



T.C.

BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HONAMLI KEÇİ İRKINDA PESTİVİRUS ENFEKSİYONUNUN SEROEPİDEMİYOLOJİSİ

Veteriner Hekim Özge Sevinç KORKMAZ AKAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER VİROLOJİ ANA BİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Yakup YILDIRIM

BURDUR-2022

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HONAMLI KEÇİ IRKINDA PESTİVİRUS
ENFEKSİYONUNUN SEROEPİDEMİYOLOJİSİ**

Veteriner Hekim Özge Sevinç KORKMAZ AKAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER VİROLOJİ ANA BİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Yakup YILDIRIM

Bu araştırma, *Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü* tarafından 0769-YL-21 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2022

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince zamanını, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yakup YILDIRIM'a ve bu süreçte bana destek olan ve bu günlere gelebilmem adına maddi ve manevi hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem Hülya KORKMAZ ve babam Tahir KORKMAZ'a, bana daima destek olan eşim Aybars AKAR'a ve kuzenim Cennet Nur BAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
SİMGELELER ve KISALTMALAR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Honamlı Keçisi	4
2.2. Etiyoloji	5
2.3. Epidemiyoloji	13
2.4. Patogenez ve Klinik Semptomlar	15
2.4.1. Subklinik ve Akut Enfeksiyonlar	15
2.4.2. Transplasental/Intrauterin ve Persiste Enfeksiyonlar	17
2.4.3. Mucosal Disease (MD)	18
2.5. Teşhis	18
2.6. Kontrol	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Gereç	23
3.1.1. Araştırmada Örneklenen Hayvanlar	23
3.1.2. Araştırmada Kullanılan Örneklerin Toplanması	24
3.2. Yöntem	24
3.2.1. ELISA	24
3.2.2. Sonuçların Değerlendirilmesi	27
3.2.3. İstatistik Değerlendirme	28
4. BULGULAR	29
4.1. İstatistik Değerlendirme Sonuçları	32
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	39
KAYNAKLAR	40
ÖZGEÇMİŞ	48

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Honamlı keçisi ve karakteristik vücut yapıları	2
Şekil 2.2.	Pestivirus taksonomisi	4
Şekil 2.3.	Pestivirusun protein yapılarının şematik ve elektron mikrokobik görüntüsü	5
Şekil 2.4.	Pestivirus genom yapısı	7
Şekil 2.5.	Pestivirus grupları ve alt grupları	13
Şekil 3.1.	Pestivirus Ab-ELISA mikropleytin görüntüsü	26
Şekil 4.1.	Burdur ilçelerindeki Pestivirus Ab (+) ve Ab (-) oranları	29
Şekil 4.2.	Cinsiyetlerine göre Pestivirus Ab (+) ve Ab (-) oranları	30
Şekil 4.3.	Yaş gruplarına göre Pestivirus Ab (+) ve Ab (-) oranları	31



TABLÖLAR

Tablo 2.1.	Border disease virus saha izolatları.	12
Tablo 3.1.	Kan örnekleri toplanan yerler, örneklerin sayısı ve cinsiyet dağılımları	23
Tablo 4.1.	Burdur ilçelerindeki Pestivirus Ab (+) ve Ab (-) oranları	29
Tablo 4.2.	Cinsiyetlerine göre Pestivirus Ab (+) ve Ab (-) oranları	30
Tablo 4.3.	Yaş gruplarına göre Pestivirus Ab (+) ve Ab (-) oranları	30



SİMGELER VE KISALTMALAR

BVDV	Bovine viral diarrhea virus
BDV	Border disease virus
CSFV	Classical Swine Fever Virus
OIE	The International office of epizootics
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
cm	Santimetre
kg	Kilogram
g	Gram
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
kb	Kilobayt
nm	Nanometre
pH	Power of Hydrogen
°C	Celsius
RNA	Ribonükleik asit
UTR	Untranslate Region
ORF	Open Reading Frame
Npro	N-terminal otoproteaz
C	Kapsid Proteini
E	Zarf Proteini
NS	Yapısal olmayan protein
Ncp	Non-cytopathogenic pestivirus
Cp	Cytopathogenic pestivirus
PhoPev	Phocoena Pestivirus
TSV	Tunus Koyun benzeri Pestivirus
MLV	Modifiye Edilmiş Canlı Aşı
%	Yüzde İşareti
PI	Persiste enfekte
MD	Mucosal Disease
IHC	İmmunohistokimya
PCR	Polymerase Chain Reaction
vNT	Virus Nötralizasyon Testi
rpm	Revolutions per Minute
TMB	Tetramethylbenzidine
OD	Optik Dansite
µl	Mikrolitre
NC	Negatif Kontrol
PC	Pozitif Kontrol

ÖZET

Honamlı Keçi Irkında Pestivirus Enfeksiyonunun Seroepidemiolojisi

Bu araştırmada, halk elinde bulunan saf ırk özelliğine sahip Honamlı keçilerinde pestivirus enfeksiyonunun varlığı araştırıldı. Bu amaçla 1 yaş ve üzeri, dişi ve erkek sağlıklı görünüme sahip 251 adet keçiden kan örnekleme yapıldı ve enfeksiyona karşı hassasiyetlerinin ortaya konması amaçlandı. Araştırmada, Burdur ilinin ilçelerinden toplanan kan numunelerine indirekt Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) testi uygulanarak pestivirus p80 proteini antikorları yönünden kontrol edildi. Test edilen 251 keçi kan serumunun 115 adeti (%45,82) seropozitif olarak belirlendi. Yerleşim yerlerine göre seropozitiflik oranları %85,42-%8 arasında tespit edildi. Pozitifliğin yaşa göre dağılımı ise 1 yaş grubundaki keçilerde %46,15 (12/26), 2 yaş grubundaki keçilerde %40,74 (33/81), 3 yaş grubundaki keçilerde %51,72 (45/87), 4 yaş grubundaki keçilerde %39,39 (13/33), 5 yaş grubundaki keçilerde 46,15 (6/13) ve 6 yaş ve üzeri keçilerde de %54,55 (6/11) oranında belirlendi. Farklı yaş grupları ve cinsiyet bazında belirlenen seropozitiflik oranları arasındaki farklılığın istatistiki açıdan önemsiz ($P>0,05$), ilçeler bazında belirlenen seropozitiflik oranları arasındaki farklılığın ise önemli ($P<0,05$) olduğu tespit edildi. Bu araştırma sonucunda Honamlı keçi ırkında ilk defa *Pestivirus* enfeksiyonunun varlığı/yaygınlığı serolojik olarak ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Antikor, ELISA, Honamlı keçi, Pestivirus

ABSTRACT

Seroepidemiology of Pestivirus Infection in the Honamli Goat Breed

In this study, the presence of pestivirus infection was investigated in Honamli goats with pure breed characteristics. For this purpose, blood sampling was performed from 251 goats, 1 year old and older, with healthy appearance, male and female, and it was aimed to reveal their susceptibility to infection. In the study, the indirect Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) test was applied to the blood samples collected from the districts of Burdur province and were checked for antibodies to the pestivirus p80 protein. Of the 251 goat blood serum tested, 115 (45.82%) were found to be seropositive. Seropositivity rates were found to be between 85.42% and 8% according to the settlements. The distribution of positivity according to age is 46.15% (12/26) in 1 year old goats, 40.74% (33/81) in 2 year old goats, 51.72% (45/87) in 3 year old goats, It was determined as 39.39% (13/33) in goats, 46.15 (6/13) in 5 year old goats and 54.55% (6/11) in 6 year old and older goats. It was determined that the difference between the seropositivity rates determined on the basis of different age groups and gender was statistically insignificant ($P>0.05$), while the difference between the seropositivity rates determined on the basis of districts was significant ($P<0.05$). As a result of this research, the presence/prevalence of Pestivirus infection in the Honamli goat breed was demonstrated serologically for the first time.

Keywords: Antibody, ELISA, Honamli goat, Pestivirus



1. GİRİŞ

Keçi, diğer hayvanlar tarafından değerlendirilemeyen düşük kalite mera, fundalık ve çalılık alanları değerlendirebilme yeteneği ile bu verimsiz alanları hayvansal üretime dahil eden kanaatkar bir hayvandır. Bu sebepten dolayı dünyada ve ülkemizde keçi yetiştiriciliği hayvansal üretim kollarından birisidir (Günlü ve Alaşahan, 2010). Özellikle kırsal kesim ve ormanlık alanlar gibi bölgelerde yaşamını idame ettiren ailelerin vazgeçilmez bir geçim ve besin kaynağı olan geleneksel tarz keçi yetiştiricilik bu açıdan oldukça önemli bir yere sahiptir. Hayvan yetiştiriciliği kapsamında ilk hedef verimli ve sağlıklı hayvanların yetiştirilmesi ve bu işleyişin sürdürülebilir olmasıdır. Bu hedefe yönelik yapılan; hayvanların beslenme ve barınma şartlarının iyileştirilmesi, genetik metotlarla ırk özelliklerinin iyileştirilmesi, enfeksiyöz ya da nonenfeksiyöz hastalıklar ile etkin bir mücadele ve profilaktik çalışmalar gibi uygulamalar verimli hayvan yetiştiriciliğinde önem arz etmektedir. Ek olarak meydana gelen viral enfeksiyonlar hayvanın refah ve sağlık durumunu tehdit etmekle beraber çiftlik hayvanları yetiştiriciliğinde hayvanların verimi üzerinde de olumsuz etkiler bırakmaktadır. Dolayısıyla üreticinin ekonomik kayıplar ile karşılaşmasına neden olabilmektedir.

Hayvan sağlığını tehdit eden önemli viral patojenler arasında yer alan pestiviruslar başlangıçta *Togaviridae* ailesi içinde sınıflandırılmıştır ancak 1991 yılında *Flaviviridae* ailesine aktarılmışlardır (Ridpath, 2010). Günümüzde pestivirus genusu *Flaviviridae* familyasında sınıflandırılmaktadır (Ural ve Nural, 2017). Pestiviruslar domuz, sığır, koyun, keçi ve yabani geviş getirenler de dahil olmak üzere bütün geviş getiren hayvanları enfekte etmektedir (King ve ark., 2011). Pestiviruslar muhtemel konak genişlikleri, multisistemik şeklindeki hastalık tablosu ve meydana getirdikleri abort oranları ile ekonomik kayıplara yol açmalarından dolayı çiftlik hayvanlarının viral patojenleri arasında önemli bir yere sahiptirler (Doğan ve ark., 2021).

Bovine Viral Diyaré Virus (BVDV)'unun ve Border Disease Virus (BDV)'unun doğal konakçıları klasik sınıflandırmada büyük ve küçük ruminant olarak sınıflandırılırken gelişen moleküler teknikler sonucunda aslında BDV ile

büyük ruminantların, aynı şekilde BVDV ile de küçük ruminantların enfekte olabildiği ve etkenin bu hayvanlardan izole edilebildiği ortaya konmuştur. Söz konusu virusların birbirleri ile olan antijenik ve genetik yakınlıkları oldukça fazladır fakat BVDV ve BDV izolatlarının antijenik yakınlığı ile mevcut haldeki fiziksel ve biyolojik benzerlikleri ele alınarak bu iki virus aynı tür olarak tanımlanmıştır ve bu viruslara ruminant pestivirusları adı verilmektedir (Lindenbach, 2000; Burgu ve ark., 2000; Oğuzoğlu, 2008).

İlk olarak 1946 yılında Olafson ve ark., tarafından New York eyaletindeki sütçü sığırlarda tespit edilerek ‘sığırlarda görülen yeni bir bulaşıcı hastalık’ olarak tanımlanan BVDV zamanla dünya çapında ve ülkemizde sığırların en yaygın viral patojenlerinden biri haline gelmiştir ancak ilk viral etiyolojik tanım 1957’de yapılmıştır (Schweizer ve Peterhans, 2014). Border disease virus ise ilk olarak 1959 yılında İngiltere ve Galler arasındaki sınır bölgesinde enfekte koyun sürülerinin klinik belirtileri esas alınarak tespit edilmiştir. Yeni Zelanda’daki koyunlarda yapılan araştırmada merkezi sinir sistemini etkileyen bir hastalık olduğu bildirilen bir makale ile de yaygınlığı ortaya konulmuştur (Hartley ve Kater, 1962). Sınır bölgesindeki konumu nedeni ile Sınır Hastalığı, enfekte kuzuların köpek kılı benzeri yapığı görüntüsü ile de ‘Hairy Shaker Disease’ gibi farklı adlandırmaları da mevcuttur (Oğuzoğlu, 2008; Liu, 2016). Bin dokuz yüz altmış yılı ve sonrasında yapılan çalışmalar sonucunda Classical Swine Fever Virus (CSFV), Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV) ve Border Disease Virus (BDV)’unun antijenik yakınlıkları tespit edilmiştir (Ergün, 2012). Yıllar boyunca yalnızca dört viral tür pestivirus generi içerisinde resmen tanınmış ve tarihsel olarak BVDV-1, BVDV-2, CSFV ve BDV olarak bilinmiştir fakat atipik konumda bulunan birkaç pestivirus günümüzde tür düzeyinde resmi olarak tanınmaktadır (Bauermann ve Ridpath, 2021). Pestivirus enfeksiyonları büyük ruminant, küçük ruminant ve domuz yetiştiriciliğinin yaygın olarak yapıldığı ülkelerde neden olduğu ekonomik kayıplar kapsamında 2007 yılından itibaren Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (The International Office of Epizootics, OIE) yeni adıyla World Organization of Animal Health (WOAH) tarafından bildirilmesi gereken hastalıklarından biri olarak listelenmiştir (Liu, 2016; Ergün, 2012).

Gerçekleřtirdiđimiz bu araştırmada, Burdur y6resinde k666k aile işletmelerinde yetiştiriciliği yapılmakta olan, pestivirus enfeksiyonuna karşı aşılanmamış durumda, bir yaşından b666k ve farklı cinsiyetlerde saf Honamlı ırkı ke666ilerde pestivirus varlığının indirekt ELISA y6ntemi ile serolojik olarak saptanması ve Honamlı ırkı ke666ilerde pestivirus enfeksiyonunun yaygınlığı hakkında bilgi edinilmesi ama666lanmıştır. Ayrıca bu hastalık ile ilgili olarak Honamlı ırkı ke666ilerde, 666lkemizde ve d666nyada daha 666nce hi666 araştırma yapılmamış olmasından dolayı literat666r bilgisine de katkı sağlayacağı d666ř666n666lmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Honamlı Keçisi

Ülkemizde keçi yetiştiriciliği yüzyıllardır geleneksel yöntemlerle gerçekleştirilen bir üretim sektörü olup bulunduğu bölgenin ekonomik ve sosyo-kültürel yapısına katkı sağlamaktadır. 2021 yılı verilerine göre Türkiye’deki keçilerin mevcut popülasyonu on iki milyon civarındadır (TUİK, 2021) Keçiler yetiştiriciliği yapılan diğer çiftlik hayvanlarına nazaran yetersiz bakım beslemeye ve çevre şartlarına toleransı yüksek bir türdür. Ülkemizde keçi yetiştiriciliğinin yoğun bir şekilde yapıldığı bölge Akdeniz Yöresi’dir. Honamlı keçisi de bu bölgede yetiştirilmektedir fakat Honamlı ırkı 2000’li yıllara kadar yeni bir ırk olarak değil kıl keçisi adı altında değerlendirilmiştir. İki bin beş yılında korumaya alınan yerli ırklar kapsamında değerlendirilerek gerekli çalışmalar başlatılmıştır.

Honamlı keçisi dünya üzerinde sadece Burdur, Antalya ve Konya üçgeninde Toros Dağları’nın eteklerinde yetiştiriciliği yapılmakta olan et, süt ve döl verimi gibi özellikleri ile bilinen bir keçi ırkıdır (Topbaş, 2020). Kış mevsiminde Toros Dağları’nın eteklerinde bulunan köylerde, yaz mevsiminde ise yüksek ve serin yaylalarda beslemesi yapılmaktadır. Ormanlık alanlardan, insanların ve diğer besi hayvanlarının yararlanamadığı meralar, anızlar ve nadas alanlarından üst düzey yararlanım sağlamaktadır.

Honamlı keçileri genel olarak iri yapılı, uzun ve ince bir vücut yapısına sahiptir ve morfolojik olarak saflık nişanelerinden en önemlileri iki boynuz arası mesafenin 2 cm olması ve kemerli (tahralı) burun yapısıdır (Alızadehasl, 2011). Bu ırk keçilerinde canlı ağırlık ortalama olarak erkeklerde 80-95 kg ve dişilerde 50-70 kg düzeyinde olduğu bildirilmiştir. Bir batında ortalama oğlak sayısının 1.8, süt veriminin 135-216 litre, laktasyon süresinin 270 gün ve kıl veriminin ise 500-600 g düzeylerinde olduğu bildirilmiştir (Topbaş, 2020). Kaba ve ince kılları kıl keçisine nazaran daha kısa, kuyruk yapıları ise daha uzun ve püsküllü yapıdadır. Genellikle siyah renkli bir vücuda sahip olmakla birlikte kızıl ve gri renkli olanlarına da rastlanılmaktadır. Siyah kafa rengine sahip olanlarda ağıza kadar kahverengi ya da

beyaz akıtma bulunmaktadır. Davranış özelliklerini değerlendirmek gerekirse, sürü içgüdüğü ve idare kolaylığı oldukça yüksektir. İçgüdüsel analık davranışı ortalama bir değerdedir. Bunların yanı sıra insanlara karşı çok yakın ve uysal mizaca sahip bir ırktır (Resmi Gazete, 2015).



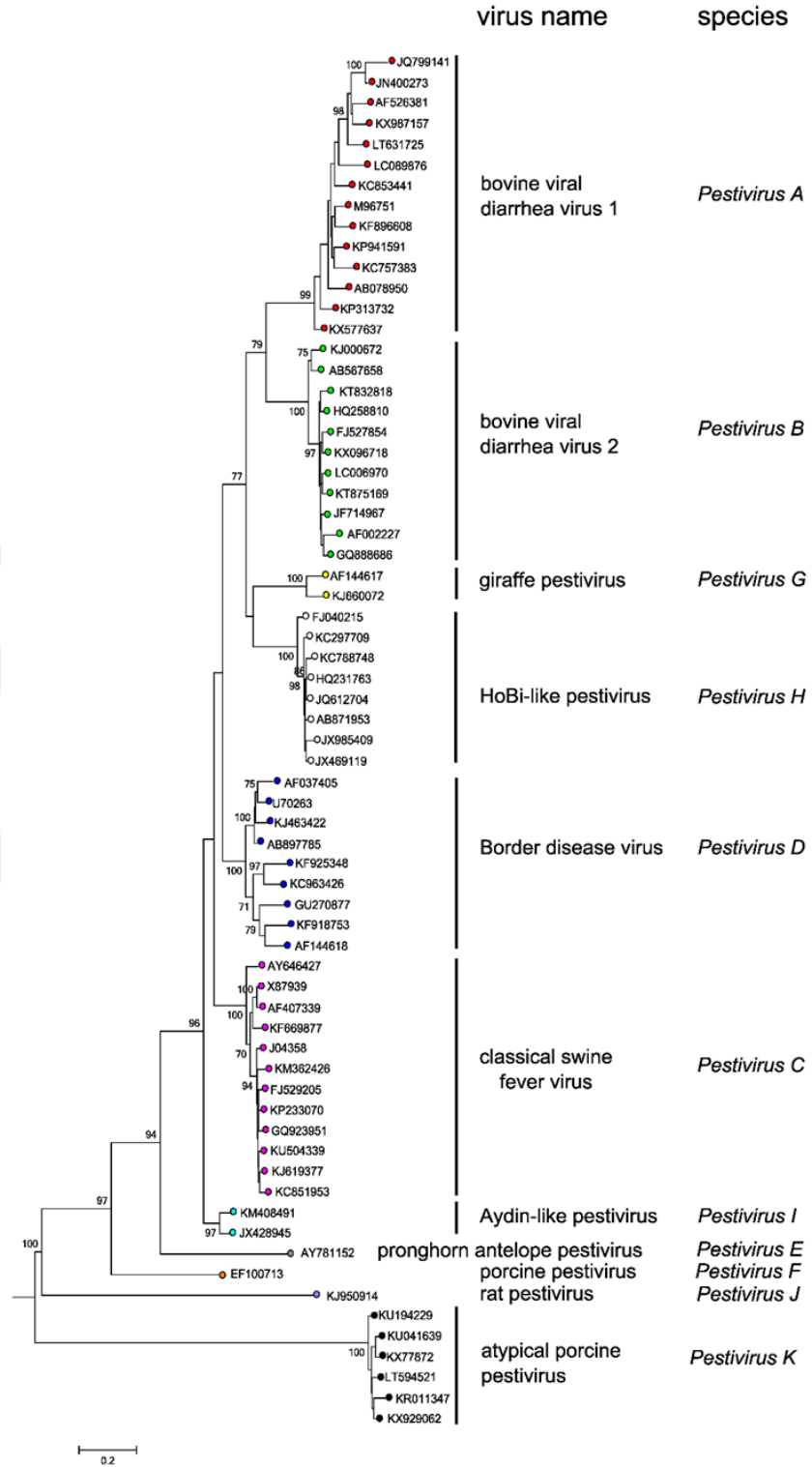
Şekil 2.1. Honamlı keçisi ve karakteristik vücut yapıları

2.2. Etiyoloji

Bin dokuz yüz kırk altı yılında yeni bir hastalık olarak tanımlanan BVDV etkeni 1957 yılında izole edilerek bu isme sahip olmuştur. Daha sonra ise bu etkenin CSFV ile antijenik olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bin dokuz yüz yetmişli yıllarda ise BVDV, CSFV ve BDV'nin arasında immunolojik benzerlikler kaydedilmiştir. Bin dokuz yüz yetmiş üç yılında Pestivirus genusu antijenik olarak ilişkili bu türleri kapsayacak şekilde adlandırılmıştır ve Togaviridae familyası içerisinde bir genus olarak sınıflandırılmıştır. Bin dokuz yüz doksan bir yılında ilk pestivirus suşu olan BVDV'nin genomik dizisinin yayınlanması ile beraber pestivirusların genomik organizasyonunun, gen ekspresyonunun ve replikasyon stratejisinin *Togaviridae* familyasından ziyade Flaviviridae familyasına benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (Ridpath, 2010).

İki binli yılların başlarında Pestivirus genusu Border Disease Virus, Bovine Viral Diarrhea Virus 1-2 ve Classical Swine Fever Virus'lerini içermektedir. Beşinci olarak sınıflandırılan atipik tür Kenya'daki bir zürafadan izole edilen Giraffe Virus ile temsil edilmekteydi (Regenmortel ve ark., 2000). Daha sonra sığır ve mandalardan izole edilen Hobi benzeri pestiviruslar da dahil olmak üzere evcil ve vahşi hayvanlarda ek pestiviruslar keşfedildi (Schirrmeyer ve ark., 2004). Ardından ABD'de hastalıklı bir pronghorn antilopundan izole edilen bir pestivirus sınıflandırılmıştır (Vilcek ve ark., 2005). İki bin beş yılında Avustralya'daki bir domuz çiftliğinden izole edilen ve diğerlerinden farklı bir pestivirus olarak tespit edilmesiyle Bungowannah virusu da sınıflandırılmıştır (Kirkland ve ark., 2007). Türkiye'de koyun ve keçilerden izole edilen bir pestivirusun yeni bir tür olduğu tespit edilerek Aydın/04-TR virusu olarak sınıflandırılmıştır (Becher ve ark., 2012). Son olarak da günümüzde yeni doğan domuz yavrularında tremorlara sebep olan atipik domuz pestivirusu sınıflandırılmıştır (Hause ve ark., 2015).

Pestiviruslar korunmuş haldeki amino asit dizilerinin filogenetik analizine dayalı olarak 11 farklı türe ayrılmıştır (Smith ve ark., 2017). Bu türler Pestivirus A, Pestivirus B vb. formatına göre adlandırılmaktadır. Bu bağlamda BVD-1 Pestivirus A olarak, BVDV-2 Pestivirus B, CSFV Pestivirus C, BDV Pestivirus D, pronghorn antilop virusu Pestivirus E, Bungowannah pestivirusu Pestivirus F, zürafa pestivirusu Pestivirus G, Hobi-like pestivirusu (atipik ruminant pestivirus) Pestivirus H, Aydın Like pestivirus I, rat pestivirusu Pestivirus J ve atipik domuz pestivirusu Pestivirus K olarak klasifiye edilmiştir (ICTV, 2021).

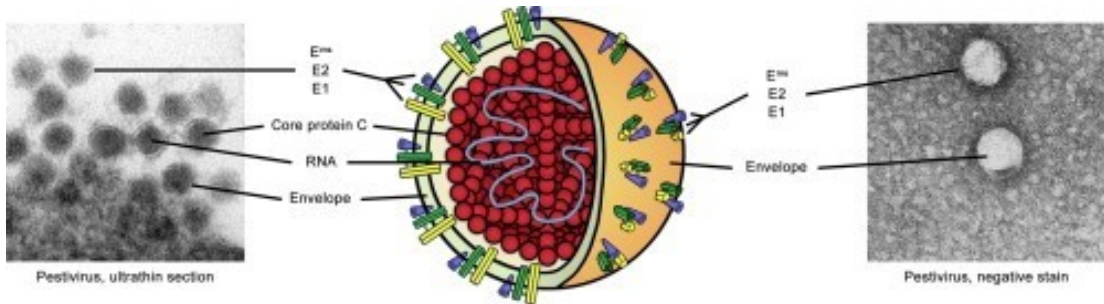


Şekil 2.2. Pestivirus taksonomisi (ICTV, 2021).

Pestiviruslar zarflı, tek iplikçikli ve pozitif polariteli RNA viruslarıdır ve yaklaşık olarak 12,3-12,5 kb arasında değişen uzunluğa sahip bir RNA molekülü

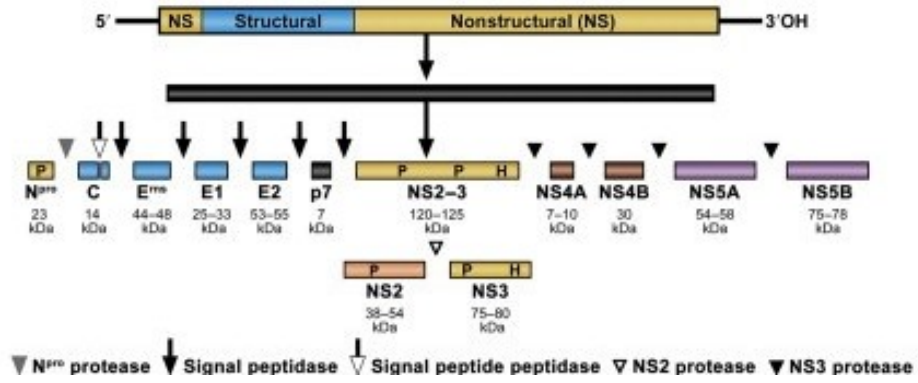
içermektedirler. Virion ortalama olarak 40-60 nm çapındadır, nükleokapsid lipid yapısında olan bir zarfla kaplıdır ve ikozahedral yapıya sahiptir (Murphy ve ark., 1989; Thiel ve ark., 1996). Lipid zarfı nedeniyle pestiviruslar deterjan muamelesi ile kolayca inaktive edilebilmektedir. Virionların genel stabilitesi 37°C’de ve nötr pH’da yarılanma ömrü yedi saattir. Ancak *Flaviviridae* familyasının diğer üyelerine nazaran pestiviruslar düşük pH değerlerine oldukça dirençlidir (Tautz ve ark., 2015) Etken dış etkilere karşı oldukça duyarlı bir yapıdadır ve 56°C’de 35 dakika içerisinde inaktivasyonu gerçekleşmektedir. Pestivirusların invitro sistemlerde üretimi için birçok primer ya da permanent hücre kültürleri kullanılabilir. Virion zarflarının yüzeylerinde 10-12 nm boyutlarında halka benzeri alt üniteler yer alır (Tidona ve Darai, 2011).

Hem genom hem de viral messenger RNA olarak görev alan virionların RNA’ları enfeksiyöz yapıdadır (Rumenapf ve Thiel, 2008). Viral genomun 5’ ve 3’ uçlarında translate olmayan iki bölge (untranslated region, UTR) ve bir polipeptidi kodlayan açık okuma çerçevesi (Open Reading Frame, ORF) mevcuttur (Liu ve ark., 2020). UTR bölgeleri virus proteinlerinin sentezi ve viral genomun replikasyonu için gerekli sinyalleri barındırmaktadır. Viral genomun 3’ ucunda Poly (A) kısmı ve 5’ ucunda da şapka (cap) kısmı bulunmamaktadır (Moenning, 1990). ORF ortalama olarak 4000 adet aminoasitten oluşan bir polipeptid kodlamaktadır. Bu proteinler; yapısal olan N-terminal otoproteaz (Npro); kapsid proteini (C); zarf proteinleri (Erns, E1 ve E2); p7 ve yapısal olmayan (NS) proteinler (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) olmak üzere 12 adettir (Thiel ve ark., 1996).



Şekil 2.3. Pestivirusun protein yapılarının şematik ve elektron mikroskopik görüntüsü (Tautz ve ark., 2015)

Npro ORF'dan kodlanan ilk protein yapısıdır ve 504 adet nükleotid içermektedir, ek olarak proteaz aktivitesine de sahiptir (Becher ve ark., 2003). Ardından olgun virionlarda Npro'yu 303 adet nükleotide sahip olan kapsid proteini (C) takip etmektedir (Becher ve ark., 1994). Bu işlemleri konakçı hücreden kazanılan zarf proteinleri (Erns, E1 ve E2) takip etmektedir. Erns hidrofobik bir yapı içermeyen glikozillenmiş yapıda bir proteindir, ribonükleaz aktivitesine sahip olmasından dolayı virus replikasyonunda görev almaktadır (Windisch ve ark., 1996). Npro ve Erns proteinleri konakçının antiviral savunmasını bloke etmede rol oynamaktadır ve bu iki yapı pestivirus cinsine özgü proteinlerdir (Smith ve ark., 2017). Virusun zarf glikoproteinlerinden biri olan E2 pestivirus ile enfekte olan ya da bu enfeksiyona karşı aşılama yapılmış olan hayvanlarda nötralizan antikor üretiminde rol alan başlıca protein yapısıdır (Meyers ve Thiel, 1996). Yapısal olmayan P7 protein yapısının virusun olgunlaşma sürecinde bir rolü olduğu varsayılmaktadır (King ve ark., 2011). Yapısal olmayan proteinler NS2-3 ile başlamaktadır, bu yapılar helikaz ve proteaz aktivitesine sahiptirler (Meyers ve Thiel, 1996). NS2-3 çok işlevli bir protein yapısıdır. NS2, NS2 ve NS3'e yol açmak için NS2-3'ün işlenmesinden sorumlu olan bir sistein proteazdır. NS3 hem poliprotein işlemede hem de RNA replikasyonunda yer alan bir helikaz enzimi olarak görev yapmaktadır. NS4A protein yapısı NS3 proteaz aktivitesi için bir kofaktör rolü oynamaktadır. NS4B'nin rolü ise tam olarak bilinmemektedir fakat BVDV'nin patojenitesinde rol oynadığı düşünülmektedir (King ve ark., 2011; Qu ve ark., 2001). NS5A fosforile edilmiş bir proteini temsil etmektedir ve muhtemelen RNA replikasyonunda henüz tanımlanmayan bir rol oynamaktadır. NS5B ise RNA'ya bağımlı Rna polimeraz aktivitesine sahiptir (King ve ark., 2011).



Şekil 2.4. Pestivirus genom yapısı (Tautz ve ark., 2015)

Pestivirusların önemli özelliklerinden birisi de doku kültürü hücrelerinin enfeksiyonundan sonra neden oldukları morfolojik değişikliklere göre tanımlanan iki biyotipinin varlığıdır. Sitopatojenik olmayan pestiviruslar (non-cytopathogenic pestivirus, ncp) doku kültürü hücrelerinde sitopatik bir etki göstermezken sitopatojenik (cytopathogenic pestivirus, cp) viruslar konakçı hedef hücrelerin ölümüne yol açmaktadır (Tautz ve ark., 1998). Pestivirusların evrimi genellikle nokta mutasyonu ve türler içerisindeki homolog rekombinasyon yolu ile gerçekleşmektedir (Smith ve ark., 2017). Çoğu pestivirus türleri sitopatojenik olmayan biyotip sınıflandırılmasına dahil iken, temelde ele alınan BVD ve BD viruslarının her iki biyotip varyantları da tespit edilmiştir. Sitopatojen pestivirus varyantları tipik olarak konakçı tarafından türetilen, protein kodlayan RNA dizilerinin eklenmesi de dahil olmak üzere çeşitli homolog olmayan rekombinasyon olaylarının etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Alternatif olarak ise NS2 içerisindeki mutasyon setlerinin eklenmesi de sitopatojen pestiviruslara yol açabilmektedir. Her durumda sitopatojen pestiviruslardaki genom değişiklikleri virus replikasyon döngüsü esnasında sınırsız NS3 üretimi ile sonuçlanmaktadır (Smith ve ark., 2017). Pestivirusların işaretleyici proteinini temsil eden protein olan, yapısal olmayan NS3'ün (p80) görünümü etkenin sitopatojenitesini belirtmektedir (Tautz ve ark., 1998). Bu biyotiplerin enfeksiyon patogeneğinde önemli bir yere sahip olduğu tespit edilmiştir. Persiste enfeksiyondan sorumlu olan biyotip sitopatojenik olmayan tiptir. Sitopatojenik olan tipin kazanılması enfekte hayvanlardaki pestivirusların mutasyonu yoluyla ya da doğal hayatta meydana gelen süperenfeksiyon yoluyla olmaktadır. Bunun sonucunda

organizmada her iki biyotipe de sahip olan bireyler mucosal disease (MD) enfeksiyonuna yakalanmaktadır (Ergün, 2012).

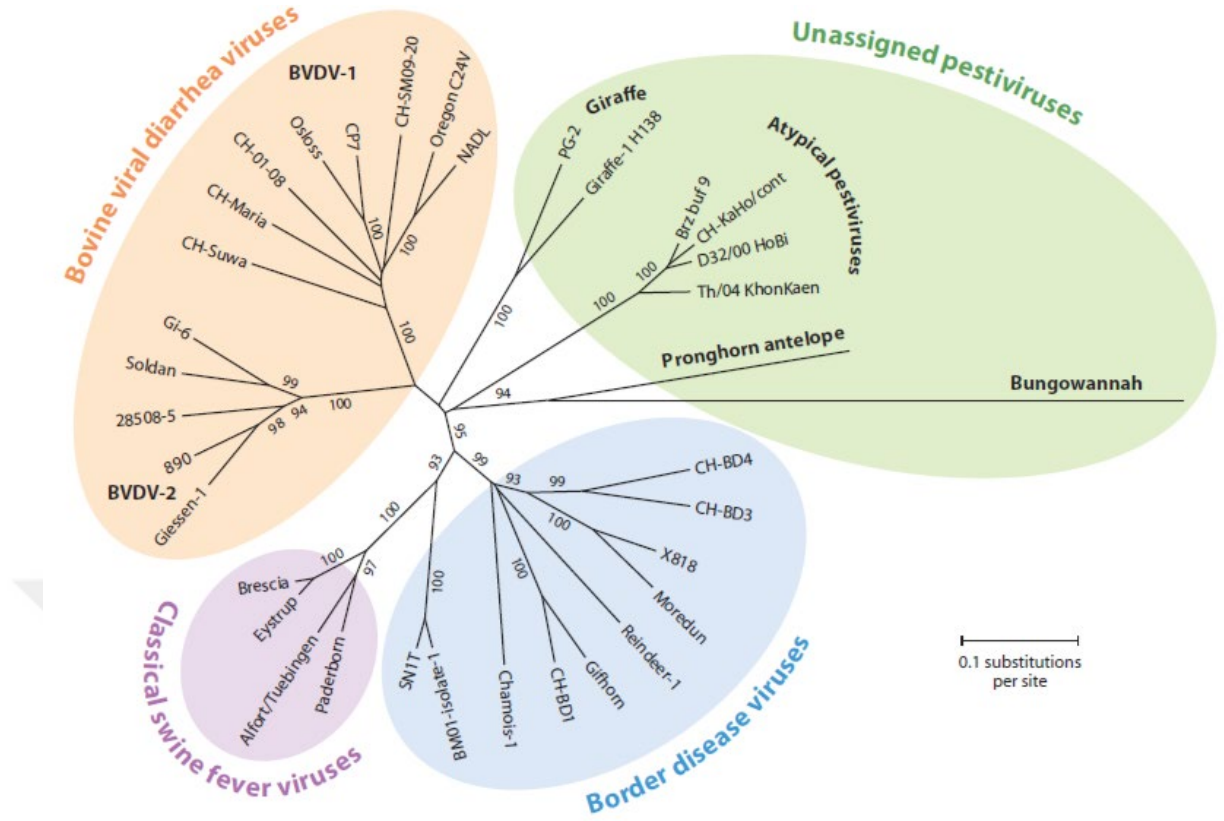
Pestivirus A ve Pestivirus K türlerine kadar olan kısmı tanıtan pestivirus taksonomisinin son güncellemesinden kısa bir süre sonra Avusturya’da ticari bir domuz çiftliğinde yeni doğan domuz yavrularında konjenital tremor ile birlikte seyreden yeni bir pestivirus türü keşfedilmiştir ve hasta hayvanlardan izole edilerek LINDA virusu olarak adlandırılmıştır (Lamp ve ark., 2017). Bu pestivirus türü Pestivirus K’den sonra keşfedilen ilk yeni tür olarak tanımlanmıştır ve Postel ve ark. tarafından Pestivirus L olarak sınıflandırılması önerilmektedir (Postel ve ark., 2021). İki bin on dokuz yılında Kuzey Denizi kıyılarındaki liman yunuslarından alınan örneklerde yeni bir pestivirus türü olan Phocoena pestivirusu (PhoPev) keşfedilmiştir. (Jo ve ark., 2019). Bu virus bir deniz memeli canlısında keşfedilen ilk pestivirus olarak Postel ve ark., tarafından (2021) Pestivirus M olarak adlandırılıp sınıflandırılması önerilmektedir. Aynı tarihlerde Çin’de 4 adet hasta pangolinin klinik semptomları baz alınarak yapılan araştırmada yeni bir tür pestivirus keşfedilmiş ve Dongyang Pangolin pestivirusu olarak adlandırılmıştır (Gao ve ark., 2020). Bunun da pangolinlerde tespit edilen ilk tür olduğu için Pestivirus P adını alarak sınıflandırılması önerilmektedir (Postel ve ark., 2021). Çin’deki yarasaların söz konusu virusa yönelik incelenmesi sonucunda Scotophilus kuhlii türü bir yarasadan elde edilen genomik diziler bilinen genomik dizilerden oldukça farklı bulunmuş ve bu türden virusun ilk tanımı olmasından dolayı Pestivirus S olarak isimlendirilip sınıflandırılması önerilmiştir (Postel ve ark., 2021). Bu hayvanlara benzer şekilde kemirgenlerde de konuyla alakalı birçok çalışma yapılmıştır. Pestivirus türleri ilk olarak 2014 yılında New York’ta bir Norveç sıçanında (*Rattus norvegicus*) rapor edilmiş ve Norveç sıçan pestivirusu (NrPV) olarak adlandırılarak Pestivirus J türüne sınıflandırılmıştır (Firth ve ark., 2014). Daha yakın tarihlerde Çin’deki kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda izole edilen pestivirusların genomik dizilerinin NrPV ile uyumlu olmadığı tespit edilmiştir (Wu ve ark., 2018). Bu viruslar Postel ve ark. (2021), tarafından Pestivirus R ve Pestivirus Q olarak sınıflandırılması önerilmiştir.

Pestiviruslar 2005 yılında Tunus'ta hastalıklı küçük ruminantlarda tespit edilerek Tunus koyun benzeri virus (TSV) olarak adlandırıldı (Thabti ve ark., 2005) ve kısmi genom dizilerine dayanan filogenetik araştırmalar TSV'nin muhtemel yeni bir pestivirus türünü temsil ettiğini öne sürmektedir (Liu ve ark., 2009). Bu türün Postel ve ark. (2021), tarafından Pestivirus N olarak adlandırılıp sınıflandırılması önerilmektedir. 2019 yılında İtalya'daki küçük ruminantlarda BDV'ye benzer semptomlar ortaya çıkaran ek bir pestivirus türü tespiti yapılmıştır (Sozzi ve ark., 2019). Postel ve ark. (2021) tarafından Pestivirus O olarak adlandırılması önerilmektedir.

Ruminantlarda yapılan pestivirus çalışmaları, BVDV ve BDV türlerini kapsamaktadır. Bu çalışmalarda BDV saha izolatları konakçı spesifitesi, genetik ve antijenik analizlerinin ardından 7 farklı alt gruba ayrılmıştır (Tablo 1). BVDV ise 2 alt gruba ayrılarak BVDV 1 ve BVDV 2 olarak sınıflandırılmıştır (Schweizer and Peterhans, 2014).

Tablo 2.1. Border disease virus saha izolatları.

Pestivirus Türü ve Suşu	İzole Edildiği Tür	Kaynak
BDV-1	Küçük Ruminant	(Rumenapf ve Thiel, 2008)
BDV-2	Ren Geyikleri	(Becher ve ark., 2003)
BDV-3	Almanya ve İsviçre'de Domuzlarla Bir Arada Tutulan Koyunlar	(Oğuzoğlu ve ark., 2001; Becher ve ark., 2003)
BDV-4	Pirene Dağ Keçileri	(Hurtado ve ark., 2004)
BDV-5, BDV-6	Fransa'daki Koyunlar (1985, 2006)	(Dubois ve ark., 2008)
BDV-7	İtalya'daki Koyunlar	(Giammarioli ve ark., 2011)



Şekil 2.5. Pestivirus grupları ve alt grupları

2.3. Epidemiyoloji

Ruminant pestiviruslarının genetik karakterizasyonunun çözümlenmesinden sonra BVDV ve BDV'nin türler arasındaki bariyerleri aşarak Artiodactyla (çift tırnaklılar) takımında yer almakta olan geniş çaptaki konak türlerini enfekte edebildiği belirlenmiştir (Ergün, 2012).

Pestivirus enfeksiyonunda etkenin bulaşmasındaki ana kaynak persiste hayvanlardır (Houe, 1999; Holland ve ark., 1996). Bu enfeksiyon tipinde klinik bir semptom olmaksızın hayvanlar etkeni hayatları boyunca ekstret ve sekretleri ile saçmaktadırlar (Houe, 1999). Akut enfekte hayvanlar ise etkeni yalnızca viremi döneminde etrafa bulaştırırlar (Meyling ve ark., 1990). Direkt bulaşda persiste ya da akut dönemdeki hayvanlar; tükürük, idrar, gözyaşı, dışkı, süt ve sperm dahil olmak üzere vücut salgıları ile doğrudan temas yoluyla diğer hayvanlar için başlıca rezervuar ve enfeksiyon kaynağı olarak hizmet etmektedir. İndirekt bulaşda ise kontamine yem, su, insanlar, nakil malzemeleri, enfekte malzemeler ve embriyo

transferi yer almaktadır. Bir diğer bulaş plasenta yoluyla olmaktadır ve bu bulaşma tipi hayvanlar için en önemli enfeksiyon çeşidi olan persiste enfeksiyonunun temelini oluşturur (Plant ve ark, 1983). Eklembacaklılar da etkeni bulaştırma yeteneğine sahiptir. Aerosol yol ile bulaş, potansiyel bir aktarım yolu değildir ancak doğrudan temasın olmadığı durumlarda oldukça kısa mesafelerde gerçekleşmektedir (Liu, 2016). Diğer bir kontaminasyon yolu ise modifiye edilmiş canlı aşılardır (Modified Live Vaccine, MLV). MLV aşılar hücre kültürlerinde enfekte hayvanlardan elde edilen serum ve hücrelerden üretilme durumunda pestivirus için önemli bir bulaş kaynağı olmaktadır (Liu, 2016).

BVDV enfeksiyonu dünya çapında birçok ülkede ortalama olarak %70-90'lara kadar ulaşan yüksek seroprevalans değerlerine sahiptir (Smith, 1996). Britanya ve İngiltere'de %95, Avusturya'da %46, İsveç'te %46, Danimarka'da %64, Norveç'te %19 ve Finlandiya'da %1'den daha az seroprevalans değerleri elde edilmiştir (Houe ve Meyling, 1991; Niskanen ve ark., 1991; Löken ve ark., 1991; Paton ve ark., 1998). Türkiye'de ise yapılan birden çok çalışmanın verilerine göre Doğu ve Güneydoğu Bölgesi'nde %96,8 (Çabalar ve Karaoğlu, 1999), Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi'nde %81,62 (Yıldırım ve Burgu, 2005), Aydın Yöresinde %86 (Tan ve ark., 2006), Samsun-Tokat-Sivas illerini kapsayan bölgede %20,19 (Yazıcı ve ark., 2007), Konya yöresinde %90,63 (Kayacan ve Yapıcı, 2008), Afyonkarahisar ilinde %84,6 (Nural ve ark., 2014) oranlarında seropozitiflik tespit edilmiştir.

BDV enfeksiyonu dünya çapında Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya, Yeni Zelanda, Çin, Hindistan ve Japonya da dahil olmak üzere birçok yerde bildirilmiştir. Enfeksiyonun antikör yaygınlık oranları ülkeler ve ülkeler içerisindeki bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte %5 ve %50 arasında değişmektedir. Kuzey İrlanda'da %5,3, Kuzey İspanya'da %32, Japonya'da %17,6 oranlarında küçük ruminantlarda seropozitiflik tespit edilmiştir (Liu, 2016). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise Orta ve Doğu Karadeniz Bölgesinde %69,23 (Yazıcı ve ark., 2012), Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da %63,6 (Burgu, 2003) oranlarında BDV seropozitifliği saptanmıştır.

BVDV ve BDV için benzer epidemiyolojik özellikler koyunlarda ve sığırlarda olduğu gibi deneysel ve doğal enfekte keçilerde de gözlenmektedir. Koyunlara nazaran keçilerin pestivirus enfeksiyonları daha az teşhis edilebilir konumdadır ancak günümüzde daha da tanınır hale gelmiştir. BDV ile doğal olarak enfekte olan keçilerde ilk vaka 1982 yılında ortaya çıkmıştır (Loken ve ark., 1982). Az sayıda olan klinik raporlara rağmen Kanada'da 1984 yılında pestivirus klinik semptomları göstermeyen keçilerde yapılan serolojik araştırmalarda, BDV spesifik antikor oranı %16 olarak tespit edilmiştir (Lamontagne ve Roy, 1984). İki bin altı yılında Avusturya'nın dört bölgesinden 80 keçi sürüsünde yapılan başka bir araştırma sonucunda da tip spesifik olmayan pestivirus seroprevalans oranı sürü bazında %31,3 olarak belirlenmiştir (Krametter-Froedscher ve ark., 2006). Hollanda'daki 126 süt keçisi çiftliğinden alınan örneklerle gerçekleştirilen çalışmada ise pestivirüsün %32'lik bir sürü seroprevalansı tespit edilmiş ve BDV için %27 seropozitiflik bildirilmiştir (Orsel ve ark., 2009).

2.4. Patogenez ve Klinik Semptomlar

Pestivirus suşları, konağın immunolojik yeterliliği, konağın türü, gebelik durumu, fetusun dönemi, etiyolojik ajan ile konak arasındaki karmaşık etkileşim gibi faktörler nedeniyle pestivirus enfeksiyonlarında tablo oldukça değişkendir (Ridpath, 2010; Walz ve ark., 2010). Bovine Viral Diarrhea, Border Disease ve Classical Swine Fever gibi enfeksiyonlar immun sistemi kuvvetli hayvanlarda ortaya çıkan subklinik ve akut enfeksiyonların yanı sıra, enfeksiyonun dönemine bağlı olarak persiste enfekte (PI) ve mucosal disease (MD) gibi hastalık formlarına da sebep olabilmektedir (Ridpath, 2010; Walz ve ark., 2010; Newcomer ve Givens, 2013).

2.4.1. Subklinik ve Akut Enfeksiyonlar

İmmunolojik olarak pestivirüslara cevap verebilme yeteneğine sahip seronegatif ruminantların enfekte olmasıyla subklinik veya akut enfeksiyon tablosu ortaya çıkar (Nettleton ve ark., 1998; Walz ve ark., 2010; Braun ve ark., 2019). Geçici enfeksiyon olarak da tanımlanan bu tip enfeksiyonlar genellikle persiste veya gebe olmayan ve immunokompetent ruminantlarda görülen, çoğunlukla subklinik

seyreden ancak zaman zaman hafif klinik semptom gösterebilen enfeksiyonları belirtmek için kullanılır (Strong ve ark., 2010; Ridpath ve ark., 2013; Lanyon ve ark., 2014; Brodersen, 2014).

Geçici akut enfeksiyonların kaynağı çoğunlukla PI hayvanlardır (Walz ve ark., 2010) ancak nadiren de olsa akut enfekte hayvanlar yoluyla horizontal bulaşma da şekillenebilir (Cherry ve ark., 1998). Bu şekilde bulaşma genellikle oro-nazal yolla yani “burundan buruna” diye tabir edilen yolla gerçekleşir (Walz ve ark., 2010; Lanyon ve ark., 2014).

Pestivirus enfeksiyonlarında viremi 15 güne kadar çıkabilir (Newcomer ve Givens, 2013). Subklinik form, eğer dikkatli bir muayene yapılırsa, klinik olarak hafif ateş, lökopeni, anoreksi ve süt veriminde azalmanın görülmesiyle teşhis edilebilir (Walz ve ark., 2010). Akut formda ise yüksek ateş, diyare, depresyon, gözlerde ve burunda akıntı, anoreksi ve azalmış süt verimi görülür (Walz ve ark., 2010). Hemogramda lenfopeni ve nötropeni ile karakterize lökopeni şekillenebilir (Walz ve ark., 2010). Akut enfeksiyonların bir diğer klinik bulgusu trombositopeni ile karakterize hemorajik sendromdur ve bu sendromda trombositopeniye bağlı olarak kanlı diyare, epistaksis, peteşiyal hemorajiler, ekimotik hemorajiler ve enjeksiyon noktalarından kanamalar görülebilir (Rebhun ve ark., 1989; Bolin ve Ridpath, 1992; Walz ve ark., 2001).

Doğumdan sonra yeterli kolostrum alamayan buzağılarda maternal antikorların koruyuculuğu olmadığı için enterit, pnomoni ve immunosupresif etkiye bağlı olarak sekonder hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Yeterli pasif transfer olmasına rağmen antijenik çeşitliliğe ve pasif immunitenin geliştiği virus suşuna bağlı olarak yavrularda klinik semptomlar görülebilir (Liebler-Tenorio ve ark., 2002).

Pestivirus enfeksiyonlarının en önemli etkileri gebe hayvanların enfekte olmasıyla ortaya çıkar çünkü pestiviruslar hem üreme sistemini, hem de plasentayı geçerek fetusu etkileyebilir (Ridpath, 2010; Walz ve ark., 2010; Newcomer ve Givens, 2013;).

2.4.2. Transplasental/Intrauterin ve Persiste Enfeksiyonlar

Bulaş gerçekleşen gebe hayvanların içinde bulunduğu gebelik dönemi, patogenezin seyri ve klinik tablonun ortaya çıkmasında başlıca etkindir (Newcomer ve Givens, 2013). Enfeksiyon gebeliğin dönemine göre erken embriyonik ölümler, abortlar, konjenital anomaliler veya persiste yavruların doğumuna neden olabilir (Newcomer ve Givens, 2013).

Erken embriyonik ölüm ve abort, gebe ruminantlarda görülen en tipik semptomlardandır (Ridpath, 2010). Fetus özellikle gebeliğin erken dönemlerinde enfeksiyona oldukça duyarlıdır ve bu dönemde enfekte olan yavrularda serebral hipoplazi, retinal atrofi, katarakt, kemik gelişimindeki bozukluklara bağlı olarak şekillenen büyüme geriliği ve pulmoner hipoplazi gibi fötal anormallikler görülmektedir (Ridpath, 2010).

Konjenital bozukluklardan bir başkası gebeliğin birinci ve kısmen ikinci trimesterlerinde fetusun ncp pestivirus suşlarıyla enfekte olmasıyla ortaya çıkan immünotoleranstır (Walz ve ark., 2010). Bu olgularda immün sistem bu dönemde gelişemediğinden fonksiyonel bağışıklık tepkileri gelişemez ve böylelikle persiste viremik ya da persiste yavrular doğar (Newcomer ve Givens, 2013). Bağışıklık sisteminin olgunlaşması gebeliğin sığırlar için 90-125, koyunlar için 60-80 ve keçiler için ise 80-100. günleri arasında gerçekleşmektedir. Persiste yavrular antikor negatiftir ancak düzenli viremik haldelerdir. Yaşamları süresince mevcut etkeni yayarak bulundukları sürüdeki ana enfeksiyon kaynağı haline gelirler.

Küçük ruminantlarda persiste enfeksiyona bağlı olarak yavrularda anormal yapıda yapağı şekillenir ve bu tabloya yavruların uzun, ince kıllarla kaplı olması nedeniyle “hairy shaker sendromu” adı verilir (Righi ve ark., 2021). Bu tip hayvanlarda döl tutmama, abortlar, erken embriyonik ölümler, büyüme ve gelişmede gerilik gösteren yavru doğumları karakteristik klinik bulgulardandır (Oğuzoğlu, 2008).

2.4.3. Mucosal Disease (MD)

Başlangıçta X-disease olarak adlandırılan mucosal disease 1963 yılında Pitchard tarafından yapılmış olan incelemelerde ilk kez tanımlanmıştır (Pitchard, 1963). Pestivirus türlerinin ncp ve cp biyotiplerinin ortaklaşa tek bir hayvanda bulunduğu durumlarda, ncp biyotipinin cp biyotipine olası mutasyonları sonucunda dönüşmesiyle ve pesisiste enfekte hayvanlara homolog cp suşlarının bulaşması ile oldukça ölümcül olan mucosal disease şekillenmektedir (Newcomer ve Givens, 2013). Akut MD enfeksiyonunda ateş, anoreksi, taşikardi, polipne, süt üretiminde azalma ve sulu bir diyare görülmektedir (Brodersen, 2014). Diğer klinik semptomlar akut pestivirus enfeksiyonu ile benzerlik göstermektedir ancak daha belirgindir (Walz ve ark., 2010; Braun ve ark., 2019). Dil, meme ve diş etinde erozyon ve ülserler, oral papillalarda körelme ve hemoraji, tırnak aralarında, koroner bantlarda, meme uçlarında ve vulvada epitelyal erozyonlar ve bu erozyonlara bağlı topallık, oküler ve nazal akıntı, korneal ödem, hipersalivasyon, ruminal hareketlerde azalma mevcuttur (Monies ve ark., 2004). Pnömoni, mastit ve metrit gibi sekonder enfeksiyonlar şekillenebilir (Monies ve ark., 2004; Khodakaram-Tafti ve Farjanikish, 2017).

2.5. Teşhis

Pestivirus enfeksiyonlarının şüphesi ilk olarak etkilenen sürülerdeki klinik semptomların varlığı doğrultusunda oluşmaktadır. Sürüde abortlar, konjenital bozukluklar, ölü doğumlar, yeni doğanlardaki tipik hairy shaker (küçük ruminant) görüntüsü hastalığın varlığını destekler nitelikteki klinik semptomlardır. Hastalığın kesin tanısı laboratuvar testleri yapılarak konulmaktadır.

BVDV enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında virus izolasyon tekniği bu amaçla enfekte hayvanların kan, doku ve salgılarından virus tespiti için kullanılabilir (Riitho ve ark., 2020). Virus izolasyon testi araştırmalarda yaygın olarak kullanılmış olsa da günümüzde yerini daha ekonomik ve daha kısa sürede sonuç veren testlere bırakmıştır. Ayrıca tek bir virus izolasyon testi, kalıcı ve geçici enfeksiyonları ayırt etme yeteneğine sahip değildir. En az üç hafta arayla aynı hayvandan alınan

numunelerde virus tespiti kalıcı persiste enfeksiyonun göstergesidir (Liu, 2016). Bir diğer yöntem olan antijen tespiti ise virus izolasyon tekniğinden daha az hassas ve daha az güvenilir fakat virus izolasyon tekniğinden daha hızlı ve daha ekonomiktir (Nagai ve ark., 2014). Antijen saptama testleri genel olarak persiste hayvanları saptamak için tarama testleri olarak kullanılmaktadır. Yaygın kullanımda antijen saptama testleri ELISA ve immunohistokimya (IHC) tekniklerini içermektedir. BVDV'nin hücre kültürlerine ekimi sonucunda ncp ve cp suşlarının ayırt edilmesinde immunofloresan ya da immun boyama yöntemleri kullanılmaktadır (Liu, 2016). Aşılanmamış ya da virusun eradike edildiği bölgelerde serolojik testler ile yapılan taramalar, sürünün söz konusu enfeksiyona yönelik maruziyetini belirlemek adına faydalı olmaktadır (Nagai ve ark., 2014). Serum nötralizasyon testi ve antikor ELISA testi serolojik taramalarda kullanılmaktadır (Liu, 2016). Günümüzde gelişen teknoloji ile birlikte nükleik asit tespiti için PCR yöntemleri geniş çapta uygulanmaya başlanmıştır. Antikor ve antijen testlerinin bir arada kullanılması akut enfeksiyon ile persiste enfeksiyonun ayırt edilmesinde yardımcı olmaktadır (Riitho ve ark., 2020).

Benzer şekilde BDV enfeksiyonlarının tespiti için de çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Özellikle persiste hayvanlarda BDV teşhisi için virus izolasyonu, virus nötralizasyon testi (vNT), immunohistokimya, direkt ve indirekt immunofloresan testi (IFA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), RT-PCR, nested RT-PCR (nRT-PCR) ve real-time RT-PCR (qRT-PCR) kullanılmaktadır (Vilček ve ark., 1997, Oğuzoğlu ve ark., 2009). Serolojik testler bir sürüde, bölgede ya da ülkede özellikle daha önce BDV tespiti yapılmamış alanlarda söz konusu enfeksiyonun prevalansının belirlenmesi amacıyla yaygın olarak uygulanmaktadır. Virus nötralizasyon testi yaygın olarak kullanılmasına rağmen test aşamalarının yoğun ve zaman alıcı işlemler olmasından dolayı çok sayıda örnek çalışmak için uygun değildir. Bu aşamada, ELISA geniş çaplı epidemiyolojik araştırmalar için uygun olması nedeniyle en değerli tarama tekniği olarak kabul edilmektedir. Tüm BVDV ve BDV suşları için ortak olan p80/125 proteinini hedef alan antikorları, spesifik olarak saptayan ELISA kitleri de mevcuttur (Fernández-Sirera ve ark., 2012). Moleküler biyolojinin gelişmesi ve pestivirus genomlarının dizilenmesinin

ardından BDV enfeksiyonunun teşhisi için nükleik asit amplifikasyon yöntemleri (RT-PCR, nRT-PCR ve qRT-PCR) günümüzde yoğun bir kullanım alanı bulmuştur (Liu, 2016).

2.6. Kontrol

Pestivirüs enfeksiyonlarının sürü bazındaki kontrolü iki temel prensip üzerine dayanmaktadır. Gebelik sürecinde gerçekleşen vertikal bulaşma ve sağlıklı doğan hayvanların geri kalan hayatlarında görülen horizontal bulaşma kontrol yöntemi için önemli iki durumdur.

Vertikal bulaşma sonucu persiste enfekte yavrular meydana gelmektedir ve persiste enfekte yavrular pestivirüs enfeksiyonlarının primer kaynağıdır. PI yavrular önemli rezervuar kaynağı oldukları için pestivirüs enfeksiyonları ile mücadelenin başlıca yöntemlerinden biri bu persiste enfekte hayvanların diagnostik testlerle tespit edilmesidir. Persiste enfekte yavruların tespit edilmesi durumunda bu hayvanlar sürüden uzaklaştırılmalı ve anneleri test edilmelidir. Persiste enfekte bir yavrunun annesi persiste enfekte olmayabilir ve böyle durumlarda sürüye tekrar kazandırılabilir. Ancak kendisi de persiste enfekte ise, bu annelerin de sürüden uzaklaştırılması gerekir. Persiste enfekte yavrular anne karnındayken tespit edilebilir ise, böyle annelerin sürüye katılmamaları ve diğer gebelerden uzak tutulmaları gerekir. Doğumdan sonra bu yavruların tekrar test edilmesi ve persiste enfeksiyonunun onaylanması önemlidir.

Sürünün dönemsel olarak taranması da pestivirüs enfeksiyonunun kontrolünde büyük öneme sahiptir. İlk seferde yavruların, annelerin ve üremede kullanılan erkeklerin virus yönünden test edilmesi gerekir. Bu noktada akut enfekte ve persiste enfekte hayvanların tespit edilmesi durumunda bu hayvanlar sürüden çıkarılmalıdır. Eğer akut enfekte anneler varsa, bu hayvanların doğacak yavruları ve persiste enfekte yavrular varsa da bu hayvanların annelerinin test edilmesi hastalığın kontrolünde büyük öneme sahiptir. Bu sistemi takip eden dönemlerde sadece yavruların ve satın alınan veya sürüye giren hayvanların test edilmesi yeterli olacaktır.

Aşılama da pestivirus kaynaklı enfeksiyonların önlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Bunun için 21 gün arayla iki doz halinde, kolostrum almış yavrulara vurulan inaktif aşilar ve tek doz vurulan modifiye canlı aşilar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada seronegatif hayvanlara vurulan modifiye canlı aşiların, pestivirusların 12 farklı antijenine karşı çapraz bağışıklık gösteren ve 18 ay boyunca tespit edilebilen antikorlar ürettiği belirlenmiştir (Cortese ve ark., 1998).

Pestivirus seropozitif olan annelerden alınan yeterli miktarda kolostrumun yavrularda klinik semptomların ortaya çıkmasını büyük oranda engellediği saptanmıştır. Bu nedenle doğumdan sonraki ilk 12 saatte pasif bağışıklık için doğan yavruların kolostrum ile beslenmesi önemlidir.

Hastalığın kontrolünde fetal enfeksiyonları engelleme oldukça güçtür ancak annelerin aşılınması, aşiların nispeten faydalı olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalar inaktif aşiların %25 ile %100 arasında (Meyling ve ark., 1987; Harkness, 1987; Brownlie, 1995), modifiye canlı aşiların ise %58 ile %88 arasında (Cortese 1998, Brock ve Cortese, 2001) fetal enfeksiyonlardan koruma sağladığını göstermiştir.

Pestivirus enfeksiyonlarından korunmada kapsamlı bir kontrol programı uygulanmalıdır:

I. Sürünün persiste enfekte riskler yönünden izlenmesi

- a. Sürü taramalarının düzenli yapılması, persiste enfekte olduğu tespit ve teşhis edilen hayvanların sürüden uzaklaştırılması
- b. İzleme yöntemleri
 - i. Üreme sağlığının izlenmesi (üreme verimi, neonatal ve postnatal ölümler, neonatal hastaların pestivirus yönünden değerlendirilmesi ve ölen hayvanların nekropsisi)
 - ii. Üreme öncesi emen yavrulardan tam kan alınarak PCR testi yapılması
 - iii. Yetişkin hayvanlara serolojik taramalar uygulanması
 - iv. Üreme mevsimi öncesi senelik sürü taraması
 - v. Damızlıklara ikame olarak yetiştirilen hayvanların test edilmesi

II. Uygulanması gereken biyogüvenlik kuralları

- a. Üreme/gebelik döneminde persiste enfekte durumu bilinmeyen yavruların sürüden uzaklaştırılması
- b. Virus sirkülasyonunu ve persiste enfekte yavruların doğumunu azaltmak için aşılama çalışmaları
 - i. Sütten kesilme ile ilk üreme dönemi arasında iki ya da daha fazla modifiye canlı aşı uygulanması
 - ii. Senelik olarak sürü bağışıklığını arttırmak için uygulanacak aşıyla tavsiye edildiği şekilde aşılama
- c. Virusun sürüye bulaşmasını önlemek amacıyla uygulanacak biyogüvenlik kuralları
 - i. Satın alınan damızlıkların test edilmesi
 - ✓ Eğer damızlıklar alım öncesi test edildiyse, yavrunun doğumdan sonra test edilmesi
 - ✓ Eğer damızlıklar alım öncesi test edilmediyse hem damızlıklar sürüye girmeden hem de yavrular doğduğunda test edilmesi
 - ✓ Yavru doğana kadar damızlığın sürüden izolasyonu
 - ✓ Damızlıkların katı biyogüvenlik kuralları uygulanan yerlerden satın alınması
 - ✓ Persiste enfekte fetus tespiti için fetal sıvıların alınıp test edilmesi
 - ✓ Aşılanmamış annelerin üçüncü trimesterde serolojik olarak test edilmesi
 - ii. Persiste enfekte hayvanların sürüye girişinin takip edilmesi
- d. Burun halkası, enjektörler, kıyafet gibi malzemelerin temizliği ve sanitasyonu
- e. İşletmeye giriş çıkışların kontrol altında tutulması ve iyatrojenik hijyen kurallarına uyulması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Araştırmada Örneklenen Hayvanlar

Bu çalışmada, Burdur yöresinde halk elinde yetiştiriciliği yapılan farklı cinsiyet ve yaşta olan, Pestivirus'a karşı aşılanmamış bir yaşından büyük klinik semptom gösteren ya da göstermeyen 251 adet saf Honamlı ırkı keçiden kan numuneleri toplandı (Tablo 2).

Bu araştırmanın yapılabilmesi için gerekli izin, Burdur İl Tarım ve Orman Müdürlüğü'nden alındı (Tarih: 03.09.2021, Sayı: E-69877819-325.04.02-2559797).

Ayrıca bu tez çalışmasının yürütülmesi Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi'nin Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (MAKÜ-HADYEK, 15.09.2021/805) tarafından uygun görülmüştür.

Tablo 3.1. Kan örnekleri toplanan yerler, örneklerin sayısı ve cinsiyet dağılımları

Örnekleme Yapılan Yerler	Dişi	Erkek	Toplam
Yeşilova/Burdur	66	9	75
Karamanlı/Burdur	12	2	14
Çeltikçi/Burdur	43	5	48
Ağlasun/Burdur	31	3	34
Göhlisar/Burdur	47	7	54
Altınyayla/Burdur	22	4	26
Toplam	221	30	251

Araştırmada kullanılacak örnek sayısının belirlenmesi; %95 güven aralığı, %5 hata payında 30598 popülasyon büyüklüğüne (Burdur ili saf Honamlı ırkı keçi sayısı: 30598 (2020 yılı T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı verileri) (<https://hbs.tarbil.gov.tr>) sahip sürüde, Türkiye'de ve dünyada yapılmış önemli çalışmalar da göz önüne alındığında Pestivirus enfeksiyonunun olası prevalansının %20 civarında olabileceği değerlendirilerek örneklem büyüklüğü 251 olarak hesaplanmıştır (Erganiş, 1993).

3.1.2. Araştırmada Kullanılan Örneklerin Toplanması

Araştırmada kullanılan kan örnekleri *vena jugularis*’ten steril sliконlu tüplere alınarak soğuk zincir şartlarında laboratuvara getirildi. Kan numuneleri 5000 rpm’de 15 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum kısmı stok tüplere aktararak test aşamasına kadar -20°C’de saklandı.

Burdur ilinin altı ilçesinde bulunan aile tipi işletmelerde yetiştiriciliği yapılan 221 dişi, 30 erkek olarak toplam 251 saf Honamlı ırkı keçilerden örnekleme yapıldı. Numune alınan keçilerin yaşları bir yaş ile sekiz yaş aralığındaydı. Hayvanların barındırıldığı ağıl koşullarının yapısı, besleme ve yetiştirme şartları, hijyen, keçilerin güncel sağlık verileri yetiştiricilerden alınan bilgiler doğrultusunda kayıt altına alındı.

3.2. Yöntem

3.2.1. ELISA

Honamlı keçilerinden alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda, ELISA tekniği kullanılarak pestivirusların yapısal p80 proteinine karşı oluşan p80 spesifik antikorların varlığı araştırıldı. Bu amaçla IDEXX firmasının ürettiği BVDV/MD/BDV Protein Antibody Test Kit’i kullanıldı.

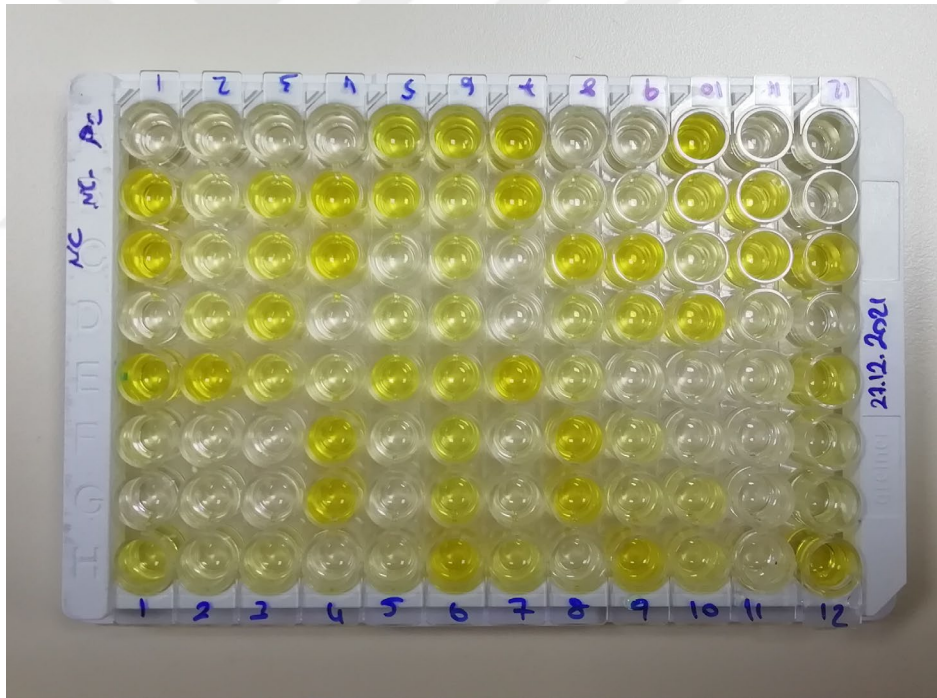
Bu yöntem indirekt ELISA prensibinde çalışmaktadır. Kan serumu örnekleri p80 proteini ile kaplı mikrotitrasyon pleytlerinin kuyucuklarına konulmaktadır. Kaplı kuyucuklarda kan serumunun inkübasyonu ile p80 proteinin varlığı sonucunda p80 spesifik antikorlar ile kompleks gerçekleştirir. Sonraki aşamada bağlanmamış antijen ve antikorların uzaklaştırılması için yıkama işlemi gerçekleştirilir. Daha sonra ise p80 antikorları için anti-p80 protein antikor enzim konjugatı eklenir. p80 protein-antikor kompleksi varlığında konjugatin mikropalak üzerindeki karşılık gelen epitoplara bağlanması bloke edilir ancak p80 spesifik antikorlarının yokluğunda konjugat epitoplara bağlanabilir. Daha sonra bağlanmamış konjugat yıkanarak uzaklaştırılır ve bir enzim substratı TMB (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) ilave edilir. Enzimin varlığında substrat oksitlenir

ve bloke edildikten sonra maviden sarı rengine döner. Renk gelişimi test numunesindeki anti-p80 spesifik antikorlarının miktarı ile ters orantılıdır. Daha sonra reaksiyon stop solüsyonu ilave edilerek durdurulur ve fotometrik olarak (450 nm) pleytin her bir kuyucuğunun optik dansitesi (OD) ölçülerek kantitatif değerler elde edilmektedir.

Kullandığımız ELISA kitinin içeriği; p80 proteini ile kaplanmış pleyt, pozitif kontrol, negatif kontrol, konsantre konjugat (100x), dilüsyon buffer N.1, dilüsyon buffer N.9, TMB substrat N.9, stop solüsyonu N.3 ve yıkama solüsyonundan (20x) oluşmaktadır.

- Test üretici firmanın (IDEXX, BVDV p80 Ab, 06-00645-13, Fransa) bildirdiği kit prosedürüne göre yapıldı.
- Buna göre numuneler ve test kiti reaktifleri kullanımdan önce oda ısısına getirilerek 18-26°'de bekletildi.
- Test sırasında pleyt kuyucuklarının yıkanması amacıyla kullanılacak olan yıkama solüsyonu, 1:20 oranında her kullanım öncesi çalışılacak örneklerin miktarları doğrultusunda hazırlandı.
- Test sırasında kullanılacak olan konsantre konjugat 1:100 oranında yeterli miktarda hazırlandı.
- Kullanılacak olan pleytler usulüne uygun bir şekilde ambalajlarından çıkarılarak numaralandırılması yapıldı.
- Mikropleytin A1, B1 ve C1 kuyucuklarına 50 µl, diğer çalışılacak kuyucuklarına da 75 µl dilüsyon buffer N.9 konuldu.
- A1 kuyucuğuna 50 µl pozitif kontrol, B1 ve C1 kuyucuğuna 50 µl negatif kontrol, diğer gözlere de 25 µl test edilecek serum numunelerinden ilave edildi.
- Pleytin üzeri yapışkan bir film ile kapatılarak 2-8°C'de 16-24 saat inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon süresinin bitiminde her bir kuyucuk 300 µl sulandırılmış yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.

- Daha sonra 100 µl önceden sulandırılarak hazırlanmış konjugattan (20x) her bir kuyucuğa eklendi ve yeniden yapışkan bir film tabaka ile kapatılarak 18-26°C’de 30 (± 3 dk.) dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda yıkama işlemi 3 kez tekrar edildi ve 100 TMB substrat eklenerek 18-26°C’de karanlık bir ortamda 20 (± 3 dk.) dakika inkübe edildi.
- Süre bitiminde her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu ilave edilerek reaksiyon durduruldu ve ELISA pleytleri 450 nm dalga boyunda filtrenin kullanıldığı ELISA okuyucusunda (Mindray MR-96A, Hamburg-Almanya) değerlendirildi.
- Elde edilen bu absorbans değerleri kitin protokolünde ve aşağıda belirtildiği şekilde hesaplandı.



Şekil 3.1. Pestivirus Ab-ELISA mikroyetinin görüntüsü

3.2.2. Sonuçların Değerlendirilmesi

Testin geçerliliği, negatif kontrol OD değerlerinin ortalamasının 0,800’den büyük (>0,800) ve pozitif kontrol OD değerinin negatif kontrol OD değerleri ortalamasına bölümünün 0,20’den küçük olmasına (<0,20) bağlıdır.

$$NC\bar{x} = \frac{NC1 A(450) + NC2 A(450)}{2}$$

$$NC\bar{x} \geq 0.800$$

$$PC / NC\bar{x} \leq 0.20$$

Örneklerin değerlendirilmesinde, örneğin konduğu kuyucuğun OD değeri negatif kontrol değerlerinin ortalamasına bölünerek 100 ile çarpıldı ve test prosedüründe belirtilen sonuçlara göre değerlendirildi. Bu işlem her örnek için ayrı ayrı hesaplandı ve kit protokolünde belirtilen aşağıdaki tabloya göre her bir örneğin durumu tespit edildi.

- NC1: Negatif Kontrol 1
- NC2: Negatif Kontrol 2
- NCx: Negatif Kontrollerin Ortalaması
- PC: Pozitif Kontrol
- S: Örnek

Sonuçların yorumlanması;

- Örneklerin doğrulanmış OD değerlerinin negatif kontrol ortalamasına bölünerek yüz ile çarpılmasından sonra elde edilen sonuçların %50'den yüksek olması durumunda örnekler negatif,
- %40 ile %50 arasında bulunması durumunda şüpheli,
- %40 ve altında tespit edilmesi sonucunda ise pozitif olarak değerlendirildi.

$$S/N\% = 100 \times \frac{\text{Sample A}(450)}{NC\bar{x}}$$

Negatif	Şüpheli	Pozitif
$S/N \geq 50\%$	$40\% < S/N < 50\%$	$S/N \leq 40\%$

3.2.3. İstatistik Değerlendirme

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 21 paket programı kullanılarak yapıldı (IBM SPSS Software, USA). Pestivirus enfeksiyonuna yönelik örnekleme yapılan ilçelerde tespit edilen seropozitiflik oranları arasındaki farklılığın, erkek ve dişilerde belirlenen seropozitiflik oranları arasındaki farklılığın ve yaş gruplarında belirlenen seropozitiflik oranları arasındaki farklılığın istatistiksel anlamlılığını değerlendirmek için Ki-Kare (chi-square - χ^2) testi kullanıldı. Araştırmada $p<0,05$ değeri elde edilen veriler anlamlı (önemli) olarak kabul edildi.

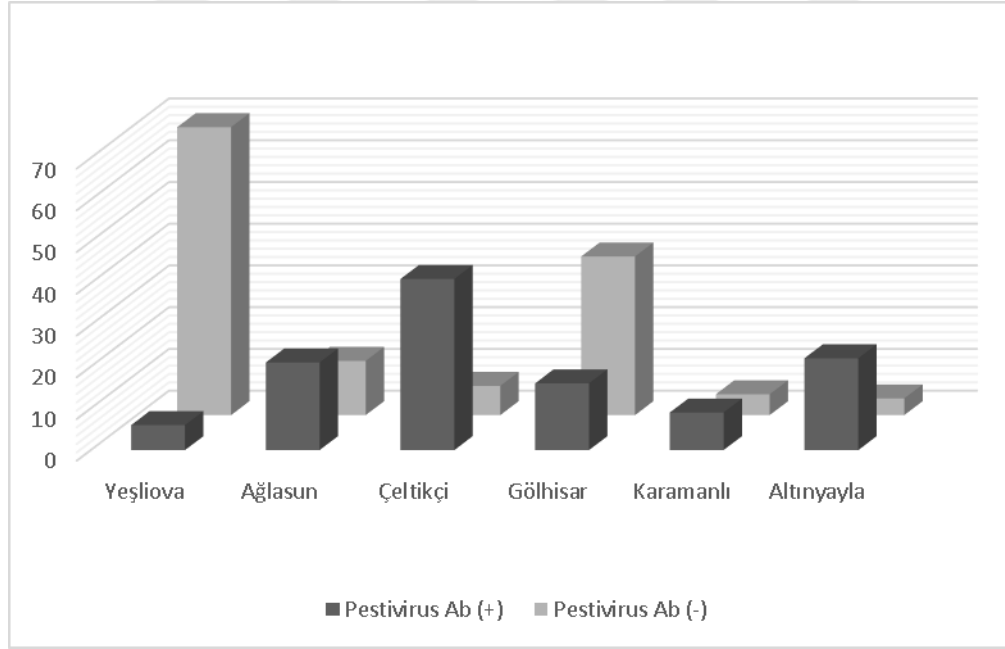


4. BULGULAR

Araştırmada analiz edilen 251 saf Honamlı keçisi kan serumunda Pestivirus enfeksiyonunun seroprevalansı %45,82 olarak belirlendi. Antikor pozitiflik oranları ilçeler bazında değerlendirildiğinde en yüksek seropozitiflik oranı Çeltikçi ile Altınyayla ilçelerinde tespit edildi (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Burdur ilçelerindeki Pestivirus Ab (+) ve Ab (-) oranları

Örnekleme Yapılan Yerler	Numune Sayısı (n)	Pestivirus Ab		Pestivirus Ab	
		n (+)	%	n (-)	%
Yeşilova/Burdur	75	6	8	69	92
Ağlasun/Burdur	34	21	61,8	13	38,2
Çeltikçi/Burdur	48	41	85,4	7	14,6
Göhlisar/Burdur	54	16	29,63	38	70,37
Karamanlı/Burdur	14	9	64,30	5	34,7
Altınyayla/Burdur	26	22	84,62	4	15,38
Toplam	251	115	45,82	136	54,18

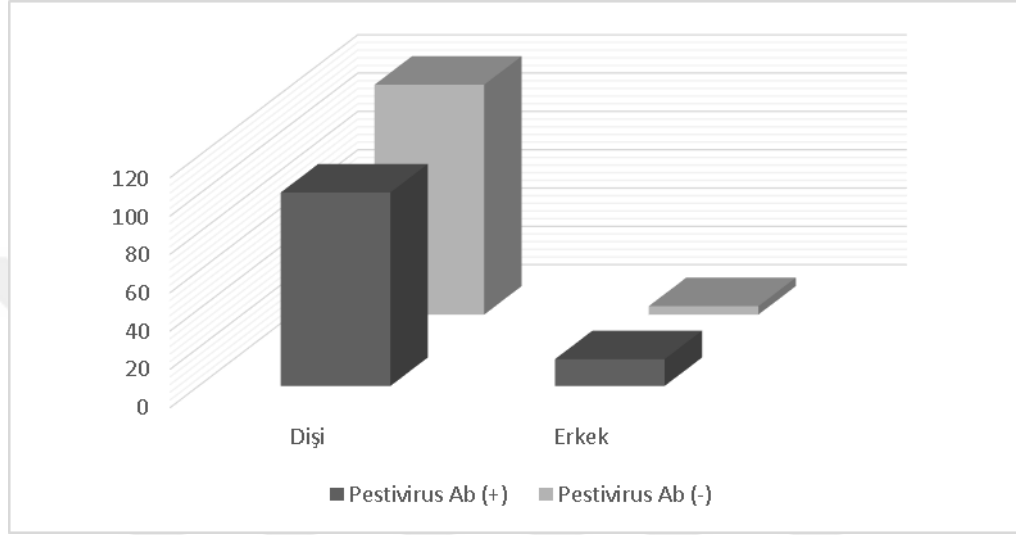


Şekil 4.1. Burdur ilçelerindeki Pestivirus Ab (+) ve Ab (-) oranları

Araştırmada tespit edilen seropozitifliğin cinsiyete göre dağılımına baktığımızda, dişilerde %45,7 (101/221), erkeklerde ise %46,67 (14/30) oranında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.2, Grafik 4.2).

Tablo 4.2. Cinsiyetlerine göre Pestivirus Ab (+) ve Ab (-) oranları

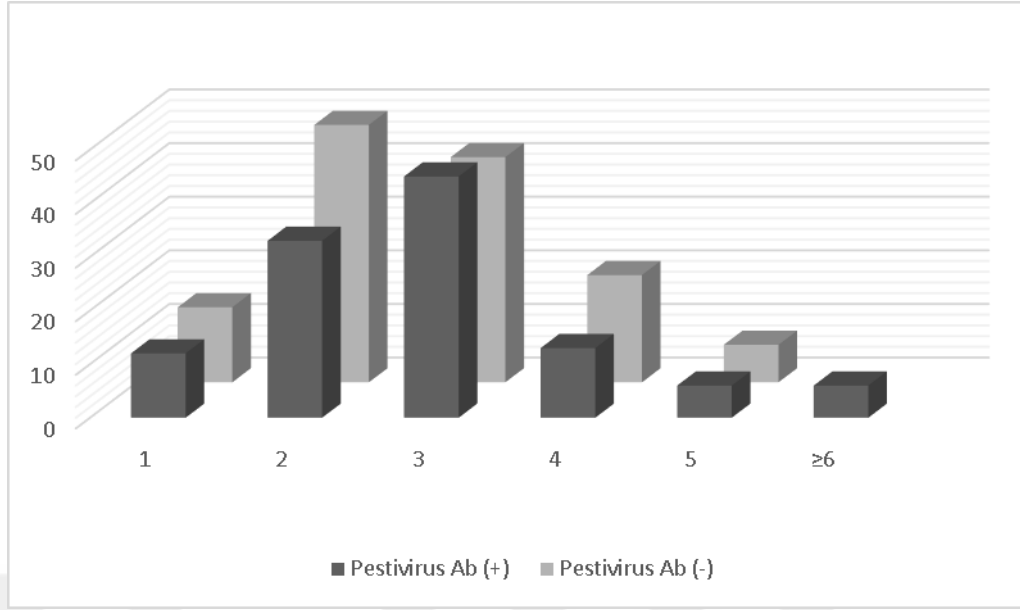
Cinsiyet	Örnek Sayısı (n)	Pestivirus Ab		Pestivirus Ab	
		n (+)	%	n (-)	%
Dişi	221	101	45,7	120	54,3
Erkek	30	14	46,67	16	53,33
Toplam	251	115	45,82	136	54,18

**Şekil 4.2.** Cinsiyetlerine göre Pestivirus Ab (+) ve Ab (-) oranları

Örnekleme yapılan saf honamlı keçilerinin yaş dağılımına göre belirlenen seropozitiflik oranları ise bir yaşta %46,15 (12/26), iki yaşta %40,74 (33/81), üç yaşta %51,72 (45/87), dört yaşta %39,39 (13/33), beş yaşta %46,15 (6/13), altı yaş ve üzerinde %54,55 (6/11) olarak belirlenmiştir (Tablo 4.3, Şekil 4.3).

Tablo 4.3. Yaş gruplarına göre Pestivirus Ab (+) ve Ab (-) oranları

Yaş	Örnek Sayısı (n)	Pestivirus Ab			
		(+)	%	(-)	%
1	26	12	46,15	14	53,85
2	81	33	40,74	48	59,26
3	87	45	51,72	42	48,28
4	33	13	39,39	20	60,61
5	13	6	46,15	7	53,85
≥6	11	6	54,55	5	45,45
Toplam	251	115	45,82	136	54,18



Şekil 4.3. Yaş gruplarına göre Pestivirus Ab (+) ve Ab (-) oranları

4.1. İstatistik Değerlendirme Sonuçları

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, örneklemelerin yapıldığı Burdur ilinin ilçelerinde tespit edilen pestivirus seropozitiflik oranları arasındaki farklılığın istatistiki açıdan önemli ($p < 0,05$) olduğu tespit edildi ($\chi^2 = 100,399$, $P = 0,000$). Yine dişi ve erkeklerde belirlenen seropozitiflik oranları ve farklı yaş gruplarında belirlenen seropozitiflik oranlarındaki farklılıkların istatistiki açıdan önemsiz ($p > 0,05$) olduğu tespit edildi (Dişi/Erkek $\chi^2 = 0,010$, $P = 0,921$; Yaş grupları $\chi^2 = 2,951$, $P = 0,707$).

5. TARTIŞMA

Ruminantlarda pestiviruslar etiyolojik olarak iki farklı biyotipe, çeşitli virulans oranlarına ve farklı tip suşlara sahip olmalarıyla oldukça karmaşık bir yapıdadır. Ayrıca konağa bağlı sebeplerden dolayı karmaşık bir klinik görüntü çizer. Dolayısıyla PI yavruların virus saçılımında başlıca rol oynaması, enfekte gebelerin PI yavru doğurmaya devam etmesi, verim kayıpları, infertilite problemleri ve abortlar nedeniyle dünya çapında ekonomik kayıplara yol açmaya devam etmektedir. PI yavruların tespitinin zor olması, virusun geniş bir konak spektrumuna sahip olması ve çapraz reaksiyonun varlığı enfeksiyonlarla mücadeleyi ve eradikasyonu zora sokmaktadır. Pestivirus enfeksiyonlarının kontrol programlarının temelinde persiste enfekte bireylerin tespitinin yapıp sürüden uzaklaştırılması yatmaktadır. Pestivirus enfeksiyonlarının enfeksiyon tespiti için birçok yöntem mevcuttur (VI, IHC, ELISA, PCR) ve bu metotların birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.

Dünya genelinde yapılan çalışmalarda farklı türlerde elde edilen seroprevalans oranları ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Milian-Suazo ve ark. (2016) Meksika'daki 182 sığır sürüsünden alınan 4487 serum örneğini BVDV seroprevalansı açısından değerlendirmiş ve %78,8'inin pozitif olduğunu tespit etmişlerdir. İran'da yapılan bir çalışmada ise 76 sürüden 800 sığır örneği incelenmiş ve BVDV seropozitiflik oranı hayvan bazında %66,83, sürü bazında ise %91,6 olarak bildirmiştir (Karimi ve ark., 2022). Martinez-Rodriguez ve ark. (2021) Kolombiya'nın kuzeydoğusundaki sığırlarda BVDV seroprevalans oranını %65 olarak rapor etmişlerdir. Ran ve ark. (2019) ise Çin'deki sığırlarda BVDV seroprevalansı üzerine yapılan 41 çalışmayı derlemiş ve 27530 sığırın %53'ünün seropozitif olduğunu bildirmişlerdir. Uruguay'da yapılan bir çalışmada da sığırlardaki BVDV seropozitiflik oranı %76,4 bulunmuştur (Maya ve ark., 2016). Fernandes ve ark. (2015) da Brezilya'daki 478 sürüde yer alan 2443 sığır üzerinden yaptıkları araştırmada %65,5 oranında antikor pozitiflik tespit etmişlerdir.

Türkiye’deki sığır popülasyonlarının BVDV seroprevalansı üzerine son yıllarda yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Alpay ve ark., (2014) 75 sığır, 161 koyun ve 30 keçiden alınan serum örneklerinde BVDV seroprevalansını değerlendirmiş ve sırasıyla %14,6, %1,8 ve %0 seropozitiflik saptamıştır. Aldemir ve Başbuğ (2019) Malatya ili sınırları içerisindeki 3 işletmeden alınan 102 örnekte seroprevalans oranında %77,75 olarak rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada Kadiroğlu ve ark., (2020) Diyarbakır ilindeki sığır, koyun ve keçilerdeki BVDV seroprevalansını araştırmışlar ve sırasıyla %57,6, %39,6 ve %66,7 oranında seropozitiflik tespit etmişlerdir. Öner ve Yeşilbağ (2018) da Adıyaman ili sınırları içerisindeki çeşitli işletmelerden alınan 240 kan serum örneğinde inceleme yapmış BVDV seropozitiflik oranını %85,4 olarak belirlemişlerdir. Yapılan bir diğer çalışmada da Güneydoğu Anadolu bölgesinde bulunan 9 ildeki 718 sığırdan alınan kan serumları Serum Nötralizasyon Testi (SNT) kullanılarak serolojik olarak BVDV enfeksiyonu yönünden analiz edilmiş ve %48,08 oranında antikor pozitifliği tespit edilmiştir (Özgünlük ve Yıldırım, 2017).

Diğer bir pestivirus enfeksiyonu olan ve küçük ruminantlarda görülen Border Disease (BD) ile alakalı olan birçok araştırma yapılmıştır. Cezayir’de 56 sürüden alınan 689 koyun örneğinde BDV seropozitiflik oranı %68,20 olarak bildirilmiştir (Fenous ve ark., 2018). Fassi Fihri ve ark. (2019) da Fas’ta benzer bir çalışma yürütmüş ve 28 çiftlikten abort yapan koyunlar da dahil olmak üzere topladıkları 760 kan örneğinde seropozitiflik oranını %28,9 olarak belirlemişlerdir. Kuzey İrlanda’da yapılan başka bir çalışmada ise 3372 koyun ve 46 keçi pestivirus seroprevalansı açısından incelenmiş ve seropozitiflik oranı %1,7 olarak tespit edilmiştir (Campbell ve ark., 2021). Benzer bir oran da, Avustralya’da yapılan bir çalışmada tespit edilmiştir. Bu çalışmada Evans ve ark. (2018) 29 işletmeden alınan 875 örnekten sadece bir işletmeden alınan üç hayvanın (%0,34) seropozitif olduğunu rapor etmişlerdir.

Alpay ve ark., (2018) Kuzeybatı Anadolu’daki 22 farklı sürüden 607 kan örneğini ve 24 nekropsi materyalini incelemiş, koyun ve keçilerdeki genel seropozitiflik oranını %32,78 olarak tespit etmiştir. Van ili ve çevresindeki

koyunlarda yapılan bir çalışmada ise 360 koyun incelenmiş ve BDV seroprevalansı %45,2 olarak belirlenmiştir (Ameen ve Karapinar, 2018). Avcı (2010) Konya ili ve çevresindeki abort problemlili 5 koyun sürüsünden 1000 adet koyunun kan serumunu BDV seroprevalansı yönünden değerlendirmiş ve seropozitiflik oranını %79 olarak tespit etmiştir. Afyonkarahisar'daki 460 koyun üzerine yapılan bir çalışmada ise BDV seroprevalansı %24,5 olarak tespit edilmiştir (İnce, 2022).

Dünya genelinde keçilerin de dahil edildiği pestivirus seroprevalansına yönelik birçok çalışma mevcuttur. Çin'de 2016 yılında yapılan bir çalışma 10 keçi ve 39 koyun numunesini inceleyerek pestivirus seroprevalansını toplamda %12,2 olarak tespit etmiştir (Shi ve ark., 2016). Güney İtalya'ya yapılan başka bir çalışma 7096 keçiden alınan serumları analiz etmiş ve BDV seropozitifliğini %1,63 olarak tespit etmiştir (Cirone ve ark., 2018). Saeed (2020) Suudi Arabistan'da iki farklı bölgeden topladığı 299 koyun ve 325 keçi serum numunesinde antikor pozitiflik oranını değerlendirerek toplam seroprevalansı %18,4 belirlemiştir. İran'da ise küçük ruminantlarda pestivirus seroporevalansı %75,9 oranında bildirilmiştir (Kavoosy ve ark., 2018). Potarniche ve ark. (2020) Polonya'da 2014 ve 2018 yılları arasında 62 keçi sürüsünden topladıkları 910 keçi numunesini incelemiş ve bireysel seropozitiflik oranını %0,8, sürü pozitiflik oranını ise %3,9 tespit etmişlerdir.

Pestivirus enfeksiyonlarının keçi ırkları bazında değerlendirildiği çalışmalr da mevcuttur ve bu konuyla alakalı olarak Albayrak ve ark., (2016)'nın Samsun yöresinde yaptıkları çalışmada kıl keçilerinde %3,31 saanen keçilerinde %6,40 ve Malta keçilerinde ise %2,46 oranında lik belirlemişlerdir. Doğu Akdeniz bölgesinde Kahramanmaraş, Hatay ve Osmaniye illerini kapsayan başka bir çalışmada ise halep (damascus) ırkında %25,3, saanen ırkında %12,7 ve kıl keçilerinde %11,4 oranında seropozitiflik tespit etmişlerdir (Doğan ve ark., 2021). Ural ve Erol (2017) Aydın ve İzmir illerinde yetiştiriciliği yapılan keçi ve koyunlarda seropozitiflik oranlarını sırasıyla %41,40 ve %47,59 olarak rapor etmişlerdir. Hasırcıoğlu ve ark., (2009) ise Burdur yöresinde abort yapmış koyunlarda %64,6, keçilerde ise %5,7 oranında antikor pozitifliği belirlemişlerdir.

Bu tez çalışmasında Honamlı keçilerinde pestivirus enfeksiyonunun seroprevalansı %45,82 (115/251) oranında tespit edilmiştir. Çalışmanın yapıldığı ilçelere göre seropozitiflik oranları Yeşilova'da %7,99, Ağlasun'da %61,76, Çeltikçi'de %85,41, Gölhisar'da %29,62, Karamanlı'da %64,28 ve Altınyayla'da %84,61 olarak tespit edilmiştir. Her ilçeden bir sürüde örnekleme yaptığımız düşünüldüğünde ilçeler bazında bulduğumuz sera pozitifliğin sürü bazında seropozitiflik ile eşdeğer olduğu değerlendirilmiştir.

Ayrıca tespit edilen seropozitifliğin cinsiyet dağılımına bakıldığında dişilerde %45,70 ve erkeklerde %46,66 olduğu saptanmıştır. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz oranlar Ural ve Erol (2017)'nin Aydın ve İzmir illerindeki keçilerde yapmış olduğu cinsiyet değerlendirmesindeki sonuçlarla (erkek %30,77; dişi %46,08) paralellik göstermiştir.

Yaş dağılımına göre seropozitiflik değerleri 1 yaş için %46,15, 2 yaş için %40,74, 3 yaş için %51,72, 4 yaş için %39,39, 5 yaş için %46,15, 6 yaş ve üzeri için %54,54 olarak tespit edilmiştir.

Dünyada ve ülkemizde konuyla alakalı yapılan çalışmalarda pestivirusların hayvancılık ve ekonomi üzerindeki etkileri göz önüne serilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları, dünyadaki ve Türkiye'deki sığırlar üzerinde yapılan pestivirus seroprevalans araştırmaları ile karşılaştırıldığında Çin'de Ran ve ark. (2019) tarafından yapılan çalışma ile Kadiroğlu ve ark. (2020) ve Özgünlük ve Yıldırım (2017)'in yaptığı çalışmalara benzer sonuçlar içermektedir. Fakat Milian-Suazo ve ark. (2016), Karimi ve ark. (2022), Martinez-Rodriguez ve ark. (2021), Maya ve ark. (2016), Fernandes ve ark. (2015), Aldemir ve Başbuğ (2019) ve Öner ve Yeşilbağ (2018)'nin yaptığı çalışmalara nazaran daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Farklılıkların sebebinin, sığırların çiftlik hayvanları arasında daha yoğun bir şekilde yetiştirildiği ve persiste enfeksiyon ihtimalinin keçilere nazaran daha yüksek oranda olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışma sonuçlarımız dünyadaki ve ülkemizdeki koyunlar üzerinde yapılan pestivirus seroprevalans araştırmaları ile kıyaslandığında paralellik

gösterdiği belirlenmiştir. Ancak Fassi Fihri ve ark. (2019), Campbell ve ark. (2021), Evans ve ark. (2018), Alpay ve ark. (2018), Alpay ve ark. (2014) ve İnce (2022) tarafından yapılan çalışmalara nazaran yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Yüksek sonuçların sebebinin örnekleme yaptığımız sürülerin diğer hayvanlar ile ortak merayı kullanmalarından, sürüye kontrolsüz hayvan alımlarından ve aşılama çalışmalarının olmayışından kaynaklandığı değerlendirilmiştir.

Türkiye'deki diğer keçi pestivirus seroprevalansı çalışmaları incelendiğinde Honamlı keçi ırkındaki pestivirus seroprevalansı hakkında hiçbir veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada Burdur yöresinde oldukça yaygın olan Honamlı keçi ırkındaki pestivirus seroprevalansı değerlendirilmiş ve Türkiye'deki diğer türlerde yapılan Ural ve Erol (2017) ve Hasırcıoğlu ve ark. (2009)'nın çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Fakat dünyadaki ve ülkemizdeki diğer çalışmalara (Shi ve ark. (2016), Cirone ve ark. (2016), Saeed (2020), Potarniche ve ark. (2020), Albayrak ve ark. (2016), Doğan ve ark. (2021) nazaran daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Tez çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde Burdur yöresindeki Honamlı keçilerinde pestivirus seroprevalans oranının yüksekliğine birden fazla faktörün etki ettiği belirlenmiştir. Bunlardan birincisi işletmelerde farklı türlerin bir arada bulundurulması hayvanların türler arası bulaşa ve çapraz reaksiyona açık hale gelmesidir. Bölgede yaygın olan tür ve ırklarda bulunan pestivirus suşlarının Honamlı keçi ırkı arasında da hızla yayıldığı ve dolayısıyla yüksek bir seropozitiflik oranına ulaştığı söylenebilir. Aynı zamanda Burdur bölgesinde yer alan işletmelerin ekstansif besleme sırasında ortak meraları kullanmasının virusun farklı sürüler arasında yayılmasına sebep olduğu düşünülmektedir. Bölgede seropozitifliğin yüksek çıkmasının bir başka sebebi ise işletmecilerin biyogüvenlik kurallarına uymamasıdır. Hayvan ticareti ile başka kaynaklardan getirilen hayvanların herhangi bir test yapılmadan ya da takip edilmeden var olan sürü içerisine katılması persiste hayvanların gözden kaçırılarak enfeksiyonun hızla sürüye yayılmasına neden olmaktadır. İnsan kaynaklı bulaşın da veteriner hekimler, işletmeciler ve sürüyle ilgisi olmayan bireylerin farklı sürüler arasında bulunmasıyla kolaylıkla gerçekleşebileceği düşünülmektedir. 2012 yılında Batı

Almanya’da ortaya çıkan ve bireysel mortalite oranları %60’lara, işletme mortalite oranları %30’lara varan pestivirus (BVDV-2) salgını üzerine yapılan çalışmada 21 işletme ve 5325 sığır değerlendirilmiş ve işletmelere bulaş kaynaklarının insan teması (n = 13, %65), veteriner hekim (n = 12, %60), ticaret (n = 6, %30) ve araç teması (n = 1, %5) yoluyla gerçekleştiği belirlenmiştir (Gethman ve ark., 2015).

Pestivirus enfeksiyonlarında persiste hayvanların virusun asıl kaynağının olması, gebe hayvanlara virusu bulaştırması ve gebe hayvanların yine persiste yavrular doğurması ile süregelen bulaş çemberini kırmanın en önemli yollarından biri sürüdeki yavru ve gebe hayvanların düzenli aralıklarla serolojik olarak taramasıdır. Özellikle persiste yavruların tespiti enfeksiyonun sürüye yayılmasının önüne geçmede önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca enfeksiyonun sperma ile bulaşabilmesi nedeniyle damızlık tekelerin düzenli kontrollerinin yapılması da önemlidir. Bu çalışmaya dahil edilen Honamlı keçilerinin bulunduğu işletme sahipleriyle yapılan görüşmelerde, işletme sahipleri sürülerini herhangi bir serolojik taramaya tabii tutmadığını belirtmiştir. Düzenli taramanın yapılmaması virus sirkülasyonunun kontrolsüz bir şekilde gerçekleştiğini ortaya koymaktadır.

Komşu ülkelerden kontrolsüz hayvan hareketleri enfeksiyonun ülke genelindeki eradikasyonunun önünde başka bir engeldir. Sınırdan kontrolsüz ve denetimsiz giren hastalıklı hayvanların karantina kurallarına uyulmadan sürülere dahil edilmesi, pestivirus gibi birçok hastalığın yayılmasına da neden olabilmektedir. Bu durumun kontrol altına alınması söz konusu enfeksiyonun yayılmasının önlenmesinde önemli bir husustur. Bunun yanında ithalat yoluyla getirilecek hayvanların pestivirus taramalarının yapılmasının gerekliliği göz ardı edilmemelidir.

Çalışmamızda pestivirus enfeksiyonu sonrası p80 proteinine karşı oluşan antikorların tespitini içeren ELISA tekniğinin seropozitiflik oranını tespit etmede güvenilir, ucuz, basit ve etkili bir yöntem olduğu, sürü taramalarında kolaylıkla uygulanabileceği ve değerlendirilebileceği kanısına varılmıştır.



6. SONUÇ

Bu araştırma ile Burdur bölgesinde yetiştiriciliği yapılan Honamlı keçi ırkında pestivirus enfeksiyonunun seroprevalansı ortaya konulmuş ve söz konusu enfeksiyonun varlığı/yaygınlığı serolojik olarak tespit edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda farklı türlere ve farklı ırklara ait olan pestivirus seroprevalansları bildirilmiştir. Bu çalışma ile ilk kez saf Honamlı keçi ırkında pestivirus enfeksiyonunun durumu hakkında rapor verilmiştir.

Pestivirus enfeksiyonundan korunma mücadelesinde en önemli faktör persiste enfekte bireylerin tespit edilmesi ile sürü eradikasyonuna gidilmesidir. Rutin sürü taramaları, kontrollü hayvan giriş çıkışı ve biyogüvenlik önlemleri ile pestivirus mücadelesinin etkin bir şekilde yapılması bu enfeksiyonun sebep olduğu ekonomik kayıpların önüne geçilmesinde bir bariyer görevi görecektir.

Enfeksiyonun persiste ve MD formunda tedavi uygulamalarının yetersizliği, transplasental bulaş olması durumunda hayvan kayıpları ve ömür boyu virus rezervuarı hayvanların meydana gelmesi enfeksiyonun kontrol ve mücadelesi için oldukça büyük bir sorun teşkil etmektedir. Bu PI hayvanların tespiti ve sürüden ayıklanmasının söz konusu enfeksiyonla mücadelede oldukça önemli olduğu kanısındayız.

Ülkemizde kullanılan rutin kullanımda sadece BVDV'ye yönelik aşılama çalışmaları bulunmaktadır. BDV aşılması için ise Avrupa'da üretilen bir ticari aşı dışında aşısı olmamasından dolayı üzerinde çalışılması gereken bir konudur ancak BVDV için kullanılan aşılar çarpaz nötralizasyon sebebi ile küçük ruminantlarda da BDV'ye yönelik kısmi koruma sağlayacağı düşünülmektedir (Oğuzoğlu, 2008). Bu aşılama çalışmalarının kontrollü ve etkin bir şekilde uygulanmasının pestivirus enfeksiyonları ile mücadelede anahtar rol oynayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Albayrak H, Ozan E, Kadi H, Çavuna T, Tamer C (2016).** Seroprevalence of pestiviruses in some goat breeds in samsun province. *Atatürk Uni Vet Know Derg*, **11(1)**, 1-5.
- Aldemir C, Başbuğ O (2019).** Malatya ili ve çevresinde bulunan buzağılarda bovine viral diyare virüs (BVDV)'un prevalansinin araştırılması. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, **33(3)**, 151-153.
- Alzadehasl M (2011).** Kilis, Norduz Ve Honamlı keçilerinde bazı morfolojik özellikler. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, **51(2)**, 81-92.
- Alpay G, Öner EB, Yeşilbağ K (2018).** Seroepidemiology and molecular investigation of pestiviruses among sheep and goats in Northwest Anatolia. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, **42(3)**, 205-210.
- Alpay G, Tuncer P, Yeşilbağ K (2014).** Bir ada ekosistemindeki sığır, koyun ve keçilerde bazı viral enfeksiyonların seroprevalansı. *Veterinary Journal of Ankara University*, **61(1)**.
- Ameen PS, Karapınar Z (2018).** Seroprevalence of visna-maedi virus (vmv) and border disease virus (BDV) in Van province and around. *Arquivo Brasileiro De Medicina Veterinária E Zootecnia*, **70**, 1029-1035.
- Avcı O (2010).** Konya ve çevresinde abort problemlili koyun sürülerinde border disease virus enfeksiyonunun araştırılması. Doktora tezi, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, Türkiye.
- Becher P, Avalos Ramirez R, Orlich M, Rosales SC, König M, Schweğzer M, Stalder H, Schirrmeier H, Thiel HJ (2003).** Genetic and antigenetic characterization of novel pestivirus genotypes: implication for classification. *Virology*, **311**: 96–104
- Becher P, Shannon AD, Tautz N, Thiel HJ (1994).** Molecular characterization of border disease virus, a pestivirus from sheep. *Virology*, **198**: 542–551
- Becher P, Schmeiser S, Oguzoglu TC, Postel A (2012).** Complete genome sequence of a novel pestivirus from sheep. *J. Virol*, **86**, 11412.
- Bolin Sr, Ridpath Jf (1992).** Differences in virulence between two noncytopathic bovine viral diarrhea viruses in calves. *Am J Vet Res*, **53**:2157–2163.
- Braun U, Hilbe M, Peterhans E, Schweizer M (2019).** Border disease in cattle. *The Veterinary Journal*, **246**, 12-20.
- Brodersen BW (2014).** Bovine viral diarrhea virus infections: manifestations of infection and recent advances in understanding pathogenesis and control. *Veterinary Pathology*, **51(2)**, 453-464.

Burgu İ (2003). Gebe koyunlar ve f tuslarında pestivirus enfeksiyonu. *Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kesin Raporu*, Ankara,

Campbell E, Mcconville J, Clarke J, Donaghy A, Moyce A, Byrne AW, Guelbenzu-Gonzalo M (2021). Pestivirus apparent prevalence in sheep and goats in Northern Ireland: a serological survey. *Veterinary Record*, 188(1), E1.

Cherry BR, Reeves MJ, Smith G (1998). Evaluation of bovine viral diarrhea virus control using a mathematical model of infection dynamics. *Preventive Veterinary Medicine*, 33(1-4), 91-108.

Cirone F, Cirone S, Trerotoli P, Buono R, Ciappetta G, Di Summa A, Pratelli A (2018). Cross sectional study for pestivirus infection in goats in southern Italy. *Small Ruminant Research*, 166, 12-16.

Doğan F, Ataseven VS, Erg n Y (2021). Türkiye’de doğu akdeniz illerindeki s t   ke i işletmelerinde pestivirus enfeksiyonlarının seroprevalansı. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 32(1), 45-49.

Ergün   (2012). Koyun pestiviruslarının (Border disease virus, Bovine virus diarrhoea virus) antijenik yakınlıklarının serum nötralizasyon testi ile araştırılması. *Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, Türkiye.

Evans CA, Lanyon SR, O’handley RM, Reichel MP, Cockcroft PD (2018). Seroprevalence of antibodies to pestivirus infections in South Australian sheep flocks. *Australian Veterinary Journal*, 96(8), 312-314.

Fassi Fihri O, Jammam N, Amrani N, El Berbri I, Alali S (2019). Sheep pestivirus in Morocco: sero-epidemiological and molecular study. *Veterinary Record Open*, 6(1), E000324.

Feknous N, Hanon JB, Tignon M, Khale H, Bouyoucef A, Cay B (2018). Seroprevalence of border disease virus and other pestiviruses in sheep in Algeria and associated risk factors. *Bmc Veterinary Research*, 14(1), 1-11.

Mili n-Suazo F, Hernández-Ort z R, Hernández-Andrade L, Alvarado-Islas A, Díaz-Aparicio E, Mej a-Estrada F, Palomares-Res ndiz EG, B rcenas Reyes I, Zendejas-Martínez H (2016). Seroprevalence and risk factors for reproductive diseases in dairy cattle in Mexico. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*, 8(8), 89-98.

Fernández-Sirera L, Cabez n O, Allepuz A, Rosell R, Riquelme C, Serrano E, Marco I (2012). Two different epidemiological scenarios of border disease in the populations of pyrenean chamois (*Capra p. Pyrenaica*) after the first disease outbreaks. *Plos One*, 7(12), E51031.

Firth C, Bhat M, Firth MA, Williams SH, Frye MJ, Simmonds P, Conte JM, Ng, J, Garcia J, Bhuva NP (2014). Detection of zoonotic pathogens and

characterization of novel viruses carried by commensal *rattus norvegicus* in New York city. *Mbio*, **5**, E01933-14

Gao WH, Lin XD, Chen YM, Xie CG, Tan ZZ, Zhou JJ, Chen S, Holmes EC, Zhang YZ, (2020). Newly identified viral genomes in pangolins with fatal disease. *Virus Evol.*, **6**, Veaa020

Gethmann J, Homeier T, Holsteg M, Schirrmeier H, Saßerath M, Hoffmann B, Conraths FJ (2015). Bvd-2 outbreak leads to high losses in cattle farms in Western Germany. *Heliyon*, **1**(1), E00019.

Günlü A, Alaşahan S (2010). Türkiye’de keçi yetiştiriciliği ve geleceği üzerine bazı değerlendirmeler. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, **81**(2), 15-20.

Hasircioğlu S, Kale M, Acar A (2009). Investigation of pestivirus infections in aborted sheep and goats in Burdur region. *Kafkas Univ Vet Fak Dergisi*, **15**(2), 163-167, 2009.

Hause B, Collin EA, Peddireddi L, Yuan F, Chen Z, Hesse RA, Gauger PC, Clement T, Fang Y, Anderson G (2015). Discovery of a novel putative atypical porcine pestivirus in pigs in the United States. *J. Gen. Virol.*, **96**, 2994–2998.

Houe H (1999). Epidemiological features and economical importance of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) infections. *Veterinary Microbiology*, **64**(2-3), 89-107.

Ince OB (2022). The seroepidemiology of pestivirus infection in sheep in Afyonkarahisar province of Turkey and the analysis of associated risk factors. *Journal of The Hellenic Veterinary Medical Society*, **73**(1), 3809-3816.

International Committee of Virus Taxonomy (ICTV). (2021). <https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv-online-report/positive-sense-rna-viruses/w/flaviviridae/361/genus-pestivirus> (Erişim Tarihi: 15.06.2022)

Jo WK, Van Elk C, Van De Bildt M, Van Run P, Petry M, Jesse ST, Jung K, Ludlow M, Kuiken T, Osterhaus A (2019). An evolutionary divergent pestivirus lacking the n^{pro} gene systemically infects a whale species. *Emerg. Microbes Infect.*, **8**, 1383–1392.

Kadiroğlu B, Alpay G, Yeşilbağ K (2020). Diyarbakır bölgesindeki ruminantlarda solunum sistemi viruslarının seroprevalansı ve pestivirus varlığının araştırılması. *Journal of Research In Veterinary Medicine*, **39** (1), 26-33.

Karimi O, Bitaraf Sani M, Bakhshesh M, Harofteh JZ, Poormirzayee H (2022). Seroprevalence of bovine viral diarrhea virus antibodies and risk factors in dairy cattle from the central desert of Iran. *Tropical Animal Health and Production*, **54**(3), 1-7.

Kavoosy M, Taghavi Razavizadeh SA, Azizzadeh M, Ghaemi M, Rashtibaff M (2018). Seroprevalence of pestivirus in small ruminants in Khorasan Razavi province, Iran. *Iranian Journal of Ruminants Health Research*, **3(1)**, 11-18.

Khodakaram-Tafti A, Farjanikish GH (2017). Persistent bovine viral diarrhea virus (BVDV) infection in cattle herds. *Iranian Journal of Veterinary Research*, **18(3)**, 154.

King AM, Lefkowitz E, Adams MJ, Carstens EB (Eds.). (2011). *Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses (Vol. 9)*; Elsevier, London, UK, P: 1003-1012.

Krametter-Froetscher R, Loitsch A, Kohler H, Schleiner A, Schiefer P, Moestl K, Baumgartner W (2006). Prevalence of antibodies to pestiviruses in goats in Austria. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, **53(1)**, 48-50.

Lamontagne L, Roy R (1984). Presence of antibodies to bovine viral diarrhoea-mucosal disease virus (border disease) in sheep and goat flocks in Quebec. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, **48(2)**, 225.

Lamp B, Schwarz L, Hogler S, Riedel C, Sinn L, Rebel-Bauder B, Weissenböck H, Ladinig A, Rumenapf T (2017). Novel pestivirus species in pigs, Austria, 2015. *Emerg. Infect. Dis.*, **23**, 1176–1179.

Lanyon SR, Hill FI, Reichel MP, Brownlie J (2014). Bovine viral diarrhoea: pathogenesis and diagnosis. *The Veterinary Journal*, **199(2)**, 201-209.

Liebler-Tenorio EM, Ridpath JF, Neill JD (2002). Distribution of viral antigen and development of lesions after experimental infection with highly virulent bovine viral diarrhoea virus type 2 in calves. *American Journal of Veterinary Research*, **63(11)**, 1575-1584.

Liu D (2016). *Molecular detection of animal viral pathogens*. CRC Press; Boca Raton, FL, USA, P: 211-222, 223-232.

Liu L, Xia H, Baule C, Belák S, Wahlberg N (2010). Effects of methodology and analysis strategy on robustness of pestivirus phylogeny. *Virus Res.*, **147**: 1, 47-52.

Liu L, Xia H, Wahlberg N, Belak S, Baule C (2009). Phylogeny, classification and evolutionary insights into pestiviruses. *Virology*, **385**, 351–357.

Löken, T., Bjerkås, I., & Hyllseth, B. (1982). Border disease in goats in Norway. *Research in Veterinary Science*, **33(1)**, 130-131.

Martínez-Rodríguez LC, Guzmán-Barragán BL, Ordoñez D, Tafur-Gómez GA (2021). Cattle seroprevalence and risk factors associated with bovine viral diarrhoea in the northeastern of Colombia. *Tropical Animal Health and Production*, **53(3)**, 1-7.

Maya L, Puentes R, Reolón E, Acuña P, Riet F, Rivero R, Colina R (2016). Molecular diversity of bovine viral diarrhea virus in Uruguay. *Archives of Virology*, **161**(3), 529-535.

Meyers G, Thiel HJ (1996). Molecular characterization of pestiviruses. *Adv. Virus. Res.*, **47**: 53– 118

Moenning V (1990). Pestiviruses: a review. *Vet. Microbiol.*, **23**: 35–54

Monies RJ, Paton DJ, Vilcek S (2004). Mucosal disease-like lesions in sheep infected with border disease virus. *Veterinary Record*, **155**(24), 765-769.

Murphy FA, Gibbs JPE, Horzinek MC, Studdert MJ (1989). *Veterinary Virology*. Third Edition Ed: Murphy FA, Gibbs JPE, Horzinek MC, Studdert MJ; Academic Press, USA, P: 563-569

Nagai M, Aoki H, Sakoda Y, Kozasa T, Tominaga-Teshima K, Mine J, Shirai J (2014). Molecular, biological, and antigenic characterization of a border disease virus isolated from a pig during classical swine fever surveillance in Japan. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **26**(4), 547-552.

Nettleton PF, Gilray JA, Russo P, Dlisi E (1998). Border disease of sheep and goats. *Veterinary Research*, **29**(3-4), 327-340.

Newcomer BW, Givens MD (2013). Approved and experimental countermeasures against pestiviral diseases: bovine viral diarrhea, classical swine fever and border disease. *Antiviral Research*, **100**(1), 133-150.

Oğuzoğlu Ç (2008). Sınır hastalığı. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **55**(1), 69-74.

Oguzoglu TC, Tan MT, Toplu N, Demir AB, Bilge-Dagalp S, Karaoglu T, Greiser-Wilke I (2009). Border disease virus (bdv) infections of small ruminants in Turkey: A new bdv subgroup? *Veterinary Microbiology*, **135**(3-4), 374-379.

Olafson P (1946). An apparently new transmissible disease of cattle. *Cornell Vet*, **36**, 205-213.

Öner EB, Yeşilbağ K (2018). Seroprevalance of respiratory viruses and detection of persistent BVD virus infection in beef cattle. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **65**(1), 1-7.

Özgünlük İ, Yildirim Y (2017). Güneydoğu Anadolu bölgesindeki sığırlarda bovine herpes virus 1 (bvh 1) ve bovine viral diarrhea virus (bvdv) enfeksiyonlarının serolojik olarak araştırılması. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **6**(2), 152-157.

Plant JW, Walker KH, Acland HM, Gard GP (1983). Pathology in the ovine foetus caused by an ovine pestivirus. *Australian veterinary journal*, **60**(5), 137-140.

Postel A, Smith DB, Becher P (2021). Proposed update to the taxonomy of pestiviruses: eight additional species within the genus pestivirus, family flaviviridae. *Viruses*, **13**(8), 1542.

Potârniche AV, Czopowicz M, Szaluś-Jordanow O, Moroz A, Mickiewicz M, Witkowski L, Kaba J (2020). Herd-level seroprevalence of pestivirus infection in goat population in Poland. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 229-233.

Qu L, McMullan LK, Rice CM (2001). Isolation and characterization of noncytopathic pestivirus mutants reveals a role for nonstructural protein ns4b in viral cytopathogenicity. *J. Virol.*, **75**: 10651-10662

Ran X, Chen X, Ma L, Wen X, Zhai J, Wang M, Ni H (2019). A systematic review and meta-analysis of the epidemiology of bovine viral diarrhea virus (BVDV) infection in dairy cattle in China. *Acta Tropica*, **190**, 296-303.

Rebhun Wc, French Tw, Perdrizet Ja (1989). Thrombocytopenia associated with acute bovine virus diarrhea infection in cattle. *J Vet Intern Med*, **3**, 42–46.

Ridpath JF (2010). Bovine viral diarrhea virus: global status. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, **26**(1), 105-121.

Ridpath JF, Falkenberg SM, Bauermann FV, Vanderley BL, Do Y, Flores EF, Neill JD (2013). Comparison of acute infection of calves exposed to a high-virulence or low-virulence bovine viral diarrhea virus or a hobi-like virus. *American Journal of Veterinary Research*, **74**(3), 438-442.

Righi C, Petrini S, Pierini I, Giammarioli M, Mia GMD (2021). Global distribution and genetic heterogeneity of border disease virus. *Viruses*, **13**(6), 950.

Riitho V, Strong R, Larska M, Graham SP, Steinbach F (2020). Bovine pestivirus heterogeneity and its potential impact on vaccination and diagnosis. *Viruses*, **12**(10), 1134.

Rumenapf T, Thiel HJ (2008). *Molecular biology of pestiviruses*. In: Mettenleiter TC, Sobrino F. (Eds.), *Animal Viruses: Molecular Biology*, Caister Academic Press, Norwich, Uk, Pp. 39–96

Saeed IK (2020). Border disease of sheep and goats in Saudi Arabia. *Indian Journal of Microbiology Research*, **7**(1), 95-8.

Schirrmeier H, Strebelow G, Depner K, Hoffmann B, Beer M (2004). Genetic and antigenic characterization of an atypical pestivirus isolate, a putative member of a novel pestivirus species. *Journal of General Virology*, **85**(12), 3647-3652.

Schweizer M, Peterhans E (2014). Pestiviruses. *Annu. Rev. Anim. Biosci.*, **2**(1), 141-163.

Shi H, Kan Y, Yao L, Leng C, Tang Q, Ji J, Sun S (2016). Identification of natural infections in sheep/goats with hobi-like pestiviruses in China. *Transboundary and Emerging Diseases*, **63(5)**, 480-484.

Smith DB, Meyers G, Bukh J, Gould EA, Monath T, Muerhoff AS, Becher P (2017). Proposed revision to the taxonomy of the genus pestivirus, family flaviviridae. *The Journal of General Virology*, **98(8)**, 2106.

Sozzi E, Lavazza A, Gaffuri A, Bencetti FC, Prosperi A, Lelli D, Chiapponi C, Moreno A (2019). Isolation and full-length sequence analysis of a pestivirus from aborted lamb fetuses in Italy. *Viruses*, **11**, 744.

Strong R, La Rocca SA, Ibata G, Sandvik T (2010). Antigenic and genetic characterisation of border disease viruses isolated from UK cattle. *Veterinary Microbiology*, **141(3-4)**, 208-215.

Tautz N, Meyers G, Thiel HJ (1998). Pathogenesis of mucosal disease, a deadly disease of cattle caused by a pestivirus. *Clinical and Diagnostic Virology*, **10(2-3)**, 121-127.

Tautz N, Tews BA, Meyers G (2015). The molecular biology of pestiviruses. *Advances in Virus Research*, **93**, 47-160.

Thabti F, Letellier C, Hammami S, Pepin M, Ribiere M, Mesplede A, Kerkhofs P, Russo P (2005). Detection of a novel border disease virus subgroup in Tunisian sheep. *Arch. Virol*, **150**, 215-229.

Thiel HJ, Collett MS, Gould EA, Heinz FX, Houghton M, Meyers G, Purcell RH, Rice CM (2005). *Family Flaviviridae*. In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA (Eds.), virus taxonomy. Classification and nomenclature of viruses. 8th Ed. Elsevier Academic Press, San Diego, P. 981-998

Tidona C, Darai G (2002). The springer index of viruses, springer science + business media, Llc 2011, P: 328-331

Topbaş H (2020). *Honamlı keçisi oğlaklarında büyüme ve yaşama gücünü etkileyen faktörler*. Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya/Türkiye

Türkiye İstatistik Kurumu, Hayvansal Üretim İstatistikleri, Aralık 2021, Sayı: 45593 <https://Data.Tuik.Gov.Tr> (Erişim Tarihi: 21.05.2022)

Ural ZE, Nural E (2017). Aydın ve İzmir illerindeki koyun ve keçilerde pestivirus enfeksiyonunun serolojik ve virolojik olarak araştırılması. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **6(1)**, 63-68.

van der Meer F (2009). Seroprevalence of antibodies against pestiviruses in small ruminants in the Netherlands. *Tijdschr Diergeneeskde*, 000-000.

Vicosa Bauermann F, Ridpath JF (2021). Epidemiology of pestivirus H in Brazil and its control implications. *Frontiers in Veterinary Science*, **8**, 758.

Vilček Š, Nettleton PF, Paton DJ, Belak S (1997). Molecular characterization of ovine pestiviruses. *Journal of General Virology*, **78**(4), 725-735.

Walz Ph, Bell Tg, Wells JI (2001). Relationship between degree of viremia and disease manifestation in calves with experimentally induced bovine viral diarrhea virus infection. *Am J Vet Res*, **62**, 1095–1103.

Walz PH, Grooms DL, Passler T, Ridpath JF, Tremblay R, Step DL, Givens MD (2010). Control of bovine viral diarrhea virus in ruminants. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **24**(3), 476-486.

Windisch JM, Schneider R, Stark R, Weiland E, Meyers G, Thiel HJ (1996). Rnase of classical swine fever virus: biochemical characterization and inhibition by virusneutralizing monoclonal antibodies. *J. Virol.*, **70**, 352-358

Wu Z, Liu B, Du J, Zhang J, Lu L, Zhu G, Han Y, Su H, Yang L, Zhang S (2018). Discovery of diverse rodent and bat pestiviruses with distinct genomic and phylogenetic characteristics in several Chinese provinces. *Front. Microbiol.*, **9**, 2562.

Yazici Z, Serdar Ms, Gümüsova So Ve Albayrak H (2012). Molecular diagnosis and seroepidemiology of pestiviruses in sheep. *Veterinaski Arhiv*, **82**, 35-45.

