Tablo 4. Örnekleme yapılan işletmelerde seropozitiflik dağılımları. ÖHS: Örneklenen hayvan sayısı, SP: Seropozitiflik, SN: Seronegatif

| Kod* | ÖHS | SP(%) | SN(%) | BHV-1 SP (%)** | BVDV SP(%)** | BHV-1+ BVDV SP (%) |
|---------------|------------|----------------|----------------|---------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| I | 31 | 17 (54.83) | 14 (45.17) | 14 (82,35) | 3 (17.64) | 2 (11.76) |
| II | 16 | 8 (50.00) | 8 (50.00) | 8 (100.00) | - | - |
| III | 33 | 21 (63.63) | 12 (36.37) | 12 (57.14) | 9 (42.85) | 2 (9.52) |
| IV | 43 | 16 (37.20) | 27 (62.80) | 9 (56.25) | 7 (43.75) | 4 (25) |
| V | 35 | 9 (25.71) | 26 (74.29) | 8 (88.88) | 1 (11.11) | - |
| VI | 70 | 32 (45.71) | 38 (54.29) | 13 (40,62) | 19 (59.37) | 6 (18.75) |
| VII | 40 | 8 (20.00) | 32 (80.00) | 4 (50.00) | 4 (50.00) | 2 (25) |
| VIII | 13 | 2 (15.38) | 11 (84.61) | 1 (50.00) | 1 (50.00) | - |
| Toplam | 281 | 113 (40.21) | 168 (59.79) | 69 (24.55) | 44 (15.65) | 16 (5.69) |

*:İşletmelere verilen kodlar, **:BHV-1 ve BVDV antikorlarını birlikte taşıyan hayvanlarıda içermektedir. Yüzdesele dağılımlar seropozitif hayvanlara göre yapılmıştır.

SNT sonuçlarının değerlendirilmesine göre “III” kod numaralı işletme % 63,63 (21/33) seropozitiflik oranı en yüksektir. Bu işletmede BHV-1 ve BVDV seropozitiflikleri sırası ile %57,14 (12/33) ve %42,85 (9/33) olarak tespit edilmiştir. BHV-1 ve BVDV antikorlarını taşıyan hayvanların oranı %9,52 (2/33) bulunmuştur. “III” işletmesi 13 adet gebe hayvan içermektedir. 7 gebe hayvanda seropozitiflik bulgusuna rastlanmıştır. Gebe hayvanlarda seropozitiflikler BHV-1 için % 30,76 (4/13), BVDV %30,76 (4/13) olarak tespit edilirken BHV-1 ve BVDV antikorlarını birlikte içeren gebe hayvan oranı %7,69 (1/13) olarak tespit edilmiştir. Gebe hayvanların geçmişinde atık vakası bulgusu yoktur. Gebe olmayan hayvanlardan 4 adedi geçmişinde

atık vakası bulgusuna sahiptir. Bu hayvanların 3 adedinde BVDV ve 1 adedinde BHV-1 seropozitiflikleri tespit edilirken 1 hayvanın ise BHV-1 ve BVDV antikorlarını birlikte taşıdığı görülmüştür.

Araştırmada “ IV” kodlu işletmede BHV-1 ve BVDV seropozitiflikleri sırası ile %56,25 (9/43) ve %43,75 (7/43) olarak tespit edilmiştir. BHV-1 ve BVDV antikorlarını taşıyan hayvanların oranı %25 (4/43) bulunmuştur. Bu işletme örnekleme yapılan işletmeler arasında gebe hayvan sayısının en yüksek olduğu işletmedir. Gebe hayvanların %23,52(4/17) oranında BHV-1, %23,52 (4/17) oranında BVDV antikorları ve %11,76 (2/17) oranında BHV-1+ BVDV antikorlarını içerdiği tespit edilmiştir. Bu işletmede gebe hayvanların geçmişinde atık vakası bildirilmemiştir. Ancak gebe olmayan hayvanlardan 6 adedinin geçmiş kayıtlarında atık vakası bilgisi mevcuttur. Bu hayvanlar gerek BHV-1 gerekse BVDV antikorları yönünden seronegatif olarak tespit edilmişlerdir.

Tablo 5. Örnekleme yapılan işletmelerde gebe hayvanların dağılımları ile seropozitiflik dağılımları

ÖHS:Örneklenen Hayvan Sayısı, GHS: Gebe Hayvan Sayısı, SP: Seropozitiflik, SN: Seronegatif

| Kod* | ÖHS | GHS | SP | SN | BHV-1 SP(%) | BVDV SP(%) | BHV-1+ BVDV SP (%) |
|---------------|-----|-----|----|----|----------------|---------------|--------------------------|
| I | 31 | 12 | 10 | 2 | 9(75.00) | 3(25.00) | 2(16.66) |
| II | 16 | 2 | 1 | 1 | 1(50.00) | - | - |
| III | 33 | 13 | 7 | 6 | 4(30.76) | 4(30.76) | 1(7.69) |
| IV | 43 | 17 | 6 | 11 | 4(23.52) | 4(23.52) | 2(11.76) |
| V | 35 | 5 | 2 | 3 | 2(40) | - | - |
| VI | 70 | 10 | 5 | 5 | 4(40) | 2(20) | 1(10) |
| VII | 40 | 6 | 2 | 4 | 2(33.33) | 1(16.66) | 1(16.66) |
| VIII | 13 | 1 | - | 1 | - | - | - |
| Toplam | 281 | 66 | 33 | 33 | 26 | 14 | 7 |

“V” işletmesinde örnekleme yapılan hayvanlarda seropozitiflik oranı %25,71 (9/35) olarak bulunmuştur. Seropozitiflik oranları ise BHV-1 için %22,85 (8/35) ve BVDV için %2,85 (1/35) olarak hesaplanmıştır. Bu işletmede BHV-1 ve BVDV antikorlarını birlikte taşıyan hayvan bulunamamıştır. ”V” kodlu işletmede 5 adet gebe hayvan mevcuttur. Bu hayvanlardan 2 (%40) adedi BHV-1 pozitif bulunmuş, BVDV seropozitifliği ise tespit edilememiştir. İşletmede atık vaka kaydı olan 2 hayvan mevcuttur. Ancak bu hayvanlar her iki virüs açısından seronegatifdir. Bu işletmede geçmişte iki adet ölü yavru doğumu yapan hayvan kaydı mevcuttur. Bu hayvanlardan 1 adedi BVDV yönünden seropozitif bulunmuştur.

Bu araştırmada en fazla örnekleme 70 adet hayvan ile “VI” kodlu işletmede yapılmış ve seropozitiflik oranı %45,71 olarak bulunmuştur. Bu işletmede BHV-1 ve BVDV seropozitiflikleri sırası ile %18,57 (13/70) ve %27,14 (19/70) olarak tespit edilmiştir. BHV-1 ve BVDV antikorlarını taşıyan hayvanların oranı %8,57 (6/70) tespit edilmiştir. Bu işletme kayıtlarında gebe hayvan sayısı 10 olarak bildirilmiştir. Gebe hayvanlardan 4 adedi BHV-1, 2 adedi BVDV, 1 adedi ise BHV-1 ve BVDV antikorlarını birlikte taşıyan olmak üzere 5 adedi seropozitif olarak tespit edilmiştir. Bu işletmede atık vakası geçmişi olan hayvan kaydı yoktur. Sadece 1 hayvana ait anomalili hayvan doğumu bilgisi mevcuttur. Bu hayvan BVDV seropozitif olarak tespit edilmiştir.

“VII” kod numaralı işletmede seropozitiflik oranı % 20 (8/40) oranı olarak tespit edilmiştir. BHV-1 ve BVDV seropozitiflik oranları %10 olarak bulunmuştur. BHV-1 ve BVDV antikorlarını birlikte taşıyan hayvan oranı %5 (2/40) olarak tespit edilmiştir. Bu işletmede 6 adet gebe hayvan kaydı vardır. Bu hayvanlardan 2 adedi seropozitif bulunmuştur. Gebe hayvanlarda BHV-1 seropozitivitesi %33,33 (2/6), BVDV seropozitivitesi %16,66(1/6) ve BHV-1+BVDV seropozitivitesi %16,66 (1/6) olarak tespit edilmiştir. Bu işletmede alınan anamnezde 2 adet infertilite vakası bildirilmiştir. Bu vakalardan 1 adedi BVDV antikorları yönünden seropozitif olarak tespit edilmiştir. 1 adet ölü yavru doğumu ile sonuçlanan vaka mevcuttur. Bu hayvan gerek BHV-1 gerek BVDV antikorları açısından negatif bulunmuştur.

“VIII” kod numaralı işletmede seropozitiflik oranı %15,38 (2/13) olarak tespit edilmiştir. 2 seropozitif hayvandan 1 (%7,69) adedi BHV-1 diğeri ise (%7,69) BVDV seropozitifdir. Bu işletmede sadece 1 adet gebe hayvan bildirilmiştir. Bu hayvan her iki virüs açısından seronegatif olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

BHV-1 ve BVDV birçok ülkede olduğu gibi Türkiye için de önemli kabul edilen, hayvan yetiştiriciliği ve hayvansal ürün endüstrisi üzerinde önemli etkileri olan enfeksiyonlar meydana getiren önemli iki viral patojendir ve Dünya Hayvan Sağlığı Organizasyonu OIE (World Organisation for Animal Health) tarafından yayınlanan B grubu enfeksiyonlar listesinde yer almaktadır (OIE, 2016). Birçok ülke OIE B listesinde yer almasına rağmen bu iki önemli viral patojen için kontrol ve eradikasyon programı uygulamamaktadır ve bu nedenle ülkemizde ihbarı mecburi hastalıklar listesinde yer almamaktadır. Bununla birlikte dünya hayvan ve hayvansal ürün üretimi üzerinde söz sahibi bazı ülkelerde bu iki önemli enfeksiyonun kontrolü ve eradikasyonu üzerine projeler geliştirilmiş ve çalışmalar başlatılmıştır. Özellikle İsviçre yaptığı başarılı proje sayesinde BHV-1 eradikasyonunu tamamlamıştır (Ackermann ve Engels, 2006) ve BVDV eradikasyonu programını başlatmıştır (Presi ve Heim, 2010). Avusturya, Danimarka, İsveç ve Finlandiya BHV-1 açısından eradike olan diğer ülkelerdir (Ackermann ve Engels, 2006). Ayrıca İsveç, Finlandiya ve Norveç BVDV eradikasyonunu başarı ile tamamlayan ülkeler arasında yer almaktadır. İtalya, Avusturya, Almanya ve İngiltere’de bölgesel olarak BVDV eradikasyonu tamamlanmıştır. Almanya ve Avusturya ulusal BVDV eradikasyonunu başlatmıştır.

BHV-1 solunum sistemi ve genital sistemi bozukluklarına neden olan enfeksiyonlar oluşturur. Ayrıca sinir sistemi ve sindirim sistemini etkileyen çoklu sistem bozukluklarına da neden olduğu bildirilmektedir (Muylkens ve ark., 2007). Virüsün latent kalma özelliğinin bulunması sürü içinde her zaman enfeksiyon tehlikesini ortaya koymaktadır. Bu nedenle IBR/IPV enfeksiyonları için kontrol ve eradikasyon önemlidir (Albayrak ve ark., 2007; Yazici ve ark., 2015).

BHV-1 ile ilgili olarak dünyanın birçok ülkesinde serolojik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen verilerde seropozitiflik oranları değişkenlik göstermektedir. Özellikle ekonomilerinde hayvancılığın önemli yer tuttuğu Yeni Zelanda, Kanada, Avustralya ve ABD gibi ülkelerde seropozitiflik oranı değişken ve yüksek olarak bildirilmiştir (Ackermann ve Engels, 2006).

Boelaert ve ark.(2005) 1998 yılında Belçika’da 309 adet aşılammamış sığır içeren popülasyon üzerinde BHV-1 ile ilgili serolojik bir araştırma gerçekleştirmiştir.

Bu araştırma sonucunda BHV-1 seroprevalansı % 67 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada iki önemli bulgu olarak; risk faktörleri ile sürü boyutunun arasındaki etkileşim ve latentliğin epidemiyolojik önemi ortaya konmuştur.

Avrupa ülkeleri arasında aşılamanın yasak olduğu ülkelerin birçoğu BHV-1 yönünden seronegatif olarak kabul edilmektedir. Aşılamanın olduğu Avrupa ülkelerinde BHV-1 seropozitiflikleri Polonya için %20-38, Litvanya için %17, İtalya için % 65-82 olarak bildirilmiştir (Ackermann ve Engels, 2006).

Cerquiera ve ark. (2000), Achour ve Moussa (1996), Callaby ve ark. (2016) Brezilya'nın Bahia eyaleti, Cezayir ve Kenya'da gerçekleştirdikleri çalışmalarda BHV-1 seropozitifliğini sırası ile %56, %20 ve %20 olarak bulmuşlardır.

Türkiye'de BHV-1 nedenli IBR/IPV enfeksiyonları uzun yıllardır çok sayıda serolojik çalışma ile bildirilmiştir. Genel olarak incelediğinde sığırlarda BHV-1 seropozitifliği %9,25-%74 arasında bir değişim göstermektedir (Aslan ve ark., 2015). Ülkemizde ilk bildirim Erhan ve ark.(1971) tarafından yapılmış, IBR/IPV seropozitifliği %24-29 arasında belirtilmiştir. Yapılan serolojik çalışmalardan bazıları incelendiğinde; Gürtürk ve ark. (1975), Akça (1981), Bilge (1996), Alkan ve ark (2005), Yavru ve ark. (2005), Gumusova ve ark. (2007), Yazıcı ve ark. (2015) yaptıkları çalışmalarda BHV-1 seropozitifliğini sırası ile %54,51, %54,46, %74; %05-79,5, %57,08, %61,17 ve %44,71 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca BHV-1 epidemiyolojisinde rolü olduğu düşünülen koyun ve keçilerde BHV-1 seropozitifliği çeşitli çalışmalar ile araştırılmıştır. Albayrak ve ark. (2007) yılında koyunlarda yaptıkları kapsamlı çalışmada BHV-1 seropozitifliğini %1,74, Alpay ve ark. (2014) keçilerde %26,6 oranında bildirmişlerdir.

BVDV enfeksiyonları tüm dünyada yaygın bir enfeksiyondur. Seropozitiflik oranları ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Malezya'da yapılan bir çalışmada BVDV seropozitifliği %33,2 olarak tespit edilmiştir (Daves ve ark., 2016). BVDV seropozitifliği Suudi Arabistan'da %26, Tayland'da %73, Avustralya'da %75-85 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Daves ve ark., 2016). BVDV seropozitifliği Belçika'da %32,9, Güney Kore'de %58 ve Uruguay'da %69 olarak bildirilmektedir (Guarrino ve ark., 2008; Lee ve ark., 2008; Lanyon ve ark., 2013; Sarrazine ve ark., 2013). Callaby ve ark. (2016), Kenya'da küçük aile işletmelerinde

BVDV seropozitifliğini %45,8 olarak tespit etmişlerdir. Litvanya'da bir çiftlikte Algirdas ve ark. (2008) BVDV seroprevalansını %43,4 olarak bildirmişlerdir.

BVDV enfeksiyonlarının varlığı Türkiye'de 1964 yılından itibaren bilinmekle beraber günümüze BVDV üzerine birçok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalar sonucunda tespit edilen genel BVDV seropozitiflik oranlarının %24,8-%86 arasında değiştiği tespit edilmiştir (Albayrak ve ark., 2012; Aslan ve ark., 2015). Ayrıca BVDV ile PI hayvanların dağılımı %0,07-% 4,9 arasında bildirilmektedir (Aslan ve ark., 2015). Gümüşova ve ark.(2007) Samsun ilinde yaptıkları çalışmada BVDV seropozitifliğini %53,19 olarak tespit ederken, Tutuncu ve Yazıcı (2016) aynı ilde %32,41 oranında BVDV seropozitifliği bildirmiştir. Avcı ve ark. (2013) Konya ilinde süt sığırcılığı işletmelerinde BVDV seropozitifliğini %46,22 olarak tespit etmişlerdir. Yavru ve ark.(2005) Konya'da et balık kesim çiftliğinde yaptıkları çalışma ile BVDV seroprevalansını %44,09 olarak bildirmişlerdir.

Bu çalışmada Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde Diyarbakır ili sınırları içinde yer alan ve rastgele örnekleme sistemi ile seçilen aile işletmelerinde BHV-1 ve BVDV varlığı serolojik olarak araştırılmıştır. Yapılan çalışmada serolojik metot olarak konvensiyonel nötralizasyon testi kullanılmıştır.

Araştırma sonucunda kontrolü yapılan hayvanların %40,21 oranında bu virüslara karşı tek ya da kombine olacak şekilde antikor taşıdıkları ortaya çıkmıştır. Ayrıca genel olarak işletmelerde seropozitiflik oranı %15,38 ile %63,63 arasında değişkenlik göstermektedir. İşletme bazında incelendiğinde BHV-1 ve BVDV seropozitiflikleri sırası ile %100 (8/8) ve %87,5(7/8) olarak tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar; her iki virüsün hayvan sirkülasyonunda yüksek oranda yer aldığını göstermektedir. Çalışmada işletme bazında BHV-1 seroprevalansının yüksek oranda tespit edilmesi; geçmiş yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar ile uyumludur. Alkan ve ark.(2005) tarafından yapılan ve Türkiye'de işletme bazında en kapsamlı olan çalışmada BHV-1 varlığı %97 oranında tespit edilmiştir. İşletme bazında bu yüksek oranlar özellikle BHV-1 enfeksiyonları açısından diğer ülkelerde elde edilen sonuçlar ile yakındır. Guarrino ve ark. (2008) yaptıkları bir çalışmada Uruguay'da işletme bazında BVDV seropozitifliğini %100 olarak bildirmişlerdir. Güney Kore'de bu oran %98,7, İran'ın Mashad eyaletinde %93,98, Belçika'da % 47,2 ve Kenya'da % 45,2

oranında tespit edilmiştir (Lee ve ark., 2008; Lanyon ve ark., 2013; Callaby ve ark., 2016).

Araştırmada örnekleme yapılan hayvanlarda genel BHV-1 seropozitifliği %24,55 olarak tespit edilmiştir. BHV-1 serolojisi üzerine Türkiye’de çeşitli bölge ve il bazında çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu araştırmalarda seropozitiflik oranları %19,5-%80 oranları arasında değişmektedir (Tan ve ark., 2006). Diyarbakır ilinde elde edilen %24,55 BHV-1 seropozitifliği diğer çalışmalara nazaran düşüktür. Elde edilen bu değer Aydın ve Denizli illerinde elde edilen pozitiflik oranlarından yüksek; Karadeniz bölgesinde yer alan illerden ise daha düşük olarak bulunmuştur (Tan ve ark., 2006; Gumusova ve ark., 2007; Yazici ve ark., 2015). Karşılaştırma sonucunda Diyarbakır BHV-1 seropozitifliğinin düşük olmasında en önemli nedenlerden birisi örnekleme yapılan hayvanlarda yerli ırkların fazla olması ve ithal ya da kültür ırkı hayvan sayısının az bulunmasıdır. BHV-1 en fazla olarak ithal hayvan yada kültür ırkı sayısı fazla olan ve/veya ithal hayvan giriş çıkışlarının fazla olduğu “I,” “II” ve “V” kod numaralı işletmelerde %82,35, %100 ve %88,88 olarak tespit edilmiştir. BHV-1 seropozitifliği en düşük olan VI kod numaralı işletmede %40,62 olarak tespit edilmiştir. Bu işletmede ithal hayvan bulunmamakta, hayvan varlığının büyük kısmını yerli hayvan ırkları oluşturmaktadır. Araştırma yapılan işletmelerde alınan anamnez bilgilerine göre geçmişinde atık vakası olan hayvanlar mevcuttur. Gerçekleştirilen bu çalışmada geçmişte atık vakası yaşamış olan hayvan barındıran “II” ve “III” kod numaralı işletmelerde bu hayvanlar arasında BHV-1 seropozitifliği tespit edilmiştir. “II” kod numaralı işletmede geçmişinde 5 atık vakası bulunan hayvanlardan 3 adedi BHV-1 seropozitif bulunurken “III” kod numaralı işletmede 4 atık vakasından sadece 1 tanesi BHV-1 seropozitif bulunmuştur. Anamnez bulgularına göre geçmişte atıkları BHV-1 negatif olan araştırmamızda seropozitif bulunan hayvanların enfeksiyonu daha sonra geçirdikleri yorumlanmıştır. Anamnez bulgularına göre bu araştırmanın gerçekleştirildiği “V” kod numaralı işletmede geçmişte 2 adet ölü doğum mevcuttur. Bu hayvanlar BHV-1 yönünden geçmişte ve bu çalışmada BHV-1 seronegatif olarak tespit edilmiştir. Ayrıca “VII” kod numaralı işletmede geçmişinde infertilite problemi bulunan 2 hayvan BHV-1 yönünden seronegatif tespit edilmiştir. BHV-1 patogeneğinde genital sistemde meydana gelen hasarlara bağlı olarak infertile, ölü doğum, genital kanal problemi şekillenebilmektedir. Bu çalışmada geçmiş anamnez bilgileri ile ortak

değerlendirme yapıldığında; gebe hayvanların da içinde yer aldığı BHV-1 seropozitifliğinin genel olarak solunum sistemi formu ile şekillendiği yorumu yapılabilir.

Araştırmada örnekleme yapılan hayvanlarda BVDV seropozitifliği %15,65 olarak tespit edilmiştir. BVDV serolojisi üzerine Türkiye’de geçmiş yıllarda yapılan araştırmalar seropozitiflik oranını %24,8-%86 arasında bildirilmektedir (Gumusova ve ark., 2007; Albayrak ve ark., 2012; Aslan ve ark., 2015). Diyarbakır ili bünyesinde yaptığımız çalışmada bulunan seropozitiflik oranı Türkiye’de geçmiş yıllarda bildirilen seropozitiflik değerleri ile karşılaştırıldığı zaman düşük olarak görülmektedir (Burgu ve ark., 2003; Yavru ve ark., 2005; Gumusova ve ark., 2007; Tutuncu ve Yazici, 2016). Bu çalışmada elde edilen genel seropozitiflik oranının diğer çalışmalara göre daha düşük çıkmasının nedeni örnekleme yapılan sığır populasyonundaki yerli hayvanların sayısının, ithal ya da kültür ırkı hayvan sayısından daha fazla olması olabilir.

BVDV, serolojik olarak sadece “I “ kod numaralı işletmede tespit edilmemiştir. Bu işletme yerleşim yerinden uzakta ve entansif süt sığırcılığı işletmesi olup, hayvanları merada bulunan hayvanlarla temas halinde değildir.

BVDV seropozitivitesi “VI” kod numaralı işletmede en yüksek ve %59,37 olarak tespit edilmiştir. İşletme sahiplerinden alınan bilgilere göre “VI” kod numaralı işletmede yetiştirilen hayvanlar daha fazla merada yer almaktadır. BVDV enfeksiyonun bulaşmasında ortak merada yakın temas, ayrıca enfekte materyaller ile temas önemli rol oynamaktadır. Diğer önemli bir neden ise BVDV’ nin diğer viral bakteriyel patojenlerin neden olduğu sığırların solunum sistemi hastalıkları olarak bilinen BRDC içinde yer alması olabilir. Ayrıca işletme sahibinden alınan bilgilere göre “VI” kod numaralı işletmede geçmişte infertilite ve abort problemleri görülmüştür. BVDV patogenez ve klinik seyir açısından atık ve infertilite problemleri oluşturabilen bir patojendir. Bu işletmede şekillenen infertilite ve atık problemlerinin BVDV nedenli olma ihtimali vardır.

“VI” kod numaralı işletmede olduğu gibi, çalışmanın gerçekleştirildiği “II”, “III”, “IV”, “V” ve “VII” kod numaralı diğer işletmelerde de geçmişte atık vakaları görülmüştür. Ancak bunlar arasında BVDV seropozitifliği tespit edilen hayvan sayısı bakımından en yoğun işletme “III” kod numaralı işletmedir. Bu işletmede geçmişte atık

yapan dört hayvandan üçü BVDV antikorları taşımaktadır. Bu durum atık vakalarında BVDV'nin rolü olma olasılığını işaret edebilir.

“V” kod numaralı işletmede anamnez bulgularına göre geçmişte 2 ölü doğum mevcuttur ve bu hayvanlardan bir adedi BVDV seropozitif bulunmuştur.

BHV-1 ve BVDV, sığırların solunum sistemi hastalıkları kompleksinde yer alan iki önemli patojendir. BRDC genel olarak birçok viral ve patojen tarafından oluşturulur. Bu patojenler vakaların büyük kısmında ortak enfeksiyon oluşturmaktadır. Bu çalışmamızda dual enfeksiyon bulgularına da rastlanmıştır. BHV-1 ve BVDV'nin ortak olarak oluşturduğu enfeksiyon bulguları tespit edilmiş ve enfeksiyon oranı %5.69 olarak bulunmuştur. Bu oran ülkemizde daha önce yapılan ve çoklu enfeksiyon verisi içeren çalışmalar ile uyumludur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada Diyarbakır'da bulunan aile işletmelerinde rastgele örnekleme yapılarak BHV-1 ve BVDV seroprevalansı araştırılmıştır. Çalışma için materyal toplanması sırasında düzenli kayıtlar bulunmaması nedeni ile işletme sahibinden alınan anamnez bilgileri değerlendirilmiştir. Bu işletmelerde oluşan enfektif problemler ve buna bağlı genital bozuklukların zamanında ilgili birimlere bildirilmemesi özellikle atık ve infertilite problemlerinin sağlıklı olarak değerlendirilmesine engel olmuştur.

Araştırma ile örnekleme yapılan işletmelerin tamamında (%100) BHV-1 ve %87,5 oranında BVDV seroprevalans tespit edilmiştir. Bu değerler BHV-1 ve BVDV'nin bölgede sirkulasyon halinde olduğunu işaret etmektedir. Araştırma sonuçlarına göre BHV-1 ve BVDV seropozitivite oranı sırası ile %24,55 ve %15,65 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar geçmişte yapılan araştırmalarda elde edilen değerlere uygundur. Son yıllarda özellikle Avrupa Birliği bünyesinde yer alan birçok ülke bu hastalık açısından kontrol ve eradikasyon programları başlatmıştır. Bu girişimler bu iki hastalığın ekonomik açıdan ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Ülkemizde bu konuda yapılan bir araştırma sonucunda her iki viral enfeksiyon için ulusal kontrol ve eradikasyon programları geliştirilmesi önerilmektedir. Türkiye'de hayvancılık işletmelerinin %94'ünü küçük aile işletmeleri oluşturmaktadır (Köseman ve ark., 2015). Dolayısı ile; hayvancılık ekonomisine en büyük katkı yapan ve hayvan sayısının en yüksek olduğu işletmelerin küçük aile işletmeleri olduğu düşünülebilir. Küçük aile işletmelerinde gerçekleştirdiğimiz bu araştırma; BHV-1 ve BVDV için hazırlanabilecek bir kontrol ya da eradikasyon programına katkı sunacaktır. Kontrol ve eradikasyon programının başlatılabilmesi ve başarılı olunabilmesi için öncelikle ülke ekonomisinde hayvancılık sektörünün etkisini objektif olarak ortaya koyacak ve bu iki enfeksiyona bağlı olarak hayvan varlığı ve ekonomisi zararlarını tam olarak ölçebilecek araştırmaların yapılması gerekir. Küçük aile işletmelerinde hayvan sirkülasyonunun yoğunluğu, beraberinde eradikasyon programlarını zorlaştırıcı etki yapmaktadır. Eradikasyon programı için Avrupa'da her iki virüs için eradikasyon programlarını başarıyla tamamlayan İsveç, Finlandiya gibi ülkelerin deneyimlerinden; ülkemizin ekonomisi göz önünde bulundurularak yararlanılmalıdır. Araştırmamız ve anamnez bulgularımıza göre ithal ve kültür ırkı hayvan sirkülasyonunun yoğun olduğu işletmelerde BHV-1 seropozitivitesi daha yüksek bulunmuştur. Bu durum ithal ya da

kültür ırkı hayvanların enfeksiyonlara karşı daha duyarlı olduğunu, ithal edilen hayvanların seropozitif olduğunu ve seropozitifliğinin yerli hayvanlara göre daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle;

İthal hayvan seçimi yapılacak ülkeler belirlenirken BHV-1 ve BVDV seronegatifliği tercih edilmeli ya da seropozitif hayvanlar için aşı şartı aranmalıdır.

BHV-1 ve BVDV'nin neden olduğu hastalıklar; Dünya Hayvan Sağlığı Organizasyonu OIE (World Organisation for Animal Health) tarafından yayınlanan B grubu enfeksiyonlar listesinde yer almaktadır (OIE, 2016). Bu sebeple ülkemizde kontrol ve eradikasyon programları geliştirilmeli, BHV-1 ve BVDV'nin neden olduğu hastalıklar ihbarı mecburi hastalıklar olarak belirlenmelidir.

Türkiye geneli kapsamlı bir araştırma yapılarak BHV-1 ve BVDV'nin bölgesel seroprevalansı ölçülmeli, gerek duyulursa yüksek seropozitivitenin görüldüğü bölgelerde aşılama programı uygulanmalıdır.

Özellikle sınır bölgelerinde hayvan hareketlerine daha sıkı kontrol tedbirleri uygulanmalı, kontrolsüz hayvan geçişlerine izin verilmemelidir.

Hastalıkların kontrolü konusunda; Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı ile Üniversiteler ortak çalışma yapmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abe Y, Tamura T, Torii S, Wakamori S, Nagai M, Mitsunashi K, Mine J, Fujimoto Y, Nagashima N, Yoshino F, Sugita Y, Nomura T, Okamatsu M, Kida H, Sakoda Y. Genetic and antigenic characterization of bovine viral diarrhoea viruses isolated from cattle in Hokkaido. *J Vet Med Sci* 2016; DOI:10.1292/jvms.15-0186.
- Achour HA, Moussa A. Serological and Virological Studies on the Infectious Bovine Rhinotracheitis in Algeria. *Zentralbl Veterinarmed B*. 1996; 43:251-256.
- Ackermann M, Engels M. Pro and contra IBR eradication. *Vet Microbiol* 2006; 113:293-302.
- Akça Y. Türkiye’de sığır ve koyunlarda infectious Bovine rhinotracheitis- infectious pustular vulvovaginitis üzerine serolojik araştırmalar. Ankara Üniversitesi, Ankara, Doktora tezi, 1981.
- Albayrak H, Yazici Z, Gumusova S. Seroprevalence to bovine herpesvirus type 1 in sheep in Turkey. *Vet. Arhiv* 2007; 77:257-263.
- Albayrak H, Gumusova SO, Ozan E, Yazici Z. Molecular and antigenic detection of pestiviruses in aborted fetuses from provinces in Northern Turkey. *Trop Anim Hlth Prod* 2012; 44:677-680.
- Albayrak H, Ozan E, Beyhan YE, Kurt M, Kılıçoğlu Y. A Serological Investigation of Some Aetiological Agents Associated with Abortion in Domestic Water Buffalo (*Bubalus bubalis* Linnaeus, 1758) in Samsun Province of Northern Turkey. *Atatürk Üniv Vet Bil Derg* 2012; 7:155-160.
- Albayrak H, Ozan E, Kadı H, Çavunt A, Tamer C. Seroprevalence of Pestiviruses in Some Goat Breeds in Samsun Province. *Atatürk Üniv Vet. Bil. Derg.* 2016; 11:1-5.
- Algirdas Š, Eugenijus J, Kristina K, Saulius P, Kazimieras L, Vida L, Jonas M, Donatas V, Raimundas M, Juozas J, Distribution Of Economically Important Viral Diseases In Cattle, *Vet Zootec Lith* 2008; 41:95-100.
- Alkan F, Burgu İ, Bilge-Dađalp S, Yildirim Y, Gencay A, Güngör B, Ataseven S, Akça Y. The seroprevalence of BHV-1 infection on selected dairy cattle herds in Turkey. *Rev Med Vet* 2005; 156:166-169.
- Alpay G, Tuncer P, Yeşilbağ K. Bir ada ekosistemindeki sığır, koyun ve keçilerde bazı viral enfeksiyonların serolojik olarak araştırılması. *Ank Üniv Vet Fak Derg* 2014; 61:43-48.
- Aslan ME, Azkur AK, Gazyađzı S. Epidemiology and genetic characterization of BVDV, BHV-1, BHV-4, BHV-5 and *Brucella* spp. infections in cattle in Turkey. *J Vet Med Sci* 2015; 77:1371-1377.

- Avcı O, Yavru S. Konya'da bir Süt Sığırcılığı İşletmesinde Doğal İnfekte Hayvanlarda BHV-1, BVDV ve BHV-4 enfeksiyonları. *Euroasian J Vet Sci* 2013; 29:82-86.
- Bandyopadhyay S, Das S, Baruah KK, Chakravarty P, Chakrabarty D, Sarkar T, Pal B, De S, Pan D, Bera AK, Bandyopadhyay S, Bhattacharya D. Detection of bovine herpesvirüs 1 sequences in yaks (*Bos grunniens*) with keratoconjunctivitis, using a highly sensitive nested polymerase chain reaction. *Rev Sci Tec Off Int Epiz* 2010a; 29:695-703.
- Bandyopadhyay S, Biswas T K, Sasmal D, Samanta I, Ghosh MK. Evaluation of methanolic extract of *Allium sativum* and *Saussurea costus* in yaks with infectious keratoconjunctivitis. *Ind J Ani Sci* 2010b; 80:199-202.
- Bilge S. Kan ve süt serumlarında enfeksiyöz bovine rhinotracheitis-enfeksiyöz pustuler vulvovaginitis (IBR-IPV) antikorlarının nötralizasyon testi ile saptanması ve süt örneklerinden virüs izolasyonu. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Doktora Tezi, 1996.
- Biswas S, Bandyopadhyay S, Dimri U, Patra PH. Bovine herpesvirüs-1 (BHV-1) a reemerging concern in livestock: a revisit to its biology, epidemiology, diagnosis, and prophylaxis. *Vet Q* 2013; 33:68-81.
- Boelaert F, Speybroeck N, De Kruif A, Aerts M, Burzykowski T, Molenberghs G, Berkvens DL. Risk factors for bovine herpesvirüs-1 seropositivity. *Prev Vet Med* 2005; 69:285-295.
- Brownlie J, Thompson I, Curwen A. Bovine virüs diarrhoea virüs- strategic decisions for diagnosis and control. In *Practice* 2000; 22:176-187.
- Burgu İ, Alkan F, Özkul A, Yeşilbağ K, Karaoğlu T, Güngör B. Türkiye'de süt sığırcılığı işletmelerinde bovine viral diarrhoea virüs (BVDV) enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve kontrolü. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 2003; 50:127-133.
- Callaby R, Toye P, Jennings A, Thumbi SM, Coetzer JA, Conradie Van Wyk IC, Hanotte O, Mbole-Kariuki MN, Bronsvort BM, Kruuk LE, Woolhouse ME, Kiara H. Seroprevalence of respiratory viral pathogens of indigenous calves in Western Kenya. *Res Vet Sci*, 2016; 108:120-124.
- Carman S, Van Dreumel T, Ridpath J. Severe acute bovine viral diarrhoea in Ontario, 1993-1995. *J Vet Diagn Invest* 1998; 10: 27-35.
- Cerqueira RB, Carminati R, Silva JM, Soares GC, Meyer R, Sardi S. Serological survey for bovine herpesvirüs 1 in cattle from different regions in the state of Bahia, Brazil. *Braz J Vet Res Anim Sci* 2000; 37:497-500.
- Childs T. "X disease in cattle" Saskatchewan. *Can J Comp Med* 1946; 10:316-319.

- Coggins L, Gillespie JH, Robson DS. Attenuation of virüs diarrhea virüs (Strain Oregon C24V) for vaccine purposes. *Cornell Vet* 1961; 51:539-545.
- Collen T, Morrison WL. CD4(+) T cell responses to bovine viral diarrhoea virüs in cattle. *Virüs Res* 2000; 67:67-80.
- Daves L, Yimer N, Arshad SS, Sarsaifi K, Omar MA, Yusof R, Haron AW, Abdullah JFF. Seroprevalence of bovine viral diarrheavirüs (BVDV) infection and associated risk factors in cattle in Selangor, Malaysia. *Vet Med Open J* 2016; 1:22-28.
- Davison AJ, Eberle R, Ehlers B, Hayward GS, McGeoch DJ, Minson AC, Pellett PE, Roizman B, Studdert MJ, Thiry E. The order Herpesvirales. *Arch Virol* 2009;154:171-7.
- Donis RO. Molecular biology of bovine viral diarrhoea virüs and its interactions with the host. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 1995; 11:393-423.
- Engels M, Ackermann M. Pathogenesis of ruminant herpesvirüs infections. *Vet Microbiol* 1996; 53:3-15.
- Erhan M, Onar B, Csontos L, Hopkins IG. Serological Survey On Some Virüs and bedsonia Disease of Cattle, Sheep and Horse. *Pendik Vet Kont Araş Enst Der* 1971; 4:55-58.
- European Union. Report on Bovine Herpes virüs 1 (BHV 1) marker vaccines & the accompanying tests, 2000.
- Gillespie JH, Baker JA, McEntee K. A cytopathogenic strain of virüs diarrhea virüs. *Cornell Vet* 1960; 50:73-79.
- Goens SD. The evolution of bovine viral diarrhoea: a review. *Can Vet J* 2002; 43: 946-954.
- Graham DA, Bovine herpes virüs-1 (BoHV-1) in cattle—a review with emphasis on reproductive impacts and the emergence of infection in Ireland and the United Kingdom. *Ir Vet J.* 2013; 66: 15 doi: 10.1186/2046-0481-66-15
- Guarino H, Nunez A, Repiso MV, Gil A, Dargatz DA. Prevalence of serum antibodies to bovine herpesvirüs-1 and bovine viral diarrhoea virüs in beef cattle in Uruguay. *Prev Vet Med* 2008; 85:34-40.
- Gumusova SO, Yazici Z, Albayrak H. Pestivirüs seroprevalence in sheep populations from inland and coastal zones in Turkey. *Rev Med Vet* 2006; 157:22-25.
- Gumusova S, Yazici Z, Albayrak H. Seroprevalans of bovine viral respiratory diseases, *Acta Vet* 2007; 57:11-16.

- Gürtürk S, Finci E, Burgu İ. Yurdumuz sığırlarında Enfeksiyöz Rhinotracheitis (IBR) üzerinde araştırmalar. Türkiye’de sığırlarda IBR virüsüne karşı antikor dağılımı üzerinde serolojik çalışmalar. *Ank Üniv Vet Fak Derg* 1974; 21: 34-46.
- International Committee on Taxonomy of Viruses, 2016. <http://www.ictvonline.org>, 2016.
- Jones C, Newby TJ, Holt T, Doster A, Stone M, Ciacci-Zanella J, Webster CJ, Jackwood MW. Analysis of latency in cattle after inoculation with a temperature sensitive mutant of bovine herpesvirüs 1 (RLB106). *Vaccine* 2000; 18:3185–3195.
- Jones LR, Weber EL. Application of single-strand conformation polymorphism to the study of bovine viral diarrhoea virüs isolates. *J Vet Diagn Invest* 2001; 13:50–56.
- Köseman A, Şeker İ. Current Status of Cattle, Sheep and Goat Breeding in Turkey, *Van Vet J* 2015; 26:111-117.
- Lazic S, Jovicin M, Petrovic T, Bugarski D, Bošnjakovski J, Šamanc H. Cattle infection with herpes virüs type-1: Etiopathogenesis, diagnostics, possibilities of control, eradication and legislative regulations, Workshop "Clinica Veterinaria", Ohrid, September 3-7, 2005
- Lanyon SR, Reichel MP. Understanding the Impact and Control of BVDV in Cattle Populations. *Springer Sci Rev* 2013; 1:85-93.
- Lee DH, Park SW, Choi EW, Lee CW. Investigation of the prevalence of bovine viral diarrhoea virüs in dairy cows in South Korea. *Vet Rec* 2008; 162:211–213.
- Lee KM, Gillespie JH. Propagation of virüs diarrhoea virüs of cattle in tissue culture. *Am J Vet Res* 18 1957; 952.
- Leite F, Sylte MJ, O’Brien S, Schultz R, Peek S, Van Reeth K, Czuprynski CJ. Effect of experimental infection of cattle with bovine herpesvirüs (BHV-1) on the ex vivo interaction of bovine leukocytes with Mannheimia (Pasteurella) haemolytica leukotoxin. *Vet Immunol Immunopathol* 2002; 84:97-100.
- Ludwig H, Gregersen JP. Infectious bovine rhinotracheitis/infectious pustular vulvovaginitis: BHV-1 infections. *Rev Sec Tech Off Int Epiz* 1986; 5:869-878.
- Muyllkens B, Thiry J, Kirten P, Schynts F, Thiry E. Bovine herpesvirüs 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. *Vet Res* 2007; 38:181-209.
- Nandi S, Kumar M, Manohar M, Chauhan RS. Bovine herpes virüs infections in cattle. *Anim Health Res Rev* 2009; 10:85-98.

- Nelson DD, Duprau JL, Wolff PL, Evermann JF. Persistent Bovine Viral Diarrhea Virus Infection in Domestic and Wild Small Ruminants and Camelids Including the Mountain Goat (*Oreamnos americanus*). *Front Microbiol* doi: 10.3389 /fmicb .2015 .01415.
- Olafson P, MacCallum AD, Fox A. An apparently new transmissible disease of cattle. *Cornell Vet* 1946; 36: 205-213.
- Peterhans E, Bachofen C, Stalder H, Schweizer M. Cytopathic bovine viral diarrhea viruses (BVDV):emerging pestiviruses doomed to extinction.*Vet Res* doi:doi.org/10.1051/vetres/2010016.
- Peterhans E, Jungi TW, Schweizer M. BVDV and innate immunity. *Biologicals* 2003; 1:107-111.
- Pogranichniy RM, Schnur ME, Raizman EA, Murphy DA, Negron M, Thacker HL. Isolation and Genetic Analysis of Bovine Viral Diarrhea Virus from Infected Cattle in Indiana. *Vet Med Int* 2011; doi:10.4061/2011/925910.
- Presi P, Heim D. BVD eradication in Switzerland- A new approach. *Vet Microbiol* 2010; 142:137-142.
- Raaperi K, Nurmoja I, Orro T, Viltrop A. Seroepidemiology of bovine herpesvirus 1 (BHV1) infection among Estonian dairy herds and risk factors for the spread within herds. *Prev Vet Med*, 2010; doi:10.1016/j.prevetmed.2010.06.001.
- Ramsey FK, Chivers WH. Mucosal disease of cattle. *North Amer Vet* 1953; 34:629-633.
- Reed LJ, Muench H. A Simple Method of Estimating Fifty Percent Endpoints. *Am J Hygie.* 1938; 27:493-497.
- Ridpath JF. Immunology of Bovine Viral Diarrhea Virus Vaccines. *Biologicals* 2012, doi:10.1016/j.biologicals.2012.07.003.
- Sarrazin S, Veldhuis A, Me´roc E, Vangeel I, Laureyns J, Dewulf J, Caij AB, Piepers S, Hooyberghs J, Ribbens S, Van Der Stede Y. Serological and virological BVDV prevalence and risk factor analysis for herds to be BVDV seropositive in Belgian cattle herds. *Prev Vet Med* 2013; 108:28–37.
- Shirvani E, Lotfi M, Kamalzadeh M, Noaman V, Bahriari M, Morovati H, Hatami A. Seroepidemiological study bovine respiratory viruses (BRSV, BoHV-1, PI-3V, BVDV and BAV-3) in dairy cattle in central region of Iran. *Trop Anim Health Prod* 2011; 44:191-195.
- Suavet F, Champion JL, Bartolini L, Bernou M, Alzieu JP, Brugidou R, Darnatigues S, Reynaud G, Perrin C, Adam G, Thiéry R, Duquesne V. First Description of

- Infection of Caprine Herpesvirus 1 (CpHV-1) in Goats in Mainland France. *Pathogens* 2016; Doi:10.3390/pathogens5010017.
- Tan MT, Yıldırım Y, Erol N, Güngör B. The Seroprevalence of Bovine Herpes Virüs type 1 (BHV-1) and Bovine Leukemia Virüs (BLV) in Selected Dairy Cattle Herds in Aydın Province, Turkey. *Turk J Vet Anim Sci* 2006; 30: 353-357.
- Tutuncu H, Yazıcı Z. Screening for Persistently Infected Cattle with Bovine Viral Diarrhea Virüs in Small-Scale Family Farms located in Samsun Province, Northern Turkey. *JAPS* 2016; 26: 291-293.
- Underdahl NR, Grace OD, Hoerlein AB. Cultivation in tissue culture of cytopathogenic agent from bovine mucosal disease. *Proc Soc Biol Med* 1957;94 :795-797.
- USDA. [www.aphis.usda.gov/animal_health/emergingissues/December 2007](http://www.aphis.usda.gov/animal_health/emergingissues/December%2007)
- Van Oirschot JT. Bovine herpesvirus 1 in semen of bulls and the risk of transmission: a brief review. *Vet Q* 1995; 17:29-33.
- Walz PH, Grooms DL, Passler T, Ridpath JF, Tremblay R, Step DL, Callan RJ, Givens MD. Control of Bovine Viral Diarrhea Virus in Ruminants. *J Vet Intern Med* 2010; 24:476-486.
- Wang FI, Deng MC, Huang YL, Chang CY. Structures and Functions of Pestivirus Glycoproteins: Not Simply Surface Matters. *Viruses* DOI:10.3390/v7072783.
- Wilhelmsen CL. Pathogenesis of mucosal disease and acute bovine viral diarrhoea. Iowa State University, Retrospective Theses and Dissertations, 1989;7-14.
- World Official Health Animals (OIE), 2014, www.oie.int 2016.
- Yavru S, Şimşek A, Yapkiç O, Kale M. Serological evaluation of viral infections in bovine respiratory tract. *Acta Vet Beograd* 2005; 55:219-226.
- Yazici Z, Gumusova SO, Albayrak H. Serological profile of some viral infections in unvaccinated cattle in Turkey. *Med Weterynary* 2007; 63:187-189.
- Yazici Z, Serdar MS, Gumusova S, Albayrak H. Molecular diagnosis and seroepidemiology of pestivirus in sheep. *Vet Arhiv* 2012; 82:35-45.
- Yazici Z, Albayrak H, Ozan E, Gumusova S. Serological Status of Bovine Herpes Virüs type 1 in Cattle in Small Scale Private Farms in the Central Black Sea Region, Turkey. *Pak Vet J* 2015; 35:101-102.
- Yeşilbağ K, Förster C, Ozyiğit MÖ, Alpay G, Tuncer P, Thiel H-J, König M. Characterisation of bovine viral diarrhoea virüs (BVDV) isolates from an outbreak with haemorrhagic enteritis and severe pneumonia. *Vet Microbiol* 2014; 169:42-49.



ÖZGEÇMİŞ

Özge Hoşcan AKAR 09/05/1985 tarihinde Tokat ilinin Zile ilçesinde doğdu. İlkokulu Yunus Emre Naci Giray İlkokulunda, ortaöğrenimini Fevzi Çakmak İlköğretim Okulunda, lise öğrenimini ise 75. Yıl Dinçerler Anadolu Lisesinde tamamladı. 2009 yılında Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesinden mezun oldu. 2009-2013 yılları arasında İstanbul'da çeşitli kedi köpek kliniklerinde Veteriner Hekimliği yaptı. 2013 Ocak ayında Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığına atandı. Halen Sinop ili Erfelek İlçe Müdürlüğünde çalışmaktadır. 2013 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesinde Yüksek Lisansa kabul edildi. Evli ve İngilizce bilmektedir.

