

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER VİROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ŞANLIURFA İLİNDE BUZAĞILARIN
İSHAL OLGULARINDA ROTAVİRUSLARIN
ARAŞTIRILMASI**

Abdullah ÇOBAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR**

**ŞANLIURFA
2019**

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER VİROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ŞANLIURFA İLİNDE BUZAĞILARIN
İSHAL OLGULARINDA ROTAVİRUSLARIN
ARAŞTIRILMASI**

Abdullah ÇOBAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR**

Bu tez çalışması için herhangi bir kurumdan mali destek alınmamıştır.

**ŞANLIURFA
2019**

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Abdullah ÇOBAN'nın hazırladığı "Şanlıurfa İlinde Buzağuların İshal Olgularında Rotavirusların Araştırılması" konulu çalışması **21/06/2019** tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Viroloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR (Danışman)

Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı

ÜYE

Prof. Dr. Hikmet ÜN

Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi İrfan ÖZGÜNLÜK

Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı

11. / 07 / 2019

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŐEKKÖR

Yüksek lisans eğitimin ve tez çalışmam süresince beni destekleyen danışman hocam ve Viroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR'a ve Sayın Dr. Öğretim Üyesi İrfan ÖZGÜNLÜK hocama, ayrıca Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne ve Dollvet A.Ő. Kalite Güvence Müdürü Dr. Nilay ÜNAL'a teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Abdullah ÇOBAN

2019



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
TABLOLAR DİZİNİ	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Etiyoloji	3
2.2. Epidemiyoloji	6
2.3. Patogenez ve Patoloji	8
2.4. Klinik Bulgular	10
2.5. Teşhis	10
2.6. İmmünite ve Mücadele	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Dışkı Örneklerinin Toplanması	15
3.2. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	16
3.3. Testin Değerlendirilmesi	17
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	28
7. KAYNAKLAR	29
8. EKLER	36
8.1. Etik Kurul Kararı	36
8.2. Orijinallik Raporu ve Beyan Belgesi	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Rotavirus partiküllerinin elektron mikroskopik görünümü.....	4
Şekil 2. Rotavirus partikülünün şematik görünümü	5
Şekil 3. Rotavirus genomunu oluşturan 11 dsRNA segmenti	6
Şekil 4. Rotavirus enfeksiyonlarında ishalin oluşum mekanizması	9
Şekil 5. İshal semptomlu bir buzağıdan dışkı örneği alınması.....	15
Şekil 6. Araştırmada kullanılan BRV Ag ELISA tanı kiti.....	17
Şekil 7. BRV Ag ELISA tanı kiti içerisinde bulunan gerekli malzemelerin görüntüsü.....	18
Şekil 8. BRV Ag ELISA pozitif sonuçların pleyt-1 üzerindeki görünümü	20
Şekil 9. BRV Ag ELISA pozitif sonuçların pleyt-2 üzerindeki görünümü.....	20
Şekil 10. BRV Ag ELISA test sonuçlarının sayısal dağılım grafiği	22



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. <i>Reoviridaeae</i> ailesinin sınıflandırılması.....	4
Tablo 2. İshalli buzağılardan toplanan dışkı örneklerinin alındıkları yerlere göre dağılımı...	16
Tablo 3. Toplanan dışkı örnekleri ve bovine rotavirus (BRV) Ag ELISA sonuçları.	19
Tablo 4. Pleyt-1’de ELISA okuyucusundan elde edilen optik dansite değerleri	21
Tablo 5. Pleyt-2’de ELISA okuyucusundan elde edilen optik dansite değerleri	21



KISALTMALAR VE SİMGELER

Ag	: Antijen
BCV	: Bovine Coronavirus
BRV	: Bovine Rotavirus
°C	: Santigrat Derece
CPE	: Cytopathic Effect
ds	: Double Strain
ELISA	: Enzim Linked Immunosorbent Assay
EM	: Elektron Mikroskopi
FAT	: Floresan Antikor Testi
G	: Glikoprotein-VP7
HA	: Hemaglütinasyon
HI	: Hemaglütinasyon İnhibisyon
IC	: İmmunokromatografi
IgA	: İmmunglobulin A
IgG	: İmmunglobulin G
LAT	: Lateks Agglütination Testi
MA-104	: Monkey Kidney
MDBK	: Madin Darby Bovine Kidney
nm	: Nanometre
NSP	: Non-Structural Protein (Yapısal Olmayan Protein)
OD	: Optik Dansite
P	: Proteaz-VP4
PAGE	: Polyacrylamide Gel Electrophoresis
PCR	: Polymerase Chain Reaction
RNA	: Ribo Nükleik Asit
RPHA	: Reverse Pasif Hemaglütinasyon
SN	: Serum Nötralizasyon
TMB	: Tetramethylbenzidine
Vero	: African Green Monkey Kidney
VP	: Viral Protein
µl	: Mikrolitre

ÖZET

ŞANLIURFA İLİNDE BUZAĞILARIN İSHAL OLGULARINDA ROTAVİRUSLARIN ARAŞTIRILMASI

Abdullah ÇOBAN

Viroloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

İshal yeni doğan buzağılarda çok önemli bir sorundur. Farklı viral, bakteriyel ve paraziter etkenler buzağılarda gastrointestinal problemlere neden olabilir. Buzağıkların rotavirus enfeksiyonu, akut seyirli, yüksek morbidite ve mortalite, şiddetli gastroenteritis ile karakterize dünya genelinde yaygın olan en önemli viral hastalıklarından biridir. Hastalık etkeni kübik simetrik, zarfsız, çevre şartlarına dayanıklı ve çok bulaşıcı bir RNA virusudur. Bu çalışma, Şanlıurfa ilinde doğal enfekte ishalleri buzağıkların dışkılarında Ag ELISA test kiti kullanılarak rotaviral antijenlerin tespiti amacıyla yapıldı. Bu amaç için, Şanlıurfa ilinde farklı süt sığırcılığı işletmelerinde bulunan 94 adet ishal semptomlu buzağıdan dışkı örneği toplandı. Ticari Ag ELISA tanı testi ile incelenen 94 adet örnekten 21 adedi (%22.34) rotaviral antijenler yönünden pozitif, 73 adedi (%77.66) ise negatif olarak tespit edildi. Araştırma sonucunda, Şanlıurfa ilinde buzağıkların ishal olgularında rotavirusların varlığı ve önemi ortaya konuldu.

Anahtar Kelimeler: Buzağı, ishal, rotavirus

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ROTAVIRUSES IN DIARRHEA CASES OF CALVES IN ŞANLIURFA PROVINCE

Abdullah ÇOBAN

Virology Department, Master Thesis

Diarrhea is a very important problem in neonatal calves. Different viral, bacterial and parasitic agents can cause gastrointestinal problems in calves. Rotavirus infection of calves is one of the most important viral diseases which are common worldwide characterized by acute disease, high morbidity and mortality, severe gastroenteritis. Agent of disease, a disease-causing, icosahedral symmetry, non-enveloped, environmental-resistant and highly contagious RNA virus. This study was carried out in order to determine rotaviral antigens by using Ag ELISA diagnostic kit in faeces of naturally infected diarrhea calves. For this purpose, fecal samples were collected from 94 calves with diarrhea symptoms in Şanlıurfa province. Of the 94 samples examined by commercial Ag ELISA diagnostic test, 21 (22.34%) were positive for rotaviral antigens and 73 (77.66%) were negative. As a result of the study, the presence and importance of rotaviruses in diarrhea cases of calves in Şanlıurfa province was revealed.

Keywords: Calf, diarrhea, rotavirus

1. GİRİŞ

Süt sığırcılığı işletmelerinin verimliliği fertilité olgusunun sürekliliği ve yeni doğan buzağların sağlıklı bir şekilde büyütülmesi temeline dayanır (1, 2, 3). Fertilité bozuklukları ovaryumlarda graaf follikülünün oluşmasından doğuma kadar geçen sürenin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir (2). Doğumdan sonra postnatal yaşamın ilk günlerinde buzağlar farklı patojenler ve predispoze edici faktörler nedeniyle hastalıklara karşı savunmasızdırlar. Süt sığırcılığı yetiştiriciliğinde döl verimi problemleri ve buzağı kayıpları bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Döl veriminin olmaması buzağının olamayacağını, buzağının olmaması et ve süt veriminin sürekliliğini engelleyici faktörler arasında yer alır. Genel olarak, bir inekten yılda bir buzağı alınması işletmenin verimliliği açısından çok önemlidir. Neonatal dönemde buzağı kayıpları süt sığırcılığı işletmelerini çok ciddi boyutlarda zarara uğratan primer nedendir (4, 3, 5, 6, 7).

Bütün türlerin yeni doğanlarında ishal ve pnömoni olguları önemli bir problemdir. Farklı viruslar, bakteriler, protozoalar, kötü hijyen şartları, yeterli kolostrum alamama ve yetersiz beslenme, ishal ve pnömoniye neden olan faktörler arasında yer alabilir. Bu faktörlerden biri tek başına ya da diğerleri ile birlikte ishal veya pnömoni nedeni olabilir (8, 9, 10, 11, 12). Buzağı kayıplarının çoğunluğu ishal ve pnömoni ya da her ikisinin birlikte seyrettiği olgulardan kaynaklanmaktadır. Meydana gelen bu hastalık olgularının şiddeti yeni doğanların bağışıklık durumuna ve yaşına bağlı olarak değişebilir. İshale neden olan önemli patojenler arasında rotavirus, coronavirus, *Escherichia coli*, *Salmonella* türleri, *Cryptosporidium* ve *Coccidia* yer alır. Pnömoniye neden olan önemli patojenler arasında *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Pneumococ*, *Streptococ*, *Haemophilus somnus*, *Mycoplasmalar*, *Clamydialar*, parainfluenza-3 virusu, respiratory syncytial virus, IBR virusu, adenoviruslar, bovine viral diarrhea virusu, rhinoviruslar yer alır. Neonatal dönemin ilk dört haftasında genellikle *Escherichia coli*, *Cryptosporidium*, Rotavirus ve Coronavirusların neden olduğu buzağı ishalleri sıklıkla görülmektedir (13, 14, 6, 7, 11).

Rotaviruslar geniş bir konakçı spektrumuna sahiptir. İnsan ve birçok hayvan türünün erişkinlerinde sublinik ve yeni doğanlarında ölümle sonuçlanan enterik enfeksiyonlar meydana getirirler. Rotavirusların enfeksiyon spektrumunda yenidoğan bebek, tay, kuzu, oğlak, domuz, maymun, geyik, kedi ve köpek ile kanatlı ve bazı deney hayvanları yer almaktadır (15, 16, 11, 17). Rotaviruslar tek başlarına veya diğer bakteriyel ve viral etkenlerle

beraber çoklu sindirim sistemi enfeksiyonları bağı olarak evcil hayvanların yenidoğanlarında ölüm, tedavi giderleri ve hastalığı geçirmiş olanlarda yaşamın daha sonraki dönemlerinde gelişim bozuklukları gibi önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır.

Türkiye’de rotavirusların varlığı ile ilgili olarak birçok araştırmacı tarafından farklı hayvan türlerinde virolojik (18, 19, 13, 20, 21, 15, 22), serolojik (23, 24, 25, 26, 27) ve moleküler (28, 29, 30, 31, 17, 32) çalışmalar yapılmıştır. Şanlıurfa ilinde buzağuların ishal olgularında rotavirusların varlığı ve etkinliği konusunda geniş kapsamlı bir çalışma bildirilmemiştir. Bu tez çalışmasında, ishal semptomlu doğal enfekte buzağuların dışkılarında Ag ELISA yöntemi kullanılarak rotaviral antijenlerin tespiti yapılacaktır. Bu amaçla, Şanlıurfa iline bağlı ilçelerde bulunan küçük ve orta ölçekli süt sığırcılığı işletmelerinde ishal semptomlu buzağılardan dışkı örnekleri toplanacak ve rotavirusların buzağuların ishal olgularındaki rolü ve önemi ortaya konulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etiyoloji

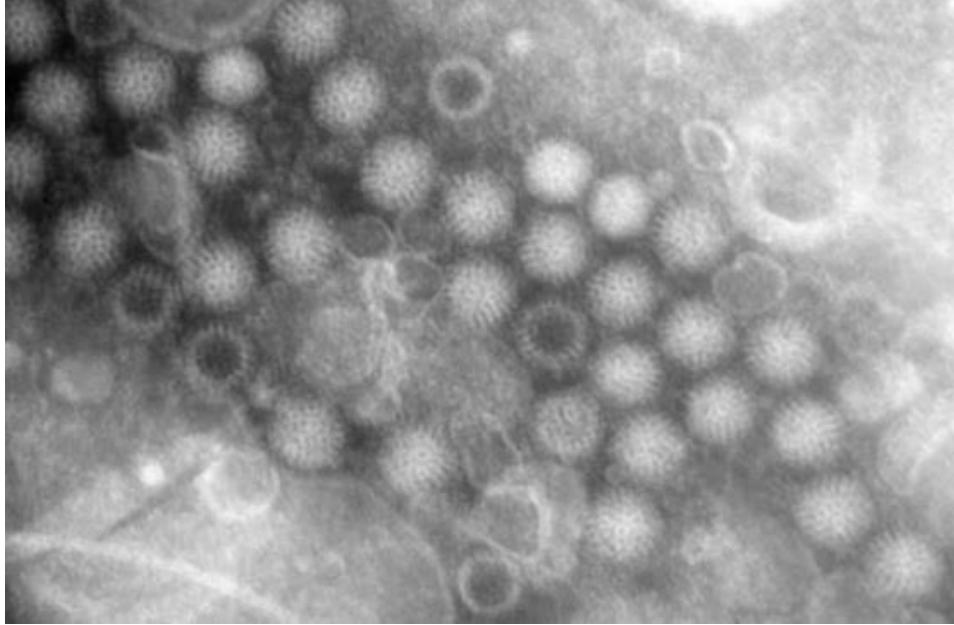
Rotaviruslar, uluslararası taksonomi komitesi tarafından *Reoviridae* ailesi içerisinde sınıflandırılmıştır. *Reoviridae* ailesinin *Sedoreovirinae* alt ailesine dahil *Rotavirus* genusu içerisinde yer alırlar. *Reoviridae* ailesi *Spinareovirinae* ve *Sedoreovirinae* olmak üzere iki alt aileden oluşur. *Spinareovirinae* alt ailesi içerisinde dokuz genus (*Aquareovirus*, *Coltivirus*, *Cypovirus*, *Dinovernavirus*, *Fijivirus*, *Idnoreovirus*, *Mycoreovirus*, *Orthoreovirus*, *Oryzavirus*) vardır. *Sedoreovirinae* alt ailesi içerisinde ise altı genus (*Candoreovirus*, *Mimoreovirus*, *Orbivirus*, *Phytoreovirus*, *Rotavirus*, *Seadornavirus*) vardır (Tablo1). Sığır rotavirusları bovine rotavirus (BRV) olarak isimlendirilir (33). Rotaviruslar yaklaşık 70 nm çapında, zarfsız, segmentli, linear yapıda, çift iplikçikli ve kübik simetrik RNA virusudur. Rotavirusların nükleik asit etrafını saran iç kapsid (kor bölgesi), orta kapsid ve dış kapsid olmak üzere 3 katlı kapsidi bulunmaktadır (Şekil 2). Rotavirusların elektron mikroskopik (EM) yapısı çok karakteristiktir ve kolaylıkla tanımlanırlar. EM görüntüsü tekerleğe benzediği için latince tekerlek anlamına gelen “*rota*” ismi verilmiştir (Şekil 1). Rotaviruslar ısıya, pH değişiklikleri, yağ çözücüler ve birçok dezenfektana karşı dirençli olduklarından çevre şartlarına karşı oldukça dayanıklıdırlar. Rotaviruslar hücrenin sitoplazmasında çoğalmaktadır. Rotavirusların üretilmesinde en çok primer hücre kültürleri ile devamlı hücre kültürlerinden Monkey Kidney (MA-104) ve Madin Darby Bovine Kidney (MDBK) hücre kültürleri kullanılmaktadır. Rotaviruslar hücre kültürlerinde hücre yuvarlaklaşması ile karakterize sitopatolojik bozukluk (CPE) oluştururlar (34, 35, 9, 36, 37).

Rotaviruslar 6 adet yapısal (VP1-4, VP6, VP7) ve 6 adet yapısal olmayan (NSP1-6) toplam 12 adet proteini kodlayan 11 segmente sahiptir. Yapısal proteinlerden VP1, VP2 ve VP3 virus partikülünün kor bölgesinde (iç kapsid) yer alırken, VP4 (VP5+VP8) ve VP7 dış kapsid bölgesinde yer alır. Segment 1 tarafından kodlanan VP1 viral RNA'ya bağlı RNA polimeraz görevini yapar. Segment 2 tarafından kodlanan VP2; VP1 ve VP3 ile beraber kor bölgesinde bulunur. Replikasyonda görev alır. Segment 3 tarafından kodlanan VP3; guaniltransferaz ve metiltransferaz aktivitesine sahiptir. Segment 4 tarafından kodlanan VP4 yapısal proteini hücreye tutunma, penetrasyon, hemaglutinasyon, nötralizasyon ve virülens gibi önemli görevleri yerine getirir. VP4 bu fonksiyonu yerine getirebilmesi için tripsin gibi proteolitik enzimler ile muamele edilerek VP5 ve VP8 proteinlerinin açığa çıkması gereklidir.

Segment 6 tarafından kodlanan VP6 virusun en önemli immunolojik ve yapısal proteindir. Segment 9 tarafından kodlanan VP7 glikoprotein yapıdadır. Bu nedenle nötralizan antikorların hedefidir (9, 38, 39).

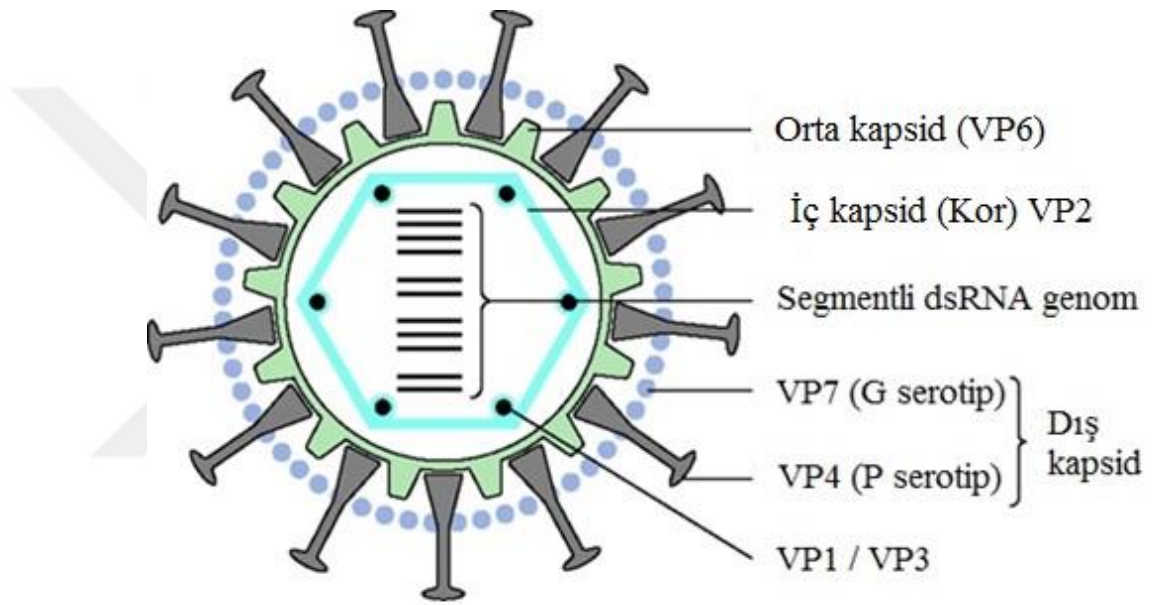
Tablo 1. *Reoviridae* ailesinin sınıflandırılması (33).

Aile	Alt aile	Genus (Cins)
<i>Reoviridae</i>	<i>Spinareovirinae</i>	<i>Aquareovirus</i>
		<i>Coltivirus</i>
		<i>Cypovirus</i>
		<i>Dinovernavirus</i>
		<i>Fijivirus</i>
		<i>Idnoreovirus</i>
		<i>Mycoreovirus</i>
		<i>Orthoreovirus</i>
		<i>Oryzavirus</i>
	<i>Sedoreovirinae</i>	<i>Candoreovirus</i>
		<i>Mimoreovirus</i>
		<i>Orbivirus</i>
		<i>Phytoreovirus</i>
		<i>Rotavirus</i>
		<i>Seadornavirus</i>



Şekil 1. Rotavirus partiküllerinin elektron mikroskopik görünümü (36).

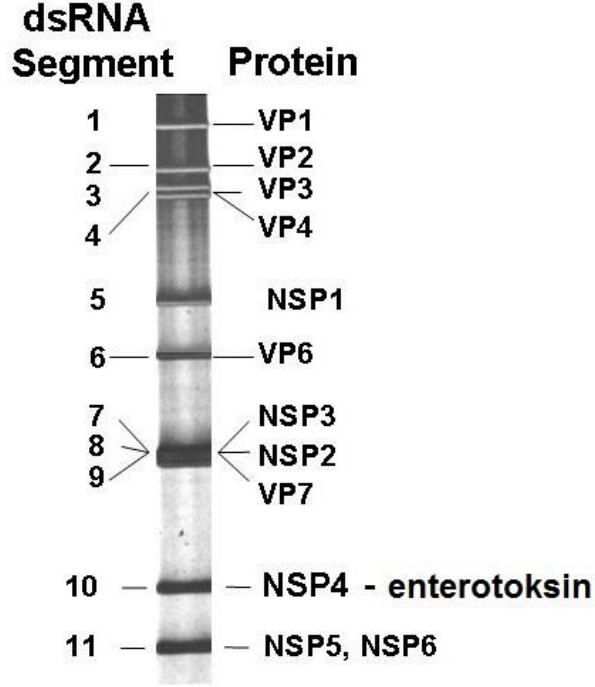
Rotavirüslerde 6 adet yapısal olmayan protein (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 ve NSP6) vardır. Segment 5 tarafından kodlanan NSP1 immunolojik görev yapar. RNA'ya bağlanır. Segment 8 tarafından kodlanan NSP2, viroplazma oluşumunda, RNA replikasyonu ve paketlenmesine yardım eder. Segment 7 tarafından kodlanan NSP3 protein sentezinde, replikasyonda ve virüsün dokulara yayılmasında rol oynar. Segment 10 tarafından kodlanan NSP4, endositoz ve tomurcuklanmada görev alır. Segment 11 tarafından kodlanan NSP5 ve NSP6 fosforilasyon ve glikozilasyon görevinde bulunur (9, 38, 39).



Şekil 2. Rotavirus partikülünün şematik görünümü (40).

Rotavirüslerin en önemli antijenik determinanti olan VP6 yapısal proteinindeki farklılıklara göre 7 grupta incelenirler (A-G). Rotavirus genomunu oluşturan elektroforetik 11 segmentin ve proteinlerin (VP ve NSP) dağılımı Şekil 3'de gösterilmiştir. Grup A, B ve C rotavirüsleri insan ve hayvanlarda bulunurken, grup D, E, F, ve G rotavirüsleri yalnızca hayvanlarda bulunmaktadır. Grup A, B ve C rotavirüsleri arasında %20-60 oranında aminoasit benzerliği bulunmaktadır. VP4 ve VP7 Grup A rotavirüslerin yüzey proteinidir. Nötralizan antikor yanıtını oluşturan bu proteinler koruyucu immuniteden sorumludur. Glikoprotein yapıda olan VP7 "G" harfi ile tanımlanırken, VP4 ise, proteaz aktivitesi olduğundan "P" harfi ile tanımlanırlar (9, 38, 39). Timurkan (17) doktora çalışmasında, Türkiye'de izole edilen 14 sığır, 3 koyun, 3 keçi ve 2 taya ait rotavirus saha suşunda; sığırlarda G6, G10 ve P[1], P[5],

P[11], koyunlarda G8 ve P[1], keçilerde ise G6, G8 ve P[1] tipli rotavirus varlığı belirlediğini bildirmiştir.



Şekil 3. Rotavirus genomunu oluşturan 11 dsRNA segmenti (41).

2.2. Epidemiyoloji

Rotaviruslar dünyada yaygın olarak görülen ve geniş konakçı spektrumuna sahip en önemli enteritis etkenidir. Özellikle de yeni doğanlarda şiddetli sindirim sistemi enfeksiyonlarına neden olurlar. Erişkinlerde enfeksiyon önceden oluşan bağışıklığa bağlı olarak genellikle subklinik seyredir. Rotavirusların konakçı spektrumu içerisinde yeni doğan bebekler, buzağular, taylorlar, kuzular, domuzlar, maymunlar, geyikler, kanatlı hayvanlar ve farklı deney hayvanları yer alır. Rotaviruslar tek başlarına ya da diğer viruslar, bakteriler ve protozoonlar ile birlikte miks enfeksiyonlara neden olabilirler. Enteropatojenik etkenler dışında, yeni doğanların kolostrum alıp almamaları, sütten kesilme zamanları, immunité durumları, iklim ve barınma koşulları hastalığın oluşumunu ve prognozunu etkileyen faktörler arasında yer almaktadır. Rotavirus enfeksiyonları genellikle endemik seyir gösterir. Nadiren salgınlara yol açmaktadır (34, 35, 16, 17).

Rotavirusların replikasyonu ince bağırsaklarda gerçekleştiği için çevreye saçılmada başlıca bulaşma kaynağı dışkıdır. Bulaşma fekal-oral yolla meydana gelir. Enfekte hayvanların dışkılarından maksimum virus saçılışı hastalığın 3-4. günlerinde tespit edilir. Rotavirus ile enfekte olmuş bir hayvanın dışkısı ile yaklaşık 10^{11} partikül/gr virus saçıldığı belirlenmiştir. Çevre şartlarına oldukça dayanıklı olan rotaviruslar doğada yaygın olarak bulunurlar. Bu nedenle, dışkı ile bulaşık yem, yemlik, suluk ve kullanılan ekipmanlar bulaşmada önemli role sahiptir. Rotaviruslar dışkıda aylarca ve bulaşık alanlarda günlerce aktif kalarak enfektivitelerini devam ettirirler. Birçok dezenfektana karşı dirençli olan rotaviruslar, klorlamaya karşı da direnç gösterdikleri için su kaynaklı (water-borne) bulaşma önemli bir risk oluşturur. Hijyenik koşulların yetersiz olduğu birçok hayvancılık işletmesinde yeni doğanlara bulaşan rotaviruslar, enfeksiyonun sürü içerisinde devamlılığına neden olurlar. Yoğun hayvan popülasyonlarında hastalığın bulunma oranı % 50-100 arasında değişmektedir. Rotavirus enfeksiyonlarında mevsimsel bir insidens söz konusudur. Mevsimsel bağlı insidensin en yüksek olduğu ayların bahar ve kış ayları olduğu tespit edilmiştir (8, 35, 4, 11, 42).

Dünyadaki gelişmiş ya da gelişmekte olan birçok ülkede çocukların ishal olgularında etiyolojik ajan olarak ilk sırada rotavirusların yer aldığı bildirilmektedir (16, 43, 11). Çocuklarda ishale bağlı ölümlerin %25'inin rotavirus kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Çocuk ishallerinde rotavirus dışında adenovirus, norovirus, enterovirus, Campylobacter gibi birçok enteropatojenik etkenin de varlığı ortaya konulmuştur (43, 44). Huq ve ark. (43), Suudi Arabistan'da ishalleri çocuklarda yaptıkları bir araştırmada, dışkı örneklerinde rotaviruslar ile beraber % 18.7 *Shigella* spp. % 7.3 Enteropatojenik *E. coli* ve % 2.7 *Salmonella* spp. tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Otağ ve ark. (44) ülkemizin Mersin ilinde yaptıkları çalışmada, akut gastroenteritis bulgularına sahip 781 çocuktan 226 (%28.9)'ünde rotavirus, 26 (%3.3)'sında adenovirus ve 6 (%0.8)'sında ise rotavirus+ adenovirusu birlikte saptamışlardır. Aynı çalışmada (44), en yüksek rotavirus insidensinin Kasım-Ocak ayları arasında olduğu belirlenmiştir.

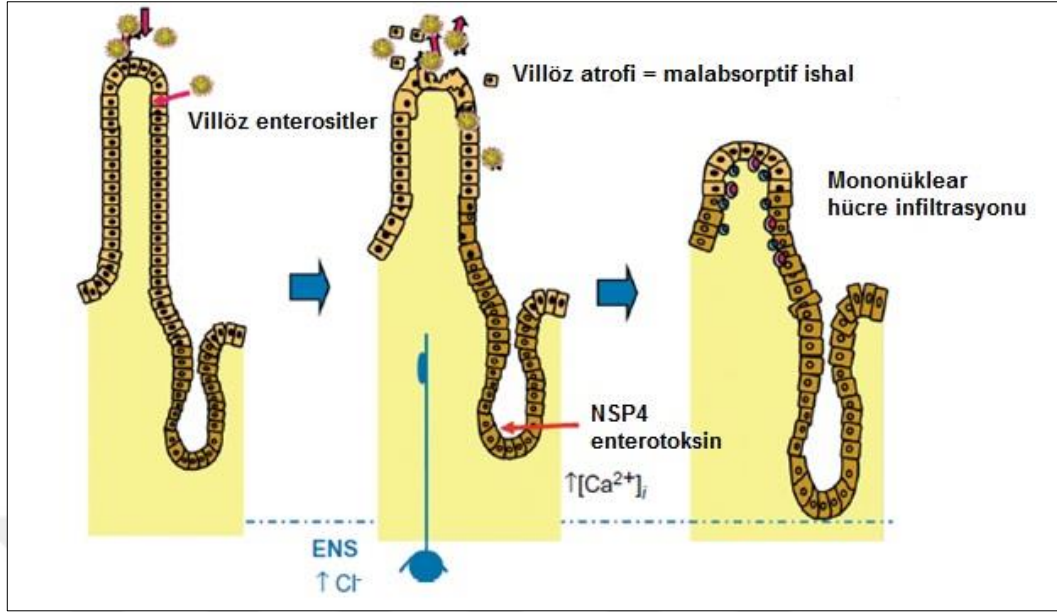
Rotavirusların varlığı dünyanın birçok ülkesinde ve Türkiye'de farklı hayvan türlerinin yeni doğanlarında ortaya konulmuştur. Al-Mafraji (45) Irak'ın Babil ilinde ishalleri manda yavrularında; Al-Robaiee ve Al-Farwachi (46) Irak'ın Musul ilinde ishalleri buzağılarda; Anh ve ark. (47) Vietnam'da ishalleri domuzlarda; Langoni ve ark. (48) Brezilya'da ishalleri buzağılarda rotavirus nedenli enfeksiyonların varlığını bildirmişlerdir. Türkiye'de sığırlarda

rotavirusların varlığı serolojik (25, 36, 49, 27) ve virolojik (21, 50, 51, 52, 31, 53) çalışmalar ile tespit edilmiştir.

Rotaviruslar ile ilgili ülkemizde yapılan çalışmalar çoğunlukla buzağular ve erişkin sığırlar üzerinde ortaya konulmuştur. Türkiye’de rotaviruslar ile ilgili olarak farklı hayvan türlerinde yapılmış sınırlı sayıda çalışma da mevcuttur. Aslan ve Çabalar (20) güvercinlerde; Çabalar (30) kedilerde; Alkan ve ark. (19) oğlaklarda; Gökçe ve ark. (54) kuzularda; Alkan ve ark. (29) taylarda rotavirus nedenli enfeksiyonların varlığını bildirmişlerdir. Bütün türlerde rotavirus enfeksiyonlarının epidemiyolojisi birbirine benzemektedir. İnsan rotavirus suşları ile hayvan rotavirus suşlarının sekans ve filogenetik analizler ile yakın ilişkili olduğu tespit edilmiştir (9, 11). Mori ve ark. (55) yaptıkları deneysel çalışmada, güvercin PO-13 ve hindi Ty-3 rotaviruslarını farelere oral yolla verilmesi sonucunda, PO-13 güvercin rotavirusunun verildiği farelerde ishal oluştuğu, fakat Ty-3 hindi rotavirusunun verildiği farelerde hiç bir hastalık semptomu oluşmadığı görülmüştür. Aynı çalışmada, kanatlı rotaviruslarının memeli hayvanlarda enfeksiyon oluşturabileceğini ortaya koyan ilk deneysel çalışma olduğu bildirilmiştir.

2.3. Patogenez ve Patoloji

Rotavirusların fekal-oral yolla alınmasından sonra enfeksiyon başlar. İnce bağırsak villuslarındaki enterositlerde çoğalan rotaviruslar ishale, absorpsiyon bozukluğuna, enterik sinir sistemi aktivitesi artışına ve hücre permeabilitesi değişikliğine neden olurlar. Bağırsak villuslarındaki epitel hücreleri (enterosit) alınan besinlerin emilimini sağlayan hücrelerdir. Virus çoğalmasını takiben hücreler lize olur ve bağırsak içeriği ile beraber dışarı saçılımı gerçekleşir. Dışarı atılan enterositlerin yerini proksimale doğru ilerleyen ve olgunlaşan kript epitelleri alır. Villöz epitel hücrelerinin şiddetli enfeksiyona bağlı olarak dökülmesinin hızlanması sonucu villuslar olgunlaşmamış hücreler tarafından kaplanır. Olgunlaşmamış bu hücrelerin absorpsiyon yeteneği kaybolmuş ve enzimatik aktivite azalmıştır. Bunun sonucu olarak sindirim ve emilim kapasitesi düşer. Böylece; emilemeyen yağ, protein ve iyonlar bağırsaklarda sıvı-elektrolit dengesini bozar ve ishal şekillenir. Ayrıca, ishal nedenlerinde biri de yapısal olmayan protein NSP4’ün hücrelerden kalsiyumun (Ca^{+2}) serbest olmasına neden olması sonucu hücrelerin parçalanması ve diğer nedeni ise, NSP4’ün enterotoksin olarak etki göstermesidir (56, 41, 11, 57, 58).



Şekil 4. Rotavirus enfeksiyonlarında ishalin oluşum mekanizması (11).

Rotavirus enfeksiyonunda ishalin NSP4 tarafından villusların tabanındaki sinir uçlarının uyarılması sonucu motilitenin artması bağlı olarak da şekillenebileceği ortaya konulmuştur. Oluşan ishalin şiddetine ve süresine bağlı olarak dehidrasyon sonucu sodyum, potasyum, klor ve bikarbonat kaybı asidoz oluşumuna neden olur. Asidoz aynı zamanda bağırsak lümeninde sindirilmemiş sütün, mikrobiyal aktiviteyi artırması sonucu da şekillenmektedir. Bu nedenlerden dolayı, rotavirüslara bağlı ishallerin patogenezi kompleks bir özellik gösterir ve çoklu oluşum mekanizmasına sahiptir. Rotavirus enfeksiyonlarında patolojik değişiklikler yalnızca villöz epitel hücrelerindeki tahribat bağlı olarak atrofi ve villuslarda kısalma ile beraber karakteristik bir ishal tablosu tespit edilirken, diğer enterik etkenlerin (bakteri, virus ve protozoon) ortama katılımı sonucu patolojik tablo çok daha ağırlaşabilir. Komplike olmamış vakalarda bağırsak epitel hücrelerinin yüksek rejenerasyon yeteneğinden dolayı hızlı bir iyileşme gözlenir. Makroskobik olarak, akut bir enteritis tablosu görülür ve bağırsaklarda ödem ve gerginlik azalması tespit edilir. Histopatolojik olarak, bağırsakların lamina propia katında mononükleer hücre infiltrasyonu meydana gelir. Fare, tavşan ve maymunlara ait rotavirüsler deneysel patogenezi ve immünite çalışmalarında model olarak kullanılmaktadır (34, 35, 11, 59).

2.4. Klinik Bulgular

Rotavirus enfeksiyonlarında klinik semptomlar bütün türlerin yeni doğanlarında benzerlik gösterir. Rotaviruslar subklinik enfeksiyondan, ağır dehidrasyona ve ölüme kadar değişen klinik tabloya neden olabilir. Hastalığın inkübasyon süresi yaklaşık 12-24 saat arasında değişmekle birlikte, alınan virus miktarına bağlı olarak bu süre 1 haftaya kadar uzayabilir. Oluşan ishalin şiddeti en fazla hastalığın 3. gününde tespit edilir ve klinik belirtiler ilk günden itibaren 1 haftaya kadar devam edebilir (34, 37, 39, 11).

Rotaviruslar buzağılarda sulu ve sarı renkte ishal ile karakterize enfeksiyona neden olur. Dışkıda bazen mukoid parçalar ve nadiren kan görülebilir. Başlangıçta yüksek olan ateş, daha sonra normale döner. Enfekte hayvanlarda genel durum bozukluğu ile birlikte, depresyon, halsizlik, şiddetli dehidrasyona bağlı olarak hızlı kilo ve elektrolit kaybı, asidoz ve hipovolemik şok gelişir. Tüylerde düzensizlik ve keçeleşme vardır. Boyun ve göğüs bölgesindeki deri elastikiyetinin azalması dehidrasyon durumunun belirlenmesinde önemli bir bulgudur (35, 37, 11). Enfekte buzağuların arka tarafının dışkı ile kirlenmiş olduğu gözlenir.

Rotavirus enfeksiyonu erişkin sığırlarda genellikle subklinik seyretmektedir. Yeni doğan buzağuların rotavirus enfeksiyonunda mortalite düşüktür, fakat dehidrasyon ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olarak mortalite %50'ye ulaşabilir. Rotaviral enfeksiyon salgınları özellikle entansif üretimin yapıldığı süt sığırcılığı işletmelerinde çok daha şiddetli seyreder (37, 11, 7).

İnsan ve memeli hayvanların gençlerinde olduğu gibi kanatlı hayvanlarda da rotavirus enfeksiyonunun başlıca klinik bulgusu ishaldir. Farklı türdeki kanatlı hayvanlarda doğal rotavirus enfeksiyonları subklinik olarak görülebildiği gibi şiddetli dehidrasyon ve ishal ile karakterize klinik bulgular ve bazen ölüm olguları da görülebilmektedir. Rotavirus ile enfekte yumurtacı tavuklarda yumurta veriminde düşme ve broyler tavuklarda ise kilo artışının durduğu bildirilmiştir. Güvercin ve ördeklerde de dehidrasyon ve ishalden ölüme kadar değişen sporadik rotavirus enfeksiyonları tanımlanmıştır (20, 15, 60, 11).

2.5. Teşhis

Bütün türlerde rotavirus enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, klinik bulguları ve tanısı biri birine benzemektedir. Yeni doğan ishallerinin oluşumunda farklı viruslar, bakteriler ve

protozoonlar rol oynayabilir. Özellikle miks enfeksiyonlar sıklıkla görülmektedir. Klinik gözlemlere dayanılarak yeni doğan hayvanlar arasında tespit edilen enteritis olguları rotaviral enfeksiyonlarının teşhisine yardımcı olabilir. Ancak, rotavirus enfeksiyonlarında klinik ve patolojik bulgular patognomonik değildir. Bu nedenle, hastalık etkeninin kesin olarak identifiye edilebilmesi için laboratuvar yöntemlerine başvurulması gereklidir. İshale neden olan etken ya da etkenlerin teşhisi amacıyla en çok gaita, bağırsak içeriği ve bağırsak parçaları kullanılmaktadır (35, 9, 11, 58).

Rotaviruslar ilk olarak elektron mikroskopi (EM) yöntemi ile tespit edilmiştir. Bu yöntem rotavirusların karakteristik morfolojisi ve kısa sürede sonuç alınabilmesi nedeniyle rutin teşhiste sıklıkla kullanılan bir yöntem olmuştur. Ancak, pahalı olan ve çok sayıda örnek için uygun olmayan bir yöntemdir. Ayrıca, doğru bir EM teşhisi için gaitada en az 10^5 virus partikülü/gr bulunması gereklidir (11, 61). EM yöntemi hızlı olmasına rağmen analitik duyarlılığı yeterli düzeyde değildir. Bu nedenle rutin teşhiste kullanımı sınırlıdır. Günümüzde, EM dışında immunokromatografi (IC), lateks aglütinasyon (LA), reverse pasif hemaglütinasyon (RPHA), ELISA, poliakrilemd jel elektroforezis (PAGE) ve RT-PCR gibi yöntemler de rotavirusların teşhisinde kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin her biri farklı sensitivite ve spesifite özelliği göstermektedir. Ayrıca, enfekte doku kesitlerinde immunohistokimyasal ve immunofloresan yöntemleri kullanılarak rotavirus antijenleri tespit edilebilir (62, 63, 35, 9, 11).

Virus izolasyonu amacıyla dışkı örneklerinden hazırlanan inokulumlar primer böbrek hücre kültürleri ya da MA-104 ve Vero gibi devamlı böbrek hücre kültürlerine inokule edilebilir. En çok kullanılan hücre kültürü MA-104'dür. Hücre kültürlerinde rotavirusların izolasyonu oldukça güçtür. Bu nedenle, virusun replikasyonunu hızlandırmak için tripsin veya pankreatin gibi proteolitik enzimlerin üreme vasatına ilave edilmesi gereklidir. Virus izolasyonu kesin teşhis için en güvenilir yöntem olmasına karşın çok zahmetli ve zaman alıcıdır. Bu nedenle, rutin teşhis çalışmalarında çok tercih edilen bir yöntem değildir (35, 64). Murakami ve ark. (65) Japonya'da 51 adet ishali buzağı gaitasını tripsinle ön muamele ettikten sonra MA-104 hücre kültürlerine inokule ederek rotavirus izolasyonuna gitmişler ve 14 adet dışkı örneğinde virus izolasyonu başarmışlardır.

Rotavirus enfeksiyonlarının saptanmasında kısa süre içerisinde sonuç veren kolay yöntemler tercih edilmektedir (34, 63, 11). Bu amaçla, çok fazla sayıda örnek incelenmek

istendiğinde uygulaması kolay, uzmanlık gerektirmeyen ve ticari olarak elde edilebilen immunokromatografi (IC) ve ELISA yöntemleri seçilebilir. ELISA, enzim ile işaretlenmiş konjugatın aranan antijene bağlanması ve daha sonra eklenecek substratın indirgenerek renk değişimine neden olmasına bağlı olarak oluşan renk yoğunluğunun spektrofotometrede ölçülerek değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır. ELISA, diğer teşhis yöntemlerine göre daha ucuzdur, hızlıdır ve veteriner kliniklerinde uygulanması oldukça kolay bir yöntemdir (63, 35, 58). İmmunokromatografi (IC) yöntemi ise, son yıllarda yaygın olarak kullanılan bir teşhis yöntemidir. IC; duyarlılığı yüksek, hızlı sonuç veren, maliyetli düşük, tek örnek için uygulanabilen, değerlendirme için cihaz gerekmeyen, saha şartlarında kullanılabilen, uygulamada uzmanlık gerektirmeyen, sonucu gözle okunabilen, güvenilirliği yüksek olan bir yöntemdir. Ancak, tam bir kantitatif uygulamaya sahip olmayışı ve sadece sıvı örnekler için kullanılabilmesi gibi dezavantajları vardır (13, 66). Bu testlerin spesifitesi ve sensitivitesi yüksek seçiciliğe sahip antijen-antikor reaksiyonu kullanılması nedeniyle doğruluk oranı %90'ın üzerine çıkmaktadır (66). Al ve Balıkcı (18), IC yöntemi kullanarak akut ishalleri 30 buzağıdan alınan gaita örneğinin 9(%30)'unda rotavirus, 4(%13)'ünde coronavirus, 5(%17)'inde E. coli ve 2(%6)'sinde miks enfeksiyon, 10 (%33)'ünde ise diğer nedenlere bağlı ishal saptandığını bildirmişlerdir.

İshalleri buzağılarda rotavirus saçılımının enfeksiyondan sonraki haftalarda dışkı ve nekropsiy materyallerinde azalması nedeniyle ELISA testi ile tespit edilmeyen olgularda PCR yöntemi kullanılarak rotavirusun tespiti yapılabilmektedir. Günümüzde, RT-PCR yöntemi rotavirusun farklı tiplerinin tespiti için hazırlanan tip spesifik primerler vasıtasıyla moleküler tanı ve dizin analizi için kullanılmaktadır. Virus izolasyonuna göre PCR yönteminin uygulanmasında daha kısa süre ve daha az iş gücüne ihtiyaç vardır. Teşhis amacıyla real time PCR, konvansiyonel PCR, nested PCR ve multiplex PCR gibi farklı PCR teknikleri yanında RFLP (restriction fragment length polymorphism) yöntemi de kullanılabilir. Ancak, moleküler yöntemler için özel laboratuvara, yetişmiş uzman personele ve yeterli zamana ihtiyaç vardır (35, 67, 59).

Serolojik olarak, enfeksiyondan ya da aşılardan sonra oluşan antikor titresini belirlemek için en çok ELISA ve nötralizasyon testi kullanılmaktadır (24, 21, 25, 26, 49). Hastalığın akut döneminde saptanan özgül IgM varlığı ya da konvalesan dönemde özgül IgG varlığının saptanması klinik tanıyı doğrular. Ancak, rotavirus enfeksiyonunun tanısında

serolojik yöntemlerin pratikte bir önemi yoktur. Rotavirus enfeksiyonlarının belirlenmesinde kısa sürede sonuç veren kolay yöntemler tercih edilmelidir.

2.6.İmmünite ve Mücadele

Rotavirusların neden olduğu enfeksiyonlara karşı korunmada ince bağırsaklardaki lokal immünite, sistemik immüniteden çok daha önemlidir. Sindirim sistemi enfeksiyonlarındaki immüniteden bağırsaklardaki lenfoid dokular sorumludur. Bağırsaklardaki mukus salgı mikroorganizmaların enterositlere ulaşmasını engelleyen fiziksel bir rol oynar. İnce bağırsaklardaki peyer plaklarındaki B lenfositleri lokal immünizasyonda önemlidir. Bu tür korunmada rol oynayan antikorlar IgA yapısında olan ve B lenfositleri tarafından salgılanan sekretorik antikorlardır. Sekretorik IgA yapısında olan antikorlar IgG ve IgM'den daha etkilidir. IgA'lar sindirim kanalındaki proteolitik yıkımlanmaya yüksek oranda direnç gösteren ve sütte bulunan en baskın immunoglobulinlerdir. Bu nedenle, mukozal immünite özellikle oral immunizasyon ile sağlanabilmektedir. Rotavirus ve diğer benzer etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlar aktif bağışıklık gelişmeden önce yenidoğan buzağuların postnatal yaşamının ilk birkaç haftasını etkilediğinden, buzağuların kolostrum alıp almadıkları ve süttten kesilme zamanları bu enfeksiyonlardan korunmayı ve hastalık prognozunu etkileyen önemli faktörler arasında yer almaktadır. Bu nedenle, kolostrum yoluyla yeni doğanlara aktarılan maternal antikorlar pasif immünite ve hastalığın kontrolü açısından çok önemlidir (34, 35, 11, 53, 58).

Rotavirus enfeksiyonlarında serum antikorlarının korunmada direkt etkinliği yoktur. İntestinal IgA'lar hem iyileşme hem de enfeksiyonakarsı dirence katkıda bulunur, fakat IgA tek başına korunmada yeterli değildir. Al ve Balıkcı (18), IC yöntemi kullanarak farklı entero patojenler yönünden pozitif tespit edilen 30 adet ishallerli buzağıda maternal immünitenin etkinliği ile ilgili yaptıkları araştırmada, serum IgA ve IgG düzeyleri yüksek olan buzağılarda klinik belirtilerin diğerlerine göre daha hafif olduğunu tespit etmiş ve yapılan tedavi ile tekrar sağlıklarına kavuştuklarını bildirmiştir. Aynı çalışmada (18), yapılan tedaviye rağmen ölen buzağuların hepsinin IgG düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Başoğlu ve ark. (68) ishallerli buzağılarda serum IgG düzeyinin önemli olduğu, fakat transfer edilen yeterli immünoglobulin düzeylerinde de hastalık görülebileceğini bildirmiştir.

Kolostrum yoluyla maternal antikör alan buzağılarda, almayanlara oranla enfeksiyon oluşma riskinin daha az olduğu tespit edilmiştir. Maternal antikörlerin 4-6 aya kadar koruyucu olduğu bilinmektedir. Enfeksiyona yakalanma oranının daha düşük olduğu bu kolostral dönemde çoğunlukla asemptomatik bazen de semptomatik enfeksiyonlar oluşabilmektedir (11, 58). Yeni doğan buzağılarda ishalden korunmanın iki temel yolu vardır. Birincisi, buzağuların immünitelerinin güçlendirilmesi; ikincisi ise, buzağılarda enfeksiyona zemin hazırlayacak çevresel faktörleri düzeltilmesidir (42). Doğal enfekte erişkin sığırlardan süt ve kolostrum vasıtasıyla yeni doğan buzağılara aktarılan antikör titre düzeyinin rotavirus enfeksiyonundan korunmada çoğunlukla yetersiz kaldığı belirlenmiştir (53, 49). Bu nedenle, yenidoğan buzağuların BRV enfeksiyonundan korunması amacıyla, gebe ineklerin kuru dönemde aşılması ile annelerde yüksek antikör titresinin elde edilmesi ve yeni doğanlarda maternal antikörler yoluyla korunma sağlanabileceği bildirilmiştir (34, 35, 11). Alkan ve ark (69) tarafından, yeni doğan buzağuların rotavirus ve coronavirus enfeksiyonlarından korunması amacıyla ticari bir aşı ile aşılanan ve aşı uygulanmamış gruplarda bulunan gebe ineklerden doğan buzağuların enfeksiyona maruz kalma oranları ve klinik enfeksiyon oranları karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Aynı çalışmada (69), enfeksiyona maruz kalma oranı, aşı uygulanan ineklerden doğan buzağılarda %30 olarak belirlerken, aşı uygulanmayan ineklerden doğan buzağılarda %54,5 olarak tespit edilmiştir.

Buzağılarda rotavirus enfeksiyonu ile mücadelede immünitelerin güçlendirilmesi dışında, bakım ve besleme koşullarının düzeltilmesi, buzağuların ayrı ayrı kulübelere barındırılması ve barınak hijyeni ile birlikte kullanılan araç ve gereçlerin temizliği oldukça önemlidir. Enfekte olmuş buzağılara oral ve parenteral sıvı tedavisi yapılmalı ve sekonder bakteriyel komplikasyon durumlarında antibiyotik kullanılmalıdır (70, 42).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Dışkı Örneklerinin Toplanması

Bu çalışma için, Şanlıurfa iline bağlı ilçelerde bulunan küçük ve orta ölçekli süt sığırcılığı işletmelerinde kolostrum almış ve ishal semptomu gösteren 0-3 ay arasındaki yaşlarda olan 94 adet buzağıdan alınan gaita örnekleri kullanıldı (Tablo 2). Örnekleme yapılan işletmelerdeki ishalleri buzağuların farklı cinsiyet ve ırkta oldukları belirlendi. İşletmedeki gebe hayvanlarda rotavirus enfeksiyonuna karşı aşılama yapılmadığı tespit edildi. Gaita örnekleri her bir buzağıdan rektal yolla plastik gaita kaplarına alındı (Şekil 5) ve teste kullanılmaya kadar Viroloji Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan -20 °C'lik derin dondurucuda muhafaza edildi.



Şekil 5. İshal semptomlu bir buzağıdan dışkı örneği alınması (*Kaynak: Orijinal, A. Çoban*).

Tablo 2. İshalli buzağılardan toplanan dışkı örneklerinin alındıkları yerlere göre dağılımı.

İşletme No	Örnek Alınan Yerler	Örnek Sayısı
1	Karaköprü-1	16
2	Karaköprü-2	24
3	Eyyübiye-1	7
4	Eyyübiye-2	14
5	Birecik-1	12
6	Birecik-2	12
7	Suruç	9
Toplam		94

3.2. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

İshalli dışkı örneklerinde BRV antijenlerini tespit etmek amacıyla ticari BRV Ag ELISA test kiti [Bio-X Diagnostic S.A. -38, Reu da la Calestienne (PAE) - 5580 Rochefort - Belgique] kullanıldı (Şekil 6).BRV Ag ELISA tanı kiti ilgili üretici firmanın önerdiği prosedüre göre uygulandı. Buna göre; test kitinin içerisinde iki adet pleyt, yıkama solüsyonu, gaita sulandırma sıvısı, konjugat, kontrol antijen, kromojen TMB ve stop solüsyonu bulunmaktaydı (Şekil 7). Çalışmaya başlamadan önce laboratuvar ortam sıcaklığının 21°C±3 °C olması gerektiği dikkate alınarak düzenleme yapıldı. Her bir dışkı örneğinin 1/5 oranında hazırlanmış gaita sulandırma sıvısı ile 1:1 oranında süspansiyonu hazırlandı ve 10 dakika durulması için beklendikten sonra üstte bulunan sıvı kısımdan otomatik pipet ile 100 µl alındı. Üretici firma tarafından ELISA pleytin A1 gözü rotavirusa özgü antikorlar, B1 gözü rotavirusa özgü olmayan antikorlar ile kaplanmış olduğundan, 1. dışkı sulandırması A1 ve B1, 2. dışkı sulandırması C1 ve D1 olmak üzere her örnekten ikişer göze 100 µl konuldu. Test kiti içerisinde bulunan kontrol antijeninden ikişer göze 100 µl konuldu. Birinci pleyte 47 ve 2. pleyte 47 olmak üzere toplam 94 dışkı süspansiyonu konulduktan sonra, 1 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra pleytler hızlıca dökülerek gözler tamamen boşaltıldı. 1/20 oranında hazırlanmış yıkama solüsyonundan her göze 300µl konularak yıkama yapıldı. Yıkama işlemi 3 defa tekrarlandı. Daha sonra, her göze konjugat

solüsyonundan 100 µl konularak 1 saat oda sıcaklığında bekletildi. Bu ikinci inkübasyondan sonra pleytler tekrar 3 defa yıkama solüsyonu ile yıkandı ve her göze 100 µl kromojen TMB solüsyonu konuldu. 10 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra her göze 50 µl stop solüsyonu konularak reaksiyon durduruldu. Hızlı bir şekilde örneklerin optik dansiteleri (OD) ELISA okuyucusu (VERSAmax 3.13/B2573) ile 450 nm dalga boyu üzerinden okundu.

3.3. Testin Değerlendirilmesi

ELISA okuyucusundan alınan değerler test kitini üreten firmanın protokolünde verilen $Değer (\%) = [(OD A1 - OD B1) \times 100] / OD pozitif$ formüle göre hesaplandı ve değerlendirildi. Buna göre; rotavirusa özgü antikorların bulunduğu gözdeki optik dansite değeri, rotavirusa özgü olmayan antikorların bulunduğu gözdeki optik dansite değerinden çıkarıldıktan sonra formüle göre her bir örneğin hesaplaması yapıldı. Hesaplanan değer $> \% 7,00$ ise pozitif olarak değerlendirildi.



Şekil 6. Araştırmada kullanılan BRV Ag ELISA tanı kiti.



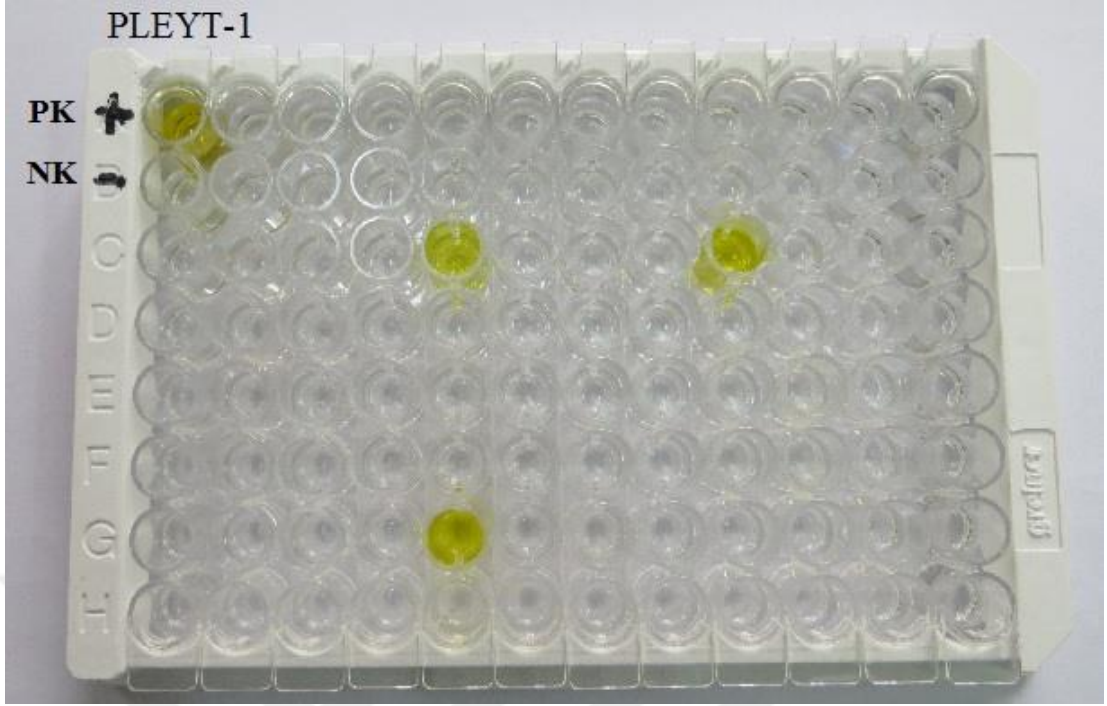
Şekil 7. BRV Ag ELISA tanı kiti içerisinde bulunan gerekli malzemelerin görüntüsü.

4. BULGULAR

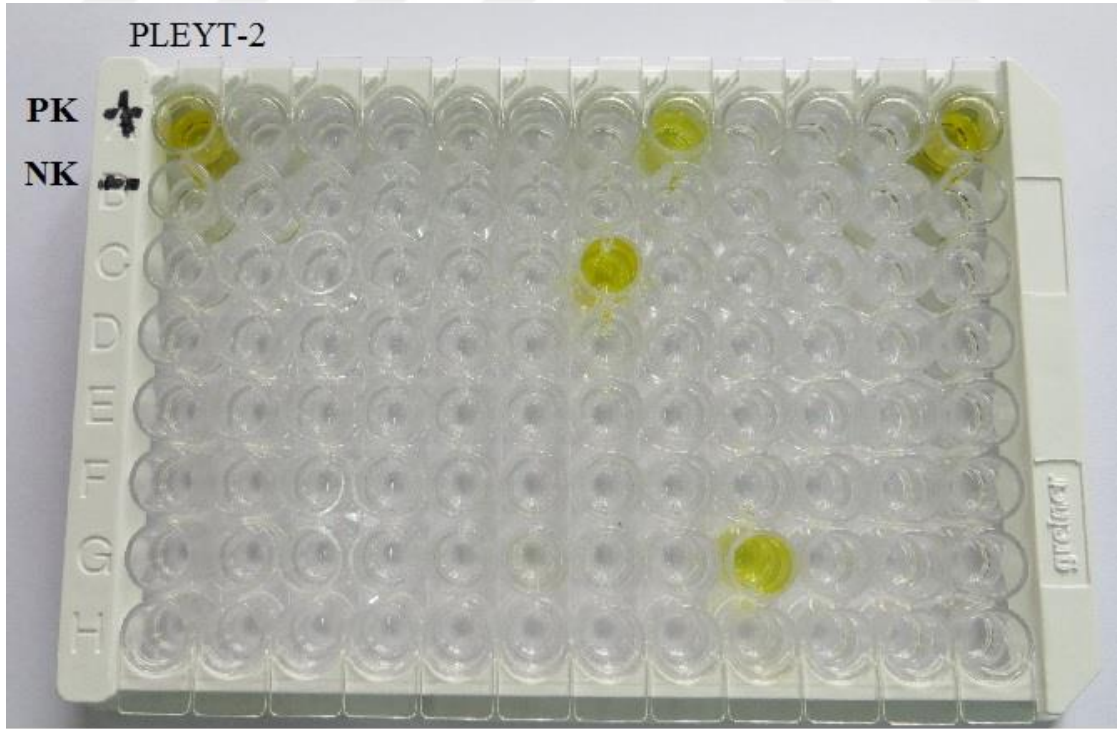
Bovine rotavirus antijenleri yönünden ELISA ile kontrol edilen ishal semptomlu buzağılardan alınan 94 adet dışkı örneğinden 21 adedi (%22.34) pozitif olarak tespit edildi. Örneklerden 73 adedi (%77.66) rotavirus antijeni yönünden negatif olarak belirlendi (Tablo 3). Örnekleme yapılan 7 işletmeden 6 (%85.71)'sında rotavirus yönünden pozitif buzağının varlığı tespit edildi. En yüksek pozitiflik 3 nolu işletmede (%71.4) tespit edilirken, 2 nolu işletmede ise ishalleri buzağuların tamamı rotavirus antijeni yönünden negatif bulundu (Şekil 10). Çalışmada dışkı örneklerinin alındığı yerler, dışkı sayıları ve elde edilen sonuçlar Tablo 3'de gösterilmiştir. ELISA uygulanan dışkı örneklerinde rotavirus antijen pozitif sonuçların Pleyt-1 ve 2 üzerindeki görünümüleri (Şekil 8-9) ve ELISA okuyucusundan elde edilen optik dansite değerleri (Tablo 4-5) aşağıda verilmiştir.

Tablo 3. Toplanan dışkı örnekleri ve bovine rotavirus (BRV) Ag ELISA sonuçları.

İşletme No	Örnek Alınan Yerler	Örnek Sayısı	Pozitif Örnek Sayısı (%)	Negatif Örnek Sayısı (%)
1	Karaköprü-1	16	10 (%62.5)	6 (%37.5)
2	Karaköprü-2	24	–	24 (%100)
3	Eyyübiye-1	7	5 (%71.4)	2 (%28.6)
4	Eyyübiye-2	14	2 (%14.2)	12 (%85.8)
5	Birecik-1	12	1 (%8.33)	11 (%91.67)
6	Birecik-2	12	1 (%8.33)	11 (%91.67)
7	Suruç	9	2 (%22.22)	7 (%77.78)
Toplam		94	21 (%22.34)	73 (%77.66)



Şekil 8. BRV Ag ELISA pozitif sonuçların pleyt-1 üzerindeki görünümü.



Şekil 9. BRV Ag ELISA pozitif sonuçların pleyt-2 üzerindeki görünümü.

Tablo 4. Pleyt-1’de ELISA okuyucusundan elde edilen optik dansite değerleri.

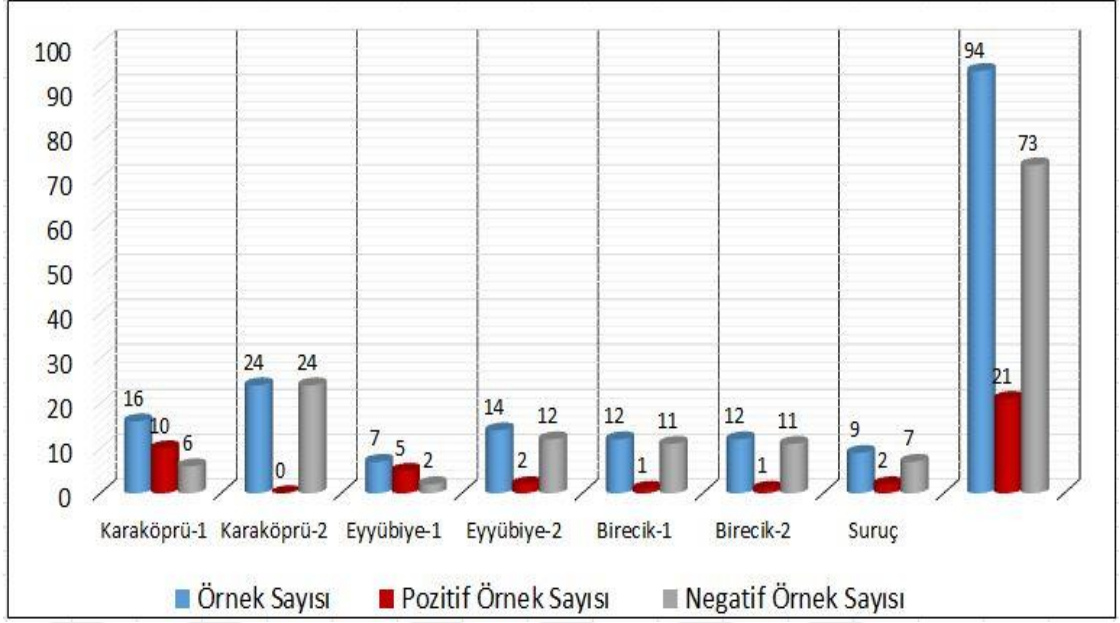
PLEYT-1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
PK (+)	A	2,5331	0,3186	0,2594	0,2475	0,2759	0,2634	0,1968	0,2151	0,2231	0,2017	0,149	0,1471
NK (-)	B	0,1331	0,0913	0,0816	0,0756	0,0776	0,0766	0,0611	0,0733	0,0606	0,0614	0,052	0,0546
	C	0,4119	0,3753	0,3076	0,3021	1,1814	0,3158	0,2197	0,2456	1,8696	0,2214	0,1656	0,1663
	D	0,0919	0,0943	0,0796	0,087	0,0761	0,0827	0,0593	0,0613	0,0657	0,06	0,0589	0,0562
	E	0,2898	0,2714	0,2027	0,2164	0,2248	0,2262	0,143	0,1693	0,166	0,1731	0,1064	0,1316
	F	0,0622	0,0657	0,0495	0,0591	0,0544	0,0636	0,0455	0,0475	0,0577	0,0489	0,0426	0,0395
	G	0,172	0,1511	0,1319	0,1419	1,6771	0,1416	0,1231	0,1118	0,1155	0,1041	0,0828	0,0783
	H	0,0453	0,0473	0,0429	0,044	0,0693	0,0449	0,0561	0,0487	0,0486	0,0455	0,0425	0,0445

Tablo 5. Pleyt-2’de ELISA okuyucusundan elde edilen optik dansite değerleri.

PLEYT-2

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
PK(+)	A	2,0124	0,0467	0,0705	0,0409	0,0554	0,0418	0,0436	0,7531	0,0431	0,0425	0,0502	1,4406
NK(-)	B	0,0871	0,038	0,0375	0,0382	0,039	0,0409	0,0546	0,0406	0,0428	0,0391	0,039	0,0491
	C	0,0371	0,036	0,0459	0,0389	0,0393	0,0417	1,399	0,042	0,0423	0,0437	0,0447	0,0487
	D	0,0397	0,0401	0,041	0,0433	0,0394	0,0385	0,062	0,039	0,0385	0,0399	0,0387	0,0404
	E	0,0367	0,0373	0,0394	0,0393	0,0366	0,4394	0,0432	0,0387	0,0382	0,0785	0,0382	0,0371
	F	0,0406	0,0416	0,0459	0,0417	0,0436	0,0437	0,0408	0,042	0,0412	0,0416	0,0416	0,0459
	G	0,0421	0,0441	0,0426	0,0425	0,0439	0,0737	0,044	0,0581	0,8289	0,0462	0,0439	0,0449
	H	0,0419	0,044	0,0437	0,0426	0,0425	0,0426	0,0487	0,0427	0,0466	0,047	0,0429	0,0414



Şekil 10. BRV Ag ELISA test sonuçlarının sayısal dağılım grafiği.

5. TARTIŞMA

İshal bütün hayvan türlerinin ve insanların, özellikle gençlerinde, çok önemli gastrointestinal bir problemdir. Hayvanlarda gastrointestinal problemlere neden olan viral, bakteriyel, paraziter, çevresel, beslenme kaynaklı ve immünolojik birçok farklı etiyolojik faktör vardır. Buzağılarda önemli sorun olan neonatal dönem enfeksiyonlarından ishaller gelişme geriliği, ölüm ve tedavi masraflarına bağlı olarak dünyada ve ülkemizde önemli ekonomik kayıplara neden olabilmektedir. Buzağılarda rotavirus, coronavirus, adenovirus, parvovirus, astrovirus, calicivirus, pestivirus gibi birçok virus ishal etkeni olarak tanımlanmıştır. Neonatal dönemdeki buzağılarda genellikle *Escherichia coli*, *Cryptosporidium*, Rotavirus ve Coronavirusların neden olduğu ishaller sıklıkla bildirilmiştir (35, 9, 39, 22, 11, 7).

Genellikle erişkin sığırlarda subklinik enfeksiyonlara neden olan bovine rotavirus (BRV), neonatal dönemin ilk 4 haftasında akut seyirli, yüksek morbidite ve mortalite ile karakterize hastalığa neden olmaktadır. Dünyanın farklı ülkelerinde ve Türkiye’de en önemli enteropatojenik etkenlerden biri olarak kabul edilen BRV enfeksiyonu birçok araştırmacı tarafından farklı tanı yöntemleri kullanılarak ortaya konulmuştur (45, 63, 21, 51, 67, 39, 64, 59).

Soltan ve ark. (61) 108 ishalleri buzağıda rotavirus varlığını belirlemek amacıyla EM, ELISA ile farklı iki PCR yöntemini kullanarak incelemişler ve EM ile %29.4, ELISA ile %31, iki farklı PCR yöntemi ile sırasıyla %51.4 ve %56.9 oranlarında pozitiflik tespit etmişlerdir. Al-Mafraji (45) tarafından, Irak’ta 100 ishalleri buzağı dışkısında BRV antijenleri ELISA kullanarak araştırılmış ve 3-11 günlük buzağılarda %33.3, 1-9 aylık buzağılarda %15.3 oranında pozitiflik belirlenmiştir. Al-Yousif ve ark. (62) tarafından, ABD’de 63 ishalleri buzağının dışkı örneklerinde LAT, ELISA ve virus izolasyon (VI) yöntemleri kullanarak sığır rotavirusu (BRV) araştırılmış ve LAT ile 37 dışkıda, ELISA ile 36 dışkıda pozitiflik belirlenirken, 33 dışkıda rotavirus izolasyonu gerçekleştirildiği bildirilmiştir. Rakib ve ark. (59), şiddetli ishal nedeniyle ölmüş 7 buzağının farklı dokularında yaptıkları histopatolojik incelemelerde, ince bağırsaklar hariç karakteristik bulgulara rastlanmadığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada (59) dokularda ELISA ve RT-PCR yöntemleri kullanılarak bovine rotavirus varlığının doğrulamasının yapıldığı bildirilmiştir. Das ve ark. (67), PAGE ve RT-PCR teknikleri kullanarak 175 ishalleri buzağı dışkısında rotavirusları araştırmışlar ve PAGE ile

%13.71 oranında pozitiflik belirlerken, RT-PCR ile %22.28 oranında pozitiflik tespit etmişlerdir. Aynı araştırmacılar (67) rotaviral enfeksiyonların tanısı için RT-PCR yönteminin PAGE yönteminden daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

Ülkemizde ishalleri buzağı dışkılarında rotavirusların varlığını ortaya koymak amacıyla Yazıcı (27) tarafından yapılan ilk çalışmada, ELISA tekniği ile 86 dışkı örneğinden 13 adedinde pozitiflik ve 73 adedinde negatiflik belirlenmiştir. Alkan ve ark. (71) tarafından 0-1 yaş grubunda ishal semptomu gösteren 97 buzağıdan 26 (%26.8)'sında RPHA testi ile rotavirus antijenleri tespit edilmiştir. Burgu ve ark. (21) PAGE, EM ve ELISA teknikleri kullanarak yaptıkları çalışmada; toplanan 107 adet ishalleri buzağı dışkısından 30 (%28.3)'unda PAGE analizi sonucunda pozitiflik bulunurken, EM ile 9 (%8.4), ELISA ile 29 (%27.1) pozitiflik tespit edilmiştir. Aynı çalışmada (21), pozitif tespit edilen örneklerin hücre kültürü inokulasyonları neticesinde BRV için karakteristik CPE bulgusuna rastlanmadığı bildirilmiştir. Gülyaz ve ark. (64) tarafından, Trakya bölgesinde ishal belirtileri gösteren 140 buzağıdan aldıkları dışkı örneklerinden 38 (%27.1)'inde ELISA ile BRV yönünden pozitiflik saptanırken, MA-104 devamlı hücre kültürü kullanarak virus izolasyonuna gidilmiş ve 79 adet dışkı örneğinde (%56.4) BRV izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Çabalar ve ark. (51), Van ilinde yaptıkları bir çalışmada 49 adet ishal semptomlu buzağıda LA yöntemi ile 7 (%14.2), PAGE yöntemi ile 9 (%18.3) adet rotavirus yönünde pozitiflik belirlemişlerdir. Duman ve Aycan (72) ise Konya ve çevresindeki ishalleri buzağılarda BRV yaygınlığını inceledikleri çalışmada, ELISA yöntemi ile 106 adet ishalleri dışkıdan 9 (%8,5)'unda pozitiflik bildirmişlerdir. Yılmaz (32), Kars ilinde ishal semptomlu 112 adet buzağı dışkısını rotavirus antijenleri yönünden ELISA ile incelemişler ve 10 (%8.92) adet dışkıda pozitiflik saptamışlardır. Aynı çalışmada (32), ELISA ile pozitif bulunan 10 adet dışkı örneğinin RT-PCR ile doğrulaması yapılmıştır.

İshal semptomlu buzağılarda birçok farklı viral, bakteriyel ve paraziter etkenler mikros enfeksiyonlara neden olabilmektedir (18, 9, 22, 73, 7). Alkan (74), Türkiye'nin farklı illerinden elde ettiği 83 adet ishalleri buzağı dışkısının ELISA kullanarak 37 (%71.1) adedinde yalnızca BRV ve 8 (%15.4) adedinde ise yalnızca BCV saptarken, 7 (%13.4) adedinde de BRV ve BCV birlikte mikros enfeksiyon oluşturduğunu tespit etmiştir. Erdoğan ve ark (75), Kars ilinde 104 adet neonatal ishalleri buzağının dışkısını BRV ve BCV antijenleri yönünden ELISA ile incelemişler ve ishalleri buzağının %19'unda BRV, %1'inde ise BCV açısından pozitiflik belirlemişlerdir. Gümüşova ve ark (76) Samsun ilinde ishalleri buzağının dışkılarını ELISA ile inceledikleri çalışmada, %41.17 oranında BRV antijeni ve %1 oranında ise BCV

antijeni saptadıklarını bildirmişlerdir. Çabalar ve ark (77) Van'da ishalleri 89 buzağıdan aldıkları dışkı örneklerinin 16 (%17,97)'sında PAGE yöntemi ile rotavirus ve 1 (%1,12)'inde ise ELISA ile coronavirus belirlemişlerdir. Al ve Balıkcı (18) tarafından, akut ishalleri 30 buzağının 9 (%30)'unda rotavirus, 4 (%13)'ünde coronavirus, 5 (%17)'inde *E.coli*, 2 (%6)'sinde mikse enfeksiyon ve 10 (%33)'unda ise diğer nedenlere bağlı ishal saptanmıştır. Aynı çalışmada (18), ishalleri buzağuların hiçbirinde *Cryptosporidium* tespit edilemediği bildirilmektedir. Altuğ ve ark. (13) yaptıkları çalışmada, neonatal ishalleri buzağuların % 64.7'sinde bir veya daha fazla enteropatojen tespit edildiğini ve enteropatojenlerin dağılımlarını ise; %21.56 *E. coli* K99, %1.96 *E. coli* K99 + *E. coli* CSA31A, %3.92 *E. coli* K99 + *Rotavirus*, %21.56 *Rotavirus*, %1.96 *Rotavirus* + *Cryptosporidium parvum*, %1.96 *Coronavirus*, %3.92 *Cryptosporidium parvum*, *Eimeria spp.* %5.88 ve %1.96 *Toxocara vitulorum* olarak belirlemişlerdir. Aynı çalışmada (13), buzağuların %7.84'inde mikse enfeksiyon tespit edilmiştir. Kaya ve Coşkun (78), Tokat ilinde 107 adet neonatal ishalleri buzağıdan aldıkları dışkılarda enfeksiyöz etkenlerin prevalansını belirlemek için immunokromatografik test kiti kullanmışlar ve analizler sonucunda 107 adet ishalleri buzağıdan 36'sında herhangi bir enteropatojenik ajana rastlamazken, 71'inde ise, bir ya da daha fazla enteropatojen tespit edilmiştir. Aynı çalışmada (78), %44,86 oranında rotavirus, %16,82 *Giardia*, %11,21 *Cryptosporidium*, %9,35 coronavirus ve %7,48 *E.coli* K-99 bulunduğu bildirilmiştir. Kozat ve Tuncay (22), Siirt ilinde 100 adet yenidoğan ishalleri buzağıda hızlı tanı testi kullanarak dışkı örneklerini etiyolojik açıdan incelemişler ve ishalleri buzağılarda %4 rotavirus, %5 rotavirus+*E. coli*, %6 *E. coli*, %12 rotavirus+*Cryptosporidium*, %10 *Cryptosporidium*, %4 rotavirus+*giardia* ve %7 *E. coli*+coronavirus tespit etmişlerdir.

Saklı (79) doktora çalışmasında, Konya ve Afyon illerindeki farklı süt sığırcılığı çiftliklerindeki ishalleri buzağılardan topladığı 96 adet dışkı örneğinin de hızlı tanı kiti ile 15 adet BRV ve 1 adet BCV pozitif tespit edilirken, RT-PCR tekniği ile 18 örnekte BRV ve 13 örnekte BCV pozitifliği saptanmıştır. Aynı çalışmada (79), RT-PCR ile yapılan incelemede 4 örnekte BRV ve BCV birlikte tespit edilmiştir. Aycan (24) yüksek lisans çalışmasında, Konya ilinde 106 adet ishalleri buzağıdan topladığı dışkı ve kan serum örneklerinde rotavirus antijen ve antikollarının varlığının tespiti amacıyla ELISA tekniğini kullanmış ve sonuçta gaita örneğinden 9 (%8.50)'unu rotavirus antijenleri yönünden pozitif olarak belirlerken, serumu örneğinden 90 (%84.90)'unda rotavirus antikolları yönünden pozitif olarak belirlemiştir. Mevcut çalışmada ise, Şanlıurfa ilinde bulunan küçük ve orta ölçekli aile işletmelerindeki

ishalli buzağılardan toplanan 94 adet dışkı örneği Ag ELISA kiti kullanılarak BRV enfeksiyonu yönünden virolojik olarak incelenmiştir. Ag ELISA tanı kiti ile incelenen ishaller dışkı örneklerinden 21 adedi (%22.34) pozitif olarak saptanmıştır. Örneklerden 73 adedi (%77.66) rotavirus antijeni yönünden negatif olarak belirlenmiştir. Örnekleme yapılan 7 işletmeden 6 (%85.71)'sında rotavirus yönünden pozitif buzağı olduğu tespit edilmiştir. Burgu ve ark. (21) ELISA ile %27.1, Gülyaz ve ark. (64)ELISA ile %27.1, Çabalar ve ark. (51) PAGE yöntemi ile %18.3, Duman ve Aycan (72) ELISA ile %8.5, Yılmaz (32) ELISA ile %8.92, Alkan (10) ELISA ile %71.1, Erdoğan ve ark. (75) ELISA ile %19, Gümüşova ve ark. (76) ELISA ile 41.17, Çabalar ve ark. (77) PAGE ile %17.97, Al ve Balıkçı (18) hızlı tanı kiti ile %30, Altuğ ve ark. (13) hızlı tanı kiti ile %27.45, Kaya ve Coşkun (78) hızlı tanı kiti ile %44.86, Kozat ve Tuncay (22) ise hızlı tanı testi ile %25 oranlarında BRV yönünden pozitiflik saptamışlardır. Farklı araştırmacıların farklı teknikler kullanarak tespit ettikleri sonuçlar ile mevcut çalışmamızda ELISA yöntemi ile belirlediğimiz 22.34'lik sonuç arasında uyumluluk / uyumsuzluk olduğu görülmektedir. Bunun muhtemel sebepleri arasında, kullanılan testlerin sensitivite ve spesifite açısından farklılık göstermesi ve virus saçılımının düşük olduğu dönemlerde örneklemenin yapılması düşünülebilir.

Şahna (53) neonatal rotavirus enfeksiyonlarının sık görüldüğü bir sığırcılık işletmesinde yürüttüğü doktora çalışmasında, erişkin sığırların doğum yaptıkları gün rotavirus saçtıkları, yeni doğan buzağuların annelerinden saçılan virus ile enfekte oldukları ve işletmedeki diğer yeni doğanlar için enfeksiyon kaynağı olduklarını ortaya koymuştur. Aynı çalışmada (53), doğum sonrası sığırların kolostrum ve süt ile yeni doğanlara aktardıkları maternal antikorların postnatal yaşamın ilk bir haftasında enfeksiyon oluşumunu ve daha sonraki zaman ise en azından klinik enfeksiyon gelişimini azalttığı belirlenmiştir. Alkan ve ark (69) yeni doğan buzağı ishallerine karşı ticari aşı ile aşılanan ve aşılanmayan annelerden doğan buzağılarda enfeksiyona maruz kalma oranlarının sırasıyla %30 ve %54.5 olduğunu tespit etmişlerdir. Al ve Balıkçı (18) çalışmalarında, IgG ve IgA düzeyleri yüksek olan ishalleri buzağılarda genellikle klinik belirtilerin diğerlerine göre daha hafif olduğunu ve yapılan tedavi sonucunda tekrar sağlıklarına kavuştuklarını bildirmektedir. Güngör ve Baştan (80), gebeliğin son 1/3'lük döneminde yapılan aşı uygulamalarının kolostrum ve buzağı kan serumundaki IgG seviyesini artırdığı sonucunu ortaya koymuşlar ve kolostrum antikor seviyesindeki artışın, buzağının kan serumundaki antikor seviyesindeki artışla büyük ölçüde ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Klinik olarak, BRV enfeksiyonunun bulguları spesifik değildir. Bu nedenle BRV enfeksiyonunun klinik belirtileri diğer gastro intestinal hastalıklara benzerlik göstermesinden dolayı, enfeksiyona neden olan etken/etkenlerin hızlı ve erken teşhisi çok önemlidir. BRV partiküllerinin dışkı ile organizmadan yoğun olarak dışarı saçılmaları genellikle kısa bir dönem içerisinde gerçekleşmesi teşhis yöntemi seçimini sınırlandıran başlıca faktördür. Kuşkusuz yukarıda verilen farklı araştırma sonuçlarında olduğu gibi moleküler yöntemlerin viral tanıda üstünlüğünü kabul etmemek mümkün değildir. Ancak, buzağuların ishal olgularında hızlı ve erken sonuç veren test yöntemlerinin kullanılması klinisyen veteriner hekimler için yararlı olacaktır. Çünkü, böyle enfeksiyonların çabuk teşhisi, etkilenen hayvanların tedavi şansını artırarak buzağı ölümlerini azaltacak ve işletmelerde oluşacak büyük ekonomik kayıpları önleyecektir. Günümüzde BRV, özellikle neonatal buzağılarda, enterik bir patojenik tehdit olarak varlığını sürdürmektedir.

6. SONUÇVE ÖNERİLER

- Bu tez çalışmasında, Şanlıurfa ilinde ishal semptomlu neonatal buzağılarda Ag ELISA tanı kiti kullanılarak rotavirus enfeksiyonunun varlığı ve önemi ortaya konulmuştur. Ülkemizde yeni doğanların ishal olgularının etiyojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda bildirilen oranlar ekonomik kayıpların küçümsenemeyecek kadar önemli olduğunu göstermektedir.
- BRV'nin epidemiyolojik açıdan özellikle neonatal buzağılarda, enterik bir patojenik tehdit olarak varlığını sürdürmesi, klinisyen veteriner hekimlerin ishale neden olan birçok enteropatojen içerisinde viral etkenlerin ayırımı yapabilmesi ve direnç oluşum mekanizmasına katkıda bulunan gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması açısından enfeksiyonun teşhisinin hızlı ve erken yapılması gerekliliğini önemli kılmaktadır.
- Neonatal buzağı ishallerine karşı etkili mücadele için aşılama yapılması, maternal antikorların kolostrum yoluyla verilmesi ve işletmelerde hijyenik şartların iyileştirilmesi amacıyla hayvan sahiplerinin bilinçlendirilmesi çok önemlidir.
- Ülkemizde kullanılan teşhis kitleri ve aşuların yurtdışından ithal edilmesi hem tanı etkinliğinde hem de aşuya bağlı immun yanıt etkinliğinde problemlere neden olması kaçınılmazdır. Yerli izolatlar kullanılarak bu yönde yapılacak araştırmalar ile yerli kit ve aşuların üretilebilmesi hastalıkla mücadelede oldukça önemli katkılar sağlayacağı kuşkusuzdur.

7. KAYNAKLAR

1. Ata A. Sütçü Sığırlarda Döl Verimi Ölçütlerinin Güncel Yorumu. MAKÜ Sağlık Bil Enst Derg 2013; 1(1): 30-41.
2. Çabalar M, Akça Y. Fertilité Problemlí İneklerde Enfeksiyöz Bovine Rhinotracheitis - Enfeksiyöz Pustuler Vulvovaginitis (IBR-IPV) Virus İzolasyonu ve Seroepidemiyojisi. Ankara Üniv Vet Fak Derg 1994; 41: 337-349.
3. Kaygısız F, Elmaz Ö, Ak M. Süt Sığırcılığında Döl Verimi Kayıplarının İşletme Gelirine Etkisi. Erciyes Üniv Vet Fak Derg 2008; 5(1): 5-10.
4. Erdoğan HM, Ünver A, Çitil M, Güneş V, Arslan MÖ, Tuzcu M, Gökce İH. Dairy Farming in Kars District, Turkey: III. Neonatal Calf Health. Turk. J Vet Anim Sci 2009; 33(3): 185-192.
5. Lorenz I, Fagan J, More SJ. Calf Health From Birth to Weaning. II. Management of Diarrhoea in pre-weaned Calves. Irish Veterinary Journal 2011; 64 (9): 1-6.
6. Uetake K. Newborn Calf Welfare: A Review Focusing on Mortality Rates. Animal Science Journal 2013; 84: 101–105.
7. Yeşilbağ K, Çabalar M. Viroloji, (Editör: Yeşilbağ K.) 3. Baskı, Anadolu Üniversitesi Yayınları (ISBN-978-975-06-1013-4), Yayın No: 2339, Eskişehir, 2016; 158-179.
8. Akyüz E, Naseri A, Erkılıç EE, Makav M, Uzlu E, Kırmızıgül AH, Gökce G. Neonatal Buzağı İshalleri ve Sepsis. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2017; 10 (2): 181-191
9. Cho YI, Yoon KJ. An Overview of Calf Diarrhea Infectious Etiology, Diagnosis, and Intervention. J Vet Sci 2014; 15(1): 1-17.
10. Güneş V. Buzağı Solunum Sistemi Hastalıkları. Lalahan Hay Araşt Enst Derg 2018; 58: 35-40.
11. MacLachlan NJ, Dubovi EJ. *Reoviridae*, In. Fenner's Veterinary Virology, Fifth Edition, Academic Press, Elsevier Inc., USA. 2017: 299-317.
12. Muktar Y, Mamo G, Tesfaye B, Belina D. A Review on Major Bacterial Causes of Calf Diarrhea and its Diagnostic Methods. J Vet Med Anim Health 2015; 7(5) :173-185.

13. Altuğ N, Yüksek N, Özkan C, Keleş İ, Başbuğan Y, Ağaoğlu ZT, Kaya A, Akgül Y. Neonatal Buzağı İshallerinin İmmunokromotografik Test Kitleri ile Hızlı Etiyolojik Teşhisi. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi 2013; 24 (3):123-128.
14. Gökçe G. Buzağı İshallerinde Etiyoloji, Patogenezis ve Tedavi Seçenekleri. Kafkas Üniv Vet Fak Derg 1995; 1(1-2): 98-102.
15. Çabalar M. Güvercin, Kedi ve Buzağılarda Tespit Edilen Rotavirusların Elektroforetipleri. 18. Ulusal Biyoloji Kongresi, (s. 247), 26-30 Haziran 2006; Kuşadası-Aydın.
16. Çaycı YT, Yılmaz G, Birinci A. Akut Gastroenterit Vakalarında Rotavirus ve Adenovirus Sıklığının Araştırılması. Pamukkale Tıp Derg 2017; (1): 61-65.
17. Timurkan MÖ. Farklı Hayvan Türlerinde Saptanan Rotavirusların VP4, VP6, VP7 ve NSP4 Gen Bölgelerinin Moleküler Karakterizasyonu. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 2012.
18. Al M, Balıkcı E. Neonatal İshalli Buzağılarda Rotavirus, Coronavirus, *E. coli* K99 ve *Cryptosporidium parvum*'un Hızlı Test Kitleri ile Teşhisi ve Enteropatojen ile Maternal İmmünite İlişkisi. F Ü Sağ Bil Vet Derg 2012; 26 (2): 73-78.
19. Alkan F, Gülyaz V, Timurkan MÖ, İyisan S, Özdemir S, Turan N, Buonavoglia C, Martella VA. Large Outbreak of Enteritis in Goat Flocks in Marmara, Turkey, by G8P[1] group A rotaviruses. Arch Virol 2012; 157:1183-1187.
20. Aslan S, Çabalar M. Evcil Güvercinlerde Rotavirusların Polyacrylamide Gel Electrophoresis (PAGE) Tekniği ile Tanısı ve Karakterizasyonu. YYÜ Sağlık Bil Derg 2006; 9 (1): 107-115.
21. Burgu İ, Akça Y, Alkan F, Özkul A, Karaoglu T. Yenidoğan İshalli Buzağılarda Rotavirusların Elektron Mikroskopi (EM), Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ve Polyacrylamide Gel Electrophoresis (PAGE) Teknikleri ile Çabuk Teşhisi ve Antijenik Karakterizasyonu. Ankara Üniv Vet Fak Derg 1995; 42: 491-499.
22. Kozat S, Tuncay İ. Prevalance of Rotavirus, Coronavirus, *Cryptosporidium spp.*, *Escherichia coli* K 99, and Giardia Lamblia Pathogens in Neonatal Calves with Diarrheic in Siirt Region. Van Vet J 2018; 29 (1): 17-22.
23. Alkan F, Dağalp SB, Oğuzoğlu Ç, Yeşilbaş K. Rotavirus Enfeksiyonunun Epidemiyolojisinde Erişkin Sığırların Rolü. Ankara Üniv Vet Fak Derg 1999; 46: 85-92.

24. Aycan AE. İshalli Buzağlarda Rotavirüs Enfeksiyonlarının Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ile Saptanması. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya, 2006.
25. Burgu İ, Akça Y. Sığırların Rotavirus Antikorlarının Dağılımı Üzerine Çalışmalar. Ankara Üniv Vet Fak Derg 1983; 30: 35-44.
26. Çabalar M. Van Yöresindeki Bazı Süt Sığırcılığı İşletmelerinde Rotavirus Enfeksiyonunun Serolojik Araştırılması. YYÜ Vet Fak Derg 2004; 15 (1-2): 33-35.
27. Yazıcı Z. Buzağlarda Rotavirus Enfeksiyonlarının Seroepidemiolojisi ve ELISA Testi ile Rotavirus Antijenlerinin İdentifikasyonu. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 1992.
28. Alkan F, Timurkan MÖ, Karayel İ. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde İshalli Buzağlarda Grup A Rotavirus Tespiti ve Moleküler Karakterizasyonu. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2015; 21(1): 127-130.
29. Alkan F, Timurkan MÖ, Karayel İ. Rotavirus diarrhea outbreaks in arabian thoroughbredfoals in a stud farm, Turkey. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2013; 19:141-145.
30. Çabalar M. Van Kedilerinde Rotavirusların ELISA ve PAGE Tekniği ile Araştırılması. 5. Ulusal Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi, (s. 102-103), 24-26 Eylül 2002; Konya.
31. Özkul A, Yeşilbağ K, Karaoğlu T, Burgu İ. Electrophoretotypes of Bovine Rotaviruses Detected in Turkey. Turk J Vet Anim Sci 2002; 26: 359-362.
32. Yılmaz V. Investigation of Rotavirus Infection in Calves with Diarrhea in Northeast Turkey. Animal and Veterinary Sciences 2016; 4(1): 1-4.
33. ICTV (2018). Virus taxonomy: The International Committee on Taxonomy of Viruses, Available at: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
34. AsadiAH, Baghinezhad M, Asadi H. Neonatal Calf Diarrhea Induced by Rotavirus and Coronavirus: A Review. International Journal of Biosciences. 2015; 6(2): 230-236.
35. Chauhan RS, Dhama K, Mahendran M. Pathobiology of Rotaviral Diarrhea in Calves and its Diagnosis and Control: A Review. J Immunol Immunopathol. 2008; 10(1): 1-13.
36. Desselberger U, Manktelow E, Li W, Cheung W, Iturriza-Gomara M, Gray J. Rotaviruses and Rotavirus Vaccines. British Medical Bulletin 2009; 90: 37-51.

37. Dhama K, Chauhan RS, Mahendran M, Malik SVS. Rotavirus Diarrhea in Bovines and Other Domestic Animals. *Vet Res Commun* 2009; 33: 1-23.
38. Desselberger U. Rotaviruses. *Virus Res* 2014; 190: 75-96.
39. Ghosh S, Kobayashi N. Exotic Rotaviruses in Animals and Rotaviruses in Exotic Animals. *Virus Dis* 2014; 25(2): 158-172.
40. Cunliffe NA, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI, Hart CA. The Lancet [online] 2002; 359: 640-641. URL: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2802%2907781-4>.
41. Hyser JM, Estes MK. Rotavirus Vaccines and Pathogenesis: 2008. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25(1): 36-43.
42. Şen İ, Güzelbektaş H, Yıldız R. Neonatal Buzağı İshalleri: Patofizyoloji, Epidemiyoloji, Klinik, Tedavi ve Korunma. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci* 2013; 4(1): 71-78.
43. Huq MI, Rahman ASMM, Al-sadiq A, Al-sahri A, Alim ARMA. Rotavirus as an important cause of diarrhoea in a hospital for children in Dammam, Saudi Arabia, *Ann Trop Pediatr* 1987; 7: 173-176.
44. Otağ F, Direkel Ş, Özgür D, Delialioğlu N, Aslan G, Emektaş G. Akut Gastroenteritisli Çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Antijenlerinin Hızlı İmmunokromatografik Yöntemle Araştırılması. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg* 2012; 5 (3): 18-23.
45. Al-Mafraji AMR. Detection of *E.coli* K99 and Rotavirus Antigens in Diarrheic and Healthy Buffalo of Babil Province, Iraq. *Al-Anbar J Vet Sci* 2014; 7 (1):17-21.
46. Al-Robaiee IA, Al-Farwachi MI. Prevalence of Rotaviral Infection in Diarrheic Neonatal Calves in Mosul City, Iraq. doi: 10.5455/vetworld.2013; 538-540.
47. Anh PH, Carrique-Mas JJ, Cuong NV, Hoa NT, Anh NL, Duy DT, Hien VB, Mya PVT, Rabaa MA, Farrar J, Baker S, Bryant JE. The Prevalence and Genetic Diversity of Group A Rotaviruses on Pig Farms in The Mekong Delta Region of Vietnam. *Veterinary Microbiology* 2014; 170: 258-265.

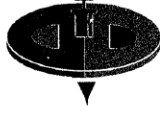
48. Langoni H, Linhares AC, Avila FA, Silva AV, Elias AO. Contribution to the study of Diarrhea Etiology in Neonatal Dairy Calves in Sao Paulo state, Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* 2004; 41: 313-319.
49. Tan MT, Gür S, Yıldırım Y, Özgünlük İ. Aydın Yöresinde Bovine Rotavirusun Enfeksiyonunun Seroprevalansı ve Spesifik Antikorların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı. *Bornova Vet Kont Arast Enst Derg* 2007; 29: 1-4.
50. Çabalar M, Boynukara B, Gülhan T, Ekin İH. Prevalence of Rotavirus, *Escherichia coli* K99 and O157:H7 in Healthy Dairy Cattle Herds in Van, Turkey. *Türk J Vet Anim Sci* 2001; 25: 191-196.
51. Çabalar M, Voyvoda H, Sekin S. Virological and Serological Examinations for Rotaviruses in Diarrhoeic Calves. *YYÜ Vet Fak Derg* 2000; 11(1): 18-21.
52. Gülyaz V, Hasöksüz M, Özkul A. Türkiye’de Yeni Doğan İshalli Buzağlarda İlk Rotavirüs İzolasyonu. *Pendik Vet Mikrobiyol Derg* 2005; 36(1-2): 3-6.
53. Şahna KC. Sığırlarda Rotavirus Enfeksiyonunun Epidemiyolojisinde Gebeliğin ve Maternal Antikorların Rolü, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2002.
54. Gökçe E, Ünver A, Erdoğan HM. İshalli Neonatal Kuzularda Enterik Patojenlerin Belirlenmesi. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* 2010; 16 (5): 717-722.
55. Mori Y, Sugiyama M, Takayama M, Atoji Y, Masegi T and Minamoto N. Avian-to-mammal transmission of an avian rotavirus: Analysis of its pathogenicity in a heterogous mouse model. *Virology* 2001; 288: 63-70.
56. Akkutay YZ, Alkan F. Rotavirus Enfeksiyonunun Moleküler Patogenezi. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2019; 16(1): 66-73.
57. Raming RF. Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus Infection. *Journal of Virology* 2004; 78: 10213-10220.
58. Yeşilbağ K. Genel Viroloji, 2. Baskı, Medyay Kitabevi (ISBN: 978-605-84434-6-4) Bursa, 2017.
59. Rakib TM, Barua SR, Siddiki A, Masuduzzaman M, Hossain MA, Chowdhury S. Histopathology in Bovine Rotavirus (Type A) Infected Calves and Its Confirmation by ELISA and RT-PCR. *Dairy and Vet Sci J* 2018; 6: 1-5.

60. Dhama K, Saminathan M, Karthik K, Tiwari R, Shabbir MZ, Kumar N, Malik YS, Singh RK. Avian Rotavirus Enteritis an Updated Review. *Veterinary Quarterly*, 2015; 35(3): 142-158.
61. Soltan MA, Tsai YL, Lee PYA, Tsai CF, Chang HFG, Wang HTT, Wilkes RP. Comparison of Electron Microscopy, ELISA, Real Time RT-PCR and insulated Isothermal RT-PCR for the Detection of Rotavirus Group A(RVA) in Feces of Different Animal Species. *Journal of Virological Methods* 2016; 235: 99-104.
62. Al-Yousif Y, Anderson J, Bergstrom CC, Bustamante A, Muenzenberger M, Austin K, Kapil S. Evaluation of A Latex Agglutination Kit (Virogen Rotatest) for Detection of Bovine Rotavirus in Fecal Samples. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8(3):496-498.
63. Beer M, Peenze I, Mendes C, Steele AD. Comparison of Electron Microscopy, Enzyme-linked Immunosorbent Assay and Latex Agglutination for the Detection of Bovine Rotavirus in Faeces. *Journal of the South African Veterinary Association* 1997; 68(3): 93-96.
64. Gülyaz V, Turan N, Özdemir S, Gülaçtı İ. Yenidoğan İshalli Buzağlarda Bovine Rotavirus İnfeksiyonunun Teşhisinde ELISA ve Virüs İzolasyon Metotlarının Karşılaştırılması. *Pendik Vet Mikrobiyol Derg* 2010; 37 (1): 11-17.
65. Murakami Y, Nishioka N, Hashiguchi Y, Kuniyasu C. Primary isolation of cytopathic bovine rotaviruses on fetal rhesus monkey kidney cells. *Vet Microbiol* 1983; 8: 135-139.
66. Kaya E, Akata I, Bakırcı S, Dereli D, Küçükguven E, Yılmaz İ. İmmünokromatografik kart testlerin çalışma prensibi ve üretim teknikleri. *Düzce Medical Journal*, 2014; 16(3): 45-53.
67. Das S, Medhi M, Khaound M, Doley P, Islam M, Borah DP. Detection of Group A Rotavirus Infection in Diarrhoeic Calves by Electrophoretotyping and Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction. *Journal of Entomology and Zoology Studies* 2018; 6(3): 1071-1075.
68. Başoğlu A, Çamkerten I, Sevinç M. Serum Immunoglobulin Concentration in Diarrheic Calves and Their Measurement by Single Radial Immunodiffusion. *Isr J Vet Med* 1999; 54 (1): 1-4.
69. Alkan F, Burgu İ, Şahna KC, Çokçalışkan C. Yeni Doğan Buzağı İshallerine Karşı Ticari Aşı ile Aşıl原因an Sığırlardan Doğan Yavrualarda Pasif Bağışıklık Düzeyi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 2004; 51: 47-53.

70. Kaya A, Akgül Y, Boynukara B, Çabalar M. Neonatal Buzağı İshallerinde Etiyolojik Faktörler ve Florfenikol'ün Terapötik Etkinliğinin Araştırılması. Bültendif Veteriner Bülten 2003; 20: 6-12.
71. Alkan F, Pulat H, Burgu İ, Yazıcı Z. Ters (Reverse) Pasif Hemaglutinasyon (RPHA) Testi ile İshalli Buzağuların Gaitalarında Rotavirusların Tespiti. Ankra Üniv Vet Fak Derg 1992; 39 (1-2):238-246.
72. Duman R, Aycan AE. Prevalence of Rotavirus Infections in Calves With Diarrhea in Konya Region. Journal of Animal and Veterinary Advances 2010; 9 (1): 136-138.
73. Tokgöz BS, Özdemir R, Turut N, Mirioğlu M, İnce H, Mahanoğlu B, Yoldaş A, Tuzcu N. Adana Bölgesinde Görülen Neonatal Buzağı Enfeksiyonlarının Morbidite ve Mortalite ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. AVKAE Derg 2013; 3(1): 7-14.
74. Alkan F. Buzağı İshallerinde Rotavirus ve Coronavirusların Rolü. Ankara Üniv Vet Fak Derg 1998; 45: 29-37.
75. Erdoğan HM, Ünver A, Güneş V, Çitil M. Frequency of Rotavirus and Coronavirus in Neonatal Calves in Kars District. Kafkas Üniv Vet Fak Derg 2003; 9(1): 65-68.
76. Gümüsova SO, Yazıcı Z, Albayrak H, Meral Y. Rotavirus and Coronavirus Prevalence in Healthy Calves and Calves With Diarrhoea. Medycyna Wet 2007; 63 (1): 62-64.
77. Çabalar M, Kaya A, Arslan S. Yeni Doğan Buzağuların İshal Olgularında Rotavirus ve Coronavirus Araştırılması. Vet Bil Derg 2007; 23 (3-4): 103 -106.
78. Kaya U, Coşkun A. Tokat Bölgesindeki Neonatal Buzağı İshallerinin Etiyolojisinin Belirlenmesi. Manas J Agr Vet Life Sci 2018; 8(1): 75-80.
79. Saklı GU. İshalli Buzağı Dışkılarında Sığır Coronavirus ve Sığır Rotavirusunun Hızlı Tanı Kiti ve RT-PCR ile Araştırılması. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi, Konya, 2017.
80. Güngör Ö, Baştan A. Gebe İneklerde Uygulanan Aşıların Kolostrum ve Buzağıda IgG Konsantrasyonu Üzerine Etkileri. Ankara. Üniv Vet Fak Derg 2004; 51: 7-1 1.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Kararı



Dollvet
Veteriner Aşıları / Veterinary Vaccine

Sayı : 2016/22

Konu : Yerel Etik Kurul Kararı

10/06/2016

DOLLVET A.Ş.
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(DOLLVET-HADYEK)

Sayın: Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR

03.06.2016 tarihinde kurulumuza yapmış olduğunuz “ Şanlıurfa İlinde Buzağuların İshal Olgularında Rotavirusların Araştırılması ” isimli HÜBAK projenizde yapacağınız hayvan denemeleri kurulumuza taahhülle bulunduğunuz çerçeve dâhilinde olması şartı ile uygun bulunmuştur.

Dr. Hüseyin ZENGİN
Sorumlu Yönetici

Ek:

- Karar onayı

Dollvet Veteriner Aşı İlaç Biyolojik Madde Üretim Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Tel: +90 414 3691133 • Fax: +90 414 3691662 • Gsm: +90 533 6900 26 • 1. Organize Sanayi Bölgesi 8. Cad. No: 3 ŞANLIURFA

Ticaret Sicil No: 6776/9048 • Mersis: 0 3100 3407 6700 012

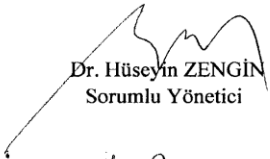
www.dollvet.com.tr • dollvet@dollvet.com.tr

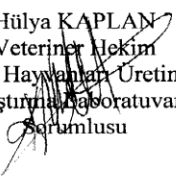
DOLLVET A.Ş.
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (DOLLVET-HADYEK)

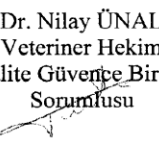
Karar No : 2016/22
Konu : Yerel Etik Kurul Kararı

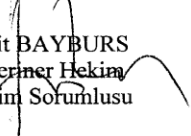
03.06.2016 tarihinde kurulumuza yapmış olduğunuz “ Şanlıurfa İlinde Buzağuların İshal Olgularında Rotavirusların Araştırılması ” isimli HÜBAK projenizde yapacağımız hayvan denemeleri kurulumuza taahhülle bulunduğunuz çerçevede dâhilinde olması şartı ile uygun bulunmuştur.

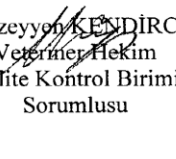
Yapılan başvuru formunun incelenmesi sonucu çalışmanın uygun olduğu görüşüne oy birliğince karar verilmiştir.

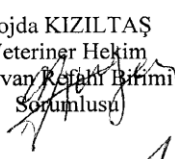

Dr. Hüseyin ZENGİN
Sorumlu Yönetici

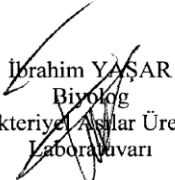

Hülya KAPLAN
Veteriner Hekim
Deney Hayvanları Üretim ve
Araştırma Laboratuvarı
Sorumlusu

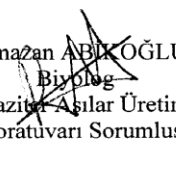

Dr. Nilay ÜNAL
Veteriner Hekim
Kalite Güvence Birimi
Sorumlusu

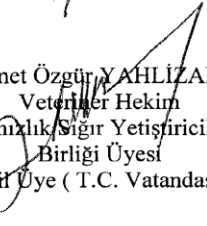

Cahit BAYBURS
Veteriner Hekim
Üretim Sorumlusu

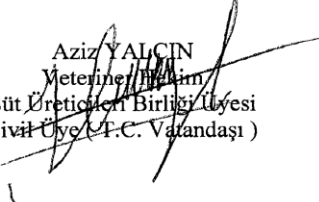

Müzeyyen KENDİRCİ
Veteriner Hekim
Kalite Kontrol Birimi
Sorumlusu


Rojda KIZILTAŞ
Veteriner Hekim
Hayvan Refahı Birimi
Sorumlusu


İbrahim YAŞAR
Biyolog
Bakteriyel Aşılarda Üretim
Laboratuvarı


Ramazan ABLIKOĞLU
Biyolog
Paraziter Aşılarda Üretim
Laboratuvarı Sorumlusu


Ahmet Özgür YAHLIZADE
Veteriner Hekim
Damızlık Sığır Yetiştiricileri
Birliği Üyesi
Sivil Üye (T.C. Vatandaşı)


Aziz YALÇIN
Veteriner Hekim
Süt Üreticileri Birliği Üyesi
Sivil Üye (T.C. Vatandaşı)

8.2. Orijinallik Raporu ve Beyan Belgesi



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

Numarası : 145334003
Adı, Soyadı : Abdullah ÇOBAN
Anabilim Dalı (Bölümü) : VİROLOJİ (VETERİNER)
Programı : Yüksek Lisans Doktora
Tezin Adı: Şanhurfa ilinde buzağuların ishal olgularında rotavirusların araştırılması

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans Tez çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam ...26.... sayfalık kısmına ilişkin, 24/05/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %9'dur.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından kabul edilen lisansüstü orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarım bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca, diplomamın iptal edilmesini kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 24/05/2019

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı-Soyadı:

Abdullah ÇOBAN

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 24/05/2019

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı:

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR

İmzası:

ŞANLIURFA İLİNDE BUZAĞILARIN İSHAL OLGULARINDA ROTAVİRUSLARIN ARAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

%**9**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**5**

YAYINLAR

%**4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

- 1** Submitted to Selçuk Üniversitesi %**3**
Öğrenci Ödevi
- 2** ALTUĞ, Nuri, YÜKSEK, Nazmi, ÖZKAN, Cumali, KELEŞ, İhsan, BAŞBUĞAN, Yıldray, AĞAOĞLU, Zahid Tefvik, KAYA, Abdullah and AKGÜL, Yakup. "Neonatal buzağı ishallerinin immunokromotografik test kitleri ile hızlı etiyolojik teşhisi", Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2013. %**1**
Yayın
- 3** www.ankara.edu.tr %**1**
İnternet Kaynağı
- 4** ÇABALAR, Mehmet. "Van yöresinde bazı süt sığırcılığı işletmelerinde rotavirus enfeksiyonunun serolojik araştırılması", Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2004. %**1**
Yayın
- 5** AL, Murat and BALIKÇI, Engin. "Neonatal ishalleri %**1**

buzaşılarda rotavirus, coronavirus, E. coli K99 ve Cryptosporidium parvum'un hızlı test kitleri ile teşhisi ve enteropatojen ile maternal immünite ilişkisi", Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri, 2012.

Yayın

6 viralzone.expasy.org <% 1
İnternet Kaynağı

7 www.egevet.com.tr <% 1
İnternet Kaynağı

8 www.icabb.eu <% 1
İnternet Kaynağı

9 www.fusabil.org <% 1
İnternet Kaynağı

10 ÇAVUŞ ALP, Sema and ALTIPARMAK, Saliha. "'Demokrat" hastalığa karşı Aşılar: Rotavirus aşılıarı", Türk Tabipleri Birliğı Yayın Organı, 2012.
Yayın

11 ALKAN, Feray, BURGU, İbrahim, ŞAHNA, Kezban, Can and ÇOKÇALIŞKAN, Can. "Yeni doğan buzağı ishallerine karşı ticari aşı ile aşılanan sığırlardan doğan yavrularda pasif bağışıklık düzeyi", TUBITAK, 2004.
Yayın

12 BURGU, İbrahim, AKÇA, Yılmaz, ALKAN,

— Feray, ÖZKUL, Aykut, KARAOĞLU, Taner, YEŞİLBAĞ, Kadir, OĞUZÖĞLU, T.Çiğdem, DAĞALP, Seval Bilge and TAN, M.Tolga. "Klinik olarak sağlıklı veya diyare semptomlu koyunlarda rotavirus enfeksiyonunun enzyme linked immunosorbent assay (Elisa) ve polyacrylamide gel electrophoresis (Page) teknikleri ile araştırılması", TUBITAK, 1999.
Yayın

<% 1

13 Submitted to Harran Üniversitesi
Öğrenci Ödevi

<% 1

14 HALTAŞ, Ahmet, ALKAN, Ahmet and KARABULUT, Mustafa. "METİN SINIFLANDIRMADA SEZGİSEL ARAMA ALGORİTMALARININ PERFORMANS ANALİZİ", Gazi Üniversitesi, 2015.
Yayın

<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografayı Çıkart

Kapat

T.C
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10267637
Yazar Adı / Soyadı	ABDULLAH ÇOBAN
T.C.Kimlik No	56386540142
Telefon	5425083522
E-Posta	az.coban1905@gmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	ŞANLIURFA İLİNDE BUZAĞILARIN İSHAL ÖLGULARINDA ROTAVİRUSLARIN ARAŞTIRILMASI
Tezin Tercümesi	INVESTIGATION OF ROTAVIRUSES IN DIARRHEA CASES OF CALVES IN ŞANLIURFA PROVINCE
Konu	Veteriner Hekimliği = Veterinary Medicine
Üniversite	Harran Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Viroloji Anabilim Dalı
Bilim Dalı	
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2019
Sayfa	51
Tez Danışmanları	PROF. DR. MEHMET ÇABALAR
Dizin Terimleri	Rotavirüs enfeksiyonları=Rotavirus infections
Önerilen Dizin Terimleri	Buzağı, ishal, rotavirus

11.07.2019

İmza: 