



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

**SOLUNUM SİSTEMİ PROBLEMLİ SIĞIRLARDA VİRAL
ENFEKSİYONA NEDEN OLAN ETKENLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Göksal AKGÜL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER VİROLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Kamil ATLI

BURDUR-2021

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

**SOLUNUM SİSTEMİ PROBLEMLİ SIĞIRLARDA VİRAL
ENFEKSİYONA NEDEN OLAN ETKENLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Göksal AKGÜL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER VİROLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Kamil ATLI

Bu Araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0629-YL-20 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2021

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Göksal AKGÜL tarafından *Dr. Öğr. Üyesi Kamil ATLI* yönetiminde hazırlanan “*Solunum Sistemi Problemlili Sığırlarda Viral Enfeksiyona Neden Olan Etkenlerin Araştırılması*” başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Veteriner Viroloji Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 26/08/2021

Prof. Dr. Mehmet KALE
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Başkan

Doç.Dr.Oğuzhan AVCI
Selçuk Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Jüri

Dr.Öğr.Üyesi Kamil ATLI
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Jüri

ONAY

Bu tez, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ... / ... / Tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa Doğa
TEMİZSOYLU
Müdür
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana danışmanlık ederek gösterdiği büyük emek, sabır ve destekten dolayı başta tez danışmanım saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Kamil ATLI'ya ve MAKÜ Viroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet KALE, Prof. Dr. Yakup YILDIRIM, Dr. Öğr. Üyesi Sibel HASIRCIOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Hasbi Sait SALTİK'a ilginiz ve sevginizden dolayı teşekkür ederim. Hayatımın her döneminde varlığıyla daima yüzümü güldürdüğü gibi tez çalışmam boyunca da her zaman yanımda olan eşim Mukaddes AKGÜL'e sonsuz teşekkür ederim.



ETİK BEYAN

“Solunum Sistemi Problemlili Sığırlarda Viral Enfeksiyona Neden Olan Etkenlerin Araştırılması” başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Dr. Öğr. Üyesi Kamil ATLI danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Göksal AKGÜL

Tarih:

İmza:

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI.....	i
KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Bovine Herpesvirus 1	3
2.1.1. Etiyoloji.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Patogenez	6
2.1.4. Klinik Belirtiler	7
2.1.5. İmmünite.....	7
2.1.6. Teşhis.....	8
2.1.7. Koruma	9
2.2. Bovine Viral Diarrhea.....	10
2.2.1 Etiyoloji.....	10
2.2.2. Epidemiyoloji	14
2.2.3. Patogenez	15
2.2.4. Klinik Belirtiler	18
2.2.5. İmmünite.....	23
2.2.6. Teşhis.....	25
2.2.7. Koruma	26
2.3. Bovine Respiratory Syncytial Virus	28
2.3.1. Etiyoloji.....	28
2.3.2. Epidemiyoloji	30
2.3.3. Patogenez	30

2.3.4. Klinik Belirtiler	31
2.3.5. İmmunite.....	32
2.3.6. Teşhis.....	32
2.3.7. Koruma	33
2.4. Bovine Parainfluenza Virus 3.....	34
2.4.1. Etiyoloji.....	34
2.4.2. Epidemiyoloji	36
2.4.3. Patogenez	38
2.4.4. Klinik bulgular	40
2.4.5. İmmunite.....	42
2.4.6. Teşhis.....	44
2.4.7. Koruma	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Gereç.....	47
3.1.1. Araştırmada Kullanılan Hayvanlar	47
3.1.2. Akciğer Örnekleri.....	48
3.2. Yöntem	49
3.2.1. Doku Örneklerinin Hazırlanması.....	49
3.2.2. Direkt ELISA	49
3.2.3 İstatistik analizleri	50
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
7. KAYNAKLAR	62
ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Herpesvirusun morfolojisi	4
Şekil 2.2.	Pestivirusun morfolojisi	11
Şekil 2.3.	Pestiviruslarda genom organizasyonu	12
Şekil 2.4.	Konakçı popülasyonda pestivirusların genetik heterojenliği	15
Şekil 2.5.	BVDV hastalığına ait klinik semptomlar	20
Şekil 2.6.	BVDV hastalığına yakalanmış buzağıda burunda kabuklaşma	20
Şekil 2.7.	BVDV enfeksiyonu sonucu ölen ineğin beyindeki Serebellar hipoplazi	21
Şekil 2.8.	BVDV persiste enfeksiyon oluşum dönemi	22
Şekil 2.9.	Viral Diyare-Mukozal Disease sendromuna yakalanmış sığıra ait dil ve ağızdaki lezyonlar	23
Şekil 2.10.	BVDV'nin akut ve persiste enfeksiyonunda antijen antikor dağılımı	24
Şekil 2.11.	BRS'nin virion yapısı	29
Şekil 2.12.	Paramyxoviridae familyasında yer alan viruslar	34
Şekil 2.13.	Paramyxovirusun virion yapısı	35
Şekil 2.14.	Paramyxovirusun elektromikroskop görüntüsü	35
Şekil 2.15.	BPIV-3 virusunun dünyada bulunduğu ülkeler	37
Şekil 2.16.	BPIV-3 enfeksiyonu olan 2 aylık buzağıya ait akciğer görüntüsü	40
Şekil 2.17.	İnekte BPIV-3 hastalığına ait mukopurulent burun akıntısı	42
Şekil 2.18.	BPIV-3 virusun IFN-beta üretimine yol açan sinyal yolları	43
Şekil 3.1.	Akciğer örneklerinin toplanması	48
Şekil 3.2.	Akciğer örneklerinin homojenize edilmesi	49
Şekil 3.3.	Hazır ticari ELISA antijen kitinde akciğer örneklerinin işlenmesi	50
Şekil 3.4.	Akciğer örnekleri işlenmesi sonrası ELISA antijen test sonucu	50

TABLÖLAR

Tablo 3.1.	Örnekleme yapılan sığırların yaşa göre dağılımı	47
Tablo 3.2.	Örnekleme yapılan sığırların ırka göre dağılımı	47
Tablo 3.3.	Solunum problemlili sığırların akciğer örneklerinin alındıkları yerleşim yerlerine göre dağılımları	48
Tablo 4.1.	Akciğer örneklerinin toplandığı tüm hayvanlara ait dört farklı hastalık için ELISA antijen sonuçları	52
Tablo 4.2.	Akciğer örneklerinin toplandığı yerleşim yerlerindeki mezbahalarda görülen ELISA/antijen (+) sonuçları	54
Tablo 4.3.	Yaş gruplarına göre viral hastalıkların ELISA/Ag (+) sonuçları	54
Tablo 4.4.	Sığır ırklarına göre viral hastalıkların ELISA/Ag (+) sonuçları	55

SİMGELER ve KISALTMALAR

BAV-3	Bovine Adenovirus-3
BoHV-1	Bovine Herpesvirus tip-1
BPIV-3	Bovine Parainfluenza Virus-3
BRD	Bovine Respiratory Disease
BRDC	Bovine Respiratory Disease Complex
BRSV	Bovine Respiratorik Sinsityal Virus
BVDV	Bovine Viral Diarrhea Virus
C	BVDV yapısal protein
Cp	Sitopatojen
CPE	Cytopathic effect
CRSV	Caprine Respiratorik Sinsityal Virus
DIF	Direkt İmmunfloresan
DNA	Deoksiribo Nükleik asit
dsRNA	Çift iplikçikli Ribo Nükleik asit
E1	BVDV'ye ait E1 yapısal protein
E2	BVDV'ye ait E2 yapısal protein
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
Erns	BVDV'ye ait Erns yapısal protein
F	Füzyon Protein
gB	Glikoprotein B
gC	Glikoprotein C
gD	Glikoprotein D
gH	Glikoprotein H
gL	Glikoprotein L
HN	Hemaglütinin-nöraminidaz glikoprotein
IBR	Infectious Bovine Rhinotracheitis
ICTV	Uluslararası Virus Taksonomisi
IgA	İmmunglobülin A
IgE	İmmunglobülin E
IgG	İmmunglobülin G
IgM	İmmunglobülin M
IKKi	İnducible gene encoding the kinase

IPB	İnfectious Püstüler Balanoposthitis
IPV	İnfeksiyöz Pustüler Vulvovaginitis
IRF3	İnterferon düzenleyici faktör 3
JAK	Janus tirozin kinaz
L	Viral RNA bağımlı polimeraz protein
M	Matriks protein
M. haemolytica	Mannheimia haemolytica
MD	Mucosal Disease
MDA5	Melanoma differentiation-associated gene 5
MDBK	Madin-Darby Bovine Kidney
MLV	Modified Live Vaccine, Modifiye Canlı Virus
MRT-PCR	Multiplex reverse transcription- Polimeraz chain reaction
N	Nükleokapsid protein
NADL	National Animal Disease Laboratory, BVDV referans suşu
NANA	N-acetyl neurominic asit
ncp	Non-sitopatojen
Nm	Nanometre
Npro	Otoproteaz
NS1	BRSV'ye ait yapısal olmayan proteinler
NS2	BRSV'ye ait yapısal olmayan proteinler
NS2-3	BVDV'ye ait yapısal olmayan protein
NS4A	BVDV'ye ait yapısal olmayan protein
NS4B	BVDV'ye ait yapısal olmayan protein
NS5A	BVDV'ye ait yapısal olmayan protein
NS5B	BVDV'ye ait yapısal olmayan protein
OD	Optik dansite
ORF	Open Reading Frame
P	Fosfoprotein
P. multocida	Pasteurella multocida
p7	BVDV'ye ait yapısal olmayan protein
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PI	Persiste Enfekte
BPIV-3	Bovine Parainfluenza virus-3
RIA	Radioimmunassay

RIG-I	Retinoik asitle indüklenebilir gen-1
RK-13	Rabbit Kidney Epithelial Cells
RNA	Ribo Nükleik asit
RSV	Respiratorik Sinsityal Virus
RT-PCR	Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SF-4	Shipping fever-4
SH	Small hidrofobik, Küçük hidrofobik protein
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TBKI	Tank binding kinase 1
TLR3	Toll like receptor, Toll benzeri reseptör-3
TRIF	Toll/IL-1R domain-containing adapter inducing IFN- β
VNT	Virus Nötralizasyon Testi

ÖZET

Solunum Sistemi Problemlı Sığırlarda Viral Enfeksiyona Neden Olan Etkenlerin Araştırılması

Bu çalışmada Afyonkarahisar ve Burdur illerindeki mezbahalarda kesilen solunum sistemi problemlı sığırlarda önemli viral patojenlerden bovine herpesvirus 1 (BoHV-1), bovine viral diarrhea virus (BVDV), bovine respiratory syncytial virus (BRSV) ve bovine parainfluenza virus tip 3 (BPIV-3) etkenlerinin tespit edilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla solunum sistemi problemlı olarak mezbahaya kesime gelen 55 sığırdan kesim sonrası akciğer doku örneği alındı. Toplanan akciğer doku örnekleri antijen-ELISA kiti kullanılarak viral patojenler yönünden incelendi. Çalışma sonucunda BoHV-1 için 2 (%3,63) örnekte antijen pozitif, BVDV için 3 (%5,44) örnekte antijen pozitif, BRSV için 2 (%3,63) örnekte antijen pozitif ve BPI-3 için 1 (%1,81) örnekte viral antijen pozitif tespit edilmiştir. Örneklerin toplandığı iki şehir arasında ve her yaş grubunda ki hasta hayvan sayıları arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Bu araştırmada viral hastalık tespit edilen simmental ırkı sığır sayısının, çalışmada yer alan toplam simmental ırkı sığırlara oranı arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir. Sonuç olarak, sığırlarda solunum sistemi enfeksiyonuna sebep olan etkenler arasında virusların önemli bir yere sahip olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antijen ELISA, BoHV-1, BPIV-3, BRSV, BVDV

ABSTRACT

The Investigation of Factors Causing Viral Infection in Cattle with Respiratory System Problems

In this study, it is aimed to determine the factors of bovine herpesvirus 1 (BoHV-1), bovine viral diarrhea virus (BVDV), bovine respiratory syncytial virus (BRSV) and bovine parainfluenza virus type 3 (BPIV-3) which are important viral pathogens of cattle with respiratory system problems that slaughtered in slaughterhouses in Afyonkarahisar and Burdur provinces. For this purpose, after slaughter, lung tissue samples were taken from 55 cattle with respiratory system problems that taken to the slaughterhouse. Lung tissue samples were examined for viral pathogens using the antigen-ELISA kit. As a result of this study, it was detected that 2 (3.63%) samples were antigen positive for BoHV-1, 3 (5.44%) samples were antigen positive for BVDV, 2 (3.63%) samples were antigen positive for BRSV, and 1 (1.81%) sample was viral antigen positive for BPI-3. There is no statistical difference between the two cities where the samples were collected and the number of sick animals in each age group. In this study, a statistically significant difference was found between the ratio of the number of simmental cattle with viral disease to the total number of simmental cattle in the study. In conclusion, it has been determined that viruses have an important place among the factors that cause respiratory system infection in cattle.

Keywords: Antigen ELISA, BoHV-1, BPIV-3, BRSV, BVDV

1. GİRİŞ

Solunum yolu enfeksiyonları büyükbaş hayvan işletmelerinde en sık rastlanan problemlerden birisidir. Sığır yetiştiriciliğinde tüm sığır hastalıklarının %40-80'ni oluşturan viral solunum sistemi enfeksiyonları çok önemli bir yer tutmaktadır. Ülkemizde hayvan hareketlerinin düzensiz olmasından dolayı hastalık etkenleri yurt genelinde yayılım göstermektedir (Ertürk ve ark., 2006). Türkiye’de yaklaşık olarak 18 milyon büyükbaş sığır bulunmaktadır (TÜİK, 2021). Sığır solunum sistemi enfeksiyonları işletmeye zararı olduğu kadar ülke ekonomisini de doğrudan ilgilendirdiği için son derece öneme sahiptir. Hayvan ölümleri, canlı ağırlık kaybı, verim düşüklüğü ve tedavi masraflarından dolayı işletmeler ve ülke ekonomisi çok ciddi zarara uğramaktadır.

Solunum sistemi hastalıklarının ortaya çıkışında nakil, buzağuların sütten kesilme yaşı, ani iklim değişiklikleri, amonyak, hidrojen sülfid gibi zararlı gazların yüksek konsantrasyonda bulunması, yetersiz ve dengesiz beslenme, makro ve mikro element yetersizliği, genç hayvanlara yeterli kolostrum verilmemesi, hayvan refahının olmaması, ahır sıcaklığı gibi stres faktörleri ile birden fazla patojen etken (virus, mikroorganizma, mantar, maya ve parazit) türleri rol oynadığından, bu hastalıkların etiyolojik olarak kompleks bir yapıya sahip oldukları kabul edilmektedir (Belknap ve ark., 1991; Donovan ve ark., 1998; Dyer, 1993; Salyer ve ark., 2004; Seleim, 2005; Wikse ve Baker, 1996).

Sığırlarda solunum sistemi enfeksiyonlarının oluşumunda birçok virus rol oynayabilir. Bu viruslar arasında bovine herpesvirus-1 (BoHV-1), bovine viral diarrhea virus (BVDV), bovine respiratorik sinsityal virus (BRSV) ve bovine parainfluenza virus-3 (BPIV-3) ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır (Autio ve ark., 2007; Gulliksen ve ark., 2009a; Hagglund ve ark., 2006; Hartel ve ark., 2004; Moreno-Lopez, 1990; Urban-Chmiel ve Grooms, 2012; Valarcher ve Hagglung, 2006).

Burdur ve Afyon bölgesinde sığırlarda solunum sistemi problemleri üzerine yapılan çalışmalarda viral etiyolojinin eksikliği dikkat çekmektedir. Bu tez çalışması ile Burdur ve Afyon illerinde yer alan mezbahalardaki normal kesime sunulan

sığırlarda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan önemli viral patojenlerin neden olduğu enfeksiyon dinamiklerinin virolojik olarak takip edilmesi amaçlanmıştır.

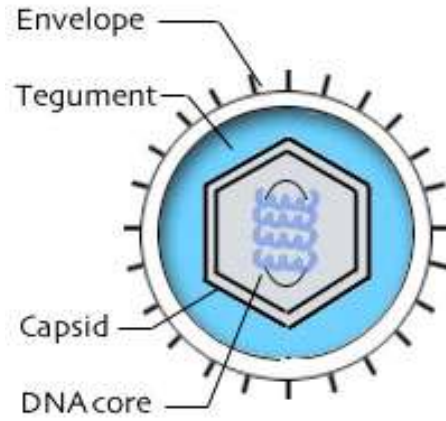


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bovine Herpesvirus 1

2.1.1. Etiyoloji

Bovine herpes virus-1, *Herpesvirales* dizini, *Herpesviridae* familyası, *Alphaherpesvirinae* alt familyası, *Varicellovirus* cinsinde yer almakta olup, son taksonomi verilerine göre *Bovine Alphaherpesvirus-1* olarak adlandırılmaktadır (ICTV, 2018). BoHV-1.1, BoHV-1.2a ve BoHV-1.2b şeklinde üç alt tipi tanımlanmıştır (Muylkens ve ark., 2007). BoHV-1.1 solunum yolu hastalığına (Infectious bovine rhinotracheitis), BoHV-1.2a ve BoHV-1.2b genital hastalıklara (infectious pustular vulvovaginitis ve infectious balanoposthitis) sebep olan suşları içermektedir (Engels ve ark., 1981; Radostits ve ark., 2000). BoHV-1 virusu, -65 °C'nin altında stabil kalıp, -20 °C'de enfektivitesini en az bir yıl korurken, 4 °C'de çok yavaş inaktive olmaktadır. 37 °C'de hızla inaktive olurken, 63 °C'nin üzerinde dakikalar içinde aktivitesini kaybeder (Straub, 1990). Enfekte sperma içerisinde saklanabilen virus, -196 °C'de bir yıl kadar yaşayabilir (Fenner ve ark., 1993a). Eter, kloroform ve deterjanlara maruz kaldıklarında zarflı bir virus olduğu için enfeksiyözitesini kaybeder (Straub ve ark., 1990). Virus yüksek nemde ve pH 6.0-9.0 düzeyinde stabil kalabilir. Serolojik olarak IBR ve IPV enfeksiyonlarına sebep olan viruslar ayırt edilemezler (Muylkens ve ark., 2006; Straub, 1990). BoHV-1'in çapraz nötralizasyon testleri ile serolojik olarak tek tip olduğu ortaya konmuştur (Wyler ve ark., 1989). Virion zarflı, kübik simetrik ve pleomorfik yapıya sahip olup (Şekil 2.1.) 150 nm boyutundadır. Nükleokapsid 162 kapsomerden oluşarak 125 nm büyüklüğündedir (Maclachlan ve Dubovi, 2017; Yeşilbağ, 2017). Genom yaklaşık 135 kb uzunluğunda olup linear ds-DNA formundadır (Maclachlan ve Dubovi, 2017; Studdert, 2010; Yeşilbağ, 2017). Kapsid ile zarf arasındaki bölgede globüler yapıda proteinlerden oluşmuş tegüment adı verilen bir tabaka bulunur (Yeşilbağ, 2010).



Şekil 2.1. Herpesvirusun morfolojisi (Anonim, 2021a)

Virusun zarfında yer alan glikoprotein peplomerlerinin hücre zarındaki reseptörlere tutunmasından sonra füzyon ya da endofagositoz yolu ile hücreye girişi gerçekleşip, çoğalması hücre çekirdeğinde gerçekleşir. Virionlar zarfını çekirdek zarından tomurcuklanma sırasında alır ve endositik kesecikler içinde plazma membranına taşınır (Muylkens ve ark., 2007). BoHV-1 virionunun 69 adet protein içerdiği, özellikle zarf üzerinde bulunan glikoproteinlerin virusun konak hücreye girişi ve yayılması ile immün sistemin aktivasyonu gibi fonksiyonlara sahip olduğu bildirilmiştir (Schwyzer ve Ackermann, 1996). BoHV-1 virusunun deneysel çalışmalarında sığırlar haricinde gelincik, vizon ve tavşanlarda duyarlı oldukları için kullanılmaktadır (Wylar ve ark., 1989). Sığır orjinli primer hücre kültürleri, Madin Darby Bovine Kidney, Bovine Turbinata, RK-13 ve Mink Lung hücre kültürleri virusun üretilmesinde kullanılmakta olup, bu hücre kültürlerinde sitopatik effekt (cpe) oluşturarak üremektedir (Wylar ve ark., 1989).

2.1.2. Epidemiyoloji

BoHV-1 sığırların önemli bir bulaşıcı patojeni olup, akut ve latent enfeksiyonlar oluşturmaktadır (Roizman ve ark., 1992). BoHV-1'in dünya üzerindeki dağılımı yaygın olup, bölgesel insidensi ve prevelansı coğrafik duruma ve hayvanların bakım ve beslemesine göre değişiklik göstermektedir. Enfeksiyon besi sığırlarında daha yaygın seyreder. Sekonder enfeksiyonlar oluşmadığı sürece

enfeksiyonun ölüm oranı düşüktür. Erkek hayvanlarda seropozitifliğin dişilerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Muykens ve ark., 2007). Genital enfeksiyonlar çiftleşme ya da yakın temas sonucu bulaşır ve 1-3 gün içinde belirtiler ortaya çıkar. Boğalarda IPB ve ineklerde IPV oluşturabilir (Yates, 1982). IBR enfeksiyonları subklinik, hafif veya şiddetli hastalık belirtileri oluşturabilir. Morbidite %100'e, mortalite %10'a kadar çıkabilir (Murphy ve ark., 1999). Virus enfekte hayvanlardan direkt ve indirekt olmak üzere çeşitli mekanik vektörler aracılığıyla nakil olmaktadır. Göz yaşı, nazal akıntı, süt, oral akıntılar, genital akıntılar, fetal membran ve dokular ile enfekte hayvanlardan virus saçılmaktadır (Nandi ve ark., 2009).

Enfekte hayvanlar, embriyo transferi, sperma ve yumuşak kabuklu keneler enfeksiyonun bulaşmasında rol alır. Sinekler aracılığıyla sığırlara virus taşımaz (Range, 2005; Wentink ve ark., 1993). Enfeksiyondan sonra siyatik ve trigeminal ganglionlarda virus latent olarak kalmaktadır (Rock ve ark., 1986). Stres, soğuk, doğum, taşıma, kalabalık ortam, kortikosteroid uygulanması ve aşılama sonrasında latent enfekte hayvanlardan virus reaktif olarak saçılmaya başlayacağından dolayı latent enfekte hayvanlar rezervuar olarak tanımlanır (Çabalar ve Akça, 1994; Gu ve Kirkland, 2008; Nandi ve Ark., 2009). Akut, subklinik ve latent enfekte hayvanların likit nitrojen ile dondurularak saklanan spermaları, sperma içerisinde virus canlılığını koruyabildiğinden suni tohumlama enfeksiyonun yayılmasına sebep olur (Fenner ve ark., 1987; Fenner ve ark., 1993a). BoHV-1'in doğal konakçısı sığırlardır. Akut solunum enfeksiyonunda virusun 10-14 gün saçıldığı bildirilmiştir (Gibbs ve Rweyemamu, 1977).

Hastalığa karşı vahşi hayvanlarda da antikor olduğu belirlenmiş ancak klinik semptom gözlemlenmemiştir (Straub, 1990). Yumuşak kabuklu keneden (*Ornithodoros coriaceus*) BoHV-1 izole edilmiş ve bulaşmadaki rolü henüz netlik kazanmamıştır (Taylor ve ark., 1982). BoHV-1 genellikle BPIV-3 ve BVDV ile birlikte görülmektedir. Akciğerin sürfektan maddesine etki ederek hayvanın sekonder enfeksiyonlara duyarlı hale gelmesine sebep olur ve birden fazla etkenin birlikte seyrettiği enfeksiyonların şiddeti daha fazla olur (Hodgins ve ark., 2002).

2.1.3. Patogenez

BoHV-1'in burun boşluğu, yutak, göz ve genital kanallar aracılığıyla vücuda girer. Virusun ilk çoğalması, giriş noktasında bulunan epitel hücrelerde olmaktadır. Bu çoğalmadan sonra gelişen enfeksiyonun 3 muhtemel seyri bildirilmektedir. Bunlar lokal sınırlanma, viremi ile sistemik ve nöronal yayılımdır. Viremi sonrası sistemik yayılım abort veya enteritis oluşmasına sebep olabilir. Lokal alanlardaki yayılım sonucunda üst solunum sistemi (IBR) ve genital (IPV/IPB) dokulardaki enfeksiyon oluşmaktadır. Enfeksiyon belirtileri virus replikasyonu ile ilişkili olarak enfekte hücrelerde oluşan hasar ile ilişkilidir (Engels ve Ackerman, 1996).

Viremi dönemi sonrasında BoHV-1'in kan monositlerini enfekte etmesinin yanında sınırlı sayıda virus replikasyonu ve saçılımın olabileceği, nötralizan antikorların oluşmadığı dönemde ise BoHV-1'in lenfositlere adsorbe olduğu bildirmişlerdir (Nyaga ve McKercher 1980).

Bulut ve ark. (1998), yaptıkları çalışma sonucunda virusların hücreye penetrasyonun sonra ilk 3 saat içerisinde viral antijenlerin nükleusta lokalize oldukları, 4.saat sonucunda lokalizasyon bölgelerinin hem nükleus hemde sitoplazmik alanlar olduğu tespit edilmiştir ve 6.saat sonrasında lokalizasyonun daha yoğun olduğu bölgenin sitoplazma olduğu belirlenmiştir. Enfekte hücrelerin 12.saat sonucunda nükleer membranlarının parçalanarak sitoplazmaya dağıldığı gözlemlenmiştir.

Virusun hücre içerisine girişinde glikoproteinler aktif rol oynar. BoHV-1'in hücre içine girişi hücre yüzeyinde bulunan heperan sülfat proteoglikan yapılarına glikoprotein gC'nin bağlandıktan sonra ikinci hücresele reseptöre bağlanarak gD ile tutunma reaksiyonu başlar. Hücre içine giriş için virusun gD'ye bağlanması gerekli bir süreçtir (Karger ve ark., 1995). Virusun gD'ye bağlanması sonrasında gB, gH ve gL ile etkileşimleri sonucunda hücre membranı ile viral zarfın füzyonu gerçekleşerek virus hücre içine girmektedir (Liang ve ark., 1995). Vücuda giriş bölümündeki primer replikasyon anında lokal nöronların aksonlarına invaze olan virus, sonrasında

intra-aksonal yayılım aracılığıyla bölgesel gangliyonlarda bulunan nöronlara ulaşır ve latentlik oluşmaktadır (Engels ve Ackerman, 1996).

2.1.4. Klinik Belirtiler

Sığırlarda BoHV-1 enfeksiyonu, solunum sistemi ve santral sinir sistemi hastalıkları ile deri lezyonlarına, reproduktif problemlere, enterik ve neonatal hastalıkların oluşmasına sebep olur (Biuk-Rudan ve ark., 1999; Gibbs ve Rweyemamu, 1977; Kahrs, 2001). Rhinotrakeitis, konjuktivitis, vulvovaginitis, balanopostitis, enteritis, abortus, ensefalitis ve yeni doğanlarda multisistemik hastalık gibi birçok problemlere yol açar (Nandi ve ark., 2009).

Hastalığın solunum formu olan IBR’de inkubasyon süresi 2-7 güne arasındır. Klasik IBR enfeksiyonu 42°C’ye kadar oluşan yüksek ateş, hyperpnea, öksürük, başlangıçta seröz sonrasında mukopurulent burun akıntısı, burun mukozasında kızarıklık, ara sıra konjuktivitis, salya artışı, iştahsızlık, süt miktarında azalma, apati ve ciddi bir zayıflama gözlemlenir. Bir ya da iki gün içerisinde berrak şekilde bilateral nazal akıntı oluşur ve nazal mukoza hiperemik olarak gözlemlenir. Sekonder enfeksiyonlar sonucu pnömoni tablosu meydana gelebilir. Gebeliğin 5-8. aylarında şekillenen transplasental enfeksiyonda, enfeksiyon özel belirti şekillenmeden abort meydana gelir. IPV/IPB’nin inkubasyon süresi 1-3 gündür. İdrar miktarında artış, kuyruğun anormal şekilde duruşu, genital mukozada kızarıklık ve küçük kabarcıklar oluşur. Genellikle akut dönem 2-4 gün sürer ve sonrasında 10-14 gün içerisinde iyileşme gözlemlenir (Straub 1990; Van Schaik ve ark. 1999; Muylkens ve ark. 2007; Kahrs, 1977). Sığır Solunum Hastalıkları Kompleksini (BRD); BoHV-1, BVDV, BRSV, BPIV-3, *Mannheimia haemolytica* ve *Pasteurella multocida* oluşturmaktadır (Yates, 1982).

2.1.5. İmmünite

Enfeksiyon, kolostrum almamış yavrular ile antikor taşıyan veya düşük titrede antikor taşıyan anneleri emen yavrularda şiddetli seyretmektedir (Kahrs ve ark. 1977; Rosner 1968). Yavrularda yeterli seviyede antikor bulunması için

doğumdan sonraki ilk 12 saatte kolostrum ile beslenmeleri gerekmektedir. Maternal antikorlar yavruyu 3-4 ay kadar koruyabilir (Straub, 1969).

BoHV-1 virusu ile primer enfeksiyon sonrasında yüksek düzeyde humoral ve hücrel immun yanıt şekillenir. Hücrel immun yanıt enfeksiyondan sonra yaklaşık olarak ilk kez 5. günde tespit edilir ve en yüksek seviyesine 8-10. günde ulaşır. Nötralizan antikorlar enfeksiyon sonrası 10.gün civarında tespit edilir. Enfeksiyonunu takiben nazal ve genital salgılarda nötralizan IgA da oluşabilir. Hücrel immun yanıtın enfeksiyonun iyileşmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (Babiuk ve ark., 1996; Scott, 1989; Straub, 1990, Wyler ve ark., 1989). Nazal ve genital akıntılarda tespit edilebilen IgA'nın enfeksiyona karşı oluşan immunitede rolü bulunmaktadır (Ludwig, 1983).

2.1.6. Teşhis

Özellikle stres ve kortikosteroid uygulandığında rhinotracheitis, pnömoni belirtileri ve abortlar görülür ise enfeksiyondan şüphe edilmelidir. Tipik semptomlar hastalığın teşhisine yardımcı olur. Parainfluenza, Bovine viral diarrhea, Sığır vebası, Coryza, Brucellosis, Vibriosis, Listeriosis ile karışabilmektedir (Straub, 1990). BoHV-1 virusu serolojik yöntemler ve nükleik asit materyalinin tespitini sağlayan moleküler yöntemler ile tespit edilmektedir. BHV-1 enfeksiyonlarının teşhisinde virolojik olarak virusa duyarlı hücre hatları, virus nötralizasyon testi, elektron mikroskopisi, direkt ELISA, direkt immunofloresan testi ve PCR yöntemleri kullanılmaktadır (Nandi ve ark., 2009; Straub, 1990).

Virus svab örnekleri (burun, göz, vaginal), abort olgularında kotiledonlar, fetal karaciğer, akciğer, böbrek, dalak ve solunum sistemi mukozal membranlarından izole edilebilir (Homan ve Easterday, 1980). BoHV-1, primer veya sekonder sığır böbrek, akciğer, testis, burun veya trachea hücreleri ile Madin-Darby Bovine Kidney (MDBK) gibi hücre hatları kullanılarak izole edilmektedir (Nandi ve ark., 2009). BoHV-1 virusunun varlığı karakteristik CPE oluşum ile tespit edilmektedir. Hücre kültüründe üzüm salkımı benzeri kümeler inokulasyondan sonra 3. günden itibaren görülebilmektedir. Viremi ya da saçılım dönemi haricinde, enfeksiyon latent

kalabildiği için etkenin kendisini tespit etmek zordur. Bu sebepten dolayı BoHV-1'in teşhisi için daha çok serolojik yöntemler kullanılmaktadır (Nandi ve ark., 2009; Straub, 1990). BoHV-1 virus enfeksiyonu sonucu oluşan antikorların tespiti amacıyla ELISA ve nötralizasyon testleri (VNT) kullanılmaktadır. ELISA testi daha hızlı, pratik ve spesifik bir yöntemdir (Nandi ve ark., 2009).

2.1.7. Koruma

Ülke genelinde programlı aşı uygulamaları BoHV-1'in seroprevalansını düşürebilmektedir. BoHV-1 enfeksiyonundan korunmak amacıyla Modifiye canlı virus (MLV) aşılar, inaktive aşılar, subunit aşılar ve marker aşılar geliştirilmiştir. MLV aşılar intranazal ve parenteral kullanıma uygundur. Ancak abort riski olduğu için immun yanıtın şekillenmediği gebe hayvanlarda kullanılmamalıdır. Virusun latent halde vücutta kalmasında sebep olabilmektedir (Nandi ve ark., 2009). İnaktif aşılar kullanımı sonucu abort, latent enfeksiyon ve immun sistemin baskılanması riski yoktur. Ancak virusa maruz kalındığında latentlik oluşumuna engel olamamaktadır (Johannes ve ark., 2004). Subunit aşılar virusun nükleik asit ve diğer komponentlerini içermediğinden istenmeyen yan etkilere sebep olmaz (Morein ve ark., 1978). Son zamanlara, glikoprotein E bulundurmayan aşı virusları ile üretilen marker aşılar geliştirilmiştir. Marker aşıları hayvanlar ile enfekte hayvanlar serolojik testler ile birbirinden ayrılabilir. Etkin bir kontrol programı uygulanabilmek için marker aşı kullanılmasıdır (Kaashoek ve ark., 1994; Lemaire ve ark., 1999; Van Oirschot ve ark., 1996). Marker aşılar kullanımı damızlık inek, boğa ve gebe ineklerde kullanımı güvenlidir. Maternal antikor olarakta yavruya aktarılabilir (Henderson, 2005; Nandi ve ark., 2009). Aşılama ile BoHV-1'in neden olduğu klinik hastalığın şiddeti azaltılabilmesine rağmen, latent enfeksiyonlar önlenemez (Kaashoek ve ark. 1994).

BoHV-1 enfeksiyonundan korunmak için gerekli önlemler;

- Suni tohumlama için kullanılacak olan spermalar etken varlığı yönünden kontrol edilmelidir
- Sperma elde edilecek hayvanlar 6 ayda bir rutin kontrol edilmelidir
- Sürüye yeni alınan hayvanlar hastalıktan ari olmalıdır

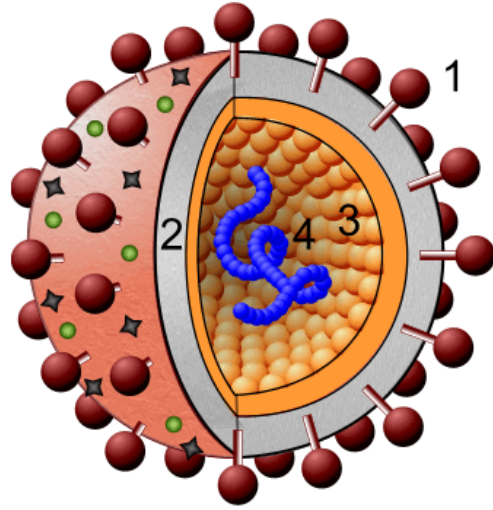
- Sürüde belirli aralıklarla serolojik olarak IBR/IPV kontrolü yapılmalıdır
- Seropozitif hayvanlar sürüden elimine edilmelidir
- Marker aşılar kullanılmalıdır (KKGM, 2011).

2.2. Bovine Viral Diarrhea

2.2.1 Etiyoloji

Bovine Virus Diarrhoea Virus (BVDV) enfeksiyonu, Olafson ve ark. (1946), tarafından ilk olarak ABD'nin New York eyaletinde tanımlanan, sütçü sığır işletmelerinde şiddetli diyare belirtisi gösteren mide ve bağırsak enfeksiyonu oluşturduğu bildirilmiştir. Enfeksiyon meydana gelen sığırların bazılarında oral ve nazal mukoza erozyonları ve gebelerde abortlar görülmüştür. Hastalığın morbidite oranı yüksek, mortalite oranı ise düşüktür. 1953 yılında Ramsey ve Chivers, Iowa'da bulunan sığır sürülerinde Mucosal Disease (MD) adı verilen hastalığı ilk kez tanımlamışlardır. Enfeksiyon görülen hayvanlarda ülseratif mukozal lezyonlar ve ishal belirtileri görülmüştür. Fakat Olafson ve ark. (1946), tarafından tanımlanan enfeksiyona oranla mortalite oranı daha yüksektir. Hastalık belirtileri gösteren hayvanlarda gerçekleştirilen çapraz bağışıklık ve hücre kültürü çalışmaları sonucunda, BVDV ve MD enfeksiyonlarına neden olan virusun aynı virus olduğu tespit edilmiştir.

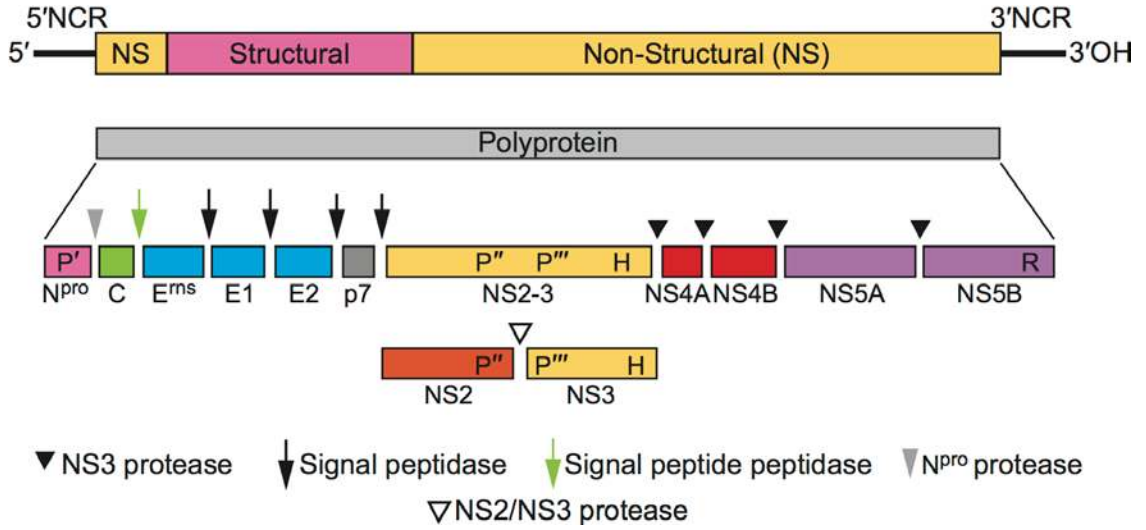
BVDV etkeni *Flaviviridae* ailesi, *Pestivirus* cinsinde yer alır. BVDV'nin referans suşu *NADL (National Animal Disease Laboratory)*' dir. Pestivirusların enfeksiyon oluşturduğu türler sığırlar, koyunlar, keçiler, domuzlar ve yabani ruminantlardır (Yamane ve ark., 2005). *Pestivirus*lar, yaklaşık 12,3-12,5 kb arasında değişiklik gösteren uzunlukta, pozitif polariteli, tek bir pozitif duyarlı RNA iplikçğine sahiptir. Viral genom yaklaşık 40-60 nm çapındadır. Lipid yapıdaki bir zarfla kaplı olan nükleokapsit, ikozahedral simetrik (Şekil 2.2.) yapıdadır (Murphy ve ark., 1989; Rumenapf ve Thiel, 2008). Zarfın yüzeyinde halka görünümünde 10-12 nm boyunda uzantılar bulunur (Tidona ve Darai, 2011). *Pestivirus*ların yapılan serolojik çalışmalar sonucunda antijenik olarak ilişkili oldukları görülmüştür (Darbyshire, 1960; Fernelius ve ark., 1973).



Şekil 2.2. Pestivirusun morfolojisi 1)Spikes 2) Zarf 3)Kapsid 4) Genom (Anonim, 2021b)

Pestiviruslar, pH 5,7-9,3 aralığında stabil olarak kalabilir, enfektivitesi dondurma işleminden etkilenmez fakat 40°C'nin üstündeki sıcaklıklarda ise enfektivitesi azalmaktadır (Ridpath, 2005). BVDV immunsupresyon etki oluşturarak, diğer virus ve bakterilerin solunum yollarında hastalık oluşturmasını sağlar (Burciaga-Robles ve ark., 2010; Larson ve ark., 2004).

Viral genom; önünde 5'-NCR ve ardından 3'-NCR izleyen yaklaşık 3.900 aa'lık bir poliproteini kodlayan tek bir büyük ORF (Şekil 2.3.) içerir (ICTV 2020).



Şekil 2.3. *Pestivirus*larda genom organizasyonu (Anonim, 2021c)

ORF, viral ve selüler protein parçalayıcı enzimler sayesinde translasyon anında ve sonrasında 11-12 olgun proteine dönüşen, ortalama 3900 amino asit bulunduran bir poliprotein olarak tanımlanmaktadır. ORF'un ilk üçte birlik bölümünü bir otoproteaz (Npro) ve dört adet yapısal protein (C, Erns, E1, E2) şifrelerken, diğer bölümünü p7, NS2-3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B olarak adlandırılan yapısal olmayan proteinleri şifrelemektedir (Ridpath, 2005).

*Pestivirus*ların filogenetik analizlerinde en çok kullanılan bölge yüksek korunurlukta olan 5'UTR bölgesidir. Proteaz aktivitesine sahip olan Npro (p20), 504 nükleotidden oluşmakta ve ORF' dan kodlanan ilk proteindir (Becher ve ark., 2003). Erns proteini glikozillenmiş bir protein olup hidrofobik bir yapı bulundurmaz (Rumenapf ve ark., 1993; Weiland ve ark., 1992). Ribonükleaz etkisine sahip olduğu için virus replikasyonunda görev alır. Bu proteine karşı nötralizan antikorlar oluşmaktadır (Windisch ve ark., 1996). E2 glikoproteini enfekte ya da aşıllı hayvanlarda nötralizan antikorların oluşmasında başlıca görevli bölgedir.

Yapısal protein arasında bulunan E2 proteini, Major immundominant protein olarak bilinir ve çeşitli varyasyonlar gösterir. Bu varyasyonlardan dolayı immün sistem tarafından meydana gelen antikor yanıt nötralizasyon kinetiğine etkiye bulunarak, aynı genusta bulunan çeşitli virusların alt tiplerinin bilinmesi durumunda

da farklılıklara neden olur (Meyers ve Thiel, 1996; Patel ve ark., 2005). Helikaz ve proteaz etkisine NS2-3 bölgesi sahiptir. Ruminant pestivirusları hücre kültürlerinde üretildiklerinde oluşturdukları morfolojik farklılıklardan dolayı Non-sitopatojen (ncp) ve Sitopatojen (cp) olmak üzere iki farklı biyotipte bulunur (Meyers ve Thiel, 1996).

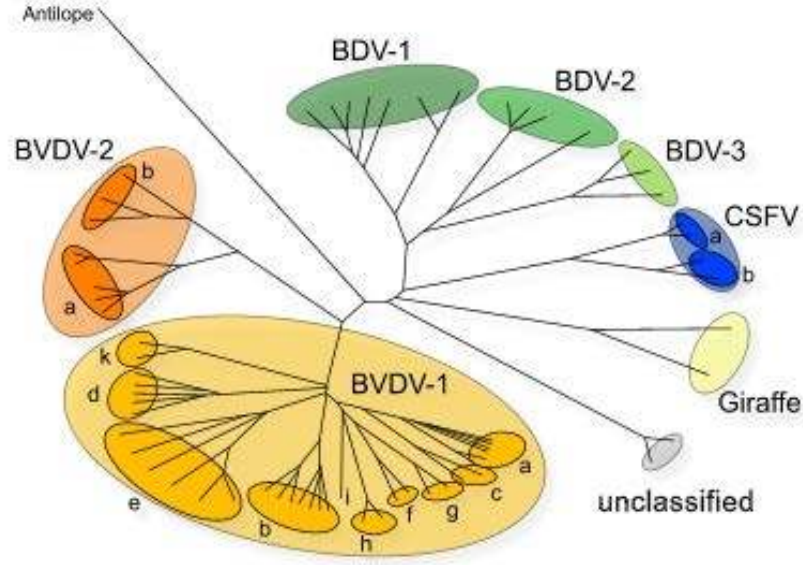
Ncp biyotip persiste enfeksiyon oluşturur. Cp biyotip, pestivirusların enfekte hayvanlardan mutasyonu ile veya doğal hayatta süperenfeksiyonla kazanılır (Meyers ve Thiel, 1996). Doğada cp biyotipler, ncp biyotiplere oranla daha az görülmektedir. Cp biyotipler daha çok mukoza hastalığı ya da aşılama sonrası salgınlarda izole edilir (Fulton ve ark., 2000a; Fulton ve ark., 2005; Ridpath, 2005). Bu iki farklı biyotip virusun hücre kültürlerinde gösterdikleri sitopatik etkiye göre ayrılmaktadır. Sitopatojen virus ile enfekte hücrelerde apoptozis oluşurken, non-sitopatojen virus interferon sentezini durdurur ve hücre ölümü meydana gelir (Perler ve ark., 2000; Schweizer ve Peterhans, 1999; Schweizer ve Peterhans 2001). Non-sitopatojen suşlar sadece NS2-3'ü ifade eder, nonstrüktürel protein NS3'ü ise sitopatojen suşlar ifade etmektedir (Brownlie, 1990; Kummerer ve ark., 2000). Klinik olarak şiddetli akut BVDV enfeksiyonlarının önemli bir kısmını non-sitopatojen virusların oluşturduğu gözlemlenmiştir (Carman ve ark., 1998, Corapi ve ark., 1989). Hayvanların hayatı boyunca persiste enfeksiyon oluşturan suşlar non-sitopatojen suşlardır. Sitopatojen suşlar ise persiste enfeksiyon oluşturmayıp BVDV enfeksiyonunun öldürücü formu olarak bilinen mukosal disease vakalarını oluşturur (Blowey ve Weaver, 2003). BVDV sığır, koyun, keçi ve domuz orjinli, fetal dana böbrek, fetal dana testis, fetal dana deri-kas, koyun choroid plexus, dalak, akciğer ve karaciğer hücrelerinde çoğaltılmaktadır (Dubovi, 1999; Hirsh ve Zee, 1999; Laamanen ve ark., 1997; Niemi ve ark., 1982; Odeón ve ark., 1999; Sandvik, 1999). BVDV genetik ve antijenik farklılığının sebebinin, RNA viruslarında meydana gelen yüksek mutasyon oranının sebep olduğu düşünülmektedir. RNA polimeraz aktivitesinden dolayı BVDV'de de genomik mutasyon ve antijenik varyasyonlar sık görülmektedir (Bachofen ve ark., 2008). Pestiviruslarda E2 glikoproteinini kodlayan bölgede nokta mutasyonla ilişkili değişikliklere sık rastlanır (Domingo ve ark., 1985).

2.2.2. Epidemiyoloji

BVDV enfeksiyonları için domuz, koyun, keçi, bizon, geyik ve devegiller gibi diğer türlerin de virusa duyarlı oldukları ve bu hayvanlarda enfeksiyon meydana geldiği birçok çalışmada bildirilmiştir. (Passler ve Walz, 2010; Taulescu ve ark., 2011). Kuzey Norveç'te Løken (1995)'in yaptığı bir çalışmada ren geyiğinin, sığır ve koyundan daha yüksek derecede BVD antikor pozitif olduğunu bildirmiş ve ren geyiğininde bir rezervuar olduğunu kanıtlamıştır. Sürü bazında seroprevalans BVDV'nin endemik olduğu aşılammamış populasyonlarda, PI hayvanların sürüde olup olmasına bağlıdır. Seroprevalansın, PI hayvanların bulunduğu sürülerde daha yüksek olmasının sebebi virusun PI hayvanlardan etrafındaki gruplara etkin bulaşmasıdır (Lindberg ve Alenius, 1999). PI hayvanların prevalansının sığır popülasyonlarında % 2'den daha düşük olduğu bildirilmiştir (Traven ve ark., 1991). BVDV enfeksiyonunun muhtemelen enzootik bir hastalık olduğu Türkiye'de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Burgu ve Özkul., 1993; Burgu ve ark., 1990).

Seroprevalans değerleri işletmeler arasında değerlendirildiğinde % 0,6 - %100 arasında (Alkan ve ark., 1997; Burgu ve ark., 2003), örneklenen popülasyonda ise % 31,7 – 96,8 arasında seyrettiği bildirilmiştir (Alkan ve Burgu, 1993; Duman ve ark., 2009). BVDV-1'in birçok ülkede predominant genotip olduğu belirlenmiştir (Ridpath ve ark., 2010).

Virus viral genom dizinindeki farklılıklardan dolayı BVDV-1 ve BVDV-2 olmak üzere (Şekil 2.4.) iki genotipe ayrılmıştır (Pellerin ve ark., 1994; Ridpath ve ark., 1994). Bu genotipler ilerleyen dönemde *Pestivirus A* ve *Pestivirus B* olmak üzere ayrı birer virus türü olarak klasifiye edilmiştir (ICTV, 2018). Şimdiye kadar BVDV-1'in 21 adet (1a-1u), BVDV-2'nin 4 adet (2a-2d) alt genotipi olduğu tespit edilmiştir (Yeşilbağ ve ark., 2017). Her iki türünün de solunum sistemi enfeksiyonları oluşturduğu bildirilmiştir (Deregt, 2005). Yapılan deneysel bir çalışmada BVDV-1b'nin solunum sistemi ilişkili enfeksiyonlarda daha baskın olduğu ispatlanmıştır (Fulton ve ark., 2002).



Şekil 2.4. Konakçı popülasyonda pestivirusların genetik heterojenliği (Anonim, 2021d)

Türkiye’de yapılan bir çalışmada BVDV-1’nin yaygınlığının BVDV-2 genotipine kıyasla daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (Oğuzoğlu ve ark., 2010; Yeşilbağ ve ark., 2008; Yılmaz ve ark., 2012). Yeşilbağ ve ark. (2008), Npro bölgesi temel alındığı çalışmada, 7 bölgede 15 ilden izole edilen 30 virus izolatının dizi analizlerini incelemiş olup, 1 izolatın BVDV-2 genotipinde, 29 izolatın BVDV-1 genotipinde yer aldığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar neticesinde Türkiye’de sirküle olan izolatlar arasında en yaygın genetik alt grupların BVDV- 1l ve BVDV-1f olduğu gözlemlenmiştir. Sürüler arasında BVDV virusunun bulaşımının klasik yolu, PI hayvanlar ve yeni enfekte olmuş hayvanlar ile temas veya PI fötusları bulunduran gebe hayvanların ticaretinden kaynaklanmaktadır. Buna ek olarak, kontamine biyolojik ürünlerin kullanılmasıyla, indirekt yolla duyarlı bir sürüye girebilmekte ya da semenler ve embriyoların kontaminasyonu sonucu bulaşabilmektedir (Barkema ve ark., 2001; Falcone ve ark., 1999; Givens ve Waldrop, 2004).

2.2.3. Patogenez

BVDV enfeksiyonu ateş, ishal, mukozal lezyonlar ve lökosit sayısının azalması ile karakterize bir enfeksiyondur. Morbidite oranı yüksek olmasına rağmen mortalite oranı düşüktür. Mukozal disease kesin ölümle sonuçlanmaktadır ve ateş,

iştahsızlık, mukoid burun akıntısı, kanlı ishal ve sıvı kaybı ile karakterizedir (Kahrs, 2001).

Akut enfeksiyonlarda virus ilk olarak genellikle nazal ya da oral yolla vücuda giriş yapmaktadır (Kelling, 2004). Etken primer olarak tonsiller, lenf dokusu, nazal ya da orofarengeal mukozada (Liebler-tenorio ve ark., 2003) replike olmaktadır. Oro-nazal mukoza epitelyal hücrelerinde hızlı üreyen virus mukozal ülserasyonlara, salya ve burun akıntısına neden olur (Brownlie, 1991). Kan damarları aracılığıyla BVDV sistemik olarak yayılabilir veya virus ya da enfekte hücreler periferik lenfoid dokulara fagositler tarafından taşınabilmektedir. Enfeksiyon sonrasında 24 saat içerisinde viremi başlayabilir ve çoğunlukla bulaşmanın ardından kan ve nazal akıntılardan 3-10 gün boyunca virus tespit edilebilir. Yüksek virulense sahip suşlarda virus saçılımı uzun süre devam eder (Brownlie ve ark., 1987; Brownlie, 1991; Kapil ve ark., 2005). Virusun oluşturduğu immunosupresif etkiden dolayı antikor düzeyi yavaş gelişir (Kelling, 2004). Enfeksiyondan 2-3 hafta sonra antikor yanıtı tespit edilebilir seviyeye gelir ve 12 hafta sonrasında en yüksek düzeye ulaştığı bildirilmiştir (Kapil ve ark., 2005). Yüksek virulensli suşlarla meydana gelen enfeksiyonlarda doku hasarı meydana gelmektedir ve bu suşlar başta lenfoid dokular olmak üzere endokrin sistem dokuları ile solunum ve sindirim yolu mukozalarında bulunmaktadır. (Marshall ve ark., 1996; Ellis ve ark., 1998).

BVDV'nin hedef aldığı hücreler çoğunlukla lenfositler ve makrofajlardır. Akut enfeksiyonlarda meydana gelen immunosupresyon nekroz ve apoptoz aracılığıyla dolaşımdaki lenfositlerin sayısal olarak azalması (lenfopeni) ve lökosit fonksiyonunun bozulmasından kaynaklanmaktadır. Bu yüzden, akut BVDV enfeksiyonu sonucu oluşan B ve T hücre sayısındaki azalmanın şiddeti virulensin belirlenmesinde önemli bir kriterdir (Liebler-tenorio ve ark., 2003). Lenfopeni yüksek virulense sahip suşlarda %60-90 arasında değişirken, düşük virulense sahip suşlarda %50'nin altında kalmaktadır (Ridpath, 2005).

Annenin PI olması, gebelik süresinde annenin maruz kaldığı akut enfeksiyonlar veya gebelikten kısa bir süre önce kontamine semen ya da venereal yolla şekillenen akut enfeksiyonlar durumlarında transplasental enfeksiyon

şekillenebilmektedir. Fötusun yaşına ve virusun biyotipine bağlı olarak gebe ineklerde persiste enfekte yavru, anomalili yavru ve abortlar meydana gelebilir (MacLachlan ve Dubovi, 2017). BVDV-1 ve BVDV-2 genotipleri transplasental enfeksiyon gerçekleştirebilir ve aynı anda iki genotipinde yer aldığı enfeksiyonlar gözlemlenmiştir (Arenhart ve ark., 2010).

Ncp ve cp biyotipde plasentaya geçebilme, genital doku ve fötusu enfekte edebilme yeteneğine sahiptir (Grooms ve ark., 1998a). Fakat gebeliğin erken dönemlerinde ncp virus varlığının persiste enfeksiyona neden olduğu, cp virusun ise genellikle fötal hasara sebep olduğu bildirilmiştir (Van Roose ve ark., 1998).

BVDV enfeksiyonun genellikle en ağır sonucu Mukozal disease'dır. Seronegatif, immun kompetan ineklerde gebelik boyunca meydana gelen enfeksiyon teratojenik lezyonların şekillenmesine sebep olmaktadır. Uterusun ncp BVDV suşuyla, 40 ile 125 günlük gebelik süresinde enfekte olması sonucu bu enfeksiyon oluşmaktadır (Brownlie, 1990). Non-sitopatojen BVDV, immun sistemi henüz gelişmeyen fötus tarafından yabancı bir etken olarak algılanmaz ve bunun sonucunda yaşamlarının kalan kısmını PI olarak yaşayan ve devamlı olarak sürüdeki duyarlı hayvanlara bu enfeksiyonu bulaştıran buzağılar doğar. Bu hayvanlar hayatlarının geri kalan döneminde BVDV'nin cp suşu ile enfekte olur ise süper enfeksiyon meydana geldiğinde öldürücü form olan MD şekillenmektedir (Blowey ve Weaver, 2003).

Enfeksiyonun inkübasyon süresi 7-14 gün arası olup, 2 hafta içerisinde genellikle ölüm ile sonuçlanır. İlk olarak ateş ve seromukoid burun akıntısı ile enfeksiyon başlar. Akut kataral stomatitis, faringitis ve özofajitis ile ağızdaki lezyonlar başlar. Diyare şiddetlidir (Kahrs, 2001). Dışkıda mukus bulunmaz. Genellikle 6 ay ile 2 yaş arasındaki hayvanlarada bu hastalık görülür. İnterdigital bölgedeki eroziv lezyonlar ve laminitis bazı hayvanlarda görülmekle birlikte bu hayvanlarda topallık gelişebilir (Blowey ve Weaver, 2003).

BVDV enfeksiyonları genellikle subklinik olarak seyreder. Hafif ateş, lökosit sayısında azalma ve nötralizan antikorların oluşumu gözlemlenir. Enfeksiyon 6 aylıktan büyük hayvanlara daha şiddetli gelişmekte olup, 5-7 günlük inkübasyon

süresinin ardından ateş, lökosit sayısında azalma ve viremi tablosu oluşur. Bu süreç 15 güne kadar uzayabilir. Bazı enfeksiyon durumlarında, trombosit sayısında şiddetli azalma ve yaygın kanamalar gözlemlenmiştir (Milli ve Hazıroğlu, 2000). Virus genellikle sindirim sistemini tercih eder. BVDV, kalın bağırsak ve ince bağırsağın kript hücrelerinde üreyebilmektedir. Glandulae duodenales (Brunner's), parotis ve epitel hücrelerin bir kısmında virüsü barındırmaktadır (Kahrs, 2001).

BVDV enfeksiyonunun subakut ve kronik formlarında ağız lezyonları ve diyare gözlemlenir. Kronik enfeksiyon sonrasında hayvanların ayaklarında interdigital dermatitis, koronitis ve laminitis oluşur ve bu hayvanlar 18 aya kadar yaşayabilirler. Ağız mukozasının üzerinde ince, gri renkte katarakt oluşur ve hiperemiktir. Meme ve çevresinde erozyon ve ülserler meydana gelir (Milli ve Hazıroğlu, 2000). Özofagusta uzunlamasına yer alan kirli ve kahverengimsi erozyonlar bu enfeksiyon için karakteristiktir (Blowey ve Weaver, 2003). Abomasum ve bağırsaklarda ülserler oluşur. Baş ve boyun bölgesindeki lenf yumruları büyümüştür. Mikroskopik lezyonlar ilk olarak üst sindirim sisteminin kutan mukozasında epitelin nekrozu şeklinde gözlemlenir. Lamina propria'da enfeksiyonun erken döneminde çok az infiltrasyon oluşur. Fakat nötrofil hücreler epitel mukozaya infiltre olur. Enfeksiyonun ileri dönemlerinde lamina propria'da erozyon ve ülserleşmeye bağlı olarak yoğun hücre infiltrasyonu ve hiperemi şekillenir. İnce bağırsaklarda Liberkühn bez epitelinin yıkımlanması karakteristik bir lezyondur (Blowey ve Weaver, 2003).

2.2.4. Klinik Belirtiler

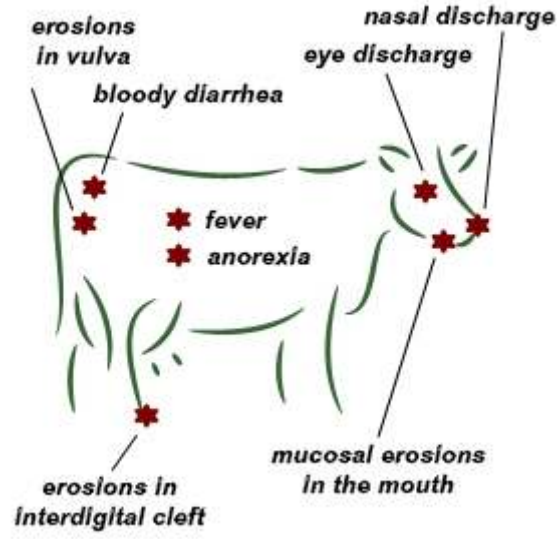
BVDV solunum, gastroenterik ve üreme sistemleri dahil, birçok organ sistemi etkilemektedir. Hayvanın önceden enfeksiyona maruz kalıp kalmadığı, gebe olup olmadığı ve enfekte eden suşun genetik ve antijenik özellikleri enfeksiyonun sonucunu etkilemektedir (Baker, 1995; Ridpath ve ark., 2000; Evermann ve Barrington, 2005). Daha önce enfeksiyon geçirmiş immünokompetan hayvanlar kalıcı bağışıklığa uzun bir süre sahiptir (Fredriksen ve ark., 1999).

Hastalık çoğu olgularda subklinik seyretmektedir. Bu tip enfeksiyonların oranı %70-90 arasında değişmektedir (Sarrazin ve ark., 2013). Başlıca klinik belirtiler ateş, iştahsızlık, kısa süreli lökosit sayısında azalma ve mukozal erozyonlardır. Buzağılarda solunum ve sindirim sistemiyle ilgili semptomlar görülebilmektedir. BVDV immun sistemi baskıladığı ve diğer enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırdığı için, sekonder ya da eş zamanlı enfeksiyon sonucu bu belirtiler gözlemlenebilir (De Verdier Klingenberg ve ark., 1999).

Akut enfeksiyonu her iki biyotip de oluşturmakla birlikte, bu formda ncp virüsüne daha sık rastlanmaktadır. Enfeksiyon minimal mukozal lezyonlarla birlikte yüksek morbidite ve düşük mortalite oranı ile karakterizedir. Klinik belirti olarak ateş, iştahsızlık, halsizlik, diyare, lökosit sayısında azalma, oküler ve nazal akıntı, oral erozyon ya da ülser, diş eti ve vulvada lezyonlar (Şekil 2.5.) görülür. Neonatal buzağılarda hızlı solunum, pnömoni ve enterit görülebilir (Evermann ve Barrington, 2005). BVDV enfeksiyonlarında Fc ve komplement reseptörlerinin üretiminin azalması ve alveolar makrofajların fagositoz aktivitesini olumsuz etkilediğinden dolayı akut enfeksiyonlarda “sığır solunum yolu kompleksi-(BRDC)” gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Ridpath, 2010). Bunun sonucu olarak enfeksiyona bovine respiratory syncytial virus ve bovine herpes virus tip-1 gibi etkenlerinde katılmasıyla, enfeksiyon daha da şiddetlenir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon sonucu kaudal farenks ve rima glottidis’te nekrotik ülserler meydana gelebilir. Neonatal buzağılarda BVDV enfeksiyonu sonucu duodenumda villöz atrofi ve barsak mukozası yangısı meydana gelir, rotavirusunda enfeksiyona katılmasıyla enfeksiyonun daha şiddetli hale geldiği bildirilmiştir (Kelling ve ark., 2002).

Akut enfeksiyon dişi hayvanlarda ovaryum fonksiyonlarında değişikliklere sebep olarak fertilité azalması oluşabilir (Grooms ve ark., 1998a, Kale ve ark., 2011).

Enfeksiyonun kronik formunda devamlı veya belli dönemlerde diyare, nazal akıntı, ağız ve burunda kabuklaşma (Şekil 2.6.) görülür. Bu hayvanlarda oral nekroz ve ülserler çabuk bir şekilde iyileşir ve nükseder (Blowey ve Weaver, 2003). Ayağın üst kısmındaki deride ülserasyon, erozyon, şişlik ve kızarıklık oluşabilir. Kan, oral ve nazal sekresyonlardan virus izole edilebilir (Smith, 1996).



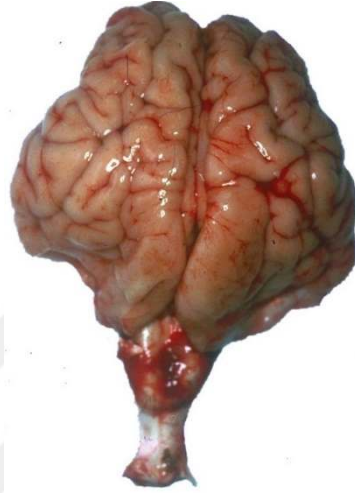
Şekil 2.5. BVDV hastalığına ait klinik semptomlar (Anonim, 2021e)



Şekil 2.6. BVDV hastalığına yakalanmış buzağıda burunda kabuklaşma

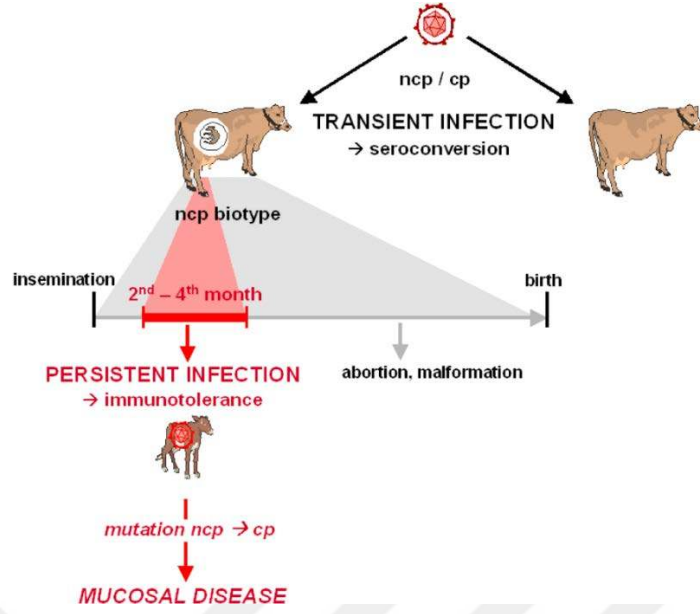
Fötal enfeksiyonun sonucu embriyo ölümlerini, abortlar, malformasyonlar, ölü doğumlar, zayıf buzağıları ya da PI buzağılar gibi reproduktif sorunlar meydana gelir. Abortlar genellikle gebeliğin ilk 3 ayında yaygındır (Bruschke ve ark., 1998; Fulton ve ark., 2003).

Gebeliğin 100-180. günleri arasında gelişen BVDV enfeksiyonlarında hidrensefalus, serebellar hipoplazi (Şekil 2.7.), retinal displazi, retinal atrofi, katarak, gelişim geriliği, timik hipoplazi, brahignati, pulmoner hipoplazi, artrogripozis ve diğer iskelet anomalileri gibi birçok teratojenik etki görülebilir (Blanchard ve ark., 2010; Ohman, 1984).



Şekil 2.7. BVDV enfeksiyonu sonucu ölen ineğin beynindeki Serebellar hipoplazi (Anonim, 2021f)

Gebeliğin ilk 40-125 gününde ncp BVDV ile annenin enfekte olması sonucu persiste enfekte buzağılar (Şekil 2.8.) doğar (Brownlie ve ark., 1998; Kahrs, 1973). Fetusun immun sistemi henüz gelişmediği için BVDV'nin ncp suşunu, vücut yabancı madde olarak algılayamaz ve sonuç olarak hayatları boyunca persiste enfekte buzağılar doğarlar ve bu hayvanlar hastalığı sürüdeki diğer hayvanlara bulaştırırlar (Brownlie ve ark., 1998; Casaro ve ark., 1971).



Şekil 2.8. BVDV persiste enfeksiyon oluşum dönemi (Anonim, 2021g)

PI buzağuların oranı bir sürüde ortalama %2'den düşüktür. PI hayvan yaşamının başka bir döneminde cp BVDV ile enfekte olduğunda hastalığın gastrointestinal bölge boyunca ülserasyonlu MD formu şekillenir (Blowey ve Weaver, 2003; Brownlie ve ark., 1998).

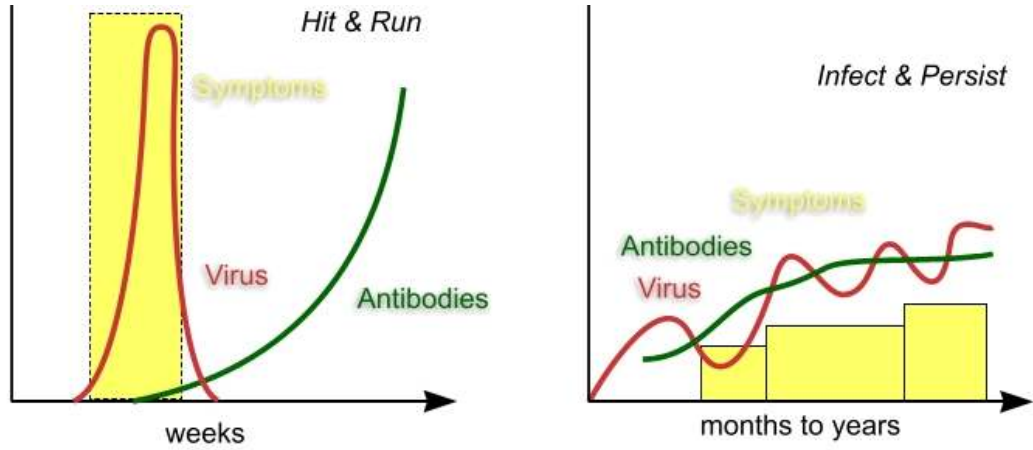
MD, hastalığın akut formunda şiddetli diyare, ateş, iştahsızlık ve gastrointestinal sistem boyunca yoğun mukozal erozyonlar oluşur (Şekil 2.9.) ve birkaç gün içinde ölüm meydana gelir (Stahl, 2006).



Şekil 2.9. Viral Diyare-Mukozal Disease sendromuna yakalanmış sığıra ait dil ve ağızdaki lezyonlar (Anonim, 2021h)

2.2.5. İmmunite

BVDV enfeksiyonlarına karşı meydana gelen antikorlar enfeksiyonun başlagıcından itibaren 8-10 içinde çeşitli testlerle tespit edilir. Ancak bu antikorlar BVDV enfeksiyonuna karşı etkin bir koruma oluşturmamasına rağmen, dolaşımdaki antikor titresini uyardığı için BVDV ile antijenik olarak yakından ilişkili suşlara karşı etkin bir koruma sağlar (Şekil 2.10.) ve bu hayvanlarda şiddetli klinik belirtiler gözlemlenmez. Gebelik sırasında enfekte olan fötuslar, hayvanın gebelik dönemine bağlı olarak doğumdan önce anneden alınan serumlarda tespit edilebilir (Liess ve ark., 1987).



Şekil 2.10. BVDV'nin akut ve persiste enfeksiyonunda antijen antikor dağılımı (Anonim, 2021)

Kolostrum ile anneden alınan antikorlar sayesinde buzağılar pasif immunizasyona sahiptir ve bunun sonucu buzağıkların serumlarında antikor bulunur ve aşı yapılmış gibi görünürler. Metabolik yıkım sonucu pasif immunité sonucu oluşan antikor seviyesi düşer ve 2-11 aylık hayvanlarda tespit edilmez (Liess ve ark., 1987).

Buzağıklarda kolostrum alınmasıyla oluşan pasif antikor miktarını, anneden alınan kolostrumun titresi, alınan kolostrum miktarı ve sindirim sisteminde kolostrumun absorbe olma oranı belirler. Bu şekilde kazanılan immunizasyon genellikle 2-3 aylıktan sonra yok olmaya başlar (Roeder ve Harkness, 1986).

Seronegatif hayvanlar BVDV ile enfekte olduklarında nötralizan antikorlar, presipitan antikorlar ve kompleменти bağlayan antikorlar oluşur. Sürü içerisinde BVDV'nin yayılmasını nötralizan antikorlar önler ve antijenik bakımdan BVDV ile yakından ilişkili suşlar sebep olduğu enfeksiyonlara karşıda etkin bir koruma sağlar. Sığırlar BVDV ile enfekte oldukları zaman humoral antikor seviyesi düşük ise antikor üretimi uyarılır. BVDV ile enfeksiyon sonucu nötralizan antikorlar 3-4 hafta içerisinde tespit edilebilir (Duffell ve Harkness, 1985; Liess ve ark., 1987; Roeder ve Harkness, 1986).

BVDV ile enfekte hayvanlarda antikor tespitinin yapılamaması, persiste enfekte hayvan olması, viremi döneminin uzun sürmesi, kronik verimsizlik ve humoral lenfositlerin yetersiz cevap vermesi ile ilişkilidir (Kahrs, 2001).

2.2.6. Teşhis

Hücre kültürlerinde gerçekleştirilen virus izolasyonu aktif virus tespitine olanak sağlaması sebebiyle standart yöntem olarak kabul edilmektedir (Larson ve ark., 2005). BVDV tespiti için hücre kültürüne inokulasyondan sonra uygulanan immunoperoksidaz testi, immunofloresan testleri ve ELISA, nükleik asit tespiti için reverz-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu, antikor tespiti için ise virus nötralizasyon ve indirekt ELISA en sık kullanılan testlerdir (Edmondson ve ark., 2007; Houe ve ark., 2006). Fakat bu testler hiçbirisi akut enfeksiyonla PI arasındaki farkı göstermez. Bu yüzden PI hayvan tespiti için 3 hafta ara ile sağlanan örneklerde üst üste iki kez antijen pozitif test sonucu elde edilmesi gerekmektedir (Larson ve ark., 2005).

Serolojik testlerin amaçları, sürülerin enfeksiyona maruz kalıp kalmadıklarının ayrımının yapılması, yapılamakta olan kontrol programlarının değerlendirilmesi, enfekte sürülerde bulunan bireysel hayvanların antikor seviyesini araştırmak ve persiste enfekte hayvanların tespitidir (Lindberg ve Alenius, 1999). Persiste enfekte bir hayvan maternal antikorlar bulundurmaz ya da heterelog bir suş tarafından enfekte olmaz ise çoğunlukla seronegatifdir (Stahl, 2006).

Virus nötralizasyon (VNT) testi, hücre kültürüne bağımlı olması, 5-6 gün sürmesi ve çok emek isteyen duyarlı ve özgül bir test olduğu için çoğunlukla destek ve kalibrasyon amacı ile referans test olarak kullanılır (Sandvik, 2005).

ELISA testi (enzyme linked immunosorbent assay), virus nötralizasyon testine göre çok sayıda örnek test ettirdiği için daha çok avantaja sahiptir. İndirekt ya da blocking (kompetitif) olmak üzere iki farklı ELISA formatı, antikor tespitinde yaygın olarak kullanılır. İndirekt formatta; immobilize viral antijen tarafından spesifik antikorlar tutulur ve enzimle konjuge edilen tür-spesifik antiglobulinlerden

yararlanılarak tespit edilirler. Substrat solüsyonundaki renk değişiminin optik dansite (OD) değerleri pozitif bir reaksiyonu tespit etmemizi sağlar. Blocking formatta ise örnekteki virus-spesifik antikorlar, enzimle konjuge edilmiş virus-spesifik antikorların katı faza bağlanmış viral antijene bağlanmasını bloke ederler. Böylelikle, negatif referans serumun OD'sine göre pozitif bir örneğin OD değeri düşer. ELISA testi, BVDV kontrol programları kapsamında yaygın biçimde kullanılırlar (Stahl, 2006).

BVDV'nin tespitinde standart referans test olarak immunperoksidaz veya immunofloresan testleri kullanılır (Bolin ve ark., 1991).

Bu testlerin kullanım amacı, enfekte sürüler içindeki persiste hayvanları tespit edip sürüden uzaklaştırmak ve diğer hayvanların embriyo veya semenlerin non-enfeksiyöz durumunu belgelendirip non-enfekte sürülere enfeksiyonun bulaşmasını önlemektir (Stahl, 2006).

İnaktif aşı ile aşılama yapılan hayvanlarda NS2/3 – NS3 proteinine karşı antikor gelişmezken, doğal enfeksiyon ve modifiye canlı aşılama yapılan hayvanlarda NS2/3 – NS3 proteinine karşı yüksek antikor yanıtı gelişir. İnaktif aşılama yapısal proteinlere karşı gelişmektedir (Ridpath ve ark., 2005).

2.2.7. Koruma

BVDV enfeksiyonlarında başarının anahtar rolü PI enfekte hayvanların sürüden ayrılması ve fotal enfeksiyonun önlenmesidir (Lindberg ve Alenius, 1999). Aşılama çalışmalarının tek amacı klinik hastalığı engellemek değil, bunun yanında viremiye karşı korumak ve fotal enfeksiyonu engellemek için kullanılmaktadır (Fulton, 2005; Kelling, 2004). Sürüye yeni katılan hayvanların özellikle de boğaların öncelikle sürüden ayrı tutulmaları, BVDV yönünden incelenip aşılandıktan sonra sürüye dahil edilmeleri gerekmektedir (Tremlay, 1996).

Aşılama, BVD enfeksiyonu sonucu meydana gelen kayıp oranında önemli derecede azalma meydana getirip, fotal enfeksiyonlara karşı ciddi bir koruma

sağlamış ve kolostral immunité de artışı neden olmuştur. Aşılama sürüdeki persisté enfeksiyonlar için bir çözüm değildir (Bolin, 1996; Hurley, 1996). Fakat BVDV aşıli bir sürü içerisinde kolaylıkla yayılma gösteremez (Bolin, 1996; Kelling, 1995).

Aşı seçiminde immun yanıt oluşturma düzeyi, diğér suşlarla çapraz koruma düzeyi, fõtal koruma sağlayıp sağlamadığı, oluşan bağışıklığın süresi, immunosupresyona neden olup olmadığı ve maternal antikor varlığı gibi faktõrlere dikkat edilmelidir (Kelling, 2004). Genellikle BVDV-1'e karşı aşı kullanılmakla birlikte, hem BVDV-1 hemde BVDV-2 suşlarını içeren "modifiye canlı" veya "inaktif" aşılarla kullanıma sunulmuştur (Fulton, 2005).

Çok sayıda hücre kültürü pasajlamalarıyla elde edilen modifiye aşılar, attenüé cp BVD viruslarını içermektedir. Modifiye canlı aşı kullanımlarında virus replikasyonunun gerçekleşmesi antijen miktarını arttırmaktadır. Bu aşılarla az miktarda verilen virus ile oldukça yüksek oranda ve uzun süren viral nötralizan antikor oluşumu avantaj sağlamaktadır (Kalaycıoğlu, 2007). Modifiye canlı aşı kullanılan bir çalışmada nötralizan antikor yanıtının 18 ay sürdüğü gösterilmiştir (Fulton, 2005). Fakat bazı araştırmacılar modifiye aşı uygulamalarının mukozal hastalık, immunosupresyon, kongenital anomaliler ve abortla sonuçlanan fõtal enfeksiyonlar oluşturduğu ya da aşının ncp virusla kontaminasyonu sonucu hastalık belirtirtilerinin görüldüğü bildirmiştir (Grooms ve ark., 1998b). İnaktif aşıların üretiminde uygulanan süreç hem etkenin, hem de olası kontaminasyonların inaktive ettiğı için, canlı aşıya nazaran daha güvenli olduğı göstermektedir (Fulton, 2005).

İnaktif aşıların modifiye aşılarla nazaran daha geç antikor yanıtı geliştirdiğı bildirilmiştir (Fulton ve ark., 1995). İnaktif BVDV aşıları düşük miktarda ve kısa süren nötralizan antikor yanıtı oluştursalar da daha güvenlidir (Graham, 2003). Bir çalışmada 55 düveye BVDV-1 ve BVDV-2 kombine modifiye canlı aşı uygulamasıyla BVDV-1'e karşı %100 koruma sağlanırken BVDV-2'ye karşı %95 fõtal koruma elde edildiğı bildirilmiştir (Fairbanks ve ark., 2004).

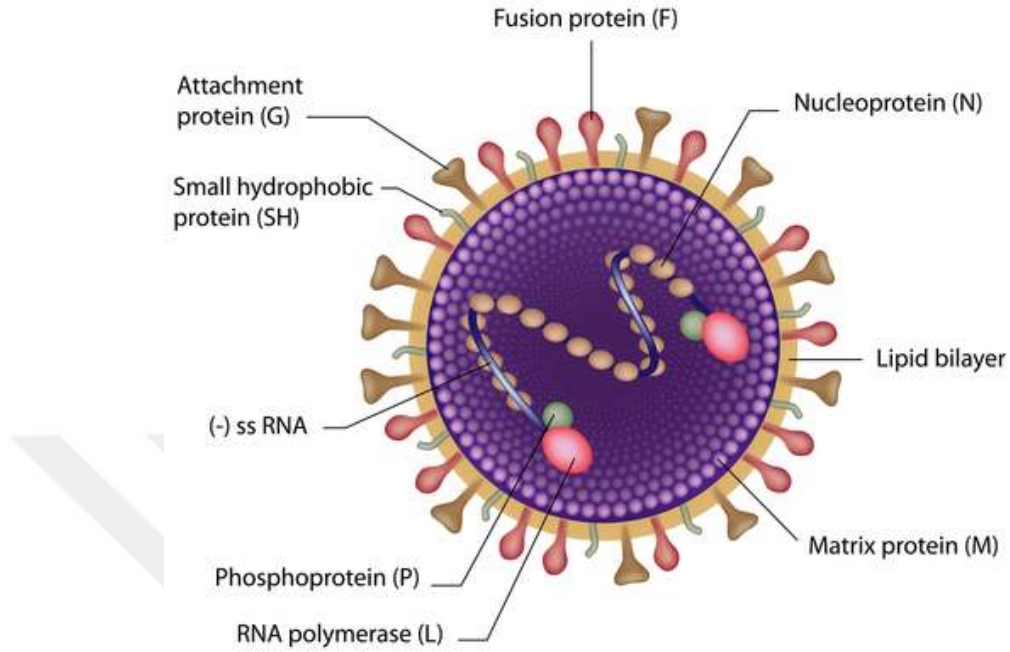
2.3. Bovine Respiratory Syncytial Virus

2.3.1. Etiyoloji

BRSV, *Monjiviricetes* sınıfındaki *Mononegavirales* dizini, *Pneumoviridae* ailesi, *Orthopneumovirus* cinsinde bulunur ve *bovine orthopneumovirus* olarak adlandırılmaktadır (ICTV 2018). Zarflı ve helikal simetriye (Şekil 2.11.) sahiptir. Virion yapısı için pleomorfik yapı ve filamentöz yapı olmak üzere iki form tanımlanmıştır (Trudel ve ark., 1989; Valarcher ve Taylor, 2007). Yaklaşık 15,2 kb uzunluğunda olan viral genom toplamda 11 adet protein kodlayan RNA yapısındadır. Virus zarfı glikoprotein (G) protein, füzyon protein (F) ve küçük hidrofobik (SH) protein olmak üzere üç adet transmembran glikoproteini içerir.. Füzyon proteini, sınıtyumlardan oluşan yapılar ile birlikte hücre membranlarının füzyonuna sebep olur ve bunun sonucunda virusun hücreler arasında hareketini kolaylaştırır. BRSV genetik olarak olabildiğince stabil bir virustur (Gershwin 2012; Valarcher ve Taylor, 2006).

Virion yapısında ayrıca nükleokapsid (N) protein, viral RNA bağımlı polimeraz protein (L) , fosfoprotein (P), matriks protein (M, M2.1 ve M2.2) ve yapısal olmayan proteinler (NS1 ve NS2) bulunmaktadır (Maclachlan ve Dubovi, 2017; Sacco ve ark., 2014; Valarcher ve Taylor, 2007; Van Vuuren, 2004; Yeşilbağ, 2017).

Respiratory Syncytial Virus



Şekil 2.11. BRSV'nin virion yapısı (Anonim, 2021i)

BRSV tek başına sığırlarda solunum sistemi hastalığına sebep olmakla birlikte, sığır solunum yolu hastalık kompleksinin (BRDC) bir parçasıdır. BRSV enfeksiyonu sonucu solunum sistemi, *Mannheimia haemolytica* gibi bakteriyel patojenler ve Parainfluenza tip-3 gibi diğer viral enfeksiyonlar için daha yatkın hale gelmektedir. BRSV lezyonları, Parainfluenza tip-3 virusun oluşturduğu lezyonlarla benzerlik gösterir (Aly ve ark., 2003, Al-Sadrani ve Abdelsalam, 2010).

BRSV, insan ve sığır orijinli hücre kültürlerinde intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleri ve dev hücre oluşumu ile karakterize sitopatojenik efekt oluşturarak üremektedir (Fenner ve ark., 1993a).

Yapısal ve antijenik olarak en çok caprine respiratorik sinsityal virus (CRSV) ile yakınlık göstermektedir (Trudel ve ark., 1989; Valarcher ve Taylor, 2007).

2.3.2. Epidemiyoloji

BRSV kaynaklı enfeksiyonlarda sığırlar doğal konakçısıdır. BRSV, enfeksiyonun bulunmadığı ülkelere çoğunlukla enfekte hayvan girişi ile yayılmaktadır. Enfeksiyon geçiren hayvanların ya da vektörlerin etkeni taşıyıp taşımadığı henüz kanıtlanmamıştır (Caswell ve Williams, 2007). BRSV enfeksiyonu, hijyenik olmayan, havalandırması yetersiz ve kalabalık ahırlarda bulunan hayvanlarda kış aylarında daha çok görülür. Ancak sığır ve danalarda yaz aylarında da ciddi salgınlar gözlemlenmiştir. Enfekte olmamış hayvanlar, enfeksiyona yakalandıktan 3-8 gün sonra virüsü saçmaya başlar. İnsanlarda virusun taşınmasında rol oynar (Fenner ve ark., 1993).

Yüksek morbidite oranı ve düşük mortalite oranına sahip enfeksiyonun insidansıda yüksektir (Jones ve ark., 1996). BRSV erişkin sığırlarda daha az etkin olmasına rağmen özellikle genç buzağılar için öldürücüdür. Özellikle süt emen buzağılarda ve genç hayvanlarda pnömoni, intersitisyel pulmoner ödem ve amfizeme sebep olmaktadır. Etken solunum yolu ekskretleri ile saçılmakta ve duyarlı hayvanlar tarafından aerosol ya da damlacık yolu ile alınmaktadır (Hodgins ve ark., 2002).

2.3.3. Patogenezi

BRSV'nin en önemli rolü sekonder enfeksiyonlar için predispozisyon oluşturmalarıdır. BRSV, BoHV-1, BPIV-3, ve BVDV gibi etkenler sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için ortam hazırlarlar. Kombine oluşan enfeksiyonlar büyük ekonomik kayıplara sebep olurlar (Fenner ve ark., 1987).

Deneyel enfeksiyon sonucu oluşan hastalık tablosu çoğunlukla subkliniklidir. Ayrıca doku kültüründe pasajlanamayan virüsün doğal konakçıları için virulensinin daha fazla olabileceği bildirilmiştir (Pulat, 1992).

BRSV enfeksiyonu sonucu sistemik anafilaksi veya hipersensitive gelişebilir. Bu reaksiyon persiste BRSV enfeksiyonu tarafından duyarlı hale getirilmiş immun sistem aktivitesi sonucu gelişir. Mast hücrelerinin yüzeyindeki antijen ve IgE

reaksiyonuna bağlı olarak anfilaksi gelişir. Bu reaksiyon histamin ve heparin salgılanmasıyla, serotonin ve plazma kininlerinin aktivasyonu ile sonlanır. Hafif kızarıklıkların yanında, muhtemel bazı akut solunum sistemi enfeksiyonlarında patolojik bozukluklarda meydana gelebilir (Stewart ve ark., 1989).

BRSV'nin 2 haftalık ve daha büyük buzağılarda sık olarak enfeksiyonlara neden olduğu gözlenmiştir. şiddetli hastalık belirtileri, hemen hemen tümü maternal antikör taşıyan 1-3 aylık buzağılarda görülmüştür. Bu sebepten dolayı saha şartlarında maternal antikörlerin BRSV ile ilgili hastalığa karşı etkili bir korunma sağlayamadığı bildirilmiştir (Pulat, 1992).

BRSV enfeksiyonunda bulaşma damlacık enfeksiyonu, kontamine yem ve su ile olmaktadır (Stott ve Taylor, 1985). Sığırlar üzerinde doğal ve deneysel olarak yapılan çalışmalarda virusun bronşiolllerdeki silyumlu ve silyumsuz epitel hücreleri ile tip 1 ve 2 pnönositlerde çoğaldığı gözlemlenmiştir (Hazıroğlu ve Milli, 2001). BRSV enfeksiyonunda BPIV-3 gibi çoğunlukla sekonder bakteriyel enfeksiyon ile birlikte seyrederek ölümlle sonuçlanan şiddetli bronkopnömoniye sebep olabilmektedir (Al-Ssadrani ve Abdelselam, 2010).

2.3.4. Klinik Belirtiler

BRSV enfeksiyon üst solunum yolu ile sınırlı asemptomatik olabildiği gibi hem üst solunum yolu hem de alt solunum yolunu etkileyebilir. Üst solunum yolu etkilendiğinde serömüköz nazal ve oküler akıntılarının yanında öksürükte gözlemlenir. şiddetli enfeksiyon olduğuda hafif depresyon ve iştahsızlık, hipertermi, polipne, süt veriminde azalma ve abdominal dispne mevcuttur. İnkübasyon periyodu yaklaşık 2-5 gün arasında değişmektedir (Valarcher ve Taylor, 2006).

Enfeksiyon sonrası nekropside, bronkointerstisyel pnömoni olduğu gözlemlenmektedir (Bryson, 1993; Viuff ve ark., 1996). Akciğerlerin kranyoventral bölgeleri konsolide olmuştur ve bronşiyol ile bronşlarda mukopurulent akıntı görülmektedir. Akciğerin kaudodorsal alanlarında amfizematik lezyonların sonucu çoğunlukla hava ile birikir (Bryson, 1993). Trakeobronşiyal ve mediastinal lenf

düğümlelerinde büyüme, ödem ve hemoraji görülebilmektedir. Bakteriyel etkenlerin de enfeksiyona katılmasıyla birlikte akciğer parenşimi daha çok şişkin ve konsolide olmuştur, fibrin veya suppuratif bronkopnömoni oluşmaktadır (Valarcher ve Taylor, 2006).

BRSV enfeksiyonlarının başlangıcında ateş, öksürük ve çoğunlukla mukoid nazal akıntı görülür. Ateş 41°C'ye kadar çıkar. Bu duruma depresyon, solunum hızında artış ve iştahsızlık eşlik eder (Gershwin, 2012).

Enfeksiyon mikoplazma gibi sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla birlikte seyrettiğinde klinik belirtilerin şiddeti artmaktadır (Hagglund, 2005; Valarcher and Taylor, 2007). Bunun sonucunda şiddetli solunum stresi, inlemeli ekspirasyon, baş aşağıda ve ileriye doğru uzatılmış, dil dışarıda, ağızda salivasyon artışı belirtileri görülür. Akciğer oskültasyonunda pulmoner amfizem ile ödemden dolayı çıtırtılar ve hırıltılar duyulur (Valarcher ve Taylor, 2007). Deneysel inokulasyonu takip eden 6. günde nazal swap örneğinde virus izole edilmiştir (Brodersen, 2010).

2.3.5. İmmunite

Maternal antikorların BRSV enfeksiyonlarına karşı koruyuculuğunun yetersiz olduğu bilinmektedir. Kolostrum alan ve almayan buzağların karşılaştırıldığı bir çalışmada kolostrum alan buzağlarda lokal ve sistemik immun yanıtlarının baskılandığı ve akciğer lavaj sıvılarında her iki grubun eşit titrede BRSV varlığı tespit edildiği bildirilmiştir. Bu durum kolostrum ile alınan maternal antikorların enfeksiyona karşı koruyuculukta çok etkili olmadığını göstermektedir (Kimman ve ark., 1987). Deneysel olarak BRSV inokulasyonu sonrası kolostrum almamış buzağlarda kolostrum almış buzağlara oranla, hastalık belirtilerinin daha hafif görüldüğünü bildirilmiştir (Belknap ve ark., 1991).

2.3.6. Teşhis

Enfeksiyon teşhisi amacıyla svab ve akciğer dokularından sığır kökenli hücre hatlarında virus izolasyonu yapılabilir. Virus hücre kültüründe sinsityum, intrasitoplazmik inklüzyon cisimciği ve nekrozla karakterize sitopatolojik etki

göstermektedir (Urban-Chmiel ve ark., 2014; Van Vuuren, 2004). Yapılan bir çalışmada en duyarlı hücre hattı olarak sığır trakea hücre hattı tespit edilmiştir (Urban-Chmiel ve ark., 2014).

Ancak çevre şartlarına karşı virus çok duyarlı olduğu için izolasyon şansı azalmaktadır. Bu sebepten dolayı antijen tespiti svab ve akciğer dokularından immunofloresan boyama yöntemiyle yapılabilmektedir. Reverz-transkripsiyon PCR (RT-PCR) tekniği viral genom tespiti amacıyla kullanılabilir (Brodersen, 2010). RT-PCR çalışmalarında BRSV suşlarının sınıflandırılması amacıyla en kullanışlı hedef bölgeler G, N ve F proteinleri olarak bildirilmektedir (Valarcher ve ark., 2000).

Nötralizasyon, komplement fiksasyon, agar jel immunodiffuzyon ve immunofloresan testlerinden serolojik incelemeler için yararlanılabilmektedir (Wellems, 1990). Virolojik incelemeler için nazal svablardan direkt ELISA, immunofloresan testi ve RT-PCR testleri kullanılmaktadır (Alkan ve ark., 2000; Pospisil ve ark., 1978; Rosenquist, 1974).

Nekropsi sonrasında akciğerlerinin patolojik olarak değerlendirmelerinde, bronko-interstisiyel pneumoni gözlemlenebilir (Valarcher ve Taylor, 2007). Lezyonların akciğerlerin daha çok kraniyodorsal bölgelerinde lokalize olduğu belirlenir. Akciğerlerde kızarıklık, kıvamda sertleşme, amfizematöz kabarcıklar yanı sıra bazen geniş alanlarda konsolidasyonlar görülür. Doğal enfeksiyonlarda cor pulmonale'nin oluşabildiği gözlemlenmiştir. Mikroskopik incelemede bronşial ve bronşiyolar epitelyal nekrozis saptanır (Brodersen, 2010).

2.3.7. Koruma

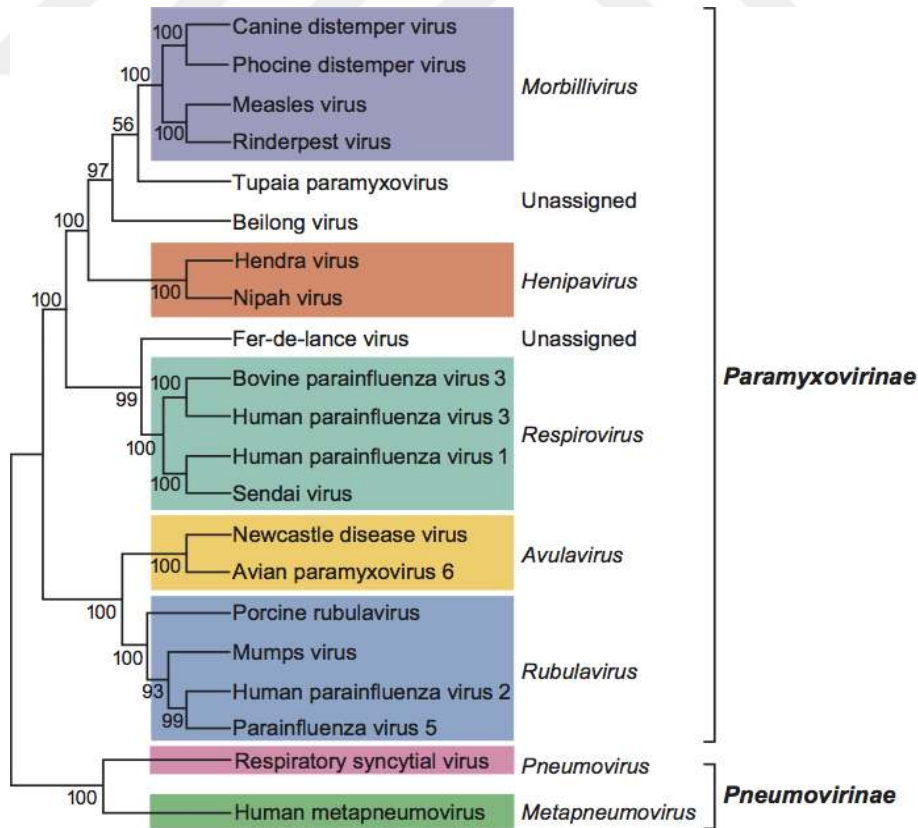
BRSV enfeksiyonlarından korunmak için aşılama önerilmektedir fakat koruyuculuk düzeyleriyle ilgili çeşitli değerlendirmeler bulunmaktadır. Modifiye canlı aşılar ve inaktif BRSV içeren aşılar ticari olarak üretilmektedir. İnaktif aşıların canlı aşılara oranla yeterli koruyuculuk sağlamadığı ve daha düşük antikor yanıtı oluşturduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (Ellis ve ark., 1995; Ellis ve ark., 2001). Diğer taraftan inaktif aşılarla aşılamanın maternal antikor almış buzağılarda

korumada etkili olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (Patel ve Didlick, 2004). İntranazal yolla modifiye canlı aşı uygulamalarının etkili bir korunma sağladığı bildirilmiştir (Divers, 2007). Aşılar çoğunlukla BVDV, BPIV-3, BRSV, BoHV-1 ve bakterilerle kombine şekilde kullanılır.

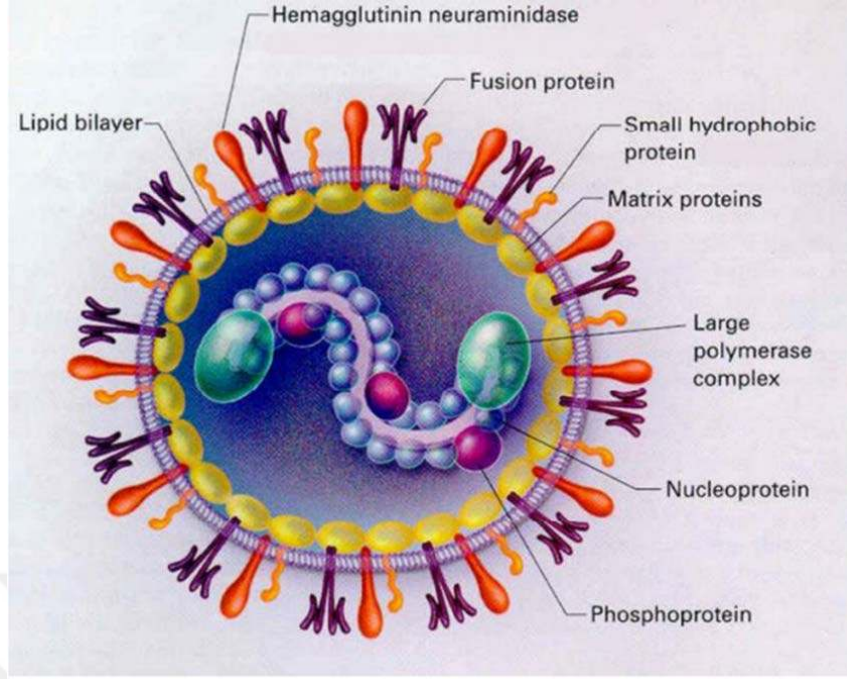
2.4. Bovine Parainfluenza Virus 3

2.4.1. Etiyoloji

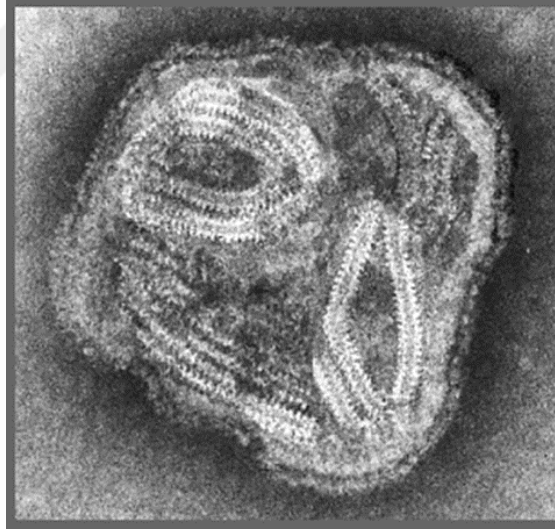
Bovine Parainfluenza virus 3 (BPIV-3), *Monjiviricetes* sınıfı, *Mononegavirales* dizini, *Paramyxoviridae* familyasının *Respirovirus* genusunda bulunmaktadır. Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi (ICTV 2018) tarafından 2016 yılından itibaren bovine respirovirus-3 olarak (Şekil 2.12.) isimlendirilmektedir. Etken segmentsiz, negatif sarmallı, tek iplikcikli bir RNA virusudur. Virus dıştan zarf ile çevrili olup helikal simetrik bir nükleokapside (Şekil 2.13.) sahiptir (Baldan Toker, 2019; Fauquet ve Mayo, 2005).



Şekil 2.12. Paramyxoviridae familyasında yer alan viruslar (ICTV 2018)



Şekil 2.13. Paramyxovirusun virion yapısı (Anonim, 2019j)



Şekil 2.14. Paramyxovirusun elektromikroskop görüntüsü (Anonim, 2019k)

Virus 150-300 nm bir büyüklüğe sahiptir (Şekil 2.14.) Viral nükleokapsid 17-19 nm çapındadır. Genom molekül ağırlığı 6×10^6 dır (Fenner ve ark., 2014). Zarf konakçı hücre plazma membranında tomurcuklanma ile oluşmaktadır. RNA genom büyüklüğü 15384 nükleotid'dir (Guskey ve Bergtom, 1981). Parainfluenza virusunun yapısal proteinlerinin biyolojik, biyofiziksel ve kültürel özellikleri benzer özelliğe

sahiptirler ve antijenik olarak birbirlerine yakındır. Serolojik ve hemaglutinasyon testleriyle ayırt edilebilirler (Rydbeck ve ark., 1987). Serolojik olarak tek tiptir. Virusun referans suşu *SF-4 (Shipping fever)*'tür. Yapısal proteinler hemaglutinin-nöraminidaz glikoprotein (HN), füzyon glikoprotein (F), yüksek-moleküler ağırlıklı protein (L), fosfoprotein (P), nükleokapsid protein (N) ve matriks protein (M) içermektedir (Caswell ve Williams, 2007; Jones ve ark., 1996). Etken hemaglutinin glikoproteini vasıtasıyla hedef konak hücre üzerindeki siyalik asit reseptörlerine bağlanır. Nöraminidaz glikoproteini, hücrelerde yeni gelişen olgun virusların konak hücreden ayrılması aşamasında muköz membrandaki müsin inhibitörlerinin yıkılmasında yer almaktadır. Virusun hücrelerarası taşınmasında, virusun hücreye penetrasyonu, koruyucu immun yanıt oluşumu ve dev hücrelerin oluşumunda füzyon protein etkilidir (Baldan Toker, 2019; MacLachlan ve Dubovi, 2017).

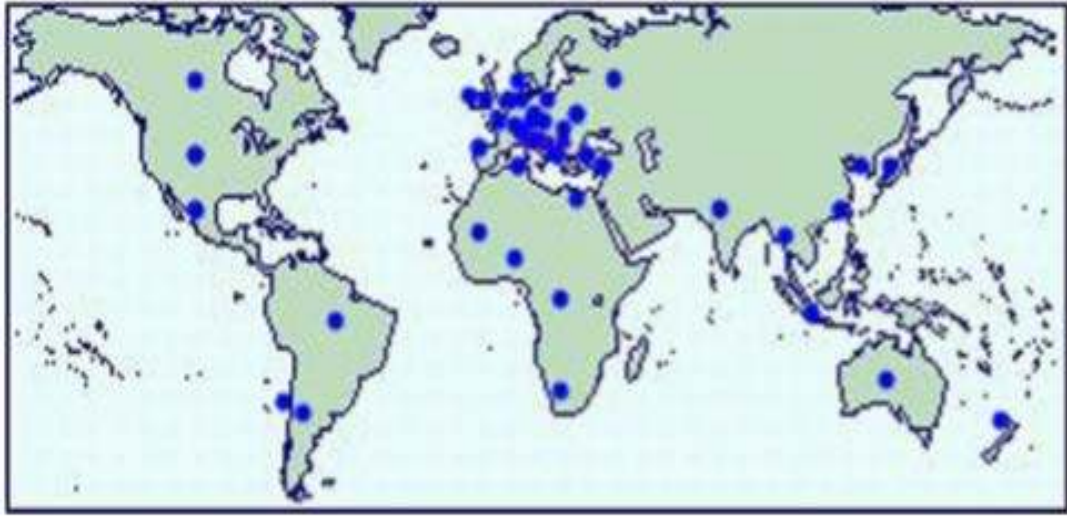
Parainfluenza 3 virusunun üremesi için enzim aktivitesine ihtiyaç duyulmaktadır (Fenner ve ark., 1993b; Levy ve ark., 1994). Parainfluenza 3 virusunun eter ve kloroforma duyarlı olduğu bildirilmiştir (Behrens, 1987; Rolle ve Mayr, 1978; Woods, 1968). Parainfluenza 3 virusunun üretilmesinde in vivo ve in vitro sistemler yaygın olarak kullanılır. Virus, fetal dana böbrek, Madin Darby Bovine Kidney (MDBK), fetal koyun kökenli böbrek, tiroid ve testis hücre kültürleri, insan embriyonik böbrek hücre kültürü ve primer maymun böbrek hücre kültürlerinde cytopathic effect (CPE) oluşturarak üremektedir. Ayrıca virus 9-10 günlük embriyolu tavuk yumurtasında da üretilebilir (Lehmkuhl ve Cutlip, 1982). Etkenin üremesi sırasında sinsityum oluşumu ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri gözlenmektedir (Cusack ve ark., 2003; Fenner ve ark., 1993a).

2.4.2. Epidemiyoloji

BPIV-3 enfeksiyonu; sığır, koyun, keçi, manda, geyik, domuz, maymun, kedi, köpek, at ve insan gibi birçok türde pneumoni tablosu oluşturmaktadır. BPIV-3 virusu tek başına oluşturduğu solunum yolu enfeksiyonları hafif ya da gizli seyredip, sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı vücudu yatkın hale getirmektedir (Fenner ve ark., 1987; Özdamar ve ark., 1997; Stevenson ve Hore, 1970; Yener ve ark.,

2005). BRSV, BAV, BVDV ve BoHV-1 gibi viral ya da *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma* gibi bakteriyel etkenlerinde sekonder olarak katılmasıyla enfeksiyon oluşur (Bryson, 1990; Fulton ve ark., 2004; Yıldırım ve ark., 2009). Doğal olarak gelişen pnömoni olgularında M. haemolytica ve BPIV-3 virusu genellikle birlikte izole edilir (Cheville, 1983; Kennedy-Stoskopf ve ark., 1983; Radostits ve ark., 1994; Sharp, 1990).

M. haemolytica ve BPIV-3 ile ilgili yapılan deneysel çalışmalar sonucunda oluşan lezyonlar, bu etkenlerin yalnız başına meydana getirdiği lezyonlardan daha şiddetlidir ve M. haemolytica'nın neden olduğu defektlere benzemektedir. Virus akciğerin savunma sistemini bozarak M. haemolytica'nın akciğerde yerleşip çoğalması için uygun ortam hazırlamaktadır (Kennedy-Stoskopf ve ark., 1983). BPIV-3 virus enfeksiyonu en yaygın olarak sonbahar ve kış aylarında görülsede, virus endemik olarak (Şekil 2.15.) tüm yıl boyunca bulunmaktadır (Bozkaya, 2006; Grubor ve ark., 2004; Lamontagne ve ark., 1985).



Şekil 2.15. BPIV-3 virusunun dünyada bulunduğu ülkeler (Anonim, 2019l)

BPIV-3 virusunun sebep olduğu solunum sistemi enfeksiyonu virus süşunun virulensine, konağın immunitesine ve çevresel stres faktörlerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Bryson, 1990; Fulton ve ark., 2004; Yıldırım ve ark., 2009). Virus izolasyonları ve serolojik kontrol sonuçlarında BPIV-3 virus

enfeksiyonunun sığır sürülerinde yaygın olduğu ortaya konulmaktadır (Bryson, 1990).

Saha çalışmalarında 338 adet sığır serumunda %94,37 (Burgu ve ark., 1984), 480 adet sığır serumunda %52,7 (Alkan ve ark., 1997) BPIV-3 için seropozitiflik tespit edilmiştir.

Virus rezervuarının yalnızca sığırlar olduğu düşünülmektedir. Akut enfekte hayvanlarda virus göz ve burun akıntısı ve salya ile enfeksiyondan sonraki 9. güne kadar saçılır. Etken indirekt olarak taşıma araçları ve enfekte yem ve ahır malzemeleri ile de nakledilebilir. Sürüye yeni katılan subklinik enfekte hayvanlar da bulaşmaya sebep olabilir (Fenner ve ark., 1993a). BPIV-3 enfeksiyonu primatlarda deneysel amaçlı oluşturulmuştur (Pennathur ve ark., 2003). İnsanlarda da doğal enfeksiyon tespit edilmiştir (Ben-Ishai ve ark., 1980).

2.4.3. Patogenez

Virus ilk olarak burun mukozasına yerleşir. Solunum sistemine giren virus burun epitel hücrelerini enfekte ederler, solunum sistemine girmeden önce mukuslu tabakaya penetre olarak lenfoid dokulara özellikle de tonsiller ve respiratorik mukozalara yerleşir. Mukus sekresyonu N-acetyl neurominic asitten (NANA) zengin olduğu için buradaki glikoproteinlere virusun büyük bir afinitesi vardır (Bryson, 1990; Gupta Kailash, 1999). Virus mukus bariyerini aştıktan sonra mukosellüler hücrelerin içine yerleşir ve çoğalmaya başlar (primer virus replikasyonu). Hem silyumlu hem de silyumsuz epitel hücrelerinde ve tonsillerde replike olan virus aynı zamanda da bu hücrelerde yıkım meydana getirir (Gündüz ve Kaya, 1994; Yüzbaşıgil, 2010). Yüzeysel epitel hücrelerde fazla miktarda üreyen virus, burun akıntısı ile dışarıya çıkarılmaya başlar (Clark ve ark., 1985).

Alt solunum yoluna ilerleyen virusun, alveolar boşluğu çevreleyen tip II pnömositlere afinitesi vardır. Tip II pnömositler ise alveoler iç basıncın ayarlanmasında rol oynayan pulmoner surfaktanlar ve alveoler makrofajların fagositozunda rol oynayan opsonik maddeler sentezlemektedir (Gündüz ve Kaya,

1994). BPIV-3 virusu alveolar hücelere replike olduktan sonra hücelerde dejenerasyona sebep olur. Virus tip II pnömositleri dejenere eder ve makrofajların enfekte olması neden olur. Enfekte makrofajlar, yağ asitleri metabolizması ve sekresyonunun bozulmasına buna bağılı olarak da immunsuppresif prostaglandin salgısına yol açmaktadır. Aynı zamanda lenfosit üretimi de baskılar (Carrington, 2007). Stres faktörlerinin de etkisi ile alt solunum sistemi sekonder enfeksiyonlara uygun hale gelirken, hastalık akciğerlerin tamamına ve bronşlara yayılabilir. Buna bağılı olarak bronkopnömoni gelişir ve BPIV-3 virusu genellikle *M.hemolytica* ile birlikte izole edilir (Gupta Kailash, 1999).

Deneysel olarak burun ve trechea içi BPIV-3 virusu verilen 4 aylık buzağılara inokulasyondan 6-8 gün sonra burun salgısından virus izole edilmiştir (Ghram ve ark., 1989). Makroskopik olarak BPIV-3 virusu; BAV-3, BRSV, BoHV-1 viruslarının doğal ve deneysel enfeksiyonlarında akciğerde atelektazi ile birlikte kırmızı-gri renk değışikliği görülen alanlarda tespit edilmiştir (Sacco ve ark., 2012). Doğal enfeksiyonlarda BPIV-3 virusu genellikle bronkointerstitiyel pnömöni (Şekil 2.16.) oluşturmaktadır. Aynı zamanda akciğerin genelinde ya da kranyoventral bölgesinde görölmektedir. Burun boşluğu ve üst solunum yollarında az miktarda mukopurulent eksudatlara rastlanılmaktadır. Dispnea probleminden ölen buzağıların akciğer kaudal loblarında amfizem görölmektedir (Caswell ve Williams, 2007).

Histolojik olarak bronchitis, bronchiolitis ve bronchiolar lümende hücresel eksudat tespit edilmiş olup alveolar hücelerde hiperplasiye rastlanmıştır. Bronchiolar ve alveolar eksudatta fibroblast ve mononükleer hücelere saptanmıştır. Syncytia oluşumuna bronclarda, bronchiollerde, alveolar makrofajlarda ve alveollerde rastlanır (Betts ve ark., 1964).

Sığır ve insan parainfluenza virus-3, antijenik olarak benzer yapılar içermelerine rağmen farklı özelliktedir (Fischman ve Bang, 1966). Parainfluenza virusları karakteristik olarak CPE'lerinde eozinofilik sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri oluştururken, sığır parainfluenza 3 virusu hem sitoplazmik hemde nükleer inklüzyon cisimcikleri oluşturmaktadır (Reisinger ve ark., 1959). Bu

inklüzyon cisimcikleri yüksek oranda protein ve bir miktar RNA içerirken, DNA veya polisakkarit içermez (Kasten ve Churchill, 1966).



Şekil 2.16. BPIV-3 enfeksiyonu olan 2 aylık buzağıya ait akciğer görüntüsü. (Ellis, 2010)

2.4.4. Klinik bulgular

BPIV-3 enfeksiyonu, başka etkenler katılmadığı sürece genellikle klinik belirti göstermeden seyreder. Fakat sekonder enfeksiyonlar, beslenme yetersizliği, olumsuz çevre şartları ve çeşitli stres faktörlerine bağlı olarak hastalık salgınları görülebilir (Çabalar ve Can-Şahna, 2000). Hastalığın klinik tablosunun ortaya çıkmasında viral ve bakteriyel enfeksiyonları (özellikle *P. multocida*, *M. haemolytica*), mikoplazma ve klamidyalar önemli bir yere sahiptir (Fenner ve ark., 1993a). İnkubasyon süresi 1 ile 4 gün arası değişir. Klinik belirtiler 3-4 gün içinde ortaya çıkar (Fenner ve ark., 1987). Gebe hayvanlarda fötüs enfekte olabilir. Fötüsün akciğerde dokusunda virus replike olur ve abortlar meydana gelebilir. Yeni doğan hayvanlar kolostrum ya da aerosol yol ile enfekte olabilir (Al-Sadrani ve Abdelsalam, 2010; Caswell ve Williams, 2007).

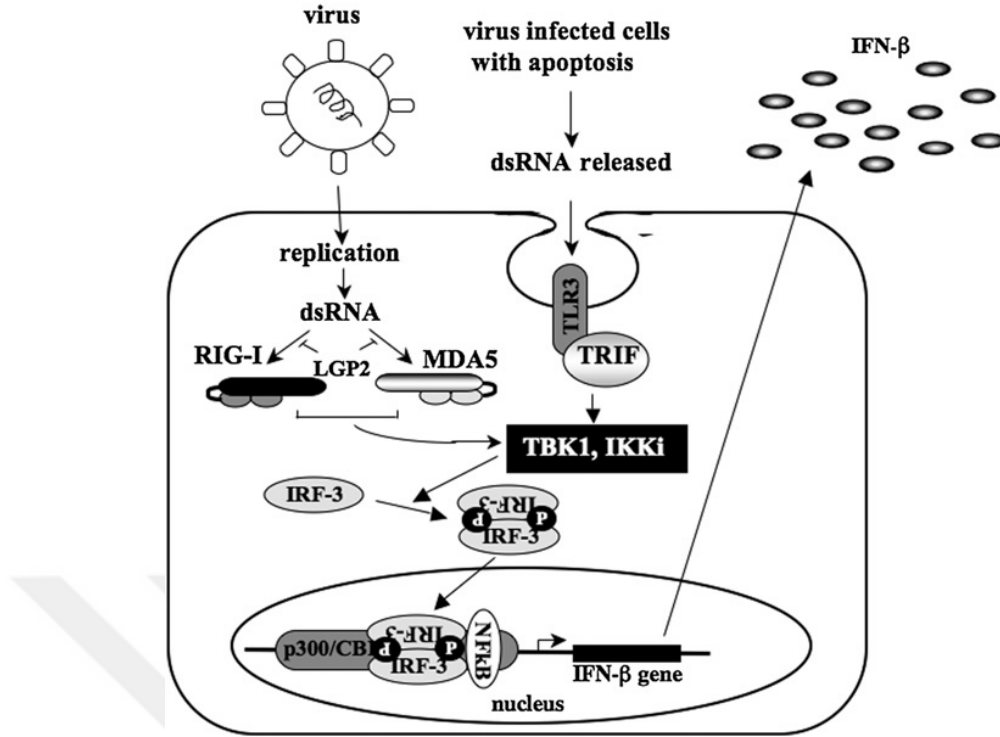
BPIV-3 virusunun replikasyonu akciğerlerdeki alveolar makrofajlardan, hücrelerin mukosilier tabakasından ve lenfositlerden etkilenmektedir (Vangeel ve ark., 2009). Etkenin esas replikasyon bölgesi solunum sistemindeki hücrelerdir. Mukus penetrasyonu, konak hücre membranına tutunma ve füzyon için F ve HN proteinleri oldukça önemlidir. BPIV-3 virusunun replikasyonu hücrenin sitoplazmasında gerçekleşmektedir ve RNA ya transkripsiyonu viral transkriptaz tarafından olmaktadır (Tsai ve Thomson, 1975). Sekonder etkenlerle komplike olmamış olaylarda hastalığın erken dönemlerinde yüksek ateş görülmemekte, seröz nazal ve konjunktival akıntı dikkati çekmektedir (Fenner ve ark., 1987). Hastalık ilerledikçe yüksek ateş, öksürük, nefes darlığı, hızlı solunum, iştahsızlık, depresyon, hafif mukoid-mukopurulent bir burun akıntısı (Şekil 2.17.) ve bazen konjunktival bir akıntı da görülebilmektedir. Bu semptomlar en belirgin olarak enfeksiyondan 4-5 gün sonra gözlenir. (Grubor ve ark., 2004; Lehmkuhl ve Cutlip, 1982; Lehmkuhl ve Cutlip, 1983; Özdamar ve ark., 1997; Radostits ve ark., 1994). Carriere ve ark. (1983), buzağılara solunum yolu ile BPIV-3 virusu verdikten sonra, nazal sekresyonda virus tespit etmelerine karşı, herhangi bir klinik bulgu tespit etmediklerini, ancak BPIV-3 virusunun arkasından *M. haemolytica* vererek, vücut ısısında ve solunum sayısında artış tespit ettiklerini kaydetmişler ayrıca sekonder etkenlerin hastalığı komplike duruma soktuğunu bildirmiştir. Enfeksiyonda morbidite oranı %4-44, mortalite oranı ise %20 olarak bildirilmiştir (Bryson, 1990).



Şekil 2.17. İnekte BPIV-3 hastalığına ait mukopurulent burun akıntısı (Anonim, 2019m)

2.4.5. İmmunité

Paramyxoviridae ailesindeki viruslarda bulunan P gen bölgesi interferona antagonistik yardımcı proteinler kodlar. Viral proteinler interferonun antagonistliğinden sorumludur. Sığır BPIV-3 virusunun V ve C proteinleri interferon-beta üretimini baskılamaktadır. İnterferonun antagonist yeteneği paramyxovirinae genusunda iki sınıfa ayrılmaktadır. Birincisi JAK-STAT yolunu bloke ederken, ikincisi interferon düzenleyici faktör 3 (IRF3) aktivasyon sinyalini bozmaktır (Komatsu ve ark., 2007). BPIV-3 virus enfeksiyonu hem humoral hem de hücresele bağışıklığı uyarır ve enfeksiyonlarından sonra nötralizan, hemaglutinasyonu önleyen ve kompleменти bağlayan antikorlar oluşur. Nöztralizan antikorlar immun korumada en çok öneme sahiptir. Enfeksiyondan yaklaşık 3 hafta sonra en yüksek titreye ulaşır. Bu antikorlar BPIV-3 enfeksiyonu teşhisinde önemli yere sahiptir ve herhangi bir titre kaybı olmadan yıllarca etkili olur (Lennette, 1985; Sharp, 1990).



Şekil 2.18. BPIV-3 virusun IFN-beta üretimine yol açan sinyal yolları (Komatsu, 2007)

Hem RIG-I hem de MDA5, viral replikasyon sırasında üretilen sitoplazmik dsRNA'yı tespit ederken, TLR3, muhtemelen apoptozis ile enfekte olmuş hücrelerden salgılanan hücre dışı dsRNA'yı tanır. TRIF, TLR3'ün bir adaptör molekülü olarak işlev görür. DsRNA'nın dsRNA sensörlerine, RIG-I ve MDA5'e bağlanması, IRF-3'ü fosforile eden kinazların, TBK1 ve IKK'nin aktivasyonu ile sonuçlanır. Fosforlanmış IRF-3 dimerleştirilir ve çekirdeğe aktarılır (Şekil 2.18.).

Burun mukozası hücrelerinde üretilen nötralize edici antikorlar IgA antikorları olarak bildirilmiştir. IgA'nın enfeksiyona karşı korumada etkili olduğu bildirilmiştir (Blood ve ark., 1990; Glynn ve Ronald, 1971; Rolle ve Mayr, 1978; Ronald ve Glynn, 1971). BPIV-3 enfeksiyonlarında spesifik serumda, 7. günde IgM yapıları, 8-9. günde IgG yapıları, 12 günden sonra IgA yapıları tespit edilmektedir (Graham ve ark., 1999). Hemaglutinasyonu önleyici antikorla enfeksiyondan 3 gün sonra kan serumunda tespit edilmiş olup antikor titresi en yüksek düzeye 2 hafta sonra çıkmıştır. Komplementi bağlayan antikorlar enfeksiyondan 1 hafta sonra kan serumunda tespit edilir ve 2-3 ay sonra tamamen kaybolur (Rolle ve Mayr, 1978).

Kolostrum ile alınan maternal antikorların 4-5 ay buzağların serumunda tespit edilmiş olup bu sebeple 4-5 aylık buzağların antikor titresinin bağışıklık için bir ölçü olamayacağı belirtilmiştir (Bögel ve Liebelt, 1963).

BPIV-3 virusu ile enfekte hücreler sitotoksik etkiye nötrofiller, alveolar makrofajlar, monositler ve lenfositler tarafından maruz kalabilir. BPIV-3 ile enfekte hücreleri, enfekte olmayan buzağların alveolar makrofajları antikor ve komplement olmadan da lizis yapabildiği de bildirilmiştir. Bu olay hayvandan hayvana değişiklik gösterir (Adair ve ark., 1998).

2.4.6. Teşhis

BPIV-3 enfeksiyonlarında klinik semptomlar çok az spesifik olduğu için kesin tanı laboratuvar metotlarıyla belirlenir. (Lennette, 1985). Burun akıntısından veya nasal svap numunesinden virus direk teşhis edilebilir. Ölen hayvanlardan, klinik belirtilerin görüldüğü ilk 24 saat içerisinde trake, trakeal kazıntı, akciğerden ya da mediastinal lenf yumrusundan alınan örneklerden virus izolasyonu yapılabilir (Lennette, 1985; Sharp, 1990).

Hemaglutinasyon testi BPIV-3 virus antijenlerinin teşhisinde en sık kullanılan testtir. Bunun dışında hemadsorbsiyon testi, immunfloresan, immunperoksidaz, immunhistokimya, ELISA ve radioimmunassay'de (RIA) virus antijenlerinin teşhisinde kullanılan testlerdir. (Sarkkinel ve ark., 1981).

İndirekt teşhiste spesifik antikorların tespiti için nötralizasyon, hemaglutinasyon inhibisyon ve komplement fiksasyon testleri kullanılır. Nötralizasyon testi ile hemaglutinasyon-inhibisyon testi, BPIV-3 enfeksiyonları sonrasında meydana gelen antikor varlığının tespitinde aynı derecede duyarlılığa sahiptir (Öztürk ve Yavru, 1988). Bu iki test virus türünün identifikasyonunda ve aşılarda da kullanılmaktadır. (Öztürk ve ark., 1988).

Solunum sisteminde enfeksiyon meydana getiren birden fazla virusun teşhisi için PCR gibi hızlı teşhis metodları kullanılmaya başlanmıştır. Osiowy (1998), MRT

(multiplex reverse transcription)-PCR yöntemi ile 5 ayrı RNA'yı tespit eden bir kit geliştirmiştir. MRT-PCR yöntemi ile RSV'nin A ve B alt tipi, parainfluenza virusun 1, 2 ve 3 alt tipleri ile adenovirusların 1'den 7'ye kadar olan tipleri hem doku kültürlerinde hem de doğrudan solunum sistemi örneklerinde aynı anda tespit etmiştir. BPIV-3 virusun diğer solunum sisteminde enfeksiyon oluşturan viruslar ile birlikte aynı anda teşhis edilmesinde kısa sürede sonuca giden bir yöntem olarak Direkt İmmunfloresan (DIF) testide kullanılmaya başlamıştır (Osiowy, 1998).

Yapılan bir çalışmada solunum sisteminden alınan 112 örnekten MRT –PCR ile 41'inde pozitiflik tespit ederken, direkt immunofloresan yöntemiyle 34'ünde pozitiflik tespit etmişlerdir (Landry ve Ferguson, 2000).

2.4.7. Koruma

Parainfluenza-3 virusunun oluşturduğu enfeksiyonlara yönelik bir tedavi yöntemi yoktur. Ayrıca immunoprofilaksi ve semptomatik tedaviden faydalanılmaktadır. Sekonder etkenlerin olaya karışmasıyla oluşan miks enfeksiyonlar için antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır (Akan, 1994; Gençay, 2002). Parainfluenza-3 enfeksiyonları genellikle M.haemolytica ile komplike olarak oluştuğu için pastörellozis ile ilgili pnömoniler için kullanılan aşılarda BPIV-3 virus ile kombine olarak hazırlanması önerilir (Martin, 1983). İntranazal aşı uygulamaları diğer aşı uygulamalarına göre daha yüksek koruma sağladığı ancak uzun süreli bir koruma sağlamadığı için çok sık kullanılmamaktadır (Thonney ve ark., 2008). Buzağılarda yapılan bir çalışmada İM yolla BPIV-3 aşısı uygulandıktan sonra nazal bölgedeki lokal antikorların aşısız hayvanlara göre çok daha hızlı arttığından dolayı, aşıları hayvanların aşısız hayvanlara göre daha kısa süre virus saçtığı belirlenmiştir (Thorsen ve ark., 1969). Hastalık korumada attenüe kombine (IBR, sığır adenovirus, BVDV ve BPIV-3) aşılarda intranazal veya paranteral olarak uygulanmaktadır. İmmun yanıtlar yeterli düzeyde görülmediği için aşı çalışmaları devam etmektedir (Tiwari ve ark., 2016; Wen ve ark., 2017).

BPIV-3 enfeksiyonlardan korunmak için gerekli öneriler;

-Hijyen ve temizlik

-Havalandırmanın uygun olması

-Özellikle genç hayvanların serolojik ve virolojik kontrolünün düzenli olarak yapılması

-Bakım beslemenin iyi yapılması

-Hayvanların küçük gruplar halinde barındırılması

-Hayvanların en erken 2 haftalık yaşta yeterli kolostrum aldıktan sonra transfer edilmesi

-İyi bir yönetim ve biyogüvenlik uygulaması

-Hasta hayvanlar ile sağlıklı hayvanların ayrı yerde tutulmaması (Callan ve Garry, 2002; Wathes ve ark., 1983).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Araştırmada Kullanılan Hayvanlar

Bu araştırmada öngörülen virolojik çalışmaları gerçekleştirebilmek amacıyla Burdur (Bucak) ilinde Kasım 2019 - Şubat 2020 tarihleri arasında kesime getirilen 90 adet dişi sığır arasından solunum sistemi problemlili 10 adet inek ve Afyon (Sandıklı) ilinde Kasım 2019 – Nisan 2021 tarihleri arasında kesime getirilen 623 adet dişi sığır arasından solunum sistemi problemlili 45 adet inek çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmada örnek alınan mezbahalarda kesime uygun olarak getirilen solunum sistemi problemlili 2-9 yaş arası (Tablo 3.1.) farklı ırklardaki sığırların (Tablo 3.2.) (55 adet sığır) kesim sonrasında lezyonlu akciğer dokularından örnek alındı (Şekil 3.1.).

Tablo 3.1. Örneklemeye yapılan sığırların yaşa göre dağılımı.

Yaş (yıl)	Cinsiyet	Toplam
2	Dişi	3
3	Dişi	8
4	Dişi	10
5	Dişi	9
6	Dişi	6
7	Dişi	9
8	Dişi	4
9	Dişi	6

Tablo 3.2. Örneklemeye yapılan sığırların ırka göre dağılımı.

Sığır ırkları	Adet
Simmental	23
Holstein	22
Brown swiss (Montafon)	8
Montbeliard	1
Yerli kara	1



Şekil 3.1. Akciğer örneklerinin toplanması

3.1.2. Akciğer Örnekleri

Bu çalışma kapsamında Burdur (Bucak) ve Afyon (Sandıklı) illerinde 55 adet dişi sığırdan lezyonlu akciğer örneği alındı (Tablo 3.3.). Bu amaçla çalışmanın olduğu mezbahalarda solunum sistemi problemlili kesilen ineklerin lezyonlu akciğerlerinden 5-8 cm³ büyüklüğünde doku örnekleri toplandı.

Tablo 3.3. Solunum problemlili sığırların akciğer örneklerinin alındıkları yerleşim yerlerine göre dağılımları.

Yerleşim Yer Adı	Alınan Örnek Türü	Toplam
Burdur/Bucak	Akciğer örneği	10
Afyon/Sandıklı	Akciğer örneği	45

3.2. Yöntem

3.2.1. Doku Örneklerinin Hazırlanması

Akciğer örneklerinin homojenizatları ELISA uygulamalarında kullanılmak üzere lysis buffer solüsyonu ile muamele edilip, homojenizatör kullanılarak homojenize edildi (Şekil 3.2.). Hazırlanan süspansiyon soğutmalı santrifüjde +4°C’de, 3000 rpm’de 20 dk santrifüj edildikten sonra süpernatant ayrılıp 200 nm filtreden geçirilerek stok tüpüne konuldu. Hazırlanan homojenizatlar test aşamasına kadar -80°C’de dondurularak muhafaza edildi.



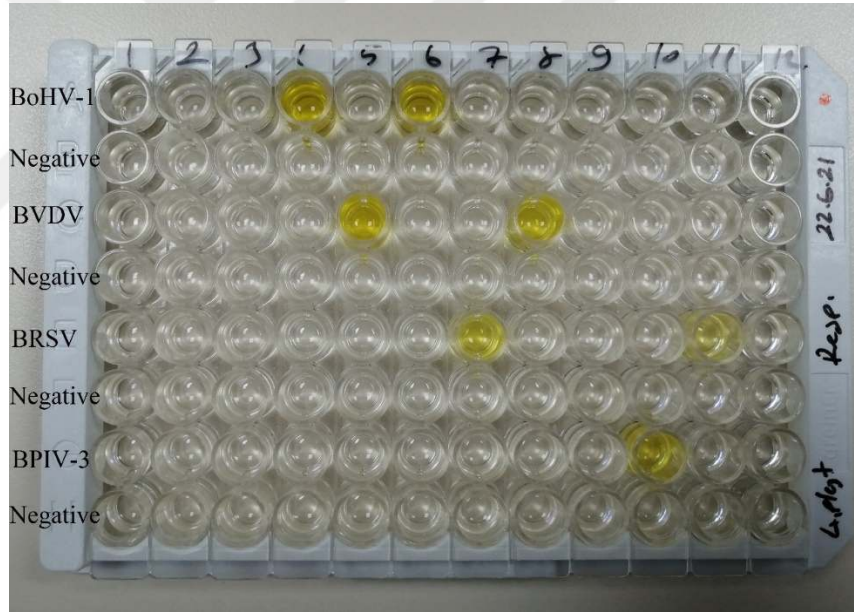
Şekil 3.2. Akciğer örneklerinin homojenize edilmesi

3.2.2. Direkt ELISA

Mezbahadan toplanan örneklerde virolojik teşhis amacıyla BHV-1, BVDV, BRSV ve BPIV-3 olmak üzere 4 virusun tespitine olanak sağlayan (Biox, BioK 340, Diagnostics, Belçika) hazır ticari ELISA antijen kiti (Şekil 3.3.) kullanıldı. Test prosedürüne uygun olarak yapıldı (Şekil 3.4.).



Şekil 3.3. Hazır ticari ELISA antijen kitinde akciğer örneklerinin işlenmesi



Şekil 3.4. Akciğer örnekleri işlenmesi sonrası ELISA antijen test sonucu

3.2.3 İstatistik analizleri

Bu çalışmanın verilerinin istatistiksel analizinde İki Oran Testi (Two Proportion) ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Analiz, Minitab 15 (2015) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında 55 adet solunum sistemi problemlı sığırların akciğer örnekleri toplanarak viral hastalıklardan; BoHV-1/Ag için 2 (%3,63), BVDV/Ag için 3(%5,44), BRSV/Ag için 2 (%3,63) ve BPIV-3/Ag 1 (%1,81) adet tespit edildi (Tablo 4.1.).



Tablo 4.1. Akciğer örneklerinin toplandığı tüm hayvanlara ait dört farklı hastalık için ELISA antijen sonuçları

Sıra No	Küpe Numarası	Tür	İrk	Cinsiyet	Yaş	Kesim yeri	BoHV-1/Ag	BVDV/Ag	BRSV/Ag	BPI-3/Ag
1	TR030001942228	SIĞIR	Simental	Dişi	3	Sandıklı	-	-	-	-
2	TR030000914670	SIĞIR	Brown Swiss	Dişi	9	Sandıklı	-	-	-	-
3	TR150000710435	SIĞIR	Simental	Dişi	7	Bucak	-	-	-	-
4	TR150000871317	SIĞIR	Simental	Dişi	5	Bucak	+	-	-	-
5	TR150000884196	SIĞIR	Simental	Dişi	5	Bucak	-	-	-	-
6	TR030002251489	SIĞIR	Simental	Dişi	3	Sandıklı	-	-	-	-
7	TR030001477017	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	7	Sandıklı	-	-	-	-
8	TR090001667110	SIĞIR	Yerli Kara M	Dişi	5	Sandıklı	-	-	-	-
9	TR030001722861	SIĞIR	Simental M	Dişi	5	Sandıklı	-	-	-	-
10	TR150000727400	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	8	Bucak	-	-	-	-
11	TR150000877100	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	6	Bucak	-	-	-	-
12	TR150001112399	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	4	Bucak	-	+	-	-
13	TR150000804290	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	7	Bucak	-	-	-	-
14	TR200001091792	SIĞIR	Simental	Dişi	4	Sandıklı	-	-	-	-
15	TR030001508574	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	7	Sandıklı	-	-	-	-
16	TR030002013663	SIĞIR	Simental	Dişi	4	Sandıklı	-	-	+	-
17	TR030001409674	SIĞIR	Simental	Dişi	7	Sandıklı	-	-	-	-
18	TR030001793688	SIĞIR	Brown Swiss	Dişi	4	Sandıklı	-	-	-	-
19	TR030001793689	SIĞIR	Brown Swiss	Dişi	5	Sandıklı	+	-	-	-
20	TR030002086899	SIĞIR	Simental	Dişi	4	Sandıklı	-	-	-	-
21	TR150000788240	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	7	Bucak	-	-	-	-
22	TR150000877633	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	6	Bucak	-	-	-	-
23	TR150001219717	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	4	Bucak	-	-	-	-
24	TR030001286818	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	8	Sandıklı	-	-	-	-
25	TR030001385862	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	8	Sandıklı	-	-	-	-
26	TR030002171618	SIĞIR	Simental	Dişi	3	Sandıklı	-	-	-	-
27	TR030001955190	SIĞIR	Simental	Dişi	3	Sandıklı	-	-	-	-
28	TR090001432815	SIĞIR	Montbeliarde M	Dişi	7	Sandıklı	-	-	-	-
29	TR030001833879	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	4	Sandıklı	-	-	-	-

30	TR030002040885	SIĞIR	Simental	Dişi	3	Sandıklı	-	+	-	-
31	TR030001764250	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	5	Sandıklı	-	-	-	-
32	TR030002336666	SIĞIR	Brown Swiss	Dişi	2	Sandıklı	-	-	-	-
33	TR030001696267	SIĞIR	Holstein-SA M	Dişi	5	Sandıklı	-	-	-	-
34	TR590000877381	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	4	Sandıklı	-	-	-	-
35	TR030001531145	SIĞIR	Simental	Dişi	6	Sandıklı	-	-	-	+
36	TR200001231553	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	3	Sandıklı	-	-	-	-
37	TR200000740879	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	8	Sandıklı	-	-	-	-
38	TR030002335189	SIĞIR	Simental M	Dişi	2	Sandıklı	-	-	-	-
39	TR030000898784	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	9	Sandıklı	-	-	-	-
40	TR030001587814	SIĞIR	Simental	Dişi	6	Sandıklı	-	-	-	-
41	TR030001531316	SIĞIR	Brown Swiss	Dişi	7	Sandıklı	-	-	-	-
42	TR030002265214	SIĞIR	Simental M	Dişi	3	Sandıklı	-	-	+	-
43	TR030002028190	SIĞIR	Simental	Dişi	2	Sandıklı	-	-	-	-
44	TR030001834708	SIĞIR	Simental	Dişi	6	Sandıklı	-	-	-	-
45	TR030001990138	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	6	Sandıklı	-	-	-	-
46	TR030001486233	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	7	Sandıklı	-	-	-	-
47	TR030001723127	SIĞIR	Brown Swiss	Dişi	5	Sandıklı	-	-	-	-
48	TR030001885398	SIĞIR	Simental	Dişi	4	Sandıklı	-	-	-	-
49	TR030001883716	SIĞIR	Simental	Dişi	3	Sandıklı	-	-	-	-
50	TR030001085908	SIĞIR	Simental M	Dişi	9	Sandıklı	-	+	-	-
51	TR030001536923	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	9	Sandıklı	-	-	-	-
52	TR030000841740	SIĞIR	Brown Swiss	Dişi	9	Sandıklı	-	-	-	-
53	TR030001671445	SIĞIR	Simental	Dişi	5	Sandıklı	-	-	-	-
54	TR030000811116	SIĞIR	Holstein-SA	Dişi	9	Sandıklı	-	-	-	-
55	TR030002028750	SIĞIR	Brown Swiss	Dişi	4	Sandıklı	-	-	-	-

Araştırmada kullanılan sığırlara ait akciğer örneklerinin toplandığı yerleşim yerlerine göre sonuçlar tablo 4.2. de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Akciğer örneklerinin toplandığı yerleşim yerlerindeki mezbahalarda görülen hastalık ELISA/antijen (+) sonuçları

Yerleşim yeri	BoHV-1/Ag-%	BVDV/Ag-%	BRSV/Ag-%	BPI-3/Ag-%	Toplam
Bucak/Burdur	1 (%10)	1 (%10)	-	-	%20
Sandıklı/Afyon	1 (%2,22)	2 (%4,44)	2 (%4,44)	1 (%2,22)	%13,33

Burdur/Bucak ve Afyon/Sandıklı daki mezbahalarda viral hastalık ELISA/antijen (+) sonuçları arasında istatistiksel olarak fark yoktur. (Fisher's exact test p-value = 0,627)

Bu çalışmada yaş gruplarına göre viral hastalık tespit edilen sığırların sayıları tablo 4.3. de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Yaş gruplarına göre viral hastalıkların ELISA/Ag (+) sonuçları

Yaş	BoHV-1/Ag	BVDV/Ag	BRSV/Ag	BPI-3/Ag	Toplam
2	-	-	-	-	-
3	-	1 (%12,5)	1 (%12,5)	-	2 (%25)
4	-	1 (%10)	1 (%10)	-	2 (%20)
5	2 (%22,22)	-	-	-	2 (%22,22)
6	-	-	-	1 (%16,66)	1 (%16,66)
7	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-
9	-	1 (%16,66)	-	-	1 (%16,66)

Her yaş grubunda ki hasta hayvan sayısının, toplam hasta hayvan sayısına oranı arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktur.

Bu araştırmada sığır ırklarına göre tespit edilen viral hastalıkların sonuçları tablo 4.4. de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Sığır ırklarına göre viral hastalıkların ELISA/Ag (+) sonuçları

Sığır ırkları	BoHV-1/Ag	BVDV/Ag	BRSV/Ag	BPI-3/Ag	Toplam
Simmental	1 (%4,34)	2 (%8,69)	2 (%8,69)	1 (%4,34)	6 (%26,08)
Holstein	-	1 (%4,54)	-	-	1 (%4,54)
Brown swiss (Montafon)	1 (%12,25)	-	-	-	1 (%12,25)
Montbeliard	-	-	-	-	-
Yerli kara	-	-	-	-	-

Çalışma kapsamında viral hastalık tespit edilen simmental ırkı sığır sayısının, çalışmada yer alan toplam simmental ırkı sığırlara oranı arasında istatistiksel olarak anlamlılık vardır (Fisher's exact test: p-value = 0,022). Bu ilişki Holstein ve Montafon ırkı hasta sığırların kendi sığır ırklarına oranları arasında bir anlamlılık yoktur.

5. TARTIŞMA

Sığırların solunum sistemi enfeksiyonları yüksek ateş, öksürük, hırıltılı solunum, burun ve gözyaşı akıntısı ve kilo kaybı ile seyretmekte olup, sığır sürülerinde en sık rastlanan sorunlardan biridir. Solunum sistemi viruslarının immun sistemi baskılaması sonucu sekonder bakteriyel etkenlerinde enfeksiyona katılmasıyla hastalık tablosu şiddetlenir. Solunum sistemi problemlerine bağlı olarak önemli ekonomik kayıplar ortaya çıkmaktadır (Griffin, 1997; Irsik ve ark., 2006; Smith, 2000). Bu ekonomik kayıpları engellemek ve enfeksiyonları kontrol altına almak amacıyla enfeksiyona yakalanan hayvanların zamanında ve doğru teşhisi çok önemlidir. Enfeksiyona sebep olan etkeni belirlemek için laboratuvar testlerinden yararlanılır (Fulton ve Confer, 2012). PCR tabanlı testler ve ELISA gibi antijen tespitine yönelik yöntemler hızlı ve güvenilir sonuçlar verdiği için dolayı kullanılmaya başlanmıştır (Fulton ve Confer, 2012; Montgomery, 2009).

Türkiye’de yapılan serolojik ve virolojik çalışmalar sonucunda BRSV, BPIV-3, BVDV ve BoHV-1 etkenlerinin seroprevalansı sırasıyla %40-100, %18-99, %41-86, %17-98 değerleri arasında bildirilmiştir (Alkan ve ark., 1997; Alkan ve ark., 2000; Çabalar ve Can Şahna, 2000; Çabalar ve Karaoğlu, 1999; Gencay ve ark., 2009; Okur ve ark., 2007; Öner ve Yeşilbağ, 2018; Yavru ve ark., 2005; Yeşilbağ ve Güngör, 2008; Yeşilbağ ve ark., 2014; Yıldırım ve Burgu, 2005).

Türkiyede akciğer dokusundan antijen ELISA ile BoHV-1, BVDV, BRSV ve BPIV-3 in belirlenmesine yönelik bir çalışmada 24 sığır akciğerinde sadece 4 (%16,6) adet hayvanda BRSV antijenine rastlanmıştır. Numunelerin hiçbirisi ile BoHV-1, BVDV ve BPIV-3 antijeni için pozitif bulunamamıştır (Avcı ve ark., 2014).

Gangil Rakhi ve ark., (2020), Hindistan’da yapmış olduğu bir çalışmada solunum yolu hastalığının klinik belirtilerini gösteren sığır ve mandalardan toplam 55 burun svabı örneği toplamış ve dört viral antijenin (BoHV-1, BRSV, BVDV, BPIV-3) tamamının tespiti için ELISA test kiti ile kullanmışlardır. BoHV-1 antijenini 1 (%1,81) numunede, BPIV-3 antijenini 3 (%5,45) numunede pozitif

olarak tespit etmişlerdir. Numunelerin hiçbirisi BRSV ve BVDV antijeni için pozitif bulunamamıştır.

Bu çalışmada ise, BRSV, BPIV-3, BVDV ve BoHV-1 enfeksiyonlarının ELISA antijen sonuçları sırasıyla; 2 (%3,63), 1 (%1,81), 3(%5,44), 2 (%3,63) oranında tespit edilmiştir. Çalışmanın yapıldığı illere göre de dört farklı hastalık için ELISA antijen sonuçları Burdur (Bucak) da %20, Afyon (Sandıklı) da ise %13,33 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada yaş grubuna göre alınan sonuçlar; 3 yaş (%25), 4 yaş (%20), 5 yaş (%22), 6 yaş (%16,6), 9 yaş (%16,6) şeklindedir. Türkiye de önceki yıllarda yapılan başka çalışmalarda sonuçlar ile bizim yaptığımız araştırmada bildirilen verilerle paralellik göstermektedir.

Toker (2019), 60 adet akciğer dokusu örneğine uygulanan RT-PCR metodu sonucuna göre 3 (%5) adet akciğer örneğinde BRSV varlığı tespit etmiştir. Erzurum bölgesinde yapılan moleküler çalışmada, toplanan 155 örneğin (127 nazal svab ve 28 akciğer dokusu) 2 (%1,29)'sinde BRSV varlığı tespit edilmiştir (Timurkan ve ark., 2016). Yazıcı ve ark. (2020), Aralık 2018 ile Ocak 2019 yılları arasında Samsun ilindeki bir sığır çiftliğinden solunum sistemi enfeksiyonu belirtileri olan 3 hayvanın akciğer doku örnekleri ELISA ile BRSV pozitif ve BVDV, BHV-1 ve BPIV-3 için negatif olarak tespit edilmiştir. Numunelerin ayrıca gerçek zamanlı RT-PCR ile BRSV için pozitif olduğu doğrulanmıştır.

Larsen ve ark. (1999), tarafından Danimarka da yapılan bir çalışmada 135 adet sığır akciğer dokusu örneği antijen-ELISA yöntemiyle test edilmiş ve 23 (%17,04)'ünde BRSV pozitif bulunmuştur. Aynı örnekler RT-PCR metoduyla taranmış ve toplamda 33 (%24) örnekte BRSV pozitif olarak belirlenmiştir.

Albayrak ve ark. (2019), Ordu ilinde solunum sistemi enfeksiyonu bulunan bulunan bir işletmedeki ölen 8 buzağının 1 tanesinden alınan akciğer dokusunda antijen ELISA test kiti uygulayarak yapılan çalışmada BPIV-3 için pozitif ve BoHV-1, BRSV ve BVDV antijenleri için negatif olarak saptamışlardır.

Kanada’da sığırlarda yapılan bir çalışmada, 14 örneğin (12 nazal svab ve 2 akciğer dokusu) 3 (%21)’ünde BPIV-3 varlığı tespit edilmiştir (Thanthrige-Don ve ark., 2018). Thonur ve ark. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, 2009-2012 yılları arasında toplanan örneklerde, 106 akciğer örneğinin 7’sinde (%6,60) BPIV-3 varlığı tespit edilmiştir.

Toker (2019), 193 sığıra ait nazal svab ve akciğer doku örneklerine yapılan testler sonucunda 10 örnek BVDV antijen ELISA pozitif, 5 örnek RT-PCR pozitif ve 2 örnek virus izolasyonunda pozitif olarak tespit edilmiştir. Toplam da 13 (%6,74; 13/193) örnek (5 nazal svab ve 8 akciğer örneği) en az bir tespit yöntemiyle BVDV pozitif olarak saptanmıştır. Tuncer-Göktuna ve Yeşilbağ (2017) tarafından yapılan bir çalışmada 246 adet klinik örnekten (11 serum, 100 nazal svab, 19 okuler svab, 39 akciğer örneği ve 77 abort materyali) ELISA yöntemiyle 70’i, immunoperoksidaz yöntemiyle 28’si, RT-PCR yöntemiyle de 19’u BVDV pozitif olarak saptanmıştır. Tuncer (2013), ELISA testi kullanarak yapmış olduğu bir çalışmada solunum yolu enfeksiyonu klinik belirtileri gösteren 76 adet buzağından aldığı nazal svabın 12 tanesinde (%15,78) ve mezbahaneden toplanan 39 adet akciğer dokusunun ise 7 tanesinde (%17,94) BVDV antijeni yönünden pozitif olduğu tespit etmiştir. Yazıcı ve ark. (2017), Samsun ilindeki bir besi çiftliğinde ölen 2 sığırın akciğer dokusunda antijen ELISA test kiti kullanarak yaptıkları çalışmada 1 örnek BVDV pozitif tespit edilmiş olup, her iki örnek BoHV-1, BRSV ve BPIV-3 negatif olarak saptanmıştır. Yılmaz ve ark. (2012), Türkiye’nin 4 farklı bölgesindeki 19 çiftlikten toplam 1124 sığır kanı örneğini antijen ELISA test kiti ile test etmeleri sonucu 13 çiftlikten 26 örnekte BVDV antijeni pozitif buldular. Kale ve ark. (2010), Burdur bölgesindeki 400 düveden aldıkları lökosit örnekleri antijen ELISA test kiti ile test etmeleri sonucunda 38 lökosit örneğinde BVDV antijeni (Ag) tespit ettiler. Demirsoy (2019), Antalya ile ve çevresinde yaptığı bir çalışmada 470 sığırdan alınan kan örneklerinde ELISA test kiti kullanmış ve toplam 13 (%2,76) hayvanı BVDV antijen pozitif olarak tespit etmiştir.

Fulton ve ark. (2000b), ABD’de yürüttükleri bir çalışmada solunum sistemi problemlili sığıra ait 16 adet akciğer doku örneğinde monolayer-ELISA yöntemini kullanmış ve 2’sinde (%12,5) BVDV antijen varlığını tespit etmişlerdir. Fulton ve

ark. (2016), ABD’de solunum sistemi problemine sahip ve tedavi başlangıcında olan sığırlardan toplanan 7 akciğer örneğinden 3’ünde (%42,85) BVDV pozitif olarak saptamıştır. Saeed ve ark. (2015), ELISA test kiti kullanarak yaptıkları bir çalışmada 2010-2013 yılları arasında Sudan’daki mezbahanelerdeki solunum sistemi enfeksiyonu belirtileri gösteren süt sığırlarından alınan 242 akciğer dokusu örneklerinin 26 tanesinde (%10,7) BVDV antijeni bulmuştur. Aldemir (2019), yaptığı bir çalışmada 202 adet buzağı serum örneğinde ELISA antijen test kiti ve ELISA antikor test kiti kullanmıştır. BVDV antijeni yönünden numunelerin tamamını negatif olarak tespit etmiştir. Antikor yönünden ise 157’si pozitif, 35’i negatif, 10’u ise şüpheli olarak belirlemiştir.

Kim ve ark. (2015), Güney Korede yapılan bir çalışmada sığırlardan toplanan kan örneklerinde BVDV antijeninin pozitif oranı %0,7 (8/1129) olarak tespit edilmiştir. Maya ve ark. (2016), Uruguay’da yapmış olduğu bir çalışmada 390 adet sığırdan alınan örnekler BVDV antijeni yönünden ELISA ve RT-PCR testleri ile incelenmiş olup %4,1 (16) ‘i pozitif olarak saptamışlardır. Al-Rubaye ve ark. (2012), antijen-ELISA test kiti kullanarak mandalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 160 akciğer dokusunun 10 tanesinde BVDV antijen pozitif olarak tespit etmişlerdir. Hashemi Tabar (2011), antijen ELISA test kiti kullanarak İran’da yaptıkları bir çalışmada 120 serum örneğinden 2 örneği (%1,67) BVDV antijen pozitif olarak tespit etmişlerdir. Safarpour Dehkordi (2011), antijen ELISA test kiti kullanarak İran’da yaptıkları bir çalışmada 2173 fetüsün 347’sinde (%15,96) BVDV antijen pozitif olarak saptamışlardır. Haider ve ark. (2014), Bangladeş’te 638 adet sığır serum örneğini antijen ELISA test kiti kullanarak yaptıkları bir çalışmada %3’ü (16) BVDV pozitif olarak belirlemişlerdir.

Toker (2019), 133 nazal svab ve 60 akciğer örneği olmak üzere toplam 193 örnek, BoHV-1 varlığını tespit etmek amacıyla antijen ELISA yöntemi ile viral antijen varlığı tespit edememiştir. Çomaklı (2017), BoHV-1 tespitine yönelik yaptıkları çalışmada antijen ELISA ile 117 pnömonili sığır akciğerinde 35 adet (%29,9) BoHV-1 pozitifliğe rastlanmıştır. Çeribaşı ve ark. (2012), BPIV-3, BRSV, BAV-3 ve BoHV-1 antijenlerini belirlemeye yönelik yaptıkları çalışmada 247 adet

pnömonili sığır akciğerinden 6 adet (2,43%) BoHV-1 immunpozitifliği gözlediklerini bildirmektedirler.

Singh ve ark. (2013), ELISA yöntemi ile Hindistan'da yapmış oldukları çalışmada 333 adet nasal swap örneğinden %11,1 BoHV-1 antijen pozitifliğe rastlamışlardır. Elhassan ve ark. (2015), antijen ELISA ile yaptıkları çalışmada vajinal swap, uterus sıvısı, plasenta ve kan örneklerinde %0-33,3 arasında BoHV-1 pozitifliği tespit etmişlerdir. Saeed ve ark. (2015), deve akciğerlerinde BoHV-1'in antijen ELISA ile belirlenmesine yönelik yaptıkları iki farklı çalışmada %2 ve %1,6 oranında pozitifliğe rastladıklarını bildirmektedirler. Intisar ve ark. (2009), 186 pnömonili deve akciğerinden antijen ELISA testiyle %1,6 BoHV-1 pozitifliğine rastlamış ve immunofloresan yöntemiyle de % 1,6 pozitiflik bularak bütün ELISA pozitiflerin doğruluğunu onaylamıştır.

Yapılan bu çalışma ile diğerleri arasındaki farklılık olabilmektedir, bunun en önemli nedenleri arasında, numune toplama zamanının akut enfeksiyon sırasında olmaması veya numunelerde antijen bulunmamasından kaynaklanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile Burdur ve Afyonkarahisar yörelerindeki sığırlarda BoHV-1, BRSV, BVDV, BPIV-3 enfeksiyonlarının antijenik olarak belirlenerek şüpheli olan enfeksiyonun varlığı ortaya konuldu.

Sığırların akciğerleri anatomik olarak segmentli ve küçük yapıda olmasının yanı sıra akciğer yapısının sadece alveoler ventilasyonunun olmasından dolayı, sığırların solunum sistemi enfeksiyonuna duyarlı hale getirmiştir. Bu hastalıklardan korunmak için sağlıklı sığırlara konvansiyonel aşılama yapılması önerilmektedir.

Sığırlarda solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olan viral etkenler arasında yer alan virusların önemli bir yere sahip olduğu belirlenmiş olup, sonraki dönemlerde yapılacak moleküler ve hızlı kit çalışmalarla desteklenmesi ve diğer viral etkenlerin rolü de dikkate alınması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

Adair BM, Bradford HEL, McNulty MS, Foster JC (1998). Cytotoxic interactions between bovine parainfluenza type 3 virus and bovine alveolar macrophages. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **67**, 285-294.

Akan E (1994). *Genel ve Özel Viroloji*. 3. Baskı, Ankara: Saray Medikal Yayıncılık, s: 431-44.

Albayrak H, Yazici Z, Ozan E, Tamer C, Abd El Wahed A, Wehner S, Weidmann M (2019). Characterisation of the first bovine parainfluenza virus 3 isolate detected in cattle in Turkey. *Veterinary sciences*, **6(2)**, 56.

Aldemir C, Başbuğ O (2019). Malatya İli ve Çevresinde Bulunan Buzağılarda Bovine Viral Diyare Virus (BVDV)'un Prevalansının Araştırılması. *Fırat Üni. Sağ. Bil. Vet. Derg*, **33(3)**, 151-153.

Alkan F, Burgu İ (1993). Investigation on the incidence of bovine viral diarrhoea virus in calves born with encephalopathy in Turkey. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, **100 (3)**, 107-109.

Alkan F, Özkul A, Bilge-Dağalp S, Yeşilbağ K, Oğuzoğlu T Ç, Akça Y, Burgu İ (2000). Virological and serological studies on the role of BPIV-3 virus, BRSV, BVDV and BHV-1 on respiratory infections of cattle. I. the detection of etiological agents by direct Immunofluorescence technique. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, **107**, 193-195.

Alkan F, Özkul A, Karaoğlu MT, Bilge S, Akça Y, Burgu İ, Yeşilbağ K, Oğuzoğlu (1997). TC. Sığırlarda viral nedenli solunum sistemi enfeksiyonlarının seroepidemiolojisi. *Ankara Üni. Vet. Fak. Derg.*, **44**, 1-8,73-80

Al-Rubaye K (2012). Detection of bovine viral diarrhea –mucosal disease (BVD-MD) in buffaloes and cows using ELISA. *The Iraqi Journal of Veterinary Medicine*, **36(1)**, 45-50.

Al-Sadrani AA, Abdelsalam EB (2010). Histological evidence of a respiratory syncytial virus infection in pneumonic lungs of sheep in Al-Qassim area, Kingdom of Soudi Arabia. *BJVM*, **13(3)**, 186-189.

Aly NM, Shehab GG, Abd el-Rahim IH (2003). Bovine viral diarrhoea, bovine herpesvirus and parainfluenza-3 virus infection in three cattle herds in Egypt in 2000. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)* , **22(3)**, 879-892.

Anonim (2019j). Erişim adresi: <http://www.studyblue.com/notes/note/n/medmicro-exam-5images/deck/1616927/13.11.2013>. (Erişim Tarihi: 22.03.2019)

Anonim (2019k). Erişim Adresi: <http://www.microbiologybook.org/Turkish-virology/virolchapter16turk.htm>. (Erişim Tarihi: 15.05.2019)

Anonim (2019l). Erişim Adresi: <http://www.cabi.org/vetmedresource/datasheet/-91744#toDistributionMaps/21.06.2013>. (Erişim Tarihi: 15.05.2019)

Anonim (2019m). Erişim Adresi: <https://veteriankey.com/respiratory-disorders/> (Erişim Tarihi:03.02.2019)

Anonim (2021a). Erişim adresi: <https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/File:Herpes.diagram.jpg>. (Erişim Tarihi: 06.05.2021)

Anonim (2021b). Erişim adresi: <http://www.bvd-info.ch/static/veterinarians/properties.html>. (Erişim Tarihi: 01.06.2021)

Anonim (2021c). Erişim adresi: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/flaviviridae/361/genus-pestivirus (Erişim Tarihi: 01.06.2021)

Anonim (2021d). Erişim adresi: <http://www.bvd-info.ch/static/veterinarians/genotypes.html>. (Erişim Tarihi: 01.06.2021)

Anonim (2021e). Erişim adresi: <http://www.bvd-info.ch/static/veterinarians/acuteinfections.html>. (Erişim Tarihi: 01.06.2021)

Anonim (2021f). Erişim adresi: <http://www.bvd-info.ch/static/veterinarians/malformations.html>. (Erişim Tarihi: 01.06.2021)

Anonim (2021g). Erişim adresi: https://www.vetres.org/articles/vetres/full_html/2010/06/v09606/F4.html?mb=1;html. (Erişim Tarihi: 01.06.2021)

Anonim (2021h). Erişim adresi: http://www.bvd-info.ch/static/veterinarians/mucosal_disease.html. (Erişim Tarihi: 01.06.2021)

Anonim (2021i). Erişim adresi: http://www.bvd-info.ch/static/veterinarians/types_of_infection.html. (Erişim Tarihi: 01.06.2021)

Anonim (2021i). Erişim adresi: <https://lungdiseasenews.com/2014/11/12/experimental-respiratory-syncytial-virus-infection-therapy-shows-promise>. (Erişim Tarihi: 05.05.2021)

Arenhart S, Bauermann Fv, Vogel Fsf, Weiblen R, Flores Ef (2010). Evidence of mixed persistent infections in calves born to cows challenged with a pool of bovine viral diarrhea virus isolates. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, **30** (12), 1053- 1057.

Autio T, Pohjanvirta T, Holopainen R et al (2007). Etiology of respiratory disease in non-vaccinated, non-medicated calves in rearing herds. *Veterinary Microbiology*, **119**, 256-265.

Avci O, Yavru, S, Ekik M (2014). Detection of respiratory viral antigens in cattle lung tissues by direct ELISA. *Anim Vet Sci*, **2**, 146-149..

Babiuk LA, Van Drunen Littel-Van Den Hurk S, Tikoo SK (1996). Immunology of Bovine Herpesvirus-1 Infection. *Veterinary Microbiology*. **53**, 31-42.

Bachofen C, Stalder H, Braun U, Hilbe M, Ehrensperger F, Peterhans E (2008) Co-existence of genetically and antigenically diverse bovine viral diarrhoea viruses in an endemic situation. *Veterinary Microbiology*, **131**, 93–102.

Baker JC (1995). The clinical manifestations of bovine viral diarrhea infection, *Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, **11**, 425-445.

Barkema HW, Bartels CJ, Van Wuijckhuise L, Hesselink JW, Holzhauer M, Weber MF, Franken P, Kock PA, Bruschke CJ, Zimmer GM (2001). Outbreak of bovine virus diarrhea on Dutch dairy farms induced by a bovine herpesvirus 1 marker vaccine contaminated with bovine virus diarrhea virus type 2, *Tijdschr Diergeneeskde*, **126**, 158-165.

Becher P, Avalos Ramirez R, Orlich M, Rosales SC, König M, Schwegler M, Stalder H, Schirrmeyer H, Thiel HJ (2003). Genetic and antigenetic characterization of novel pestivirus genotypes: implication for classification. *Virology*, **311**, 96–104.

Behrens H (1987). *Lehrbuch der Schafkrankheiten*. 3. Aufl, Berlin, Hamburg: Verlag Paul Parey, p: 7-26.

Belknap EB, Baker JC, Patterson JS, Walker RD, Haines DM, Clark EGJ (1991). The Role of passive immunity bovine respiratory syncytial virus infected calves. *Infect Dis*, **163(3)**, 470-476.

Ben- Ishai Z, Naftali V, Avram A, Yatziv S (1980). Human infection by a bovine strain of parainfluenza virus type 3. *J. Med. Virol.* **6 (2)**, 165-168.

Betts AO, Jennings AR, Omar AR Page, ZE Sperce JB, Walker GR (1964). Pneumonia in Calves Caused by Parainfluenzavirus Type-3. *Vet.Rec.*, **76**, 382-384.

Biuk-Rudan N, Cvetnic S, Madic J, Rudan D (1999). Prevalence of antibodies to IBR and BVD viruses in dairy cows with reproductive disorders. *Theriogenology*, **51**, 875-881.

Blanchard PC, Ridpath JF, Walker JB, Hietala SK (2010). An outbreak of lateterm abortions, premature births, and congenital deformities associated with a bovine viral diarrhea virus 1 subtype b that induces thrombocytopenia. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **22 (1)**, 128-131.

Blood CD, Radostits MO, Arundel HJ and Gay CC (1990). *Veterinary Medicine A text book of Disease of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses*. 7th edition, London, Tokyo: Bailliere Tindal, p: 891-897.

Blowey RG, Weaver DA (2003). *Color Atlas of Diseases and Disorders of Cattle.*, 2nd edition, USA: Mosby Elsevier Health Sciences, p: 192.

Bolin SR (1996). The clinical significance of genetic variation among bovine viral diarrhea viruses. *Veterinary Medicine*, **10**, 958-961.

Bolin SR, Matthews PJ, Ridpath J F (1991). Methods for detection and frequency of contamination of fetal calf serum with bovine viral diarrhea virus and antibodies against bovine viral diarrhea virus, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **3**, 199-203.

Bozkaya E (2006). Parainfluenza, Adeno, Korona ve Rinoviruslar, *ANKEM Derg.*, **20**, 248-53.

Bögel K, Liebelt J (1963). Beziehung Zwischen Maternalen Antikörpern und Impferfolg nach der vacciniierung des Kalbees wit Parainfluenza-3 Lebendimpftoff. *Zbl.Abt.1.Orig.*, p:133-138.

Brodersen BW (2010). Bovine Respiratory Syncytial Virus. *Vet Clin Food Anim*, **26(2)**, 323-333.

Brownlie J (1991). The pathways for bovine virus diarrhoea virus biotypes in the pathogenesis of disease. *Archives of Virology*, **3**, 79-96.

Brownlie J (1990). Pathogenesis of mucosal disease and molecular aspects of bovine virus diarrhoea virus, *Veterinary Microbiology*, **23**, 1-4, 71-82.

Brownlie J, Clarke Mc, Howard Cj Pocock Dh (1987). Pathogenesis and epidemiology of bovine virus diarrhoea virus infection of cattle. *Annals of Veterinary Research*, **18**, 157-166.

Brownlie J, Hooper LB, Thompson I, Collins ME (1998). Maternal recognition of foetal infection with bovine virus diarrhoea virus (BVDV)-the bovine pestivirus. *Clin Diagn Virol*, **10**, 2-3, 141-50.

Bruschke CJ, Haghparast A, Hoek A, Rutten VP, Wentink GH, Van Rijn PA, Van Oirschot JT (1998). The immune response of cattle, persistently infected with noncytopathic BVDV, after superinfection with antigenically semihomologous cytopathic BVDV. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **62**, 37-50.

Bryson DG (1990). *Parainfluenza-3 virus in cattle*. In: Dinter Z, Morein B (Eds). Virus infections of ruminants. Elsevier Science Publishers, p:319-333.

Bryson DG (1993). Necropsy findings associated with BRSV pneumonia. *Veterinary Medicine*, **88**, 894–899.

Bulut H, Bolat Y, Özdarendeli A, Doymaz MZ, Gürhan Sİ (1998). Infectious bovine rhinotracheitis (IBR) virus antijenlerinin lokalizasyonunun immunoperoksidaz boyama ile gösterimi. *Tr. J. Vet. Anim. Sci.*, **22**, 267-271.

Burciaga-Robles LO, Step DL, Krehbiel CR, Holland BP, Richards CJ, Montelongo MA, Fulton RW (2010). Effects of Exposure to Calves Persistently Infected with Bovine Viral Diarrhea Virus Type b and Subsequent Infection with Mannheimia haemolytica on Clinical signs and immune variables: Models for Bovine Respiratory Disease via Viral and Bacterial Interaction. *J Anim Sci*, **88(6)**, 2166-2178.

Burgu İ, Alkan F, Özkul A, Yeşilbağ K, Karaoğlu T, Güngör B (2003). Türkiye’de süt sığırcılığı işletmelerinde BVDV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve kontrolü. *Ankara Üni. Vet. Fak. Derg.*, **50**, 127–133.

Burgu İ, Özkul A (1993). Detection by culturalisolation of bovine virus diarrhoea (BVD) virus following field infections in cattle and their fetuses in Turkey. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, **100 (9)**, 361-363.

Burgu İ, Öztürk F, Akça Y, Toker A (1984). Karacabey Harası sığırlarında Parainfluenza-3 Virusunun neden olduğu viral pnömoni olayı. *Ankara Üni. Vet. Fak. Derg.*, **31(2)**, 180-185.

Burgu İ, Öztürk F, Akça Y, Toker A, Frey Hr, Liess B (1990). Türkiye’de koyunlarda Bovine Viral Diarrhoea (BVD) enfeksiyonlarının varlığı ve önemi. *Ankara Üni. Vet. Fak. Derg.*, **37 (1)**, 121-127.

Callan RJ, Garry FB (2002). Biosecurity and bovine respiratory disease. *Vet Clin. Food Animal Practice*, **18(1)**, 57-77.

Carman S, Van Dreumel T, Ridpath J, Hazlett M, Alves D, Dubovi E, Tremblay R, Bolin S, Godkin A, Anderson N (1998). Severe acute bovine viral diarrhea in Ontario. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **10**, 27–35.

Carriere PD, Maxie MG, Wilkie BN, Savan M, Vali VEO, Johnson JA (1983). Exposure of calves to aerosols of Parainfluenza-3 Virus and Pasteurella haemolytica. *Can J Comp Med.*, **47**, 422-32.

Carrington Cap (2007). *The role of Mycoplasma species in bovine respiratory disease complex in feedlot cattle in South Africa*. PhD Thesis. University of Pretoria, South Africa.

Casaro APE, Kendrick JW, Kennedy JW (1971). Response of the bovine fetus to bovine viral diarrheamucosal disease virus. *Am J Vet Res*, **32**, 1543-62.

Caswell JL, Williams KJ (2007). *Respiratory System*. In: Pathology of Domestic Animals. Edit M Grant Maxi. 5th Edition, Elsevier Ltd, Philadelphia, USA, 2, p: 523-626.

Cheville NF (1983). *Respiratory System*, In "Cell Pathology". 2nd Edition, USA: Iowa State University Pres., p: 530-58.

Clark RK, Jessup DA, Kock MD, Weaver RA (1985). Survey of desert bighorn sheep in California for exposure to selected infectious diseases. *J. Am. Vet.Med. Assoc.*, **11**, 1175-179.

Corapi WV, French TW, Dubovı EJ (1989). Severe thrombocytopenia in young calves experimentally infected with noncytopathic bovine viral diarrhea virus. *Journal of Virology*, **63 (9)**: 3934-3943.

Cusack PM, Mcmeniman N, Lean IJ (2003). The medicine and epidemiology of bovine respiratory disease in feedlots. *Australian Veterinary Journal*, **81**, 480-487.

Çabalar M, Akça Y (1994). Fertilité problemli ineklerde enfeksiyöz bovine rhinotracheitis enfeksiyöz pustuler vulvovaginitis (IBR/IPV) virus izolasyonu ve seroepidemiolojisi. *Ankara Üni. Vet. Fak. Derg.*, **41(3-4)**, 337-349.

Çabalar M, Can Şahna K (2000). Doğu ve güneydoğu anadolu bölgesinde süt sığırlarında parainfluenza virus-3, bovine herpesvirus-1 ve respiratory syncytial virus enfeksiyonlarının seroepidemiolojisi. *Yüzüncü Yıl Üni. Vet. Fak. Derg.*, **11**, 101-105.

Çabalar M, Karaoğlu T (1999). Sığırlarda bovine viral diarrhea (BVD) virus enfeksiyonuna karşı antikor varlığının araştırılmasında nötralizasyon immunperoksidaz (NPLA) ve serum nötralizasyon (SN) testlerinin karşılaştırılması. *Ankara Üni. Vet. Fak. Derg.*, **46**, 249-255.

Çeribaşı AO, Özkaraca M, Çeribaşı S, Özer H (2012). Histopathologic, immunoperoxidase and immunofluorescent examinations on natural cattle pneumonia originated from Parainfluenza type 3, Respiratory Syncytial virus,

Adenovirus type 3 and Herpesvirus type. *Revue de medecine veterinaire*, **165**, 201-2012.

Çomaklı S (2017). *Sığır pnömonilerinde bovine herpesvirus Tip-1'in varlığının immunohistokimya, immunofloresans ve ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemleri ile araştırılması ve patolojik bulgular.* Doktora tezi, Atatürk Üni. Sağ. Bil. Enst., Türkiye.

Darbyshire JH (1960). A serological relationship between swine fever and mucosal disease of cattle. *Vet. Rec*, **72**, 331

De Verdier Klingenberg K, Vagsholm I, Alenius S, (1999). Incidence of diarrhea among calves after strict closure and eradication of bovine viral diarrhea virüs infection in a dairy herd, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **214**, 1824-1828.

Demirsoy A, Mamak N (2019). Antalya İli ve Çevresinde Sığırcılık İşletmelerinde Bovine Viral Diyare Virus (BVDV) Enfeksiyonunun Serolojik Olarak Araştırılması. *Mehmet Akif Ersoy Uni. Sağ. Bil. Enst. Derg.*, **8(3)**, 128-137.

Deregt D (2005). *Introduction and history.* Editors: Goyal SM, rıdpath JF, Bovine Viral Diarrhea Virus Diagnosis Management and Control, Blackwell Publishing, USA, p: 3-34.

Divers TJ (2007). *Respiratory Disease.* Editors: Dgvers TJ, Peek SF, Rebhun's Diseases of Dairy Cattle. 2nd edition, Saunders Elsevier Press, USA, p: 79 105.

Domingo E, Martínez-Salas E, Sobrino F, De La Torre JC, Portela A, Ortín J, López-Galindez C, Pérez-Breña P, Villanueva N, Nájera R, Vandepol S, Steinhauer D, Depolo N, Holland J (1985). The quasispecies (extremely heterogeneous) nature of viral RNA genome populations: biological relevance. *Gene*, **40 (1)**, 1-8.

Donovan GA, Dohoo IR, Montgomery DM, Bennett FL (1998). Calf and disease factors affecting growth in female Holstein calves in Florida, USA. *Preventive Veterinary Medicine*, **33**, 1-10.

Dubovi EJ (1999). *Bovine Diarrhea Virus and Border Disease Virus (Flaviviridae)*. In: Granoff A, Webster RG, editors. *Encyclopedia of Virology*. 2nd edition, Academic Press.

Duffell SJ, Harkness JW (1985). Bovine virus diarrhoea-mucosal disease infection in cattle. *Vet Rec.*, **117(10)**, 240-5.

Duman R, Yavru S, Kale M, Avcı O (2009). Seroprevalence of viral upper respiratory infections in dairy cattle, *Kafkas Üni. Vet. Fak. Derg.*, **15 (4)**, 539- 542.

Dyer RM (1993). *The bovine respiratory disease complex: a complex interaction of host, environmental and infectious agents*. Infectious Disease in Food Animal Practice. The Compendium Collection, Veterinary Learning Systems, Trenton, New Jersey, 52-61.

Edmondson MA, Givens MD, Walz PH (2007). Comparison of tests for detection of bovine viral diarrhea virus in diagnostic samples. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **19**, 376–381.

Elhassan AM, Fadol MA, Salih MAM, El Hussein ARM (2015). Bovine herpes virus-1 (BoHV-1) detection in dairy cattle with reproductive problems in Sudan. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, **2**, 185-189.

Ellis JA (2010). Bovine parainfluenza-3 virus. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, **26(3)**, 575-593.

Ellis JA, Hassard LE, Morley PS (1995). Bovine respiratory syncytial virus specific immune responses in calves after inoculation with commercially available vaccines. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **206(3)**, 354-361.

Ellis JA, West KH, Cortese VS, Myers SI, Carman S, Martin KM, Haines DM (1998). Lesions and distribution of viral antigen following an experimental infection of young seronegative calves with virulent bovine virus diarrhea virus-type II. *Canadian Journal of Veterinary Research*, **62 (3)**, 161–169.

Ellis, J., West, K., Konoby, C., Leard, T., Gallo, G., Conlon, J., & Fitzgerald, N. (2001). Efficacy of an inactivated respiratory syncytial virus vaccine in calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **218(12)**, 1973-1980.

Engels M, Ackermann M, (1996). Pathogenesis of Ruminant Herpesvirus Infections. *Vet. Microbiol.*, **53**, 3-15.

Engels M, Steck F, Wyler R (1981). Comparison of the genomes of infectious bovine rhinotracheitis and infectious pustular vulvovaginitis virus strains by restriction endonuclease analysis. *Archives of Virology*, **67**, 169-74.

Ertürk A, Çizmeçi ŞG, Barut MF (2006). Sığırlarda solunum sistemi enfeksiyonlarının viral etiyojisi (2002-2005). *Etlik Vet. Mikrobiyol Derg.*, **17**, 1-2.

Evermann JF, Barrington GM (2005). *Clinical Features*. Editors: Goyal SM, Rıdpath JA, Bovine Viral Diarrhea Virus: Diagnosis, Management and Control, Blackwell Publishing, Ames, IA, p: 105-121.

Fairbanks KK, Rinehart CL, Ohnesorge WC, Loughin MM, Chase CC (2004). Evaluation of fetal protection against experimental infection with type 1 and type 2 bovine viral diarrhea virus after vaccination of the dam with a bivalent modified-live virus vaccine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **225 (12)**, 1898-1904.

Falcone E, Tollis M, Conti G (1999). Bovine viral diarrhea disease associated with a contaminated vaccine, *Vaccine*, **18**, 387-388.

Fauquet CM, Mayo MA (2005). *The Negative Sense Single Stranded RNA Viruses*. In: *Virus Taxonomy Classification and Nomenclature of Viruses Eighth Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses*. Editors: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA. Elsevier Academic Press. Hong-Kong. p: 664-671.

Fenner F, Bachmann PA, Gibbs EPJ, Murphy FA, Studdert MJ, White DO (1987). *Parainfluenza 3 Infections*. In: *Veterinary Virology*, Academic press, London, p: 492.

Fenner FJ, Bachmann PA, Gibbs EPJ (2014). *Veterinary virology*. Academic Press.

Fenner FJ, Gibbs EP, Murphy FA (1993a). *Herpesviridae: Diseases caused by Alpha herpes Viruses*, In: *Veterinary Virology*. 2nd edition. Academic Press New York, p: 338-368.

Fenner JF, Gibbs JPE, Murphy AF, Rottm R, Studdert CM and White OD (1993b). *Veterinary Virology*. 2th edition. Acad. Press. Inc. New York, Boston and London, p: 471-478..

Fernelius AL, Amtower WC, Malmquist WA, Lambert G, Matthews PI (1973). Bovine virus diarrhea in swine: neutralizing antibody in naturally and experimentally infected swine. *Can. J. Comp. Med.*, **37**, 96–102

Fischman HR, Bang FB (1966). Antigenic Relationship of the Human and Bovine Parainfluenza 3 Viruses Using the Ouchterlony Technique. *Exp. Biol. Med.*, **121**, 966-970.

Fredriksen B, Sandvik T, Loken T, Odegaard SA (1999). Level and duration of serum antibodies in cattle infected experimentally and naturally with bovine virus diarrhoea virus, *Veterinary Record*, **144**, 111-114.

Fulton RW (2005). *Vaccines*. Editors: In: Goyal SM, Ridpath JA. Bovine Viral Diarrhea Virus: Diagnosis, Management and Control. Blackwell Publishing, Ames, IA, p: 209-222.

Fulton RW, Briggs RE, Payton ME, Confer AW, Saliki JT, Ridpath JF, Burge LJ, Duff GC (2004). Maternally derived humoral immunity to bovine viral diarrhea virus (BVDV) 1a, BVDV 1b, BVDV2, bovine herpesvirus-1, parainfluenza-3 virus bovine respiratory syncytial virus, Mannheimia haemolytica and Pasteurella multocida in beef calves, antibody decline by half-life studies and effect on response to vaccination. *Vaccine*, **22**, 643-649.

Fulton RW, Briggs RE, Ridpath JF, Saliki JT, Confer AW, Payton ME, Duff GC, Step DL, Walker DA (2005). Transmission of bovine viral diarrhea virus 1b to susceptible and vaccinated calves by exposure to persistently infected calves. *Canadian Journal of Veterinary Research*, **69(3)**, 161–169.

Fulton RW, Confer AW (2012). Laboratory test descriptions for bovine respiratory disease diagnosis and their strengths and weaknesses: gold standards for diagnosis, do they exist?. *Canadian Veterinary Journal*, **53(7)**, 754–761.

Fulton RW, Confer AW, Burge LJ, Perino LJ, Doffay JM, Payton ME, Mock RE (1995). Antibody responses by cattle after vaccination with commercial viral vaccines containing bovine herpesvirus-1, bovine viral diarrhea virus, parainfluenza-3 virus, and bovine respiratory syncytial virus immunogens and subsequent revaccination at day 140. *Vaccine*, **13 (8)**, 725–733.

Fulton RW, D’Offay JM, Landis C, Miles DG, Smith RA, Saliki JT, Ridpath JF, Confer AW, Neill JD, Eberle R, Clement TJ, Chase CCL, Burge LJ, Payton ME (2016). Detection and characterization of viruses as field and vaccine strains in feedlot cattle with bovine respiratory disease. *Vaccine*, **34**, 3478–3492.

Fulton RW, Purdy JW, Confer AW, Saliki JT, Loan RW, Briggs RE, Burge LJ (2000b). Bovine viral diarrhea viral infections in feeder calves with respiratory disease: Interactions with pasteurella spp., parainfluenza-3 virus, and bovine respiratory syncytial virus. *Canadian Journal of Veterinary Research*, **64**, 151-159.

Fulton RW, Ridpath JF, Saliki JT, Briggs RE, Confer AW, Burge LJ, Purdy CW, Lona RW, Duff GC, Payton ME (2002). Bovine viral diarrhea virus (BVDV) 1b: predominant BVDV subtype in calves with respiratory disease. *Canadian Journal of Veterinary Research*, **66**, 181-190.

Fulton RW, Saliki JT, Confer AW, Burge LJ, D’Offay JM, Helman RG, Bolin SR, Ridpath JF, Paton ME (2000a). Bovine viral diarrhea virus cytopathic and noncytopathic biotypes and type 1 and 2 genotypes in diagnostic laboratory accessions: clinical and necropsy samples from cattle. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **12(1)**, 33–38.

Fulton RW, Step DL, Ridpath JF, Saliki JT, Confer AW, Johnson BJ, Briggs RE, Hawley RV, Burge LJ, Payton ME (2003). Response of calves persistently infected with noncytopathic bovine viral diarrhea virus (BVDV) subtype 1b after vaccination with heterologous BVDV strains in modified live virus vaccines and Mannheimia haemolytica bacterin-toxoid, *Vaccine*, **21**, 2980-2985.

Gangil R, Kaur G, Dwivedi PN (2020). Detection of Respiratory Viral Antigens in Nasal Swabs of Bovine by Sandwich ELISA. *Indian Journal of Animal Research*, **54(3)**, 354-358.

Gencay A, Bilge-Dağalp S, Şahna KC, Pınar D, Başaran Z (2009). Kayseri bölgesindeki sığırlarda bovine herpesvirus tip 1 (BHV-1) enfeksiyonunun seroprevalansı. *Fırat Üni. Sağ. Bil. Derg.*, **23**, 47-52.

Gençay A (2002). *Direkt immunfloresan ve mikronötralizasyon testleri ile koyunlarda Parainfluenza -3 (BPIV-3) Virus Enfeksiyonunun araştırılması.* Doktora Tezi, Ankara Üni. Sağ. Bil. Enst., Ankara.

Gershwin LJ (2012). Immunology of bovine respiratory syncytial virus infection of cattle. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, **35**, 253–257.

Ghram A, Reedy PG, Marill JL, Blecha F, Minocha HC (1989). Bovine Herpes Virus 1 and Parainfluenza-3 Virus Interactions: Clinical and Immunological Response in Calves. *Canadian-Journal-of Veterinary-Reserch*. **53(1)**, 62-67

Gibbs EPJ, Rweyemamu MM (1977). Bovine herpesviruses part I. Bovine herpesvirus 1. *Vet. Bull.*, **47**, 317–343.

Givens MD, Waldrop JG (2004). Bovine viral diarrhea virus in embryo and semen production systems, Veterinary Clinics of North America: *Food Animal Practice*, **20**, 21-38.

Glynn HF, Ronald GM (1971). Relationship of Serum and Nasal Secretion-Neutralizing Antibodies in Protection of Calves Against Parainfluenza-3 Virus. *Am. J. Vet. Res.*, **32(11)**, 1707-1712.

Graham DA, German A, Mawhinney K, Goodall EA (2003). Antibody responses of naive cattle to two inactivated bovine viral diarrhoea virus vaccines, measured by indirect and blocking ELISAs and virus neutralisation. *Veterinary Record*, **152**, 795-800.

Graham DA, Mawhinney KA, German A, Foster JC, Adair BM, Merza M (1999). Isotype- and subclass-specific responses to infection and reinfection with

Parainfluenza-3 virus: comparison of the diagnostic potential of ELISAs detecting seroconversion and specific IgM and IgA. *J. Vet. Diagn. Invest*, **11**(2), 127-133.

Griffin D (1997). Economic impact associated with respiratory disease in beef cattle. *Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice*, **13**, 367–377.

Grooms DL, Brock KV, Pate JL, Day ML (1998a). Changes in ovarian follicles following acute infection with bovine viral diarrhea virus. *Theriogenology*, **49** (3), 595- 605.

Grooms DL, Brock KV, Ward LA (1998b). Detection of cytopathic bovine viral diarrhea virus in the ovaries of cattle following immunization with a modified live bovine viral diarrhea virus vaccine. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **10** (2), 130- 134.

Grubor B, Gallup JM, Meyerholdz DK, Crouch EC, Evans RB, Brogden KA, Lehmkuhl HD, Ackermann MR (2004). Enhanced surfactant protein and defensin mRNA levels and reduced viral replication during Parainfluenza Virus Type 3 Pneumonia in neonatal lambs. *Clin Diagn Lab Immunol*, **11**(3), 599-607.

Gu X, Kirkland PD (2008). *Infectious Bovine Rhinotracheitis*. Australia and New Zealand Standard Diagnostic Procedures, Elizabeth Macarthur Agricultural Institute.

Gulliksen SM, Lie K, Løken T, Osteras O (2009a). Calf mortality in Norwegian dairy herds. *Journal of Dairy Science*, **92** 2782-2795.

Gupta Kailash C (1999). Parainfluenza Viruses (Paramyxoviridae) *Animal*, 1134-114.

Guskey LE, Bergtrom G (1981). High yield growth and purification of human parainfluenza type 3 virus and initial analysis of viral structural proteins. *J. Gen. Virol.*, **54**(1), 115-123.

Gündüz K, Kaya O (1994). Pnömonilerde Viral-Bakteriyel Sinerjizm, *Veterinarium*, **5**(1-2), 33-39.

Hagglund S (2005). *Epidemiology, Detection and Prevention of Respiratory Virus Infections in Swedish Cattle*. Doctoral Thesis, Uppsala University of Agricultural Sciences, Swedish.

Hagglund S, Svensson C, Emanuelson U et al (2006), Dynamics of virus infections involved in the bovine respiratory disease complex in Swedish dairy herds. *Veterinary Journal*, **172**, 320-328.

Haider N, Rahman MS, Khan SU, Mikolon A, Gurley ES, Osmani MG, Rahman MZ (2014). Identification and Epidemiology of a Rare HoBi-Like Pestivirus Strain in Bangladesh. *Transboundary and Emerging Diseases*, **61(3)**, 193-198.

Hartel H, Nikunen S, Neuvonen E, Tanskanen R, Kivela SL, Aho P, Soveri T, Saloniemi H (2004). Viral and bacterial pathogens in bovine respiratory disease in Finland. *ACTA Veterinaria Scandinavica*. **45(45)**, 193–200.

Hashemi Tabar G, Haghparast A, Naseri Z (2011). Prevalence Of Bovine Viral Diarrhoea Virus Antibodies And Antigen Among The Aborted Cows In Industrial Dairy Cattle Herds In Mashhad Area Of Iran. *Archives Of Razi Institute*, **66(1)**, 17-23.

Haziroğlu R, Milli ÜH (2001). *Veteriner Patoloji*, Cilt 2, Ankara: Medipres yayınevi, s: 50-69.

Henderson LM (2005). Overview of marker vaccine and differential diagnostic test technology. *Biologicals*, **33(4)**, 203-209.

Hirsh DC, Zee CY (1999). *Veterinary Microbiology*. Blackwell Publishing, p: 479.

Hodgins DC, Conlon JA, Shewen PE (2002). *Chapter 12 Respiratory viruses and bacteria in cattle*. Editor: Brogden KA, Guthmiller JM. Polymicrobial disease, ASM Press, USA, p: 33-229.

Homan EJ, Easterday BC (1980). Isolation of bovine herpesvirus 1 from trigeminal ganglia of clinically normal cattle. *American Journal of Veterinary Research*, **41**, 1212– 1213.

Houe H, Lindberg A, Moennig V (2006). Test strategies in bovine viral diarrhea virus control and eradication campaigns in Europe. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **18** (5), 427-436.

Hurley DJ (1996). Bovine Viral Diarrhea Virus: a practitioner's guide to the immunology of bovine viral diarrhea virus. *Large animal Veterinarian*, **51**(3), 24-29.

ICTV (2018). Paramyxoviridae-figures, https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/negative-sense-rna-viruses2011/w/negrna_viruses/200/-paramyxoviridae-figures. (Erişim Tarihi: 18.05.2019)

ICTV (2018). Virus taxonomy, <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. (Erişim Tarihi: 20.12.2018)

ICTV (2020). Virus taxonomy, https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/flaviviridae/361/genus-pestivirus. (Erişim Tarihi: 23.8.2021)

Intisar K, Ali Y, Khalafalla A, Mahasin ER, Amin A (2009). Natural exposure of Dromedary camels in Sudan to infectious bovine rhinotracheitis virus (bovine herpes virus-1). *Acta tropica*, **111**, 243-246.

Irsik M, Langemeier M, Schroeder T et al (2006). Estimating the effects of animal health on the performance of feedlot cattle. *Bovine Practitioner*, **40**, 65–74.

Johannes AK, Malcolm B, Martin B, Pierre K, Myriam P, Gerard JW, van Oirschot JT (2004). Evaluation of tests for antibodies against bovine herpesvirus 1 performed in national reference laboratories in Europe. *Vet. Microbiol.*, **102**, 169-181.

Jones TC, King NW, Hunt RD (1996). Diseases caused by viruses. In: The Respiratory System Veterinary Pathology. Edit. Carroll Cann. 6th edition. Williams and Wilkins, Pennsylvania, USA. p: 228-230, 321.

Kaashoek MJ, Moerman A, Madic J, Rijsewijk FA, Quak J, Gielkens AL, Van Oirschot JT (1994). A conventionally attenuated glycoprotein E-negative strain of bovine herpesvirus type 1 is an efficacious and safe vaccine. *Vaccine*, **12**, 439-444.

Kahrs RF (1973). Effects of Bovine viral diarrhea on the developing fetus. *J Am Vet Med.*, **163**, 877-878.

Kahrs RF (1977). Infectious Bovine Rhinotracheitis; A Review and Update. *J.A.V.M.A.*, **171 (10)**, 1055-1064.

Kahrs RF (2001). *Infectious Bovine Rhinotracheitis and Infectious Pustular Vulvovaginitis*. Chapter 18. Viral Diseases of Cattle, Edition 2. Iowa state University Pres, p: 159-170.

Kahrs RF (2001). *Viral Diseases of Cattle*. Second edition Blackwell Publishing, p: 120-121.

Kahrs RF, Johnson ME, Bender GM (1977). Studies on the detection of infectious bovine rhinotracheitis (IBR) virus in bovine semen. *Proceedings of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians*, **20**, 187–208.

Kalaycıoğlu AT (2007). Bovine viral diarrhoea virus (BVDV) diversity and vaccination. *Veterinary Quarterly*, **29 (2)**, 60-67.

Kale M, Yavru S, Ata A, Kocamüftüoğlu M, Yapıcı O, Hasircioğlu S (2011). Bovine viral diarrhea virus (BVDV) infection in relation to fertility in heifers. *Journal of Veterinary Medical Science*, **73 (3)**, 331-336.

Kale M, Yavru S, Ata A, Kocamüftüoğlu M, Yapıcı O, Hasircioğlu S (2010). Bovine Viral Diarrhoea Virus (BVDV) infection in relation to fertility in heifers. *Journal of Veterinary Medical Science*, 1010260373-1010260373.

Kapil S, Walz P, Wilkerson M, Minocha H (2005). *Immunity and immunosuppression*. Editors: Goyal SM, Ridpath JA. Bovine Viral Diarrhea Virus: Diagnosis, Management and Control, Blackwell Publishing, Ames, IA, p: 157-170.

Karger A, Saalmüller A, Tufaro F, Banfield BW, Mettenleiter TC (1995). Cell surface proteoglycans are not essential for infection by pseudo-rabies virus. *J. Virol*, **69**, 3482-3489.

Kasten FH, Churchill AE (1966). Cytochemistry of cytoplasmic and intranuclear inclusions induced by bovine parainfluenza 3 virus (SF-4) in human cell cultures. *J. Histochem. Cytochem.*, **14(2)**, 187-195.

Kelling CL (1995). Potentiation of bovine respiratory syncytial virus infection in calves by bovine viral diarrhoea virus. *Proceedings of the annual meeting of United States Animal Health Association*, **99**, 273-278.

Kelling CL (2004). Evolution of bovine viral diarrhoea virus vaccines. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, **20 (1)**, 115-219.

Kelling CL, Steffen DJ, Cooper VL, Higuchi DS, Eskridge KM (2002). Effect of infection with bovine viral diarrhoea virus alone, bovine rotavirus alone, or concurrent infection with both on enteric disease in gnotobiotic neonatal calves. *American Journal of Veterinary Research*, **631 (8)**, 1179-1186.

Kennedy-Stoskopf S, Narayan O, Hirsch LR (1983). Immunosuppression in goats inoculated with Parainfluenza Type-3 Virus. *Am J Vet Res*, **44(12)**, 2302-306.

Kim HT, Park MS, Lee GH, Lee KW (2015). Study on prevalence of antigens to bovine viral diarrhoea virus (BVDV) of Cattle in Busan area (2013~ 2014). *Korean Journal of Veterinary Service*, **38(1)**, 43-49.

Kimman TG, Westenbrink F, Schreuder BE, Straver PJ (1987). Local and Systemic Antibody Response to Bovine Respiratory Syncytial Virus Infection and Reinfection in Calves with and without Maternal Antibodies. *Journal of Clinical Microbiology*, **25(6)**, 1097-1106.

KKGM. (2011). İnfeksiyöz bovine rhinotracheitis/ İnfeksiyöz püstüler vulvovaginitis/ Pustulöz balanopostitis (IBR/IPV) – Korunma ve mücadele. Kaynak: http://www.kkgm.gov.tr/brim/hay_sagl/hastaliklar/Ibr.htm. (Erişim tarihi: 26.06.2011)

Komatsu T, Takeuchi K, Gotoh B (2007). Bovine parainfluenza virus type 3 accessory proteins that suppress beta interferon production. *Microbes Infect.*, **9(8)**, 954-962.

Kummerer BM, Tautz N, Becher P, Thiel H, Meyers G (2000). The genetic basis for cytopathogenicity of pestiviruses, *Veterinary Microbiology*, **77**, 117-128.

- Laamanen UI, Neuvonen EP, Yliviuhkola EM, Veijalainen PM (1997).** Comparison of RT-PCR assay and virus isolation in cell cultures for the detection of bovine viral diarrhoea virüs (BVDV) in field samples. *Res Vet Sci.*, **63(3)**, 199-203.
- Lamontagne L, Descoteaux JP, Roy R (1985).** Epizootological survey of Parainfluenza3, Reovirus-3, Respiratory Syncytial and infectious Bovine Rhinotracheitis viral antibodies in sheep and goat flocks in quebec. *Can J Comp Med.*, **49(4)**, 424-28.
- Landry ML, Ferguson D (2000).** Simulfluor respiratory screen for rapid detection of multiple respiratory viruses in clinical specimens by immunfluorescence staining. *J Clin Microbiol*, **38(2)**, 708-11.
- Larsen LE, Tjørnehøj K, Viuff B, Jensen, NE, Uttenthal A (1999).** Diagnosis of enzootic pneumonia in danish cattle: reverse transcription-polymerase chain reaction assay for detection of bovine respiratory syncytial virus in naturally and experimentally infected cattle. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **11(5)**, 416–422.
- Larson RL, Brodersen BW, Grotelueschen DM, Hunsaker BD, Burdett W, Brock KV, Fulton RW, Goehl DR, Sprowls RW, Kennedy JA, Loneragan GH, Dargatz DA (2005).** Considerations for bovine viral diarrhea (BVD) testing. *The Bovine Practitioner*, **39 (2)**, 96-100.
- Larson RL, Grotellueschen DM, Brock KV, Hunsaker BD, Smith RA, Sprowls RW, Macgregor DS, Dargatz DA (2004).** Bovine Viral Diarrhea (BVD): Review for beef cattle veterinarians. *The Bovine Practitioner*, **38(1)**, 93-102.
- Lehmkuhl HD, Cutlip RC (1982).** Characterization of Parainfluenza type 3 virus isolated from the lung of a lamb with pneumonia. *Am. J. Vet. Res.*, **43(4)**, 626-28.
- Lehmkuhl HD, Cutlip RC (1983).** Experimental Parainfluenza Type 3 Infection in young lambs: clinical, microbiological and serological response. *Vet Microbiol.*, **8(5)**, 437-42.

Lemaire M, Schynts F, Meyer G, Thiry E (1999). Antibody response to glycoprotein E after bovine herpesvirus type 1 infection in passively immunised, glycoprotein E-negative calves. *Vet. Rec.* **144(7)**, 172–176.

Lennette EH (1985). Laboratory Diagnosis of Viral Infections. 1 st Ed. Marcel Dekker, Inc. New York: Basel, 385-99.

Levy AJ, Fraenkel-Conrat H, Owens AR (1994). *Virology*, 3th edition, Prentice Hall Inc. Englewood, Cliffs New Jersey, p: 85-89.

Liebler-Tenorio EM, Ridpath JF, Neill JD (2003). Distribution of viral antigen and development of lesions after experimental infection of calves with a BVDV 2 strain of low virulence. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **15 (3)**, 221-232.

Liang X, Pyne C, Li Y, Babiuk LA, Kowalski J (1995). Delineation of the essential function of bovine herpesvirus 1 gD An indication for the modulatory role of gD in virus entry. *Virol.*, **207**, 429-441.

Liess B, Frey HR, Orban S, Trautwein G (1987). Impact of intrauterine bovine viral diarrhoea (BVD) virus infection in cattle. *Ankara Üni. Vet. Fak. Derg.*, **34(3)**, 555-561.

Lindberg AL, Alenius S (1999). Principles for eradication of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) infections in cattle populations, *Veterinary Microbiology*, **64**, 197-222.

Løken T (1995). Ruminant pestivirus infections in animals other than cattle and sheep. *Vet Clin North Am Food Anim. Pract.*, **11**, 597-614.

Ludwig H (1983). *The Herpesviruses*. Vol.2. (Ed. B. Roizman) Plenum Press. New York. p: 135- 214.

Maclachlan NJ, Dubovi EJ (2017). *Fenner's Veterinary Virology*, 5th edition, Academic Press, ABD, p : 190-216, 327-356, 525-545.

Marshall DJ, Moxley RA, Kelling CL (1996). Distribution of virus and viral antigen in specific pathogen-free calves following inoculation with noncytopathic bovine viral diarrhea virus. *Veterinary Pathology*, **33 (3)**, 311-318.

Martin WB (1983). *Diseases of Sheep*. Blackwell Scientific Publications, p: 9-10.

Maya L, Puentes R, Reolón E, Acuña P, Riet F, Rivero R, Colina R (2016). Uruguay'da sığır viral diyare virüsünün moleküler çeşitliliği. *Viroloji Arşivleri*, **161 (3)**, 529-535.

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

Milli ÜH, Hazıroğlu R (2000). *Veteriner Patoloji*, Cilt 1, 2.Baskı, Ankara: Özkan Matbaacılık, s: 15-18.

Montgomery D (2009). *Bovine Respiratory Disease & Diagnostic Veterinary Medicine (Managing Respiratory Diseases in the Herd)*. The Range Beef Cow Symposium XXI, Casper, p :1.

Morein B, Helenius A, Simons K, Pettersson R, Kaariainen L, Schirmacher V (1978). Effective subunit vaccines against an enveloped animal virus. *Nature*, **276**, 715-718.

Moreno-Lopez J (1990). *Acute Respiratory Disease in Cattle*. Editor: Dinter Z, Morein B. Virus Infections of Ruminants. Volume 3, Elsevier, Netherlands, p : 551-553.

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

Murphy FA, Gibbs EPJ, Hornizek MC et al (1999). *Veterinary Virology*, 3rd Edition, USA: Academic Press, p: 119-566.

Muylkens B, Meurens F, Schynts F (2006). Biological characterization of bovine herpesvirus 1 recombinants possessing the vaccine glycoprotein E negative phenotype. *Vet. Microbiol*, **137(3-4)**, 283-291.

- Muylkens B, Thiry J, Kirten P, Schynts F, Thiry E (2007).** Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. *Veterinary Research*, **38**, 181-209.
- Nandi S, Kumar M, Manohar M, Chauhan Rs (2009).** Bovine herpes virus infections in cattle. *Animal Health Research Reviews*, **10**, 85-98.
- Niemi SM, Evermann JF, Huffman EM, Kirk JH (1982).** Border disease virus isolation from postpartum ewes. *Am J Vet Res.*, **43**(1), 86-8.
- Nyaga PN, McKercher DG (1980).** Pathogenesis of bovine herpesvirus-1 (BHV-1) infections: interactions of the virus with peripheral bovine blood cellular components. *Comp. Immunol. Microb.*, **2**, 587-602.
- Odeón AC, Kelling CL, Marshall DJ, Estela ES, Dubovi EJ, Donis RO (1999).** Experimental infection of calves with bovine viral diarrhea virus genotype II (NY-93). *J Vet Diagn Invest.*, **11**(3), 221-8.
- Oğuzoğlu TC, Muz D, Yılmaz V, Alkan F, Akça Y, Burgu İ (2010).** Molecular characterization of bovine virus diarrhea viruses species 2 (BVDV-2) from cattle in Turkey. *Tropical Animal Health and Production*, **42** (6), 1175-1180.
- Ohman HB (1984).** An oculo-cerebellar syndrome caused by congenital bovine viral diarrhoea virus-infection. *Acta Veterinaria Scandinavica*, **25**, 36-49.
- Okur Gumusova S, Yazici Z, Albayrak H, Cakiroglu D (2007).** Seroprevalence of bovine viral respiratory diseases. *Acta Vet Beograd*, **57**, 11-16.
- Olafson P, Mc Callum AD, Fox FX (1946).** An apparently new transmissible disease of cattle. *Cornell Vet.*, **36**, 205-213.
- Osiowy C (1998).** Direct detection of respiratory virus, parainfluenza virus and adenovirus in clinical respiratory specimens by a multiplex reverse transcription – PCR assay. *J Clin Microbiol*, **36**(11), 3149-3154.
- Öner EB, Yeşilbağ K (2018).** Besi sığırlarında solunum sistemi virüslerinin seroprevalansı ve persiste BVD virüs enfeksiyonu tespiti. *Ankara Üni. Vet. Fak. Derg.*, **65**, 1–7.

Özdarendeli A, Bolat Y, Bulut H, Doymaz MZ (1997). Sığırlarda Anti-Parainfluenza 3 Virus antikorlarının belirlenmesinde enzime bağlı immunosorbent testi (ELISA)'nın geliştirilmesi ve kullanımı. *Fırat Üni. Sağ. Bil. Derg.*, **11(2)**, 27782.

Öztürk F, Toker A, Yavru S, Gökçay Y (1988). Konya Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsü Sığırlarında Parainfluenza-3 (BPIV-3) Virusuna karşı nötralizan antikor dağılımları ve antikor titreleri üzerinde araştırmalar. *Selçuk Üni. Vet. Fak. Derg.*, **4(1)**, 183-88.

Öztürk F, Yavru S (1988). Konya Bölgesi Sığırlarında Parainfluenza Virus-3 (PIV-3) Enfeksiyonu üzerinde serolojik araştırmalar. *Selçuk Üni. Vet. Fak. Derg.*, **4(1)**, 13541.

Passler T, Walz Ph (2010). Bovine viral diarrhea virus infections in heterologous species. *Animal Health Research Reviews*, **11 (2)**, 191-205.

Patel JR, Didlick S, Quanton J (2005). Variation in immunogenicity of ruminant pestiviruses as determined by the neutralisation assay, *The Vet. J.*, **169**, 468–472.

Patel JR, Didlick SA (2004). Evaluation of efficacy of an inactivated vaccine against bovine respiratory syncytial virus in calves with maternal antibodies. *American Journal of Veterinary Research*, **65**, 417-421.

Pellerin C, Van Den Hurk J, Lecomte J, Tijssen P (1994.) Identification of a new group of bovine viral diarrhea virus strains associated with severe outbreaks and high mortalities. *Virology*, **203(2)**, 260–268.

Pennathur S, Haller A, MacPhail M, Rizzi T, Kaderi S, Fernandes F, Bicha L, Schickli JH, Tang RS, Chen W, Nguyen N, Mathie S, Mehta H, Coelingh KL (2003). Evaluation of attenuation, immunogenicity and efficacy of a bovine parainfluenza virus type 3 (PIV-3) vaccine and a recombinant chimeric bovine/human PIV-3 vaccine vector in rhesus monkeys. *J. Gen. Virol.*, **84 (12)**, 3253-3261.

Perler L, Schweizer M, Jungi TW, Peterhans E (2000). Bovine viral diarrhoea virus and bovine herpesvirus-1 prime uninfected macrophages for

lipopolysaccharide-triggered apoptosis by interferon-dependent and -independent pathways. *Journal of General Virology*, **81**, 881-887.

Pospíšil Z, Mensík J, Valíček L (1978). Isolation and identification of a bovine respiratory syncytial virus in Czechoslovakia. *Acta Veterinaria Brno*, **47**, 79-86.

Pulat, H. (1992). *Koyunlarda respiratory syncytial virus izolasyonu ve Seroepidemiolojisi*. Doktora Tezi. Ankara Üni. Sağ. Bil. Enst., Ankara.

Radostits OM, Blood DC, Gay CC (1994). *Veterinary Medicine, A Textbook Of the Diseases Of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses*. Eighth Edition, London: Bailliere Tindall.

Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW (2000). *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses*, 9th edition, Philadelphia, USA: W.B. Saunders Company Ltd.

Ramsey FK, Chivers WH (1953). Mucosal disease of cattle. *North American Veterinarian*, **34**, 629-633.

Range H (2005). The biology of bovine herpesvirus 1. The Australian Government, Department of health and ageing Office of the gene technology regulator. (<http://www.ogtr.gov.au/.../biologyofbovineherpesvirus>. Erişim tarihi: 01.06.2015).

Reisinger RC, Heddleston KL, Manthei CA (1959). A myxovirus (SF-4) associated with shipping fever of cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **135(3)**, 147-152.

Ridpath JF (2005). *Classification and molecular biology*. Editors: Goyal SM, Ridpath JA, Bovine Viral Diarrhea Virus: Diagnosis, Management and Control, Blackwell Publishing, Ames, IA, p: 65-89.

Ridpath JF (2010). Bovine viral diarrhea virus: global status. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, **26 (1)**, 105-21.

Ridpath JF, Bolin SR, Dubovi EJ (1994). Segregation of bovine viral diarrhea virus into genotypes. *Virology*, **205**, 66-74.

Ridpath JF, Fulton RW, Kirkland PD, Neil JD (2010). Prevalence and antigenic differences observed between bovine viral diarrhea virus subgenotypes isolated from

cattle in Australia and feedlots in the southwestern United States. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **22**, 184–191.

Ridpath JF, Neill JD, Frey M, Landgraf JG (2000). Phylogenetic, antigenic and clinical characterization of type 2 BVDV from North America, *Veterinary Microbiology*, **77**, 145-155.

Rock DL, Hagemoser WA, Osorio FA, Reed DE (1986). Detection of bovine herpesvirus type 1 RNA in trigeminal ganglia of latently infected rabbits by in situ hybridization. *Journal of General Virology*, **67**, 2515-2520.

Roeder PL, Harkness JW (1986). BVD virus infection: Prospects of control. *Vet Rec.*, **118**, 44-48.

Roizman B, Desroisiers RC, Fleckenstein B, Lopez C, Minson AC, Studdert MJ (1992). The family herpesviridae: an update. *Archives of Virology*, **123**, 425-449.

Rolle M, Mayr A (1978). *Microbiologie, Infektions-und Seuchenlehre*. 4. Aufl., Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, p: 3, 456-457.

Ronald GM, Glynn HF (1971). Relationship of Serum and Nasal Secretion-Neutralizing Antibodies in Protection of Calves Exposed to Parainfluenza-3 Virus. *Am.J.Vet.Res.*, **32(11)**, 1699-1706.

Rosenquist BD (1974). Isolation of respiratory syncytial virus from calves with acute respiratory disease. *The Journal of Infectious Diseases*, **130**, 177-182.

Rosner SF (1968). IBR: Clinical Review, Immunity and Control. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **153(12)**, 1631–1638.

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

Rumenapf T, Unger G, Strauss JH, Thiel HJ (1993). Processing of the envelope glycoproteins of pestiviruses. *J. Virol.*, **67 (6)**, 3288– 3294.

Rydbeck R, Löve A, Örvell C, Norrby E (1987). Antigenic analysis of human and bovine Parainfluenza Virus Type 3 Strains with monoclonal antibodies. *J Gen Virol.*, **68**, 2153-160.

Sacco RE, McGill JL, Pillatzki AE, Palmer MV, Ackermann MR (2014). Respiratory Syncytial Virus Infection in Cattle. *Veterinary Pathology*, **51(2)**, 427-436.

Sacco RE, Nonnecke BJ, Palmer MV, Waters WR, Lippolis JD, Reinhardt TA (2012). Differential expression of cytokines in response to respiratory syncytial virus infection of calves with high or low circulating 25-Hydroxyvitamin D3. *PloS one*, **7**, 33074.

Saeed IK, Ali YH, Taha KM, Mohammed NE, Nouri YM, Mohammed BA, Mohammed OI, Elmagbool SB, Elghazali F (2015). First report of Bovine Viral Diarrhea Virus antigen from pneumonic cattle in Sudan. *J Adv Vet Anim Res.* **2(2)**, 153.

Saeed IK, Ali YH, AbdulRahman MB, Mohammed ZA, Osman HM, Taha KM, Musa MZ, Khalafalla AI (2015). Mixed infection of peste des petits ruminants virus (PPRV) and other respiratory viruses in dromedary camels in Sudan, an abattoir study. *Tropical Animal Health and Production*, **47**, 995-998.

Safarpour Dehkordi F (2011). Sığır viral diyare virüsünün İran'da Bovine, Ovine, Caprine, Buffalo ve Camel abortlu fetüslerde antijen yakalama ELISA ve RT-PCR testinin değerlendirilmesi ile prevalans çalışması. *AMB Açıklama*, **1**, 32.

Salyer GB, Galyean ML, Defoor PJ, Nunnery GA, Parsons CH, Rivera JD (2004). Effects of copper and zinc source on performance and humoral immune response of newly received, lightweight beef heifers. *J Anim Sci.*, **82**, 2467-2473.

Sandvik T (1999). Laboratory diagnostic investigations for bovine viral diarrhoea virus infections in cattle. *Veterinary Microbiology*, **64(2-3)**, 123-134.

Sandvik T (2005). Selection and use of laboratory diagnostic assays in BVD control programmes, *Preventive Veterinary Medicine*, **72**, 3-16.

Sarkkinen HK, Halonen PE, Salmi AA (1981). Type-specific detection of Parainfluenza Viruses by Enzyme-Immunoassay and Radioimmunoassay in nasopharyngeal specimens of patients with acute respiratory disease. *J. Gen. Virol.*, **56**, 4957.

Sarrazin S, Veldhuis A , Méroc E, Vangeel I, Laureyns J, Dewulf J, Caij Ab, Piepers S, Hooyberghs J, Ribbens S, Van Der Stede Y (2013). Serological and virological BVDV prevalence and risk factor analysis for herds to be BVDV seropositive in Belgian cattle herds. *Preventive Veterinary Medicine*, **108(1)**, 28–37.

Schweizer M, Peterhans E (1999). Oxidative stress in cells infected with bovine viral diarrhoea virus: a crucial step in the induction of apoptosis, *Journal of General Virology*, **80(5)**, 1147-1155.

Schweizer M, Peterhans E (2001). Noncytopathic bovine viral diarrhea virus inhibits double-stranded RNA-induced apoptosis and interferon synthesis, *Journal of Virology*, **75**, 4692-4698.

Schwyzer M, Ackermann M (1996). Molecular Virology of Ruminant Herpesviruses. *Vet. Microbiol.*, **53(1-2)**, 17-29.

Scott FMM (1989). *Bovine herpesvirus 2 infection*. In: Cl. Wittmann (Editor), *Herpesvirus Diseases of Cattle, Horses, and Pigs*. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers, p: 73-95.

Seleim RS (2005). Major Pathogenic Components of *Pasteurella multocida* and Mannheimia(Pasteurella) haemolytica isolated from animal origin. <http://www.priory.com/vet/pasteurella.htm>. (Erişim tarihi: 18.10.2006).

Sharp JM(1990). *Parainfluenza-3 Virus in sheep*. *Virus Infections of Ruminants*, p: 335-339.

Singh R, Verma AK, Sharma B, Yadav SK (2013). Detection of Bovine Herpesvirus-1 (BHV-1) Infection in Cattle by Antigen Detection ELISA and Multiplex PCR. *Adv. Anim. Vet. Sci*, **1**, 12-16.

Smith B (1996). *Bovine Virus Diarrhea;Mucosal Disease: Large Animal Internal Medicine*. Mosby Publications, p: 806-814.

Smith RA (2000). Effects of feedlot disease on economics, production and carcass value. *Bovine Practitioner*, **33**, 125-128.

Stahl K (2006), *Bovine Viral Diarrhoea Virus and Other Reproductive Pathogens-Epidemiological Studies in Peruvian Cattle*, Doctoral thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Swedish.

Stevenson RG, Hore DE (1970). Comparative pathology of lambs and calves infected with Parainfluenza Virus Type 3. *J Comp Path.*, **80**, 613-618.

Stewart RS., Gershwin LJ (1989). Role of IgE in the pathogenesis of bovine respiratory syncytial virus in sequential infections in vaccinated and nonvaccinated calves. *Am. J. Vet. Res.*, **50**, 349-355.

Stott EJ, Taylor G (1985). Respiratory Syncytial Virus. *Arch Virol*, **84**, 1-52.

Straub OC (1969). Die ubertragung viraler antikörper durch das kolostrum. *Tierärztliche Umschau*, **24**, 571–573.

Straub OC (1990). Bovine Rhinotracheitis Virus. *Virus Infection of Ruminants. Amsterdam ets. Elsevier. sci. Publ*, **9**, 71.

Straub OC, Bengeldorff HJ, Wizigmann G (1990). Untersuchung zum nachweis des bovinen herpesvirus type 1 (BHV1) mittels intrakutanest. II. Mitteilung: Experimentelle Untersuchungen. *Journal of Veterinary Medicine B*, **37**, 35–46

Studdert MJ (2010). *Bovine herpesviruses*. Editors: Mahy BWJ, Van Regenmortel MHV, Desk Encyclopedia of Animal and Bacterial Virology. Oxford: Academic Press, p: 65-71.

Taulescu M, Tabaran F, Gal A, Bolfa P, Cuc C, Nagy A, Borza G, Catoi C (2011). Bovine viral diarrhea (BVD) in a european bison (*Bison Bonasus*) – anatomopathological findings and diagnosis. *Veterinary Medicine*, **68(1)**, 402.

Taylor RE, Seal BS, St. Jear S (1982). Isolation of infectious bovine rhinotracheitis virus from the soft-shelled tick, *Ornithodoros coriaceus*. *Science*, **216**, 300-301.

Thanthrige-Don N, Lung O, Furukawa-Stoffer T, Buchanan C, Joseph T, Godson DL, Gilleard J, Alexander T, Ambagala (2018). A novel multiplex PCR-

electronic microarray assay for rapid and simultaneous detection of bovine respiratory and enteric pathogens. *Journal of Virological Methods*, **261**, 51-62.

Thonney ML, Smith MC, Mateescu RG, Heuer C (2008). Vaccination of ewes and lambs against Parainfluenza 3 to prevent lamb pneumonia. *Small Ruminant Research*, **74**, 30-36.

Thonur L, Maley M, Gilray J, Crook T, Laming, E, Turnbull D, Nath M, Willoughby K (2012). One-step multiplex real time RT-PCR for the detection of bovine respiratory syncytial virus, bovine herpesvirus 1 and bovine parainfluenza virus 3. *BMC Veterinary Research*, **8(1)**, 37.

Thorsen J, Sanderson R, Bittle J (1969). Bovine Para-influenza 3 vaccine studies. *Can. J. Comp. Med.*, **33(2)**, 105-107.

Tidona C, Darai G (Eds.) (2011). *The Springer index of viruses*. Springer Science & Business Media.

Timurkan MO, Sait A, Aydın H (2016). *Solunum sistemi enfeksiyonlarına sebep olan önemli viral etkenlerin (Bovine Parainfluenza Virus - 3 (BPIV3) ve Bovine Respiratory Syncytial Virus (BRSV) araştırılması: Moleküler karakterizasyon çalışması*. XII. Ulusal Veteriner Hekimleri Mikrobiyoloji Kongresi, Nevşehir, s: 39-40.

Tiwari K, Cornish C, Gamble B, Thomas D, Sharma RN (2016). Seroprevalence of Bovine Parainfluenza Virus Type 3 (bBPIV-3V) in Ruminants from Grenada. *Open Journal of Veterinary Medicine*, **6**, 23-27.

Toker EB (2019). Klinik ve Nekropsi Örneklerinde Sığır Solunum Sistemi Viruslarının Moleküler Teşhisi. Doktora tezi. Bursa Uludağ Üni. Sağ. Bil. Enst., Türkiye.

Traven M, Alenius S, Fossum C, Larsson B (1991). Primary bovine viral diarrhoea virus infection in calves following direct contact with a persistently viraemic calf. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin B*, **38 (6)**, 453-62.

Tremay R (1996). Transmission of bovine viral diarrhea virus. *Veterinary Medicine*, 858-866.

Trudel M, Nadon F, Simard C, Belanger F, Alain R, Seguin C, Lussier G (1989). Comparison of caprine, human and bovine strains of respiratory syncytial virus. *Archives of Virology*, **107**, 141-149.

Tsai KS, Thomson RG (1975). Bovine parainfluenza type 3 virus infection: ultrastructural aspects of viral pathogenesis in the bovine respiratory tract. *Infect. Immun*, **11(4)**, 783-803.

Tuncer P (2013). Sığır sürülerinde solunum sistemi viruslarının enfeksiyon dinamiğinin serolojik takibi ve klinik olgulardan virus tespiti. Doktora tezi. Uludağ Üni. Sağ. Bil. Enst., Bursa.

Tuncer-Göktuna P, Yeşilbağ K (2017). Evaluation of diagnostic methods for the detection of pestiviruses in clinical samples. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Science*, **41**, 175-179.

TÜİK (2021). (Erişim Adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Animal-Production-Statistics-December-2020-37207>; Erişim Tarihi: 25.08.2021)

Urban-Chmiel R, Grooms DL (2012). Prevention and control of bovine respiratory disease. *Journal of Livestock Science*, **3(3)**, 27–36.

Urban-Chmiel R, Wernicki A, Majer-Dziedzic B, Gnat S, Puchalski A, Dec M (2014). Use of different cell lines for in vitro cultures of bovine respiratory syncytial virus. *Journal of Virological Methods*, **204**, 62-64.

Valarcher JF, Hagglund S (2006). *Viral Respiratory Infections in Cattle*. XXIV. World Buiatrics Congress, France, p: 1-14

Valarcher JF, Schelcher F, Bourhy H (2000). Evolution of bovine respiratory syncytial virus. *Journal of Virology*, **74(22)**, 10714–10728.

Valarcher JF, Taylor G (2006). Bovine respiratory syncytial virus infection. *Veterinary Research, BioMed Central*, **38(2)**, 153-180.

Valarcher JF, Taylor G (2007). Bovine Respiratory Syncytial Virus Infection. *Vet Res*, **38**, 153-180.

Van Oirschot JT (1996). Advances in the development and evaluation of bovine herpesvirus 1 vaccines. *Vet. Microbiol.* **53**, 43-54.

Van Roose G, Nauwynck H, Van Soom A, Van Op Den Bosch E, De Kruif A (1998). Replication of cytopathic and noncytopathic bovine viral diarrhoea virus in zona-free and zona-intact in vitro-produced bovine embryos and the effect on embryo quality. *Biology of Reproduction*, **58** (3), 857-866.

Van Schaik G, Shoukri M, Martin SW, Schukken YH, Nielen M, Hage JJ, Dijkhuizen AA (1999). Modeling the effect of an outbreak of bovine herpesvirus type 1 on herd-level milk production of Dutch dairy farms, *J. Dairy Sci.*, **82**, 944–952.

Van Vuuren M (2004). *Bovine respiratory syncytial virus* infection. Infectious Diseases of Livestock. Oxford University Press, Cape Town, p: 677-680.

Vangeel I, Ioannou F, Riegler L, Salt JS, Harmeyer SS (2009). Efficacy of an intranasal modified live bovine respiratory syncytial virus and temperature-sensitive parainfluenza type 3 virus vaccine in 3-week-old calves experimentally challenged with PI3V. *Vet. J.* **179**(1), 101-108.

Viuff B, Uttenhal A, Tegtmeier C, Alexandersen S (1996). Sites of replication of bovine respiratory syncytial virus in naturally infected calves as determined by in situ hybridization. *Veterinary Pathology*, **33**, 383-390.

Wathes CM, Jones CD, Webster AJF (1983). Ventilation, air hygiene and animal health. *Vet. Rec.* **113**(24), 554-559.

Weiland E, Ahl R, Stark R, Weiland F, Thiel HJ (1992). A second envelope glycoprotein mediates neutralization of a pestivirus, hog cholera virus. *J. Virol.*, **66** (6), 3677–3682.

Wellemans G (1990). *Bovine respiratory syncytial virus*. Virus infections of ruminants, volume 3, Elsevier, Netherlands, p: 363-375.

Wen X, Sun J, Zhang Y, Cao S, Ran X, Ni H (2017). Identification and genetic characterization of bovine parainfluenza virus type 3 genotype c strain isolated from cattle in western China. *Turk J Vet Anim Sci*, **41**, 180-186.

Wentink GH, Van Oirschot JT, Verhoeff J (1993). Risk of infection with bovine herpesvirus 1 (BHV1): a review. *Veterinary Quarterly*, **15**, 30-33.

Wikse SE, Baker J (1996). *The Broncopneumonias (respiratory disease complex of cattle, sheep, and goats)*. In: Large Animal Internal Medicine, (Ed Bradford Smith), 2nd edition, Mosby, London, p: 632-650.

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

Woods GT (1968). The Natural History of Bovine of Bovine Myxovirus Parainfluenza 3. *Amer. J. Vet. Med. Ass.*, **152**, 771-777.

Wyler R, Engels M, Schwyzer M (1989). Infectious Bovine Rhinotracheitis / Vulvovaginitis. *Advances in Virology*, 1-72.

Yamane D, Nagai M, Ogawa Y, Tohya Y, Akashi H (2005). Enhancement of apoptosis via an extrinsic factor, TNF- α , in cells infected with cytopathic bovine viral diarrhoea virus. *Microbes and Infection*, **7**, 1482-1491.

Yates WD (1982). A review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia, and viral-bacterial synergism in respiratory disease of cattle. *Can J Comp Med*, **46(3)**, 225-263.

Yavru S, Şimşek A, Yapıcı O, Kale M (2005). Serological evaluation of viral infections in bovine respiratory tract. *Acta Veterinaria Belgrade*, **55**, 219-226.

Yazıcı Z, Gumusova S, Tamer C, Cagırgan AA, Akman A, Ozan E, Albayrak, H (2017). Molecular identification and phylogenetic analysis of non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus isolate obtained from a local respiratory outbreak in Northern Turkey. *Medycyna Weterynaryjna*, **73(05)**.

Yazıcı Z, Ozan E, Tamer C, Muftuoğlu B, Barry G, Kurucay HN, Albayrak H (2020). Circulation of indigenous bovine respiratory syncytial virus strains in Turkish cattle: the first isolation and molecular characterization. *Animals*, **10(9)**, 1700.

Yener Z, Sağlam YS, Timurkaan Netal (2005). Immunohistochemical detection of parainfluenza type 3 virus antigens in paraffin sections of pneumonic caprine lungs. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.*, **52(6)**, 268–271.

Yeşilbağ K, Förster C, Özyiğit MO, Alpay G, Tuncer P, Thiel HJ, König M (2014). Characterisation of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) isolates from an outbreak with haemorrhagic enteritis and severe pneumonia. *Veterinary Microbiology*, **169**, 42-49.

Yeşilbağ K, Güngör B (2008). Seroprevalence of bovine respiratory viruses in North-Western Turkey. *Tropical Animal Health and Production*, **40**, 55-60.

Yeşilbağ K (2010). Genel Viroloji, Medipres, Malatya, s: 63-69.

Yeşilbağ K (2017). Genel Viroloji, Genişletilmiş 2. Baskı, Medyay Kitabevi, Bursa, s: 61-104.

Yeşilbağ K, Alpay G, Becher P (2017). Variability and global distribution of subgenotypes of bovine viral diarrhea virus. *Viruses*, **9(6)**, 128.

Yeşilbağ K, Förster C, Bank-Wolf B, Yılmaz Z, Alkan F, Ozkul A, Burgu I, Cedillo RS, Thiel HJ, König M (2008). Genetic heterogeneity of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) isolates from Turkey: Identification of a new subgroup in BVDV-1. *Veterinary Microbiology*, **130**, 258-267.

Yıldırım Y, Burgu İ (2005). Kuzeydoğu Anadolu bölgesindeki sığırlarda mavidil (BT), IBR, PI-3, EBL ve BVD enfeksiyonlarının seroprevalansı. *Ankara Üni. Vet. Fak. Derg.*, **52(2)**, 113-120.

Yıldırım Y, Yılmaz V, Faraji Majarashin AR (2009). Seroprevalance of viral respiratory system infections in cattle in the border provinces of North-East Turkey. *Kafkas Uni. Vet. Fak. Derg.*, **15**, 601-606.

Yılmaz H, Altan E, Rıdpath J, Turan N (2012). Genetic diversity and frequency of bovine viral diarrhea virus (BVDV) detected in cattle in Turkey. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, **35**, 411–416.

Yüzbaşıgil AF (2010). *Kuzu pnömonilerinde patolojik ve bakteriyolojik incelemeler ile parainfluenza 3 (BPIV-3) virusunun etiyolojideki rolü.* Doktora tezi, Selçuk Üni. Sağ. Bil. Enst., Konya.

