

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AFYONKARAHİSAR İLİ VE ÇEVRESİNDE
VİSNA-MAEDİ VİRUS ENFEKSİYONUNUN KLİNİK VE
SEROLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

Veteriner Hekim
Cankar ARIK

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Abuzer ACAR

Tez no: 2013-003

2013-AFYONKARAHİSAR

KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13.03.2013



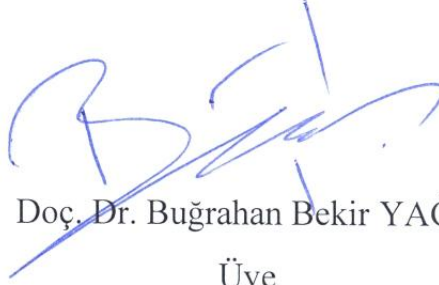
Doç. Dr. Abuzer ACAR

Üye



Doç. Dr. Sibel GÜR

Üye



Doç. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI

Üye

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi Öğrencisi Cankan ARIK'ın
“Afyonkarahisar İli ve Çevresinde Visna-Maedi Virus Enfeksiyonunun Klinik ve
Serolojik Olarak Araştırılması.” başlıklı tezi 15.03.2013 günü saat 11:00’da
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmenliğini’nin ilgili maddeleri uyarınca
değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Kağan ÜÇÖK

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Visna-Maedi virus enfeksiyonu koyun sürülerinde kötü prognoza sahiptir ülkemiz ekonomisi açısından oldukça önemlidir. Visna-maedi virus enfeksiyonunun identifikasyonu sayesinde bu enfeksiyonun kontrolü sağlanacaktır.

Bu tezin planlanması ve projelendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen başta danışman hocam Doç. Dr. Abuzer ACAR'a teşekkürlerimi sunuyorum. Aynı zamanda tezime katkılarından dolayı Doç. Dr. Sibel GÜR' e, Arş. Gör. Dr. Musa KORKMAZ' a, Vet. Hek. A. Buğra EBERLİKÖSE' ye, Vet. Hek. Atilla DOĞAN' a ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğrencileri Rıfat UÇAR, Utku MANİSALI, Ahmet DAYILAR, Emre ÇAĞLAYAN' a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	v
Çizelgeler	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tarihçe	2
1.2. Etiyoloji	3
1.3. Epizootoloji	6
1.4. Patoloji	7
1.5. Klinik Bulgular	9
1.6. Teşhis	10
1.7. İmmunoloji	11
1.7.1. Aşı	12
1.8. Kontrol ve Eradikasyon	12
1.9. Tezin Amacı	13
2. GEREÇ VE YÖNTEM	14
2.1. Gereç	14
2.1.1. Örneklenen Hayvanlar	14
2.2. Yöntem	15
2.2.1 Serum Örneklerinin Hazırlanması	15
2.2.2. Serolojik Test	15
2.2.3. İstatistiksel Analiz	16
3. BULGULAR	17
3.1. Serolojik Test (ELISA)	17
4. TARTIŞMA	19
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	24
ÖZET	25
SUMMARY	26
KAYNAKLAR	27
ÖZGEÇMİŞ	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGID	Agar Gel İmmunodiffusion Testi
BIV	Bovine İmmunodeficiency Virus
CAE	Coprine Arthritis Encephalitis
CPE	Cytopathologic Effect
CTP-ELİSA	Complex Trapping Blocking- Enzyme Linked İmmuno Sorbey Assay
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EBTr	Embriyonik Bovine Trachea
EIA	Equine İnfeksiyöz Anemia
EIA	Enzyme İmmuno Assay
FIV	Feline İmmunodeficiency Virus
HIV-1	Human İmmunodeficiency Virus- 1
HIV-2	Human İmmunodeficiency Virus- 2
I-ELİSA	İndirekt Enzyme Linkend İmmunosorbent Assay
Ig	İmmunglobulin
IgG1	İmmunglobulin G1
IgM	İmmunglobulin M
IIFT	İndirekt İmmunoflourescence
KDa	Kilo Dalton
KFT	Komplement Fikzasyon Testi
LV-IFN	Lentiviral İnterferon
LTR	Long Terminal Repeat
MHC	Major Histokompatibilite Kompleks
Mrna	Messenger Ribonükleik Asit
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
OD	Optik Donsite
OLV	Ovine Lenfivirus
OPP	Ovine Progressive Pneumonia
ORF	Open Reading Frame
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Ph	Potansiyel Hidrojen
RIA	Radio İmmunoassay
RNA	Ribonükleik Asit
Rtm	Rekombinant transmembran zar proteini
SCP	Sheep Choroid Plexus
SIV	Simian Immunodeficiency Virus
SPA	Sheep Pulmoner Adenomatosisin
VMV	Virus Maedi Vİrusu
mM	Milimol
μ M	Mikromol

ÇİZELGELER

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 1. Örneklenen hayvanlar ile VMV pozitifliklerin dağılımı	17
Çizelge 2. Klinik Bozukluk ile VMV pozitiflik arasındaki ilişki	18

1. GİRİŞ

Maedi-Visna (MV) koyunların yavaş, progressif bir multisistemik enfeksiyon hastalığıdır. Etken Maedi-Visna Virus (MVV) olup Retroviridae familyasının Lentivirus genusunda yer alır ve Caprine Arthritis Encephalitis Virus (CAEV) ile birlikte Small-Ruminant Lentivirus (SRLV) alt grubunda yer alır (Zanoni, 1998). Dünyanın önemli bölümünde yaygınlığa sahip olan bu enfeksiyonlar patogenez özellikleri açısından büyük benzerlikler gösterirler, yetişkin koyun ve keçilerde progressif seyirli ağırlık kaybı ile akciğer, meme bezi, eklem ve merkezi sinir sisteminde non-purulent kronik yangı gelişimi ile karakterize bozukluklara neden olurlar (Dawson, 1987; Cutlip ve ark., 1988).

Visna-Maedi Virus enfeksiyonu ilk kez İzlanda'da Maedi yani akciğer bozukluklarının baskın olduğu bir form halinde 1939 yılında tespit edilmiş olup uluslararası literatürlere 1952 yılında geçmiştir (Sigurdsson, 1954). Çok ciddi kayıpların olduğu bu salgında sinirsel bozukluklar da tespit edilmiştir (Sigurdsson, 1954; Petursson, 1994). Bu gün ise İzlanda'da bu enfeksiyon eradike durumdadır. Akciğer ve sinirsel bozuklukların başlangıçta ayrı ancak hastalığın terminal aşamasında birlikte görülen bu bozukluklara aynı virusun neden olduğu saptanmıştır (Stamp, 1980; Clements ve ark., 1994). Sigurdsson (1954-1964)'de pulmoner adenomatozis ve Scrapie gibi slow virus enfeksiyonları ile ilgili kriterler belirlemiştir. Bu enfeksiyon kriterleri ;

- Aylar yıllar süren, çok uzun latentlik dönemi
- Klinik bozukluklar ortaya çıktıktan sonra oldukça düzenli ilerleme gösteren ve genellikle ciddi hastalık veya ölümle son bulan sağlık problemleri
- Enfeksiyonun tek konakçı türünde, lezyonların bir organ veya doku sisteminde görülmesi

Monosit-lenfosit hücrelere affinitesi olan Lentiviruslar tipik bir Retviral enfeksiyon karakteristik özelliği olan konak hücre genomuna entegrasyon nedeniyle yaşam boyu devam eden (persiste) enfeksiyona neden olurlar (Narayan ve Cork, 1985). Virusun

ilk izolasyonu visna semtomları gösteren bir koyunun beyin dokusundan (Sigurdsson ve ark., 1960), Maedi ise pnömoni bulguları gösteren bir koyunun akciğer dokusundan izole edilmiştir (Sigurdsson ve Thormar, 1964).

1.1. Tarihçe

Enfeksiyon 1954'te ilk kez Sigurdsson tarafından tanımlandığında "slow enfeksiyon" olarak kategorize edildi. Tüm enfeksiyonlar içinde inkubasyonu bu kadar uzun olan nadirdir. Bulaşmanın ardından aylar, hatta yıllar boyu her hangi bir bozukluk göstermeksizin kalan ancak sonunda mutlaka semptomatik bir dönemin geliştiği ve sonrasında mutlaka ölümle son bulduğunu gözlemeyen araştırmacı, enfeksiyona İzlanda dilinde "purra maedi (kuru öksürük)" adını verdi. Hastalığın ülkeye Almanya'dan 1933'te damızlık olarak getirilen Karakul ırkı koyunlardan (bu ırk Avrupa'ya Afrika'dan genetik seleksiyonda kullanılmak üzere getirilmiştir) bulaştığı tespit edilmiştir. Aynı hayvanlarda pulmoner adenomatozis, paratüberküloz ve visna da tespit edilmiştir. Visna yine İzlanda dilinde "büzüşme, çekme" anlamına gelen bir kelime olup spinal kord kastedilerek verilen bir isimdir (Straub, 1970). Sonraki yıllarda yapılan izolasyon ve karakterizasyon çalışmaları sonucunda Visna ve Maedi'ye neden olan virusların aynı virusun farklı serotipleri olduğu belirlenmiştir. İzlanda'lı bilim adamlarının hastalığı tanımlamaları ve birçok temel özelliğinin ortaya çıkarmış olmaları nedeniyle, onları onore etmek amacıyla terminolojiye onların kullandıkları isimle geçmiştir ve tüm dünyada hastalığın adı bu şekilde kullanılmaktadır (Straub, 1970). Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde "ovine progressive pneumonia (OPP)" olarak kullanılmaktadır.

Hastalığın İzlanda'ya Karakul ırkı koyunlar vasıtasıyla bulaştığı belirlendikten sonra, bu ırkın hemen hemen hiç semptom göstermemeleri ancak ülkedeki yerli ırkların aşırı duyarlı oluşları ırklar arasında predispozisyon farklılıklarının olabileceği konusunda soruları gündeme getirmiştir.

Hastalık Almaya'da 1969'da Hollanda'dan ithal edilen Texel ırkı koyunlarda tespit edildi (Straub, 1970). Hollanda dilindeki adı "Zwoegerziekte", Fransızca'da ise "La Bouhite" idi. İngiltere'de hastalığın görülmesi 1970'lerde başlamış, yine Texel ırkı koyunlarla Fransa'dan taşınmıştır. Uyarılara rağmen İskoçya'ya Fransa ve Hollanda'dan aynı koyunlar alınmaya devam etmiş, birçok sürü enfekte hale geldikten sonra eradikasyona başlanmıştır. Feline immunodeficiency virus ile (Tompkins ve Tompkins, 2008). Human immunodeficiency viruslar (Carey ve Dalziel, 1993) SRLV grup ile yakın antijenik ilişkilidir. Enfeksiyon tüm dünyada yaygındır, Sacede İzlanda'da tüm ülkede 30 yıl süren bir eradikasyon çalışması sonucunda 1965'te eradike edilmiştir (Pétursson, 1994). Koyuncululuğun yoğun olarak yapıldığı Avustralya ve Yeni Zelanda'da ise enfeksiyon hiç bildirilmemiştir (Greenwood ve ark., 1995). Ülkemizde ilk kez varlığı 1975'ten beri bilinmektedir (Alibaşoğlu ve Arda, 1975).

1.2. Etiyoloji

Etken Retroviruslar familyasının Lentiviruslar alt grubuna dahildir (Perk ve ark., 1985; Narayan ve Clements, 1990; Kwang ve Torres, 1994). Bu grupta birçok hayvan türünü ve insanları etkileyen viruslar bulunmaktadır: Human Immunodeficiency Virus 1 ve 2 (HIV-1/2), Human T Lenfotropik Virus 1-2 (HTLV 1/2), Feline Immunodeficiency Virus (FIV), Simian Immunodeficiency Virus (SIV), Caprine Arthritis Encephalitis Virus (CAEV), Bovine Immunodeficiency Virus (BIV), Equine Infectious Anemia (EIA) Virus ile bulunmaktadır (Clements ve ark., 1988; Garey ve Dalziel, 1993; Clements ve ark., 1994).

Virusun temel biyolojik özellikleri diğer hayvan lentivirusları ve insan lentivirusu (HIV) ile son derece benzerdir ancak koyun hastalıklarında immun yetmezlik görülmemektedir (Petursson ve ark., 1989). Visna-Maedi virus tipik Retrovirus özelliklerine sahiptir. Pozitif tek iplikcikli ters dimer formunda olan RNA'dan oluşan genom diploiddir, her bir iplikcik fonksiyoneldir.

Visna-Maedi virusu (VMV) tipik bir retrovirus morfolojisine sahiptir (Harter ve Coppin, 1967). Ancak, glikoprotein yapısında küçük farklılıklar vardır (Haase ve Baringer, 1974). Virusun major komponenti (Virion'un %40'ı) yaklaşık 25-30.000 dalton büyüklüğünde tek bir protein olan p30'dur, ve kapsit üzerinde yer alır. Diğer bir önemli glikoprotein ise 135.000 dalton büyüklüğünde olan gp135 olup, zar üzerinde yer alır. Bu 2 protein immun difüzyon testlerinde presipitasyon hattını oluşturan yapılardır. Virusun zarı nöraminik asit içerir. Aslında virus hemaglutinasyon yapmamaktadır ancak influenza virusu ile hemaglutinasyon özelliği inhibe edilebilir. Virionun genişliği 100 nm'dir ve yaklaşık 30-40 nm'lik elektron yoğun nükleotit içerir. Virion, stoplazmik membrandan tomurcuklanarak ayrılır. Zarlıdır. Dolayısıyla etil eter, kloroform, formaldehit, etanol, fenol ve tripsin gibi maddelerle muamele edildiğinde virus enfeksiyositesini kaybeder. Stabilitesi -50 °C'de aylarca devam eder. Tekrarlayan dondurma ve çözmelere nispeten dayanıklıdır, +50 °C'de yaklaşık 10-15 dk içerisinde enfeksiyositesini %90 oranında kaybeder. +4 °C'de ise yaklaşık 4 ay kadar saklanabilir. Virusun pH stabilitesi 5.1 ile 10 arasındadır (Thormar, 1965).

Virus zarlı olup, morfolojik yapısı sferiktir (Coward ve ark., 1970). Etken ethyl eter, kloroform, ethanol, fenol, formaldehit ve tripsin ile inaktive edilebilmektedir. Virusun enfektivitesi %1 koyun serumu içeren vasat içersinde +4°C'de 4 ayda, 20°C'de 9 günde, 37°C'de 24-30 saatte, 50°C'de 10-15 dk'da ortadan kalkmaktadır. Enfektivitesi pH 5.1-10 arasında nispeten stabil olup, inaktivasyonu pH 4.2'nin altında oldukça hızlı olmaktadır. Etken çok sayıda türün eritrositleri ile muamele edilmiş, fakat hemaglutinasyon saptanmamıştır (Palsson, 1976). VMV Koyun Choroid Plexus, Embriyonik Bovine Trachea (EBTr), Koyun Akciğer, Testis ve Dalak hücre kültürlerinde üretilebilir (Starick ve ark., 1993).

Genom 60- 70 S'lik, pozitif polariteli tek iplikçikli RNA'dır. Virion içinde pozitif polariteli RNA genomun çift kopyası ile revers transkriptaz (RNA bağımlı DNA polimeraz), integras ve proteaz enzimlerini taşır (Blum ve ark., 1985; Clements ve ark., 1988).

Virusun 3 gen bölgesi; *gag*, *pol* ve *env*'dir; *env* geni eksternal ve transmembran glikoproteinlerini, *gag* viral RNA'ya bağlı olan viral proteinlerini, *pol* de, viral RNA'nın proviral DNA'ya reverztranskripsiyonu ile proviral DNA'nın konak genomuna integrasyonunu sağlayan enzimleri kodlamaktadır (Clements ve ark., 1988; Garey ve Dalziel, 1993).

Replikasyonda nükleokapsitin direk hücreye girmesinden hemen sonra soyunma gerçekleşir, enzimler ve nükleik asit serbest kalır. Pozitif iplikçikli viral genomun komplementer bir DNA iplikçığı reverz transkriptaz enzimi kullanılarak sentezlenir. Oluşan DNA iplikçığının de bir komplementeri yine aynı enzim sayesinde sentezlenir ve sonuç olarak tek iplikçikli RNA'dan helikal yapıda çift iplikçikli DNA molekülü oluşturulmuş olur. Daha sonra integras enzimi kullanılarak iplikçik her iki uçtan işaretlenir, nükleusta hücre genomuna entegre edilir. Bu noktadan sonra naif hücrelerde enfeksiyon devam etmez. Enfekte hücreler uyarıldıkları takdirde bölünmeye geçerler. Bu aşamada replikasyon için gereken enzimler nükleusta bulunur. Virusta bu enzimleri kullanarak replikasyonunu kaldığı yerden devam ettirir. Hücresel DNA bağımlı DNA-polimeraz enzimleri kullanılarak viral genom okunur ve stoplazmada protein ürüne dönüştürülür. Oluşan proteinler kompleks moleküller olup fonksiyonel proteinlere dönüştürülebilmek için viral bir enzim olan proteaz enzimi ile uygun yerlerden kesilerek fonksiyonel proteinlere dönüştürülürler. Olgunlaşmadan sonra virus hücre membranında tomurcuklanma aşamasında zarlanarak saçılır.

Koyunlardaki Visna-Maedi virus ile keçilerdeki Caprine Arthritis-Encephalitis virus antijenik olarak çok yakın viruslardır ve her ikisine birlikte Small Ruminant Lentivirusları (SRLV) denmektedir. Yakın zamanda yapılan filogenetik incelemeler sonucunda SRLV saha izolatları arasında heterojenite olduğu (Leroux ve ark., 1997) belirlenmiş olup izolatlar A-D arasında dört grupta sınıflandırılmıştır (Shah ve ark., 2004). A ve B gruplarının subtipleri bulunmaktadır. Grup A'da 7, B'de 2 subtip tespit edilmiştir. A1 ve A2 ise sadece koyunlarda tespit edilmiş olup A5 ve A7 ile

grup C ve D sadece keçilerden izole edilmiştir. Bunların dışındaki subtipler A3, A4, A6, B1 ve B2 ise hem koyun hem de keçilerden izole edilmiştir. Koyun ve keçiler arasında saha şartlarında karşılıklı bulaşma A4 ve B1 suşları için gösterilmiştir (Shah ve ark., 2004; Pisoni ve ark., 2007).

1.3. Epizootiyoloji

VMV enfeksiyonu sadece koyunlarda bulunur. VMV ile CAEV'in keçi ve koyunlarda karşılıklı bulaşması ile ilgili olumlu yada olumsuz bildirimler bulunmaktadır (Banks ve ark., 1983). Son yıllarda saha izolatların incelenmesinde bu türlerde belirlenen tip ve suptipler durumu net olarak ortaya koymuştur (Shah ve ark., 2004). Deneysel çalışmalarda küçük laboratuvar hayvanları enfekte edilememiştir. İnsanlarda laboratuvar kaynaklı enfeksiyon da tespit edilememiştir. Hayvanın bilinen bir konağı yada vektörü bulunmamaktadır. Hastalığın pulmoner formu birçok ülkede farklı isimlerle adlandırılır. ABD'de Lungers veya Ovine Progressive Pnomonia, Hollanda 'da Zwoegerziekte, Güney Afrika'da Graaf-Reinet, Fransa'da La Bouhite olarak adlandırılır. Dünyanın birçok ülkesinde görülmektedir. Bunlardan bazıları; Almanya, Belçika, İspanya, İtalya, Macaristan, Bulgaristan, Yunanistan, İsrail, Rusya, Kenya, Danimarka, Norveç, İsveç, İngiltere, Kanada, Peru, Fas, Hindistan. Avrupa'da hastalığın görülmesi 1930'lara dayanmaktadır. Afrika kökenli karakul ırkı koyunların 1933'te Almanya'dan İzlanda'ya taşınmasıyla hastalık bölgedeki lokal koyun ırklarına bulaşmış, son derece duyarlı olan bu ırklarda hastalık önemli ölçüde kayıplara neden olmuştur. Yıllık %30'lara varan kayıplar görülmüştür. Enfeksiyonda genellikle Maedi ile ilgili bozukluklar daha önce ortaya çıkmaktadır, birçok ülkede de sinirsel bozukluklar açık olarak görülmese de akciğer bozukluğu olan koyunların otopsilerinde beyinde lezyonlar olduğu da saptanmıştır (Ressang ve ark., 1966). Bulaşma temelde lökosit transferi ile olur. Yine benzer bir hastalık olan lökozyda en önemli bulaşma yolu iatrojenik bulaşma olsa da koyunlarda süt ile intensif yetiştiricilik nedeniyle direk bulaşmalar daha önemlidir (Bernadina ve Franken, 1985). Damlacık enfeksiyonu önemli bir bulaşma yoludur (Dawson, 1984; Dohoo ve

ark., 1987; Pétursson, 1994; Leginagoikoa ve ark., 2006). Yaşlı koyunlarda seroprevalans daha yüksek çıkmaktadır (Bermejillo ve ark., 1996). İatrojenik yolla bulaşma özellikle iğneler ve operatif müdahaleler sırasında kontamine malzemelerle virusun transferi kolaylıkla gerçekleşir (Fenner ve ark.,1993). Venereal bulaşma tartışmalıdır (Dawson, 1987) ancak koçların negatif olmaları gerektiği savunulmaktadır.

Bulaşmalar genellikle sürüye yeni katılan enfekte hayvanlar ile olmaktadır. Bu noktada özellikle yurtdışından getirilen hayvanlar birçok ülkede büyük sorun yaratmıştır. Koyun ticaretinde hayvanların bu enfeksiyon açısından test edilmesi önemlidir. Sürüye enfeksiyon bulaştıktan sonra hastalığın uzun inkubasyon süresi nedeniyle klinik bozukluk gösteren hayvanların görülmesi arasında genellikle yıllar bulunmaktadır. Kesim yaşının erken olduğu sürülerde klinik bozukluk ortaya çıkmadan hayvanlar ekonomik ömürlerini tamamlamaktadırlar, dolayısıyla bir sürüde klinik bozukluk gösteren hayvanların sayısı çok az olsa da sürü serolojik olarak tarandığında pozitifliğin oldukça yüksek olduğu görülmektedir.

1.4. Patoloji

SRLV'nin hücre tropizmi başlıca monosit makrofaj ile dendritik hücrelerdir (Anderson ve ark., 1983; Gendelman ve ark., 1986; Ryan S. ve ark., 2000). Ancak birçok hücre tipi enfekte olabilir. Diğer hedef hücre grupları arasında en önemlilerinden biri meme bezi epitelyal hücreleri olup önemli oranda virüs saçılımı meydana gelir ve bu şekilde yavrularına enfeksiyonu rahatlıkla bulaştırabilirler (Lerondelle ve ark., 1999). Patogeneizde önemli hücre gruplarından biri de MSS'teki endotelyal hücreler ile mikrogial hücreleridir (Georgsson ve ark., 1989). Sürü içerisindeki en önemli bulaşma yolları süt, kolostrum, solunum sekresyonlarıdır (direk kontakt veya damlaların inhale edilmesi) (McNeilly ve ark., 2008; Niesalla ve ark., 2008). Genel olarak virusun mukozal yüzeylere temas etmesi bulaşma için yeterlidir. Bulaşmanın ardından enfekte dendritik hücreler lenf nodullerine göç eder,

burada makrofajlara yerleşen virus lenf nodullerinden ayrılarak sistemik hale geçerler ve generalize enfeksiyona neden olurlar (Ryan ve ark., 2000; Georgsson ve ark., 1989; McNeilly ve ark., 2008). Enfekte makrofajlar kemik iliğine de giderek burada miyeloit kök hücreler ile (Gendelman ve ark., 1986) stroma hücrelerini (Grossi ve ark., 2005) enfekte ederler, sonuç olarak kemik iliği, kök ve öncü hücrelerde enfeksiyona neden olurlar. Bu mekanizmayla devamlı olarak virus üretimi gerçekleşir ve yaşam boyu devam eden enfeksiyon şekillenir. VMV'nin tam olarak hangi hücre reseptörlerine bağlandıkları bilinmemektedir ancak birçok türde farklı hücre tiplerine bağlanabilirler (Lyll ve ark., 2000; Hötzel ve Cheevers, 2002). İnkubasyon döneminde kandaki enfekte hücre seviyesi düşüktür ve plazma ve dokularda nadiren serbest virion bulunur (Pisoni ve ark., 2007). SRLV viruslarının hücreden hücreye yayılması diğer lentivirusların patogenezi ile farklılık gösterir. Viral replikasyona bağlı olarak gelişen immun yanıt kronik yangıya ve progresif ilerleyen hedef dokularda patojenik değişikliklere neden olur (Haase, 1986). SRLV'nin immunpatojenik etkisi sonucunda multisistemik yangısal bozukluklara neden olur. Lenfosit ve monositlerle dokulara taşındıktan sonra doku spesifik değişiklikler şekillenir. Sonuç olarak doku yapı ve fonksiyonları büyük oranda bozulur (Blacklaws ve Harkiss, 2010). Bu noktada yangının şiddeti; zaman, virusun suşu ile konakçının genetik yapısına bağlıdır. Belli ırkların enfeksiyona daha dirençli veya daha zayıf oldukları bilinmektedir (Thormar, 2005). Akciğerler, MSS, meme bezi ve eklemler virusun en önemli hedef noktalarıdır ancak kalp, böbrek ve karaciğer gibi dokular da ciddi şekilde etkilenir. İnterstisiyel pnömoni Maedi'nin temel bulgusu olup CD8+T hücrelerinin çoğunlukta olmasına bağlı olarak akciğerde kaslarda hiperplazi ve fibrozis gelişir. MSS'de meningoensefalitis, astrositozis, mikrogliozis ve sekonder demiyelinizasyon gelişir dolayısıyla Visna formundaki bozukluklar olan ataksi ve parazis gelişir, öncelikle arka ayaklar etkilenir. Enfekte koyunların büyük çoğunluğunda non suppuratif, induratif mastitis gelişir. Klinik seyirde nadiren doku hasarlarının varlığına rağmen klinik bozukluklarda gerileme izlenebilir (Van der Molen ve Houwers, 1987). Bunun nedeninin virusun etkilenen organlarla sınırlı kalarak immun yanıtın virusu sınırlı tutması düşünülmektedir. Lentiviruslarda mutasyon sıkça görülen bir oldu olup reverstranskripsiyon geninde sıklıkla gerçekleşir.

Mutant viruslar immün yanıtta daha rahat kaçınabildikleri için büyük olasılıkla hayatta kalırlar. Nötralizan antikörler ile CTL'den kaçabilen mutantlar olduğu zaman yıkılmama olasılıkları yüksektir (Lutley ve ark., 1983; Cheevers ve ark., 1999).

1.5.Klinik Bulgular

Sürülerde hastalık genellikle ilk olarak Maedi formu ile (akciğer bozuklukları) ortaya çıkar. Bozukluklar daha çok solunum yetmezliği ve hayvanların meraya çıktıklarında sürünün gerisinde kalmalarıyla ortaya çıkar. Solunum frekansı dinlenme zamanlarında bile normalin üstündedir. Başlangıçta öksürük ve burun akıntısı bulunmamaktadır. İleri dönemde nazal akıntılar, kuru bir öksürük ile ağızdan soluma gözlenir. Vücut ısısı çoğunlukla normal sınırlar içersindedir (Watt ve ark., 1992). Uzun süreli kuru öksürük diğer akciğer enfeksiyonlarından ayırıcı olan önemli bir semptomdur. Etkilenen hayvanlarda ateş görülmez, iştah normaldir ancak düzenli bir zayıflama etkilenen tüm hayvanlarda görülür. İnkubasyon süresi her ne kadar 6-7 yıla kadar uzayabilse de bulaşma yaşı ne kadar düşükse inkubasyon da o kadar kısadır. Prognoz genellikle şu şekilde devam eder; kondüsyon kaybı, solunum frekansına 120'kadar artış, kan hemoglobin seviyesi ile eritrosit sayısında da düşüşler gözlenir ancak lenfositoz vardır. Ortalama 8500 lökosit/mm³ olan değer 6000-12000 hücre/mm³'e kadar yükselir. Klinik bozukluklar başladıktan sonra ölüme kadar geçen süre birkaç aydan 1 yıldan fazla süreye kadar değişebilir. Hayvanın yaşı ne kadar küçükse klinik dönem de o kadar kısadır. Kuzulama ve laktasyonun yarattığı stres hastalığın klinik dönemini kısaltır. İmmün supresyona neden olan bütün faktörlerin varlığı da aynı etkiyi yapar. Maedi 2 yaşın üstündeki koyunlarda görülür, 3-4 yaş ortalama bir değer olarak kabul edilebilir (Palsson, 1976).

Visna, nörolojik bozukluklarla karakterizedir. Visna 2 yaşın altındaki hayvanlarda görülmez, direkt olarak MSS bozuklukları ile ortaya çıkar (Palsson, 1976). Koyunlar inkoordinasyon bulguları gösterirler, yürüyüşte hafif bir sallantı

görülür, daha çok arka ayaklarda güç kaybı ile birlikte ortaya çıkar. Tortikollis, yaygın olabilen kas titremeleri şekillenir. Ateş ve iştah normal olmasına rağmen zayıflama özellikle bu formda net bir şekilde izlenebilir. Yine ürinasyon ve defekasyon normaldir. Bir veya daha fazla tırnakta düşme nedeniyle hayvanlar sürünün gerisinde kalırlar. Normal beslenme olmasına rağmen kilo kaybı dikkat çekicidir. Arka ayaklarda yavaş ilerleyen bir parazitis önemli bir bulgu olup ön ayaklar genellikle etkilenmez. Baş bölgesinde ve ağız çevresi kaslarında hafif titremeler bazen de körlük görülebilir. Aylar veya yıllar süren klinik dönem kaçınılmaz olarak ölümle son bulur. Visna ve Maedi bozuklukları gösteren hayvanlar aynı sürüde bulunabilirler. Ancak dünyanın birçok ülkesinde Maedi bozuklukları baskındır. Visna genellikle hastalığın terminal evresinde görülür. Klinik dönem birkaç aydan bir yıla kadar değişebilir (Narayan ve Cork, 1985). İleri yaşlardaki koyunlarda 1 yılı geçen bir dönem boyunca klinik bozuklar devam edebilir. Oliver ve ark. (1981) ABD'deki bazı sürülerde yaygın artrit vakaları tespit etmişlerdir. Kronik mastitis de VMV enfeksiyonunda görülen bulgular arasındadır. Klinik bulguların Maedi'de en erken 3-4 yaşlarda, Visna'da ise 2 yaş civarında başladığını söylemek mümkündür (Dawson, 1982; Watt ve ark., 1992). İnkubasyonun uzun oluşu nedeniyle hayvanlar genellikle semptomlar gelişmeden önce ekonomik ömürlerini tamamlayarak kesime gönderilmektedirler. Bu nedenle laboratuvar incelemesinde bulunan pozitiflikler ile klinik bozukluk gösteren hayvanların sayıları arasında önemli ölçüde farklılık görülmektedir.

1.6. Teşhis

Visna-Maedi Virus enfeksiyonu persiste bir enfeksiyon olduğundan antikor yanıt bulaşmayı izleyen ilk haftalar hariç yaşam boyu belirlenebilir durumdadır. Kanda her zaman antijen tespiti başarılı şekilde yapılamadığından antikor aranması esastır. Kullanılan serolojik testler çeşitlidir. Duyarlı ve başarıyla kullanılacak testler şunlardır; Agar Gel Immun Diffusion Testi (AGID), Indirekt Immun Flourescence (IIFT), Complement Fixation Test (CFT), Indirekt Enzyme Linked Immunosorbent

Assay (I-ELISA) ve Virus Nötralizasyon test (Dawson ve ark., 1982; Hanel, 1991). CFT ile AGID testleri nisbeten daha duyarlıdır (De Boer ve ark., 1979). Özellikle AGID uzun süre tüm dünyada yaygın olarak kullanılmıştır ancak daha sonra geliştirilen I-ELISA'nın sensitivite ve spesifitesi daha yüksektir (Prager ve ark., 1997). Pratik ve kısa sürede sonuç alınabilmesi testin diğer avantajları arasındadır.

1.7. İmmunoloji

Etkilenen hayvanlarda serokonversiyon oluşur. Virus nötralizasyon test VMV spesifik antikor teşhisinde ilk kullanılan testlerden biridir. Deneysel çalışmalarda yararlı bir test olmasına rağmen zaman alan ve pahalı bir testtir, ayrıca antijenik varyasyonlar nedeniyle yanlış negatif sonuçlar da alınabilir. Deneysel enfeksiyonlarda nötralizan antikorlar genellikle bulaşmadan 2-3 ay sonra ortaya çıkar, birkaç hafta daha antikor titresi yükselir ancak sonra aylar yıllar boyu varlığını devam ettirir (Petursson ve ark., 1976). Komplament fikzasyon testi de antikor tespitinde kullanılabilir (Gudnadottir ve Palsson, 1967). Bu test ile bulaşmadan 3-4 hafta sonra ilk antikorlar tespit edilebilir. Antikor seviyesi standart bir seviyeye ulaştıktan sonra yıllar boyu aynı seviyede kalır. Bu test nötralizasyondan daha duyarlıdır (Gudnadottir ve Palsson, 1967). Hem nötralizan hem de komplamenti fikze eden antikorlar IgG1 af tipine aittir, ancak koyunlarda IgG1 molekülünün 2 farklı sup grubu vardır. Nötralizan antikorlar ile komplamenti fikze eden antikorlar ion-exchange kromatografi ile ayırt edilebilirler (Petursson ve ark., 1976). Glikoprotein antijeni ile kapsit antijeni agar-jel (Agar gel immuno-diffusion) testi ile tespit edilebilir (Cutlip ve ark., 1977). Deneysel çalışmalarda koyunların %90'ından fazlasında presipitasyon çizgisi oluşur, daha düşük bir oranda ise p30 antijeni nedeniyle ikinci bir hat da oluşabilir (Petursson ve ark., 1976). Semi purifiye virusla hazırlanan ELISA testleri iyi sonuç verirler (Houwers ve ark., 1983a). Enfeksiyonda hücrel yanıt da gelişir, ancak bu yanıt düzensizdir ve zaman içinde değişkenlik gösterir, ancak bu test teşhis amacıyla kullanılamaz (Petursson ve ark., 1990).

1.7.1. Aşı

SRLV için hastalığı önlemekle ilgili bir aşı hali hazırda bulunmamaktadır. Tam virus, attenüe virus ve subunit aşılardan birçok formu birçok adjuvant ile birlikte test edilmiştir ancak tam koruyuculuk şekillendirilememiştir (Petursson ve ark., 2005; Cheevers ve ark., 1994; de Andres ve ark., 2009; Niesalla ve ark., 2009). Lentiviruslar için kısmi olarak başarılı kabul edilebilecek 2 adet aşı bulunmaktadır, bunlardan biri Çin’de üretilen EIAV (Lin ve ark., 2011) ile diğeri de ABD’de üretilen inaktif FIV aşısıdır (Uhl ve ark., 2002). HIV için aşı üretim çabalarında karşılaşılan güçlükler diğer tüm lentiviruslar için de aynı şekilde geçerlidir. Lentivirusların immunojenik güçlerinin zayıf olduğu bilinmektedir dolayısıyla aşılama da tekrarlayan dozlar gerekmektedir. İkinci olarak hedef hücrelerdeki sınırlı ve latent enfeksiyon varlığı immun sistemin bu hücreleri tanımalarını ve temizlemesini engellemektedir. Aşı sonrası *env* geninde glikozilasyon yapıları değiştiğinden, oluşan antikorların hücre yüzeyine bağlanmasında sorunlar çıkmaktadır. Ayrıca aşılama sonrasında artan antikor yanıt nedeniyle patolojik değişikliklerde artış gelişebilmektedir. Gelişen mutasyonlar çeşitli varyantların sirkulasyona katılmasına neden olduğundan tüm suşlara karşı heterolog immun yanıt gelişimiyle sonuçlanmaktadır. Aşılama sonrası immun sistemin aktive olması da aktive hücrelerde artan virus replikasyonuna neden olmaktadır. Tüm bunlar tam tersine etkilenen hayvanlarda inkubasyonu kısaltabilmektedir (Nathanson ve ark., 1981).

1.8. Kontrol ve Eradikasyon

VMV’nin kontrolü persiste karakteri nedeniyle eradikasyona dayanmaktadır. Seropozitiflerin tespit edilip eradike edilmesi en geçerli yöntemdir. Bu radikal yöntemde Löykoz ve CAEV eradikasyonunda da olduğu gibi 6 aylık periyotlarla yapılacak tekrar testler gerekmektedir (Houwens ve ark., 1984; Brodie ve ark., 1994). Sürü içi bulaşmalarda kolostrum ve sütün önemi bulaşmada dikkat edilmesi gereken bir noktadır (De Boer ve ark., 1979). Bu nedenle yavruların durumu büyük önem arz

etmektedir. Yavrular mümkün ise negatif annelerin sütleriyle beslenmeli veya sütler pastörize edilerek yavrulara verilmelidir (Bernadina ve Franken, 1985; Dohoo ve ark., 1987; Rowe ve ark., 1992). Yavrulara ne tür bir önlem uygulanırsa uygulansın, 6 aylık olduklarında mutlaka test edilip pozitifler yine eradike edilmesi önemli bir gerekliliktir. Sığırlarda yavruların seronegatif annelerin sütleriyle beslenmesi eradikasyonda çok faydalı bir yöntem olsada koyunlarda yetiştirme şekli, koyunların içgüdüsel davranış özellikleri ile artaış işçilik maliyetleri nedeniyle pratik olarak uygulanabilir bir yöntem değildir. Koyun yetiştiriciliğinde bulaşmada risk olabilecek şartların ortadan kaldırılması veya azaltılması bir diğer yararlı yöntemdir. İntensif yetiştiricilik direkt bulaşma olasılığını arttırmaktadır. Merada besleme sırasında bu riskin önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir. Bir diğer yöntemde genetik direnç taşıdığı bilinen ırkların beslenmesine ağırlık vermek olabilir (Houwens ve ark., 1984; Wachendörfer ve ark., 1995).

İnsidensin azaltmasına yönelik uygulamalar sınırlı şekilde ekonomik kayıpları önleyebilir. Persiste karakterli enfeksiyonlarda kontrol uygulamaları tam olarak sonuç vermeyeceğinden radikal eradikasyon uygulamaları en çok tavsiye edilen yöntemdir. Saha şartlarında ülkemiz de de sorun olan çok önemli bir diğer nokta sürüye alınan damızlıkların özellikle negatif olmaları gerekmektedir, dikkat edilmeyen işletmelerde kısa sürede ciddi oranlarda insidens artışı gözlenmesi mümkündür (Houwens ve ark., 1983b). Ayrıca ülkeye ithal edilecek koyunlar konusunda hassasiyet göstermek ayrıca önem taşımaktadır.

1.9. Tezin Amacı

Bu çalışmada, Afyonkarahisar ilinde kronik sağlık problemleri olan koyun sürülerinde, özellikle kronik solunum sistemi bozuklukları olan özel işletmelerde Visna-Maedi enfeksiyonunun varlığı ve oranını araştırmak amaçlanmıştır. Bu amaçla hem klinik bozukların görüldüğü hem de görülmediği işletmelerde enfeksiyonun durumu incelenerek kronik bozukluklarla olan ilişkisinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

1. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Örneklenen Hayvanlar

Çalışmada Afyonkarahisar ilinde merkeze bağlı köyler ile Şuhut, Sultandağı, Emirdağ, Çobanlar, Sandıklı, İhsaniye ile İscehisar ilçelerindeki toplam 10 koyun sürüsünden kan örnekleri alındı. Tamamı 6 aylık ve daha büyük (5 yaşa kadar) olan hayvanların örneklediği çalışmada yetiştirme şekli gereği tamamı dişi koyun idi. Çizelge 1’de de görüldüğü gibi bu işletmelerin ilk 4’ünde özellikle yaklaşık son 1 yıl içinde aylar boyu devam eden prognozu orta şiddette olan kronik solunum sistemi problemleri görüldüğü bilgisi hem anamnezde hem de sürülerle ilgilenen, tedaviyi yürüten Veteriner Hekimlerin bilgisine başvurularak alındı, ek olarak örnekleme sırasında bu bulgular doğrulandı. Hayvanlarda kuru öksürük, düzenli zayıflama, sürekli burun akıntısı gibi semptomlar görüldü. Hayvanların ateş, nabız frekansı, beslenmeleri ve iştah durumları normal sınırlar içerisindeydi. Bu sürülerden 2 ve 3 nolu işletmelerde solunum sistemi hastalıklarının sağaltım prensipleri dorultusunda tedavi uygulanmış olmasına rağmen belirgin bir düzelmenin görülmediği bildirildi. Klinik bozuklukların tespit edildiği diğer 2 işletmede (1 ve 4 nolu işletmeler) yine benzer bulgular klinik olarak tespit edildi ancak bu sürülerde tedavi amaçlı herhangi bir uygulamanın yapılmadığı bildirildi.

Örneklemenin yapıldığı diğer 6 işletmede (5-10 nolu işletmeler) klinik olarak herhangi bir bozukluk bulunmadığı anamnez bilgileri ile klinik muayene bulgularında herhangi bir bozukluk tespit edilmedi. Bu işletmeler çalışmada kontrol amacıyla kullanıldı.

Toplam olarak klinik bozukluk gösteren sürülerden 166, sağlıklı sürülerden 128, toplamda ise 294 koyundan kan serum örnekleri elde edildi.

2.2. Yöntem

2.2.1. Serum Örneklerinin Hazırlanması

Silikonlu vakumlu tüplere alınan kan örnekleri alındığı gün soğuk zincir altında laboratuara ulaştırılarak 3000 rpm’de 10 dk. santrifüj edildi. Ayrılan serum kısımları steril stok tüplerine konuldu ve test edilinceye kadar -20°C’de saklandılar.

2.2.2. Serolojik Test

Elde edilen kan serum örneklerinde VMV spesifik antikorların tespiti için ticari olarak elde edilen indirekt Enzyme Linked Immunosorbent Assay (I-ELISA) kiti kullanıldı (IDEXX, USA). Viral antijen kaplı 96 gözlü polystyrene ELISA pleytlerinin tüm gözlerine sulandırma sıvısı olarak 190µl dilution buffer 4 konuldu. Pleytlerin A1 gözüne negatif kontrol serum, B1 ve C1 gözlerine pozitif kontrol serum, diğer gözlere ise test serumları 10’ar µl konulduktan sonra 37°C’de 1 saat inkubasyona bırakıldı. Süre sonunda hazırlanan yıkama solusyonuyla 3 kez yıkanan pleytlerin tüm gözlerine diğer bir tampon solusyon olan dilution buffer 1 ile 1/100 olacak şekilde sulandırılan konjugattan 100’er mikrolitre ilave edildi. Aynı inkubasyon şartlarında yarım saat tekrar inkubasyona bırakılan pleytler daha sonra yine 3 kez yıkandı ve tüm gözlere 100µl substrat (Relevation solution 2) konuldu. Oda ısısında 20dk bekleme süresinden sonra yine tüm gözlere 100µl stop solusyonu konularak reaksiyon durduruldu. Testin ardından pleytlerin optik dansite (OD) değerlerinin elde edilmesi için ELISA Reader’da 450nm’de okunmaları yapıldı ve elde edilen değerler prosedürde önerildiği şekilde aşağıdaki formül kullanılarak hesaplamalar yapıldı.

Test serum/Pozitif kontrol%=100×Test serum OD-Negatif Kontrol OD

Pozitif Kontrol OD-Negatif Kontrol OD

Sonuç olarak elde edilen yüzde eğerleri %110 ve altı ise test edilen serum negatif, %120 ve üzeri ise pozitif, %110 ile 120 aralığında ise şüpheli olarak değerlendirildi. şüpheli serumlar tekrar teste tabi tultularak ikinci kontrolleri yapıldı.

2.2.3. İstatiksel analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Windows yazılım tabanında SPSS 16.0 (Statistical Package For Social Sciences for Windows) programı kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. İstatiksel analiz için test verileri 4 grupta değerlendirilmiştir. Bu dört gruba ait veriler Ki-Kare testi ile değerlendirildi ve önemlilik derecesi $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

2. BULGULAR

3.

3.1. Serolojik Test (ELISA)

Elde edilen kan serum örneklerinin VMV açısından I-ELISA ile yapılan kontrolleri sonucunda toplam 10 işletmenin 5'inde %3.1 ile 14.8 aralığında değişen oranlarda VMV pozitiflik tespit edildi. Bu işletmelerden Çizelge 1'de de görüldüğü gibi kronik solunum sistemi problemleri olan ilk 4 adedinin 3'ünde %9 ile 14.8 arasında değişen değerlerde pozitiflik tespit edildi. Bunun dışında klinik olarak her hangi bir bozukluğun görülmediği 6 işletmenin ise 2'sinde enfeksiyon serolojik olarak tespit edildi. İhsaniye ilçesindeki bir sürüde %9.3 (3/32) ile Şuhut'ta %3.1 (1/17) oranları belirlendi. Diğer 4 sürüde ise (5, 7, 8, 9 nolu işletmeler) hem klinik olarak normaldi hem de test sonuçlarında tamamen negatif olarak bulundu. Toplamda ise 10 işletmenin 5'inde enfeksiyon varlığı tespit edildi ve toplam 294 örneğin 17'sinin (%5.7) VMV pozitif olduğu tespit edildi.

Çizelge 1. Örneklenen hayvanlar ile VMV pozitifliklerin dağılımı

Çiftlik No	Lokalizasyon	Klin. Bzk.*	Örnek No	VMV (+)	VMV (%)
1	Şuhut	+	66	6	9
2	Sultandağı	+	31	2	6.4
3	Emirdağ	+	27	4	14.8
4	Çobanlar	+	42	-	-
5	Sandıklı	-	21	-	-
6	İhsaniye	-	32	3	9.3
7	Sultandağı	-	13	-	-
8	Merkez	-	19	-	-
9	İscehisar	-	26	-	-
10	Şuhut	-	17	1	3.1
Toplam			294	16	5.4

*Klinik bozuklukların tespit edildiği sürüler

İlk grupta hem VMV ile ilişkili klinik bozuklukların tespit edildiği, hem de VMV spesifik antikor pozitiflik belirlenen sürüler (sürü no: 1, 2 ve 3) olup, bu grupta 124 hayvana ait veriler bulunmaktadır. İkinci grupta klinik olarak bozukluk gösteren ve VMV varlığı görülmeyen (4 nolu sürü) bulunmaktadır. Üçüncü grupta ise VMV ile ilişkili klinik bozukluk göstermeyen ve VMV negatif olan çiftlikler (5, 7, 8, 9), son grupta ise sağlıklı ancak VMV pozitiflik bulunan sürüler (6, 10) bulunmaktadır. Bu 4 gruba ait veriler Ki-Kare testi ile değerlendirilmiş olup değişkenler arasında 0.05 önemlilik düzeyinde ilişki bulunamamıştır ($\chi^2 = 2.365$, $p > 0.05$).

Çizelge 2. Klinik Bozukluk ile VMV pozitiflik arasındaki ilişki

Değişkenler			VMV (Ab+)		Ki-Kare	p
			Var	Yok		
Klinik Bozukluk	Var	Sayı (f)	12	154	2,365	0,124
		Klinikler arası (%)	7,2	92,8		
	Yok	Sayı (f)	4	124		
		Klinikler arası (%)	3,1	96,9		

Klinik bozukluk olanlarda VMV pozitifliğe rastlanma oranı %7.2 (12/166), rastlanmama oranı ise %92.8 (154/166) olarak bulundu. Benzer olarak klinik bozukluk olmayanlarda VMV pozitifliğe rastlanma oranı %3.1 (4/128), rastlanmama oranı da %96.9 (124/128) olarak belirlendi. Bu bulgulara göre VMV pozitiflik görülme sıklıklarının birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir.

4. TARTIŞMA

VMV koyun yetiştiriciliğinde ekonomik önemi olan hastalıklar arasındadır. Ekonomik kayıplara neden olan başlıca bozukluklar; dişilerde fertilite bozuklukları ile sütten kesim döneminde yavruların ve kesim zamanı geldiğinde yetişkinlerin vücut ağırlıklarının düşük oluşudur (Keen ve ark., 1996). Ayrıca hayvan hareketlerinin kısıtlanması ve uluslararası koyun ticaretinde meydana getirdiği yasaklar da diğer önemli sorunlar arasındadır. Yine bir diğer çok önemli konu da damızlık sürülerin hastalıktan ari olması zorunluluğudur, VMV'nin tamamen ari oluşu sürülere değer kazandırmaktadır. Kapalı sistem yetiştiricilikte aerosol bulaşmanın önemli ölçüde daha fazla olduğu (Pétursson, 1994; Leginagoikoa ve ark., 2006). Hastalık koyun yetiştiriciliğinin yoğun olarak yapıldığı Fransa, İtalya, Almanya, İngiltere, Hollanda, İrlanda, Belçika, Avusturya, ABD, Kanada gibi ülkelerin dışındaki ülkelerde de bildirilmiştir (Foglini ve ark., 1983; Pritchard ve ark., 1984; Schreuder ve ark., 1988; Simard ve Morley, 1991; Giangaspero ve ark., 2011; Perez ve ark., 2010).

Pérez ve ark., (2010) İspanya'da 554 koyun sürüsündeki 274.048 koyunu VMV yönünden serolojik incelemeye tabi tutmuşlar, 202 sürüde pozitiflerin eliminasyonu yoluyla kontrol-eradikasyon uygulamışlardır. Tüm sürülerde pozitifliğin belirlendiği ve hayvanların %52.8'inin pozitif olduğu tespit edilen çalışmada ciddi oranda insidens düşüşü gözlenmiş (<5%), bazı işletmelerde ise tamamen eradike edilmiştir. Yine aynı çalışmada sütten kesme yaşının düşürülmesi ile hayvanların açık alanda beslenmesi nedeniyle daha iyi ventilasyonun sağlanabilmesi gibi faktörlerin insidensi azaltan önemli faktörlerde olduğu bildirilmiştir.

Japonya'da Hokkaido, Iwate ve Aomori bölgelerinde AGID ve I-ELISA ile yapılan survey çalışmasında 267 örneğin 3'ünün (%1.12) pozitif olduğu her iki test ile de belirlenmiştir (Giangaspero ve ark., 2011). Araştırmacılar düşük enfeksiyon

oranlarının total eradikasyon açısında büyük avantaj olduğunu vurgulamışlardır. Aynı şartlar ülkemiz için de geçerlidir. Lago ve ark. (2012) İspanya’da 78 sürüdeki 15.155 koyunu I-ELISA ile kontrol etmişler ve %24.8 oranında pozitiflik belirmişlerdir.

İran’da Azizi ve ark. (2012) 1.000 koyun karkasını makroskopik olarak incelemişler, şüpheli olanları histopatolojik olarak ve moleküler seviyede yeniden incelemeye almışlardır. Toplam 50 şüpheli ve 10 normal akciğer teste tabi tutulmuş, makroskopik bozukluk belirlenen organların 11’inin pozitif olduğu PCR ile saptanmış, yine bu organlarda hiperplazi, perivasküler ve peribronşial infiltrasyonlar belirlemişlerdir. Normal görünümlü 10 organın 1’inin de pozitif olduğunu bildirmişlerdir.

Ülkemizde ilk kez 1975’te Alibaşoğlu ve Arda (1975) tarafından mezbahadan elde edilen koyun karkaslarında patolojik bulgulara dayanılarak tanımlanan enfeksiyon daha sonra birçok çalışmayla farklı bölgelerde bildirilmiştir. Erzurum’da 14 ayrı bölgeden alınan 198 koyun örneğinin 3 adedinde (% 1.5) VMV seropozitiflik tespit edildiği bildirilmiştir (Schreader ve ark., 1988). Farklı illerde yapılan çalışmalarda %1.2 ile %41.2 arasında değişen oranlar tespit edilmiştir (Tan ve Alkan, 2002; Yılmaz ve ark., 1998).

Albayrak ve ark. (2012) 58 adet Amasya Herik ile 525 adet Karayaka ırkı koyunda VMV enfeksiyonunun varlığını araştırmışlar, sırasıyla%69 ve %18.5 oranlarını tespit etmişlerdir. Pozitiflik oranları Samsun %19.4, Sinop %15.4, Ordu %25.8, Trabzon %26.7, Rize %36.7, Amasya %69 ve Tokat’ta %35 oranları tespit etmişler ancak Giresun ilinden elde ettikleri örneklerin tamamının negatif olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada ise kontrol edilen 10 koyun yetiştiriciliği işletmesinden 5’inde %5.7 oranında Visna-Maedi spesifik antikorlarının varlığı saptanmıştır. Bu oran

örneklenen populasyon dikkate alındığında Burgu ve ark.'nın (1990) çalışmasında bildirilen oranlar ile paralellik göstermektedir. Bu çalışmanın konusu temelde VMV enfeksiyonunun sahada sıkça görülen kronik solunum sistemi enfeksiyonlarıyla ilişki olup olmadığının incelenmesidir. Hastalık sürülerde beklendiği şekilde öncelikle Maedi formuyla başlamaktadır. Ateş ve iştah kaybı olmamasına rağmen düzenli zayıflama ile progressif gelişerek kronik tablo sergileyen öksürük, burun akıntısı gibi bozukluklar görülür. Bu tablo geliştiğinde sahada hekimler genellikle klasik solunum sistemi enfeksiyonu tedavisi uygulamaktadırlar ancak etiyojide VMV söz konusu ise prognoz genellikle etkilanmemektedir. Bu çalışmada örneklenen 10 sürünün 4'ünde yukarıda sayılan bozukluklar sürüde bazı hayvanlarda gözlenmiştir. Anamnez ve klinik muayene bulgularıyla doğrulanan veriler VMV pozitiflik ile birlikte değerlendirilmiştir. Çalışmada klinik bozuklukların var olduğu 4 işletmeden 2'sinde (2 ve 3 no sürüler) tedavi yapılmaya çalışılmış ancak belirgin düzelme elde edilememiştir. Diğer 6 sürüde ise (5-10) herhangi bir klinik bulgu olmamasına rağmen 6 ve 10 nolu sürülerde %3.1 (1/17) ve %9.3 (3/32) oranlarında pozitiflik belirlenmiştir. Elde edilen veriler birlikte değerlendirildiğinde klinik bozukluklar ile VMV enfeksiyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildiğinde hastalığın klinik bulgular ile koralasyon göstermediği saptanmıştır.

Korelasyon tespit edilmemiş olması belli faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Bunların başlıcaları; enfeksiyonun sürüye bulaşma zamanı, enfekte bireylerin yaş dağılımları, yetiştirme şekli, sürü şartlarına bağlı olarak hayvan populasyonundaki değişiklikler, tesadüfi örneklemeyle bağlı oransal farklılıklardır.

Deneysel ve saha şartlarında gelişen enfeksiyonlardan elde edilen bilgiler hayvanların intensif yetiştiricilik şartlarında bakılmalarının bulaşma olasılığını arttırdığını göstermektedir. Bulaşmanın gerçekleştiği yaş ise bir diğer önemli faktör olup, ne kadar erken yaşta bulaşma olursa inkubasyon da o kadar kısa olacaktır.

Çalışılan bu sürülerde bildirilen semptomlar son bir yıl içinde ortaya çıkmış olup, az sayıda hayvanda görüldüğü bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında bu sürülerde

enfeksiyonun bulaşma zamanı hakkında net bir değerlendirme yapmak mümkün olmasa da çok eski olmadığını söylemek mümkündür. Hayvan sirkülasyonunun da zaman zaman sadece populasyon ve besleme kriterlerine bakılarak yapılıyor oluşu, sürüye alınan hayvanların sadece besi ve ırk özelliklerinin dikkate alınması sorun teşkil etmektedir.

Retrovirusların tipik replikasyon karakteri nedeniyle bulaşma sonrası persiste hali yaşam boyu devamlılık göstermektedir. Şekillenen hem humoral hem hücrel yanıt enfeksiyonu önlemede yetersizdir (Brodie ve ark., 1994). Rutin taramalarda antijen aranması ile teşhise gitmek sakıncalıdır, çünkü yanlış negatifliklerin oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (Peluso ve ark., 1985; Dawson ve ark., 1990). Serolojik taramalar saha taraması için yeterli ve uygundur. I-ELISA bu amaçla hızlı, pratik ve duyarlı olan ve en çok kabul gören test olup bu çalışmada da tercih edilmiştir. Klinik muayene bulguları özellikle yetersizdir. VMV enfeksiyonu ile ilgili herhangi bir klinik bozukluk az sayıda koyunda görüldüğü durumlarda laboratuvar incelemesine başvurulduğunda, uzun inkubasyon ve persistens nedenleriyle oranların çok daha yüksek çıktığı görülmektedir. Özellikle sütçü koyun sürülerinde semptom görülsün veya görülmesin koruyucu hekimlik kapsamında rutin olarak taranması gerektiği açıktır. Bu çalışmada da belirlendiği gibi ülkemizde bildirilen oranlar çok yüksek değildir. Bu durum özellikle bir avantaj olarak görülüp mümkün ise ülke çapında eradikasyonu kolay kılmaktadır. Ancak sürü bazında bakıldığında pozitifliğin ilgili klinik bozukluk olmayan işletmelerde de çıkması enfeksiyonun eradikasyonu konusunda dikkatli olmayı ve gerekli çabaları göstermeyi zorunlu hale getirmektedir. Çalışılan bu aile tipi işletmelerde koruyucu hekimlik hizmeti alınmamıştır. Bu durum aile tipi küçük işletmelerin büyük çoğunluğu için geçerlidir ki bu durum asıl sorunu teşkil etmektedir. Hali hazırda ülke çapında enfekte olduğu saptanan koyunların kesimi ile hastalığa yönelik eradikasyon çalışmaları uygulanmadığı, konuya ilgili yasal düzenlemeler söz konusu olmadığı için sürü bazında kontrol veya eradikasyon yapılmaya çalışılmakta ve mücadele tamamen yetiştiricinin inisiyatifine bırakılmaktadır. Koruyucu hekimliğin yaygın olmadığı ülkemizde VMV'nin gelecek yıllarda artış gösterebileceği öngörülebilir. Bu konuda daha yaygın bir bilgi

paylaşımına gitmek sorunun ciddiyetini azaltmada etkili olabilecektir. Bundan başka, hayvan hareketleri (kaçak yolla ya da yasal ithalat ile başka ülkelerden veya işletmeler arası nakil) özenle takip edilmeli ve hastalığın daha geniş populasyonlara yayılması önlenmelidir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışmada kronik sağlık problemleri görülen 4 koyun sürüsünün 4'ünde enfeksiyon tespit edilmiş, kontrol grubu olarak kullanılan her hangi bir sağlık problemi ve enfeksiyon ile ilişkili bozuklukların görülmediği 6 işletmenin de ikisinde VMV pozitiflik tespit edilmiştir. Hastalığın karakteristik özelliklerine bağlı olarak başlıca bulaşma yaşı ve enfeksiyonun giriş zamanı gibi faktörler nedenleriyle klinik bulgu olmaksızın da sürüde yıllar içinde insidensin artışı gerçekleşir. Bu çalışmada kronik solunum sistemi problemleri görülen işletmelerde VMV'nin de etiyolojide göz önünde bulundurulması gerektiği ve laboratuvar incelemesine başvurulması gerekliliği sonucuna varıldı. Enfeksiyon 10 işletmenin 5'inde bulunmasından hareketle enfeksiyonun ilde azımsanmayacak oranlarda olduğu, her ne kadar oranlar düşük olsa da zaman içinde insidens artışına bağlı olarak kayıpların artmasının söz konusu olacağı sonucuna varıldı. Reprodüktif kayıplar, kronik zayıflama, çeşitli sağlık sorunlarına ve ölümlere bağlı ekonomik kayıplar birlikte değerlendirildiğinde ortaya çıkan rakamların sürdürülebilir sürü yönetimi konusunda ortaya çıkacak sorunun büyüklüğü daha iyi değerlendirilebilir. Ayrıca çalışmada kontrol ve mücadele yöntemleri önerildi.

ÖZET

Afyonkarahisar İli ve Çevresinde Visna-Maedi Virus Enfeksiyonunun Klinik ve Serolojik Olarak Araştırılması

Çalışmada Afyonkarahisar ilinde Merkeze bağlı köyler ile Şuhut, Sultandağı, Emirdağ, Çobanlar, Sandıklı, İhsaniye ile İscehisar ilçelerindeki toplam 10 koyun sürüsünden kan serum örnekleri alındı. Kullanılan koyunların tamamı 6 aylık ve daha büyük (5 yaşa kadar) olup yetiştirme şekli gereği tamamı dişi koyun idi. Bu işletmelerin ilk 4'ünde özellikle aylar boyu devam eden orta şiddette olan kronik solunum sistemi problemleri görüldüğü bilgisi hem anamnezde hem de sürülerle ilgilenen, tedaviyi yürüten Veteriner Hekimlerin bilgisine başvurularak alındı. Ek olarak örnekleme sırasında klinik bozukluklar doğrulandı. Hayvanlarda kuru öksürük, zayıflama, sürekli burun akıntısı gibi semptomlar görüldü. Bu sürülerden 2 ve 3 nolu işletmelerde solunum sistemi enfeksiyonlarına yönelik klasik tedavi daha önce uygulanmıştır ancak belirgin bir düzelme görülmemiştir. Örneklemenin yapıldığı diğer 6 işletmedeki koyunların (5-10 nolu işletmeler) klinik muayene bulguları normaldi. Bu işletmeler çalışmada kontrol grubu olarak kullanıldı.

Çalışmada klinik bozukluk gösteren sürülerden 166, sağlıklı sürülerden 128 adet koyundan kan serum örnekleri elde edildi, toplamda ise 294 adet koyun örneklendi. İndirekt ELISA ile yapılan kontroller sonucunda toplam 10 işletmenin 5'inde %3.1 ile 14.8 aralığında değişen oranlarda VMV pozitiflik tespit edildi. Klinik olarak problemlerin görüldüğü ilk 4 işletmenin 3'ünde %9 ile 14.8 arasında değişen değerlerde pozitiflik tespit edildi. Bunun dışında klinik olarak her hangi bir bozukluğun görülmediği 6 sürünün ise, 2'sinde enfeksiyon serolojik olarak tespit edildi. İhsaniye ve Şuhut ilçelerindeki sürülerde sırasıyla %9.3 (3/32) ve %3.1 (1/17) oranları belirlendi. Diğer 4 sürüdeki koyunların ise (5, 7, 8, 9 nolu işletmeler) tümünün negatif olduğu tespit edildi. Çalışmada 10 işletmenin 5'inde VMV enfeksiyonunun varlığı tespit edildi ve toplam 294 örneğin 17'sinin (%5.7) VMV pozitif olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak, klinik bozukluk varlığına göre sürüler arasında korelasyon bulunmadığı belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Enfeksiyon, Koyun, Seroloji, Virus, Visna-Maedi

SUMMARY

Clinical and Serorogical Investigaiton of Visna-Maedi Virus in Afyonkarahisar Province and Around

In this study blood sera samples were collected from 10 sheep flocks from Afyonkarahisar central villages and Şuhut, Sultandağı, Emirdağ, Çobanlar, Sandıklı, İhsaniye and İscehisar boroughs. Ages of the used sheep were 6 month old and older (up to 5 years old) and all of them were female due to breeding aim. Chronical respiratory system problems with middle level severity has been continued for month in 4 of these enterprises. These data obtained from with both anamnesis and from veterinarians who carried out the medical treatment. Additionally clinical disorders were confirmed during sampling. Dry cough, wasting, continous nasal discharges like symptoms have been seen. Out of thsesse flocks, classical medical treatment has been applied before for respiratory system infection in the flocks no 2 and 3, however obvious recovery was not seen observed. Clinical examination findings of the sheeps were normal from other 6 enterprises (number 5-10). These enterprises were used as a control group. In this study, blood serum samples were obtained from 166 from clinical disorders detected flocks and 128 from healthy flocks, in total 294 sheep were sampled. As a result of controls using indirect-ELISA, out of 10 enterprises, VMV positivity was detected in 5 varied between 3.1% and 14.8% proportions. Out of first 4 enterprises which clinical disorders have been seen, positivity were determined in 3 among 9% and 14.8%. Except that, the infection was detected serologically in 2 flocks of 6 flocks that have no clinical problem seen. In the flocks from Ihsaniye and Şuhut, 9.3% (3/32) and 3.1% (1/17) proportions were detected, respectively. The all of the other sheep from 4 flocks (5, 7, 8, 9) were found to be negative. In this study, presence of VMV infection was detected in 5 enterprises of 10, in total, out of 294 samples 17 (5.7%) were VMV positive. As statistically, no correlation was detected among the flocks according to clinical disorder presence.

Key words: Infection, Serology, Sheep, Virus, Visna-Maedi

KAYNAKLAR

- ALBAYRAK, H., YAZICI, Z., OKUR-GUMUSOVA, S., OZAN, E. (2012): Maedi-visna virus infection in Karayaka and Amasya Herik breed sheep from provinces in northern Turkey. *Trop Anim Health Prod.*, **44(5)**: 939-41.
- ALIBASOGLU, M., ARDA, M. (1975): Koyun Pulmoner Adenomatosis'inin Türkiye'de Durumu ile Patolojisi ve Etiyolojisinin Araştırılması. *Tubitak-VHAG Yayınları.*, **273(4)**: 111.
- ALKAN, F., TAN, M. T. (1998): A Comparative Study on the Diagnosis of Maedi-Visna Infection in Serum and Colostrum Samples Using Agar Gel Immunodiffusion Test. *Dtsch. tierärztl. Wschr.*, **105**: 276-8.
- ANDERSON. LW., KLEVJER-ANDERSON. P., LIGGITT HD. (1983): Susceptibility of blood-derived monocytes and macrophages to caprine arthritis-encephalitis virus. *Infect Immun.*, **41(2)**: 837-40.
- AZIZI, S., TAJBAKSH, E., FATHI, F., ORYAN, A., MOMTAZ, H., GOODARZI, M. (2012): Maedi in Slaughtered Sheep : A Pathology and Polymerase Chain Reaction Study in Southwestern Iran. *Trop. Anim. Health Prod.*, **44(1)**: 113-8.
- BANKS, K. L., ADAMS, D. S., MCGUIRE, T. C., CARLSON, J. (1983): Experimental Infection of Sheep by Caprine Arthritis-encephalitis Virus and Goats by Progressive Pneumonia Virus. *Am. J. Vet. Res.*, **44 (12)**: 2307-11.
- BERMEJILLO, A. C., CORRAL, S. M., CORRAL, S. M., BRODIE, S. J., DEMARTINI, J.C. (1996): Venereal Shaddig of Ovine Lentivirus in Infected Rams. *Am. J. Vet. Res.*, **57 (5)**: 684-8.
- BERNADINA, W. E., FRANKEN, P. (1985): A Simple Method for the Demonstration of Factors in Bovine Colostrum Capable of Causing Anemia in Lambs Reared Free from Maedi on Bovine Colostrum. *Vet., Immunol. Immunopathol.*, **10**: 297-303.

- BLACKLAWS, B., HARKISS, G.D. (2010): Small ruminant lentiviruses and human immunodeficiency virus: cousins that take a long view. *Review. Curr HIV Res.*, **8(1)**: 26-52.
- BLUM, H. E., HARRIS, J. D., VENTURA, P., WALKER, D., STASKUS, K., RETZEL, E., HAASE, A. T. (1985): Synthesis in Cell Culture of the Gapped Linear Duplex DNA of the Slow Virus Visna. *Virology*, **142**: 270-7.
- BRODIE, S. J., CONCHA-BERMEJILLO, A., KOENIG, G., SNOWDER, G. D., DEMARTINI, J. C. (1994): Maternal Factors Associated with Prenatal Transmission of Ovine Lentivirus. *J. Infect. Dis.*, **169**: 653-7.
- BURGU, I., TOKER, A., AKCA, Y., ALKAN, F., YAZICI, Z., OZKUL, A. (1990): Türkiye’de Visna-Maedi Enfeksiyonunun Serolojik Olarak Araştırılması. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, **37 (3)**: 538-53.
- CAREY, N., DALZIEL, R.G. (1993): The biology of maedi-visna virus-an overview. *Review. Br Vet J.*, **149(5)**: 437-54.
- CHEEVERS, W.P., KNOWLES, D.P., MCGUIRE, T.C., BASZLER, T.V., HULLINGER, G.A. (1994): Caprine arthritis-encephalitis lentivirus (CAEV) challenge of goats immunized with recombinant vaccinia virus expressing CAEV surface and transmembrane envelope glycoproteins. *Vet Immunol Immunopathol.*, **42(3-4)**: 237-51.
- CHEEVERS, W.P., CORDERY-COTTER, R., MCGUIRE, T.C., DEMARTINI, J.C. (1999): Neutralizing antibody responses and evolution of antigenic variants in monozygotic twin lambs infected with phenotypically distinct ovine lentiviruses. *Virology.*, **258(2)**: 382-8.
- CLEMENTS, J.E., GDOVIN, S.L., MONTELARO, R.C., NARAYAN, O. (1988): Antigenic Variation in Lentiviral Diseases. *Ann. Rev. Immunol.*, **6**: 139-59.
- CLEMENTS, J.E., WALL, R.J., NARAYAN, O., HAUER, D., SCHOBORG, R., SHEFFER, D., POWELL, A., CARRUTH, L.M., ZINK, M.C., REXROAD, C.E.

- (1994): Development of Transgenic Sheep That Express the Visna Virus Envelope Gene. *Virology*, **200**: 370-80.
- COWARD, J. E., HARTER, D. E., MORGAN, C. (1970): Electron microscopic Observations of Visna Virus-Infected Cell Cultures. *Virology*, **40**: 1030-8.
- CUTLIP, R. C., JACKSON, T. A., LAIRD, G. A. (1977): Immunodiffusion Test for Ovine Progressive Pneumonia. *Am. J. Vet. Res.*, **38** (7): 1081-4.
- CUTLIP, R.C., LEHMKUHL, H.D., SCHMERR, M.J., BROGDEN, K.A. (1988): OVINE progressive pneumonia (maedi-visna) in sheep. *Review. Vet Microbiol.* **17**(3):237-50.
- DAWSON, M. (1982): Comparision of Serological Tests Used in Three State Veterinary Laborarories to Identify Maedi-Visna Virus Infections. *Vet. Rec.*, **111**: 432-4.
- DAWSON, M. (1984): The Spread of Maedi-Visna Virus. *Vet Rec.*, **115** (17): 427.
- DAWSON, M. (1987): Pathogenesis of Maedi Visna. *Vet. Rec.*, **120**: 451-4.
- DAWSON, M., DONE, S. H., VENABLES, C., JENKINS, C. E. (1990): Maedi-Visna and Sheep Pulmonary Adenomatosis: A Study of Concurrent Infection. *Br. Vet. J.*, **146**: 531-8.
- DE ANDRÉS, X., REINA, R., CIRIZA, J., CRESPO, H., GLARIA, I., RAMIREZ, H., GRILLÓ, M.J., PÉREZ, M.M., ANDRÉSDÓTTIR, V., ROSATI, S., SUZAN-MONTI, M., LUJÁN, L., BLACKLAWS, B.A., HARKISS, G.D., DE ANDRÉS, D., AMORENA, B. (2009): Use of B7 costimulatory molecules as adjuvants in a prime-boost vaccination against Visna/Maedi ovine lentivirus. *Vaccine*. **27**(34): 4591-600.
- DE BOER, G. F., TERPSTRA, C., HOUWERS, D. J., HENDRIKS, J. (1979): Studies in Epidemiology of Maedi/Visna in Sheep. *Res. Vet. Sci.*, **26**: 202-8.

- DOHOO, I. R., HEANEY, D. P., STEVENSON, R. G., SAMAGH, B. S., RHODES, C. S. (1987): The Effects of Maedi-Visna Virus Infection on Productivity in Ewes. *Preventive Vet. Med.*, **4**: 471-84.
- FENNER, F., GIBBS, E. P., MURPHY, F. A., ROTT, R., STUDDERT, M. J., WHITE, D. O. (1993): *Veterinary Virology*, p.: 587-9, Academic Press Inc. San Diego.
- FOGLINI, A., CAPORALE, V.P., ROSELLA, L. (1983): Observations on the Presence of Visna/Maedi Infection in Italy. In: Proc. EEC Workshop, Slow Viruses in Sheep, Goats, and Cattle. Edinburgh 1983. P.: 111-4.
- GAREY, N., DALZIEL, R.G. (1993): The Biology of Maedi-Visna Virus-An Overview. *Br. Vet. J.*, **149**: 437-54.
- GENDELMAN, H.E., NARAYAN, O., STOSKOPF, S. K., KENNEDY, P.G.E., GHOTBI, Z., CLEMENTS, J.E., STANLEY, J., PEZESHKPOUR, G. (1986): Tropism of Sheep Lentiviruses for Monocytes: Susceptibility to Infection and Virus Gene Expression Increase during Maturation of Monocytes to Macrophages. *J. Virol.*, **58** (1): 67-74.
- GEORGSSON. G., HOUWERS. D.J., PÁLSSON P.A., PÉTURSSON. G. (1989): Expression of viral antigens in the central nervous system of visna-infected sheep: an immunohistochemical study on experimental visna induced by virus strains of increased neurovirulence. *Acta Neuropathol.*, **77**(3):299-306.
- GIANGASPERO, M., OSAWA, T., ORUSA, R., FROSSARD, J. P., NAIDU, B., ROBOTTO, S., TATAMI, S., TAKAGI, E., MORIYA, H., OKURA, N., KATO, K., KIMURA, A., HARASAWA, R. (2011): Epidemiological Survey for Visna Maedi Among Sheep in Northern Prefectures of Japan. *Vet. Ital.*, **47**(4): 437-51.
- GREENWOOD, P.L., NORTH, R.N., KIRKLAND, P.D., (1995): Prevalence, spread and control of caprine arthritis–encephalitis virus in dairy goat herds in New South Wales. *Australian Veterinary Journal.*, **72**:341–345.
- GROSSI, P., GIUDICE, C., BERTOLETTI, I., CIOCCARELLI, G., BROCCHI, E., CAMMARATA, G., GEMLETTI, D. (2005): Immunohistochemical detection of

the p27 capsid protein of caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) in bone-marrow cells of seropositive goats. *J. Comp Pathol.*, **133(2-3)**:197-200.

GUDNADOTTIR, M., PALSSON, P. A. (1967): Transmission of Maedi by Inoculation of a Virus Grown in Tissue Culture from Maedi Affected Lugs. *J. Infect. Dis.*, **117**: 1-6.

HAASE, A.T., BARINGER, J.R. (1974): The structural polypeptides of RNA slow viruses. *Virology.*, **57(1)**: 238-50.

HAASE, A.T. (1986): Pathogenesis of lentivirus infections. *Review. Nature.*, **322(6075)**: 130-6.

HANEL, A. (1991): Ein Beitrag zur serologischen Diagnose der Caprinen Arthritis-Enzephalitis (CAE) bei Ziegen und der Maedi-Visna (MV) bei Schafen. *Tierärztl. Umschau*, **46**: 665-73.

HARTER, D. H., COPPIN, P. W. (1967): Cell-Fusing Activity of Visna Virus Particles. *Virology*, **31**: 279-88.

HOUWERS, D. J., GIELKENS, A. L. J., SCHAKE, J. (1983a): An Indirect Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Detection of Antibodies to Maedi-Visna Virus. *Vet. Microbiol.*, **209**-19.

HOUWERS, D. J., KONIG, C. D. W., DEBOER, G. F., SCHAKE, J. (1983b): Maedi-Visna Control in Sheep I. Artificial Rearing of Colostrum Deprived Lambs. *Vet. Microbiol.*, **8**: 179-85.

HOUWERS, D. J., SCHAAKE, J., DE BOER, G. F. (1984): Maedi-Visna Control in Sheep. II. Half-Yearly Serological Testing with Culling of Positive Ewes and Progeny. *Vet. Microbiol.*, **9**: 445-51.

HOTZEL, I., CHEEVERS, W.P. (2002): A maedi-visna virus strain K1514 receptor gene is located in sheep chromosome 3p and the syntenic region of human chromosome 2. *J. Gen Virol.*, **83**: 1759-64.

- KEEN, J., KWANG, J., LITTLEDIKE, E. T., HUNGERFORD, L. L. (1996): Ovine Lentivirus Antibody Detection in Serum, Colostrum and Milk Using a Recombinant Transmembrane Protein ELISA. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **51**: 253-75.
- KWANG, J., TORRES, J. V. (1994): Oligopeptide-Based Enzyme Immunoassay for Ovine Lentivirus Antibody Detection. *J. Clin. Microbiol.*, **32** (7): 1813-5.
- LAGO, N., LOPEZ, C., PANADERO, R., CIENFUEGOS, S., PATO, J., PRIETO, A., DIAZ, P., MOURAZOS, N., FERNANDEZ, G. (2012): Seroprevalence and Risk Factors Associated with Visna/Maedi Virus in Semi-intensive Lamb-producing Flocks in Northwestern Spain. *Prev. Vet. Med.*, **103** (2-3): 163-9.
- LEGINAGOIKOA, I., JUSTE, R.A., BARANDIKA, J., AMORENA, B., DE ANDRÉS, D., LUJÁN, L., BADIOLA, J., BERRIATUA, E., (2006): Extensive rearing hinders maedi-visna virus (MVV) infection in sheep. *Veterinary Research.*, **37**: 767-778.
- LERONDELLE. C., GODET. M., MORNEX. JF. (1999): Infection of primary cultures of mammary epithelial cells by small ruminant lentiviruses. *Vet. Res.*, **30**(5):467-74.
- LEROUX, C., CHASTANG, J., GREENLAND, T., MORNEX. J.F. (1997): Genomic heterogeneity of small ruminant lentiviruses: existence of heterogeneous populations in sheep and of the same lentiviral genotypes in sheep and goats. *Arch Virol.*, **142**(6):1125-37.
- LIN, Y.Z., SHEN, R.X., ZHU, Z.Y., DENG, X.L., CAO, X.Z., WANG, X.F., MA, J., JIANG, C.G., ZHAO, L.P., LV, X.L., SHAO, Y.M., ZHOU, J.H. (2011): An attenuated EIAV vaccine strain induces significantly different immune responses from its pathogenic parental strain although with similar in vivo replication pattern. *Antiviral Res.*, **92**(2): 292-304.
- LUTLEY, R., PETURSSON, G., PALSSON, P. A., GEORGSSON, G., KLEIN, J., NATHANSON, N. (1983): Antigenic Drift in Visna: Virus Variation During Long-term Infection of Icelandic Sheep. *J. Gen. Virol.*, **64**: 1433-40.

- LYALL, J.W., SOLANKY, N., TILEY, L.S. (2000): Restricted species tropism of maedi-visna virus strain EV-1 is not due to limited receptor distribution. *J. Gen Virol.*, **81**: 2919-27.
- PÉREZ, E., BIESCAS, X., DE ANDRÉS, I., LEGINAGOIKOA, E., SALAZAR, E., BERRIATUA, R., REINA, R., BOLEA, D., DE ANDRÉS, R..A., JUSTE, J., CANCER, J., GRACIA, B., AMORENA, J.J., BADIOLA, L., LUJÁN. (2010) Visna/maedi virus serology in sheep: Survey, risk factors and implementation of a successful control programme in Aragón (Spain). *Vet J.*, **186**(2): 221-5.
- MCNEILLY, T.N., BAKER, A., BROWN, J.K., COLLIE, D., MACLACHLAN, G., RHIND, S.M., HARKISS, G.D. (2008): Role of alveolar macrophages in respiratory transmission of visna/maedi virus. *J. Virol.*, **82**(3):1526-36.
- NARAYAN, O., CLEMENTS, J. E. (1990): Lentiviruses. Virology, 2nd ed., edited by B. N. Fields, D. M. Knipe et al. p.: 1571-8. Raven Press, Ltd., Newyork.
- NARAYAN, O., CORK, L. C. (1985): Lentiviral Diseases of Sheep and Goats: Chronic Pneumonia Leukoencephalomyelitis and Arthritis. *Rev. Infect. Diseases*, **7**(1): 89-98.
- NATHANSON N, MARTIN JR, GEORGSSON G, PALSSON PA, LUTLEY RE, PETURSSON G. (1981): The effect of post-infection immunization on the severity of experimental visna. *J Comp Pathol.* **91**(2):185-91
- NIESALLA. H., MCNEILLY. T.N., ROSS. M., RHIND. S.M., HARKISS. G.D. (2008): Experimental infection of sheep with visna/maedi virus via the conjunctival space. *J. Gen Virol.*, **89**: 1329-37.
- NIESALLA, H., DE ANDRÉS, X., BARBEZANGE, C., FRAISIER, C., REINA, R., ARNARSON, H., BIESCAS, E., MAZZEI, M., MCNEILLY, TN., LIU, C., WATKINS, C., PEREZ, M., CARROZZA, ML., BANDECCHI, P., SOLANO, C., CRESPO, H., GLARIA, I., HUARD, C., SHAW, D.J., DE BLAS, I., DE ANDRÉS, D., TOLARI, F., ROSATI, S., SUZAN-MONTI, M., ANDRÉSDOTTIR, V., TORSTEINSDOTTIR, S., PETURSSON, G., BADIOLA, J., LUJAN, L., PEPIN, M., AMORENA, B., BLACKLAWS, B., HARKISS, G.D. (2009): Systemic DNA immunization against ovine lentivirus

using particle-mediated epidermal delivery and modified vaccinia Ankara encoding the gag and/or env genes. *Vaccine.*, **27(2)**: 260-9.

OLIVER, R. E., GORHAM, J. R., PARISH, S. F., HADLOW, W. J., NARAYAN, O. (1981): Ovine Progressive Pneumonia: Pathologic and Virologic Studies on the Naturally Occurring Disease. *Am. J. Vet. Res.* **42(9)**: 1554-59.

PALSSON, P. A. (1976): Maedi and Visna in Sheep. Slow Virus Infections of Animals and Man, edited by R. H. Kimberlin. p.: 17-114. North-Holland Publishing Company, Amsterdam Oxford.

PELUSO, R., HAASE, A., STROWING, L., EDWARDS, M., VENTURA, P. (1985): A Trojan Horse Mechanism for the Spread of Visna Virus in Monocytes. *Virology* **147**: 231-6

PERK, K., IRVING, S. G., YANIV, A., GAZIT, A. (1985): Appearance of Ovine Progressive Pneumonia Virus Outside the United States. *Am. J. Vet. Res.*, **46(10)**: 2133-5.

PÉTURSSON, G., NATHANSON, N., GEORGSSON, G., PANITCH, H., PÁLSSON, P.A. (1976): Pathogenesis of visna. I. Sequential virologic, serologic, and pathologic studies. *Lab Invest.*, **35(4)**: 402-12

PÉTURSSON, G., PÁLSSON, P.A., GEORGSSON, G. (1989): Maedi-visna in sheep: host-virus interactions and utilization as a model. Review. *Intervirology*, **1**: 36-44.

PETURSSON, G., GEORGSSON, G., PALSSON, P.A., (1990). Maedi-Visna Virus. IN: Virus infections of ruminants. Eds.Dinter Z, Mories B. Elsevier, pp., S. 431-440

PÉTURSSON, G., 1994. Experience with visna virus in Iceland. *Annals of the New York Académic of Sciences.*, **724**: 43-49.

PÉTURSSON, G., MATTHÍASDÓTTIR, S., SVANSSON, V., ANDRÉSDÓTTIR, V., GEORGSSON, G., MARTIN, A.H., AGNARSDÓTTIR, G., GÍSLADÓTTIR, E., ARNADÓTTIR, S., HÖGNADÓTTIR, S., JÓNSSON, S.R., ANDRÉSSON, O.S., TORSTEINSDÓTTIR, S. (2005): Mucosal

vaccination with an attenuated maedi-visna virus clone. *Vaccine.*, **23(24)**: 3223-8.

PISONI, G., MORONI, P., TURIN, L., BERTONI, G. (2007): Compartmentalization of small ruminant lentivirus between blood and colostrum in infected goats. *Virology.*, **369(1)**: 119-30.

PRAGER, VON D., JUNGBLUT, R., BOTTCHE, J., VOGT, H. R., WURM, R. (1997): Untersuchungen zum Nachweis von CAEV/MVV-Antikörpern mit verschiedenen Methoden (DIDT, ELISA, Western-Blot) im Rahmen der Maedi-Visna-Sanierung in Nordrhein-Westfalen. *Tierärztl. Umschau*, **52**: 524-9.

PRITCHARD, G. C., SPENCE, J. B., ARTHUR, M. J., DAWSON, M. (1984): Maedi-Visna Virus Infection in Commercial Flocks of Indigenous Sheep in Britain. *Vet. Rec.*, **115**: 427-9.

RESSANG, A.A., STAM, F.C., DE BOER, G.F. (1966): A meningo-leucoencephalomyelitis resembling visna in Dutch Zwoeager sheep. *Pathol Vet.*, **3(5)**: 401-11.

ROWE, J.D., EAST, N.E., THURMOND, M.C., FRANTI, C.E., PEDERSEN, N.C. (1992): Cohort study of natural transmission and two methods for control of caprine arthritis-encephalitis virus infection in goats on a California dairy. *Am J Vet Res.*, **53(12)**: 2386-95.

RYAN. S., TILEY. L., MCCONNELL. I., BLACKLAWS. B. (2000): Infection of dendritic cells by the Maedi-Visna lentivirus. *J Virol.*, **74(21)**: 96-103.

SCHREUDER, B. E. C., YONGUC, A. D., GIRGIN, H., AKCORA, A. (1988): Antibodies to Maedi-Visna in Indigenous Sheep in Eastern Turkey. *Etlik Vet. Mikrobiyol. Derg.*, **6 (3)**: 47-53.

SHAH, C.A., HUDER, J.B., BONI J., SCHONMANN, M., MUHLHERR, J., LUTZ, H., SCHUPBACH, J. (2004): Direct evidence for natural transmission of small ruminant lentiviruses of subtype A4 from goats to sheep and vice versa. *J Virol* **78**: 7518-7522

- SIGURDSSON, B. (1954): Maedi, A Slow Progressive Pneumonia of Sheep: An Epizootological and A Pathological Study. *Br. Vet. J.*, **110**: 255-70
- SIGURDSSON, B., THORMAR, H., PALSSON, P.A. (1960): Cultivation of Visna virus in tissue culture. *Arch. Ges. Virusforsch.*, **10**: 368.
- SIGURDSSON, B., THORMAR, H. (1964): Isolation of a Viral Agent from the Lungs of Sheep Affected with Maedi. *J. Infect. Dis.*, **114**: 55-60.
- SIMARD, C., MORLEY, R. S. (1991): Seroprevalance of Maedi-Visna in Canadian Sheep. *Can. J. Vet. Res.*, **55**: 269-73.
- STAMP, J.T. (1980): Slow Virus Infections of the Nervous System of Sheep. *Vet. Rec.*, **107**: 529-30.
- STARICK, E., MEWES, L., BERGMANN, H., RIEBE, R., SCHAPE, CH. (1993): Herstellung von Maedi-Visna-Virusantigen für den Immunodiffusionstest und sein Einsatz für Felduntersuchungen. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.*, **106**: 37-41.
- STRAUB, O.C. (1970): Die Visna/Maedi-Krankheiten des Schafes. *Tierärztl Umschau*, **25**: 373-5.
- STRAUB, O.C. (1970): Isolation and identification of Maedi--Visna Virus from a German sheep herd. *Berl Munch Tierärztl Wochenschr.*, **83(18)**: 357-60.
- TAN, M.N., ALKAN, F. (2002): Seroepidemiological investigation of Maedi-Visna Infection in Turkey and Virus Isolation Attempts. *Vet. J. Ankara Uni.*, **49(1)**: 45-50
- THORMAR, H. (1965): a comparison of visna and maedi viruses. 1. physical, chemical and biological properties. *Res Vet Sci.*, **6**: 117-29.
- THORMAR, H., (2005): Maedi-visna virus and its relationship to human immunodeficiency virus. *AIDS Rev. Review.*, **7(4)**: 233-45.

- TOMPKINS, M.B., TOMPKINS, W.A. (2008): Lentivirus-induced immune dysregulation. *Vet Immunol Immunopathol.*, **123(1-2)**: 45-55.
- UHL, E.W., HEATON-JONES, T.G., PU, R., YAMAMOTO, J.K. (2002): FIV vaccine development and its importance to veterinary and human medicine: a review FIV vaccine 2002 update and review. *Vet Immunol Immunopathol.*, **90**: 113-32.
- VAN DER MOLEN, E.J., HOUWERS, D.J. (1987): Indurative lymphocytic mastitis in sheep after experimental infection with maedivisna virus. *Vet Q.*, **9(3)**: 193-202.
- WACHENDORFER, VON G, KABISCH, D., KLOPPEL, R., FROST, J.W. (1995): Seroepidemiologische Untersuchungen zum Vorkommen von Maedi-Visna-Infektionen bei Schafen mit Hinweisen zur Bekämpfung der Maedi. *Tierärztl. Umschau.*, **50**: 16-25.
- WATT, N. J., KING, T. J., COLLIE, D., MCLNTYRE, N., SARGAN, D., MCCONNEL, I. (1992): Clinicopathological Investigation of Primary, Uncomplicated Maedi-Visna Virus Infection. *Vet. Rec.*, **131**: 455-61.
- YILMAZ, H., GUREL, A., OZGUR, Y., TURAN, N., BILAL, T., KUSCU, B., ILGAZ, A., DAWSON, M. M., MORGAN, K.L. (1998): Koyun Serumlarında Maedi-Visna Virusu Antikorlarının Saptanması ve Bu koyunların Beyin ve Akciğerinin Histopatolojik ve Bakteriyolojik Yönden İncelenmesi. III. Ulusal Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi, 23-25 Eylül 1988, Bursa. Sayfa: 103.
- ZANONI, R.G. (1998): Phylogenetic analysis of small ruminant lentiviruses. *Journal of General Virology.*, **79**: 1951-1961.

ÖZGEÇMİŞ

19.03.1987’de Muğla’ da doğdum. İlk öğrenimimi 1993-1994 yılları arasında Milas Sakarya ilk Öğretim Okulunda 1994-1998 yılları arasında Muğla Atatürk İlk Öğretim Okulunda tamamladım, Orta öğrenimimi 1998-2001 yılları arasında Muğla Emirbeyazıt İlk Öğretim okulunda tamamladım, Lise öğrenimimi 2001-2004 yılları arasında Muğla Turgut Reis Lisesi’ sinde tamamladım. Üniversite öğrenimimi 2005-2010 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesinde tamamladım. Yüksek lisans öğrenimimi 2010-2013 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner İç Hastalıkları Programında tamamladım. T.C Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığında Veteriner Hekim kadrosunda çalışmaktayım.