

VİROLOJİ-II

DERS NOTLARI

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

2017 – ŞANLIURFA

[Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı]

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
RNA VİRUSLARI VE NEDEN OLDUKLARI HASTALIKLAR	3
1. <i>Picornaviridae</i>	5
2. <i>Flaviviridae</i>	13
3. <i>Rhabdoviridae</i>	23
4. <i>Paramyxoviridae</i>	33
5. <i>Orthomyxoviridae</i>	47
6. <i>Reoviridae</i>	53
7. <i>Bunyaviridae</i>	63
8. <i>Retroviridae</i>	69
9. <i>Coronaviridae</i>	83
10. <i>Caliciviridae</i>	89
11. <i>Arteriviridae</i>	91
12. <i>Bornaviridae</i>	95
DNA VİRUSLARI VE NEDEN OLDUKLARI HASTALIKLAR	99
13. <i>Papillomaviridae</i>	101
14. <i>Herpesviridae</i>	105
15. <i>Adenoviridae</i>	125
16. <i>Parvoviridae</i>	133
17. <i>Poxviridae</i>	141
PRİONLAR VE NEDEN OLDUKLARI HASTALIKLAR	153
18. Prionlar	155
YARARLANILAN KAYNAKLAR	161

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

RNA VİRUSLARI VE NEDEN OLDUKLARI HASTALIKLAR

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

1. *Picornaviridae*

Picornaviridae ailesinin genel özellikleri

Pico= küçük anlamına gelmektedir. Picornaviruslar zarfsız ve kübik simetrik virüslerdir. En küçük yapıya sahip virüsler arasında yer alırlar ve virion çapları yaklaşık 25-30 nm'dir. Viral genom tek iplikçikli pozitif anlamlı ve lineer yapıda bir RNA'dan oluşmaktadır. Viral RNA 5' ucunda kovalent olarak bağlanmış bir protein (VPg) taşımaktadır. Picornavirusların replikasyonu konakçı hücrenin sitoplazmasında gerçekleşir. Hücrelerde CPE oluşturur ve konak hücrenin yıkılması ile virüs dışarı saçılır. Picornaviruslar horizontal olarak bulaşır. Bu ailede insan ve hayvanlarda enfeksiyon oluşturan yaklaşık 20 genus bulunmaktadır. Bu genuslar arasında genetik farklılık ve pH duyarlılık farkları vardır. Bu nedenle dezenfektanlara duyarlılıkları değişkenlik gösterir.

ŞAP HASTALIĞI (Foot and Mouth Disease)

Şap hastalığı (Foot mouth disease- FMD) sığır, koyun, keçi, domuz ve yabani ruminantların sikluslu akut, ateşli ve çok bulaşıcı viral bir hastalıktır. Enfekte hayvanlarla temas eden insanların nadir olarak ellerinde, ağız ve yüz bölgesinde karakteristik lezyonlar oluşabilir. Hastalık ülkemizde halk arasında "tabak hastalığı" adıyla bilinmektedir. Şap hastalığı ilk kez 1546 yılında İtalya'da tanımlanmıştır. 1898 yılında Loeffler ve Frosch isimli araştırmacılar tarafından hastalık etkeninin filtrelerden geçtiği gösterilmiş ve viral nedenli ilk hastalık olarak şap hastalığı kayda geçmiştir. Şap hastalığı verim düşüklüğü, özellikle genç hayvanlarda ölüm ve süt veriminde azalmalara neden olduğu için ekonomik açıdan büyük önemi olan bir hastalıktır. Dünyada geniş bir yayılma alanına sahip olan şap hastalığı Avustralya, Kuzey Amerika ve Yeni Zelanda dışında bütün ülkelerde görülmektedir.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Picornaviridae* ailesinin *Aphtovirus* generu içinde yer alan kübik simetrik yapıya ve zarfsız bir RNA virüsüdür. Zarfsız olduğundan yağ çözücülere (eter ve kloroform) karşı dayanıklıdır. *Picornaviridae* familyası genel özelliklerini taşır, ancak virion üzerinde 4 değil 3 tane kapsid proteini (VP1, VP2, VP3) vardır. Şap virüsü doğal şartlarda yüksek mutasyona sahiptir ve antijenik olarak birbirinden farklı 7 serotipi (O, A, C, Asia-1, SAT-1, SAT-2 ve SAT-3), çok sayıda alt tipi ve varyantı vardır. Serotipler aralarında karşılıklı bağışıklık oluşmamaktadır. Dünyanın farklı bölgelerindeki salgınlarda ülkelerin serotip haritaları oluşmuştur. O, A ve C serotipleri Güney Amerika, Avrupa, Afrika ve Asya'da, SAT-1, SAT-2 ve SAT-3 serotipleri Afrika'da, Asia-1 serotipi Asya kıtasındaki ülkelerde görülmektedir. Şap virüsü doğal şartlarda yüksek oranda mutasyona sahiptir. Hastalık salgınları farklı serotip veya alt tiplerin kombinasyonu şeklinde ortaya çıkabilir. Virüs pH 7-9 arasında canlılığını korurken, bunun dışındaki değerlerde (pH<7 ve pH>9) hızla inaktive olur. Normal çevre ısısında virüs en az 20 gün, yapağında 14 gün, sığır derisinde 4-6 hafta, kontamine ayakkabılarda 14 hafta, saman ve yemde 15 hafta, kuru

hayvan gübresinde 14 gün (kışın 28 gün), süt tozunda 1 yıl, tereyağında 15 gün aktivitesini korurken, 50°C'nin üzerinde süratle inaktive olur. Kesilen hasta hayvanların kaslarında ve organlarında virus belirli pH değerinin altına düşünceye kadar aktivitesini korur. Lenf bezleri, omurilik, yağ ve kanda asitleşme olmadığı için bu dokularda aylarca enfeksiyöz kalır. Şap virusu, pH 7-9 değerleri arasında stabil olmakla beraber virusun en dayanıklı olduğu pH değerleri pH 7.2-7.6 arasındadır. Şap virusunun saha şartlarında inaktivasyonu için %4'lk sodyum karbonat ve %1'lik sodyum hidroksit kullanılabilir.

Şap hastalığı virusunun farklı hücre kültürleri ve deneme hayvanlarında üretilmesi mümkündür. Sığır ve koyun ftuslarından hazırlanan primer böbrek hücre kültürleri ile BHK-21 devamlı hücre hattıları en duyarlı olan hücre kültürleridir. Fazla miktarda virus elde etmek için BHK-21 süspanse hücre kültürü kullanılır. Virus sitoliz ile karakterize CPE oluşturarak rer. Kobaylar ile 3-5 günlük fare yavruları ideal deneme hayvanlarıdır. Deneysel enfeksiyonu takiben fare yavrularının arka bacaklarında felç oluşur ve 2-10 gün içinde ölürler. Ayrıca, fare yavruları virus izolasyonu, virus titrasyonu ve nötralizasyon testlerinde kullanılır. Kobaylar, patogenez denemelerinde ve teşhis için tip ve alt tiplere karşı spesifik immun serum hazırlanmasında yararlanılır.

Epidemiyoloji

Virus yüksek düzeyde bulaşıcı özelliğe sahiptir. Bu nedenle enfeksiyon korunma altına alınmamış hayvan poplasyonlarına hızla bulaşır. Virus nakli ve hastalığın yayılışı direkt ve indirekt yolla olabilir. Enfekte ve hasta hayvanların salya, vezikül kabuğu ve sıvısı, sütü, semeni, idrar ve dışkısı ile virus saçılabilir. İdrar ve gaitada virus bulunmasına rağmen epidemiyolojik değeri yoktur, çünkü bu materyallerde bulunan virus miktarı az olmaktadır. Virusun taşınmasında ahır, mera, hayvan pazarları ve nakil sırasında hayvan hareketleri önemli rol oynamaktadır. Yabani ruminantlar ise, hastalığın yayılışında düzensiz bir role sahiptirler. Ayrıca bulaşık yemler, nakil araçları, kuşlar ve sinekler de virusun taşınmasına yardımcı olurlar. Ahır personelinin kullandığı malzemeler, hayvansal ürünler ve mezbaha atıkları hastalığın başka yerlere taşınmasında rol oynayabilir. İnsanlar da hastalığın bir yerden başka bir yere naklinde rol oynarlar. Hasta hayvanların bulunduğu yerin havalandırılması bile aerojen yolla virusun naklini sağlayabilir. Şap virusu aerosol yolla rzgrın durumu, hava sıcaklığı ve nem oranına bağlı olarak oldukça uzaklara taşınabilmektedir.

Hastalığın yayılışında en önemli kaynak hasta hayvanlardır. Salya, inkubasyon süresi içinde ve klinik belirtilerin seyri sırasında enfeksiyözdür. Sığırlarda enfeksiyonu izleyen 9. saat içinde virus salya ile saçılmaya başlar. Süt genellikle hastalığın sonuna kadar bulaşıcıdır. Hastalıktan iyileşen hayvanlar farengeal bölgelerinde virusu uzun süre taşırlar (koyunlar 9 ay, sığırlar 3.5 yıl). Mezbahada kesilen hasta hayvanların tümünde ve mezbaha ürünlerinde virus bulunur. Enfekte hayvan etlerinin 24 saat süre ile n soğutmada tutulmalarından sonra da virus bulundukları 48 saat sonra ise virusa rastlanmadığı tespit edilmiştir. Hasta veya yorgun olarak kesilen hayvanların kaslarında etin asite dönüşümü oldukça yavaş meydana gelmektedir. Bu durum virusun kaslarda pH'a bağlı olan inaktivasyon süresini uzatmaktadır. Özellikle kemik iliği tehlike oluşurmaktadır. Klinik

olarak sağlıklı görülen hayvanların kesiminde virus kemik iliğinde konserve duruma geçer ve bunların ürünleri, örneğin kemik unu ile yayılabilir. Kesimi izleyen şok dondurmalarında virus vücut kaslarında aylarca kalır.

Şap hastalığı Afrika, Asya ve Güney Amerika'nın büyük bölümünde endemiktir. Hastalıktan ari olan Japonya, Güney Kore, İngiltere ve diğer Avrupa ülkelerinde 2000-2001 yılları arasında epidemilere neden olmuştur. Şap virusunun konakçı spektrumunun geniş olması, enfekte hayvanlarda yüksek düzeyde salınması, küçük dozlarda enfeksiyon oluşturabilme yeteneği, hızlı replikasyon sürecine sahip olması ve rüzgarla taşınma dahil birçok bulaşma modelleri ile yayılabilmesinden dolayı şap hastalığı kontrol ve eradikasyonu zor ve masraşı olan bir hastalıktır.

Patogenez ve Patoloji

Şap virusu öncelikle solunum yolu ile yayılmakta ve duyarlı hayvanlara respiratorik yoldan girmektedir. Hayvanlar inkübasyon dönemi ve enfeksiyonun klinik olarak seyrettiği dönemde virusu inhalasyon yolu ile sağlarlar. Virus ilk olarak faringeal bölgede replike olduktan sonra lenfatik sistem ve kan dolaşımı yoluyla bütün vücuda yayılır. Sindirim sistemi, meme bezleri, deri, tükrük bezleri, tiroid, adrenal bezler ve kas dokuları özellikle kalp kası virus çoğalma bölgeleridir. Yaklaşık üç gün süren bir viremi sonucunda virus özellikle deride, baş mukozasında, ayaklarda ve memede vezikül oluşumuna neden olur. Veziküllerin birleşmesi ile hastalığın karakteristik özelliğini oluşturan aft ve bullalar oluşur. Bunlar genellikle kabuklaşır ve kabuklar 24 saat sonra düşer. Kabukların ayrılmasından sonra kırmızı renkte ülserle açığa çıkar. Birkaç gün sonra lezyonları üzerinde nekrotik epitel parçaları meydana gelir. Özellikle ağız bölgesinde ve dil üzerinde hastalığa özgü granülasyon dokusu oluşur. Hastalığın perakut seyrinde genç hayvanların kalp kasında kaplan derisi görünümünde gri-sarı ve beyaz lekelerin oluşması otopside patognomoniktir. Canlı hayvanlarda dil, dişeti, ağız ve burun bölgesinde görülen veziküler lezyonlara ek olarak otopside rumende vezikül ve ülserler görülebilir. Histopatolojik olarak epidermis üzerindeki stratum spinosum tabakasındaki hücreler şişkindir ve balonumsu dejenerasyon görülür.

Duyarlı hayvanların faringeal bölgelerine karşı aşırı affinite gösteren virus bu bölgede barınarak persiste enfeksiyona yol açabilir. Virus aldıktan 4 hafta sonra sürekli ve aralıklı olarak şap virusu üreten ve saçan hayvanlar persiste enfekte veya taşıyıcı olarak kabul edilirler.

Kobaylarda özellikle patogenez denemeleri başarılı sonuç vermektedir. Arka ayak taban derisinde yapılan skarifikasyondan 24-48 saat sonra enfeksiyon yerinde primer aft şekillenir. Daha sonra viremi oluşur ve 14-52 saat içinde virus kanda tespit edilebilir. Enfeksiyonu izleyen 2-5. günlerde vücudun diğer bölgelerinde ve ağız mukozasında sekonder aftlar meydana gelir.

Klinik Bulgular

Hastalığın inkübasyon süresi 2-8 gün arasında değişmektedir. Sığırlarda ilk hastalık belirtisi yüksek ateştir. Sekonder aftların oluşumundan 1-2 gün sonra kaybolur ve hastalık

ateşsiz seyreder. Sekonder enfeksiyonların oluşması halinde ateş yeniden yükselir. Ateşli dönemde hayvanlarda iplik şeklinde salya akmaya başlar ve ağız mukozasında kızarıklık görülür. Daha sonra dudakların iç kısmında, diş etinde, üst çenenin dişsiz kısımlarında dilin arka kısmında ceviz veya yumurta büyüklüğünde kesecikler oluşur. Ayrıca, bu keseciklere ayakta, çatal arasında, meme ve meme başında da rastlanır. Kesecikler genellikle 24 saat içinde yırtılır. Ayak ve memelerdeki lezyonlar sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak apseleşebilir. Hastalığın iyi seyir şekillerinde iyileşme ağız mukozasında yaklaşık 10. günde, ayaklarda 30. günde meydana gelir. Şap çoğunlukla iyi seyirlidir fakat bazen kalp kasının dejenerasyonu durumunda 6 aylıktan büyük buzağular etkilenir ve prognoz kötüdür. Hastalanan gebe ineklerde yavru atma gözlenir. Ayrıca enfeksiyonu geçirenler uzun bir süre verimsiz olurlar.

Koyun ve keçilerde hastalık genellikle sığırlara nazaran daha hafif seyreder. Semptomlar ve lezyonlar sığırlardaki kadar şiddetli de olabilir. Enfekte sığırlar arasında tutulan koyunlarda başlangıçta çok hafif hastalık tablosu görülür. Lezyonların görülmesinden 12-24 saat önce ateş başlar ve bu 4 gün sürer. Ateş genellikle 40-41.7°C arasındadır. Bununla beraber iştahsızlık, halsizlik ve süt veriminde düşme görülür. Ağız lezyonları ile birlikte görülen klinik belirtiler fazla şiddetli olmaz. Bazen diş gıcırdatması ve fazla salya görülebilir. Akut olaylarda ayak lezyonlarına bağlı topallık görülür. Hayvanlar dizleri üzerinde yürürler. Tırnak düşmesi görülür. Komplikasyon olmazsa hastalık 15 gün içinde iyileşebilir. Sekonder etkenler devreye girmiş ise ölüme neden olan pneumoni, abortus, mastitis ve kalıcı topallık görülür. Kuzularda hastalığın seyri çok kısa ve öldürücüdür. Ölümden önce kuzularda belirgin kas zayıflığı ile kollaps durumu gözlenir. Ateş ve taşikardi belirgindir. Mortalite yüksektir. Keçilerdeki lezyonlar da koyunlarınkine benzer. Keçilerde ağız lezyonlarına koyunlara nazaran daha fazla rastlanır. Genellikle semptomlar topallık ve ataksidir. Ateş, burun akıntısı ve hafif salivasyon görülür.

Genç dana, kuzu ve oğlaklarda hastalığa bağlı olarak veziküller oluşmadan önce kalp kasında meydana gelen dejenerasyon ani ölümlere neden olabilir. Yaşlı hayvanlarda ölüm oranı çok düşüktür. Şap hastalığı zoonotik özellik taşımaktadır. Şap virusuna karşı insanların duyarlılığı az olduğu için, hastalık oldukça nadir görülmektedir. Hastalık genelde enfekte hayvanlarla direkt temas veya laboratuvar enfeksiyonları şeklinde meydana gelmektedir. İndirekt olarak virus kapsayan sütlerle de hastalık bulaşabilmektedir. İnsanların hastalığa yakalanabilmesi için ya virus miktarının çok fazla ya da etkenin virulensinin çok yüksek olması gerekir. Hastalık insandan insana taşınmamaktadır. İnsanlarda çok nadir olarak el ve ağızda lezyonlar oluşturabilir ancak prognoz iyidir.

Teşhis

Epidemiyolojik durum ve klinik bulgular şap hastalığından şüphelendirir. Kesin teşhis etken izolasyonu veya antikor tespiti ile yapılmaktadır. Akut olgularda vezikül sıvısı ve epitel yüksek konsantrasyonda şap virusu içerdiği için tanı materyali olarak kullanılır. Bu numuneler ağız, ayak veya başka bölgelerden alınmalı ve pH 7.4'lük gliserinli buffer solüsyonunda laboratuvara ulaştırılmalıdır. Epitel örneklerinin uygun olmadığı durumlarda kan ve akut olgularda salya tanı materyali olarak kullanılabilir. Probang yardımı ile özefagus ve farenksten sıvı alınabilir. Ölen hayvanlardan lenf yumruları, tiroid ve adrenal

bezleri, böbrek, dalak ve kalpten parçalar alınıp virus izolasyonu yapılabilir. Şap virusunun izolasyonu için en sık kullanılan hücre kültürleri primer hücre kültürleri ve BHK-21 devamlı hücre hatlarıdır. Şap hastalığının tanısı ve saha suşlarının tiplendirilmesinde önceleri kullanılan komplement fikzasyon testi yerine günümüzde daha hassas, daha spesifik ve daha çok örnek ile çalışma olanağı veren ELISA sistemleri kullanılmaktadır. Son yıllarda şap hastalığının tanısı için çeşitli PCR yöntemleri geliştirilmiştir.

Şap hastalığı serolojik olarak spesifik antikor yanıtının saptanması ile tanısı yapılabilir. Kan serumlarında şap hastalığı etkenine karşı oluşan antikorların tespit edilmesinde özellikle nötralizasyon testi ve ELISA kullanılmaktadır.

Şap hastalığının ayırıcı tanısında topallık, mukozal erozyonlar, salya, nazal akıntı ve meme lezyonlarına neden olan diğer hastalıklar gözönünde bulundurulmalıdır. Hastalık klinik olarak; mukozal lezyonlar açısından BVD, IBR, sığır vebası, mavi dil, malignant kataral fever ile meme lezyonları açısından ise çiçek grubu hastalıklar ve herpes mamillitis ile karışabilir.

Korunma ve Kontrol

Bağışıklıkta doğal kazanılan aktif ve pasif immunité söz konusudur. Doğal kazanılan aktif immunitéde enfeksiyon geçiren hayvanlar uzunca bir süre ikinci bir enfeksiyona karşı korunurlar. İmmunité tip spesifiktir ve hayvanlar yalnızca aynı tiple oluşacak yeni bir enfeksiyona karşı bağışıklırlar. Bağışıklığın süresi virus suşuna bağlı olduğu kadar, hayvanların immun durumlarına da bağımlılık gösterir. Enfeksiyondan sonraki 4-5. günlerde kanda nötralizan antikorlara rastlanır. Bu antikorlar hızla çoğalarak 2-3 hafta sonra en yüksek değere ulaşırlar. Doğal kazanılan bağışıklık 1 yıldan fazla devam eder. Ancak düşük düzeydedirler.

Doğal kazanılan pasif immunitéde, bağışıklık anneden yeni doğanlara nakledilir. Yeni doğanların kan serumlarında antikor seviyesi başlangıçta annenin antikor seviyesiyle eş değerlidir. İlk süt emmeden sonra yaklaşık 7 saat içinde yeni doğanların kanlarında nötralizan antikorlar saptanabilir. Bu antikorlar 24 saat sonra maksimum düzeye ulaşırlar ve 48 saat kadar bu seviyelerini korurlar. Yaklaşık 12 gün sonra antikor seviyesi yarıya düşer. Normal şartlarda süt emme yolu ile alınan antikorların ortalama etki süresi 16 hafta kadardır. Buzağılarda kazanılan pasif immunité, aktif immunitenin oluşumu ile gittikçe azalmaya başlar ve daha sonra kaybolur.

Şap hastalığının kontrolü, ülkenin hastalık kontrol politikaları ve epidemiyolojik durumuna bağlı olarak farklılık gösterir. Şap hastalığı birçok ülkede ihbari mecburi hastalıklar listesinde dir. Hastalığın kontrolü için uluslararası bir işbirliği gereklidir. Hastalıkla mücadelede asıl amaç bulaşmanın önlenmesidir. Bu amaç için 3 ana strateji uygulanmaktadır. Bunlar;

1. Kesim,
2. Karantina ve
3. Aşılama

Enfekte hayvanların kesilmesiyle virus çoğalması önlenmiş olur ve böylece bulaşma zinciri kırılır. Bu yöntem hastalık insidensinin düşük olduğu ülkelerde uygulanabilir. Hastalıkla mücadele yöntemlerinin başında karantina uygulamaları ve dezenfeksiyon gelmektedir. Hayvan hareketlerinin önlenmesi ile hastalığın bir bölgeden başka bir bölgeye yayılması engellenebilir. Bu arada taşıtlar, insanlar, et ve ürünleri ile de hastalığın yayılmamasına dikkat edilmelidir. Mücadelede en etkili yöntem aşılama uygulamasıdır. Şap aşılı inaktif aşı olarak monovalan, bivalan ve trivalan olarak hazırlanmaktadır. Aşılama takiben oluşan koruyucu bağışıklık, enfeksiyonu takiben oluşandan daha kısa sürelidir. Bu nedenle yılda iki veya daha fazla aşılama ihtiyacı vardır. Ülkemizde hastalıkla mücadele amacıyla aşılama ile beraber karantina uygulaması yapılmaktadır. Ruminantlarda ilk aşılama yaşı 4. aydır. Koyunlarda ilk bir yaşına kadar üç aşı olanların bir yıldan fazla korunduğu görülmüştür. İkinci yılda iki kez, üçüncü yıldan itibaren de bir kez aşılamanın yeterli olduğu tavsiye edilmektedir. Türkiye’de Tarım Gıda ve Hayvancılık Bakanlığına bağlı Ankara’daki Şap Enstitüsü bu konudaki yetkili başlıca kurumdur. Ülkemizde hastalığa karşı korunmak amacıyla Şap Enstitüsü tarafından O, A ve Asia 1 serotiplerine karşı üretilen aşılama ve ithal ticari aşılama kullanılmaktadır.

SİĞİRLARIN ENTEROVİRUS ENFEKSİYONU

Sığırlarda enteritise ve rhinitise neden olan viral hastalıklardandır. Virus hem hastalıklı hem de sağlıklı sığırlardan izole edilmiştir.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Hastalık etkeni *Picornaviridae* ailesinin *Enterovirus* generu içinde yer alan kübik simetrik yapıda ve zarfsız bir RNA viruslarıdır. Zarfsız olduğundan eter ve kloroform karşı dayanıklıdır. Picornavirusların genel özelliklerini taşırlar. Virus, sığır kaynaklı hücre kültürlerinde, kuzu böbrek, insan, maymun ve tavşan böbrek hücre kültürleri de virus üretilmesinde kullanılabilir. Etken hücre kültürlerinde CPE oluşturarak ürer. Ayrıca embriyonlu tavuk yumurtasında ve civciv embriyo fibroblast hücre kültürlerinde üretilir. Birçok dezenfektana özellikle de asit ve alkalilere dirençlidir.

Sığırların enterovirusları ilk defa ateşli sindirim ve solunum sistemi semptomları gösteren bir buzağıdan izole edilmiştir. Daha sonraları ise etken klinik olarak hasta veya klinik olarak sağlıklı hayvanların burun mukozalarından izole edilmiştir. Üç serotipi (tip 1-2-3) mevcuttur. Bu serotipler ile insanların enterovirus suşları arasında antijenik bir yakınlık tespit edilememiştir. Enfekte sığırlar virusu solunum-sindirim kanalı mukozaları ve burun akıntıları ile saçarlar. Direkt temas ile nakledilirler. Etkenin başlıca giriş yolu nazal-oral mukozalardır. Klinik semptom göstermeyen enfekte hayvanlar virus rezervuarı olarak kabul edilirler. Antikor taramaları enfeksiyonun geniş bir yayılımı olduğunu göstermektedir. Hastalık çoğunlukla genç sığırlarda görülür ve yılın her mevsimi ortaya çıkabilir. Hastalıklı ve sağlıklı sığırların pharyngeal swab ve dışkılarında virus tespit edilmiştir. Enfeksiyon enfekte hayvan ve hayvan ürünleriyle yayılır. Et ürünlerinin dondurulması ile virus uzun süre canlı kalır. Hastalığın yayılma hızı, insidensi ve neden olduğu ekonomik kayıpları

saptamak güçtür. Buna rağmen tüm dünyada yaygın oluşu ve virusun ishal, abortus ve solunum hastalıklarına neden oluşu açısından ekonomik öneme sahiptir.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Hastalık etkeni organizmaya nazal-oral girer. Virusun konakçıya ulaşmasında virusun çevre şartlarına dirençli yapısı önemlidir. Sindirim kanalı boyunca virusun etkilemeden geçişine izin verir. Gerek doğal ve gerekse deneysel enfeksiyonlarda 2-4 günlük bir inkubasyon süresinden sonra seröz bir burun akıntısı ortaya çıkar. Daha sonra ateş yükselmesi, iştahsızlık, ishal, öksürük, anoreksi ve dispne görülebilir. Deneysel enfeksiyonlardan sonra interstitial bir pneumoni gözlenir. Enteroviruslar diğer enfeksiyöz viral (rotavirus, coronavirus, parainfluenza-3 virus, respiratory syncytial virus ve pestivirus) ve bakteriyel (*Mannheimia hemolitica*, *Pasteurella multocida*, *Hemophilus somnus* ve *Escherichia coli*) etkenlerle beraber enteritis ve bronchopneumoniye neden olmaktadır. Buzağı ve sığırlarda subklinik enterovirus enfeksiyonları subklinik seyredir. Solunum ve sindirim kanalına olan affinitesi yanında bazı suşlar genital kanala ve embriyonal dokulara affinite gösterir. Sığır enteroviruslarının infertilite, abortus ve ölü doğumlara yolaçtığı da bildirilmiştir.

Teşhis

Sığırlarda enterovirus enfeksiyonlarının klinik olarak teşhisi mümkün değildir. Diğer enfeksiyöz hastalıklardan ayırt etmek yalnızca hasta hayvanlardan alınan çift serum numunesinde nötralizasyon testi ile mümkündür. Virus izolasyonu için, hastalığın akut döneminde alınan dışkı ve burun akıntısının sığır böbrek hücre kültüründe pasajlanması ile gerçekleştirilebilir. Sığır enterovirusları enfekte ve klinik olarak sağlıklı sığırların gaitalarından izole edilmiştir. Gaitadan izole edilen enterovirusların yanında akciğerlerden, burun akıntısından, spermadan, genital organlardan ve fötustan izole edilen enteroviruslar da mevcuttur.

Korunma ve Kontrol

Sığırlarda enterovirus enfeksiyonundan sonra nötralizan antikorlar oluşur. Nötralizan antikorlar kolostrum ile yeni doğanlara nakledilir. Sığır enteroviruslarında spesifik bir mücadele bugün için uygulanmamaktadır. Genel olarak mücadelede hijyen tedbirleri, dezenfeksiyon ve sekonder enfeksiyonlara karşı antibiyotik tedavisi gözönünde bulundurulmalıdır. Bunun dışında diğer enfeksiyöz hastalık etkenlerinin sekonder olarak bulaşmasına engel olunmalıdır.

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

2. *Flaviviridae*

Flaviviridae ailesinin genel özellikleri

Flavus= sarı anlamına gelmektedir. Flaviviruslar zarflı, küresel görünümlü ve 45-60 nm büyüklüğe sahip viruslardır. Kapsid kübik simetridir. Viral genom pozitif anlamı tek iplikçikli linear RNA yapısındadır. Çıplak (kapsitten arındırılmış) RNA enfeksiyöz özelliğe sahiptir. Viral genom yaklaşık 10 protein kodlamaktadır. Bu proteinler tek bir ORF (open reading frame=okunma bölgesi)'dan sentezlenen poliprotein transkripsiyon sonrasında enzimatik olarak parçalanmasıyla (post-transkripsiyonel ayrılma) ortaya çıkar. Virus çoğalması ve olgunlaşması hücre sitoplazmasında olur ve yeni nesil virionlar enfekte hücreden tomurcuklanma yoluyla saçılır. Viral zarf hücrenin endoplazmik retikulumundan köken alır. Bu ailede insan ve hayvanlarda enfeksiyon oluşturan 3 genus yer alır. *Flavivirus* genusundaki virusların önemli bir bölümü sokucu sinekler ve keneler aracılığı ile bulaşır. Bu genusta zoonotik karaktere sahip birçok virus türü bulunmaktadır. *Flavivirus* genusundaki bazı virusların biyolojik silah olarak kullanılma potansiyeli bulunması nedeniyle biyogüvenlik seviyesi 3 veya 4 (Biosafety Level: BSL-3 ve 4) olan laboratuvarlarda çalışılması gerekir. *Pestivirus* genusundaki viruslar hayvanlarda enfeksiyon oluşturur, vertikal veya horizontal olarak bulaşabilir. *Hepacivirus* genusunda yer alan hepatitis C virusu ise vücut sıvılarıyla, kanla ve cinsel yolla bulaşabilir. Bu ailedeki viruslar çevre şartlarına fazla dayanıklı değildir. Flaviviruslar çevre şartları ve dezenfektanların etkisiyle kolaylıkla inaktive olurlar.

SIĞIRLARIN VİRAL DİYARESİ (Bovine Viral Diarrhea)

Siğirlerin viral diyaresi (bovine viral diarrhoea- BVD) siğirlerle birlikte koyun ve keçilerin solunum sistemi, sindirim sistemi ve genital sistemini etkileyen akut seyirli veya persiste enfeksiyonlara neden olan bir viral enfeksiyondur. Hastalığa bağlı olarak uterus enfekte olan fetüsta doğum sonrası konjenital anomalilerin meydana geldiği görülür. İlk defa 1946 yılında ABD'nin New York eyaletinde siğirlerde yüksek ateş, süt veriminde azalma, diyare, depresyon ve gebe hayvanlarda abortlarla karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Hastalığın siğir yetiştiriciliği yapılan bütün ülkelerde yaygın olduğu bilinmektedir. Türkiye'de siğir ve koyunlarda hastalığın varlığı serolojik ve virolojik çalışmalarla ortaya konulmuştur.

Etiyoloji

Hastalık etkeni olan BVD virusu *Flaviviridae* ailesi içinde *Pestivirus* grubunda sınıflandırılan kübik simetrik yapıda, zarflı ve RNA genomuna sahip bir virustur. Antijenik olarak tek tiptir. Referenz suş NADL'dir. Koyunların border disease ve klasik domuz vebası ile yakın antijenik ilişki içerisindedir. Virus yağ eriticilerine ve yüksek sıcaklık değerlerine karşı duyarlıdır. Dış etkilere karşı dayanıksızdır. 37° C'de 46 saatte, 56° C'de 35 dakikada enfeksiyözitesini kaybeder. BVD virusunun hücre kültüründe sitopatolojik etki (CPE)

oluşturup oluşturmamasına göre ayrımı yapılan 2 biyotipi bulunmaktadır. Bunlar; *sitopatojen* (cp) ve *sitopatojen olmayan* (ncp) biyotiplerdir. Söz konusu biyotipler hastalığın patogenezinde önemli role sahiptir. Virusun ayrıca genetik özelliklerine göre ayrımı yapılan farklı iki genotipi (BVDV-1 ve BVDV-2)'de bulunmaktadır. Virusun üretilmesinde sığır ve koyunlardan köken alan primer ve MDBK gibi devamlı hücre kültürleri kullanılır. Virus üremesi; sitoplazmada vakuol oluşumu, granülasyon, çekirdek zarında hiperkromazi ve çekirdek piknozu şeklinde CPE ile karakterizedir. CPE oluşturmadan üreyen virus suşları; immunfloresans, immunperoksidaz ve homolog interferens fenomeni ile saptanabilir.

Epidemiyoloji

Enfeksiyon spektrumunda sığırların yanında koyunlar, keçiler, domuzlar ve yabani gevişgetirenler bulunur. Çoğu zaman koyun, keçi, domuz ve diğer enfekte hayvanlar sığır sürülerine enfeksiyonun bulaşmasına yardımcı olur. Bulaşma BVD ile persiste ya da geçici olarak enfekte hayvanlarla direkt veya indirekt temas sonucu meydana gelmektedir. Enfekte hayvanlara ait kan, burun akıntısı, tükürük, gözyaşı, semen, süt, gaita, idrar, uterus akıntıları, amniyotik sıvı ve yavru zarları ile virus saçılabilir. Hastalığın bulaşmasında indirekt olarak yem, içme suları, ahır personeli ve taşıt araçları rol oynar. Bu bağlamda suni tohumlama ve benzer uygulamalar ile iatrojenik bulaşmalar önemlidir. Gaita ile virus saçılışı aylarca devam eder. Özellikle herhangi bir klinik tablo oluşturmayan fakat devamlı viremi fazı geçiren hayvanların hastalığın yayılışında en büyük rolü oynadıkları saptanmıştır. Bu hayvanlara persiste enfekte hayvanlar denir. Hastalık için ana kaynak persiste enfekte (*immunotolere persiste enfekte*) sığırlardır. Bu sığırlar hayat boyu yüksek düzeyde virus saçarak sürüde hastalığın yayılmasını ve devamlılığını sağlarlar. Klinik olarak hastalık olguları daha çok 6 ay ile 2 yaş arasındaki sığırlarda görülür. Canlı vektörler ile hastalığın geçişi bilinmemektedir.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Virusun organizmaya girişi nazal-oral yoldadır. Virus, burun ve burun boşluğu epitellerinde, ağız boşluğu, larenks ve farenks epitellerinde çoğalır. Mukozalarda erozyonlar ve ülserler, ağız boşluğunda özellikle sert damakta, diş etlerinde, dilde ve en çok da gırtlakta erozyonlar meydana gelir. Histopatolojik olarak epitel hücre nekrozlarına ve yangı hücrelerine rastlanır. Lökositler ve reticuloendothelial sistem hücrelerinde virusun çoğalması ve viremi paralel seyirlidir. Virus tüm vücuda yayılır ve özellikle gebe hayvanlarda plasentayı geçerek fötüsü enfekte eder. BVD virus tarafından oluşan enfeksiyonların patogenezi birtakım koşullar tarafından yönlendirilir. Klinik belirtiler sığırlarda yaşa ve gebeliğe göre değişiklik gösterir. Buna göre;

I- Gebe olmayan sığırlarda: Postnatal enfeksiyondan yaklaşık 5-7 günlük bir inkübasyon periyodundan sonra, ateş ve lökopeni görülür. Bazen enfeksiyon subklinikdir. Duyarlı sürülerdeki bazı hayvanlarda diyare dikkati çeker. Ayrıca, ateş, anoreksi, nasal ve oküler akıntı, erozyonlu stomatitis, topallık, pneumoni ve süt ineklerinde süt veriminde azalma görülür. BVD virus buzağılarda şiddetli ishale neden olan etkenler arasında yer alır. Hastalığın immunsupresyonla olan ilişkisi yüzünden solunum ve barsak kanalında bazı

fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkar. Hastalığa maruz kalan sığırlarda metritis, döl tutmama, gebelik oranlarında düşme gibi sorunlarla da karşılaşılabilir.

II- Gebe ineklerde: Enfeksiyonun fötusta görülmesine etkiyen bazı faktörler vardır. Bu faktörler fötusun yaşı ve virus suşudur. (1)- *Gebeliğin ilk 3 aylık döneminde;* BVD virusunu alan yavrular immunotolere persiste enfekte olarak doğarlar. Bu hayvanlar hayat boyu virus taşıyıcısı ve saçıcısı olurlar. Persiste enfeksiyonun gelişmesindeki en büyük sebep BVD virusunu CPE oluşturmayan biyotipleri ile fötusun intrauterin enfeksiyonudur. Bu biyotip plasentayı geçebilmekte ve her yaştaki fötusu enfekte edebilmektedir. Çünkü bu süreden önce immun sistem fonksiyonel değildir ve virus fötal dokularda yaygın olarak saptanabilir. Bağışıklık yeteneği gelişmeden önce intrauterin olarak enfekte olan ve hayatta kalan hayvanlar yaşamları boyunca enfeksiyon kaynağıdır. Bunlar serolojik testlerde negatif sonuç verirler. Fakat sekret ve ekskretleri ile virüsü sağlar ve virüsün diğer hayvanlara bulaşmasına neden olurlar. (2)- *Gebeliğin ikinci 3 aylık döneminde;* BVD virusunu alan buzağılarda konjenital anomaliler görülür. Fötal enfeksiyonlar fötusta gözlerde ve merkezi sinir sisteminde bozukluklar dikkati çeker. Bu dönemde cerebellar hipoplazi, cerebellumda kaviteleşme ve retina displazileri oluşabilir. (3)- *Gebeliğin son 3 aylık döneminde;* BVD virusunu alan buzağılarda virus elimine edilerek antikor yanıtı gelişebilir. Dolayısıyla bu buzağılarda herhangi bir gelişme bozukluğu gözlenmez.

III- Persiste enfekte sığırlarda: Persiste enfekte olarak doğan buzağılar vücutlarında sürekli olarak ncp BVD virüsü taşırlar. Genellikle klinik belirti göstermeyen bu bireyler, sitopatojen bir BVD virüsü suşuyla süperenfekte olduklarında “*Mucosal Disease*” (mukoza hastalığı) olarak tanımlanan ve ölümlü sonuçlanan bir klinik tablo şekillenir. Mukoza hastalığı gelişen sığırlarda şiddetli, sulu ve kanlı bir ishal meydana gelir. Dehidrasyon ve kusma vardır. Bu buzağılarda mortalite yaşamlarının ilk yılında % 50 ve ulaşır. Persiste enfekte boğaların spermaları vasıtasıyla nakledilen virus embriyo ölümlerine neden olur.

Teşhis

Klinik bulgular bu hastalığın teşhisi için yeterli değildir. BVD enfeksiyonlarında kesin teşhis direkt yöntemlerle yapılır. Laboratuvar analizi olarak ağız-burun akıntıları, genital akıntılar, atık yavruya ait materyaller, kan, dışkı veya doku örneklerinde virus antijeni aranır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan yöntem ELISA’dır. Bunun dışında aynı amaçla immunofloresan ve immunoperoksidaz yöntemleri de kullanılabilir. Ayrıca, primer hücre kültürlerine yapılan inokulasyonlarda virus izolasyonuna gidilir. Viral nükleik asit tespiti için PCR kullanılırken, antikor tespiti amacıyla indirekt ELISA ve serum nötralizasyon yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayırıcı teşhiste; solunum sistemi hastalığına yol açan diğer viral ve bakteriyel etkenler, anomalili buzağı doğumlarında ise mavidil ve akabane hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Hastalığın sığır yetiştiriciliği yapılan bütün ülkelerde yaygındır. Özellikle bazı Kuzey Avrupa ülkelerinde son yıllarda uygulanan eradikasyon programına bağlı olarak hastalığın eradike edildiği bilinmektedir. BVD ile mücadelede izlenen temel iki yöntem vardır. (1)-

Aşılama: BVD virusa karşı kullanılan aşılar kombine olarak diğer solunum sistemi patojenleri ile birlikte yapılır. Aşılama genellikle 4 aylıktan itibaren başlar. Bir ay sonra tekrar dozu yapılır ve yılda bir kez tekrarlanır. Aşılamaı izleyen 2. hafta içinde bağışıklık oluşur. (2)- *Persiste enfekte hayvanların sürüden uzaklaştırılması:* Sürüdeki persiste enfekte hayvanlardaki BVD virusun tespitine gidilir. Bu amaç için, PCR veya ELISA kullanılarak virus saçan hayvanlar saptanabilir. Üç hafta aralıkla pozitif sonuç veren hayvanlar persiste enfekte olarak kabul edilir. Bu hayvanlar sürüden çıkartılır. Serolojik testler için akut enfeksiyon dönemi ve iyileşme döneminde alınan kan serumlarında antikor titre yükselmesine bakılır. Çift serum örneklerinde 4 kat veya daha fazla antikor titre artışı enfeksiyonun varlığını ortaya koyar. ELISA ile hem antikor hem antijen saptanabilir. Serolojik testlerin değerlendirilmesinde persiste enfekte hayvanların seronegatif olarak tespit edilmeleri dikkate alınmalıdır.

SINIR HASTALIĞI **(Border Disease)**

Border disease (Sınır hastalığı), kuzularda konjenital enfeksiyona bağılı olarak gelişen düşük doğum ağırlığı, kıl örtüsü bozuklukları, dikleşmiş tüyler, konjenital anomali ve sinirsel bozukluklarla karakterize viral bir hastalıktır. Hastalık erişkinlerde subkiliniktir.

Etiyoloji

Border disease virusu *Flaviviridae* ailesinin *Pestivirus* genusu içinde sınıflandırılan kübik simetrik yapıda, zarflı ve RNA genomuna sahip bir virustur. Virus yağ eriticilerine karşı duyarlıdır. Border disease virusu sığırların BVD virusu ve Klasik domuz vebasası virusu yakın antijenik ilişkiye sahiptir ve serolojik olarak çapraz reaksiyon verebilir. Bu üç virusun olduğu grup virolojide pestiviruslar olarak isimlendirilmiştir. BVD virusunda olduğu gibi border disease virusu da hücre kültüründe sitopatolojik etki (CPE) oluşturup oluşturmadıklarına göre iki biyotipe sahiptir. Bunlar; (1). *sitopatojen* (cp) ve (2). *sitopatojen olmayan* (ncp)'dir. Virusun üretilmesinde koyun orijinli primer ve devamlı hücre kültürleri tercih edilir. Virus üremesi; sitoplazmada vakuol oluşumu, granülasyon, çekirdek zarında hiperkromazi ve çekirdek piknozu şeklinde CPE ile karakterizedir. CPE oluşturmadan üreyen virus suşları; immunfloresans, immunperoksidaz ve homolog interferens fenomeni ile saptanabilir. Sitopatöjenik olmayan (ncp) biyotipleri, persiste ve kongenital enfeksiyon durumunda; sitopatojenik izolatlar ise mukozal belirtiler gösteren koyunlardan izole edilmiştir.

Epidemiyoloji

Genel olarak bulaşma direkt ve indirekt yollarla olmaktadır. Border disease virusu koyunlar dışında keçilerde ve nadiren de sığırlarda enfeksiyon oluşturmaktadır. Virus gözyaşı, burun akıntısı, gaita, idrar, uterus akıntısı, amniyotik sıvı, plasenta ve sperma ile saçılmaktadır. İndirekt bulaşmada, ahır materyali, enfekte vem ve sular yer almaktadır. Sığır ve keçiler doğal enfeksiyon kaynağı olarak rol oynarlar. Virus, farklı yabancı ruminant

türlerinden de izole edilmiştir. Hastalığın bulaştırılmasında temel rol persiste enfekte kuzulara aittir. Persiste enfekte kuzular yaşamları boyunca salgıları ve atıklarıyla virusu etrafa saçarlar. Virusu çeşitli yollarla alan duyarlı gebe koyunlar enfekte olurlar. Bu enfeksiyon daha sonra yavruya kongenital yolla bulaşarak yavruya fötöpati oluşmasının yanısıra, abort ve enfekte kuzu doğundan da meydana gelir. Bu durum yıllarca sürer ve enfekte erkek kuzularda infertillite oluşur. Aynı zamanda bu koçlar sperma vasıtasıyla enfeksiyonu yayarlar. Hastalık bütün dünyada yaygındır. Border Disease, ilk defa İngiltere ve Galler arasında sınır bölgesinde bildirildikten sonra, Scotland, Yeni Zeland, İrlanda, Avustralya, Amerika, İsviçre, Yunanistan, Hollanda, Kanada, Norveç, Almanya, Surive, Fransa ve Türkiye’de de bildirilmiştir.

Patogenez ve Patoloji

Virusun oro-nazal enfeksiyonu takiben gelişen akut enfeksiyonda erişkin hayvanlarda hafif ateş dışında bir klinik semptom görülmez, ancak plasenta aşan etken fetal enfeksiyona neden olabilir ve gebeliğin dönemine göre fütusta farklı sonuçlara yol açabilir. Koyun fütuslarında immun sistemin gelişimi yaklaşık 60-80. günlerde olmaktadır. Keçi fütuslarında ise bu dönem genellikle koyunlara göre daha geç (80-100. günler) olmaktadır. Gebeliğin erken döneminde henüz fetal immun sistem gelişimini tamamlamadığı için virus fütusta persiste olarak kazanabilir ve sonuç olarak immunotolere persiste enfekte yavru doğumları oluşabilmektedir. Gebe keçilerde ise plasentitis sonucu sıklıkla yavru atma ve fetal ölümler şekillenir. Eğer fetal enfeksiyon, immun sistemin gelişmeye başladığı 60-80. günler arasındaki 20 günlük dönemde meydana gelirse, sonucun ne olacağı önceden tahmin edilememektedir. Bazı kuzular prekolöstral kanlarında antikor tespit edilmeksizin viremik ve persiste enfekte olarak doğabilirler. Bu da enfeksiyonun meydana geldiği sırada fütusun immun sisteminin gelişmediğini gösterir. Aynı zamanda bu aşamadaki enfeksiyon cerebral kavitasyon ve cerebellar displasiye neden olan merkezi sinir sisteminde yaygın yangısal lezyonlan doğurabilir. Bu şekilde etkilenmiş kuzular çoğunlukla şiddetli sinirsel semptomlar oluştururlar. İmmun sistemin gelişimini tamamlaması sonrasında oluşan fetal enfeksiyonlar ise, immun yanıt oluşumu ile sonuçlanır. Bu durumda doğan kuzuların prekolöstral kan örneklerinde border disease virus spesifik antikor varlığı saptanır. Persiste enfekte kuzuların sitopatojen suşlar ile süperenfekte olduklarında, sığırların mukozal hastalık enfeksiyonuna benzer klinik bir tablo şekillenebilir.

Klinik Bulgular

Postnatal enfeksiyon: Gebe olmayan koyunlarda enfeksiyon çoğunlukla subklinik olarak seyredir. Ateş, kısa süreli lenfopeni ve viremi görülür. 2-3 hafta içerisinde nötralizan antikorların oluşumuyla bu belirtiler kaybolur. Enfekte olan hayvana ait bazı özellikler, virusun suşu ve virulensi gibi faktörlere bağlı olarak ağır seyirli olabilen enfeksiyonlarda ise, yüksek ateş, uzun süreli lökopeni, anoreksi, konjunktivitis, nasal akıntı, dyspnoea, diarrhoea ve genç hayvanlar %50’ye varan ölümler gözlenebilmektedir. Otopside; sekum, kolon ve mezenterik lenf nodüllerinde hemorojiler görülür. Enfeksiyon abortlara, yaşama kabiliyeti zayıf ve ayakta duramayan kuzu doğumlarına neden olmaktadır.

Kongenital enfeksiyon: Gebe koyunlarda, nonsitopatojen virusla meydana gelen transplasental enfeksiyonda gebeliğin dönemine göre değişen etkiler şekillenir. Gebeliğin erken döneminde zayıf veya normal persiste enfekte viremik kuzular doğar. Bu kuzular dünyaya geldiklerinde klinik bulgulara sahip olabileceği gibi hiçbir klinik bulgu göstermeyen olgular da söz konusu olabilir. Erişkin gebe koyunlarda genellikle yavru atma, ölü doğum, konjenital anomalili doğum ve mumifikasyon dışında klinik bulgu gözlenmez. Canlı doğan kuzularda kıl örtüsü, iskelet sistemi ve merkezi sinir sistemine ilişkin bulgular yaygın olarak görülür. Bu kuzularda, kıllarda dikleşme, ayaklarda ve omurgada bükülmeler, eklemlerde şişlikler, kafatasında şekil bozuklukları ve titreme gibi bulgular görülebilir. Yaşama şansı zayıf olan kuzular ilk hafta içinde ölürlere ya da büyüme ve gelişmede gerileme meydana gelir. Yapağı kalitesinde bozukluk ve anormal pigmentasyon sonucu yapağının köpek kılı örünümlü alması ve yapağıda kahve veya siyah renkli tüylerin oluşması karakteristik bulgulardır (*Hairy-Shaker Sendromu*). Genellikle ayakta duramayan bu kuzular birkaç gün içinde ölürlere. Persiste enfekte olarak doğan kuzuların bir bölümünde klinik bulgular ya hiç yoktur ya da hafif seyirlidir. Bu hayvanlar yaşamaya devam ederler, ancak hayat boyunca virus saçarlar. Persiste enfekte doğan yavruların sitopatojen suşlarla süper enfeksiyonu ya da virusun mutasyonu ile gelişen mukozal hastalık bulguları (bronchopneumonie ve sindirim kanalında ülserler) gözlenebilir. Gebeliğin son dönemi; border disease virusuna karşı antikor taşıyan sağlıklı normal kuzular doğar. Bu kuzularda virus tespit edilemese de, serolojik testlerde antikor saptanır. Gebe keçilerde, abort ve embriyonal ölüm oranı yüksektir. Virus, nekrotik plasentite yol açmaktadır.

Teşhis

Genellikle kuzulardaki klinik tablo teşhise yardımcı olur. Tipik hairy-shaker klinik belirtisi olan kuzu doğumu teşhiste önemlidir. Kesin teşhis için laboratuvar analizleri gerekir. Şüpheli sürüdeki tüm hayvanlardan persiste enfeksiyonları belirlemek için kan örnekleri alınmalıdır. Antikor negatif, virus pozitif hayvanlar persiste enfeksiyonların tespitini kolaylaştırır. Virus izolasyonu fetal kuzu böbrek ve kas hücre kültürlerinde gerçekleştirilir. Non-sitopatojen virusların tespiti için, immunofloresans ve immun-peroksidaz testleri laboratuvarlarda rutin olarak kullanılmaktadır. ELISA kullanılarak viral antijen tespiti veya PCR ile viral nükleik asit tespiti yapılabilir. Spesifik antikorların belirlenmesinde en çok kullanılan serolojik testler, ELISA ve serum nötralizasyon teknikleridir.

Korunma ve Kontrol

İthal hayvanların border disease yönünden negatif olup olmadığı kontrol edilmelidir. Enfekte sürülerde bireysel olarak seronegatif hayvanlar virus taşıyabileceğinden girişine izin verilmemelidir. Hastalığın endemik olduğu ülkelere alımlara da dikkatli olunmalıdır. Sporadik vakalarda enfeksiyonun yayılmasını önlemenin en emin yolu hayvanları keserek elden çıkartmaktır. Sınır hastalığında (border disease) korunmada izlenen başlıca yol, virus taşıyıcısı olan immunotolere persiste enfekte hayvanların belirlenerek sürüden ayrılmasıdır. Bu amaçla, virus izolasyonu, antijen tespiti veya viral nükleik asit tespiti yöntemlerinden

biriyle test edilerek border disease virusu yönünden pozitif olduğu belirlenen hayvanlara 2-3 hafta arayla ikinci kez test yapılmalı ve bu testte de pozitif sonuç veren hayvanların immunotolere persiste enfekte olduğuna hükmedilerek sürüden çıkartılmalıdır. Sınır hastalığına karşı özel olarak hazırlanmış aşılar yoktur. Bazı durumlarda BVD virusuna karşı hazırlanan aşilerin kullanılması önerilse de bu uygulamadan tam koruma sağlanamaz. Hangi suşların enfeksiyonu oluşturduğu bilinmeden aşılama yapmak pratik değildir.

KOYUNLARIN SIÇRAMA HASTALIĞI (Louping ill)

Louping ill koyunların enzootik olarak ortaya çıkan çoğunlukla akut seyirli, ateş ve merkezi sinir sistemi semptomları ile karakterize viral bir hastalıdır. “Louping” kelimesi İskoç dilinde hiperaktivite ve zıplama anlamına gelmektedir. Hastalık esas olarak koyunlarda görülmekle birlikte, ender olarak sığır ve insanlarda da bildirilmiştir. Louping ill özellikle İngiltere ve İskoçya başta olmak üzere diğer Avrupa ülkelerinde gözlenmektedir. Türkiye’nin Trakya bölgesinde klinik olarak benzer olgular bildirilmiştir.

Etiyoloji

Louping ill virusu *Flaviviridae* ailesinin *Flavivirus* genusu içinde yer alan kübik simetrik yapıda zarflı bir RNA virusudur. Virus yağ çözücülere ve dezenfektanlara karşı duyarlıdır. Virusun süt emen farelerde ve farklı hücre kültürlerinde üretilmesi mümkündür. Virus 60°C’de 2 dakikada, oda ısısında bir kaç günde inaktive olur. % 2’lik fenol ve %1’lik formol etkeni bir kaç saatte inaktive eder. Virus embriyolu tavuk yumurtasında, hücre kültürlerinde ve intracerebral inokulasyonlar sonunda yavru fare, rat ve hamsterlerde üretilebilir. Tavuk embriyo fibroblast, fare embriyo fibroblast, maymun böbrek, tavşan böbrek, domuz böbrek ve BHK-21 hücre kültürlerinde CPE oluşturarak ürer. Deneysel olarak küçük kemiriciler, laboratuvar hayvanları yanında mamun ve domuzlar da enfekte edilebilir.

Epidemiyoloji

Doğal şartlar altında virus *Ixodes ricinus* keneleri ile taşınır. *Ixodes ricinus* keneleri başrolde olup hem vektör hem de virus için kaynaktır. Larva durumundaki keneler virusu enfekte koyunlardan alırlar ve yetişkin kenelere naklederler. Kenelerin biyolojik siklusuna bağlı olarak hastalık mevsimsel bir özellik gösterir ve genellikle ilkbahar ile sonbahar başlarında ortaya çıkar. Enfeksiyon spektrumunda esas konakçı olan koyunların yanında sığırlar, ender olarak at, keçi ve insanlar bulunur. Laboratuvar şartlarında hastalık, insan ve maymunlara hasta koyunlara temas ya da kene ısırması ile nakledilebilir. Bazı yabancı hayvanlar virus rezervuarı olarak epidemiyolojik açıdan önemlidir.

Patogenez ve Patoloji

Sikluslu virus enfeksiyonlarına dahil olan Louping ill bir viremi dönemine

mevcuttur. Virusun organizmaya girişinden sonra etken önce lokal lenf bezleri ve dalakta çoğalır. Viremi ile birlikte ilk ateş yükselmesi gözlenir. Klinik belirtiler görülmesinden yaklaşık birkaç gün sonra ikinci ateş yükselmesi meydana gelir. Bu süre içinde virus kan ve beyin arasında geçiş yaparak merkezi sinir sistemine yerleşir. Bu dönemde ateş yükselmesi durur ve enfeksiyon ölümle sonuçlanır. Merkezi sinir sisteminin enfekte olmadığı durumlarda hasta hayvanlarda hızlı bir bağışıklık meydana gelir. Vireminin süresi ve etkinliği kandaki antikorların ortaya çıkışına bağlıdır ve direkt olarak nörolojik semptomlarla ilişkilidir. Sinir sisteminde tipik bir encephalomyelitis ve meningitis görülür. Özellikle cerebellumun pürkinje hücrelerinde nöron dejenerasyonu hiperemi ve perivascular infiltrasyon karakteristiktir.

Klinik Bulgular

Koyunlarda ateş yükselmesine kadar geçen inkubasyon süresi 6-18 gündür. Genel olarak hayvanlar huzursuzdur. Bu zamanda virus kanda, dalakta ve lenf bezlerinde bulunur. Ateş düşer ve yeniden ikinci ateş yükselmesi görülür. Hayvanlarda spazmlar kendini gösterir. Gürültü ve uyarılmaya karşı aşırı duyarlıdırlar. Hareketlerde koordinasyon kaybolur ve daha sonra koyunlar yerlerinden kalkamazlar. Bu durum 2-3 hafta kadar devam eder ve % 20-50 ölümle sonuçlanır. Merkezi sinir sistemi semptomları göstermeyen hayvanlar hızla iyileşirler. Yaşlı koyunlarda hastalık bu şekilde seyretmesine karşılık, genç kuzularda perakut seyir gösterir ve 48 saat içinde yüksek düzeyde ölümler görülür. Sığırlarda da koyunlara benzer semptomlar görülmektedir. Ateş yükselmesinden sonra neuromuscular belirtiler ortaya çıkar.

Hastalık esas olarak koyunlarda görülmekle birlikte, ender olarak insanlarda da görülebilir. İnsanlarda louping ill enfeksiyonu koyunlarla sıkı temasta olan veya yapağı ile uğraşanlarda görülmektedir. Laboratuvar enfeksiyonlarına daha çok rastlanmaktadır. Kene ısırması ile insanlarda enfeksiyon çok enderdir. İnsanlarda enfeksiyon inşuenza benzeri semptomlarla seyreder. İki fazlı ateş yükselmesi görülür. Prognoz genellikle iyidir.

Teşhis

Klinik olarak teşhis oldukça zordur. Kene encephalitis, scrapie, borna, kuduz ve listeriyoz gibi hastalıklar da benzer merkezi sinir sistemi semptomları ile seyreder. Etken tespiti hastalığın akut seyri sırasında kandan hücre kültürlerine veya yavru farelere inokulasyonla mümkündür. Serolojik olarak çift serum numunesinde antikor artışı enfeksiyonun varlığını ortaya koyar. Hastalığı kene encephalitisinden ayırt etmek oldukça zordur. Çünkü her iki etken de flavivirus grubuna dahildir. Ayrımı yalnızca duyarlı farklı hücre kültürlerinde inokulasyonla mümkündür. Louping ill hastalığının tanısı için PCR yöntemi de uygulanabilir.

Korunma ve Kontrol

Hastalığı geçiren hayvanlarda iyi bir bağışıklık oluşur. Pasif immunité kolostrum vasıtasıyla yeni doğanlara nakledilir. Sistematik olarak yapılan kene mücadelesi yanında immunoprolifaktik olarak formalinle inaktive edilen etken virus ile hazırlanan aşılardan

yararlanılmaktadır. Aşılı anne koyunlar bir yıl sonra dahi yüksek düzeyde antikorlu kolostrum ve süt yoluyla kuzulara nakletmişlerdir. Laboratuvar çalışanları, koyunlarla temasta olan çobanlar ve veteriner hekimler risk altındadır.

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

3. *Rhabdoviridae*

***Rhabdoviridae* ailesinin genel özellikleri**

Rhabdo-çubuk anlamına gelmektedir. Rhabdoviruslar 75 nm x 180 nm boyutlarında, mermi benzeri yapıya sahip, zarflı, helikal simetrik viruslardır. Zarf üzerinde büyük çıkıntılar (peplomer) bulunur. Viral genom tek iplikçikli negatif anlamı linear RNA yapısındadır. Virus çoğalması enfekte hücrelerin sitoplazmasında gerçekleşir ve virionlar tomurcuklanma ile saçılır. Bu grupta yer alan kuduz virusu ısırma yolu ile bulaşır ve enfekte hücrelerde negri cisimciği adı verilen intrasitoplazmik inklüzyon cisimciği oluşturur. *Rhabdoviridae* içerisinde hayvan ve insan viruslarını içeren 7 genus vardır. Bunlardan 3 tanesi (*Lyssavirus*, *Vesiculovirus*, *Ephemerovirus*, *Novirhabdovirus*) memelilerin rhabdoviruslarını içerirken diğer genuslarda (Perhabdovirus, Sprivivirus, Tibrovirus, *Novirhabdovirus*) balık rhabdovirusları bulunur. Rhabdoviruslar çevre şartlarına ve alkali pH değerlerine son derece dayanıklı iken, ısı ve UV ışınlarından etkilenirler. Ayrıca deterjan nitelikli dezenfektanlar da rhabdovirusları inaktive edebilmektedir.

KUDUZ HASTALIĞI (Rabies)

Kuduz (Rabies), akut seyirli ve ölümlü sonuçlanan viral bir enfeksiyondür. Çoğunlukla evcil hayvanlarda ve insanlarda görülmesinin yanı sıra diğer bütün sıcakkanlı hayvan türlerinde kuduz rastlanır. Hastalık şuur kaybı, huzursuzluk, hidrofobi ve felçlerle karakterizedir. Genellikle bulaşma hasta hayvanların ısırmasıyla olur. “Rabies” latince de çıldırmak anlamına gelmektedir. Bütün dünyada yaygın olmasına rağmen İngiltere, Avustralya, İrlanda ve bazı İskandinav ülkelerinde kuduz görülmemektedir. Kuduz hastalığı M.Ö.-5. yüzyıldan beri bilinmektedir. “Virus” tanımlanması ile ilgili ilk modern görüş Louis Pasteur tarafından 1885 yılında geliştirilen aşı ile ortaya konulmuş ve bu alanda bir çığır açılmıştır.

Etiyoloji

Kuduz virusu *Rhabdoviridae* ailesinin *Lyssavirus* genusu içinde yer almaktadır. Morfolojik olarak tipik mermi görünümüne sahiptir. Tek iplikçikli RNA kapsar. Zarflı ve helikal simetrik yapıdadır. Ortalama uzunluğu 175 nm ve genişliği 70 nm civarındadır. Eter ve kloroform duyarlıdır. Virus 56°C’de 4-5 saatte, 70°C’de birkaç dakikada inaktive olur. Buna karşılık, 37°C’de 5. günden itibaren enfeksiyözite tespit edilemez. Virus toprak yüzeyinde 0-8°C’de 2 ay ve kuru toprakta yaklaşık 1 m derinlikte 5 hafta kadar enfektif kalır. Hayvan kavralarında virus 90 gün kadar canlılığını sürdürür. % 1-2 sodalı su ve % 0.25 formol virusu süratle inaktive eder. Kuduz virusu serolojik olarak tek tiptir. Fakat suşların virulens farklılıkları vardır. Patogen sokak Virusundan tavşan beyinlerine yapılan pasajlar ile elde edilen virusa Fix virus denir. Sokak virusunun emriyonlu tavuk yumurtası pasajları ile elde edilen şekline Şury suşu adı verilmektedir. Fix virus ile Şury suşu aşı suşlarıdır. Bu şekilde atenüye olan suşlar virulensini kaybeder, fakat insan ve evcil hayvanlar için bağışıklık özelliklerini korurlar. Özellikle fix virusunun inkubasyon süresinin

sabit oluşu virusa “Fix” adının verilmesine neden olmuştur. Sokak virusu ile Fix virusu arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır:

- Sokak virusu salyada bulunur. Fix virusu bulunmaz.
- Sokak virusu negri cisimciği oluşturur. Fix virusu oluşturmaz.
- Sokak virusu bütün canlılar için patojendir. Fix virusu sadece tavşanlar için patojendir.
- Sokak virusunun inkubasyon süresi 60-80 gündür. Fix virusunun 4-6 gündür.

Epidemiyoloji

Kuduz virusunun enfeksiyon spektrumu, bütün sıcakkanlı memeliler ve kanatlıları kapsar. Bazı hayvan türlerinin ve insanın kuduz virusuna karşı duyarlılıkları farklıdır. Örneğin; tilki, çakal ve kurtlar virusa aşırı duyarlıdır. Hamsterler, ev kedileri, yarasalar, kemiriciler, sığırlar ve tavşanlar duyarlıdır. Köpekler, koyunlar, keçiler ve atlar orta derecede duyarlıdır. İnsanlar en az duyarlıdır. Kuduz virusu embriyolu tavuk yumurtasında ve doku kültürlerinde üretilebilir. Bazı suşlar embriyolu tavuk yumurtasının corioallontoik membranında, allantoik boşluğunda ve yumurta sarısında üreyebilirler. Virus inokule edilmiş yumurtalarda embriyolar normale oranla daha küçüktürler ve genellikle üreme sırasında embriyolar ölür. Doku kültürü olarak primer ve devamlı doku kültürlerinden yararlanılır. Cıvıv fibroblast hücre kültürleri, fare, hamster, domuz, tavşan, köpek ve insan hücre kültürleri duyarlı kültürlerdir. Virus CPE oluşturarak veya oluşturmaksızın üremektedir.

Kuduz virusu enfekte hayvanların salyaları ile saçılır. Köpeklerde ilk klinik belirtilerin görülmesinden 5 gün öncesine kadar salyada virus bulunur. Ayrıca idrar, süt, gaita, balgam ve kanda virus bulunmaktadır. Hayvandan hayvana ve hayvandan insana bulaşma direkt ısırma ile olur. Ayrıca enfeksiyon derin ve kirli yaralara enfekte salyanın bulaşması ile de meydana gelmektedir. Enfeksiyon zincirinin taşıyıcıları olan köpek, kedi, vahşi etoburlar ve yarasalar virusun ara konakçıları olarak kabul edilebilir. Bu hayvanlar enfeksiyon siklusunda önemli rol oynarlar ve enfeksiyonun son konakçısı insanlara naklinde büyük bir değer taşırlar. Kuduz hastalığında bulaşma başlıca 3 şekilde meydana gelir:

1. Klasik Form: Köpek ve kedilerle taşınır.
2. Salyalı Form: Vahşi karnivor türleri (tilki ve kurtlar) ile bulaşır.
3. Yarasa Kuduzu: Kan emen, böcek ve meyve yiyen yarasalarla bulaşır.

Patogenez ve Patoloji

Kuduz virusunun organizmaya giriş yolu ısırık ile virus içeren tükürüğün bulaşmasıyla olur. Virus bulaştıktan sonra sinir-kas bağlantı noktasındaki kas hücrelerinde çoğalır. Doğal oluşan enfeksiyonda, salyadaki kuduz virusu travma sonucu zarar görmüş dokudan *sentripedal* nakil yoluyla merkezi sinir sistemine ulaşmayı hedefler. Etken perifer sinir yolları ile merkezi sinir sistemindeki ganglionlara iletilir. İlk virus çoğalması burada olur. Daha sonra merkezi sinir sistemindeki ilerleme ganglion hücrelerindeki dendritler vasıtasıyla hücreden hücreye hücre sıvıları yolu ile olur. Virusun beyne ulaşması ile intensif

virus çoğalması meydana gelir. Daha sonra virus *sentrifugal* sinir yolları ile periferere ulaşır. Oradan da tükrük bezlerine gelir. Sentrifugal yayılış döneminde virusa bütün vücut organlarında rastlanır. Arasına enfekte hayvanların kanlarından virus izole edilebiliyorsa da kan yoluyla yayılmanın hastalığın patojenitesinde hiçbir rol oynamadığı bildirilmektedir. Otopside histopatolojik-anatomik bulgular fazla karakteristik değildir. Köpeklerde midede taşve tahta parçası gibi sert hazmedilmemiş cisimlere rastlanır. Histolojik olarak ganglion hücrelerinde yangısal ve dejeneratif bozukluklar gözlenir. Ganglion hücrelerinin sitoplazmalarında tipik inklüzyon cisimcikleri patognomoniktir. Bunlara negri cisimcikleri adı verilir. Bu cisimcikler 1-7mm mikron çapında, oval veya yuvarlak sınırları belirgin olan granüllü içyapısı ile karakteristiktir. Negri cisimcikleri kuduzlu beyinlerin % 90'unda bulunur. Özellikle cornu ammonis, hipocampus ve cerebellumda lokalize olurlar.

Klinik Bulgular

Doğal enfeksiyonlarda inkübasyon süresi 10-200 gün arasında değişebilir. Normal şartlarda 14-60 gün kadardır. İnkübasyon süresi organizmaya giren virus miktarına ve enfeksiyon yerinin merkezi sinir sistemine olan uzaklığına bağlıdır. Kuduz hastalığının “Klasik kuduz” ve “Sakin kuduz” olmak üzere 2 seyir şekli vardır. Klasik kuduzun enfeksiyon seyri 3 aşamada kendini gösterir.

- 1. Prodromal Dönem (Sükûnet Dönemi):** Başlıca hareket değişiklikleri ile karakterizedir. Çok yavaş meydana gelir. Bu yüzden gözden kaçabilir. Korkaklık, sinirlilik, ateş, halsizlik, iştahsızlık, ısırık bölgesinde kaşıntı ve duyu kaybı diğer belirtilerdir. Ayrıca; evden uzaklaşma, yabancı cisim yeme ve yutkunma güçlüğü gözlenir. Bu dönem ortalama 1-3 gün kadar sürer.
- 2. Saldırgan Dönem (Hareketli Dönem):** Bu dönemde hayvan aşırı hareketli, huzursuz, saldırgan ve şiddetli olarak ısırma isteği vardır. Genellikle yutak kaslarının spazmından dolayı yutma güçlüğü, salivasyon, su içememe, ışık ve sese karşı aşırı duyarlılık gözlenir. Saldırganlık dönemi ortalama 3 gün sürer.
- 3. Felç dönemi (Paralitik Dönem):** Bu dönem ölümden kısa bir süre önce oluşur. Yüz kasları, gövde ve ayak kaslarında felçler meydana gelir. Yutma güçleşir. Salya akar. Altçene felci nedeniyle çene sarkık durur ve kaldırımca kapanır. Fakat hemen tekrar düşer. Böylece hayvan yem ve su alamaz duruma gelir. Hayvan ayağa kalkamaz, depresyon ve koma halini takiben ölüm meydana gelir. Ölüm nedeni solunun durmasıdır. Bu dönem ortalama 3-4 gün sürer.

Klasik kuduz şeklinde klinik belirtilerin başlangıcından sonra ortalama 10 gün içinde ölüm meydana gelir. Eğer saldırganlık devri görülmez ve paralitik dönem klinik semptomların ortak noktasını oluşturur ise, bu seyir şekline *Sakin kuduz* denir. Bu dönemde hastalığın seyri 7 gün sürer ve ölüm meydana gelir. Köpekte klasik ve sakın kuduz şekilleri görülebilir. Kudurma ile seyreden kuduzda huzursuzluk en önemli belirtidir. Köpekler rastladıkları hayvan ve insanlara saldırmaya başlar. Bu sırada felçler oluşur. Yutkunma güçlüğü, salya akışı gözlenir ve ölüm meydana gelir. Sakin kuduzda başlangıç semptomları çok az kendini gösterir. Süratle felçler meydana gelir. Bunun yanında bazı atipik seyirli vakalarda gastrointestinal belirtiler ve kramplar görülür. Bu belirtiler teşhisi zorlaştırır.

Kedilerde hastalık belirtileri köpeklerdeki gibidir. İnkubasyon süresi 14-30 gündür. Hastalık kedilerin bir köşeye sinmeye başlaması ile kendini gösterir. Daha sonra insanlara, hayvanlara, özellikle köpeklere saldırırlar. İlk semptomların görülmesinden 2-4 gün sonra felç meydana gelir. Kedilerde kudurma ile meydana gelen kuduz şekline daha çok rastlanır.

Teşhis

Canlı hayvanlarda kuduz hastalığının teşhisi için klinik belirtiler ve anamnez bilgilerinden yararlanılır. Kesin teşhis ancak laboratuvar incelemelerinden sonra konulabilir. Hastalığın inkübasyon döneminde herhangi bir test yöntemi ile laboratuvar teşhisi yapılamamaktadır. Genellikle kuduzda direkt teşhis için virus izolasyonu çok özel laboratuvarlar dışında uygulanmamaktadır. Ölen veya öldürülen hayvanlarda kuduzun laboratuvar teşhisinde genellikle dört metot kullanılmaktadır. Bu metotlar için virusun ençok yerleştiği; cornu ammonis, cerebellum, pons ve medulla oblongata bölgelerinden parçalar alınmalıdır. Laboratuvar teşhiste genellikle Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün önerdiği 3 metottan yararlanılır.

- 1. Histopatolojik Yöntemler:** Beyinden yapılan histopatolojik kontrollerde negri cisimciği aranır. Oldukça duyarlı bir testtir. Bu metotta amaç, şüpheli beyinden hazırlanan preparatlarda sellers ve giemsa gibi boyalar kullanılarak en kolay ve kısa zamanda kuduz için spesifik olan Negri cisimciklerini saptamaktır.
- 2. Floresans Antikor Tekniği:** Bu metot yaygın olarak kullanılmaktadır. Direkt olarak antijen tespiti yapılır. Bu test ile fare inokulasyon testi arasında iyi bir uyum vardır. Lam üzerinde hazırlanan preparatlar kuduz konjugatı ile birleştirilerek floresans mikroskopta antijen kontrolü yapılır.
- 3. Deney Hayvanı İnokulasyonu:** Beyinden yapılan histopatolojik kontrollerde negri cisimciği görülmemesi hastalığın kuduz olmadığını ortaya koymaz. Bu gibi şüpheli olaylarda fare beyni inokulasyonlarına başvurulur. Fizyolojik tuzlu su veya normal tavşan serumu içinde hazırlanan %10'luk beyin süspansiyonu 4-6 günlük beyaz farelere intracerebral olarak 0,03 ml inokule edilir. Eğer şüpheli beyin materyali yeterince taze değilse intraserebral inokulasyon yolu yerine intramuscular inokulasyon tercih edilir. İnokulasyondan en erken 5-7 gün, en fazla 9-20 günde farenin arka kısımlarında felçler görülür ve öldürülen hayvanların beyinlerinde yeniden immunofloresans testi ile negri cisimciği aranır. Bu beyinlerde negri cisimciği görülmemesi durumunda kuduz negatif olarak değerlendirilir.

Bu testlerin dışında ELISA ve immunoperoksidaz yöntemleri de kullanılmaktadır. Son yıllarda, moleküler biyoloji alanındaki gelişmelere bağlı olarak PCR yöntemi kuduzun tanısında önemli yer tutmaktadır.

Ayırıcı teşhiste; merkezi sinir sistemi semptomları ile seyreden bütün hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun yanında vitamin eksiklikleri, metabolizma bozuklukları, intoksikasyonlar, yabancı cisim olayları, karın bölgesinde ağrıya neden olan olaylar, köpeklerde gençlik hastalığı, kedilerde B vitamini noksarılığı, nonpurulent encephalomyelitler, atlarda borna hastalığı ve ruam, louping ill, scrapie, listeriose, coenurus cerebralis ve yabancı kuduz hastalığı gözönünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Kuduz hastalığında tedavi mümkün olmadığından korunma gerek insan gerekse hayvanlarda aşılama ile olmaktadır. Hayvanlarda aşılama genellikle proflaktik olmasına karşın, insanlarda aşı uygulaması çoğunlukla maruz kalma sonrası olmaktadır. Kuduz hastalığının kontrolü ülkeler arasında farklılık gösterir. Alınacak önlemler; kuduzun o ülkede varlığı, ülkenin gelişmişlik derecesi ve enfeksiyon zincirindeki hayvanların ülkede sorun teşkil edip etmediği gibi unsurlar göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Gelişmiş ülkelerde köpeklerin kuduz aşıları düzenli olarak yapıldığı için bulaşma daha çok vahşi hayvanlardan kaynaklanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise kuduz enfeksiyonlarının çok büyük bir bölümü köpek ısırması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu ülkelerde enzootik köpek kuduzu önemli bir sorun için şu önlemler alınmalıdır. (1) sahipli ve sahipsiz kedi ve köpeklerin kontrolü yapılmalıdır. (2) kedi ve köpekler düzenli olarak aşılanmalıdır (3) alınan önlemlerin klinik gözlem ve laboratuvar analizleri ile izlenmesidir. (4) halk eğitim programları yürütülmelidir. Kuduz hastalığından korunmada aşağıdaki yönerge takip edilmelidir.

1. Köpek ve kedilerde ilk aşılama tek doz olarak doğumdan sonra 12. haftada yapılmalı ve aşılama yılda bir tekrar edilmelidir.
2. Herhangi bir yabani hayvan tarafından ısırılan ya da tırmalanan hayvan veya insan kuduz virusu ile temas etmiş kabul edilmelidir. Temas etmiş olan köpek ve kediler karantina altında izlenmelidir.
3. Kuduz veya kuduzdan şüpheli köpek ya da kedi tarafından ısırılan insanlarda hemen aşıya başlanmalıdır. Isıran hayvan 10 gün gözlem altında tutulur ve 10 gün sonunda klinik belirti göstermediği veya ölmediği takdirde aşılamaya son verilir. Isıran hayvanda herhangi bir klinik belirti veya ölüm görüldüğünde aşılamaya devam edilir. Ölen hayvanların kafası alınır ve en yakın kuduz tehis laboratuvarına gönderilir.
4. Isırılan insanın ısırık yaraları hemen sabunlu su ile yıkanarak antiseptik bir solüsyon uygulanmalı ve en yakın bir sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır.

VEZİKÜLER STOMATİTİS

Şap hastalığına benzemekte olan bu hastalık, ağız boşluğu mukozasında dil epitelinde, ayaklarda, corium coronariumda ve bazen de vücudun diğer bölgelerinde veziküllerle karakterizedir. At, sığır, domuz ve insanlar hastalığın doğal konakçılarıdır. Koyun ve keçiler dirençlidir ve nadiren belirti gösterirler. Hastalık ilk önce 1800'lü yıllarda atlarda saptanmıştır. 1982 yılından sonra Batı Amerika ve diğer bazı ülkelerde sığır ve atlarda salgınlara neden olmuştur.

Etiyoloji

Veziküler Stomatitis virusu Rhabdoviridae ailesinin vesikulovirus lyssavirus genusunda yer alır ve iki serotipi vardır. Bunlar; VS virus Indiana (VSV-I) ve VS virus New Jersey (VSV-NJ)'dir. Indiana virusunda 3 alt tip mevcuttur (Cocal, Argentina, Indiana C).

Serotipler arasında ortak grup antijenleri mevcut olup, komplement fikzasyon ve nötralizasyon testleri ile ayırt edilirler. Fakat suşlar arasında çapraz bağışıklık yoktur. Virus partikülü mermi benzeri görünümüne sahiptir ve 180 nm boyutundadır. Eter, kloroform, pH 3 değeri ve 56°C'de 30 dakika ısıya duyarlıdır. Virusun üretilmesi hücre kültürlerinde, küçük deneme hayvanlarında ve embriyolu tavuk yumurtasında mümkündür. Hücre kültürü spektrunu çok geniş olup, virus birçok memeli hücre kültürlerinde (sığır, domuz, kobay böbrek primer ve devamlı hücre kültürlerinde) ve diğer omurgalı kültürlerinde üretilebilir. Virus üreme sırasında sitoliz ile karakterize bir CPE oluşturur. Hücre kültürlerinde üreme sırasında az miktarda RNA kapsayan küçük virionlar da oluşabilmektedir. Bunlar viral interferensde önemli role sahiptirler. Embriyolu tavuk yumurtasında virus embriyon ve embriyon dışındaki dokularda (chorioallantoik membran ve allantoik boşluk) 48 saat içinde embriyonu öldürerek ürer. Deneme hayvanları içinde kobaylar, fareler, hamsterler ve gelincikler duyarlıdır. Bu deneme hayvanlarında virus intracerebral inokulasyon inokulasyonla üretilebilir ve bir kaç gün içinde hayvanlarda merkezi sinir sistemi belirtileri ile birlikte ölüm meydana gelir. Deneme hayvanları inokulasyonu sonucunda virus kuvvetli bir neurotrop karakter kazanır.

Epidemiyoloji

Enfekte hayvanların veziküllerinde bol miktarda virus bulunmaktadır. Veziküllerin yırtılması ile birlikte virus ya doğrudan ya da salya ile birlikte saçılır. Özellikle veziküllerin yeni yırtıldığı zamanlar virus saçılışının en fazla olduğu dönemdir. Bulaşma kum sineği ve karasineklerle olur ve bu nedenle mevsimsel bir çıkışı vardır. Virus nakli kontakt suretiyle direkt olarak veya et ürünleri ile indirekt olarak meydana gelmektedir. Veziküler stomatitis (VS) hastalığının yayılışı, şap hastalığından daha yavaş olmakta ve daha az bulaşıcı karakter göstermektedir. Ayrıca bazı sineklerin de hastalığın yayılışında, vektör görevi gördüğü belirtilmektedir. Genellikle hastalıklı bölgelerde epidemik bir karakter gösterir. Hava ısısının arttığı dönemlerde süratle ortaya çıkar ve yayılır. İnsanlara hem sinekler hem de hayvana temas ile bulaşabilir. Laboratuvarda enfekte dokuya temas veya aerosol yolla da insana bulaşma olabileceği bildirilmiştir.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Enfeksiyonda viremi fazı oluşmaktadır. Enfeksiyondan 4 gün sonra primer veziküller oluşur ve virus kanda tespit edilir. Sekonder aftlar enfeksiyondan yaklaşık 72 saat sonra ortaya çıkar. Oluşan bu lezyonlar, gerek patolojik- anatomik ve gerekse histopatolojik olarak şaptan ayırt edilemez.

İnkübasyon periyodu 3-5 gündür. Etkilenen hayvanlarda şap hastalığına benzer lezyonlar görülür. Şap hastalığından farklı olarak morbidite %90, mortalite ise %1-3 arasındadır. Bütün duyarlı hayvanlarda dilde ve ağız bölgesinde kesecikler oluşur. Aftların meydana gelmesinden sonra kuvvetli bir salivasyon oluşur. Hayvanlar yem alamazlar da su içebilirler. Aftlar genellikle ağız bölgesinde lokalize olur. Bazen aftlara tırnaklarda, ayakta ve memede rastlanır. Ayaktaki vezikül ve lezyonlar topallığa neden olabilir. Atlarda

veziküller genellikle dilin üst yüzünde ve dudakların iç tarafında oluşur. Sığırlarda lezyonlar daha yaygındır ve özellikle sert damakta görülür. Domuzlarda ayakta oluşan lezyonlar topallıklara neden olabilir. Her ne kadar klinik tablo domuz ve sığırların şap hastalığına benzese de şap kadar tehlikeli değildir ve ölüm olayları çok ender olarak meydana gelir. Veziküller genellikle Aftlar çoğunlukla herhangi bir komplikasyon yaratmaksızın 2 hafta içinde iyileşirler. Enfeksiyonda subklinik seyir şekilleri de sık görülmektedir.

Teşhis

Hastalığın teşhisinde şaptan ayırımı çok önemlidir. Hastalığın aynı anda sığırlarda atlarda veya domuzlarda görülmesi şaptan ayırt edilmesinde yeterli olmaktadır. Çünkü atlarda şap enfeksiyonu meydana gelmez. Meydana gelen lezyonlar şapa oranla daha küçüktür. Ayrıca aft materyalinden elektron mikroskopta virus tespitine gidilir. Bunun yanında virusun geniş bir hücre kültürü spektrumuna sahip olması, deneme hayvanlarında üretilebilmesi, eter ve kloroforma duyarlılığı şaptan ayırt edilmesinde önemlidir. Şap hastalığından başka diğer veziküler hastalıklar da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalığın bildirimini zorunludur. Örnek almadan önce yetkililere haber verilmelidir. Şapın indirekt teşhisinde ELISA, komplement fikzasyon ve nötralizasyon testlerinden yararlanılır. Vezikül sıvısı veya kanda PCR ile etken saptanabilir.

Korunma ve Kontrol

Hastalığın iyi seyir göstermesi nedeniyle özel mücadele tedbirleri yoktur ancak hastalanan hayvanların sürüden çıkarılması gerekir. Karantina tedbirleri uygulanır ve hayvan transportu sınırlandırılır. İnsekt mücadelesi yapılır. Aşı uygulaması rutinde yoktur. Salgın durumunda yapılabilir. Sekonder enfeksiyonlara karşı gerekli önlemler alınmalıdır. Hastalığı geçirenler aynı serotiple oluşabilecek yeni enfeksiyonlara karşı 6-12 ay süreli bir bağışıklırlar. Serumda nötralizan ve komplementi bağlayan antikorlar meydana gelir.

Hastalığa insanlarda da rastlanabilir. İnsanlarda inkübasyon süresi 1-6 gün kadardır. Hastalığın seyri hafif olup, başlangıçta aniden ortaya çıkan ateş, kas ağrıları ve grip belirtileri gözlenebilir. Olgular sporadiktir ve nadiren veziküller oluşur. Herhangi bir komplikasyon olmaksızın 4-7 gün içinde iyileşme meydana gelir.

SİĞIRLARIN ÜÇ GÜN HASTALIĞI (Bovine Ephemeral Fever = Threeday Sickness)

Üç gün hastalığı (Bovine ephemeral fever= BEF) sığır ve mandaların akut seyirli, sokucu sineklerle nakledilen ve önemli ekonomik kayıplara neden olan viral bir hastalıdır. Hastalık Afrika, Avustralya, Asya ve Orta Doğu ülkelerinin tropikal ve subtropikal bölgelerinde yaygın olarak görülür. Türkiye'nin özellikle Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde zaman zaman üç gün hastalığı salgınlarının görüldüğü bilinmektedir.

Etiyoloji

Üç gün hastalığı virusu *Rhabdoviridae* ailesinin *Ephemerovirus* genusu içinde yer alır. Virus helikal simetrik yapıda olan zarflı bir RNA virusudur. Virusun yalnızca tek serotipi vardır. Virus eter ve kloroforma karşı duyarlıdır ve üretilmesi için en uygun ortam *Aedes albopictus* sokucu sineğinden hazırlanan hücre kültürüdür. Fareler deneysel enfeksiyonlara duyarlıdır. Etken yavru farelerin beyinine yapılan inokulasyonlarla üretilebilir. Enfekte farelerin beyinlerine yapılan inokulasyonlardan 3 gün sonra vücudun arka kısımlarında kramplar ve felçler oluşur. Fare beyinine yapılan pasajlar sonunda virus BHK-21 ve Vero devamlı hücre kültürlerinde de üretilebilir

Epidemiyoloji

Doğal şartlarda enfeksiyon spektrumunda sığırlar ve mandalar bulunmaktadır. Koyun ve diğer evcil ruminantlar BEF virusuna karşı duyarlı değildirler. Hastalık etkeni olan BEF virusu sokucu sinekler vasıtasıyla taşınmaktadır. Culicine ve Anopheline sivri sinekleri dışında özellikle *Anopheles bancroftii* ve *Culicoides* cinsi sokucu sinekler hastalığın potansiyel biyolojik vektörü olarak kabul edilmektedir. Enfekte hayvanlardan alınan kanın duyarlı sığırlara intravenöz olarak verilmesiyle de hastalık oluşabilir. Hastalık direkt temas, aerosol ya da indirekt yollarla taşınmamaktadır. BEF virusu boğa semeni ile taşınmaz ve mezbahada kesim sonrası hayvanın karkasında hızla inaktive olur. Hastalık sokucu sinek popülasyonunun yoğun olduğu özellikle yağmurlu yaz ve sonbahar aylarında ortaya çıkar. Hastalığı geçiren hayvanlar hayat boyu bağışıktır. Çoğunlukla salgınlar şeklinde olan hastalıkta morbidite %90'a kadar ulaşabilir. BEF salgınında sürüdeki hayvanların tamamına yakını etkilendiği için, yeni salgınlara genellikle daha önceki salgından sonra doğan genç hayvanlar duyarlıdır. Mortalite %1-20 arasında değişir. Afrika ve Arap yarımadasındaki ülkeler ile, Hindistan, Endonezya, Taiwan, Japonya, Avustralya ve Türkiye'deki sığırlarda hastalık görülmektedir. Ülkemizin güney bölgesinde 4-5 yılda bir ortaya çıkan bu enfeksiyon en son 2008 yılında bildirilmiştir. Hastalığın insidensi yıldan yıla değişmekte ve periyodik bir karakter göstermektedir.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Sokucu sinekler vasıtasıyla kana geçen virus ve burada lökositlere affinite gösterir. Patolojik-anatomik olarak yabancı cisim pneumonisi dikkati çeker. Ayrıca iskelet kaslarında nekrozlar görülmektedir. Eklemlerde sinovia birikimi ve şişmeler meydana gelir. Lenf nodülleri ve akciğerlerde yaygın ödem oluşabilir.

Klinik belirtiler karakteristiktir. İnkubasyon süresi 2-3 gündür. İlk hastalık belirtileri olarak birden bire yükselen ateş, burun, ve göz akıntıları, göz kapaklarında şişlik ve genel bozukluklar dikkati çeker. Laktasyon periyodundaki ineklerde süt verimi süratle geriler. Kaslarda miyalji, eklemlerde ağrılı şişlikler ve ardından felçler meydana gelir. Hızlı soluma ve nefes almada güçlük dikkati çeker. Boğaz bölgesinde ödemler oluşur. Kaslarda titremeler ve ataksi meydana gelir. Hastalık 3-5 gün kadar devam eder ve daha sonra hayvanlar kendiliğinden iyileşirler. Mortalite düşük fakat morbidite yüksektir.

Teşhis

Karakteristik klinik belirtiler ve epidemiyolojik veriler ışığı altında teşhis konulabilir. Hastalığın kesin tanısı için ateşin sürdüğü dönemde alınan heparinli veya EDTA'lı kandan virus izolasyonu ile olur. Hastalığın başlangıcından 2-3 hafta sonra alınan serumdan yapılacak nötralizasyon ve kompleman fikzasyon testleri yardımı ile antikor saptanabilir. Ayrıca virus izolasyonu amacıyla yavru fareler kullanılabilir. Farelerde virusun inokulasyonundan sonra tipik merkezi sinir sistemi belirtileri ortaya çıkar. Yenidoğan fare beyinlerine pasaj yapıldıktan sonra hücre kültürlerine ekim yöntemi kullanılmaktadır. Moleküler yöntemlerden olan PCR tekniğide tanı için kullanılan güvenilir yöntemlerdendir.

Korunma ve Kontrol

Hastalığı geçiren hayvanlar yaklaşık 2-3 yıl boyunca reenfeksiyonlara karşı bağışıklıdır. Hastalığın hızlı ve iyi seyrinden dolayı mücadele etmek kolaydır. Sokucu sineklerle mücadele hastalığın sık görüldüğü ülkelerde etkili olmaktadır. Enfekte hayvanlarda, semptomatik tedavi için anti-inşamatuar ilaçlar ve kalsiyum tedavisinin etkili olduğu bildirilmektedir. Süt veriminin düşmesine engel olmak amacıyla Japonya, Güney Afrika ve Avustralya gibi ülkelerde inaktif ve attenüye virus ile hazırlanan aşılar kullanılmaktadır.

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

4. *Paramyxoviridae*

Paramyxoviridae ailesinin genel özellikleri

Myxa-mukus anlamına gelmektedir. Zarflı ve helikal simetrik olan paramyxoviruslar büyük bir viriona (150-300 nm) sahiptirler. Morfolojik olarak pleomorfik özellik gösterirler, küresel görünümlü veya iplikli formlara sıklıkla rastlanır. Virion üzerinde büyük peplomerler bulunur. Paramyxovirüsler zarf üzerinde hemaglütinin (H) ve füzyon (F) glikoproteinleri taşırlar. Hemaglütinin virusun konak hücreye adsorbsiyonunda ve koruyucu immün yanıtın oluşmasında rol oynar. Füzyon proteini ise virus partiküllerinin hücreden hücreye nakledilmesinde, enfekte hücrelerin birleşerek sinsityum oluşturmasında, virus penetrasyonunda ve koruyucu immün yanıt oluşmasında önemlidir. Füzyon proteini bu ailedeki tüm genoslarda bulunur. Hemaglütinin glikoproteinini *Respirovirus* ve *Rubulavirus* genoslarında aynı zamanda nöyramidaz aktivitesi (N) de taşırken, *Morbillivirus* genosunda sadece hemaglitünasyon aktivitesine (H) sahiptir. *Pneumovirus* genosunda ise hemaglütinin proteini yoktur, bunun yerine virus adsorbsiyonu ve immuniteden sorumlu olan ancak hemaglitünasyon ve nöyramidaz özelliği göstermeyen G proteini bulunur. Viral genom tek iplikçikli negatif anlamlı linear RNA yapısındadır. Nöyramidaz aktivitesi yeni nesil virionların konak hücreden ayrılması ve müköz membranlardaki mükün inhibitörlerinin yıkılmasında rol alır. Virus çoğalması enfekte hücrelerin sitoplazmasında gerçekleşir ve virionlar tomurcuklanma ile saçılır. Virus çoğalmasına bağlı olarak sinsityum oluşumu, lizis ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimciği oluşumu ile karakterize CPE oluşur. Morbilliviruslar aynı zamanda intranükleer inklüzyon cisimciği de oluşturur. Bazı morbilliviruslarla birlikte parainfluenza virusları da (*Respirovirus*) hemadsorbsiyon özelliğine sahiptir.

Paramyxovirusların bulaşması genellikle damlacık enfeksiyonu yoluyla gerçekleşir. Çevre şartlarına oldukça duyarlıdır ve virion yapısı dondurup-çözdürme işlemi bile zarar görebilir. Isı, genel amaçlı dezenfektanlar ve yağ eriticileriyle kolaylıkla inaktive olurlar.

SIĞIR VEBASI (Rinderpest)

Siğir vebası, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan akut veya subakut seyirli sistemik viral bir hastalıktır. Hastalık etkenin virus olduğu ilk defa Fransız araştırmacı Nicolle ve Türk araştırmacı Adil Bey tarafından saptanmıştır. Ülkemizde halk arasında malkıran ve çor adları ile anılmaktadır. Türkiye’de hastalık çok eskiden beri bilinmektedir. İlk olarak 1877 yılında çıkan siğir vebası salgını ancak 1932’de eradike edilmiştir. 1952 yılında tekrar görülen siğir vebası uzun bir aradan sonra 1970 yılında Şalırfa’da yeniden tespit edilmiştir. Ülkemizdeki son siğir vebası salgını 1994 yılında görülmüştür.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Paramyxoviridae* ailesinin *Morbillivirus* genusu içinde yer alır. Sığır vebası virusu aynı genusta bulunan küçük ruminant vebası virusu, köpeklerin gençlik hastalığı virusu ve insanların kızamık virusu ile çok yakın antijenik ilişki içindedir. Etken serolojik olarak tek tiptir. Bununla birlikte değişik hayvan ırkları için, değişik patojeniteve sahip virus suşları bulunur. Tek iplikçikli RNA kapsar ve canlı hücreler dışında dayanıklılığı çok azdır. Düşük asit ve yüksek alkali değerinde (pH 4-10) hızla inaktive olur. Etken, 4°C de 4-10 gün, 37°C de 2-4 saat ve -20°C'nin altında aylarca canlılığını koruyabilir. Eter ve kloforma duyarlıdır. Liyofilize edilmiş virus suşları enfeksiyözitelerini aylarca koruyabilir. Virus morfolojik olarak elektron mikroskopta ya oval formda ya da şamentöz formda görülebilir. Virus deneme hayvanlarında, embriyolu tavuk yumurtasında ve doku kültürlerinde üretilebilir. En duyarlı konakçı sistemi doku kültürleridir. Hücre kültürleri içinde dana böbrek ve testis doku kültürleri en çok kullanılanlardır. Ayrıca virus devamlı hücre kültürlerinden MDBK hücre kültürlerinde de üretilebilmektedir. Yapılan çalışmalarla sığır vebası virusu He-la hücre kültürüne de adapte edilmiştir. Deneme hayvanları içinde ise, en duyarlı olanı danalardır. Tavşanlar da deneme hayvanı olarak kullanılabilir. Embriyolu tavuk yumurtasında ise adaptasyondan sonra chorioallantoik membranda üretilebilmektedir. Virus hücre kültürlerinde hücre yuvarlaklaşması ve hücre çekirdeğinde granülasyon ile karakterize bir CPE meydana getirerek ürer. Ayrıca üreme sırasında intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri oluştururlar.

Hücre kültürü pasajları virusun virulensini azaltır. Bu yöntem modifiye canlı aşılardan hazırlanmasında kullanılır. Virusların virulensi ilk 10 pasajda yükselir, daha sonra birden düşer. Pasaj sayısına bağlı olarak virulens dağılımı şöyle sıralanır:

- 1-10 pasaj arası sığırlar için tam virulens
- 16-21 pasaj arasında sığırlar için belirgin olarak virulens azalması görülür
- 45-60 pasaj arası sığırların hiç etkilenmediği pasajdır ve immunizasyon için uygundur.

Epidemiyoloji

Sığır vebası virusuna sığırlar ve yabani ruminantlar duyarlıdır. Bulaşma enfekte ve duyarlı sığırlar arasında direkt temas ve aerosol yolla olur. Morbidite % 100, mortalite % 90 civarındadır. Virus hasta hayvanların burun, boğaz, göz akıntısı, idrar, gaita ve sütüyle saçılır. Burun akıntısı genellikle ateşin başlangıcından iki gün önce enfeksiyözdür. Hastalığın 4. gününde burun akıntısı ile virus saçılışı durur. İdrarın enfeksiyözite gücü burun akıntısından daha düşüktür. Gaitada en erken virusun bulunuşu ateşin 3. gününe rastlar ve genellikle hayvanın ölümüne kadar devam eder. Sığır vebalı hayvanların kaslarında laktik asit oluşmadığından virus pH'ya bağlı olarak inaktive olmazlar ve dondurulmuş karkasla da bulaşma mümkündür. Enfekte ülkelerden et ve et mamülleri ithali yasaktır. Subklinik enfekte evcil ve yabani domuzlar virus rezervuarı olarak rol oynarlar. Koyun ve keçiler deneysel olarak enfekte edilebilirler. Fakat doğal enfeksiyonlara karşı oldukça dayanıklıdırlar.

Patogenez ve Patoloji

Virus sindirim ve solunum sistemi mukozalarından girer ve tonsillerde ve farengeal lenf nodüllerinde çoğaldıktan sonra viremi ile dalak, kemik iliği, üst solunum yolu mukozası, akciğer ve sindirim sistemine ulaşır. Sığır vebasında patolojik bulgular karakteristiktir, ancak patognomonik değildir. Nazal mukozada erezyon, nekroz ve fibrinöz eksudasyona neden olacak şekilde yeniden çoğalır. Sindirim sistemi ve üst solunum sistemi mukozalarında nekroz, erozyon, konjesyon ve hemoraji meydana gelir. Ağız boşluğunda görülen lezyonlar nekrotik ve erozyonik karakterdedir. Sekonder enfeksiyonlarla ülseröz bir hal alır. Ağır seyirli olaylarda pseudomembranlı yangı görülür. Lenf nodülleri büyümüş ve ödemlidir. Abomasumta patolojik değişiklikler oluşur. İnce barsaklarda görülen lezyonlar diğer organlarda görülenlerden daha az şiddetlidir. Mezenterial lenf bezleri şişkin, kesit yüzleri hiperemik ve hemorajiktir. Konjunktiva hiperemik ve ödemlidir. Kısa zamanda purulent bir konjunktivitis başlar ve korneada ülserler oluşur. Karaciğerde yağ dejenerasyonu meydana gelir. Pelvis renalis ve vezika urinaria mukozalan hemorajiktir. İdrar kırmızı-esmer renktedir. Göğüs ve karın boşluğunda kanlı seröz sıvı toplanır.

Klinik Bulgular

Sığır vebasında 3-15 günlük inkübasyon süresinden sonra ilk klinik belirti 24 saat içinde 42°C'ye çıkan yüksek ateştir. Ateşle birlikte iştahsızlık, depresyon, salivasyon, gözyaşı ve burun akıntısı vardır. Burun ucunda kuruluk ve hayvanlarda konstipasyon görülür. Nasal ve lakrimal değişiklikler genellikle 1-2 günde oluşur. Ağız mukozasında özellikle yanak, dudak, dil, sert damak, yumuşak damak ve diş etinde görülen lezyonlar nekrotik ve erozyonik karakterdedir. Özellikle dilin alt yüzünde oluşan bu lezyonlar hastalığı şaptan ayırmada önemli rol oynarlar. Çünkü şapta benzer Lezyonlar dilin üst yüzünde oluşur. İshal sığır vebasının en önemli bulgusudur. İshal, kanlı ve sindirim sistemi mukozaları ile karışık durumdadır. Bu en tipik klinik tablodur. Tüyler genellikle kabarık ve şiddetli ishalden dolayı kirlidir. Ölümle sonuçlanan durumlarda aşırı zayıflama ve dehidrasyon görülür. Sığır vebasında meydana gelen en önemli değişiklikler sindirim sistemi mukozasındadır. Bütün sindirim sisteminde şiddetli bir konjesyon vardır. Burun ve ağızda salivasyon ve seröz değişiklikler oluşur. Nasal ve lakrimal akıntılar mukopurulent bir hal alır. Ağızdaki salivasyon şapta olduğu gibi mukoid karakterde ve uzayıcı iplikli görünümde değildir. Hayvanlarda karın bölgesinde şiddetli ağrı ve solunum güçlüğü vardır. Dehidrasyon sonucu ölüm meydana gelir. Endemik bölgelerde morbidite düşük ve klinik belirtiler hafiftir. Epidemik bölgelerde morbidite %100'e ve mortalite %90'a ulaşır.

Teşhis

Klinik belirtiler ve epidemiyolojik gelişim teşhisin başlangıç noktasını teşkil eder. Hastalık, hemorajik-septisemik değişiklikler, mukozalarda erozyonlar ve pseudomembranöz tabakalanma, yüksek ateş ve ölümle karakterizedir. Teşhiste direkt ve indirekt teşhis yöntemlerinden yararlanılır. Kesin teşhis için materyal olarak idrar, kan, nasal akıntı, lenf yumrusu ve dalak gönderilir. Serolojik teşhiste; ELISA, nötralizasyon, HAI ve komplement

fikzasyon testleri kullanılır. Hastalığın kesin teşhisinde hücre kültürlerinde virus izolasyonu, histopatolojik yöntemlerle enfekte dokularda viral antijen tespiti ve PCR ile viral nükleik asit tespiti yapılabilir. Virus izolasyonunda karakteristik CPE intrastoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri teşhise yardımcı olur. Ayırıcı teşhiste oral lezyonları şaptan, konjuktival değişiklikleri ve solunum sisteminde oluşan lezyonları, IBR, Coryza Gangrenosa Bovum ve PI-3'den, gastrointestinal değişiklikleri de özellikle BVD-MD'den ayırt etmek gereklidir.

Korunma ve Kontrol

Hastalığı atlatan sığırlar hemen hemen hayat boyu bağışıklırlar. Sığırlar hastalığa karşı hem aktif hem de pasif olarak korunurlar. Enfeksiyonu geçirmiş hayvanlara ait buzağular ancak kolostrumu almaya başladıktan sonra pasif bağışıklık kazanırlar. Aktif bağışıklık amacıyla hücre kültürlerinde hazırlanan attenüye aşılar kullanılır. Aşılama tek doz olarak yapılır ve aşı tekrarına gerek yoktur. Sığır vebası aşıları hazırlandıkları ortamlara göre isimlendirilir. Bunlar;

1. İnaktif hücre kültürü aşıları: Kloroform ve formol ile inaktif hale getirilir
2. Avianize canlı aşılar: Embriyonlu yumurtalarda hazırlanır
3. Caprinize canlı aşılar: Keçilerde pasajlanarak zayıfatılır
4. Lapinize canlı aşılar: Tavşanlarda zayıfatılır
5. Canlı hücre kültürü aşıları: Kabeto O suşu pasajlanarak zayıflatılır.

Canlı hücre kültürü aşıları ile yapılan aşılamaı takiben 2 hafta içinde immunité sağlanır. Aşı 2 yıl bir bağışıklık sağlar. Bütün hayvanlara uygulanabilir. Özellikle doku kültürü aşıları patojen sığır vebası virusuna karşı oluşan homolog interferens etkisinden dolayı 1 haftalık buzağulara dahi kolayca uygulanır. Komplikasyonu yoktur.

Sığır vebası ihbarı mecburi hastalıklar listesindeir. Enfeksiyonun görülmediği ülkelerde Hastalığın girişine engel olmak için hastalığın bulunduğu ülkelerden sığır ve etlerinin ithali yasaklanmalıdır. Hastalığın endemik olduğu ülkelerde hastalığın kontrolü karantina ve aşılama ile sağlanır. Epidemik bölgelerde hastalıkla mücadelede karantina ve hasta hayvanların itlaf edilmesi yoluna gidilir. Ölen ve öldürülen hayvanlar derileri ile birlikte açılan derin çukurlara gömülür ve üzerleri kireçle örtülür. Türkiye OIE tarafından 2004 yılında sığır vebasından eradike edilen ülkeler arasında gösterilmiştir.

KÜÇÜK RUMİNANT VEBASI (Peste des Petit Ruminants= PPR)

Küçük ruminant vebası, koyun ve keçilerin sindirim ve solunum sistemi lezyonlarıyla karakterize akut veya subakut seyirli viral bir hastalıdır. Koyun ve keçilerin sığır vebasına benzeyen bu hastalığı ilk defa 1940 yılında Afrika kıtasında rapor edilmiştir. Türkiye'de ise hastalığın varlığı 1993 yılında kuzularda patomorfolojik ve immunohistolojik olarak ortaya konmuştur.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Paramyxoviridae* ailesinin *Morbillivirus* genusu içinde yer alan helikal simetrik yapıda ve zarflı bir RNA virusudur. Tek serotipi bulunan virus sığır vebası, köpek gençlik hastalığı ve kızamık (measles) virusları ile çok yakın antijenik ilişki gösterir. Araştırmacılar çapraz bağışıklık deneyleri yaparak sığır vebası ve PPR virusunun serolojik benzerliğini açıklıkla ortaya koymuşlardır. Etken paramyxovirus özelliklerini taşır. Virionun çapı sığır vebası virusunun çapından büyüktür. Isı, yağ asitleri ve düşük pH'ya karşı duyarlıdır. Virus pH 4.0 ile 10 arasında stabildir. Hücre kültürlerinde üreyebilir. PPR virusu keçi, koyun ve sığır kaynaklı farklı hücre kültürlerinde (primer hücre kültürleri, BHK-21 ve MDBK) sınırsız şekilde intrastoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri meydana getirerek ürer.

Epidemiyoloji

Hastalık Ortadoğu ülkeleri, batı ve orta Afrika ülkeleri, orta Asya ve Hindistan'da yaygın olarak görülmektedir. Enfeksiyona keçiler koyunlara nazaran daha fazla duyarlıdır. Hastalığın bulaşmasında hasta hayvanların ekskret ve sekretleri ile direkt ve indirekt bulaşma söz konusudur. Subklinik enfekte küçük ruminantlar da hastalığı yayabilirler. Hastalık epidemileri duyarlı hayvanların bulunduğu bölgelerde meydana gelir.

Patogenez ve Patoloji

PPR virusu aerosol yolla vücuda girer ve üst solunum yolları, tonsil ve lenf nodüllerinde çoğalarak viremi sonrası diğer organlara özellikle akciğer ve sindirim sistemine yayılır. Virus epitel hücrelere afinite duyduğundan deri, sindirim, solunum ve ürogenital sistem organlarında bozukluklar şekillenir. Sindirim sistemi ve üst solunum sistemi mukozalarında nekroz, erozyon, konjesyon ve hemorajilere neden olur. Şiddetli lezyonlar ince bağırsaklardan daha çok ağız, abomasum ve kalın bağırsaklarda yaygındır. Hastalığın geç safhasında öksürükle karakterize bronkopnömoni gelişebilir. İntrastoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimciklerine akciğerlerde ve diğer organlarda rastlanır.

Klinik Bulgular

Hastalığın inkübasyon süresi 4-5 gündür. Hastalığın akut formunda ateş birdenbire 40- 42°C'ye yükselir. Hasta hayvanlarda bitkinlik, mermenin kurumaması, tüylerde matlaşma ve iştahsızlık dikkati çeker. Mukoz membranlar konjesyonedir. Hastalığın başlangıcında seröz bir burun akıntısı dikkati çeker. Daha sonra akıntı mukopurulent bir hal alır. Solunum güçlüğü vardır. Hastalığın ileri dönemlerinde diyare oluşur hayvanlar aşırı derecede zayışarlar. Ateşli dönemi izleyen 5-7. günlerde hayvanlarda ölüm görülür. Bakteriyal komplikasyonların oluşmadığı durumlarda 8-10 gün içerisinde iyileşme meydana gelebilir. Subakut formda ise ölüm 14-21. günlerde veya daha sonra olur. Enfekte hayvanlarda konjunktivitis, nekrotik stomatitis ve ishal meydana gelir. Hastalık daha çok genç hayvanlarda görülür. Hastalıkta morbidite ve mortalite çok yüksektir. Morbidite ve mortalite

genç hayvanlarda yetişkinlerden daha yüksektir. Gebe hayvanlarda yavru atma oluşabilir. Meydana gelen patolojik lezyonlar sığır vebası ile aynıdır ve erozyonik tabiatla bir stomatitis, abornasumda konjesyon, enteritis ile bazı olaylarda bronchopneumoni dikkati çeker. Morbidite %100 iken, şiddetli salgınlarda mortalite %100'e ulaşabilir. Hastalığa keçiler daha duyarlıdır.

Teşhis

Patolojik değişiklikler, epidemiyolojik bulgular ve klinik tablo hastalığın teşhisine yardımcı olur. Fakat kesin teşhis için virus izolasyonu ve identifikasyonu şarttır. Bu amaçla serolojik olarak hastalığı geçiren hayvanlardan alınacak kan serumu örneklerinde antikor tespiti amacıyla hemaglutinasyon inhibisyon, komplement fikzasyon, serum nötralizasyon ve ELISA uygulanır. Ancak, sığır vebası ve PPR enfeksiyonu görülen bölgelerde yapılan aşılama kampanyalarında antikor varlığı her zaman gözönünde bulundurulmalıdır. Virus izolasyonu amacıyla yüksek ateşli hayvanlardan ağız lezyonu kazıntıları, nasal swaplar, ölen ya da öldürülen hayvanlardan ise lenforetiküler dokular ve akciğerlerden örnekler alınmalıdır. Direkt teşhiste, virus izolasyonu amacıyla duyarlı hücre kültürlerine (Vero, BHK-21, MDBK ve primer kuzu böbrek hücre kültürü) ekimler yapılabilir ya da antijen tespiti için immunoşoresan, immunperoksidaz ve ELISA yöntemleri kullanılabilir. Hastalık klinik olarak ektima kontagiozum ve diğer akut solunum ve sindirim sistemi hastalıklarından ayırt edilmelidir.

Korunma ve Kontrol

Orta Doğu'da yaygın olarak görülen PPR vakaları ve kontrolsüz hayvan hareketleri 1990 yılların ilk yarısında hastalığın Türkiye'ye girmesine neden olmuştur. Hastalığın ülkemize girişi ile birlikte hastalıktan korunma amacıyla sığır vebası aşılı ile aşılamalar yapılmış ve yeterli korunma sağlanmıştır. Ancak günümüzde risk altındaki hayvanlara hücre kültüründe hazırlanan attenüye virus aşılı uygulanmaktadır. Hastalığın görülmediği ülkelere diğer ülkelerden hayvan girişine kontrollü olarak izin verilmeli ve şüpheli durumlarda bu ülkelerde eradikasyon programları yürürlüğe sokulmalıdır. Küçük ruminant vebası ihbarı mecburi hastalıklar listesindedir.

KÖPEK GENÇLİK HASTALIĞI (Canine Distemper)

Köpeklerin akut ya da subakut seyirli, çok bulaşıcı, iki fazlı ateş yükselmesi, lökopeni, gastrointestinal, solunum sistemi bozuklukları ve sinirsel değişiklikler ile karakterize, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden sistemik bir hastalıktır. Bütün dünyada köpeklerin önemli enfeksiyöz hastalıklarından biri olarak tanınır. Hastalığın Avrupa'ya 18. yüzyılın ikinci yarısında Asya ve Güney Amerika'dan geldiği bildirilmiştir.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Paramyxoviridae* ailesinin *Morbillivirus* genusu içinde yer alan helikal simetrik ve zarflı bir RNA virusudur. Serolojik olarak tek tiptir, fakat değişik virulense sahip suşları vardır. İnsanların kızamık, sığırların sığır vebası ve küçük ruminant vebası viruslarıyla yakın antijenik ilişki içindedir. Virus paramyxovirusların genel özelliklerini taşır. Hastalık etkeni virus 115-160 nm çapındadır. Eter ve kloroforma duyarlı olan virusun ısı ile inaktivasyonu hızlıdır. Virus 25°C’de tutulduğunda 7-8 günde, 4°C’de 7-8 haftada inaktive olur, fakat 1-10°C’de aylarca, -70°C’de yıllarca canlı kalabilir. Canine distemper virusu için en uygun pH değeri 7’dir; pH 4’ün altında ve pH’9 un üstünde inaktive olmaktadır. Üretilmesinde köpek ve gelincik böbrek hücre kültürleri, tavuk embriyosu fibroblast hücre kültürü ve devamlı hücre kültürleri (Vero ve MDCK) kullanılır. Virus bu hücrelerde üreme sırasında granülasyon, dev hücresi oluşumu, hücrelerin vakuolizasyonu, sinsityum oluşumu, intrastoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimcikleriyle karakterize CPE meydana getirmektedir. Köpek yavruları ve gelincikler virus için en duyarlı deneme hayvanlarıdır. Gelinciklerde hastalık daima öldürücü olarak seyreder.

Epidemiyoloji

Köpek gençlik hastalığı virusunun enfeksiyon oluşturduğu türler arasında köpek, tilki, çakal, kurt, panda, gelincik ve vizonlar bulunur. Vahşi hayvanlar doğal olarak enfekte olurlar ve hastalığı köpeklere naklederler. Hastalık köpek popülasyonunun yoğun olduğu dünyanın her yerinde görülür. Bulaşma direkt temas, damlacık ve aerosol yolla olmaktadır. Duyarlı hayvanlar sindirim ve solunum yolu ile etkeni alırlar. Hasta hayvanlar virusu burun akıntısı, salya, idrar, gözyaşı ve dışkı ile saçarlar. Şiddetli enfeksiyon geçiren köpekler birkaç ay virusu saçabilir. Virüslü sekret veya ekstretle kontamine olmuş mekanik ve biyolojik faktörler de virusun bulaşmasında etkilidir. Genç köpekler hastalığa yaşlılardan daha duyarlıdır ve en yüksek duyarlılık maternal antikörlerin kaybolduğu 4-6 aylık köpek yavrularında görülür.

Patogenez ve Patoloji

Etkenin organizmaya oral veya aerojen yolla alınmasından iki gün sonra bronşiyal lenf nodülleri ve tonsillaların mononükleer hücreleri içine girer. İlk hafta içinde vireminin başlaması ile virus, kemik iliği, dalak, timus, servikal ve mezenterik lenf nodüllerine, karaciğer kupfer yıldız hücrelerine, mide ve ince barsağın lamina propiasında makrofajlara yayılır. Beyinde ilk virus antijeni enfeksiyondan sonraki 9. günden itibaren meningeal makrofajlarda, mononükleer ve glia hücreleri ile nöronlarda görülür. Nöronların enfeksiyonu hareket değişiklikleri ile kendini gösterir. Lokal spazmlar ve parazis görülür. Bu hayvanlar enfeksiyondan sonraki 2-3 hafta içinde ölürlürl.

Canine distemper virusu epitel hücrelerine affinite gösterir. Bu epitel hücrelerine affinite lezyonların geniş bir alana yayılmasında önemlidir. Sindirim, solunum ve ürögenital kanalın epitel hücrelerinde, ayrıca iç ve dış salgı bezlerinde tespit edilebilir. Respiratorik

muköz membranda prulent eksudat görülür. Primer proliferatif viral aktivite sebebiyle viral pneumoni meydana gelir. Primer viral pneumoni özellikle köpeklerde antibiyotikler ile tedavi edilemez. Piyojenik bakteriler tarafından sekonder enfeksiyonlar ile komplikasyona sıkça rastlanır. Bakteriyel enfeksiyon mevcut olduğu zaman eksudat genellikle nötrofiller, kan hücreleri ve mononükleer lökositler içerir. Deride veziküler ve püstüler dermatitis meydana gelir. Dermis katında genellikle kan toplanması ve lenfosit infiltrasyonu meydana gelir. Ayak taban yastığı epidemisinin keratin tabakasının proliferasyonu sonucu hard pad adı verilen tablo şekillenir ve ayrıca burun ucunda hiperkeratoz görülebilir. Mide ve barsaklardaki lezyonlar incelendiğinde sitoplazmik, asidofilik inklüzyonlar mide ve barsakların epitelyal hücrelerinde görülebilir. Interstiel pneumoni ve alveolar epitellerin proliferasyonu görülebilir. Epiteloid hücrelerin birleşmesinden meydana gelen dev hücreleri pleuraya bitişik alveol ve bronşiyolları sarar ve bu tablo mikroskobik olarak dev hücreli pneumoni görüntüsü verir. Dalak gözle görülür şekilde büyümüş ve hiperemiktir. Komplike olmamış olaylarda en dikkati çeken bozukluk timus bezinin atrofisidir. Bu bez jelatinöz bir manzara gösterir. Sinirsel bulgular gösteren köpeklerde beyinde perivasküler hücre yığınları dikkati çeker. Özellikle idrar kesesi epitel hücrelerinde intrastoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimciklerinin görülmesi patognomoniktir.

Klinik Bulgular

Hastalık klinik olarak birkaç şekilde ortaya çıkar. Perakut formda; aniden bir ateş yükselmesi ve ölümlü sonuçlanan bir vardır. Perakut form nadir olarak görülür. Daha yaygın görülen form akut formdur. Akut formda; 3-7 günlük inkübasyon süresinden sonra bir hafta ara ile 41°C'ye kadar yükselip sonra düşen iki fazlı bir ateş ortaya çıkar. Bu tabloda hayvanda anoreksi, depresyon, burun ve gözyaşı akıntısı vardır. Konjunktiva ve nasal mukoza hiperemiktir. Lökopeni görülür. Yüksek ateş iki gün sürer ve bu süre sonunda normale veya normale yakın bir değere iner. Hayvanlar genelde iştahsızdır ve sık sık kusma meydana gelir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonların işe karışmasıyla köpeklerde; rhinitis, larengitis, larengotracheitis, tonsillitis, bronchitis ve bronchopneumonitis görülür. Nefes almada güçlük, hırıltılı solunum ve öksürük vardır. Sindirim sisteminin etkilendiği durumlarda gastroenteritis semptomları ortaya çıkar. İshal yaygın bir semptomdur ve gaita mukuslu, pis kokulu ve çoğu kez kanlıdır. Bu koşullar altında köpekler hızla kilo kaybederler. Dehidre ve kaşektik görüntü sergilerler. Bu tablo esnasında lökopeni lökositozise dönüşür. Bunun yanında, ürogenital sistemde nefroz, nefritis, sistitis, kalpte myokarditis, gözlerde keratitis, iritis ve kulaklarda otitis olayları ortaya çıkabilir. Gençlik hastalığına yakalanan köpeklerin bazılarında beden ısısının artışı ile birlikte deride kızarıklıklar ve püstüller şekillenir. Bu püstüllere göğüs altında, kanda ve arka bacakların iç yüzlerinde rastlanır. Hayvan iyileştikçe bu püstüller kurur ve kaybolur. Çünkü bu lezyonların varlığı sekonder bakteriyel enfeksiyonlara bağlanmaktadır. Bu dönemin hemen sonrasında motilite bozuklukları, trismus, opistotonus, tonik-klonik spazmlar, depresyon, miyalji, inkoordinasyon, dönme hareketleri, özellikle temporal kaslarda tikler ve epileptik konyulsiyonlar görülür. Çoğu kez nöral belirtiler ile beraber taban yastığı ve burun ucu derisinin hiperkeratozisi birlikte görülür. Bu tablo **hard pad disease** olarak tanımlanır.

Hayvan komaya girer ve hastaların çok büyük bir bölümü epileptik konvulsiyonlar sonucu ölür.

Hastalığın süresi sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ile komplikasyona bağlıdır. Mortalite oranı % 30-80 arasında değişir. Mortalitenin yüksek olması şüphesiz çoğu olayda bakteriyel enfeksiyonun komplikasyona bağlıdır. Komplike olmamış olaylarda köpekler çok hafif klinik belirtiler gösterebilir. Fakat yaşayan köpeklerde sık sık kalıcı merkezi sinir sistemi semptomları görülür ve bu durumdaki köpeklerin beyin hücrelerinde virus yavaş yavaş replikasyona devam eder. Sonuçta; *old dog encephalitis* adı verilen encephalitis şekillenir. Bu tablonun sonucunda ölüm meydana gelir.

Teşhis

Hastalığın klinik belirtileri teşhise yardımcı olur. Ancak kesin teşhis direkt ve indirekt laboratuvar yöntemleriyle yapılmaktadır. Histopatolojik incelemelerde hastalığın geç döneminde organların epitel hücrelerinde intrastoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri görülür. Fakat genellikle inklüzyon cisimcikleri hastalık seyrinin geç dönemlerinde oluşmaktadır ve tek başına kesin teşhis için yeterli değildir. Direk teşhis için konjunktival ve nazal svab, idrar, dışkı, barsak, mide içeriği, beyin akciğer örnekleri laboratuvara gönderilir. Virusun izolasyonu amacıyla çeşitli hücre kültürleri kullanılır. Özellikle köpek ve gelincik böbrek hücre kültürleri ile virus izolasyonu yapılır. Aynı zamanda köpek ve gelincik gibi deney hayvanlarına da inokulasyon yapılabilir. İnokule edilmiş köpek veya gelinciklerden enfeksiyonun akut devresinde kan, lenf yumrusu, dalak, akciğer, karaciğer ve diğer visceral organlardan virus izole edilebilir. Kandan virus izolasyonundan sonra epileptik form belirtileri gösteren köpeklerin beyinlerinden de virus izole edilebilmektedir. Teşhiste en çok immunoşoresan yöntemi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılır. Hasta köpeklerin konjunktival sürüntü örnekleri ve periferik lökositleri ile hastalıktan ölen köpeklerin akciğer, mide, barsak ve idrar kesesi dokularında immunoşoresan yöntemi ile antijen varlığı gösterilir. Serolojik yöntemlerle hastalığa spesifik antikorlar belirlenebilir. Canlı hayvanlardan iki hafta arayla alınan kan serumu örneklerindeki antikor yükselişi ELISA ve nötralizasyon testi ile saptanabilir. Ayırıcı teşhiste; kuduz, köpeklerin bulaşıcı karaciğer yangısı, köpek parvovirus enfeksiyonu, leptospira ve toksoplazma enfeksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Hastalığı geçiren köpekler enfeksiyona karşı uzun süre bağışıklırlar. Antikorlar ilk olarak 6-9 gün sonra görülebilir ve enfeksiyondan sonra 2-4 haftada antikor seviyesi artar. Genç köpekler enfeksiyondan yaşlılara göre daha fazla etkilenirler ve daha fazla korunmaya ihtiyaç duyarlar. Bu korunma doğal olarak gebelikte plasenta yoluyla ve doğum sonrası kolostrum ile maternal antikorların transferi şeklinde olur. Plasental olarak maternal antikorlar yavruya düşük oranda geçer ve annedeki antikor titresinin yaklaşık %3'ü yavrudan elde edilir. Halbuki, plasental ve kolostral antikor transferi annenin serum titresinin %77'sine denktir. Her iki yolla da annenin antikor miktarı ile transfer olan miktar

ve yavrunun süt emme süresi arasında bir ilişki vardır. Düşük antikor titresine sahip annelerin yavrularını enfeksiyondan koruma süresi 3 hafta, yüksek titreli annelerin ise 9 hafta olarak tespit edilmiştir. Anne hastalığa karşı immun olduğunda antikorlar kolostrumda depolanır ve bunlar yeni doğan köpek yavrularına pasif immunité kazandırır. Antikorların kolostrumdaki konsantrasyonu dişi köpeklerde farklılık gösterir. Bununla beraber yavru köpeğin emme süresi de önemli rol oynar. Maternal antikorun yüksek olduğu durumlarda erken aşılama aşının antijenik özelliklerini nötralize edebilir. Bunun yanında maternal antikorun düşük olduğu durumlarda ise aşılama geç kalındığı takdirde her an enfeksiyona yakalanma riski vardır. Aktif bağışıklık için en iyi zamanın seçimi oldukça güç bir sorundur. Anneden kaynaklanan korunma göz önüne alınarak aşağıdaki uygulamalardan birisi tercih edilmelidir.

- Annesinden kolostrum alma şans bulunmayan yavru köpekler 2. haftada aşılanabilir.
- Anne aşı ve yavru kolostrum almış ise yavru köpeklere 6-8. haftada 1. aşılama ve 12-16. haftada 2. aşılama yapılabilir.

Aşılamaların tüm köpeklerde yılda bir kez tekrarlanması gereklidir. Hastalığın klinik olarak şiddetli olduğu acil durumlarda hiperimmun serum uygulaması yapılabilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı antibiyotik ve destek tedavisi yararlı olabilir.

PARAİNFLUENZA VİRUS-3 ENFEKSİYONU

Parainfluenza virus-3 (PIV-3) sığır ve koyunların solunum sistemlerinde akut seyirli ya da subklinik enfeksiyonlara neden olmaktadır. Özellikle genç hayvanlarda ve besicilik işletmelerinde ağır bronchopneumoniye bağlı olarak büyük ekonomik kayıplar meydana gelir. Sığır ve koyunlarda PIV-3 solunum yollarını etkileyen sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için hayvanları predispose ederek enfeksiyonların başlamasına yol açar.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Hastalık etkeni *Paramyxoviridae* ailesinin *Respirovirus* generusu içinde yer alan helikal simetrik ve zarflı bir RNA virusudur. Serolojik olarak tek tiptir. Virus polimorf yapıdadır ve büyüklük yönünden varyasyon göstermektedir. Virus helikal simetrik bir nükleokapside sahiptir ve dıştan bir zarf ile çevrilidir. Virus dıştan saran zarf hemaglutinin ve nöroaminidaz aktivitesine sahip peplomerler taşır. Virus primer fütal dana böbrek hücre kültürü ve MDBK devamlı hücre kültüründe CPE oluşturarak ürer.

Akut enfekte hayvanlarda virus, göz ve burun akıntısı ve salya ile enfeksiyondan sonraki bir haftaya kadar saçılır. Bunun dışında etken indirekt olarak, bakıcılık görevi yapan insanlar, transport arabaları ve enfekte yem ve ahır malzemeleri ile de nakledilebilir. Sürüye yeni katılmış subklinik enfekte hayvanlarda bulaşmada önemli rol oynar. Virus rezervuarının subklinik enfekte hayvanların düşünölmektedir. Epidemiyolojik gelişim içinde

enfeksiyon çoğunlukla adenovirus, reovirus, rhinovirus ve enterovirus gibi virus enfeksiyonları ve bakterilerle komplike olabilir.

Patogenez ve Patoloji

Virus, duyarlı hayvanlara burun akıntısı ile direkt temas yoluyla ya da hayvandan hayvana aerosol yolla yayılır. Bunun yanında oral yolla enfeksiyon enfekte yem ve suların alınması ile de mümkündür. Hastalık tablosunun görülmesini kolaylaştırıcı bazı çevresel faktörler söz konusudur. Bunlar arasında; kötü beslenme, kötü bakım şartları, erken süttten kesme, hava sıcaklığının çok düşük veya yüksek olması, nakil ve havada toz partiküllerinin ve amonyak oranının çok fazla olması sayılabilir. Parainfluenza virus-3 enfeksiyonunun patogenezinde başlıca 3 önemli faktör vardır:

- PI-3 virusu
- Elverişsiz çevre koşulları
- Bakteriler

Virus, direkt temasla veya damlacık enfeksiyonu yoluyla burun boşluğuna girdikten sonra buradan lenfatik dokulara, özellikle tonsillalar ile respiratorik mukozalara geçer. Sözü edilen bu bölgelerde primer virus çoğalması meydana gelir. Böylece yüzeysel epitel hücrelerde çok fazla miktarda virus üreyerek, burun akıntısı ile dışarıya saçılmaya başlar. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar hastalık tablosunu komplike duruma sokabilir. Yalnızca PI-3 virusunun neden olduğu enfeksiyonlar ise 1-2 hafta içinde tamamen iyileşir. Patolojik olarak interstitiel pnemoni; broncheolitis, alveolitis, bronş epitellerinde hiperplazi ve sinsityum oluşumu göze çarpar. Etkilenen hücrelerde inklüzyon (intrastoplazmik ve/veya intranükleer) cisimcikleri tespit edilebilir.

Klinik Bulgular ve Teşhis

Hastalığın klinik tablosunun ortaya çıkmasına eksojen ve endojen stres faktörleri, virus ve bakteri (özellikle *Mannheimia haemolytica* ve *Pastorella multocida*), mikoplazma ve klamidyalardan neden olur. Bunların etkisi ile klinik tablo ağırlaşır ve şiddetli bir broncho-pneumoni oluşur. Genç hayvanlarda ölüm oranı % 6-8 arasında değişmektedir. Bu hayvanlar klinik semptomların görülmesinden bir hafta kadar sonra ölürlür. Dana ve kuzularda PIV-3 enfeksiyonları beden ısısının yükselmesi, üst solunum yollarında, gözyaşı, burun akıntısı ve öksürük ile karakterize solunum bozuklukları oluşturur. Hastalık çoğunlukla subklinik enfeksiyon şeklindedir.

Gerek virus izolasyonu ve gerekse serolojik kontrol sonuçları PIV-3 enfeksiyonunun sığırlar sürülerinde yaygın olduğunu ortaya koymaktadır. PIV-3 enfeksiyonlarında klinik tablo çok az spesifik olduğu için hastalığın kesin teşhisi laboratuvar metodlarıyla mümkündür. Bu amaçla direkt ve indirekt teşhis yöntemlerinden yararlanılır. Virus izolasyonu burun akıntısından veya nasal swap numunesinden gerçekleştirilir. Virus antijeninin tespiti için en çok başvurulan test hemaglutinasyon testidir. Hastalığın tanısında serolojik testler (HI, serum nötralizasyon, ELISA) ve moleküler testler (PCR) rutin olarak kullanılmaktadır. Özellikle çift serum numunelerinde 4 katlı antikör artışı, enfeksiyonun varlığını ortaya koyar. Ayırıcı teşhiste adenovirus, herpesvirus, pestivirus, reovirus ve rhinovirusların neden olduğu

viral enfeksiyonlar ile bakteriyel enfeksiyonlar gözönünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

PIV-3 enfeksiyonlarından sonra nötralizan, hemaglutinasyonu inhibe eden ve komplementi bağlayan antikorlardan oluşan bir humoral immunité meydana gelir. Nötralizan antikorlar immün korumada en büyük role sahiptir ve enfeksiyondan yaklaşık 2-3 hafta sonra en yüksek titreye ulaşır. Bu antikorlar herhangi bir titre kaybı olmaksızın yıllarca etkili olurlar. PIV-3 enfeksiyonlarında solunum mukozasında lokal antikorlar oluşur. Bunlar sekretorik antikorlar (IgA) yapısındadır. Hemaglutinasyonu inhibe eden antikorlar da enfeksiyondan yaklaşık 14 gün sonra en yüksek düzeye ulaşır. Bu antikorlar da aynı nötralizan antikorlarda olduğu gibi uzun süre kalırlar ve PIV-3 enfeksiyonunun rutin teşhisinde önem taşırlar. Anaya ait antikorlar kolostrum ile yavruya nakledilir. Kolostral korunma anneden yavruya geçen antikor miktarına bağlıdır. Maternal antikorlar 4-8 ay içinde kaybolurlar.

PIV - 3 virus enfeksiyonlarında etkene yönelik bir tedavi mümkün değildir. Bunun için immunproşaksi ve semptomatik tedaviden yararlanılır. Barınma, bakım ve besleme şartlarının iyileştirilmesi klinik olarak hastalığın çıkmasını engelleyen en önemli mücadele önlemleridir. Komplike enfeksiyonlarda antibiyotik uygulaması ve destek tedavisi faydalı olacaktır. Kombine enfeksiyonlarda immunprofilaksi amacı ile canlı monovalan ve canlı veya inaktif kombine aşılardan yararlanılır. Bu aşılar bir yıl boyunca korunma sağlamaktadır.

RESPIRATORY SYNCYTIAL VİRUS ENFEKSİYONU

Respiratorik syncytial virus (RSV) enfeksiyonu ülkemizde ve dünyanın her yerinde yaygın olarak görülen sığır ve koyunların hafif veya ağır seyirli pneumoni ile karakterize akut veya asemptomatik karakterli bir solunum sistemi enfeksiyonudur. Virus ilk defa 1967 yılında Japonya, Belçika ve İsviçre’de saptanmış, daha sonra Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere’de izole edilmiştir. Respiratorik syncytial virusu solunum yollarını etkileyen diğer sekonder enfeksiyonlar için predispose rol oynamaktadır.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Hastalık etkeni *Paramyxoviridae* ailesinin *Pneumovirus* generusu içinde yer alan helikal simetrik ve zarflı bir RNA virusudur. Tek iplikçikli olan virus, eter ve kloroforma duyarlıdır. Morfolojik olarak virion, 150–350 nm çapında pleomorfik ve şamentöz yapıdadır. Virus helikal simetrik bir nükleokapside sahiptir ve dıştan bir zarf ile çevrilidir. Virus, insan ve sığır orijinli hücre kültürlerinde dev hücre oluşumu ve intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleri ile karakterize bir CPE meydana getirerek ürer. Virus duyarlı hücre kültürlerinde ve enfekte dokularda “syncytia” (multinükleer protoplazmik cisimcik) oluşturmaktadır. İnsan ve sığır RSV’si arasında yakın antijenik ilişki mevcuttur. Deneysel

olarak maymunlar, gelincikler, hamsterler ve yavru fareler enfekte edilebilir.

En çok etkilenen hayvanlar sığırlardır. Koyun ve keçilerde enfeksiyona duyarlıdır. RSV enfeksiyonu dünyanın birçok ülkesinde görülen yaygın bir enfeksiyondur. Virus, genellikle enfeksiyonun bulunmadığı ülkelere enfekte hayvan girişi ile yayılmaktadır. Duyarlı sürülerde yayılma çok hızlıdır ve çok sayıda klinik vaka ortaya çıkar. Veteriner hekimler ve hayvan bakıcıları virusun taşınmasında rol oynarlar. RSV enfeksiyonu sığır ve koyunların hijyenik olmayan ve aşırı kalabalık ahırlara kapatıldığı kış aylarında yaygındır. Buna rağmen sığır ve danalarda önemli salgınlar yaz aylarında da saptanmıştır. Seronegatif hayvanlar enfekte olduktan 3-8 gün sonra virus saçmaya başlarlar. Virus nasal sekresyonlarla saçılır. Bulaşma hava yolu ile damlacık enfeksiyonu tarzında olmaktadır. İndirekt olarak bulaşmada ise virüsle bulaşık yem ve su rol oynar. Enfeksiyon yaşa bağımlılık gösterir. Yaşlı sığırlar enfeksiyona dirençli olmasına rağmen, 3-9 aylara kadar olan gençler çok duyarlıdır. Transport gibi stres faktörleri de akut bir enfeksiyonun çıkışına yol açabilmektedir.

Patogenez ve Patoloji

RSV aerosol olarak ve solunum yolu ile organizmaya girer. Solunum sisteminin primer patojen etkenleri arasındadır. Sığırlarda deneysel enfeksiyonlar sonrası gözlenen hastalık semptomları doğal enfeksiyonlardaki gibi şiddetli değildir. Buzağılarda deneysel enfeksiyonlardan 8-10 gün sonra solunum yolu silyum epitellerinin kaybolduğu gözlenmiştir. Hastalıktan ölen hayvanlarda patolojik değişiklikler sadece solunum sisteminde görülür. Postmortem lezyonlar spesifik değildir. Akciğerlerde kardiyak lopta ve lopların ventral kısımlarında hepatizasyon ve bazen pulmoner amfizem görülür. Tüm akciğer loblarında interstitiel pnemoni görülür. Pleura altında amfizematöz şişkinlikler ve çok sayıda ekimotik kanamalar mevcuttur. Sekonder pnemonilerin varlığında lezyonlu akciğer odakları birleşerek geniş lezyonlu alanlar oluştururlar. Enfekte hücrelerde çok çekirdekli sinsityal dev hücreleri oluşumu ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri bu hastalık açısından tipiktir. Bu dev hücreler hiperkromatik, elips şeklinde üst üste 2-8 adet çekirdek taşırlar.

Klinik Bulgular ve Teşhis

Enfeksiyon akut ve subklinik olmak üzere iki klinik formda görülebilir. Enfeksiyon genellikle subklinik olarak gözlenir. Akut formda; iki dönem saptanmıştır. Birinci dönemde; 40-42°C'ye yaklaşan ateş, solunum sayısında artış, kuru devamlı ve sert bir öksürükle birlikte aşırı solunum güçlüğü, burun ve gözlerde akıntı ve konjunktivitis vardır. İkinci dönemde ise; hayvanların yaşlarına bağlı olarak sekonder bakteriyel enfeksiyonlar veya pulmoner amfizem komplikasyonları görülür. Bazen hasta hayvanlarda solunum sayısı 80-100 olur ve şiddetli bir dispne görülebilir. Hayvanlarda iştahsızlık ve konstipasyon vardır. Mukozalar siyanotiktir. Akut faz çok kısa zamanda geliştiğinden tedavi şansı yoktur ve ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Subklinik form ise; daha çok yaşlı hayvanlarda görülür. Salgın görülen sürülerde belirli yaş grubundaki hayvanların % 80-90'ının etkilendiği

gözlenir. Sürüde mortalite oranı %20 ve kadar ulaşabilir. Altı haftalık buzağılarda belirtiler farklıdır. Amfizem görülmez öksürük, yüksek ateş ve burun akıntısı en tipik belirtilerdir.

Klinik belirtilere dayanarak teşhis mümkün değildir. Klinik bulgular fikir verir fakat etkenin diğer viral (IBR, BVD, PI-3 virusları) ve bakteriyel (özellikle *Mannheimia haemolytica* ve *Pastorella multocida*) etkenlerden ayırt edilmesi gerekir. Kesin teşhis direkt ve indirekt laboratuvar yöntemleriyle yapılmaktadır. Akut infekte hayvanlardan alınan nasal swab örnekleri virus izolasyonu ve PCR için uygundur. Ancak hastalığın çok erken dönemlerinde virus izole edilemeyebilir. Etken izolasyonu virusun aşırı derecede labil olması nedeniyle oldukça güçtür. Nasal mukus ve özellikle kardial ve apikal akciğer loblarından alınan organ örneklerinde direkt şoresan ve ELISA tekniği ile viral antijenler tespit edilebilir. RSV enfeksiyonunun teşhisinde daha çok indirekt tanı yöntemlerinden yararlanılır. Dört hafta aralıkla alınan çift serum örneklerinde uygulanan serum nötralizasyon, ELISA ve indirekt hemaglutinasyon en çok kullanılan testler arasındadır.

Korunma ve Kontrol

Enfeksiyona karşı serumda oluşan antikorların akciğerlerdeki koruyuculuğu oldukça önemlidir. Kolostrum yoluyla buzağılardan aldığı maternal antikorların korunmada etkili olduğu gözlenmiştir. RSV enfeksiyonlarında mukozal antikor oluşumu da sözkonusudur. RSV ve karşı aşılama çalışmaları virusun epidemiyolojik özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalık genellikle genç ya da yeni doğan hayvanlarda görüldüğünden koruma öncelikle genç hayvanlara yönelik olmalıdır. Ayrıca, doğal enfeksiyon sonucunda oluşan immunitenin hayvanları reenfeksiyonlara karşı yeterince koruyamadığı bilinmektedir. Profilaktik olarak aşılama önerilir. Formalinle inaktive edilmiş aşılama seronegatif hayvanlarda yüksek düzeyde nötralizan antikorlar oluşturmalarına rağmen hayvanların tümünü enfeksiyondan koruyamamaktadır. Hastalıkta sekonder enfeksiyonlara karşı mücadele önemlidir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı antibiyotik uygulaması yapılabilir.

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

5. *Orthomyxoviridae*

Orthomyxoviridae ailesinin genel özellikleri

Myxa=mukus anlamına gelmektedir. Zarflı ve helikal simetrik olan orthomyxoviruslar yaklaşık 80-120 nm çapında bir viriona sahiptir. Paramyxoviruslarda olduğu gibi pleomorfik yapıdadırlar ve iplikli formlara sıkça rastlanır. Viral zarf üzerindeki büyük yapıli peplomerler hemaglütinin (H) veya nöyraminidaz (N) aktivitesine sahiptir. Bu aile içerisinde 5 tane genus bulunur (*Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C*, *Isavirus*, *Thogotovirus*). Tek iplikçikli negatif anlamlı sirküler RNA yapısındaki viral genom segmentlidir. Viral genom *influenzavirus A*, *influenzavirus B* ve *Isavirus* genuslarında 8 segmentli, inşuenza C viruslarında 7, thogotoviruslarda ise 6 segmentlidir. İnfluenza A virusları insanlar ve değişik hayvan türlerinde enfeksiyon oluştururken, inşuenza B virusları sadece insanlarda, influenza C virusları ise insanlar ve domuzlarda enfeksiyon oluşturur. İnfluenza viruslarda mutasyon ve özellikle rekombinasyon (reassortment) tarzı genetik değişimler sıkça oluşabilir. Bunun sonucu olarak virus türlerinde geniş çaplı antijenik değişimler ve pandemiler şekillenir. Ayrıca virus genetik değişim sonucu türler arası geçiş yapabilir. Orthomyxoviruslar RNA virusu olmasına karşın konak hücre çekirdeğinde çoğalır, sitoplazmik membrandan tomurcuklanma yoluyla saçılır. Virus bulaşması genellikle aerosol veya damlacık enfeksiyonu şeklinde gerçekleşir. Bu ailedeki viruslar çevre şartlarından kolaylıkla etkilenirler. Isı, asidik pH ve yağ eriticileri viral enfektiviteyi yok edebilir.

ATLARIN İNFLUENZASI (Equine Influenza)

Atların influenza akut seyirli ve çok bulaşıcı bir solunum sistemi enfeksiyonudur. Hastalığa, her yaş grubundaki tek tırnaklılar duyarlıdır. Hastalık, at gripi (horse flu) olarak da isimlendirilmektedir. Virus, ilk kez 1956 yılında Doğu Avrupa'da atlarda solunum sistemi enfeksiyonunda tanımlanmıştır.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Orthomyxoviridae* ailesinin *Influenzavirus A* genusu içinde yer alan helikal simetrik yapıda ve zarflı bir RNA virusudur. Hemaglütinin ve nöyrominidaz antijeni nedeniyle atların influenza virusları iki alt tipe ayrılırlar. Bunlar; Influenzavirus A tipinin 1956 yılında Prague'da izole edilen H7N7 (A/equine/Prag/1/56, Alt tip-1) ile 1963 yılında Miami'de izole edilen H3N8 (A/equine /Miami/1/63, Alt tip-2)'dir ve bu alttipler dünyanın birçok bölgesinde görülen at gripi vakalarında saptanmıştır. Hastalık etkeni *Orthomyxoviridae* ailesinin genel özelliklerini taşır. Virus yağ çözücülere ve dezenfektanlara karşı son derece duyarlıdır. Çevre şartlarına dayanıksızdır. Atların influenza virusları 56°C'de 30 dakika ve pH-3'de süratle inaktive olurlar. Bilinen bütün virusa

dezenfektanlar etkilidir. Liyofilize edilmiş viruslar veya -60°C'de saklanan suşlar uzun yıllar enfeksiyözitelerini korurlar. Virusun üretilmesi için en uygun ortam 10 günlük embriyolu yumurtanın amniyotik ve allantoik keseleridir. Seyrek olmakla birlikte virus üretilmesi amacıyla sığır, insan, maymun ve tavuk embriyonal böbrek hücreleri de kullanılabilir. Virus hücre kültürlerinde CPE oluşturarak ürer. Virus tespitinde hemadsorbsiyon testinden de yararlanılır. Doğal şartlarda enfeksiyon spektrumunda yalnızca equideler bulunur. Deneysel çalışmalarda adaptasyondan sonra farelerde enfeksiyon oluşturulmuştur. Gelinciklerde ise hastalık subklinik olarak seyrederek. Virus RNA kapsamakta olup, küre veya filamentöz formda 80-120 nm çapındadır.

Epidemiyoloji

Atların influenza çok bulaşıcıdır ve hızla yayılmaktadır. Virus, hasta hayvanlarla direkt temas, aerosol yol, rüzgar, virusla kontamine ekipman, yem, su kapları ve bakıcılarla nakledilmektedir. Atların influenza virus enfeksiyonunun epidemiyolojisi mevsim, yaş, cinsiyet, ırk, virusun suşu, hayvanın immun sistemi ve populasyonun yapısı gibi faktörlerden etkilenmektedir. Soğuk mevsimlerde kapalı ortamlarda barındırılan hayvanlarda yakın temasın artması nedeniyle hastalık daha sık görülmektedir. Hastalığın yayılışında öksürükle çıkan enfekte salgılar aerosol olarak yaklaşık 50-60 metreye kadar dağılır. Virus saçılışı klinik semptomların görülmesinden itibaren en az 5 güne kadar devam etmektedir. Hastalığın yayılışında damlacık enfeksiyonu önemlidir. Atların influenza virusuna at yarışlarının yapıldığı mevsimlerde daha sık rastlanmaktadır. İnfluenza viruslarının bir konakçı türünden farklı bir türe nakli, bu virusların epidemiyolojisi ve ekolojisinin önemli bir özelliğidir. Filogenetik çalışmalar, atların influenza virusunun kanatlı kökenli olduğunu göstermiştir.

Patogenez ve Patoloji

Bütün influenza virusları alt ve üst solunum yolu epitelini enfekte eder. Virusun organizmaya aerosol yolla girişinden sonra burun mukozası epitel hücrelerinde virus çoğalır. Buralarda hücre dejenerasyonları ve hücrelerde çözümler ile yangı meydana gelir. Virus 2-4. günde bütün solunum kanalına yayılır. İnfluenza virus enfeksiyonunda viremi nadirdir, ancak virus solunum yolu epitelini bazal membranını geçerek sirkülasyona girerse myositis, myokarditis, dudak ödemleri ve ensefalitise neden olabilir. Rhinitis oluşur ve akciğerlerde alveolar boşluklar arasında ödemler meydana gelir. Meydana gelen değişiklikler bir kaç gün içerisinde yeniden normale döner. Hasta hayvanlarda bakteriyel komplikasyon durumlarında mukozalarda ve bölgesel lenf bezlerinde purulent bir yangı ve purulent bir bronchopneumoni görülür. Histopatolojik olarak; peribronşial bölgede hücre infiltrasyonu, alveolar atalektazi ve alveol duvarları arasında kalınlaşma gözlenir.

Klinik Bulgular

Hastalığın inkübasyon süresi 2-3 gündür. İlk klinik tablo olarak burun mukozasında ve konjunktivalarda şiddetli bir kızarma ve berrak bir burun ve göz akıntısı dikkati çeker.

Ateş aniden 40-41°C'ye ulaşır ve bu durum 6-36 saat devam eder. Larenks bölgesindeki lenf yumruları kısa bir süre içinde şişer. Ateşin yüksek olduğu dönemde kuru bir öksürük karakteristiktir. Bazı durumlarda burun mukozasında hafif sararmalar görülür. Enfeksiyondan 1-2 hafta sonra hayvanlarda iyileşme meydana gelir. Klinik olarak, H3N8 alt tipinin neden olduğu enfeksiyonlar H7N7'ye göre daha şiddetli ve pnömotrop karakterdedir. Bazen de subklinik seyir şekilleri oluşur. Bakteriyel veya karışık enfeksiyonlara bağlı olarak tablo ağırlaşarak kataral bronchopneumoniler dikkati çeker ve uzun süren bir seyir döneminden sonra ölüm meydana gelir. Hastalık %90'lara ulaşan morbidite ile seyrederek ve %20'ye varan mortalite ile ciddi enfeksiyonlara yol açabilir.

Teşhis

Atların influenzasında başlıca semptom kuru bir öksürük ve ateştir. Hastalığın epizootik durumu (özellikle hızlı yayılışı) nedeniyle şüpheli bir teşhis konulabilir. Kesin teşhis, etken izolasyonu veya serolojik kontrollerle yapılır. Çift serum numunesinde antikor yükselişine bağlı olarak teşhis konulur. Bu amaçla en çok hemaglutinasyon inhibisyon testinden yararlanılmaktadır. Serumda 4 katlı bir antikor titresinin saptanması hastalığın varlığını ortaya koyar. Virus izolasyonu amacıyla burun akıntısından 9-11 günlük embriyolu tavuk yumurtalarının amniyotik boşluklarına ekimler yapılır. 3-4 günlük bir inkubasyon süresi sonunda allantoik veya amniyotik sıvılardan hemaglutinasyon testi ile antijen tespitine gidilir. Kesin tanı için burun sürüntüsünden PCR yöntemi ile erken tanıya gidilebilir. Ayırıcı teşhiste rhinopneumonitis virus enfeksiyonu, adeno ve reovirus enfeksiyonları gözönünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Hastalığı atlatan hayvanlar 1 yıla kadar bağışık kalırlar. Atarın influenzasına karşı oluşan humoral antikorlar kolostrum ile yeni doğanlara nakledilir ve 3-5 ay kadar koruma sağlar. Atlarda sekretorik IgA antikorları da korunmada rol oynamaktadır. Sekonder enfeksiyon durumlarında antibiyotik uygulaması yapılır. İnfluenza enfeksiyonuna karşı en iyi korunma proflaktik aşılamadır. Aşılamada inaktif viruslar ile hazırlanan bivalent aşılar kullanılır. Aşı için virus embriyolu tavuk yumurtasında üretildikten sonra formol ile inaktive ve alüminyum hidroksitle adsorbe edilerek hazırlanır. Böylece virusların enfeksiyözitesi kaybolurken bağışıklık özellikleri korunmuş olur. Aşı uygulamaları parenteral yapılır. Tek bir aşılamada 2-3 ay süreli bir koruma sağlar. İkinci bir aşılamaya ile bağışıklık 6-9 aya kadar uzayabilir. Aşılanan hayvanlarda klinik bulgular daha hafif olarak ortaya çıkmaktadır. Şüpheli durumlarda veya salgınların çıktığı yerlerde en az 4 hafta karantina tedbirleri uygulanmalıdır. Bu gibi durumlarda atlara 1 ay süreyle transport sınırında konur. Aşılar bölgenin riskli durumuna göre her 3-9 ayda bir uygulanmalıdır.

DOMUZLARIN İNFLUENZASI **(Swine Influenza)**

Domuzların influenza (domuz gribi= swine influenza= swine flu) akut seyirli ve çok bulaşıcı bir solunum sistemi hastalığıdır. Domuz influenza ilk kez Kuzey Amerika'da saptanmıştır. Günümüzde Kuzey Amerika'da domuzlarda prevalansı yüksek respiratorik hastalıkların en önemlilerinden biridir. Domuzlarda daha çok kilo ve verim kaybı nedeniyle ekonomik açıdan önemi olan bir hastalıktır. Hastalık zoonotik özelliğe sahiptir.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Hastalık etkeni *Orthomyxoviridae* ailesinin *Influenzavirus A* genusu içinde yer alan helikal simetrik yapıda ve zarflı bir RNA virusudur. Hastalık etkeni *Orthomyxoviridae* ailesinin genel özelliklerini taşır. Virus yağ çözücülere ve dezenfektanlara karşı son derece duyarlıdır. Domuz influenza virusunun 2 varyantı vardır. H1N1 dünyada ve Avrupa'da sirkülasyonda olan varyant suştur. Domuzlar, kuşlar ve insanlarla birlikte H3N2 suşları ile enfekte olmaktadır. Domuz gribinde salgınlar daha çok sonbahar ve kış aylarında görülür. Özellikle sürüye yeni domuzların katılmasından sonra ortaya çıkar. Genellikle aynı bölgedeki birçok çiftlikte aynı zamanlarda görülür. Virus yıl boyunca domuzlarda sirküle olur ve bazı domuzlar da taşıyıcı görevi yaparlar. H1N1 virusu hayvandan insana ve insandan insana bulaşabilen zoonotik karaktere sahip varyant bir virusdur.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Virus aerosol yolla girer ve burun, trakea ve bronş epitellerinde çoğalır. Enfeksiyon birkaç saat içinde tüm solunum yolunu etkiler ve sonuçta akciğerlerde lezyonlar oluşur ve hava yollarında mukopurulent eksudat birikmesine neden olur. Histopatolojik olarak eksudatif bronşitis ve interstisiyel pnömoni tespit edilir.

Hastalık 24-72 saatlik inkübasyondan sonra aniden ortaya çıkar ve genellikle sürüdeki bütün domuzlar aynı anda etkilenirler. 42°C'nin üzerinde ateş, durgunluk, iştahsızlık, öksürük, burun akıntısı, nefes alma güçlüğü önemli klinik belirtilerdir. Genellikle 3-6 gün içinde hasta hayvanlar iyileşirler. Eğer hasta hayvanlar stressiz sıcak bir ortamda tutulursa ölüm oranı % 1'in altında kalabilir. Ancak kötü barınma koşullarında yetiştirilen ve beslenen domuzlarda bronkopnömoni nedeniyle ölüm oranı artabilir. Hastalıkta, morbidite %100'dür ve mortalite oranı ise genellikle %1-4 arasında değişir. Şiddetli etkilenen işletmelerde infertilite ve abortus olguları görülebilir.

Teşhis

Klinik ve patolojik bulgular hastalığın teşhisine yardımcı olur. Kesin teşhis laboratuvar yöntemleriyle yapılır. ETY influenza viruslarının üretilmesinde standart bir yöntemdir. ETY ve hücre kültürleri, burun akıntısı ve enfekte akciğer dokusu örneklerinden virus izolasyonu için kullanılmaktadır. Hücre kültürlerinde 3-7 gün içinde üreme olur ancak belli belirsiz CPE oluşturduğu için virusun identifikasyonunda hemadsorpsiyon ve IFA ve

ELISA gibi yöntemlerden yararlanılır. Günümüzde, referans tanı yöntemi olarak PCR kullanılmaktadır.

Korunma ve Kontrol

Hastalığa spesifik bir tedavi yöntemi yoktur. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı antibiyotik uygulaması yapılır. Aşılama ve hayvan hareketlerinin sınırlandırılması hastalıkla mücadelede en etkili önlemlerdir. Aşılamada inaktif viruslar (H1N1 ve H3N2) ile hazırlanmış bivalent aşılar kullanılarak iyi bir korunma sağlanabilir.

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

6. *Reoviridae*

Reoviridae ailesinin genel özellikleri

Reo; respiratory enterik orphan kelimelerinin ilk harşerini ifade etmektedir. Reoviruslar yaklaşık 60-80 nm çapında, zarfsız ve kübik simetrik bir viriona sahiptir. RNA karakterindeki viral genom çift iplikçilik (ds), segmentli ve linear yapıdadır. Nükleik asidin etrafını saran 2 veya 3 katlı bir kapsid bulunmaktadır. *Reoviridae* içerisinde bulunan genustaki nükleik asit segment sayıları değişkenlik gösterir (*Orthoreovirus* ve *Orbivirus* 10; *Rotavirus* ve *Aquareovirus* 11; *Coltivirus* ve *Seadoreavirus* 12 segmentli). Genel olarak her nükleik asit segmentinin 1 protein kodladığı kabul edilse de 11 segmentli olan rotavirus genomu 13 protein kodlamaktadır. Virus çoğalması sitoplazmada gerçekleşir ve sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri oluşturur. Özellikle rotaviruslarla yapılan araştırmalar adsorbsiyon öncesinde dış kapsid tabakasının proteolitik bir enzim ile parçalanması gerektiğini göstermektedir. Orthoreoviruslar ve rotaviruslar fekal-oral yolla nakledilirken orbiviruslar sokucu sineklerle coltiviruslar ise kenelerle nakledilir. Orthoreo- ve rota-viruslar çevre şartlarına, pH değişimlerine ve yağ eriticilerine oldukça dayanıklıdır. Orbiviruslar ve coltiviruslar ise pH değişimlerinden etkilenebilir.

MAVİDİL HASTALIĞI (Bluetongue)

Mavidil hastalığı evcil ve yabani ruminantların akut veya subklinik seyirli, sokucu sineklerle nakledilen viral bir hastalıktır. Hastalık ateş, dolaşım bozuklukları, oral ve nasal mukozalarda hiperemi, dudaklarda ödem, gangrenöz rhinitis, mukoza ülserasyonları, pododermatitis ve iskelet kaslarında değişikliklerle karakterizedir. Yüksek düzeyde morbidite, değişken mortalite, et ve yapağıda kalite düşüklüğü nedeniyle ekonomik önemi olan bir enfeksiyondur. Özellikle kuzularda ölüm oranı çok yüksektir.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Reoviridae* ailesinin *Orbivirus* genusu içinde yer alan kübik simetrik yapıda ve zarfsız bir RNA virusudur. Eter ve kloroforma dayanıklı olan virus, asit pH değerinde labil bir karaktere sahiptir. Mavidil virusunun bugün için bilinen 25 serotipi vardır. Virion 60-80 nm büyüklüktedir. Virus replikasyonu ve birikimi sitoplazmada meydana gelir. Virus sitratlı kanda yıllarca aktivitesini korur. Virusun üretilmesi için embriyonlu yumurta, deneme hayvanları ve hücre kültürleri kullanılmaktadır. ETY'nin yumurta sarısında virus 30-35°C'de üretilenmektedir. Devamlı yumurta pasajları virulensin düşmesine neden olmaktadır. Deneme hayvanları içinde yavru fare ve hamster duyarlıdır. Doku kültürleri içinde ise, kuzu böbrek ve BHK-21 hücre kültürleri en çok kullanılanlardır. Etkenin üretilmesinde ilk inokulasyon ETY'de yapılır ve daha sonra virüsün doku

kültürlerine adaptasyonu sağlanır. Virus üreme sırasında intrasitoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri ile karakterize CPE meydana getirir.

Epidemiyoloji

Enfeksiyon doğal şartlarda başta koyunlar olmak üzere soğır, keçi ve yabani ruminantlarda görülmektedir. Hastalığa duyarlılık bakımından koyun ırkları arasında da farklılıklar mevcuttur. Merinos ırkı koyunlar hastalığa en duyarlı ırklardır. Boğalarda virus ender olarak viremi döneminde sperma ile nakledilebilir. Duyarlı hayvanlara bulaşma direkt temas yoluyla olmamaktadır. Virus, *Culicoides* cinsi sokucu sineklerle duyarlı hayvanlara nakledilir. Deneysel olarak sivrisineklerin hastalığı naklettiği saptanmıştır. Bu durum özellikle epidemiyolojik yönden önem taşımaktadır. Hastalığın epidemiyolojik durumu vektör, konakçı, iklim ve virusun birbiri ile olan ilişkisine bağlıdır. Enfekte sokucu sineklerin rüzgarla uzak bölgelere taşınması ile mavidil salgınları ortaya çıkabilir. En yüksek düzeyde görülmesi ise havanın rutubetli ve sivrisinek popülasyonunun yoğun olduğu dönemde olmaktadır. Hastalık yaz aylarının sonlarında vektörlerdeki artışa bağlı olarak daha sık görülür. Subklinik enfekte sığırlar rezervuar konakçı olarak rol oynamaktadırlar. Çünkü mavi dil virusu sığırların kanlarında sokucu sineklerin olmadığı zamanlarda bile 10 hafta kadar aktif durumda kalmaktadır.

Patogenez ve Patoloji

Viremi döneminden önce virus hematopoetik hücreler ile kan damarlarının endotel hücrelerinde çoğalır. Koyunlarda viremi 14-28 gün, sığırlarda 10 hafta kadar sürmektedir. Kandaki en yüksek virus konsantrasyonu ilk klinik semptomun görülmesi ile aynı zamandadır. Klinik belirtilerin ilerlemesi ile kandaki virus miktarında azalma görülür. Endotel hücrelerinde enfeksiyonu takiben hücresel hipertrofi, piknoz ve karyoreksis oluşur. Bu değişiklikler damar daralmalarına ve eksudasyona neden olur. Sonuçta vücudun çeşitli yerlerinde ödemler görülür. Buna bağlı olarak pododermatitis ve tırnak düşmeleri ortaya çıkar. Epitel dokusu ve iskelet kası bozukluklarına da sık rastlanır. Etken kolayca plasentaya geçer ve fütusta intrauterin enfeksiyonlara neden olur. Özellikle gebeliğin 5-6. haftalarında fötüs için büyük tehlike oluşturur. Uterus enfeksiyonları sırasında hydrancephali, nekrozlar, beyincik hipoplasileri, ekstremitelerde bükülmeler ve mandibula küçülmeleri ile karakterize fotopatiler meydana gelir. Baş mukozalarında eritemler, ödem ve siyanoz mevcuttur. Mukoza lezyonlarına çok rastlanır. Bunlar kolaylıkla sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla komplikasyon yapabilirler. Mide ve ince barsak mukozalarında, kaslarda, epikard ve endokarda kanamalar oluşur. Arteria pulmonalisin çıkışındaki hemorajiler mavidil hastalığı için patognomoniktir.

Klinik Bulgular

Koyunlarda perakut hastalıktan kronik hastalığa kadar değişen klinik hastalık tablosu şekillenir. Virüs suşlarının virülensine ve koyun ırklarının duyarlılığına bağlı olarak hastalığın hastalığın seyir şeklinde de farklılıklar oluşabilir. Başlıca üç klinik seyir şekli

gözlenir. **Perakut** olgularda şiddetli akciğer ödemi ve solunum yetersizliğinden dolayı 7-9 gün içinde ölüm meydana gelir. **Kronik** olgularda bakteriyel komplikasyonlara bağlı olarak 3-5 hafta içinde ölüm şekillenebilir. **Hafif hastalık** olgularında genellikle tam ve hızlı bir iyileşme gerçekleşir.

Koyunlarda klinik belirtiler karakteristiktir. Hastalık 4-6 günlük inkübasyon süresinde sonra ateşle başlar. Baş ve boyun bölgesinde; dudak, burun, yüz, göz kapaklarında ödeme ağız, burun, burun boşluğu ve konjunktivada konjesyon gözlenir. Başlangıçta seröz olan burun akıntısı daha sonra mukopurulent ve kanlı hale dönüşür. Aşırı salivasyon ve ağızda köpüklenme vardır. Hastalığın ileri dönemlerinde mukozalarda erozyonlar ve ülserler şekillenir. Burun girişinde oluşan ödem ve kabuklanma solunum güçlüğüne neden olur. Dilde meydana gelen şiddetli ödem sonucu siyanoz (mavimsi-mor renklenme) oluşur ve dil ağızdan dışarı çıkar. Bacak kasları ve tırnaklarda oluşan dejenerasyona bağlı olarak topallık gelişir. Hayvanlarda yürüme zorlaşır. Deride oluşan dermatitis sonucu yapağı dökülmesi meydana gelir. Klinik belirtiler kuzularda daha şiddetli seyreder. Hastalıkta morbidite %80, mortalite ise %30'a ulaşabilir. Enfeksiyon sığır ve keçilerde genellikle subklinikdir. Bazı sığırlarda koyunlardakine benzer klinik belirtiler gelişebilir. Sığırlarda genellikle ateş, salivasyon, gözyaşı akıntısı, solunum artışı ile ağızda vezikül ve ülserler oluşabilir. Gebelik sırasında enfekte olan koyun ve sığırlarda yavru atma (abortus) ve ölü doğum ya da konjenital anomalili (AH sendromu) kuzu ve buzağı doğumları meydana gelebilir.

Teşhis

Mavidil virusu ile enfekte bölgelerde klinik semptomlara ve epidemiyolojik gözlemlere göre teşhise gidilir. Otopside tespit edilen ödemler, bağırsaklarda hemorajiler, karın ve göğüs boşluğunda sıvı toplanması, kalp lezyonları ve pnemoni teşhis için önemli bulgulardır. Kesin teşhiste laboratuvar yöntemlerinden yararlanır. Virus izolasyonu için bütün lezyonlu dokularda materyal sağlanabilsede en önemli izolasyon materyali kandır. Viremi döneminde virus lökositlerde olduğu için ykanmış kan hücrelerinden embriyonlu yumurtalara ve hücre kültürlerine ekim yapılır. İndirek teşhiste ise nötralizasyon, agar jel immuno difüzyon ve ELISA tekniklerinden yararlanır. Moleküler yöntemler (PCR) de tanı için kullanılmaktadır. Ayırıcı teşhiste; şap hastalığı, stomatitis vezikularis, çiçek grubu enfeksiyonlar, zehirlenmeler, BVD ve özellikle sığır vebası ve akabane enfeksiyonları gözönünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Enfeksiyonu geçiren hayvanlarda tip spesifik güçlü bir immunité oluşur. Farklı serotiplerle enfeksiyon mümkündür, fakat bu reenfeksiyonlar daha hafif seyreder. Çünkü serotipler arasında kısmi bir bağışıklık oluşmaktadır. Bununla birlikte nötralizan antikorlar iki yıl bir korunma sağlar. Oluşan antikorlar yeni doğanlara kolostrum ile nakledilir. Pasif immunité yaklaşık 4-6 ay devam eder. Bu nedenle kolostral immunité süresi içinde aşı yapılmaması önerilir.

Sokucu sineklerle mücadele hastalıkla savaşta etkili bir yöntemdir. Attenüe polivalan aşılarda ilkbaharda gebe olmayan ve 4-6 aylıktan büyük kuzulara uygulanır. Hastalığın çıktığı ülkede hemen aşılama ve karantina önlemleri alınması etkenin diğer bölgelere yayılmaması için çok önemlidir. Aşı uygulamalarından sonra bazen embriyopati ve koçlarda geçici sterilite olayları gözlenmiştir. Enfekte koç spermaları tohumlamada kullanılmaz. Hastalık zaman zaman ülkemizde de görülmektedir. Yapılan çalışmalarda virus izolasyonu gerçekleştirilmiş ve serolojik olarak antikor saptanmıştır.

AT VEBASI (Pestis Equorum)

At vebası (Pestis equorum= African horse sickness) tek tırnaklıların akut veya subakut seyirli, kan emen sineklerle nakledilen, mevsime bağlı, çok öldürücü viral bir hastalıktır. Hastalık çok eski yıllardan beri bilinmektedir. At vebası ilk olarak 1780 yılında Güney Afrika'da tanımlanmıştır. 1959-1963 yıllarında Orta Doğu ve Türkiye ile Doğu Akdeniz ve Kıbrıs'da, 1987-1989 yıllarında Portekiz ve Fas'da bildirilmiştir.

Etiyoloji

At vebası virusu *Reoviridae* ailesinin *Orbivirus* genusu içinde yer alan kübik simetrik yapıda ve zarfsız bir RNA virusudur. Virus yağ çözücülere karşı dayanıklı olmakla birlikte; düşük ve yüksek pH derecelerinde inaktive olur. İmmunolojik olarak 9 serotipi vardır. Tipler arasında çapraz nötralizasyon mümkündür ve bütün tiplerin komplemanı bağlayan ortak antijenleri mevcuttur. Serotipler arasında virulens farkı vardır. Virus yeni doğan fare yavrularında ve at kökenli hücre kültürlerinde kolaylıkla üretilebilir. Vero ve BHK-21 devamlı hücre kültürleri duyarlı kültürlerdir. Primer hücre kültürleri içinde tay böbrek ve testis hücre kültürlerinden yararlanır. Virus üremesi sırasında CPE oluşturur ve intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleri meydana getirir. Devamlı pasajlar sonucunda fareler ve kobaylar aşırı duyarlılıkla karakterize tipik klinik belirtiler gösterir. Ayaklarda felçler oluşur. Ölümler meydana gelir. Virusların bu hayvanlarda pasajı nörotrop bir karakter kazanır ve fareler ile kobaylar için virulensi artarken, atlar için virulensini kaybeder. Buna karşılık immünolojik özelliklerini korur. Bu tür modifiye virus suşları aşı hazırlanmasında kullanılır.

Epidemiyoloji

Enfeksiyon spektrumu içinde en duyarlı hayvanlar atlar ve katırlardır. Eşek ve zebralar daha dayanıklıdır. Zebralar virusu daha uzun süre barındırdığı için hastalığın rezervuarı olarak kabul edilirler. Genel olarak genç hayvanlar yaşlılara nazaran daha ağır hastalık tablosu şekillenir. Köpeklerde enfekte at etlerinin vedirilmesinden sonra ölümle sonuçlanan ağır klinik belirtiler görülür. Fakat enfekte köpekler hastalığın yayılmasında herhangi bir role sahip değildir. Hayvandan hayvana kontakt yolla direkt bir bulaşma

olmamaktadır. Buna karşılık kan emen sineklerden *Aedes*, *Anopheles* ve *Culicoides* cinsi sinekler virusun taşınmasında başlıca vektörlerdir. At vebası vektör sineklerin görüldüğü, iklimin ılık ve rutubetli olduğu bölgeler ve mevsimlerde ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon ılık, rutubetli, bataklık, alçak kesimlerde ve yağışlı dönemlerde daha sık görülmektedir. En fazla sokucu sinek ısırma aktiviteleri gece ve güneş doğmadan olur. Hastalık kolaylıkla uzak bölgelere yayılmaktadır. Taşıtlar ile uzak bölgelere kadar gidebilen sokucu sineklerin rolü büyüktür.

Patogenez ve Patoloji

Virus taşıyan kan emen sokucu sineklerin virusu yeni bir duyarlı hayvana bulaştırmasından sonra virus önce lokal lenf dokularında çoğalır. Daha sonra kan dolaşımı yoluyla dalak, timus, akciğer, karaciğer ve lenf nodüllerine ulaşır. Viremi atlarda 12-40 gün, zebralar ve Afrika eşeklerinde 6 hafta kadar sürer. Virus damar endotel hücreleri ile baş ve boyun bölgesindeki lenf damarlarına ilgi gösterir. Buna bağlı olarak akciğer alveollerinde sıvı toplanır ve asfeksi sonucu süratle ölüm meydana gelir. Damar duvarındaki geçirgenlik bozulur ve vücut boşluklarında sıvı birikimi meydana gelir. Patolojik-anatomik bozukluklar hastalığın klinik seyrine bağlıdır. Akciğer formunda; akciğer ödemi ve klinik hidrotoraks karakteristiktir. İlgili bütün lenf bezleri şişer. Kardial formda; kalp kesesinde iki litreye yakın sıvı toplanabilir. Perikarda çok sayıda peteşilere rastlanır. Kalp formuyla birlikte subcutan, subfacial ve intramuscular dokularda ve baş-boyun altındaki lenf bezlerinde jelatinöz bir infiltrasyon meydana gelebilir. Supraorbital bölgede, göz kapaklarında ve boynun alt kısımlarında da görülür. Gebe kısıraklarda yavru atmaya (abortus) neden olabilir.

Klinik Bulgular

Hastalığın inkübasyon süresi seyir şekline göre 3-14 gün arasında değişir ve klinik olarak 3 seyir şekli vardır. Bunlar; pulmonal, kardial ve karışık formlardır.

1. Akut form (Akciğer formu): Bu seyir şeklinde 3-5 günlük inkübasyon süresinden sonra 1-2 gün ateş yükselir ve takiben solunum güçlüğü, öksürük, burun deliklerinde genişleme ve başın öne doğru uzadığı fark edilir. Solunum organlarında şiddetli bir yayılım gösterir. Bu formda en belirgin semptom alveolar ödem olup, bronşlar sıvı ile doludur. Konjunktiva aşırı kanlanmış olup subraorbital çukurda ödem şekillenebilir. Kas titremeleri görülür. Bu seyir şekli, aşırı duyarlı hayvanlarda yüksek virulensli suşlarla meydana gelmektedir. Prognoz iyi değildir ve ölüm anoksi sonucu gelişir. Ölüm genellikle ilk klinik belirtilerin görülmesinden bir kaç saat sonra meydana gelir. Mortalite %90 oranındadır. Nekropside; akciğerler genişlemiştir ve alt solunum yolları köpüklü sıvı ile doludur. Köpüklü sıvının burun deliklerinden dışarı aktığı görülür.

2. Subakut form (Kalp formu): Bu seyir şeklinde inkübasyon süresi 7-14 gün arasında değişir. Yaklaşık 3-6 gün süren ateşli dönemden sonra baş bölgesinde ödemler şekillenir. Hastalık yavaş gelişir ve ateş biraz daha düşüktür. Ödem göz kapakları, boyun, toraks ve omuzlara kadar genişler. Subraorbital çukurdaki ödem patognomiktir. Hasta hayvanlar huzursuzdur ve sancı (kolik) belirtileri gösterirler. Hidropericardium, myokarditis, koroner damarlarda hemoraji ve ödemler ise bu formda göze çarpan diğer

belirtilerdir. Nekropside; kalp zarı (perikardiyum) ve göğüs boşluğunda aşırı miktarda sıvı bulunur. Mortalite %50 oranındadır.

3. Karışık form: Bu seyir şeklinde akciğer ve kalp formuna ilişkin belirtiler birlikte görülmektedir. İnkubasyon süresi 5-7 gündür. Hastalık ya hafif akciğer semptomları, daha sonra baş ve boyunda ağır ödem oluşumları ve kalp yetmezliği sonu ölümle; ya da subakut formda olduğu gibi ödemlerin görülmesi, solunum artışı ve süratli ölümle kendini gösterir. Mortalite % 80 dir.

Teşhis

Klinik bulgular tanıya yardımcı olur. Hastalık ateş, baş bölgesinde ve subcutiste ödematöz şişlikler, akciğer ödemi, iç organlarda kanamalar ve vücut boşluklarında eksudasyon ile karakterizedir. Klinik olarak at vebasası tipik ödemleri, özellikle supraorbital fossada oluşan ödem ile kolayca tanınır. Kesin tanı için virus izolasyonu gerekir. Laboratuvarında kan, beyin, akciğer, lenf bezleri ve burun akıntısından hücre kültürlerine veya fare yavrularına intracerebral ekim yapılır. Enfekte fareler 4-20 gün içinde ölürler. Serolojik teşhiste; nötralizasyon, agar jel immunodifüzyon, komplement fiksasyon ve immunoşoresan testleri kullanılır. Tip tayininde nötralizasyon testi duyarlıdır. Laboratuvar tanıda RT-PCR da kullanılır. Ayırıcı teşhiste, öncelikle ruam enfeksiyonundan ayırt edilmelidir. Bunun için Mallein testinden yararlanılır. Ayrıca; atlann viral arteritisi, atların enfeksiyöz anemisi, tripanosomiasis, piroplasmose, babesiose, antrax ve zehirlenmeler gözönünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Hastalıkla mücadelede hastalığa neden olan virus serotipinin belirlenmesi alınacak kontrol önlemleri açısından çok önemlidir. Hastalığı geçiren hayvanlar aynı serotiple meydana gelen yeni enfeksiyonlara karşı bağışık olmasına karşın diğer serotiplere karşı duyarlıdırlar. At vebasası enfeksiyonu geçiren hayvanlar homolog serotiple meydana gelen bir reenfeksiyona karşı immundurlar. Bir bölgede çok sayıda serotip bulunabilir ve dolayısıyla hayvanlar birçok kere hastalanabilirler. Antikorlar kolostrum ile yeni doğanlara nakledilir ve bu pasif immunité 6 aya kadar koruma sağlar. Bu süre içinde aşının yararı yoktur.

At vebasasında tedavi mümkün değildir. Duyarlı hayvanları vektörden uzak tutmaya çalışmak etkili bir korunma yöntemidir. Enfekte bölgelerde sineklerle mücadele edilmelidir. Yurtdışından yapılacak at ve köpek ithalatına belirli koşullar altında izin verilmelidir. At vebasası görülmeyen ülkelerde korunma önlemleri alınmalı ve hastalığın bulaşması etkili bir şekilde kontrol edilmelidir. Bilinen 9 serotipe karşıda aşılama (polivalan aşı) yapılır. Hücre kültürleri ve fare beyninde hazırlanan attenüye aşılar uzun süre bağışıklık sağlamaktadır. Attenüye virus aşıları 6-8. haftada tek doz olarak uygulanmalıdır. Aşı tekrarı 2-3 yıl aralıkla yapılmalıdır. Aşılı hayvanlar ithal edilmemeli ithal edildikleri taktirde karantinaya alınmalıdır. İyileşen hayvanlarda spesifik serotiplere karşı oluşan antikorlar ile ömür boyu korunma sağlanır ancak bu hayvanlar diğer serotiplere karşı hastalığa açıktırlar.

ROTAVİRUS ENFEKSİYONLARI

Rotaviruslar yeni doğan çeşitli hayvan türlerinde ve çocuklarda sulu sarı renkte akut ishal, depresyon ve zayıfama ile karakterize bir hastalık tablosu oluştururlar. Hastalık sonucunda hızlı dehidrasyon ve yüksek düzeyde ölüm meydana gelir. Rotaviruslar tek başına hastalık etkeni olabildiği gibi, diğer virus ve bakterilerle birlikte aynı hayvanda miks enfeksiyonlara da neden olabilirler. Rotaviruslar ilk olarak 1972 yılında buzağı ishallerinde ve 1976 yılında çocuklardaki ishallerinde tespit edildiği bildirilmiştir. Rotaviruslar bütün ülkelerdeki küçük çocuklarda ishale bağlı ölümlerin en önemli nedenidir.

Etiyoloji

Rotaviruslar *Reoviridae* ailesinin içinde yer alan kübik simetrik yapıda, zarfsız ve çift iplikçikli RNA viruslarıdır. Rotaviruslar; reovirusların genel özelliklerini taşır. Viral kapsid 32 kapsomerden oluşur ve yaklaşık 60-80 nm büyüklüğündedir. Çevre faktörlerinden kolay etkilenmeyen rotaviruslar pH-3 de ve 56°C'de stabildir. Rotaviruslar eter ve kloroforma karşı dayanıklıdır. Etken bazı dezenfektanlara karşı direnç göstermektedir. Virus replikasyonu hücre sitoplazmasında gerçekleşir. Virionlar hücrelerin siyalik asit reseptörlerine tutunur ve endositozis şeklinde hücreye girer. Etkenin üretilmesinde en duyarlı hücre kültürleri primer hücre kültürleridir. Ayrıca MA-104, Vero ve MDBK devamlı hücre kültürleri en duyarlı hücre kültürleri arasında yer almaktadır. Günümüzde rotavirusların üretilmesinde en çok kullanılan hücre kültürleri arasında maymun orijinli MA-104 hücre kültürü yer almaktadır. Rotaviruslar hücre kültürlerinde zor üreme özelliği gösteren bir virus grubudur ve bu nedenle hücre kültürüne inokule edilmeden önce tripsin gibi proteolitik enzimlerle muamele edilmesi gerekmektedir. Rotaviruslar hücre kültürlerinde CPE meydana getirerek üremektedir. Virus üremesi sırasında hücre sitoplazmasında meydana gelen granüller dikkati çeker ve enfeksiyonun ilk 24 saatinden sonra hücrelerin yuvarlaklaştığı görülür. Enfekte hücreler mekik veya hilal şeklini alarak dejenerasyona uğrar. Virusun üremesi sırasında intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri şekillenebilir. Rotavirusların birçok serotipi vardır. Sığır ve insan rotavirus serotipleri arasında antijenik yakınlık bulunmaktadır. Rotavirus genomu herbiri bir protein kodlayan 6'sı yapısal (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6, VP7) ve 5'i yapısal olmayan (Non-structural protein, NSP1-NSP5) toplam 11 segment içerir ve bunlar 7 antijenik grupta (A, B, C, D, E, F ve G) toplanırlar.

Epidemiyoloji

Rotavirus enfeksiyonları dünyada yaygın olarak görülür. Geniş bir konakçı spektrumuna sahip olan rotavirusların konakçı spektrumunda yeni doğan buzağular, taylar, kuzular, domuzlar, maymunlar, geyikler, kanatlı hayvanlar, bebekler ve çeşitli deney hayvanları yer almaktadır. Enfeksiyon sırasında varolan diğer enteropatojenik ajanlar, yeni doğanların süttten kesilme zamanları, iklim koşulları, hayvanların doğumdan sonra kolostrum alıp almamaları ve hayvanların immunité durumları enfeksiyonun seyrini etkileyen faktörler arasında yer almaktadır.

Rotavirus enfeksiyonlarında virüsü izole etmek amacıyla alınan gaita örneklerinde rotavirusların yanısıra *Escherichia coli* ve coronaviruslar da tespit edilebilmektedir. Miks bir enfeksiyon durumunda hastalığın prognozu oldukça kötüdür. Mevsime bağlı olarak hastalığın varlığı değişmektedir. Kış ve bahar aylarında çok sık görülmektedir. Rotavirus enfeksiyonları karakteristik olarak genç hayvanlarda şekillenmekte ve bir yaşın üzerindeki hayvanlarda enfeksiyon nadir olarak görülmektedir. Enfeksiyonun yayılmasında en önemli yol gaitadır. Enfekte hayvanların gaitalarında % 60-80 oranında virüs izole edilmektedir. Rotaviruslar bulaşık yem, su, süt, kontakt ve oral yolla da bulaşabilmektedir. Kapalı ahırlarda etkenin hava yoluyla da bulaştığı bildirilmektedir. Bu yolla bulaşmada havadaki virüs partikülleri ağız çevresinden yalama veya içme sularına karışan virüs partiküllerinin alınması şeklinde olmaktadır. Rotaviruslar doğada yaygındırlar. 1-3 günlük buzağular rotavirus enfeksiyonlarına çok duyarlıdırlar. Rotavirusla enfekte yetişkin hayvanlarda enfeksiyon genelde subklinik olarak seyretmektedir. Bu hayvanlar virüs rezervuarı olarak rol oynarlar. Rotavirus enfeksiyonları, yenidoğanların ishalinin viral etkenleri (rotavirus, coronavirus, bredavirus ve calicivirus) arasında en önemli virüs genüsü olarak dünyanın birçok ülkesinde ve ülkemizde bildirilmiştir.

Patogenez ve Patoloji

Rotaviruslar dışkı ile saçılır ve virüsle kontamine gıdaların alınması şeklinde etken oral yolla organizmaya girer. Yenidoğanların buzağı ishali (neonatal calf diarrhea) olarak adlandırılan bu enfeksiyon 1 ayağa kadarki buzağuların viral, bakteriyel ve protozoon ajanların neden olduğu, hayvanlarda enteritis ile seyreden, ağırlık kaybı ve ölümlerine yol açan miks bir enfeksiyonudur. Yeni doğan çeşitli hayvan türlerinde ve çocuklarda da bu hastalık benzer şekilde oluşmaktadır.

Rotaviruslar intestinal kanalda genellikle ince barsaklara affinite göstererek en büyük hasarı buralarda yapmaktadır. Enfeksiyon sırasında virüs özellikle ince barsak epitellerini etkileyerek dejenerasyona neden olmaktadır. Rotaviruslar ince barsaklardaki epitel hücrelerine girerek çoğalmaya başlar ve bunun sonucunda hücrelerin transport mekanizması bozulur. Hücrelerdeki transport mekanizmasında şekillenen bozulmaya bağlı olarak enterositler dejenere olarak patlar ve etken barsaklara dökülür. Hastalık sırasında görülen ishalin en büyük nedeninin büyük olasılıkla tahrip olan barsak hücrelerinin verini alan olgunlaşmamış hücrelerdeki yetersiz sodyum ve glikoz absorpsiyonundan kaynaklandığı bildirilmektedir. Enfekte olan hücreler hızla tahribata uğrar ve villuslarda atrofi şekillenir. Enfeksiyon sırasında herhangi bir karakteristik otopsi bulgusuna rastlanmamakla beraber genellikle akut bir gastroenteritis tablosu görülmektedir. Makroskopik olarak barsaklarda ödem ve gerginlik azalması dikkati çeker. Histopatolojik olarak barsakların lamina propria katında mononükleer hücre infiltrasyonu ve lenfosit miktarında artış dikkati çekmektedir.

Klinik Bulgular

Hastalığın inkubasyon periyodu yeni doğanların yaşamlarının ilk 12 saati ile

doğumdan sonraki ilk haftayı içermektedir. Buzağılarda enfeksiyon karakteristik akut, sulu, sarı renkli ishale başlar ve bazen mukoid parçalar ile birlikte kan da görülebilir. Ateş başlangıçta yüksektir ve daha sonraki devrelerde normale döner. Hayvanlar hızlı bir şekilde kilo kaybetmeye başlar, tüylerde düzensizlik ve keçeleşme dikkati çeker. Hastalık esnasında görülen ishalin neden olduğu su kaybına bağlı olarak dehidrasyon ve sıvı elektrolit dengesinde bozulma, gerekli tedbirler alınmazsa hipovolemik şok ve ölüm şekillenir. Ayrıca metabolik asidoz da oluşabilmektedir. Hastalığın prognozu hafif olaylarda iyi seyirlidir ve 24-48 saat içinde iyileşme görülebilir. Sekonder ajanlarla komplikasyon durumlarında prognoz kötüye gider. Gerekli tedbirler alınmazsa mortalite oranı artabilir.

Teşhis

Hastalığın teşhisi klinik gözlemlere dayanılarak konulabilir. Özellikle hastalık etkenlerinin kesin olarak tanımlanması için laboratuvar testlerine başvurulur. Enfeksiyonun teşhisi amacıyla alınan gaita, barsak içerikleri ve barsak parçaları en çok kullanılan klinik materyeldir. Rotaviruslar primer hücre kültürleri yanı sıra MA-104, Vero ve MDBK hücre kültürlerinde üretilirler. Teşhiste kullanılan metotlar arasında; elektron mikroskopi (EM), şoresan antikor tekniği (FAT), ELISA, agar jel immunodiffüzyon (AGID), hemaglutinasyon (HA) ve poliakrilamid jel elektroforezis (PAGE) yöntemleri önemli yer tutmaktadır. Serum nötralizasyon testi serolojik çalışmalarda oldukça sık olarak kullanılan testler arasında yer alır. Ayrıca bakteriyolojik ve parazitolojik incelemeler yapılmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Rotavirus enfeksiyonları hayvanlarda viremi dönemi oluşturmadan lokal olarak seyreden bir enfeksiyondur. Barsak lumeninde özellikle barsak mukozasında bağışıklık mevcut ise immun mekanizma etkili olabilir. Serumdaki antikorlar, sekonder olarak teşhiste ve hastalığın prognozunda etkili role sahiptir. Rotavirus enfeksiyonlarında korunmada rol oynamayan antikorlar IgA yapısında olan ve B lenfositler tarafından salgılanan sekjetorik antikorlardır. yeni doğan hayvanların süten kesilme zamanları ve kolostrum alıp almadıkları enfeksiyonun seyrini etkileven önemli faktörler arasında yer almaktadır. Rotavirus enfeksiyonlarından korunmada anneden doğum sonrası alınan kolostral antikorlar kısmen etkili olmaktadır.

Rotavirus enfeksiyonlarında öncelikle oluşan ishal ve kusma sonucu şekillenen sıvı elektrolit dengesi ve metabolizma bozukluklarının önüne geçmek amacıyla oral ve parenteral sıvı tedavisi yapılmalıdır. Enfeksiyonunun sekonder bir bakteriyel ajanla ortak olarak meydana gelebileceği gözardı edilmemelidir. Bu nedenle antibiyotik tedavisi de sıvı tedavisi ile birlikte uygulanmalıdır.

Neonatal ishal olgularından korunmada en etkili yöntem barınak hijyeninin sağlanmasıdır. Bununla birlikte buzağuların mutlaka kolostrum alması sağlanmalı ve mümkünse neonatal dönem boyunca bireysel barınaklarda bulundurulmalıdır. Neonatal ishal olgularının kontrolünde uygulanan etkili yöntemlerden birisi de annelere uygulanan rota ve

coronavirus aşılarıdır. Bu amaçla gebe inekler doğumdan 8 hafta önce ve 2 hafta önce olmak üzere iki kez aşılanır. Böylece yavruya kolostrumla aktarılan bağışıklık düzeyi artırılmış olur. Gebe hayvanların aşılanması rotavirus yönünden sağlıklı buzağılar elde edilmesinde gerekli bir profilaktik önlemdir.

Yenidoğanların ishali (neonatal diarhea) olarak bilinen bu tür enfeksiyonlar çevre ve beslenme şartları ile hayvanların immunolojik kondüsyonlarına bağlı olarak ya daha kötüye gider ya da tedavi ve verim kayıplarına bağlı olarak oldukça önemli ekonomik kayıplara yol açar.

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

7. *Bunyaviridae*

Bunyaviridae ailesinin genel özellikleri

Bunyamwera= Uganda'da bir bölgedir. Bunyaviruslar pleomorfik veya küresel görünümlü 80-120 nm çapında bir viriona sahiptirler. Viral genom L (large), M (medium), S (small) olarak adlandırılan 3 segmentten oluşan sirküler nitelikteki tek iplikçikli RNA yapısındadır. *Phlebovirus* genusu dışındaki genuslarda viral RNA negatif anlamlıdır. Phleboviruslarda ise S segmentinin 5' ucunda mRNA gibi görev yapan bir bölge bulunur (ambisense genom). Her bir segment ayrı birer helikal simetrik nükleokapsid oluşturur. Viral zarf bu 3 nükleokapsid segmentini çevreler. Bunyaviruslarda rekombinasyon (reassortment) tarzı genetik değişimler gözlenebilir. Virus çoğalması sitoplazmada olur ve yeni nesil virionlar golgi aygıtından tomurcuklanarak olgunlaşır. *Bunyaviridae* ailesinde insan ve hayvanları enfekte eden viruslar 4 genusta toplanmıştır (*Orthobunyavirus*, *Hantavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus*). Orthobunyaviruslar ve phleboviruslar sokucu sineklerle nakledilirken nairoviruslar genellikle keneler aracılığıyla nakledilir. Hantaviruslar ise rezervuar rodent türlerinin idrar ve salyalarından aerosol yolla nakledilir. Bu ailede zoonoz nitelikli ve biyolojik silah olarak kullanılmaya potansiyeline sahip birçok hastalık etkeni bulunmaktadır. Bunyaviruslar ısı, asidik pH, deterjanlar ve dezenfektanlara oldukça duyarlıdır.

AKABANE HASTALIĞI (Akabane Disease)

Akabane ruminantların sokucu sineklerle bulaşanan ve transplasental enfeksiyonu takiben konjenital anomalili buzağı doğumlarına neden olan viral bir hastalıktır. Akabane epidemik bir virus enfeksiyonudur. Hastalık sığır, koyun ve keçilerde abortus, mumifiye fötüs, erken doğum, ölü doğum ve kongenital arthrogyrosis ve hydrancephali (AH) olguları ile karakterizedir. İlk defa 1955'de Avustralya'da tespit edilmiş olan hastalık daha sonraki yıllarda Japonya, İsrail, Türkiye, Kenya ve Güney Afrika'da da bildirilmiştir.

Etiyoloji

Akabane virusu *Bunyaviridae* ailesinin *Orthobunyavirus* genusu içinde yer alan helikal simetrik yapıda ve zarflı bir RNA virusudur. Yağ çözücülere ve dezenfektanlara karşı duyarlı olan virusun süt emen farelerde ve farklı hücre kültürlerinde (Vero, BHK ve MDBK) üretilmesi mümkündür. Hastalık etkeni virus *Bunyaviridae* ailesinin genel özelliklerini taşır.

Epidemiyoloji

Hastalık sığır, koyun ve keçiler arasında *Culicoides* cinsi sokucu sinekler vasıtasıyla yayılmaktadır. Manda, domuz, deve, at ve eşeklerde de akabane virusuna karşı oluşan

antikorlara rastlanmıştır. Akabane virusu tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygındır. Hastalığın epidemiyolojik gelişiminde 2 bölge saptanmıştır.

- a- **Endemik bölge:** Sokucu sinekler, virus ve duyarlı konakçıların birlikte olduğu bölgelerde hastalık endemik seyredir. Bu bölgelerde hastalık sürekli vardır ve hayvanlar hastalığa karşı bağışıklık kazanmış durumdadır. Konjenital anomalili doğumlar bu bölgedeki hayvanlarda çok nadir görülür. Endemik bölgelere taşınan virusa duyarlı gebe hayvanlar da risk altındadır.
- b- **Epidemik bölge:** Virus taşıyan sokucu sinekler uygun iklim şartlarında rüzgâr ile virus bulunmayan yeni bölgelere ulaşabilir. Bu bölgelerdeki duyarlı gebe hayvanlarda önceden bir bağışıklık gelişmediği için virus plasentayı geçer ve yaygın konjenital enfeksiyonlar meydana gelir.
- c- **Serbest bölge:** Vektörlerin bulunduğu, virusun bulunmadığı bölgeler.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Virusla enfekte sineğin duyarlı gebe ineği sokmasını takiben virus kan dolaşımı yoluyla plasentayı geçerek fütusa ulaşır. Klinik olarak gebe ineklerde genellikle herhangi bir değişikliğe rastlanmaz. Buna karşılık abortus olayları artar ve AH sendromlu buzağı doğumları sıklaşır. AH sendromlu buzağuların hareketlerinde düzensizlik görülür. Uzun süre ayakta duramazlar. Bazı olaylarda körlük de oluşabilir.

Klinik belirtiler ve patolojik değişikliklerin oluşması virusun gebelik sırasında fütusu enfekte etme zamanı ve duyarlı hayvanın türüne bağlı olarak değişir. Şiddetli etkilenen fötuslarda ölüm ve yavru atma şekillenir. Hayatta kalanlarda çeşitli anomaliler meydana gelir. Gebeliğin 80-120 günleri arasında enfekte olan buzağılarda hidranensefali, 120-180 günleri arasında enfekte olan buzağılarda ise nörolojik artrogripozis şekillenir. Bazı buzağılarda artrogripozis ve hidranensefali birlikte gelişebilir. Bu anomalili buzağular genellikle güç doğuma ve şiddetli doğum komplikasyonlarına neden olabilir. Bu esnada inekler ölebilir ya da ineklerde fertilitate problemleri gelişebilir. Koyun ve keçilerde de hastalık oluşabilir. Çoğunlukla gebeliğin 28-56. günleri arasında enfekte olan koyun ve keçilerin fötuslarında artrogripozis ve hidranensefali birlikte şekillenir. Akabane virusu ile enfekte olmuş kuzu ve oğlaklar ya ölü doğar ya da doğumdan kısa bir süre sonra ölürlür. Koyun ve keçilerde yavru atma da oluşabilir.

Teşhis

Hastalığın teşhisi klinik belirtiler, makro-patolojik incelemeler ve epidemiyolojik gözlemler ile yapılabilir. Abortus, mumifiye fötüs, malformasyon, artrogripozis ve hidranensefali olguları klinik teşhisin esasını oluşturur. Virus izolasyonu amacıyla hücre kültürleri ve süt emen fareler kullanılır. Bu amaçla materyal olarak atık fötüs ve plasenta örneklerinden yararlanılır. Antikor tespiti için ELISA ve nötralizasyon testi en çok kullanılan yöntemlerdir. Atık fetustan alınan doku örneklerinde real-time PCR ve RT-PCR ile etken RNA'sı ortaya konabilir. Ayırıcı teşhiste, sığırlarda Mavidil ve BVD virus hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Endemik bölgelerde yenidoğan hayvanlar doğumdan sonra maternal antikorlarla korunurlar. Maternal antikorlar kaybolduktan sonra hayvanlar enfekte sinekler tarafından ısırılırsa antikorlar tekrar gelişir. Dişi hayvanlar gebe kaldıklarında mevcut antikorlar virusun çoğalmasına ve plasentayı geçmesine engel olur. Virustan etkilenmiş hayvanlar için spesifik tedavi yoktur. Gebe hayvanların akabane virusuna karşı korunmalarına yönelik önlemler alınmalıdır. Sokucu sineklere karşı önlemler alınmalı ve endemik bölgelere duyarlı hayvanların taşınmasından kaçınılmalıdır. Hücre kültüründe hazırlanan inaktif virus aşıları Japonya ve Avustralya'da kullanılmaktadır.

RİFT VADİSİ HUMMASI (Rift Valley Fever)

Rift Vadisi Humması, geviş getiren hayvanlarda ateş, göz yaşı ve burun akıntısı, sancı, kusma, kanlı ishal, hepatitis, ensefalitise, gebelerde yaygın abortlara ve genç hayvanlarda ise aniden başlayan yüksek ateş, koordinasyon bozukluğu ve yüksek ölüm oranına sahip zoonoz karakterde bir hastalıktır. Hastalık ismini Doğu Afrika'daki Rift Vadisi'nden almaktadır. İlk kez 1912 yılında Kenya'da bildirilmiş olan hastalık, 1936 yılında Kenya'nın Rift Vadisinde bulunan Naivasha gölü çevresindeki koyun ve kuzulardan etken izole edildiği için bu şekilde isimlendirilmiştir. Hastalığın varlığı 30'dan fazla ülkede gösterilmiştir. Hastalık, geviş getiren hayvanlarda oluşturduğu enfeksiyon neticesinde, verim düşüklüğü, yüksek mortalite ve abortusa yol açarak işletmeler için ekonomik kayba neden olmaktadır.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Rift vadisi humması virusu *Bunyaviridae* ailesinin *Phlebovirus* genusu içinde yer alan helikal simetrik yapıda ve zarflı bir RNA virusudur. Rift Valley fever virus (RVFV) *Bunyaviridae* ailesinin genel özelliklerini taşır.

Hastalık daha çok çiftlik hayvanları ve insanlarda görülür. Virusun bulaşması enfekte hayvanlardan virusu alan *Culex*, *Aedes* ve *Anopheles* türü sivrisineklerin duyarlı hayvan ve insanları ısırması ile olmaktadır. *Aedes* türü sivrisineklerde transovarial taşınma virusun doğadaki sürekliliği açısından önem taşımaktadır. Virus, Güney Afrika'da *Culex*, *Aedes* ve *Anopheles* türü sivrisineklerden izole edilmiştir. Hayvandan hayvana temas sonucu virusun taşınma söz konusu değildir. Afrika'nın birçok bölgesinde spontan olarak görülen bu enfeksiyon, yağışların artması ve sivrisineklerin çoğalması ile epidemik olarak ortaya çıkmaktadır. Enfekte hayvanların kan ve dokularıyla virus taşınabilir. Abort materyali ve plasenta ile de virus çevreye yayılmaktadır.

Rift vadisi humması virusunun insanlara taşınması açısından silvatic ve peridomestik döngü söz konusudur. Silvatic döngüde; birebir hayvancılıkla uğraşan ya da hayvancılık sektöründe çalışan insanlar (özellikle mezbaha çalışanları ve veteriner hekimler) viremik

hayvanlarla direkt temas sonucunda enfeksiyona yakalanmaktadır. Peridomestik döngü ise; sivrisinekler tarafından insanların ısırılması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Küresel ısınma sonucu ısı değişimlerinin oluşması, yoğun sağanak yağışlar, rüzgarın hızı ve yönünün değişmesi, deniz seviyesinin yükselmesiyle virus-vektör-memeli ilişkisinde meydana gelen değişiklikler hastağın önemini artırmaktadır.

Patogenez ve Patoloji

Virus vücuda girdikten sonra 30-72 saat gibi kısa bir sürede karaciğer ve redikulo-endotelyal organlarda ulaşır. Enfeksiyondan sonra ateş ve lökopeni ile birlikte viremi şekillenir. Şiddetli enfeksiyonlarda virus tüm dokularda bulunur. Hastalığın ilerlemesi ile sinir nekrozları ve perivasküler infiltrasyonlara bağlı encephalitisler gelişir. Hepatik nekroz ve hemorajik komplikasyonlar sonucu ölüm gerçekleşir. Bu ölüm vakalarında hepatitis ve encephalitis en çok görülen iki sendromdur. Nekropside; karaciğer frajildir ve biraz büyümüş, yumuşak, soluk renkte ve subkapsüler kanama odaklarına sahiptir. Gastrointestinal sistemde, kalp, safra kesesi, lenf nodüllerinde peteşiler ve konjesyonlar görülebilir.

Klinik Bulgular

Enfekte olmuş hayvanlarda 3 günden az olan bir inkübasyon süresi vardır. Enfekte koyunlarda ateş, iştahsızlık, kusma, salivasyon, burun akıntısı ve kanlı ishal gözlenir. Gebe koyunlarda abort %90-100 oranındadır ve ölüm oranı kuzularda %90, koyunlarda ise %20-60 arasındadır. Keçilerdeki enfeksiyon koyunlardakine benzerdir. Sığırlarda ise abortus koyunlardaki gibidir ve buzağılardaki ölüm oranı %10-30 arasındadır. İnsanlarda inkübasyon süresi 4-6 gündür ve hemen klinik semptomlar gelişir. Şiddetli başağrısı, ateş, ishal, kusma ve hemorajiler görülür. Karaciğer yetmezliği olanlarda ölüm oranı %10, diğerlerinde %1-2 arasındadır.

Teşhis

Klinik olarak birçok hastalıkla karışabilir. Hızlı tanı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılır. Hücre kültüründe (Vero, BHK-21, MDBK) ve farelere yapılan intraserebral inokulasyonla virus izolasyonu yapılabilir. Ölen vakalarda dalak, karaciğer ve beyinden alınan materyal, abort olgularında ise fetüs organları etken tespiti için değerlendirilir. Antikorların araştırması için virus nötralizasyon (VN), hemagglütinasyon inhibisyon (HI), Komplement Fiksasyon (CF) ve ELISA testleri kullanılır. ELISA yönteminde IgG ve IgM antikor seviyeleri değerlendirilir. Enfeksiyondan 4-8 gün sonra, hastalığın akut evresinde IgM, kronik evresinde ise IgG seviyesi yükselmeye başlar. Virus nötralizasyon (VN) testi hastalığın teşhisinde en güvenilir testtir.

Korunma ve Kontrol

Hayvanların aşılınması, hayvan hareketlerinin kontrollü ve vektörlerle mücadele hastalıktan koruma ve kontrolde önemlidir. Günümüzde inaktif ve canlı attenue aşılar

kullanılmaktadır. İnaktif aşular tam koruma sağlaması için 3 rapel doz şeklinde ve her yıl düzenli olarak uygulanmalıdır. Buna karşın canlı attenuue aşular tek dozda 3 yıl koruma sağlar. İnaktif aşular gebe ve her yaşta ki ruminantlara uygulanabilirken, canlı attenuue aşular ise gebe hayvanlarda abort ve fötal anomalilere neden olabilmektedir. Bugün Afrikanın birçok bölgesinde bu aşular kullanılmaktadır. İnsanlar için bulaşıcı olduğundan laboratuvar çalışanları, mezbaha çalışanları ve veteriner hekimler inaktif RVFV aşısı ile aşılmalıdır. Türkiye’de de Rift Valley Fever Virus enfeksiyonu görülmemektedir. İklim değışiklikleri ve RVFV görülmeyen ılıman ülkelerde virus için uygun vektörlerin bulunması, RVF hastalığının halk ve veteriner sağlığı açısından önemli viral tehditler arasında yer alması gerektiğini akla getirmektedir.

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

8. *Retroviridae*

Retroviridae ailesinin genel özellikleri

Retro= geriye doğru ve ters yönlü anlamına gelmektedir. Zarflı, kübik simetrik, 80-100 nm büyüklüğe sahip viruslardır. Viral genom tek iplikçikli, pozitif anlamı linear RNA yapısındadır. Retroviruslar diploid genoma sahip tek virus ailesidir ve virion yapısında aynı viral RNA'dan 2 kopya bulunur. Virion içerisinde yer alan RNA bağımlı DNA polimeraz (reverz transkriptaz) enzimi retrovirus RNA'sının dsDNA'ya dönüşümünü ve konakçı hücre DNA'sına yerleşmesini sağlar (entegrasyon). Böylece viral genom DNA üzerinden çoğaltılırken, virus çoğalması enfekte hücrenin çekirdeğinde gerçekleşir. Virus saçılımı ise hücre membranından tomurcuklanma yoluyla olur. Bazı retrovirus genom bölgeleri vertebralı canlıların hücresel genomlarında saptanabilmekte ve nesilden nesile aktarılabilmektedir. Bu tür genom bölgelerine endojen retroviruslar adı verilir. Bu aile içerisinde 7 genus bulunmaktadır. Birçok retrovirus türü immun yetmezlik ve tümöral oluşumlardan sorumlu iken spumavirus genusundaki virusların patojenik olmadığı kabul edilmektedir. Retroviruslar diğer virüslere kıyasla ultraviyole ve X ışınlarına daha dayanıklıdır. Ancak yüksek sıcaklık (56°C'de 30 dk), deterjanlar ve yağ eriticilerinden etkilenirler.

SIĞIRLARIN LÖYKOZU (Bovine Leukosis)

Siğirilerin löykozu (bovine leukosis) lenf nodüllerinin ve lenfositlerin tümöral gelişimiyle karakterize sistemik ve bulaşıcı viral bir hastalıktır. Siğir löykozu bütün dünyada yaygın olarak görülmektedir.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Retroviridae* ailesinin *Deltaretrovirus* genusu içinde yer alır ve bovine leukemia virus (BLV) olarak isimlendirilir. Retrovirusların genel özellikleri taşır. BLV kübik simetrik yapıda ve zarflı bir RNA virusudur. Proviral DNA konakçı hücrenin kromozomuna bağlanır. Konakçı hücrede persiste enfeksiyon oluşur ve böylece virus immun sistemden kaçır. Virus yağ çözücülere ve dezenfektanlara karşı duyarlıdır. Virusun lökosit hücre kültürlerinde üretilmesi mümkündür. Sinsityum oluşumu dışında başka bir sitopatolojik değişiklik gözlenmemektedir.

Epidemioloji

Hastalığa en duyarlı hayvanlar süt emen buzağılardır. Enfeksiyona siğir ve mandalar duyarlıdır. Horizontal taşınma hastalığın bulaşmasında primer öneme sahiptir. Hastalığın bulaşması direkt ve indirekt yollarla olabilir. Virusun esas bulaşma kaynağını enfekte lenfositler oluşturur. Hastalık etkeni süt ve semen ile taşınabilir. Büyük sürülerde aynı

zamanda doğan buzağuların, karışık sütlerle beslenmeleri aynı anda çok sayıda buzağının hastalanmasına neden olabilir. Bu durum, hastalığın yayılışında önemli rol oynar. Ayrıca, iatrojen yolla nakil de gözönünde bulundurulmalıdır. Örneğin; enfekte hayvanlarda kullanılan iğneler ve operasyon malzemelerinin yeterince dezenfekte edilmeden kullanılmaları halinde enfeksiyon yayılabilmektedir. Sokucu sinekler de BLV için mekanik vektör olabilirler. Virus intrauterin enfeksiyonlara neden olabilir. Genetik faktörler de BLV enfeksiyonuna karşı duyarlılığı etkilemektedir. Sığır sürüleri enfeksiyona karşı genetik bir direnç gösterebilirler. Subklinik enfekte sığırlar hastalığın rezervuar durumundadırlar. İnkübasyon dönemindeki hayvanlar da virus rezervuarı rolü oynarlar. Löykoz hastalığı olgularına enzootik ve sporadik olarak rastlanmaktadır. Enzootik löykoz olguları yaşlı sığırlarda; sporadik olgular ise iki yaşına kadar olan genç hayvanlarda görülmektedir.

Patogenez ve Patoloji

Hastalığın oluşumu ve gelişmesi; genetik ve immunolojik faktörler ile enfektif virus miktarına bağlı olarak çok aşamalı bir durum gösterir. Hastalıkta hedef hücreler lenfositlerdir. Hastalık başlangıçta fark edilmez, fakat daha sonra persistent lenfositozis şekillenir ve bu dönem yıllarca devam ederek 4-8 yaşındaki hayvanlarda lenf nodüllerinin büyümesiyle karakterize tümöral oluşumlar meydana gelir. Prelöykozda değişiklikler sadece kan tablosunda görülmesine rağmen, tümörlü löykozda hastalığa özgü patolojik değişiklikler lenforetiküler dokuda dikkati çeker. Nekropside; lenf nodülleri, abomasum, kalp, dalak, böbrek, uterus, omurilik ve beyinde multisentrik lenfoid tümörlerin oluştuğu görülür.

Klinik Bulgular

Hastalığın inkübasyon süresi 4-5 yıl kadar sürer. Epidemiyolojik gözlemlere göre BLV'nin neden olduğu enzootik sığır löykozu yetişkin sığırlarda, sporadik sığır löykozu ise 2 yaşın altındaki genç hayvanlarda deri löykozu şeklinde görülmektedir. Enzootik sığır löykozu 4-8 yaş arasındaki hayvanlarda yaygındır. BLV enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatiktir ve sadece serolojik testler kullanılarak tanımlanabilir. Klinik olguların çoğunda subakut ve kronik hastalık tablosu meydana gelir. Hastalık birbirini izleyen iki dönem şeklinde seyreder. Bunlar; (1). Prelöykoz (tümörsüz) ve (2). Klinik löykoz dönemleridir. Prelöykoz dönemi kan lenfositlerinin aşırı çoğalması ile belirlenir. Enfekte sığırların yaklaşık %30'unda klinik herhangi belirti olmaksızın persiste lenfositozis gelişir. Bu hayvanların çok azında özellikle 4-8 yaşındaki hayvanlarda tipik klinik bulgular görülür. Klinik löykoz döneminde, dalak ve lenf nodüllerindeki aşırı büyüme karakteristiktir. Böbrekler, karaciğer, timus, lenf nodülleri, bağırsaklar ve birçok dokuda tümör oluşumunu takiben solunum ve yutma güçlüğü, felçler, ödemler, ekzoftalmus, iştahsızlık, kilo kaybı, ve süt veriminde azalma meydana gelir. Klinik belirtiler ve tümör oluşumundan sonraki 2-3 hafta içinde hastalık ölümle son bulur.

Teşhis

Hastalığın prelöyköz döneminde kan tablosu ile klinik ve patolojik değişikliklere göre hastalığın teşhisine gidilebilir. Hastalığın klinik olarak teşhisi zordur. Kandaki lenfosit değerleri ölçülerek, teşhis için löykoz anahtarları geliştirilmiştir. Lenfosit sayısındaki artış sığır löykozunun teşhisinde yardımcı olmasına rağmen tek başına yeterli değildir. Serolojik teşhis için ELISA ve agar jel immunodifüzyon (AGID) yöntemleri kullanılır. Süt örnekleri kullanılarak ELISA tekniği ile enfeksiyonun teşhisi yapılabilmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), virolojik teşhisi için kullanılabilir. Löykoz şüpheli bölgelerdeki iki yaşın üzerindeki sığırların her yıl kontrol edilmeleri gerekmektedir. Bu tür değerlendirme populasyon teşhisleri yönünden önemlidir. Hayvanların bireysel değerlendirilmesi ise teşhis yönünden açıklayıcı olamamaktadır. Ayırıcı teşhiste aktinobasilloz, tuberkülöz, diğer tümörler ve yağ dokusu nekrozları göz önünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Hastalıkla mücadelede bulaşmanın engellenmesine yönelik tetbirler alınmalıdır. Bu amaçla; (1)- bulaşık cerrahi aletler steril edildikten sonra kullanılmalı, (2)- enjektör iğneleri ile tek uygulama yapılmalı, (3)- löykoz tespit edilen sürülerdeki buzağuların karışık sütle beslenmeleri engellenmeli, (4)- serolojik kontrollerde antikor pozitif bulunan hayvanlar sürüden uzaklaştırılmalıdır. Hastalığa karşı aşı uygulaması yoktur. Löykoz tespit edilen hayvanlar kesin olarak karantinaya alınarak, nakillerine izin verilmemeli ve kesime gönderilmelidir. Löykozlü hayvanların sütleri ise, mutlaka kaynatılıp kullanılmalıdır.

VİSNA-MAEDİ ENFEKSİYONU (Ovine Progressive Pneumonia)

Koyunlarda yavaş, ilerleyici ve kronik seyirli, yaygın interstiel pneumonie ve merkezi sinir sistemi semptomları ile karakterize ve ölümle sonuçlanan viral bir enfeksiyondur. Visna ve Maedi koyunlarda aynı virus türü tarafından meydana getirilen histopatolojik ve klinik olarak farklı iki hastalık formudur. Hastalık ilk defa 1933 yılında İzlanda'da tespit edilmiştir.

Etiyoloji

Hastalık etkeni olan maedi-visna virusu *Retroviridae* ailesinde *Lentivirus* grubunda yer alan kübik simetrlili ve zarflı bir RNA virusudur. Etken eter ve kloroforma duyarlıdır ve 56°C'de 30 dakika içinde süratle inaktive olur. Maedi ve visna'ya neden olan virus suşları arasında yüksek düzeyde antijenik ve serolojik benzerlik bulunmaktadır. Aynı şekilde maedi-visna virusu ile keçilerin caprine arthritis-ensefalitis virusu arasında da serolojik yakınlık bulunmaktadır. Virusun üretilmesi zordur. Etkenin üretilmesi koyun hücre kültürlerinde mümkündür. Virus en iyi olarak koyun choroid pleksus hücre kültürlerinde

ürer. Virus koyun choroid pleksus hücre kültürlerinde sinsityum oluşumu ve sitoliz ile karakterize bir CPE oluşturur.

Epidemiyoloji

Visna -maedi viruslarının enfeksiyon spektrumunda koyunlar ve keçiler bulunur. Hastalığın yayılışında koyunlar arasında çok sıkı temas şarttır. Hastalığın bulaşmasında serolojik olarak pozitif olan fakat klinik bulgu görülmeyen koyun ve keçiler önemlidir. Virusun bulaşması genellikle virus içeren kolostrum veya sütle beslenme yoluyla gerçekleşir. Bazı durumlarda aerosol bulaşma olabilmektedir. Hastalığın plasenta yolu ile geçişi olasılığı oldukça azdır. Virus enfekte hayvanların kan, süt, semen, salya, gözyaşlı ve burun akıntılarında saptanabilir. Deneysel şartlarda koyunlar intracerebral ve intrapulmonal olarak enfekte edilebilirler.

Patogenez ve Patoloji

Progresif seyirli bir hastalıktır. Visna ve maedi koyunlarda aynı virus türü tarafından meydana getirilen histopatolojik ve klinik olarak farklı iki hastalık formudur. Deneysel enfeksiyonlarda inokulasyondan 2-3 hafta sonra hayvanlarda akciğer ve beyinde değişiklikler tespit edilir. Enfeksiyondan 4 hafta sonra virus; dalakta, akciğerler, lenf bezleri, choroid pleksus, böbrekler ve tükrük bezlerinde tespit edilmiştir. Çoğunlukla lökositoz dikkati çeker. Lenf bezleri ve dalakta virus izolasyonu uzun süre mümkündür. Etkenin retikuloendothelial dokuya affinitesi vardır. Enfeksiyondan 3-4 hafta sonra cerebrospinal sıvıdaki hücre sayısı artmaya başlar. Akciğerler gri renkte olup klinik belirtilerin başlangıcında ağırlıkları 2-3 kat artmıştır. Histopatolojik olarak visnada beyin tümünde ve omurilikte bir meningitis mevcuttur. Beyaz ve gri maddede perivasküler yuvarlak hücre infiltrasyonu ile birlikte yangısel değişiklikler görülür. İlerlemiş olaylarda cerebellum ve cerebrumun beyaz kısmında, ponsta, medulla oblongatada ve omurilikte yaygın bozukluklar ve demyelinizasyon dikkati çeker. Maedi hastalığında histopatolojik tabloda yoğun hücre infiltrasyonu ile birlikte akciğerlerde kronik interstitiel yangı ve alveolar boşluklarda düz kaslarda hiperplazi karakteristiktir. Seyrek olarak peribronşiyal ve perivasküler lenfoid hiperplaziler, bronş ve bronşiyollerde epitel proliferasyonları meydana gelir. Genellikle bölgesel lenf bezlerinin hilus kısımları büyür. Enfekte olan hayvanlarda antikor yanıtı gelişmesine karşın virus elimine edilemez ve hayvanlar yaşam boyu taşıyıcı konumuna geçerler.

Klinik Bulgular

Hastalığın solunum sistemi enfeksiyonu olan *maedi* ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olan *visna* olarak bilinen ve aynı virus tarafından oluşturulan farklı 2 klinik formu vardır. Nadir de olsa iki ayrı klinik semptom aynı hayvanda görülebilmektedir. Ancak, maedi daha yaygındır. Visna (=wasting) kelimesi zayıflatılmış, düşkün, buruşmuş anlamına gelir. Maedi (=dyspnea) ise solunum güclüğü anlamına gelmektedir. Kronik nitelikte bir enfeksiyon olan maedi-visna inkübasyon süresinin çok uzun olması nedeniyle “*yavaş enfeksiyonlar*” (slow disease) arasında yer almaktadır.

Visna formunda inkübasyon süresi birkaç ay ile 9 yıl arasında değişebilmektedir. Visna hastalığının başlangıcında klinik semptomlar çoğunlukla gözden kaçır. Hafif yürüyüş bozuklukları özellikle arka ayaklarda ve bukağı bölgelerinde güç kaybı karakteristiktir. Bazı olaylarda baş bir yöne doğru dönme yapar. Etkilenen hayvanlar sürüden geri kalırlar ve zaman zaman yere yığılıp ayağı kalkamayabilirler. Bu hayvanlarda zayıflama, yüz kasları, dudaklar ve vücut kaslarında titreme, ataksi, hafif veya ağır felç olguları görülür. Klinik seyir farklı olmakla birlikte enfekte bütün hayvanlar ölürler. Bazı olaylarda felçler ve ölüm çok hızlı meydana gelir. Ağır ilerleyen, seyir şekillerinde ise hayvanlar aylarca yaşayabilirler. Visna, yalnızca iki yaşın üzerindeki hayvanlarda gözlenir. Enfeksiyonla birlikte serebrospinal sıvıdaki hücre sayısı artar ve lökosit sayılarında düzensizlik görülür.

Maedi, en belirgin semptom olan dispneiden önce hayvanlarda bir bitkinlik ve durgunluk gözlenir. Daha sonra kuru bir öksürük dikkati çeker. Genel hastalık belirtileri mevcut değildir. Lökosit değerleri visnada olduğu gibi yüksektir. Maedi formunda inkübasyon süresi 2-8 yıl arasında değişebilir. Klinik bulgular yavaş yavaş gelişir ve çoğunlukla 4 yaşın üzerindeki koyunlarda ortaya çıkar. Hastalıkta, kronik seyirli dispnea ve kuru bir öksürük ile karakterize interstitiel pneumonie dikkati çekmektedir. Maedi formunda görülen bulgular arasında depresyon, zayıflama, öksürük, solunum güçlüğü, burun akıntısı ve sekonder bakteriyel enfeksiyon durumlarında görülen ateş sayılabilir. Hayvanlarda sürekli yatma isteğı vardır. Hastalık tablosu yaklaşık 3-8 ay kadar devam edebilir ve ölümlerle sonuçlanır. Gebe koyunlarda yavru atma görülebilir.

Teşhis

Klinik bulgular teşhis için yeterli değildir. Laboratuvar teşhisinde kan serumunda ELISA veya agar jel immunodifüzyon yöntemiyle antikor taraması yapılır. Histopatolojik incelemeler serolojik testlerle birlikte yapılırsa teşhis için karakteristik bulgular elde edilir. Ancak bu bulgular patognomonik değildir. Antikor pozitif olan hayvanlar enfekte kabul edilir. Ayrıca PCR ile dokularda viral nükleik asit tespiti yapılabilir. Ayıncı teşhiste visna formunun listeriyoz, scrapie, borna, aujezsky, kuduz ve louping ill; maedi formunun pulmonal adenomatoz ve diğer bakteriyel ve viral hastalıklardan ayırt edilmesi gerekir.

Korunma ve Kontrol

Visna-maedi enfeksiyonuna karşı herhangi bir tedavi mevcut değildir. Hastalığın görüldüğü ülkelerde gerekli sağlık zabıtası kuralına göre önlemler alınmalıdır. Visna-maedi hastalığının uzun bir süreçte gelişmesi ve tipik hastalık bulguların her hayvanda görülememesi nedeniyle, korunmada uygulanacak en geçerli yöntem sürüye hastalık girişinin engellenmesidir. Bu nedenle alımı yapılacak hayvanların visna-maedi arı sürülerden yapılması tercih edilmelidir. Hastalığa karşı kullanılan bir proflaktik aşı mevcut değildir. Hastalığın kontrolü amacıyla; serolojik testlerde pozitif çıkan hayvanlar sürüden uzaklaştırılmalı ve periyodik olarak testler yapılarak aynı uygulamaya devam edilmelidir. Hastalık prevalansının yüksek olduğu durumlarda sürülerdeki kuzuların mümkünse annelerinden ayrılarak seronegatif koyunlardan alınan kolostrum ve sütlerle beslenmesi hastalık kontrolü için yararlı olacaktır.

KEÇİLERİN ARTRİTİS ENSEFALİTİS ENFEKSİYONU (Caprine Arthritis Encephalitis Infection)

Keçilerin artritis-ensefalitis enfeksiyonu; erişkin keçilerde eklem yangıları (poliartritis) oğlaklarda ise merkezi sinir sistemi enfeksiyonu (ensefalomyelitis) ve felçlerle karakterize kronik seyirli bir hastalıdır. Hastalık ilk defa 1974 yılında A.B.D.'de tanımlanmıştır.

Etiyoloji

Keçilerin artritis-ensefalitis (Caprine arthritis-encephalitis, CAE) virusu *Retroviridae* ailesinde *Lentivirus* grubunda sınıflandırılmış olan kübik simetrik ve zarflı bir RNA virusudur. Virus lipid eriticilerinden etkilenir ve 56°C'de 10 dakikada inaktive olur. Etken maedi-visna virusu ile yapısal benzerlikler göstermektedir. Genomik nükleotid zincirleriyle birbirlerinden ayrılırlar. İki virus arasında bu zincirler %15-30 oranında homologdur.

Epidemiyoloji

Virus genellikle oral yolla bulaşır. Aerosol yolla geçiş yoktur. Hastalığın bulaşması çoğunlukla neonatal dönemde virus taşıyan kolostrum vesütün tüketilmesiyle gerçekleşir. Virus meme bezleri, eklemler ve akciğerleri hedef alan spesifik dokulardaki makrofajlara büyük affinite gösterir. Meme bezinde enfekte makrofajlar, kolostrum ve süt ile virusun geçişini sağlarlar. Yeni doğanlar enfekte ahırlarda doğumdan sonra bir kaç saat tutulduklarında hemen enfekte olurlar. Özellikle sütçülük işletmelerinde kontamine sütle beslenmeden dolayı enfeksiyon oranı çok yüksektir. Ayrıca direkt temas ve iatrojenik yolla bulaşma olabilir. Enfekte koçlardan çiftleşme ile dişilere geçiş önemli değildir. Virüsle enfekte olan ve klinik belirti göstermeyen keçiler virus rezervuarıdır. Virüsün doğal olarak diğer hayvan türlerine geçtiği bilinmemektedir. İntrauterus enfeksiyonların olduğu düşünülmektedir. Hastalık İsviçre, Avustralya, Kanada, ABD ve İngiltere'de bildirilmiştir. CAE hastalığının Türkiye'deki varlığı bilinmektedir.

Patogenez ve Patoloji

Virus genellikle vücuda sindirim yolu ile girer. Virus, sentral sinir sisteminde encephalitis, kronik artritis , mastisit veya mastitis olmadan memenin sertleşmesi ve büyümesi, akciğerlerde kronik interstitial pneumoni ile karakterize bir multisistemik hastalığına neden olmaktadır. Lezyonların hepsi lenfoproliferatifdir. Patolojik olarak asıl lezyonlar; eklemlerde yaygın synovitis, bursa ve tendo kılıflarında hipertrofi, makrofaj, plazma hücreleri ve lenfosit infiltrasyonu ve sinovial hücre hipoplazisidir. Bu tabloya fibrözis, nekrozis, sinovial membranlarda mineralizasyon ve osteoporosis gibi değişiklikler katılır. Hafif interstitial pneumoni ve akciğer lenfoid dokusunun hiperplazisi postmortem dönemde görülebilir.

Klinik Bulgular

CAE enfeksiyonlarının önemli bir kısmı subklinik olarak seyreder. Enfekte hayvanların yaklaşık %20'sinde klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Merkezi sinir sistemi hastalığı genelde yavrularda, bazen de ergin keçilerde gözlenir. Artan paraliz ile beraber yaygın bir leucoencephalomyelitis gelişir. Enfekte keçilerde genel güçsüzlük ve titreme görülür. Hayvanların yünleri matlaşmıştır. Ateş yoktur. Hayvanlar genelde iyi görünüşte ve iştahları yerindedir. Daha sonra baş ve boyunda bir yana bükülme ve sendeleyerek yürüme, hastalığın sonlarına doğru paraliz gelişir. Bu tabloda patolojik olarak otopside beyaz maddede fokal erimeler görülür. Artritis oluşumu genellikle aylarca yavaş ve gizli olarak ilerler, ancak bazı durumlarda hastalık aniden belirebilir. Özellikle karpal eklemlerde şişmeler ve ağrı vardır. Topuk, omuz, diz ve vertebral eklemlerde de aynı belirtiler gözlenir. Soğuk havalarda semptomlar ağırlaşır. Eklem kapsulalarının kalınlaşması, hareketlerde güçlük ve sürekli fleksiyon ile sonuçlanır. Sık sık meme dokusunda sklerosis görülmektedir.

Teşhis

Hastalığın gelişimi ve klinik bulgulara dayanılarak öngörülebilir. Kesin teşhis için kan serumu örneklerinde ELISA ve agar jel immunodiffüzyon testi kullanılarak antikor varlığının belirlenmesi ile olur. Seropozitif hayvanlar klinik belirti göstermeselerde virus taşıyıcısı olarak kabul edilebilirler. Bu hayvanlarda viral nükleik asitin varlığı PCR kullanılarak doğrulanmalıdır. Ayıncı teşhiste, enfeksiyöz arthritise neden olan mycoplasma ve klamidy gibi bakteriler gözönünde bulundurulmalıdır. Sinirsel form ise özellikle listeriyozis'den ayırt edilmelidir.

Korunma ve Kontrol

CAE enfeksiyonuna karşı bir tedavi yoktur. Hastalığın görüldüğü ülkelerde gerekli sağlık zabıtası kuralına göre önlemler alınmalıdır. Hastalığa karşı kullanılan bir proflaktik aşı mevcut değildir. Hastalığın kontrolü amacıyla; serolojik testlerde pozitif çıkan hayvanlar sürüden uzaklaştırılmalı ve periyodik olarak testler yapılarak aynı uygulamaya devam edilmelidir. Hastalık prevalansının yüksek olduğu durumlarda sürülerdeki kuzuların mümkünse annelerinden ayrılarak seronegatif koyunlardan alınan kolostrum ve sütlerle beslenmesi hastalık kontrolü için yararlı olacaktır.

ATLARIN ENFEKSİYÖZ ANEMİSİ (Equine Infectious Anemia)

Atların enfeksiyöz anemisi (Equine infectious anemia= EIA) tek tırnaklıların bütün dünyada yaygın olan akut veya kronik seyirli önemli viral bir hastalıktır. İlk defa 1843'de Fransa'da tanımlanmış olan hastalığın viral kaynaklı olduğu 1904 yılında anlaşılmıştır. İhbari mecburi hastalıklar listesinde yer almaktadır.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Retroviridae* ailesinin *Lentivirus* grubu içinde yer alan kübik simetrik yapıda ve zarflı bir RNA virusudur. Virus zarflı olduğundan yağ çözücülere ve dezenfektanlara duyarlıdır. Çevre şartlarına karşı dirençlidir. Oda derecesinde kurumuş kanda 7 hafta, toprakta 27 hafta, idrar ve gaitada 2,5 ay ve gübrede en az 1 ay kadar enfeksiyözitesini korur. Virus -10°C'de organ ve kanda en az 4 yıl süre ile enfeksiyöz kalır. Buna karşılık 58-60°C'de 1 saat içinde hızla inaktive olur. İnaktivasyon için kuvvetli asit ve alkali maddelerden ve %2'lik formolden yararlanır. Virusun üretilmesi atların epitel ve lökosit hücre kültürlerinde yapılabilir. Virüs üreme sırasında litik karakterde bir CPE oluşturur.

Epidemiyoloji

Enfeksiyon spektrumunda tek tırnaklı hayvanlar bulunur. Diğer hayvan türleri duyarlı değildir. Bazı araştırmacılar, deneysel olarak tavşan, rat, fare ve domuzlara nakledilebildiğini bildirmiştir. EIA virusu kan yoluyla bulaşır ve virusun rezervuarı enfekte olmuş atlardır. Enfekte atlarda hayat boyu süren bir persiste enfeksiyon gelişebilir. Virus, duyarlı hayvanlara mekanik vektör olan kan emen sinekler (*Tabanidae* ve *Stomoxys spp.*) vasıtasıyla taşınır. Sineklerle bulaşmada ormanlık bölgeler ve nehir kenarları enfeksiyonun yayılışı açısından uygun yerlerdir. Steril olmayan enjektör ve cerrahi aletlerin kullanılmasıyla oluşan iatrojenik bulaşma da hastalığın yayılmasında önemli rol oynar. Ayrıca, hastalıkta intrauterin enfeksiyonlar görülebilir. Kolostrum, süt, semen, idrar, gaita, salya, göz ve burun akıntısında virusun taşınmasında rol oynayabilecek yollardandır.

Patogenez ve Patoloji

Virusun girişinden sonra lenforetiküler dokularda, monosit ve makrofajlarda aşırı bir virus çoğalması meydana gelir. Enfeksiyondan 6-38 gün sonra virus çoğalması çoğunlukla organlarda fakat en çok kan, dalak, lenf bezlerinde ve karaciğerde tespit edilir. Kanda virus mononükleer hücrelerde bulunur. Ateşli dönemin başlangıcında virus titresi en yüksek düzeydedir. Serumdaki plazma hemoglobin miktarı yükselir ve oluşan hemoliz anemiye neden olur. Enfeksiyonun seyri sırasında böbreklerde bir glomerulonefritis oluşur. Glomerulonefritisi içeren vaskulitis immun komplekslerle ilişkilidir. Ölen veya öldürülen atlarda patolojik-anatomik olarak dalak, karaciğer, kalp ve böbreklerde büyüme, paraneoplastik organlarda hemorajiler dikkati çeker. Karaciğer kesit yüzü hindistan cevizi görünümünde olup, lenf bezleri şişkin ve kanlıdır. Ateşli dönemi geçiren hayvanların barsak bölgesinde hemorajiler gözlenir. Kronik hastalık seyri gösteren hayvanlarda da belirtiler benzer olup, kemik iliğinde de karakteristik değişiklikler göze çarpar. Sarı bölge tamamen kaybolup yerini kırmızı bölge almıştır. Histopatolojik olarak paraneoplastik organlarda dejeneratif değişiklikler mevcuttur. Kronik olaylarda histopatolojik değişiklikler daha azdır.

Klinik Bulgular

Hastalıkta 10-40 günlük uzun bir inkübasyon süresinden sonra birkaç gün devam

eden ve 40°C'nin üzerine çıkan bir ateş dikkati çeker. Hastalığın klinik tablosu değişkendir. Hastalık belirtileri birbirini takip eden farklı aşamalarda seyreder. Akut hastalık belirtilerinde belirgin bir ateş, zayıflama, şiddetli anemi, sarılık, kanlı dışkı, hızlı soluk alma, depresyon ve peteşiyal kanamalar vardır. Akut olaylarda bu durum 3-5 gün devam eder. Bu durumdaki hayvanların %80'i ölürlür. Hayatta kalanlarda hafif bir ateşle seyreden subakut belirtiler gözlenir. Akut ya da subakut hastalıktan iyileşen hayvanlarda hayat boyu persiste enfeksiyon şekillenir. İyileşmiş viremik bazı atlarda hastalık tekrarlayabilir ya da hafif hastalık belirtilerinden sürekli ateş, aşırı zayıflama, anemi ve ayaklar, karın ve göğüs altında ödemlere kadar değişen kronik hastalığa dönüşür. Kronik hastalığın başlıca belirtisi oluşan ödemlerdir. Kronik seyir şeklinde hastalık yıllarca devam edebilir. Prognoz elverişsizdir. Enfekte bölgelerde hastalık at popülasyonunda ağır kayıplara neden olur.

Teşhis

Klinik belirtiler ve epizootioojik gelişime göre şüpheli bir teşhis konulabilir. Eritrosit ve hemoglobinin miktarları düşer. Hipergamaglobulinemi görülür. Lenfosit çoğalmaları dikkati çeker. Kesin teşhis serolojik incelemelerle yapılır. Serolojik teşhiste uluslararası kabul gören yöntem agar gel immunodifüzyon (AGID) testidir. Antikor tespitinde agar gel immunodifüzyon testinden yararlanılır. Bu amaçla ELISA'da kullanılabilir. Presipitan antikorlar, ilk ateş yükselmesinden itibaren 4 hafta içinde ortaya çıkarlar ve yıllarca etkili olurlar. Presipitan antikor yönünden pozitif sonuç veren hayvanlar enfekte olarak kabul edilirler. Agar gel immunodifüzyon testi ile yapılan teşhisin doğruluk derecesi %90'a ulaşmaktadır. Seropozitif tespit edilen hayvanlarda viral nükleik asitin varlığı PCR kullanılarak doğrulanmalıdır. Ayırıcı teşhiste, bütün kronik irinli yangılar, parazit invazyonları, mide barsak yangıları ve salmonella abortus equi enfeksiyonları gözönünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Presipitan antikorlar en erken enfeksiyondan sonraki 30-40. günlerde tespit edilebilir ve aylarca etkili olabilir. Hastalığa karşı aşılama olmadığından mücadelesi zordur. Çünkü, aşılamalardan sonra yeni enfeksiyonlara karşı bir korunma oluşursa da farklı varyantların ortaya çıkması nedeniyle enfeksiyonda tam olarak bir immun korunma ihtimali çok azdır. Atlarda IgG antikorları yönünden özellikle yeni satın alma sırasında gerekli kontrollerin yapılması şarttır. Hastalıkla mücadelede serolojik kontrollerin önemi büyüktür. Ayrıca sinek mücadelesi ve yem ile suların temizliğine dikkat edilmelidir. Endemik alanlarda; insektlerin aktif olduğu yılın belli zamanlarında hayvanların kapalı yerlerde tutulmaları virusun taşınma oranını düşürür. Alınacak hijyenik önlemler iatrojenik bulaşmayı engeller. Hastalığın bulunduğu ülkelerde veteriner sağlık zabıtası hükümleri uygulanmakta ve seropozitif hayvanlara gerektiğinde ötonazi uygulanmakta ya da hayat boyu izole edilerek karantine altında tutulmaktadır.

KEDİLERİN LÖYKOZU **(Feline Leukaemia Virus Infection)**

Kedilerin löykozu, neoplastik ve neoplastik olmayan sendromlarla ile karakterize viral bir hastalıktır. Neoplastik sendromda; lenfosarkom, fibrosarkom ve myeloproliferatif tümörlere neden olurlar. Neoplastik olmayan sendromda ise; anemi, enflamatuar hastalıklar ve immun yetmezliği bağlı olarak fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar. FeLV hastalığı ilk olarak 1964 yılında İngiltere’de tanımlanmıştır.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Retroviridae* ailesinin *Gammaretrovirus* genusu içinde yer alır ve feline leukemia virus (BLV) olarak isimlendirilir. Virus dezenfektanlara karşı çok dayanıksızdır. Virus kedilerin kemik iliği, tükürük bezi ve solunum epiteli gibi birçok doku ve hücrede çoğalabilir. Hücre virusla enfekte olduktan sonra viral RNA kendini kopyalayarak proviral DNA oluşturur. Bu provirus zamanla konak hücre genomuna entegre olur. Virus üreme sırasında sitopatolojik değişiklik oluşturmaz. Virusun tespiti interferenz fenomeni veya indirekt yöntemlerle yapılmaktadır.

Epidemiyoloji

Gerek epizootik gözlemler ve gerekse deneysel araştırma sonuçları kedilerin lökoz virusunun taşınması başlıca horizontal yolla olduğunu ortaya koymaktadır. Virus vertikal olarak da bulaşabilir. Enfeksiyonun asıl kaynağı FeLV ile enfekte kedilerdir. Asemptomatik kediler virus rezervuarıdır ve uzun süre virus saçmaya devam ederler. Virus salya, nazal sekresyon, idrar, dışkı ve sütle saçılır. Bulaşma enfekte anneden yavruya (vertikal) intrauterin yolla ya da laktasyon döneminde sütle olduğu gibi hayvanların birbirini yalaması, ortak mama, su kabı ve tuvalet yerinin kullanılmasıyla horizontal olarak gerçekleşebilir. Enfekte kediyle direkt temas kuran, ısırılan ev kedileri ve enfekte anneden doğan yavrular risk altındadır. Kedi yavruları yaşlı kedilere oranla enfeksiyona daha duyarlıdır. Özellikle 4 aylık ve altıda yaşı olan kedi yavruları virusa karşı aşırı duyarlıdır. FeLV enfeksiyonu tüm dünyada evcil kedilerde yaygın olarak görülmekle birlikte çita, leopar ve puma gibi yabani hayvanlarda da varlığı bildirilmiştir.

Patogenez ve Patoloji

FeLV organizmaya oronazal yolla girer ve bölgedeki lenf nodüllerine yerleşerek çoğalır. Virus kan dolaşımına geçerek lenfositleri ve makrofajları enfekte eder ve replike olur. Virusun yayılımına bağlı olarak lenfoid dokular enfekte olur. Bu dönem boyunca hemopoetik sistem ve bağırsaklar enfekte olur. Primer viremi dönemi, virusle enfeksiyonun erken dönemidir. Bu dönem boyunca etkili immun yanıt geliştiren kediler kan dolaşımındaki virüsü elimine edilebilir ve sekonder viremi döneminin gelişimini durdururlar. Sekonder viremi dönemi, kemik iliği ve diğer bazı dokularda inatçı enfeksiyon gelişimiyle karakterizedir. Hastalık bu aşamaya gelmişse hayvan hayat boyunca persiste kalır. Sekonder viremide kemik iliği enfeksiyonu oluşur. Mukozal ve glanduler epiteliyal hücreler enfekte olmaya başlar. Persiste enfekte kediler birkaç ay içinde ölebilir ya da 4 yıla kadar asemptomatik kalabilirler. Bu kediler salya ile yüksek

miktarda virus saçabilir ve bulaştırabilirler. Bu durum özellikle barınaklar ve toplu yaşam alanlarında dikkat edilmesi gereken önemli bir noktadır. İmmun sistemi baskılayarak çeşitli emikrobiyal hastalıklara neden olurlar. Ölüm nedeni genellikle anemi, fırsatçı enfeksiyonlar ve tümörlerdir. FeLV, lenfosarkom, fibrosarkom ve myeloproliferatif tümörlere neden olur. Enfekte kedilerin yaklaşık %20'sinde lenfosarkom oluşur.

Klinik Bulgular

FeLV enfeksiyonunda klinik belirtiler oldukça farklıdır ve herhangi bir organ ya da sistem etkilenebilir. Bu hastalığın FIV'den farkı tümörler veya lökkoz oluşabilmesidir. Hüresel immunité zayıfladığı için bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon riski artar. Enfeksiyonun erken döneminde klinik olarak belirti görülmez. Hastalığın belirtileri, virusun organizmaya girmesinden aylarca hatta yıllarca sonra ortaya çıkmaktadır. Haftalar ve aylar hatta yıllar sonra kedinin sağlığı giderek kötüleşir. İştah kaybı, yavaş fakat giderek artan kilo kaybı, tüy görünümünde bozulma, lenf yumrularında büyüme, ateş, mukozalarda solgunluk, stomatitis ve gingivitis; solunum yolları, sindirim sistemi, sinir sistemi ve dişilerde üreme faaliyetlerinde bozukluk, abortus, gözlerde bozukluk, deri enfeksiyonları ve geçmeyen kronik ishal görülür. Çok çeşitli klinik belirtileri olan bu hastalıkta bağışıklık sistemi bozulduğundan FeLV ile enfekte hayvanlar birçok hastalığa yatkın olurlar ve tekrarlayan hastalıklar oluşur. Hastalığın prevalansı genellikle düşüktür ($\leq\%2$), ancak belirli hastalıklarla karşı karşıya kalan ya da yüksek yoğunluklu popülasyondaki kedilerde bu oran % 30'a kadar yükselebilir.

Teşhis

Hastalık tablosunun düzensiz ve spesifik olmaması nedeniyle çoğunlukla klinik teşhis mümkün değildir. Neoplastik ve lenfoid tümörler saptanan kediler FeLV yönünden araştırılmalıdır. Tipik bir klinik belirtisi olmadığı için hasta kedilerin FeLV yönünden test edilmesinde yarar vardır. Yaşa bakılmaksızın ateş, kilo kaybı ve kronik rahatsızlıkları olan kedilerin FIV ve FeLV yönünden test edilmelidir. Günümüzde kedi kanında FeLV antijenini ve antikoları saptamak amacıyla kullanılan ELISA duyarlı ve spesifik bir testtir. ELISA pozitif kedilere FeLV'nin doğrulaması amacıyla PCR yapılmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Hastalığın prognozu, sekonder enfeksiyonların varlığı, hastaya verilen destek, uygulanan tedavi ve tedaviye verilen yanıt ile yakından ilişkilidir. Çoğunluğunda prognoz iyi değildir. FeLV pozitif kedilerden çoğu (%80) birkaç yıl (2-3 yıl) içinde yaşamını yitirir. Piyasada FeLV için aşı vardır. Korunma amacıyla riskli bölgelerde aşı yapılması önerilir. Evde yaşayan yaşlı kediler ve enfeksiyon riski olmayanların aşılmasına gerek yoktur. Kedi yavruları enfeksiyona daha duyarlı olduğu için yavruların korunmasına önem verilmelidir.

KEDİ AIDS HASTALIĞI **(Feline AIDS)**

Feline immunodeficiency virus (FIV) enfeksiyonu, progresif seyirli, değişen düzey ve derecelerde bozukluklar, immunosupresyon ve CD4-T hücrelerinin azalmasıyla karakterize endemik bir hastalıktır. FIV (kedi immun yetmezlik virusu) oluşturduğu immunosupresyona bağlı olarak fırsatçı enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olur. Hastalık, ilk olarak A.B.D.'da tanımlanmıştır.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Hastalık etkeni olan FIV *Retroviridae* ailesinin *Lentivirus* genusu içinde yer alır ve feline immunodeficiency virus (FIV) olarak isimlendirilir. Kübik simetrik yapıda olan virus zarflı ve RNA genoma sahiptir. Virus zarflı olduğundan yağ çözücülere ve ezenfektanlara duyarlıdır. FIV zoonotik özelliğe sahip değildir.

FIV kedilere salya ile ve genellikle ısırık yarasından bulaşmaktadır. Enfekte kedilerden yapılan kan nakilleriyle de önemli düzeyde bulaşmalar olmaktadır. Etkenin vertikal yolla bulaşması nadiren gerçekleşir. Doğum sırasında (perinatal dönem) ya da enfekte sütün alınması ile bulaşma olabilir. Cinsel ilişki yoluyla bulaşma önemli değildir. FIV hastalığı dünya genelinde tüm evcil kedilerde ve yabani kedilerde tespit edilmiştir. Enfekte erkek sperması virusu taşıyabilir. Serbest dolaşan özellikle agresif erkek kedilerde hastalık oranı daha yüksek, ev kedilerinde ise daha düşük oranda bulunmuştur.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Virus organizmaya girdikten sonra T-lenfositlerde çoğalmaya başlar. Özellikle CD4-T hücrelerini baskılar ve böylece hayvan bulaşıcı hastalıklara duyarlı hale gelir. FIV enfeksiyonu üç aşamada ortaya çıkar. Akut dönem; ateş ve lenf yumrularında şişliklik ile karakterizedir. İkinci dönem latent ya da subklinik seyreder. Bu dönemde hiçbir semptom görülmez ve birkaç yıl sürebilir. İmmun yetmezlik şiddetlendiğinde enfeksiyonun üçüncü dönemi başlar. Bu sonuncu dönemde (terminal dönem) kedi fırsatçı enfeksiyonlara açık hale gelir. Terminal dönemde hastalık insan AIDS'ine benzemektedir. Üç aşamada görülen ortak klinik bulgular kedi löykozu ile enfekte kedilerinkine benzerdir: Bunlar; tekrarlayan ateş, lenfadenopati, lökopeni, anemi, kilo kaybı ve spesifik olmayan davranış değişiklikleridir. Bu hastalık, CD4 -T lenfositlerinde görülen düşüşe paralel seyreder. Asemptomatik evcil kedilerde seroprevalans oldukça düşük iken (\leq % 1), bu oran hasta kedilerde %30'a kadar yükselebilir.

Hastalığın inkübasyon süresi birkaç yıl sürebilir. FIV ile enfekte kedilerde klinik tablo değişken olmakla beraber, ateş, kilo kaybı, otitis, lenfoadenomegali, stomatitis, gingivitis, uveitis, kronik renal yetmezlik, kronik ishal ve üst solunum yolu bozuklukları en sık görülen belirtilerdir. Bazen sinirsel bozukluklar da görülebilir. Enfekte kediler fırsatçı enfeksiyonlara duyarlıdır. Kedilerde bağışıklık mekanizmasını baskılayarak öldürücü bir

hastalık oluşturmaktadır. Laboratuvar bulguları FIV için spesifik bir bulgu teşkil etmeyebilir. Klinik belirti gösteren kedilerin %30-50'sinde orta düzeyde anemi, nütropeni ve lenfopeni tespit edilir. Tümör oluşumu sağlıklı kedilere oranla 5 kat daha fazla görülür.

Teşhis

Hastalıkta görülen klinik belirtiler teşhis için yeterli değildir. Ateş, kilo kaybı ve sürekli kronik hastalığı olan kediler FIV ve FeLV yönünden test edilmelidir. Anemi, nütropeni, stomatitis, gingivitis, lenfoma ve üst solunum sistemi bozuklukları olan kedilerde FIV düşünülmelidir. Kanda FIV antikorlarının saptanması amacıyla ELISA kullanılmaktadır. Doğrulama amacıyla, ELISA ile birlikte IFA ve Western blotting testi yapılabilir. Son zamanlarda, FIV tanısı için viral nükleik asidin tanımlanması esasına dayanan PCR testi kullanılmaktadır.

Korunma ve Kontrol

Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Vireminin azalmasına ve CD4-T hücrelerin artmasına neden olan ilaçlar kullanılabilir. Ancak bu ilaçlar kansızlık gibi yan etkilere neden olur. FIV enfekte kedilerde rekombinant insan α -interferonu sıkça kullanılmaktadır. Hangi tedavi uygulanırsa uygulansın FIV pozitif kediler negatife dönüştürülemezler. Aşı uygulaması mevcuttur. Aşının risk altındaki kedilere uygulanmalıdır. FIV enfeksiyonunun önlenmesinde en önemli yollardan biride FIV negatif kedilerin FIV pozitif kedilerle yakın temasına engel olunmasıdır.

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

9. *Coronaviridae*

Coronaviridae ailesinin genel özellikleri

Corona=taç anlamına gelmektedir. Coronaviruslar zarflı, büyük yapılı (80-220 nm) ve küresel görünümlü helikal simetrik bir viriona sahiptir. Bu ailede 2 alt aile (*Coronavirinae* ve *Torovirinae*) bulunur. *Coronavirinae* alt ailesindeki viruslar yaklaşık 20 nm uzunluğunda peplomerlere sahiptir. Peplomerler uçları geniş ve viriona bir taç görüntüsü verirler. Coronaviruslar pleomorfik karakterdedir. Çubuk veya böbrek benzeri morfoloji gösterebilir. Coronaviruslar genomu tek iplikçikli, pozitif anlamlı linear RNA karakterindedir ve bilinen en büyük viral RNA genomudur (20-32kb). *Nidovirales* dizinine özel bir durum olarak replikasyon sürecinde viral RNA transkripti (komplementer RNA) çıkarılır ve bundan 5-7 adet subgenomik mRNA sentezlenir. Coronavirusların genomunda rekombinasyon türü genetik değişimlere çok sık rastlanır. Bu sayede özellikle virusların yeni konakçılara adaptasyonu kolaylaşmaktadır. Virus çoğalması sitoplazmada gerçekleşir, viral zarf endoplazmik retikulum veya golgi aygıtından köken alır. Olgun virionlar tomurcuklanma ile saçılır. *Coronavirinae* alt ailesinde insan ve hayvanlarda enfeksiyon oluşturan bir çok virus türü bulunmaktadır. Bu virus türleri 3 serogrup içinde toplanmıştır. Serogrup 3'te kanatlı hayvanların coronavirusları yer alırken, serogrup 1 ve 2'de diğer hayvanlar ve insanların coronavirusları bulunur. *Torovirinae* alt ailesinde ise sığır, at ve domuzların enteritis etkenleri yer alır.

KEDİLERİN ENFEKSİYÖZ PERİTONİTİSİ **(Feline Infectious Peritonitis = FIP)**

Feline enfeksiyöz peritonitis; her yaştaki kedilerde görülebilen, subakut veya kronik seyirli, bitkinlik, asites, lenfopeni veya iç organlarda granulomatöz değişikliklerle karakterize viral bir hastalıktır. Evcil kedilerle birlikte yabani kediler de hastalığa duyarlıdır

Etiyoloji

Feline infectious peritonitis (FIP) virusu *Coronaviridae* ailesinde yer alan helikal simetrik ve zarflı bir RNA virusudur. FIP virusu ile diğer memeli coronavirusları arasında antijenik yakınlık vardır. Hastalık etkeni virus olan FIP virus, canine coronavirus (CCoV)'undan köken almış ve rekombinasyon sonucu ortaya çıkmıştır. Virus, eter ve kloroforma duyarlıdır. Kedi coronavirusları birçok dezenfektana duyarlıdır. Etkenin üretilmesi kedi hücre kültürleri ile kedi makrofaj kültürlerinde mümkündür. Virusun intraperitoneal verilmesinden sonra klasik peritonitis tablosu oluşur. Ayrıca subcutan, intranasal ve intravenöz olarak virusun verilmesinden sonra da granulomatöz değişiklikler meydana gelir.

Epidemiyoloji

Enfeksiyon spektrumunda çoğunlukla ev kedileri bulunur. Ender olarak aslanların, leoparların ve jaguarların hastalandıkları bildirilmiştir. Hastalık etkeni enfekte kedilerle yakın temasla veya aerosol yolla taşınabilir. Virus dışkı, ağız ve burun akıntısı ile çevreye saçılabilir. Virusa karşı oluşmuş antikorları taşıyan her kedi persiste enfekte olarak kabul edilmelidir. Kedilerin bir arada bulundurulduğu bulaşık kedi barınakları enfeksiyon kaynağıdır. Tranplasental yolla da virusun taşınması mümkündür. Hastalık erkek ya da dişi tüm yaş grubu kedilerde görülse de 6-24 ay yaş grubu kedilerde daha yaygındır. Hastalık genelde sporadik olarak seyreder. Fakat çok sayıda kedi bulunan özellikle kedi yetiştirme birimlerinde salgınlar halinde ortaya çıkabilir.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Virus oronazal yolla girdikten sonra başlangıçta tonsiller ya da bağırsak epitellerinde çoğalır. Makrofaj ve monositler aracılığıyla başlıca hedef organ olan karaciğer, dalak ve lenf nodüllerine taşınır. Patolojik açıdan özellikle karaciğer, akciğer, dalak, bağırsaklar ve böbreklerde yaygın gri-beyaz nekrotik odaklar şekillenir.

Doğal enfeksiyonlarda inkübasyon süresi 1-33 gündür. Klinik semptomlar seyir şekline göre farklılık göstermekle birlikte genelde 39-41°C civarında bir ateş, anoreksi, isteksizlik, karında şişlik, lökositöz, lenfopeni ve hipergamaglobulinemi dikkati çeker. Bazen ikterus ve anemiye rastlanır. Meningoencephalitisle komplike olaylarda farklı merkezi sinir sistemi belirtileri ortaya çıkar. Gözdeki lezyonlar kornea ödemleri, bulanma ve retinitisle komplikasyon yapabilir. Prognoz genelde elverişsizdir. Çoğunlukla hayvanlar beş hafta içinde ölürlür. Ender olaylarda iyileşme görülür. İki klinik formu vardır:

1. **Yaş form:** Belirgin olarak endotel hücrelerinde meydana gelen hasar sonucunda vücut boşluklarına sıvı birikimi (asites) oluşur. Klinik olarak kedilerde iştah azalması, ağırlık kaybı, durgunluk, kronik atefl ve solunum güçlüğü tespit edilir.
2. **Kuru form:** Özellikle merkezi sinir sistemi ve gözler başta olmak üzere akciğerler ve karın boşluğu organlarında granülomatoz ve perivasküler lezyonlar karakteristiktir. Gözlerde üveitis, retinal hemoraji ve panoftalmi şekillenir. Merkezi sinir sisteminin etkilenmesi sonucu felç ve koordinasyon bozuklukları dikkati çeker. FIP hastalığında tedavi uygulanırsa bile mortalite %100'a ulaşabilir. Yaş forma yakalanan kedilerde hastalık 2 ay içinde hızla ilerlerken, kuru formda hastalık daha uzun sürer ve bu kedilerin yaşam süreleri birkaç aydan 1 yıla kadar uzayabilir.

Teşhis

Yalnızca klinik belirtilerle tanıya gitmek mümkün değildir. Hastalığın tanısı; anamnez, klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları ile yapılabilir. Yaş formun teşhisinde karın boşluğunda bulunan berrak, kıvamlı ve altın sarısı renginde eksudatın olması ve bu eksudatın yüksek düzeyde protein içermesi karakteristik bir bulgudur. Kedilerde ağırlık kaybı, düzensiz ateş ve özellikle göz ve merkezi sinir sistemi bulguları teşhiste hastalığın kuru formunu düşündürmelidir. Kuru form olguların %40'ında göz lezyonlarının oluşması

hastalığın tanısında önemlidir. En önemli teşhis yöntemi canlı hayvanlarda yapılacak laparatomidir ve histopatolojik değişikliklerin tespiti için organlardan alınan biyopsi örnekleridir. Serolojik yöntemlerle hastalığa spesifik antikorların varlığı aranabilir. Ayrıca, PCR ve immunohistokimyasal yöntemler de kullanılmaktadır.

Korunma ve Kontrol

Klinik olarak semptomları ilerlemiş kedilerin tedavisi mümkün değildir. Fiziksel kondisyonu ve iştahı iyi olan, sinirsel belirti göstermeyen ve sekonder enfeksiyonlara karşı tedavi edilen kedilerin yaşam süresi uzatılabilir. Kedilerin enfeksiyöz peritonitisi hastalığının kontrolü kolay değildir. Burun yoluyla (intranazal) kullanılan attenüye virus aşısı hastalığı önlemede yardımcı olabilir. Serolojik olarak (ELISA) yüksek titrede pozitif bulunan her kedi enfeksiyon kaynağı kabul edilir. Bu nedenle, aşılama dışında bulaşık çevrenin dezenfeksiyonu, enfekte kedilerin ayrı yerlerde tutulması, diğer kedi viruslarına karşı aşılamaların titizlikle yapılması ve kediler için sağlıklı barınakların düzenlenmesi hastalıkla mücadele için gerekli önlemler arasında olmalıdır.

SIĞIRLARIN CORONAVİRUS ENFEKSİYONU (Bovine Coronavirus Infection)

Sığır coronavirus enfeksiyonları [Bovine coronavirus (=BCoV) infection] üç farklı klinik sendrom olarak görülür. Bunlar; buzağılarda neonatal buzağı ishali, farklı yaş grubundaki danalarda solunum sistemi enfeksiyonu ve ergin sığırlarda ise kış dizanterisi (winter dysentery= hemorajik diyare) olarak bilinen sindirim sistemi enfeksiyonudur. Buzağı ishali ilk defa 1973'de ABD'de saptanmıştır ve bugüne kadar Türkiye dâhil pek çok ülkede hastalık bildirilmiştir.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Coronaviridae* ailesinde yer alan helikal simetrik ve pleomorfik yapıda zarflı tek sarmallı bir RNA virusudur. Sığır coronavirusunun tek bir serotipi vardır. Virus, zarflı olması nedeniyle eter ve kloroforma duyarlıdır. Coronavirusların replikasyon siklusunun tamamı sitoplazmada gerçekleşir. Sahip olduğu peplomerler uçları geniş ve viriona bir taç görüntüsü verirler. Virusun, fare, hamster ve rat eritrositleri ile hemaglutinasyon özelliği vardır. Etkenin üretilmesi zor olmakla beraber bazı suşlar kör pasajlar ve adaptasyonlar sonucu özellikle fotal sığır böbrek hücre kültürlerinde üretilebilir. Sitopatik değişiklikler (CPE), sınısityum ve dev hücre oluşumu ile karakterizedir.

Epidemiyoloji

Virus, enfekte hayvanlardan sindirim ve solunum sistemleri ekstret ve sekretleri vasıtasıyla çevreye saçılır. Virusun bulaşması kontamine yem ve suyun ağızdan alınması şeklindedir. Farklı hastalık sendromlarına, türler arasında taşınma olasılığına ve genetik

olarak farklı varyantlara sahip olmasına rağmen bovine coronavirusun tek serotipi mevcuttur. Genetik ve antijenik olarak ilişkili olan bovine coronavirus (BCoV) varyantları solunum yolu rahatsızlığı olan köpeklerden, ishali insanlardan ve sindirim sistemi hastalıklı yabani geviş getiren sığırlardan da izole edilmiştir. Farklı türler arasında taşınabilen coronavirusların genetik olarak birbirinden farklılıkları çok azdır. Etken, doğal olarak 19-24 saat gibi kısa bir inkübasyon periyoduna sahiptir.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Enterik sistemin coronavirus enfeksiyonu, ince bağırsağın başlangıcında başlar, ince ve kalın bağırsağa boyunca yayılır. Virus replikasyonu epitel hücrelerinde gerçekleşir ve şiddetli epitel yıkımına neden olur. Olgunlaşmamış hücrelerin sindirim enzimi sekresyonu yapamamasından dolayı barsakların sindirim kapasiteleri azalır. Barsak lümeninde sindirilmemiş laktozun birikimi ile mikrobiyal aktivite artışı ve osmotik dengesizlik meydana gelir. Sonuçta; ishal, dehidrasyon, asidosis ve ölüm şekillenir. Sığır coronavirusu ile birlikte bovine rotavirus, *E.coli* (K99), *Salmonella spp.*, *Cryptosporidium parvum* gibi etkenlerde buzağı ishali neden olmaktadır. Bu etkenlerden birden fazlası aynı anda tek bir hayvanda enfeksiyona neden olabilir.

Bovine coronavirus (BCoV) ve diğer bazı virus ve bakterilerle birlikte farklı yaş grubundaki sığırlarda solunum sistemi enfeksiyonları ile karakterize respiratory disease complex (shipping fever) denilen hastalığa neden olurlar. Respiratory disease complex etkenleri; bovine herpesvirus-1, bovine respiratory syncytial virus, parainfluenza virus-3, bovine viral diarrhea virus, bovine torovirus, *Mannheimia hemolitica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus* ve *Mycoplasma bovis* olarak sıralanabilir. Klinik bulgular, genel olarak seröz burun ve gözyaşı akıntısıyla başlar. İlerleyen aşamalarda burun akıntısının irinli bir hal aldığı görülür. Tedavi edilmeyen hayvanlarda irinli pnöymoni ve ölüm şekillenir.

Kış dizanterisi (winter dysentery); bovine coronavirus (BCoV) tarafından, ergin sütçü ve etçi sığırların kanlı ishal, süt veriminde azalma, depresyon ve anoreksia ile karakterize sporadik olarak görülen akut seyirli bir enfeksiyondur. Enfeksiyon kış aylarında görülür ve yüksek morbidite (%20-100) düşük mortalite (%1-2) ile seyreder.

Teşhis

Hastalığın teşhisi klinik gözlemlere dayanılarak konulabilir. Hastalık etkenlerinin kesin olarak tanımlanabilmesi için laboratuvar testlerine başvurulur. Laboratuvara gönderilen dışkı örneğinden Strip kitler, immunofloresans, ELISA ve PCR teknikleri ile dışkıda etken antijeni tespitine gidilir. Hastalığı atlatan hayvanların serum örneğinden nötralizasyon, HI, ELISA testleri ile coronavirus antikorları saptanabilir. Dışkı örneklerinden duyarlı hücre kültürlerine (Vero ve MDBK) ekim yapılarak virus izolasyonu gerçekleştirilir. Ayrıca, elektronmikroskopi ile gaitadan direkt virus partikülünün tespiti veya enfekte hayvanların ince barsak kesitlerinde immunofloresans testi ile viral antijenlerin varlığı araştırılabilir. Virolojik, bakteriyolojik ve parazitolojik incelemeler birlikte yapılmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Genel semptomatik tedavi (antibiyotik ve elektrolit) hayvanların direncinin artırılması ve sekonder enfeksiyonlara karşı yapılabilir. Gebe hayvanlara inaktif karma (coronavirus, rotavirus ve *E.coli*) aşılar verilerek yavruların kolostrumla antikör almaları sağlanır. Gebe ineklere doğumdan 1 ay kadar önce uygulanır ve yavrular kolostrum ile anneden antikörleri alırlar. Böylelikle ilk birkaç ay hastalığa karşı korunmuş olurlar. Aşılama dışında bulaşık çevrenin dezenfeksiyonu, hasta hayvanların ayrı bölmelerde tutulması, diğer hastalık etkenlerine karşı aşılamaların titizlikle yapılması ve buzağılar için sağlıklı barınakların oluşturulması mücadele için gerekli önlemler arasında olmalıdır.

KÖPEKLERİN CORONAVİRUS ENFEKSİYONU (Canine Coronavirus Infection)

Köpeklerin klinik olarak hafif seyirli gastroenteritis ve solunum sistemi belirtileri ile karakterize bir viral enfeksiyonudur. Diğer patojen etkenlerin eşlik etmesiyle klinik tablo ağırlaşır ve ölüme sonuçlanır. Köpek coronavirus enfeksiyonu çoğu zaman köpek parvovirus enfeksiyonu ile birlikte görülür.

Etiyoloji

Etken virus *Coronaviridae* ailesinde yer alan helikal simetrik ve pleomorfik yapıda zarflı tek sarmallı bir RNA virusudur. Canine coronavirus (CCoV) olarak isimlendirilmiştir. Hastalık etkeninin, enterik ve respiratorik olmak üzere iki farklı biyotipi vardır. Virus, zarflı olması nedeniyle eter ve kloroforma duyarlıdır. Coronavirusların replikasyon siklusunun tamamı sitoplazmada gerçekleşir. Etkenin üretilmesinde köpeklerin pirimer hücre kültürleri kullanılır.

Epidemiyoloji

CCoV enfeksiyonları bütün dünyada yaygındır. Hastalık her yaştaki köpeklerde görülmesine rağmen virus daha çok yavru köpekleri enfekte eder. Yabani köpeklerde de enfeksiyonun meydana geldiği bildirilmiştir. Dışkı ile atılan virus, özellikle dışkının yeme, suya ve çevreye bulaşmasıyla indirekt olarak yayılır. Enfekte köpekler 2-20 gün süresince dışkı ile virüsü saçarlar. Köpeklerin solunum sistemi enfeksiyonlu olgularında alınan akıntı ve akciğer örneklerinden CCoV izolasyonu edilmiştir.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Fekal-oral yol bulaşmada birinci derecede öneme sahiptir. Solunum yoluyla da taşınma dikkate alınmalıdır. Etkenin fekal-oral yolla organizmaya girişini takiben CCoV ince barsak epitelerinde tahribata yol açar. Barsakların lumeni genişlemiş ve içi yeşil sarı renkli sıvı gaita ile doludur. Barsak mukozası ve mezenteriyal lenf nodüllerinde ödem ve konjesyon şekillenmiştir. Enfekte köpekler etkeni dışkı ile 1-2 hafta saçarlar.

Hastalık, erişkinlerde bir tablo oluşturmaz veya hafif semptomlu seyrederek. İnkübasyon süresi 24-36 saattir. Özellikle köpek yavrularında aniden ortaya çıkan dehidrasyon dikkati çeker. Önemli klinik bulgular arasında, hafif ateş, anoreksi, depresyon, kusma ve ishal vardır. Diğer viral ve bakteriyel etkenler, stress faktörleri, hijyenik yetersizlik ve maternal antikor alamayan 2 aylıktan küçük köpeklerde klinik bulgular ağırlaşarak ölüme yol açarlar. Klinik olarak, hastalıktan etkilenen köpeklerde solunum sistemi belirtileride görülmektedir.

Teşhis

Hastalığın klinik belirtileri teşhise yardımcı olur. Ancak kesin teşhis direkt ve indirekt laboratuvar yöntemleriyle yapılmaktadır. Hücre kültüründe virus izolasyonu ve elektron mikrokopi CCoV partikülünün tespit edilmesinde kullanılan yöntemlerdir. İmmunofluoresans tekniği kullanılarak doku kesilerinde viral antijenin belirlenmesi mümkündür. Gastroenteritisli köpeklerde CCoV enfeksiyonunun hızlı tanısında PCR yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca, CCoV antikorlarının tespitinde ELISA ve nötralizasyon testi kullanılabilir.

Korunma ve Kontrol

Hastalığı geçiren köpeklerde hastalık etkenine karşı antikorlar oluşur. Bu antikorlar anneden yavruya aktarılabilir ve maternal antikorlar yaklaşık 12 haftaya kadar yavruyu korumaktadır. Hastalığa karşı herhangi bir spesifik tedavi yoktur. Semptomatik tedavilerde başvurulur. Sekonder etkenlere karşı antibiyotikler kullanılır. Ayrıca dehidrasyonu önlemek için intravenöz elektrolit sıvılar verilir. Virus ile bulaşık alanlar dezenfekte edilmeli ve hasta hayvanlar sağlamlardan ayırt edilmelidir. Köpeklerin coronaviral enfeksiyonuna karşı geliştirilen inaktif aşılar kullanılmaktadır. Ancak koruyucu değeri tartışmalıdır. Aşılama öncesi yavru köpeklerdeki maternal antikor düzeyi dikkate alınmalıdır.

10. *Caliciviridae*

Caliciviridae ailesinin genel özellikleri

Calix= kupa anlamına gelmektedir. Caliciviruslar virion özellikleri yönünden picornaviruslara benzerlik gösterir. Zarfsız, kübik simetrik ve küçük yapıya sahiptir (27-40 nm). Viral genom tek iplikçikli, pozitif anlamlı linear RNA karakterindedir. Virus çoğalması hücre sitoplazmasında olur ve yeni nesil virionlar enfekte hücrenin yıkılmasıyla saçılır. İnsan ve hayvanlarda enfeksiyon oluşturan caliciviruslar 5 genusta toplanmıştır. Asidik pH değerlerinden kolaylıkla etkilenmelerine karşın, ısı ve deterjan bazlı dezenfektanlara kısmen dirençlidirler.

KEDİLERİN CALİCİVİRUS ENFEKSİYONU (Feline Calicivirus Infection)

Feline calicivirus, evcil ve yabani bütün kedilerin en önemli üst solunum yolu enfeksiyonlarından birine neden olur. Bütün dünyada yaygın olan bu hastalık çok bulaşıcıdır. Klinik olarak kedilerin viral rhinotracheitis enfeksiyonuna çok benzemektedir.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Caliciviridae* ailesinin *Vesivirus* grubu içinde yer alan kübik simetrik yapıda ve zarfsız bir RNA virusudur. Tek iplikçikli RNA kapsar. Virus zarfsız olduğundan yağ çözücülere dayanıklıdır. Isıya karşı oldukça dayanıksızdır. 50°C'de 30 dakikada inaktive olur. Virusun serolojik olarak tek tipi olmasına rağmen, genetik ve antijenik olarak farklı varyantları vardır. Virus primer ve sekonder kedi böbrek, timus ve akciğer hücre kültürlerinde 48 saat içerisinde yuvarlaklaşma ile karakterize CPE meydana getirerek ürer.

Epidemiyoloji

Kedilerin calicivirusu direkt temas veya indirekt yollarla bulaşır. Virus salya, burun ve göz akıntısı ile çevreye saçılır. Hastalığı geçiren kediler birkaç ay sürekli olarak virüsü taşıyabilirler. Farklı stres faktörleri virüs saçılımını artırır. Aşılınmamış kedilerde morbidite yüksek, mortalite düşüktür. Virulent suşlarla enfekte olan kedi yavrularında pnömoni meydana gelir. Bu durumda, mortalite yavru kedilerde %30'a ulaşabilir. Kedilerde üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olan başlıca iki virustan birisi feline calicivirus, diğeri ise feline herpesvirus-1'dir. Bu iki virüs yaygın olarak birlikte enfeksiyon oluştururlar.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Virus üst solunum yoluna yerleşir ve lezyonlar genellikle solunum kanalı, ağız boşluğu ve gözlerde meydana gelir. Özellikle ağızda şekillenen ülser, ödem ve kızarıklık karakteristik bulgudur. Şiddetli hastalık olgularında akciğer ödemi ve pnömoni oluşabilir. Hastalığın inkübasyon süresi 2-6 gündür. Klinik olarak hastalık konjunktivitis, trakeitis,

pnömoni ve ağız epitellerinde vezikül ve ülserlerle karakterizedir. Bu belirtiler dışında hasta kedilerde ateş, iştahsızlık, durgunluk, dik yürüme, burun ve gözyaşı akıntısı dikkati çeker. Bir yaşın üzerindeki kedilerde genellikle klinik hastalık belirtisi gözlenmez. İyileşen kedilerin büyük bir kısmı virüsü aylarca saçabilir.

Teşhis

Hastalığın tipik klinik belirtileri teşhise yardımcı olur. Kedilerin calicivirus enfeksiyonunu klinik olarak kedilerin herpesvirus enfeksiyonundan ayırt etmek oldukça zordur. Kesin teşhis oronazal ve konjunktival akıntılardan hücre kültüründe virus izolasyonu yapılması ya da enfekte dokularda viral antijenlerin direkt immunofloresan ve immunoperoksidaz yöntemleri kullanılarak tespitinin yapılması ile mümkündür.

Korunma ve Kontrol

Periyodik aşılama ile beraber hijyen, bakım ve besleme şartlarının iyileştirilmesi hastalığa karşı korunmanın temelini teşkil eder. Hasta hayvanlar duyarlı hayvanlardan izole edilmesi hastalığın kontrolünde önemlidir. Aşılamada inaktif ve attenüye virus aşılı kullanılabilir. Attenüye aşılı inaktif aşılarından daha etkili olmasına rağmen, attenüye aşı virüsleri genetik varyantların oluşması açısından olumsuz yönde potansiyel rol oynarlar. Genetik ve antijenik olarak farklı varyantların varlığı aşılamada başarıyı düşürmektedir. Tek başına feline calicivirus ya da feline herpesvirus-1 ve feline panlöykopeni virüsü ile karma aşı şeklinde uygulanabilir. İlk aşılama 6-12. haftalarda uygulanır. Aşı tekrarı yıl bir yapılmalıdır.

11. Arteriviridae

Arteriviridae ailesinin genel özellikleri

Arteriviruslar zarflı, kübik simetrik ve 50-70 nm çapında bir viriona sahiptirler. Viral genom pozitif anlamlı tek iplikçikli linear RNA karakterindedir. Coronavirüslerde olduğu gibi replikasyon sürecinde viral RNA kopyasından (komplementer RNA) 6 adet subgenomik mRNA sentezlenir. Arterivirus özellikle makrofajları enfekte eder. Bu ailedeki tek genus olan *Arterivirus* genusunda yer alan önemli viruslar *Equine arteritis virusu* ve *Domuzların reproduktif-respiratorik sendromu* virusudur. Bulaşma direkt ve indirekt yollarla olabilir.

ATLARIN VİRAL ARTERİTİSİ (Equine Viral Arteritis= EVA)

Atların viral arteritisi (Equine viral arteritis= EVA) tek tırnaklıların akut veya subklinik seyirli özellikle küçük arterlerin dejenerasyon ve nekrozlarla karakterize bulaşıcı viral bir hastalıdır. Equine viral arteritis virusunun ilk defa 1953 yılında Amerika'da izole edildiği bildirilmektedir. Hastalık bütün dünyada yaygındır.

Etiyoloji

Equine arteritis virusu *Arteriviridae* ailesinin *Arterivirus* grubu içinde yer alan kübik simetrik yapıda ve zarflı bir RNA virusudur. Kübik simetrik yapıya sahip olan virus eter, kloroform ve ısıya duyarlıdır. Virus; tay, maymun, tavşan ve hamster primer böbrek hücre kültürleri ile BHK devamlı hücre kültürlerinde CPE yaparak ürer. Antijenik olarak tek tiptir. Virus deneme hayvanı ve embriyolu tavuk yumurtasında üretilememektedir.

Epidemiyoloji

Evcil tek tırnaklılar hayvanlar enfeksiyona yabancı tek tırnaklı hayvanlara göre daha fazla duyarlıdır. EVA virusunun taşınması solunum, genital sistemler ya da indirekt yollarla olabilmektedir. Hastalıkta bulaşma direkt temas, inhalasyon ve sperma ile olur. Başlıca bulaşma aerosol yoldur. Virus gözyaşı, burun akıntısı ve semen ile saçılır. Atık yavruya ait dokular ve yavru sıvıları da yüksek düzeyde virus içerir. Virusla bulaşık koşum ve tımar takımları gibi ekipmanlar ve hayvan bakıcıları virusun taşınmasında rol oynarlar. Tek tırnaklı hayvanlar virusun rezervuarı olarak kabul edilirler ve klinik olarak sağlıklı görünen aygırlarda virus persiste kalabilir. Persiste enfekte aygırlarda geçici infertilite şekillenebilir. Persiste enfeksiyonlara neden olması yetiştiricilik ve suni tohumlama çalışmalarında önemlidir. Her yaştaki atlar hastalığa duyarlıdır. Mortalite oranı düşüktür. Gebe kısıraklarda abort olayları % 40-80 arasındadır.

Patogenez ve Patoloji

Üst solunum yoluyla alınan virus enfeksiyondan 24 saat sonra akciğerde çoğalmaya başlar ve 2. günde bölgesel lenf yumrularına ulaşır. 4. gün ve daha sonraki günlerde virus bütün reticuloendotelial sistemde saptanabilir. Viremi sonucu özellikle küçük arterlerde bozukluklar şekillenir. Virus; böbreküstü bezleri, semen taşıyıcı kanalları, cinsiyet bezleri, tiroid ve karaciğer dokularında yerleşir. Damar duvarlarında endotel proliferasyonu, nekrozlar ve infiltrasyonlar şeklinde başlayan bu bozukluklar daha sonra damar mediasında nekroz ve dejenerasyonla sonuçlanır. Birçok organ ve dokuda karakteristik ödem ve hemoraji meydana gelir. Etken gebe kısıraklarda anneden yavruya geçer enfekte fötüsün ölümü sonucu abort olayları meydana gelir. Patolojik-anatomik olarak; akciğer, subcutis ve organlarda ödem, pleura ve peritoneal enfüzyon, kataral ve hemorajik inflamasyon, böbrek ve karaciğerde dejenerasyon, küçük arterlerin mediasında infiltrasyon, organlarda dejenerasyon ve nekrozlar hastalık için karakteristikdir.

Klinik Bulgular

Çoğunlukla enfeksiyon subklinik olarak seyreder. Hastalıkta 3-14 günlük bir inkübasyon süresinden sonra belirgin ateş yükselmesi (39-41°C), lökopeni, depresyon, aşırı göz yaşı akıntısı, iştahsızlık, konjunktivitis, rhinitis, burun akıntısı ile baş, boyun ve bazen de tüm vücutta ürtikerler görülür. Göz çevresi ile arka bacaklar, skrotum ve memelerde ödem oluşur. Hastalıkta morbidite % 50'nin üzerinde olmasına rağmen, mortalite oranı düşüktür. Klinik belirtiler genç hayvanlarda daha şiddetli seyreder. Bronşiyal pnöymoni gelişen taylarda ölüm şekillenebilir. Enfekte olmuş gebe kısıraklarda gebeliğin 3-10. ayları arasında %40-80 oranında yavru atma meydana gelir. Gebeliğin geç dönemlerinde yavru atma görülmez, fakat enfekte taylar doğabilir.

Teşhis

Klinik ve patolojik-anatomik bulgular kesin teşhise yardımcı olur. Atların viral arteritis enfeksiyonu klinik olarak birçok hastalıkla benzerlik gösterdiği için kesin teşhis ancak virolojik, serolojik ve histopatolojik incelemeler ile yapılabilir. Virolojik teşhisi için nazofarengeal ve konjuktival akıntı, hastalığın akut döneminde alınan kan, plasenta, fötal doku ve semen örnekleri hücre kültüründe virus izolasyonu ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) için kullanılabilir. Serolojik teşhisi için, ELISA ve nötralizasyon testi ile de tanı konulabilir. Ayırıcı teşhiste, enfeksiyöz anemi, rinopneumonitis, at vebasası ve bakteriyel abortlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Hastalıkta etkene yönelik bir tedavi mevcut değildir. Hayvan hareketlerinin kontrol edilmesi, aygır spermalarının virus yönünden kontrollerinin yapılması, hijyenik önlemlerin alınması, ahır ve ekipmanların dezenfeksiyonu ve enfekte hayvanların karantinaya alınması hastalıkla mücadelede önemli yer tutar. Yeni doğan tayların aşıllı anne kısıraklardan

kolostrum almalarının sağlanması gerekir. Attenüye ve inaktif virus aşıları kullanılarak yapılan aşılama ile hastalığa karşı iyi bir korunma sağlanır. Taylarda ilk aşılamaya 4-6. ayda başlanmalıdır.

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

12. *Bornaviridae*

Bornaviridae ailesinin genel özellikleri

Borna= Almanya'da bir kasaba adıdır. Zarflı, kübik simetrlili, küresel görünümlü ve yaklaşık 90 nm çapa sahip olan virustur. Viral genom tek iplikçikli negatif anlamlı linear RNA karakterindedir. Replikasyon ve transkripsiyon enfekte hücrenin nükleusunda gerçekleşir. Bu ailede tek bir genus (*Bornavirus*) bulunmaktadır. Borna hastalığı virüsü sıcaklık, asidik pH değerleri, yağ eriticileri ve genel olarak dezenfektanlara duyarlıdır.

BORNA HASTALIĞI (Borna Disease)

Borna hastalığı, ilk zamanlarda at ve koyunların hastalığı olarak bilinen fakat daha sonra insan dahil olmak üzere bütün sıcak kanlı hayvanlarında nörolojik bozukluklara neden olan kronik ve progresif seyirli paraliz, ataksi, depresyon ve tortikolis ile karakterize viral bir hastalıktır. İlk olarak 18. yüzyılda Almanya'nın Borna şehrindeki askeri atlarda görülmesi nedeniyle borna hastalığı ismi verilmiştir.

Etiyoloji

Borna disease virüsü (BDV) *Bornaviridae* ailesinin *Bornavirus* genusu içinde yer alan kübik simetrik yapıda ve zarflı bir RNA virüsüdür. Virüs; eter, kloroform ve ısıya duyarlıdır. Kuru şartlarda çok düşük ısıda aylarca enfeksiyözitesini korur. 37°C'de birkaç günde, 56°C'de 30 dakikada inaktive olur. İmmünolojik olarak tek tiptir. Suşlar arasında virulens ve konakçı spektrumu yönünden farklılık mevcuttur. Virüs çoğalması hücre çekirdeğinde gerçekleşir. Borna hastalığı virüsü merkezi sinir sistemini özellikle limbik yapıları etkileyen nörotrop bir virustur. Etken çeşitli deneme hayvanlarında üretilebilir. Tavşanlara intracerebral verildiğinde inkubasyon süresi 3-6 hafta sürer. Hayvanlarda tipik encephalomyelitis belirtisi oluşur ve hayvanlar ölür. BDV hücre kültürlerinde sitopatik etki (CPE) oluşturmadığı için izolasyonu zor bir virüsüdür.

Epidemiyoloji

Hayvanlarda BDV enfeksiyonunun bulaşması başlıca direkt ve indirekt yollarla olmaktadır. Vertikal olarak gebelik sırasında bulaşabilme olasılığı vardır. Nazal akıntı ile doğrudan temas yoluyla veya dolaylı olarak kontamine yem ve içme suyu söz konusudur. Hastalığın hematogen yoldan veya cinsel yolla taşınabileceği bildirilmiştir. BDV enfeksiyonu çoğunlukla ilkbahar aylarında belirgin bölgelerde lokalizedir ve yayılmada canlı vektörler önemlidir. Kemiriciler ve kuşlar da BDV için potansiyel rezervuar olabilirler. Borna hastalığından iyileşen hayvanlar persiste enfekte olarak kalırlar. Hastalığın doğal olarak bulunduğu Almanya, İsviçre ve Avusturya dışında son yıllarda dünyanın birçok ülkesinde ve Türkiye'de varlığı bildirilmiştir.

Patogenez ve Patoloji

Borna disease virus (BDV), boğaz ve daha çok burun mukozasında bulunan sinirler ve özellikle nervus olfaktorius aracılığı ile MSS'ne ulaşmaktadır. Borna disease virusu öncelikle olfaktör epitelyumunun nöroreseptör hücrelerinde çoğalır. Limbik sisteme ve daha sonra tüm kortikal alana dağılır. Enfekte nöronların çekirdeklerinde veya glia hücrelerinde asidofilik intranükleer inklüzyon cisimcikleri meydana gelir. Hastalık için patognomik bulgu olan bu cisimciklere Joest-Degen inklüzyon cisimleri adı verilir. Enfeksiyon ileri aşamalarında merkezi sinir sistemi boyunca yayılır ve bütün doku ve organların periferal sinirlerinde viral antijenler saptanabilir. BDV retinal nöronlardaki dejeneresyona bağlı olarak körlüğe neden olur. Bütün hayvanlarda hastalık nörolojik bozukluklara yol açar. Histopatolojik olarak; nonprulent bir meningoensefalo-miyelitis tespit edilir. Enfeksiyonun son dönemlerinde nötralizan antikorlar oluştuğu için sinir sisteminde viral replikasyon hızının azaldığı ortaya konulmuştur.

Klinik Bulgular

Hastalığın inübasyon süresi konakçı türüne bağlı olarak birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişmektedir. İnkübasyon süresi koyunlarda birkaç hafta, atlarda altı ay, kedilerde 3-10 hafta ve ratlarda 20 gün kadardır. Hayvan türlerinde klinik tablo genel olarak birbirine benzerlik gösterir. Bunlar arasında, ataksi, depresyon, yürüyüş anormallikleri ve paraliz gibi klinik belirtiler en sık görülen bulgulardır. Klinik belirtilerin evcil hayvanlar ve deney hayvanlarının bazılarında benzer iken bazılarında farklı olabileceği ve klinik belirtilerin görüldüğü canlılarda hastalığın genellikle ölümcül bir seyir gösterdiği tespit edilmiştir.

Atlarda hastalık belirtiler; yem alımında azalma, yüksek ateş, uyku hali, hafif kolik belirtiler, baş ve ekstremitelerde aşırı duyarlılık, yürüme bozuklukları, başını aşağı eğmiş hatta bir duvara veya yemliğe dayanmış pozisyonda durmaları şeklinde gözlenmektedir. Nistagmus ve körlük tespit edilen yaygın belirtilerdir. Hastalık ilerledikçe, diş gıcırdatması ve dairesel hareketler görülür. Son aşamada, baş kasları ve ekstremitelerde felç meydana gelmektedir. Özellikle dil, çiğneme veya yutma kaslarında meydana gelen felçler, yem ve su alımının engelleyerek ölüme neden olmaktadır. Prognoz genellikle kötüdür ve mortalite % 70-90'a ulaşabilir. Koyunlarda, atlardakine benzer bir klinik tablo görülür. İlk belirtiler; davranış değişiklikleri ve ilgisizliktir. İştahsızlık, sürüden ayrılma, uyku hali, bir noktada durma, ayağa kalkmada zorlanma gibi belirtiler görülmektedir. Hastalık ilerledikçe, yem tüketiminde azalma, diş gıcırdatma ve dairesel hareket görülür. Hastalığın son dönemlerinde koyunlar yere düşerler ve çırpınma hareketi gösterirler. Bazı koyunlar hastalık belirtisi göstermeden ölürlür. Sığırlarda hastalık sporadik olgular halinde görülür. Klinik belirtiler at ve koyunlardakine benzerdir.

Son yıllarda insanlarda görülen bazı nörolojik hastalıklara bu etkenin neden olduğu görüşünü güçlendirmiştir. İnsanlarda bu enfeksiyonun varlığı virusun izolasyonu ile tespit edilmiştir. İnsanlarda nörolojik ve davranış bozuklukları ile ilgili bulgular gözlenir. Bunun dışında ilgi kaybı, ruhsal durumun değişmesi, vücut ağırlığında değişimler, uykusuzluk veya artan uyuma isteği, genel hareketlerin yavaşlaması, yorgunluk insanlardaki görülebilen başlıca bulgulardır.

Teşhis

Borna hastalığının klinik tanısı, hastalığın belirtilerinin MSS'ni tutan diğer hastalıklara benzediğinden dolayı oldukça güçtür. Borna hastalığı virusunun izolasyonu güç olduğu için virus izolasyonu tanıda sık kullanılan bir yöntem değildir. Bu nedenle kesin tanı için serolojik, moleküler, histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntemlerden yararlanılır. ELISA yöntemi kullanılarak beyin omurilik sıvısında antikorları veya plazmada viral antijenleri tespit etmek mümkündür. Borna hastalığında oluşan antikorların düzeyi enfeksiyonun seyrine göre değişmektedir. Bu nedenle başlangıçtaki enfeksiyonun saptanabilmesi için seroloji yöntemlerin yanında moleküler yöntemler de önerilmektedir. Doku örneklerinde monoklonal antikorlar kullanılarak BDV antijenlerinin saptanması tanıyı güçlendirmektedir. BDV enfeksiyonlarının nekropsilerinde nöronlardaki Joest-Degen intranükleer inklüzyon cisimciklerinin görülmesi patognomiktir. Ancak bütün olgularda bu cisimcikler tespit edilemezler. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak beyin dokusunda ve periferal kandaki mononükleer hücrelerde viral RNA saptanması tanı açısından önemlidir. Ayırıcı teşhiste; kuduz, tetanoz, listeriozis, zehirlenme ve vitamin eksiklikleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Aşılama uygulamaları Almanya'nın bazı bölgelerinde kullanılmış, ancak borna hastalığı virusuna karşı etkisiz olduğu görülmüştür. Daha sonra Almanya'da kullanımından vazgeçilmiştir. Hastalıkla mücadelede etkin bir aşı bugün için bulunmamaktadır. Hastalıkta profilaktik tedavi amacıyla ribavirin ve amantadin gibi antiviral ajanlar denenmiştir. Amantadin-sülfat borna disease virus pozitif hastalarda depresyonun tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Zoonotik potansiyelinden dolayı hastalıktan korunmak için etkenin insanlara bulaşmasında ve yayılmasında etkili olan enfekte hayvanlarla (özellikle at, kedi, deve kuşu, sığan) yakın temasın azaltılmasında yarar vardır.

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

DNA VİRUSLARI VE NEDEN OLDUKLARI HASTALIKLAR

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

13. *Papillomaviridae*

Papillomaviridae ailesinin genel özellikleri

Papillomaviruslar zarfsız, kübik simetrlili ve yaklaşık 55 nm çapında bir viriona sahiptir. Genom çift iplikçikli sirküler DNA yapısında ve yaklaşık 8kb uzunluğundadır. Viral DNA enfekte hücrelerde hücre DNA'sına entegre olarak veya epizomal formda yerleşerek persiste enfeksiyon oluşturur. Bu ailedeki viruslar genellikle iyi huylu tümörlere neden olurken, bazı virus türleri kötü huylu tümörler (kanser) oluşturabilir. Virus çoğalması hücre çekirdeğinde olur. Papillomaviruslar deri ve mukozaların epitel katmanına yerleşir. Özellikle aktif çoğalmaya sahip olan str. germinativum'daki basal hücreler virusun ilk hedefidir. Bulaşma genellikle keratinize olmuş enfekte döküntü epitelleri ile olur. Çevre şartlarına, değişik ısı ve pH değerlerine ve deterjanlara dirençlidir.

SIĞIRLARIN PAPİLLOMATOZU (Bovine Papillomatosis)

Papillomatoza her yaştaki sığırlar duyarlıdır. Hayvan türleri arasında en çok sığırlarda yaygın olarak görülür. Özellikle 2 yaşına kadar olan genç sığırların deri ve kutan mukoza bölgelerinde daha sıklıkla meydana gelir. Bunlar iyi huylu tümöral oluşumlar olup özellikle epitel hiperplaziler ve bağ doku proliferasyonları şeklinde göz, baş bölgesi, meme ucu ve derinin diğer bölgelerinde oluşurlar. Bu tümörler karınbahar görünümündedir ve yaygın olduğunda hayvanların hayati fonksiyonlarını engellemektedirler. Hayvanlarda ağırlık kaybı ve süt veriminde düşme gözlenir. Deride meydana gelen bozukluklar derinin değer kaybetmesine neden olur. Sığır papillomatozu eski zamanlardan beri bilinmektedir. Papillomatoz etkeninin virus olduğu 1929 yılında Creach tarafından saptanmıştır. Hastalık bütün dünyada yaygındır.

Etiyoloji

Virusun immünolojik olarak çok sayıda tipi mevcuttur. Doğal şartlarda papillom virusları konakçı için spesifiktir, ancak etken atlara nakledilebilir. Atlarda fibrosarkom benzeri deri tümörlerine ve sarkoidozise neden olur. Virus 55 nm büyüğündedir ve 4°C'de fare eritrositlerini hemaglutine etme aktivitesine sahiptir. Dış etkenlere karşı çok dayanıklı olan virus, uzun süre enfeksiyözitesini kaybetmez. Bazı araştırmacılar virusun embriyonlu tavuk yumurtasının korioallantoik membranında epitel hiperplazileri ile karakterize bir üreme gösterdiğini ve meydana gelen odakların çok sayıda virus kapsadığını bildirmektedirler. Ayrıca virus fütal dana, fare ve hamster hücre kültürlerinde hücre transformasyonuna neden olmaktadır.

Epidemiyoloji

Virus hayvanlar arasında ortak kullanılan alet ve ekipman ile yayılmaktadır. Enfeksiyon yalnızca yüzeysel olarak zarar görmüş deri ve mukozalarda meydana gelmektedir. Ender olarak viseral papillomlara rastlanır. Etkenin nakli ya direkt olarak papillomatozisli sığırlarla temas yoluyla ya da indirekt olarak enfekte yem, altlıklar, su kapları, zincirler, kastrasyon, kulak numaralama, süt sağımı, genital yol, tüberkülin testleri ve kan alma ile olmaktadır. Enfeksiyon, ahırda tutulan sığırlarda meradakilere oranla daha sık görülmektedir. Papillomavirus tip 1 ve 2 hem sığırlarda hem de atlarda klinik açıdan önemlidir. Atlarda doğal sığır papillomatozu daha önce sığır barınağı olarak kullanılan ahırlara atların konulmasıyla ortaya çıkmaktadır.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Papillomalar genellikle zarar gören deriden virusun girişi ile başlar ve çoğunlukla lokal ve tek olarak meydana gelir. Epitel hücrelerin enfeksiyon sonucu proliferasyon olması ve sonuçta dejenerasyon ve keratinizasyon ile sonlanmaktadır. Lezyonlar genellikle virus girişinden 4-6 hafta sonra başlar. Virus kontakt yolla alınması sonucunda deride Str.spinosum ve Str.corneum arasında yavaş olarak gelişen fibroblast proliferasyonuna neden olur. Önce primer küçük düğümçükler meydana gelir. Bunlar çok çabuk büyüyerek kururlar ve keratinize karakter alarak karınbahar benzeri bir görünüm gösterirler. Birçok olayda yeni oluşumlar bir kaç ay sonra geriler ve kaybolur. Papillomaların gelişimi, sayısı ve süresi; yaşa, genetik faktörlere ve immünolojik özelliklere bağımlılık gösterir.

Sığır papillomatozunda dört klinik form ayırt edilmektedir. Bu klinik formlar aynı virusun farklı tipleri tarafından oluşmaktadır.

- 1. Fungiform deri papillomatozu:** Çoğunlukla genç sığırlarda derinin farklı bölgelerinde, meme ve meme başında mantar tarzında papillomlarla karakterizedir. Hastalığın bu şekline çok sık rastlanmaktadır. Ahır malzemeleri ve altlıkların deride yüzeysel olarak meydana getirdikleri yaralardan virus organizmaya girer. Hastalığın ilk defa girdiği sürülerde enfeksiyonun seyri yıllarca devam edebilir.
- 2. Filiform deri papillomatozu:** Meydana gelen deri değişiklikleri iplik şeklinde olup, meme ve meme başında lokalize olmuştur. Genç süt ineklerinin memelerinde çok sık rastlanır ve bazen süt sağımını zorlaştırır veya tamamen durdururlar.
- 3. Mukoza papillomatozu:** Bunlar genellikle sporadik ve çok ender meydana gelen papillomatoz olaylarıdır. Boğalarda preputium veya glans peniste daha sık, ineklerde vajinada daha seyrek olarak genital papillom olguları şeklinde ortaya çıkarlar. Özellikle boğalarda önemli sorunlar yaratır.
- 4. Viseral papillomatoz:** Başta idrar kesesi olmak üzere midede, yutakta meydana gelen papillom olgularıdır. Viseral papillomların etiyolojisi ve patogenezi üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Papillomatoz olaylarında inkubasyon süresi 1-3 ay arasında değişmektedir. Bazen sürülerde büyük problemlere neden olurlar. Bir hayvanda çok sayıda papillom meydana gelebildiği gibi tek ve çok büyük papillom da gelişebilir. Hastalığın prognozu genellikle iyidir. Yaklaşık 3-6 ay kadar sonra iyileşme ile son bulur. Bazı olaylarda kaşeksi ve ölümlere rastlanır.

Teşhis

Hastalık klinik olarak oldukça karakteristiktir. Deri ve memedeki lezyonlardan hastalık kolayca tanınabilir. Viseral ve genital formlarda daha dikkatli bir kontrol gerekmektedir. Teşhiste daha çok biyopsi materyalinden histopatolojik kontroller yapılır. Ayrıca; immunoşoresan ve elektronmikroskopi yöntemleriyle kontroller yapılabilir. Epidermis hücrelerinin çekirdeklerinde antijen tespitine gidilir. Serolojik olarak hasta hayvanlarda presipitan ve hemaglutinasyonu inhibe eden antikorlar tespit edilebilir. Doku kültürüne inokulasyonlar da yapılabilir. In situ hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu tanımlanabilir fakat iyi bir klinik muayene ile hastalık tanısı konulabileceği için rutin teşhiste kullanımları nadirdir. Ayırıcı teşhiste; hiperkeratoz, aktinobasilloz, tüberküloz granulomu, meme çiçeği ve lumpy skin disease gözönünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Çoğunlukla papillomatozda spontan gerileme görülür. Gerilemeyle beraber nötrale antikor düzeyi yükselir ve hayvanı yeni enfeksiyonlara karşı kısmi olarak korur. Fakat papillomun gerilemesine neden olmazlar. Bağışıklık genellikle kalıcı değildir. Yeni virus suşları ile oluşan enfeksiyonlarda yeni papillomlar meydana gelebilir. Humoral immunitenin hiç bir rolü olmadığı, bağışıklığın temelinde hücreli immün mekanizmanın bulunduğu sanılmaktadır.

Papillomatoz olgularında genellikle herhangi bir müdahaleye gerek yoktur. Ağır olaylarda papillomlara karşı operatif müdahale ile tedavi yoluna gidilebilir. Operasyonun ardından bu bölgelerde spontan olarak yeniden papillomlar meydana gelebilir. Sığırlarda bovine interferon alfa denenmiş fakat klinik olarak kullanımı henüz kabul görmemiştir. Levamizol gibi antiparaziter ilaçların tedavide kullanımında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı durumlarda papillomatoza karşı aşılama çalışmaları vardır. Pratikte aşılama ile % 25-90 oranında iyileşme olduğu bildirilmiştir. Profilaktik olarak inaktive papillom virusları ile aşılama yeni bir enfeksiyona karşı hayvanları kısmen koruyabilir. **Aşı şu şekilde hazırlanır:** Toplanan papillomlar iyice parçalanarak homojenize edildikten sonra fizyolojik tuzlu su ile 1/10 oranında sulandırılır ve % 0,4 lük formol ile inaktive edilir. Sterilite kontrolünden sonra papillomatozlu hayvanlara deri altı olarak uygulanır. Bu tür aşılama yapılan uygulamalar hayvanlarda kısmi bir immünite meydana getirir. Yapılan bu aşılama uygulamalarının sonuçları ve etkisi genellikle kişisel değerlendirmelerden ibaret olduğu için bilimsel temelde değerlendirmek zordur. Son yıllarda rekombinant DNA aşısı denemeleri yapılmış, ancak tüm virus tipleri arasında kros korunmayı sağlayacak benzerliğin sınırlı olmasından dolayı pratikte kullanımı yoktur.

KÖPEKLERİN ORAL PAPİLLOMATOZU (Canine Oral Papillomatosis)

Köpek papillomatozu multiple papillomlar şeklinde olup, genellikle sporadik olarak genç köpeklerin ağız mukozası, dudak ve dillerinde görülen viral bir hastalıktır. Hastalık dünyadaki bütün köpeklerde görülür.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Hastalık etkeni *Papillomaviridae* ailesinde yer alır ve canine oral papillomavirus (COPV) olarak isimlendirilir. COPV kübik simetrik yapıda ve zarfsız bir DNA virusudur. Enfekte dokularda virus replikasyonu hücre çekirdeğinde oluşmaktadır. Virus yağ çözücülere ve çevre şartlarına dayanıklıdır. Köpeklerde papillomlar kolaylıkla nakledilebilir. COPV enfekte köpeklerden duyarlı genç köpeklere direkt temas ya da enfekte olmuş çevreden indirekt yolla nakledilir. Bütün köpek yavruları yüksek oranda duyarlıdır. Köpekler dışındaki hayvanlar ve insanlar bu virusa duyarlı değildir.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Virus deri ve mukoza sıyrıklarından girer. Papillomlar 4-8 haftalık bir inkubasyon süresinden sonra görülmeye başlar. Yalnızca oral mukoza ve çevredeki deri bölgesi enfekte olmaktadır. Papillomlar karınbahar görünümünde olup, genellikle dudaklardan başlayıp ağız çevresi ve farekse yayılmaktadır. Papillomlargenellikle 4-20 hafta sonra kaybolur. Bazı durumlarda hayat boyu kalıcı olabilir. Nadiren malignite gösterir ve cerrahi müdahale hatta ötenazi gerektirebilir. Papillomlar virusla enfekte bölgelerde gelişir. Epitel hücrelerin enfeksiyonu, Stratum spinosum hücrelerinde hiperplazi, dejenerasyon ve hiperkeratinizasyonla sonuçlanır. Ayrıca kulak kısmının iç tarafında, peniste ve vajinada siğil benzeri oluşumlar gözlenebilir. Papillomlar epitelial karakterde olup keratinize hücrelerden oluşmaktadır. Yaşlı köpeklerde papillomların deri şekline az olsada rastlanabilir. İlerlemiş olgularda farklı büyüklükteki papillomlar hayvanın yeme ve içme fonksiyonunun azalmasına hatta tamamen kaybolmasına ve yaralanmalara bağlı olarak sekonder enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Hastalık klinik olarak oldukça karakteristiktir.

Teşhis

Klinik olarak teşhisi oldukça kolaydır. Kesin teşhis özellikle biyopsi materyalinden histopatolojik inceleme ile beraber immunoşoresan ve immunoperoksidaz yöntemleri kullanılarak yapılan viral antijen tespiti ile mümkün olur. Polimeraz zincir reaksiyonu ile tanıya gidilebilir fakat iyi bir klinik muayene ile hastalık tanısı konulabileceği için rutin teşhiste kullanımları nadirdir.

Korunma ve Kontrol

Hastalığı geçiren hayvanlar bağışık kalır. Bağışıklıkta nötralizan antikorlar rol oynar. Genellikle herhangi bir müdahaleye gerek yoktur. Köpeklerin yeme ve içme fonksiyonlarının azaldığı durumlarda cerrahi müdahale yapılabilir. Ancak tekrar papillomlar gelişebilir. Sekonder enfeksiyonlara karşı antibiyotik kullanılır. Proşaktik olarak inaktive edilen papillom virusları ile hazırlanan aşılama (otovaksinasyon) kısmen faydalı sonuçlar verebilir.

14. *Herpesviridae*

Herpesviridae ailesinin genel özellikleri

Herpes=sessizce ilerleyen anlamına gelmektedir. Herpesviruslar zarflı ve yaklaşık 150 nm (120-250 nm) çapında kübik simetrik bir viriona sahiptirler. Genom çift iplikçikli linear DNA yapısındadır. Kübik simetrik kapsid ile zarf arasındaki bölgede globüler yapıda proteinlerden oluşmuş bir tabaka (tegüment) bulunur. Virus çoğalması konak hücrenin çekirdeğinde olur. Virionlar çekirdek zarından tomurcuklanmayla zarfını alır ve endositik kesecikler içinde plazma membranına taşınır. Virus çoğalmasına bağlı olarak intranükleer inklüzyon cisimciklerini içeren CPE meydana gelir. *Herpesviridae* içerisindeki viruslar 3 alt ailede *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-herpesvirinae* toplanmıştır. Bu alt ailelerin her biri kendine özgün bir mekanizma kullanarak yaşam boyu süren latent persiste enfeksiyonlar meydana getirirler.

SIĞIRLARIN ENFEKSİYÖZ RHİNOTRAKEİTİSİ (Infectious Bovine Rhinotracheitis = IBR)

Klinik bulgularına göre farklı sinonimlerle (Infectious Pustular Vulvovaginitis= IPV, Infectious Pustular Balanoposthitis= IPB) adlandırılan sığırların bulaşıcı, akut ve latent seyirli viral bir enfeksiyonudur. Dünyanın birçok yerinde ve Türkiye’de yaygın olarak rastlanmaktadır. Hayvancılık işletmelerinde büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Enfeksiyonun biri solunum, diğeri genital sisteme ait olmak üzere iki klinik seyir şekli vardır. Solunum ve genital sistem hastalıkları, birbirinden ayrı olarak meydana gelebildiği gibi birlikte de görülebilirler. Bununla beraber konjunktivitis, enteritis, ensefalitis, mastitis, endometritis, abortus, neonatal ölüm ve embriyonik ölüm gibi bulgular da gözlenmektedir. Ekonomik kayıplarının gerçek temelini, ağırlık kaybı ve süt veriminde azalma ile abortus, neonatal ve embriyonal ölüm, endometritis, döl tutmama (repeat breeding) gibi fertilitte bozuklukları meydana getirmektedir.

Etiyoloji

IBR virusu *Herpesviridae* ailesinin *Alphaherpesvirinae* alt ailesinde yer alır ve bovine herpesvirus-1 (BHV-1) olarak isimlendirilir. BHV-1 kübik simetrik yapıda ve zarflı bir DNA virusudur. Virus yağ çözücülere ve dezenfektanlara karşı duyarlıdır. Virus yaklaşık 150 nm çapındadır. Çift iplikçikli DNA linear yapıda ve kapsit 162 kapsomerden oluşmuştur. Zarf üzerinde 8 nm. uzunluğunda peplomerler bulunur. Virus serolojik olarak tek tiptir. IBR ve IPV virusları birbirinden gerek serolojik ve gerekse enzimatik reaksiyonlarla ayırt etmek mümkün değildir. Referenz suş IBR Colorado’dur. -65°C’den aşağı ısı derecelerinde stabildir. Bu nedenle enfekte sperma içerisinde saklanabilen virus aktivitesini sürekli koruyabilmektedir. Virus üretilmesi amacıyla IBR/IPV virusunun doğal konakçısının dışında hücre kültürü olarak sığırların fetal böbrek, deri, akciğer türbinata ile

koyun ve vizonların ftal akciğer hücreleri kullanılmaktadır. Ayrıca virus, MDBK (Madin Darby Bovine Kidney) ve PK-15 (Pig Kidney)devamlı hücre kültürlerinde de üretilmektedir. Virus bu kültürlerde yuvarlaklaşma ve lizis ile karakterize belirgin cytopathic effect (CPE) yaparak rer. Deneme hayvanları içinde, tavşanlar ve kokarcalar virusa karşı duyarlıdır ve deneysel çalışmalarda tavşanlar başarıyla kullanılmaktadır

Epidemiyoloji

IBR/IPV enfeksiyonu dünyanın birçok yerinde yaygın olan bir enfeksiyondur. Enfeksiyonun nakli virusla enfekte hayvanla direkt temas veya indirekt olarak çeşitli mekanik vektörlerle olmaktadır. Etken enfekte hayvanlardan gözyaşı, burun akıntısı, uteroservikal akıntı, sperma, gaita, süt gibi sekret ve ekskretlere ilave olarak ftal membran ve dokular ile saçılmaktadır. Virusun bulaşmasında akut veya latent enfekte evcil ve yabancı hayvanlar ile sperma ve embriyo transferi rol oynarlar.

Enfeksiyon çoğunlukla sığırlar arasında görülmesine rağmen birçok evcil ve vahşi hayvan türleri virusa karşı duyarlıdır. Deneysel çalışmalarda keçiler ve domuzlar enfeksiyona duyarlı bulunmuştur. Enfeksiyon sağlıklı hayvanlara akut, subklinik veya latent enfekte hayvanlar yoluyla bulaşır. Latent enfekte hayvanlarda virus stres, doğum, nakil, aşılama ve kortikosteroidlerin uygulanması sonucunda yeniden aktive olarak saçılmaya başlar. Bu nedenle latent enfekte hayvanlar virus rezervuarı olarak tanımlanırlar. Akut, subklinik veya latent enfekte boğalara ait sperma, likit nitrojende dondurularak saklandığında, virus sperma içinde muhafaza olduğundan suni tohumlama yoluyla enfeksiyonun yayılmasına neden olmaktadır. Doğal yolla enfekte boğalarda yaklaşık 600 gün kadar virusun saılabileceği tespit edilmiştir. Bu nedenle seropozitif olan boğalar epidemiyolojik açıdan virus taşıyıcısı ve saçıcısı olarak kabul edilmektedir. Enfekte ineklere ait sütlerin de hastalığın epidemiyolojisinde rol oynayabileceği birçok araştırıcı tarafından tespit edilmiştir. IBR/ IPV virusunun bulaşmasında diğer önemli bir yol da enfekte inekten yapılan embriyo transferleridir.

Patogenez ve Patoloji

IBR/IPV virusu organizmaya, üst solunum yolları, genital kanal mukoz membranlar ve konjunktival epitelyum yoluyla girebilir. Enfeksiyonn sığırlar arasında yayılması, indirekt olarak su, yem, kullanılan araç ve gereçler ile olmaktadır. Organizmada virusun yayılışı viremi yoluylaadır. Virüsün replikasyonu konakçıda birçok saat içinde meydana gelebilir. Bu nedenle enfeksiyondan sonra virusun tekrar izole edilmesi 1. günden itibaren mümkündür. Virusun saılışının IBR seyir şeklinde 10-16. günlerde, IPV seyir şeklinde 8-14. günlerde ve IPB seyir şeklinde 14-22. günler arasında sona erebileceği bildirilmektedir. Virus nasal yolla organizmaya girdikten sonra farenks ve tonsillalara ulaşır. oğalmasının ardından lenfohematojen yolla üst solunum yolları epitellerine ve viremiye bağlı olarak solunum sistemi derinliklerine geçer. Ayrıca viremi sırasında plasentaya geçen virus, gebeliğin 4-7. ayları arasında abortlara neden olabilmektedir.

Virus genital sistem enfeksiyonu sonrası sakral, solunum sistemi enfeksiyonu sonrası

ise trigeminal ganglionlara yerleşerek latent olarak kalabilmektedir. Bu latent virus zaman zaman stres faktörleri ve kortikosteroid uygulamalarına bağlı olarak reaktif olarak olabilmektedir. Virus trigeminal ganglionun mandibular ve maksillar kollarıyla tonsiller, farinks ve burun boşluğuna, buradan da neural yolla direkt olarak merkezi sinir sistemine ulaşarak ensefalitis tablosu oluşturur. Gebeliğin son dönemlerinde veya doğumdan kısa bir süre sonra enfekte olan buzağılarda sistemik bir hastalık tablosu, özellikle enteritis şekillenmekte ve bu tür enfekte buzağılarda ölüm olayları görülmektedir.

Virusun genital organlar üzerine etkisi ya direkt olarak dış genital organlar aracılığı ile ya da sistemik bir enfeksiyona bağlı olarak virusun genital organlara ulaşmasıyla meydana gelmektedir. Enfekte sperma ile uterusu ulaşabilen virus şiddetli bir nekrotik endometritis oluşturarak 1-2 hafta süren geçici infertiliteye neden olabilmektedir. İneklerin IBR virusu ile intrauterin enfeksiyonundan sonra endometrium ve myometriumda ödem, hemoraji ve nekroz gibi karakteristik bulgular ile ovaryumdaki korpus luteumun kistik bir görünüme sahip olduğu gözlenmiştir.

Klinik Bulgular

BHV-1 sığırlarda klinik olarak solunum sistemi enfeksiyonu olan IBR, genital sistem enfeksiyonu olan IPV ya da IPB ile birlikte konjunktivitis, enteritis, encephalitis, mastitis, endometritis, abortus ve infertiliteye neden olan bozukluklar meydana getirmektedir. Enfeksiyonun solunum ve genital sisteme ait klinik şekilleri birbirinden ayrı olarak meydana gelebildiği gibi birlikte de görülebilirler. Enfeksiyonun solunum seyir şekli, yaygın bir rhinotracheitis ve konjunktivitis şeklinde ortaya çıkar. Subklinik ya da akut ve şiddetli bir hastalık tablosuna neden olmaktadır. Enfeksiyonda 3-4 günlük bir inkübasyon süresinden sonra, ilk klinik bulgular, yüksek ateş, depresyon, iştahsızlık, seröz ve mukopurulent bir burun akıntısıdır. Nazal mukoza hiperemiktir. Nekroze olan ve ülserleşen mukozaya bağlı olarak solunum kötü kokuludur. Birçok durumda hayvanlar hafif belirtiler göstererek, 1-2 hafta içinde tamamen iyileşirler. Bununla birlikte hastalık sekonder bakteriyel komplikasyonlara bağlı olarak uzayabilir ve hayvanlar solunum yolları enfeksiyonundan ölebilirler. Enfeksiyonda morbidite % 20-100 arasında, mortalite komplikasyonlara bağlı olarak %1-10 arasında değişir. Solunum sistemi enfeksiyonunda virusun uterus epiteliyumundan geçmesi sonucu, embriyonik ölüm ve resorpsiyon ile abortus meydana gelebilmektedir. Buna bağlı olarak hayvanların fertilitate periyodu bozulur ve gebelik oranlarında düşme ve süt veriminde azalma görülür. Abort olmuş fötusta ise otoliz şekillenir.

Gastroenteritis BHV-1 ile enfekte danalarda meydana gelebildiği gibi, neonatal buzağuların generalize enfeksiyonu sonucunda da ortaya çıkmaktadır. Bu tür enfekte buzağılarda gastroenteritis en önemli klinik bulgudur. Danalarda ensefalitisin oluşmasından 5-6 gün sonra ölüm görülmektedir. Enfeksiyonun genital seyir şeklinde, hafif bir ateş, dış genital mukozalarda kırmızılık ve şişkinlik görülür. Bu belirtilere vajinal akıntı eşlik eder. Genital mukozada veziküller, pustuler ve ülseratif değişiklikler oluşur. Klinik bulguların şiddetine göre iyileşme genellikle 1-2 hafta içinde meydana gelir. İneklerde en şiddetli klinik belirti prolapsus uteridir. Boğalarda şiddetli enfeksiyonlar penis ve prepusyal

yaralanmalara ve adhezyonlara neden olabilir. Bu da normal üreme fonksiyonlarına engel olur. Enfekte boğaların spermaları enfeksiyöz virus taşıdığından dolayı uterusu giren virus endometritis meydana getirerek geçici infertilliteye neden olur. Ayrıca virus meme başı lezyonları ve mastitise sebep olabilmektedir.

Teşhis

Klinik olarak hastalıktan şüphe edilirse de kesin teşhiste laboratuvar yöntemlerinden yararlanılır. Bu amaçla direkt ve indirekt teşhis yöntemleri kullanılır. Direkt teşhis yönteminde virus izolasyonu ve identifikasyonu, indirekt teşhis yönteminde ise spesifik antikorların tespiti yapılır. Virus izolasyonu ve identifikasyonu amacıyla hücre kültürleri kullanılmaktadır. Bu amaçla toplanan örneklerin duyarlı hücre kültürlerine inokule edilir ve oluşturdukları CPE, fiziksel ve kimyasal özellikleri ile elektron mikroskopik (EM) görünümüleri identifikasyonda önemli yer tutmaktadır. Direkt teşhis amacıyla kullanılan testler arasında immunperoksidaz (IP), immunfluoresan (IF), ELISA ve PCR teknikleri yer almaktadır. Respiratorik formda en çok burun akıntısı virus izolasyonu amacı için kullanılır. Genel olarak swab ile alınan burun akıntısı virus transport sıvısı içinde laboratuvara getirilerek duyarlı doku kültürlerine inokule edilir. Bir kaç kör pasaj sonrası virus izole edilebilir. Burun akıntısı dışında göz ve konjunktival akıntı ile ensefalitis olgularında ölümden sonra beyin materyali de virus izolasyonu amacı için kullanılabilir. Hastalığın genital formunda genital mukozalardan alınan akıntı numuneleri ve vezikül sıvısından virus izolasyonu yapılabilir. Abort olgularında fötüsün dalak, karaciğer ve beyinden virus izolasyonuna gidilebilir.

IBR enfeksiyonunun indirekt teşhisinde kan serumu ve süt serumu örneklerinde spesifik antikorların tespiti yapılır. Bu amaçla; nötralizasyon, ELISA ve indirekt hemaglutinasyon testleri yaygın olarak kullanılır. Ayırıcı tanıda, BVD, coryza gangrenosa bovum, sığır vebası, reovirus ve bakteriyel enfeksiyonlar gözönünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

IBR enfeksiyonunda immun yanıt hücresel ve humoral olarak tespit edilmiştir. İmmunitenin oluşması enfeksiyonun lokal ve genel olarak şiddeti ile ilgilidir. Buna bağlı olarak enfeksiyonun solunum seyir şeklinde genellikle yüksek, genital seyir şeklinde ise daha düşük düzeyde immun yanıt gelişir. Humoral immuniteden nötralizan antikorlar sorumludur ve 4 yıl kadar etkilidirler. Fakat humoral antikorlar latent enfekte hayvanlarda virusun reaktivasyonuna engel olamadıkları için bu hayvanlar klinik bir belirti göstermeksizin virüsü saçalar. IgA yapısında olan ve respiratorik veya genital organ mukozalarından salgılanan sekretorik antikorlar da vardır. Bu antikorlar lokal koruma etkisine sahiptir. Nötralizan antikorlar kolostrum yolu ile buzağılara nakledilir. Bu tür pasif bağışıklık nötralizan antikorların titresine bağlı olarak 1-6 ay kadar etkili olur.

IBR enfeksiyonunun bütün dünyada yaygın oluşu ve hızlı yayılışı nedeniyle kontrol oldukça zordur. İmmunoproflakside genelde 2 tür aşı uygulanır. Bunlar, (1). modifiye canlı virus aşısı ve (2). inaktive virus aşısıdır. Modifiye canlı virus aşısı intranasal ya da

intramuskuler yollarla uygulanabilir. Hızlı bir immun yanıt oluştururlar. İmmunitenin devamlılığı inaktive aşılarla göre daha uzundur. Bazı intramuskuler modifiye canlı aşılar abortuslara neden olur. Bu nedenle gebe hayvanlara uygulanmamalıdır. Ayrıca intramuskuler modifiye canlı virus aşıları ile yeni aşılanan hayvanların aşılanmamış ve gebe ineklerle temas etmesine izin verilmemelidir. Modifiye canlı virus aşıları immunsupresif özelliğe sahiptir. Ayrıca aşı virusunun latent olarak kalabildiği tespit edilmiştir. İnaktif virus aşıları intramuskuler olarak uygulanır ve gebe hayvanlarda rahatlıkla kullanılabilir.

Maternal antikörlerin varlığından dolayı buzağular 6 aylıktan sonra aşılanmalıdır. IBR enfeksiyonunun kontrolünde en önemli noktalardan biride özellikle boğaların virus ve antikor yönünden yoğun bir şekilde taranması ve olabilecek enfekte veya latent enfekte hayvanların merkezlerden uzaklaştırılması ya da elimine edilmesini içermektedir. Damızlık boğalar düzenli kontrol edilmeli ve gerektiğinde aşılanmalıdır. Virus sperma saklamak için kullanılan dondurma şartlarında muhafaza olmakta ve böylece suni tohumlama yapılan hayvanlara enfeksiyonun bulaşması mümkün olmaktadır. Bu nedenle ithal ve yerli spermaların virolojik kontrollerinin yapılması gerekmektedir.

SİĞIRLARIN MAMİLLİTİSİ **(Bovine Mammillitis)** **Pseudo-Lumpy Skin Disease = PLSD**

Sığırların mamillitisi; bovine herpetik mamillitis, bovine ülseratif mamillitis ve pseudo-lumpy skin disease gibi sinonim isimlerle bilinir ve lokal ya da jeneralize olarak iki klinik formda ortaya çıkmaktadır. Latent seyirli bir enfeksiyondur. Hastalığın jeneralize seyir şekli pseudo-lumpy skin disease olarak isimlendirilir ve bu seyir şekli Afrika kıtasında yaygın olarak görülür. Hastalığın lokal seyir şekli; özellikle laktasyon döneminde veya kuruya yeni çıkmış inekler ve yeni doğum yapmış düvelerde akut seyirli, çoğunlukla meme başında bazen de meme, ağız, vulva ve vajina mukozalarında ülseratif değişikliklerle karakterizedir. Mamillitis enfeksiyonu bütün dünyada yaygındır.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Herpesviridae* ailesinin *Alphaherpesvirinae* alt ailesinde yer alır ve bovine herpesvirus-2 (BHV-2) olarak klasifiye edilmiştir. BHV-2 kübik simetrik yapıda ve zarflı bir DNA virusudur. İmmunolojik olarak tek tiptir. Mamillitis etkeni (BHV-2) ile herpes simplex 1 ve 2 arasında antijenik ve genetik bir ilişki vardır. BHV-2'nin farklı izolatları herpes virusların genel karakterlerine sahiptir. BHV-2 özellikle dana böbrek, testis, tiroid, He-La ve MDBK gibi farklı hücre kültürlerinde geniş sınırlarda oluşumlarıyla karakterize bir CPE meydana getirerek ürer. Deneme hayvanı olarak tavşan (intradermal enjeksiyon), kobay (intramuscular enjeksiyon) ve yeni doğmuş fare yavruları kullanılır.

Epidemiyoloji

Doğal şartlarda enfeksiyon spektrumu içinde sığırlar ve mandalar bulunur. Hastalığın

bulaşmasında; mekanik vektör arthropodlar, mekanik sağım, subklinik enfekte hayvanlar, çevre şartları, duyarlılık ve stres faktörleri önemli rol oynarlar. Enfeksiyon alçak, rutubetli, ılıman yörelerde özellikle nehir boyları ve yaz aylarında yüksek insidense sahiptir. Hastalığın mekanik vektör olan insektlerle nakledilebilmektedir. Subklinik enfekte hayvanlar latent enfeksiyona bağlı olarak devamlı virus saçarlar. Virus saçılımı stres faktörleri ve kortizon kullanımı ile yeniden aktif duruma geçebilir. Hastalığın bulaşmasında tür, yaş, cinsiyet, fizyolojik kondisyon ve antikör varlığı ya da yolduğu gibi faktörler ile içinde bulunulan çevre koşulları önemli rol oynar.

Patogenez ve Patoloji

Hastalığın patogenezini enfeksiyonun şekli, özellikle bulaşma yolu ile yakın ilişki gösterir. Mammitiste lezyonların dağılımı lokaldır. Lezyonların jeneralize olması viremi sonucunda meydana gelir. Deneysel enfeksiyonlarda inkübasyon süresi 4-9 gün arasındadır. İntradermal enfekte edilen hayvanlarda lokal lezyonlar 3 gün sonra, jeneralizasyon ise enfekte edilen hayvanların % 50 sinde 6-8 gün sonra meydana gelir. İntradermal olarak laktasyon dönemindeki ineklere virus verildiğinde 7 günlük bir inkübasyon periyodundan sonra meme başında tipik lezyonlar oluşur. Bu lezyonlar hastalığın 4. gününe kadar fazla miktarda virus kapsarlar. Lezyonlar eritemle başlar ve bir iki odak halinde sertlik meydana gelir. Bunu vezikül oluşumu izler. Vezikül kısa bir süre sonra yırtılır ve yerinde bir ülser meydana gelir. Ülseri koyu kırmızı-siyah renkte nekrotik bir doku örter. 5-10 gün içerisinde nekrotik doku yerinden düşer ve ülser bir granülasyon dokusu ile iyileşir. Bu yara kabuğu herhangi bir yara izi bırakmaksızın ayrılarak düşer ve 2-5 hafta içinde nekrotik doku tamamen iyileşme gösterir. İyileşme, sekonder enfeksiyonlarla gecikebilir. İntradermal uygulamalarda en çok etkilenen Str. germinatum hücreleridir. En şiddetli lezyonlar yeni doğum yapmış ineklerde meydana gelir. BHV-2 suşlarının yüksek titrede i.v. inokulasyonu ile jeneralize deri lezyonları oluşturulabilir. BHV-2'nin farklı izolatlarıyla meydana gelen enfeksiyonların patolojisi birbirine benzer. Lezyonlar epidermin germinal hücrelerinin şiddetli intersellüler ödemiyle ve intranükleer inklüzyon cisimciği oluşumuyla karakterizedir.

Klinik Bulgular

Hastalıkta 4-8 günlük bir inkübasyon süresinden sonra, meme başında büyük kabarcıklar oluşur. Bunlar zamanla büyür. Daha sonra kabarcıklar yayılır, patlar ve kabukları açılır. Erozyonlar kesin sınırlıdır. Ödematöz durumlarını korurlar. İyileşmeden sonra nedbe dokusu oluşur ve pigment kayıpları yenilenir. Hastalık 10 günden 12 haftaya kadar devam eder. Ağır seyir durumlarında çoğunlukla iyileşmeyen mastitisler oluşur (hasta hayvanların yalkaşık %22'sinde). İlk defa enfekte olan sürülerde bütün süt ineklerinin %70-80'i hastalanır.. Nadiren danalarda burun ucunda, dilde, ağız mukozasında ülserasyonlar görülür. Enfeksiyon vajina ve vajina mukozasında sınırlı kalır. Vajinal akıntı hastalığa eşlik eder. Ağız ve vajina bölgelerindeki değişiklikler daima meme başı lezyonları ile birlikte görülür.

Teşhis

Klinik olarak şüpheli bir teşhis mümkündür. Kesin teşhis virus tespiti ile yapılabilir. Virus içeren veziküllerden hücre kültürüne yapılan inokulasyon sonunda virusun izolasyonu yapılabilir. Ayrıca vezikül sıvısında elektron mikroskopi (EM) yapılarak direkt virus partikülünün tespiti yapılabilir. Serolojik olarak nötralizan antikorlar saptanabilir. Serumda nötralizan antikor titresi çok çabuk yükselir. Ayrıca teşhiste, diğer meme ve meme başı enfeksiyonları (inek çiçeği, vaccinia virus enfeksiyonu, yalancı meme çiçeği, bovine papillomatozis, şap ve lumpy skin disease) gözönünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Enfeksiyonda nötralizan antikorlar çok hızlı oluşur ve kısa bir sürede titre yükselir. Bu antikorlar 4 aydan 2 yıla kadar etkilidir. Humoral antikorların kolostrum ile yeni doğan buzağılara geçmesi sonucu pasif immunité meydana gelir. Humoral antikorlar yaklaşık 6 ay kadar etkilidir. Canlı ve atenüye edilmemiş viruslarla yapılan aşılamadan 9 gün sonra immün korunma oluşmaktadır. Bu korunma 8 ay devam eder. Günümüzde BHV-2'e karşı koruma amacıyla kullanılan ticari bir aşı bulunmamaktadır. Virusun latent olması aşı kullanımını sınırlamaktadır.

SİĞIRLARIN KORİZASI (Coryza Gangrenosa Bovum)

Malignant Catarrhal Fever

Sığırların korizası; Coryza gangrenosa bovim= CGB ve Malignant catarrhal fever= MCF gibi sinonim isimlerle bilinir ve sığırlarla birlikte geyik, buffalo ve antilop gibi bazı yabani ruminantlarda görülen, solunum sistemi, sindirim sistemi, MSS ve lenforetiküler dokuları etkileyen sporadik seyirli viral bir hastalıktır. Domuz ve keçilerde de klinik MCF vakaları bildirilmiştir. Yüksek düzeyde ölüm meydana getiren ve bu nedenle ekonomik kayba neden olan bir enfeksiyondur.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Hastalık etkeni *Herpesviridae* ailesinde *Gammaherpesvirinae* alt ailesinde yer alır. Sığırlarda koriza hastalığına neden olan 2 virus türü bilinmektedir. Bu viruslardan birisi (Alcelaphine herpesvirus-1) doğal olarak sadece Afrika kıtasında görülür, diğeri [ovine herpesvirus-2 (OvHV-2)] Afrika dışındaki bölgelerde ortaya çıkan sığır korizası vakalarından sorumludur. Etkenin üretilmesinde sığırların tiroid hücre kültüründen yararlanılır. Tiroid hücre kültürüne adapte olan virus daha sonra koyun böbrek hücre kültürüne aktarılabilir. Deneme hayvanı olarak tavşanlar kullanılır. Virus intracerebral olarak tavşanlara verildikten 15-16 gün sonra 4-5 gün süren bir hastalık tablosu ve ölüm meydana getirir. Sığır korizası sporadik vakalar halinde ortaya çıkar. OvHV-2 koyun ve keçileri rezervuar olarak kullanılmaktadır. Bu hayvanlarda klinik bulgu göstermeksizin yaşam boyu süren bir enfeksiyon oluşturur. Sığırlar, barınakta veya merada birlikte

buldukları koyun ve keçilerden enfeksiyonu alırlar. Sığırlar enfeksiyon zincirinin son halkasını oluşturur. Hastalık her yaş grubundaki sığırlarda görülebilir. Koyunlar özellikle kuzulama döneminde virusu yoğun bir şekilde saçmaktadır. Sığırlarda görülen MCF vakaları bu kuzulama döneminde artış göstermektedir.

Patogenez ve Patoloji

Patolojik- anatomik değişiklikler hastalığın klinik seyir şekline bağlıdır. Perakut vakalarda lenf bezlerinde şişkinlik, karaciğer ve dalak şişmesi, kalp kası dejenerasyonu ve bazı olaylarda barsak ve baş mukozalarında kataral yangı görülür. İntestinal formda lenf bezlerinde şişme, kataraldan hemorajiye kadar değişen gastroenteritis, karaciğer ve dalak şişmesi, kalp kası dejenerasyonu ve bazı olaylarda barsak ve baş mukozalarında kataral yangı görülür. Ağız mukozasında ve genital kanal mukozalarında değişikliklere rastlanır, Baş-göz formunda; postmortem olarak belirgin değişiklikler vardır. Ağızda difteroid, nekrotik karakterde mukoza lezyonları görülür. Akciğerde bronchopneumoni ve interstitial ödem, gözlerde eksudasyon vardır. Encephalitis pons, medulla oblongata ve piramit hücrelerinde daha çok rastlanır.

Klinik Bulgular

Doğal şartlarda inkübasyon süresi 1 hafta ile 10 ay arasında değişir. Hastalığa ilişkin bulgular ağırlıklı olarak sindirim sistemine yerleşmekle birlikte, solunum sistemi, MSS, mukoza yüzeyleri ve kan tablosu değişiklikleri de ortaya çıkar. Hastalık belirtileri çoğunlukla düzensiz olmakla birlikte başlıca 4 seyir şekli gösterir.

1. **Perakut seyir şekli:** Ani yükselen ateşle başlar. Ateş 42°C'ye çıkar. Yem ve su alımı azalır. Kas titremeleri görülür. Gaita bazen sulu, genellikle kanlı ve kokuludur. Hasta hayvanların durumu süratle kötüye gider. 1-3 gün içinde ölüm meydana gelir.
2. **İntestinal seyir şekli:** Ağır seyirlidir ve şiddetli ishal vardır. Ateş 42 °C'ye kadar çıkabilir. Bu tabloya lakrimasyon eşlik eder. Bazı istisnalar dışında 4-9 günde ölüm meydana gelir.
3. **Baş-göz seyir şekli:** En çok görülen seyir şeklidir. Vücut ısısı 42°C'ye kadar çıkabilir. Hastalık sero-mukoz bulanık, daha sonra irinli, kırmızı, müköz bir burun akıntısıyla başlar ileri durumlarda gözlerde purulent bir akıntı oluşur. Konjunktivada hiperemi ve bunu takiben konjunktivitis şekillenir. 5-6 gün içinde keratitis, iridosiklitis ve gözde bulanıklık şekillenir. Göz beyaz mat renge dönüşür. Bu seyir şekli %90 oranında 10 gün içinde ölümle sonuçlanır.
4. **Abortif seyir şekli:** Seyrek görülür. Diğer seyir şekillerine nazaran ateş yükselmesi daha azdır. Deride exanthemler oluşabilir. Hastalığın seyir şekillerinin hemen hepsinde merkezi sinir sistemi belirtileri kendini gösterir.

Teşhis

Hastalığın teşhisi klinik ve patolojik bulgulara ilaveten laboratuvar testleriyle yapılabilir. Bu amaçla kullanılan en duyarlı yöntem PCR ile viral nükleik asitin

saptanmasıdır. Bununla beraber hasta hayvanların lökositlerinden tiroid hücre kültürlerine yapılan inokulasyonlarla virüs izolasyonuna gidilebilir. Hastalığın epidemiyolojik durumu özellikle sporadik olarak görülmesi ve koyunlarla birlikte tutulan sığırlarda rastlanması teşhiste önemli rol oynar. Ayırıcı teşhiste BVD, IBR, mavidil ve sığır vebası göz önünde bulundurulmalıdır. İntestinal form zehirlenmelerle karışabilir. Baş-göz formunda enfeksiyöz keratokonjunktivitis ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Enfeksiyon sonrası nötralizan antikorlar oluşur ve bu antikorlar kolostrum ile yeni doğan yavrulara aktarılır. Hücresel ve humoral immunité meydana gelir. Humoral immunité reenfeksiyonlara karşı korunmada önemli rol oynar. Hastalığa yönelik bir tedavi veya aşı uygulaması yoktur. Sporadik olgular nedeniyle mücadele güçtür. Enfekte veya şüpheli hayvanlar kesime tabi tutulur. Korunmada izlenebilecek en etkili uygulama sığırların mera ve barınaklarda koyun ve keçilerden ayrı tutulmalarıdır. Türkiye’de sporadik olarak bu hastalık olgularına rastlanır.

KÖPEKLERİN HERPESVİRUS ENFEKSİYONU (Canine Herpesvirus Disease)

Köpeklerin herpesvirus enfeksiyonu, dört haftalıktan küçük yavnu köpeklerde perakuttan akuta kadar değişen jeneralize, hemorajik, nekrozlarla ve çoğunlukla ölümlü sonuçlanan viral bir hastalıktır. Genç ve yetişkin köpeklerde hastalık ya subklinik ya da solunum organı veya ürogenital kanal hastalığı şeklinde seyreder. Hastalık bütün dünyada yaygındır.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Herpesviridae* ailesinin *Alphaherpesvirinae* alt ailesinde yer alır ve canine herpesvirus-1 (CHV-1) olarak isimlendirilir. Zarlı bir virüstür ve yaklaşık 150 nm çapındadır. Genom çift iplikçikli linear bir DNA kapsar. Glikoproteinler zarında lokalize olmuştur ve yaklaşık 10 farklı tiptedir. Bunlardan bazıları zar üzerindeki peplomerleri oluştururlar. Peplomerlerin çoğunun uzunluğu yaklaşık 8 nm kadardır. Diğer yapısal proteinler tegumentte bulunur. Nükleik asit uygun koşullar altında yalnız başına enfeksiyözdür. Virus immünolojik olarak tek tiptir. Virus yağ çözücülere ve birçok dezenfektana duyarlıdır. Çevre şartlarına dayanıksızdır. 56°C’de birkaç dakikada inaktive olur. Etkenin üretilmesi köpek epitel hücre kültürlerinde mümkündür. Adaptasyondan sonra virus MDBK hücre kültürlerinde üretilebilir. Üreme sırasında sitoliz ile karakterize bir CPE ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri oluşur.

Epidemiyoloji

Virus hem yeni doğan köpek yavruları arasında hem de anne köpekler ile yavruları arasında ağız, burun ve vajinal akıntılar ile bulaşır. İntrauterin bulaşma olabilir. Subklinik enfekte hayvanlar virus rezervuarı olarak kabul edilmektedir. Hastalık her yaş gurubundaki köpeklerde görülmekle birlikte yaş ilerledikçe hastalığın seyri hafifler. Yaş köpeklerde enfeksiyon subklinikdir. Virusun saçılışı oral, nasal ve vajinal sekret vasıtasıyladır. Hastalığa yalnızca et oburlar (köpek, kurt ve çakal) hayvanlar duyarlıdır.

Patogenez ve Patoloji

Virusun organizmaya giriş yolu sindirim, solunum ve genital kanal mukozalarıdır. Virus ilk olarak burun boşluğu mukozasında farekste ve tonsillalarda çoğalır. Daha sonra lökositlere bağlı bir viremi meydana gelir. Makrofojlar enfekte olabilir. Daha sonra virus damar endotellerinde, reticuloendotelial sistem hücrelerinde, damakta, karaciğerde, lenf bezlerinde, bütün organların parenşimlerinde, barsak kanalının lamina propriasmda ve beyinde çoğalır. Genç köpek yavrularında böbrek kapsulasında, mide-barsak mukozasında ve karaciğerde hemorajiler karakteristiktir. Bazı olaylarda merkezi sinir sistemi bozuklukları görülebilir. Lenf bezleri şişer. Bunun yanında karaciğer nekrozlarına ve akciğer ödemlerine sık raslanır. Vücut boşluklarında kanla karışık seröz bir sıvı toplanır. Dalakta şişme görülür. Hayvanlarda respiratorik değişiklikler, bronchopneumonie ve nekrotik tracheitisle kendini belli eder.

Histolojikpatolojik olarak bütün organlarda hemoraji ve nekrozlar görülür. Bazen intranükleer inklüzyon cisimcikleri tespit edilebilir. İlerlemiş olgularda fibrinöz nekrotik pnöymoni vardır. Meningoencephalitis tespit edilir. Yaşlı hayvanlarda tracheada inklüzyon cisimcikleri, epitel nekrozları ve karaciğer değişiklikleri gözlenir. Bunların yanında, ürogenital kanalda küçük nekroz odakları görülebilir.

Klinik Bulgular

Hastalığın inkübasyon süresi 3-8 gün arasında değişir. Köpek herpesvirus enfeksiyonuna bağlı olarak meydana gelen ölümler genellikle 1-3 haftalık köpek yavrularında görülür. Hastalıkta perakut ve akut seyir şekli vardır. Perakut olgularda hastalık aniden başlar ve 12-24 saat içinde ölüm oluşur. Belirti olarak sürekli havlama, karın boşluğunda ağrı, iştahsızlık ve solunum güçlüğü saptanır. Yaşlı köpeklerde hafif bir rhinitis, dişilerin vajinasında veziküller, erkeklerde ise penis ve prepisiyumda yangı gelişebilir. İntrauterin enfeksiyonlarda döl tutmama, ölü doğum ve yavru atma oluşabilir. Herpesvirusu ile enfekte olan köpeklerde semptomatik veya asemptomatik bir dönemden sonra latent enfeksiyon gelişir. Latent enfeksiyonlar doğal koşullarda; stres, taşıma, barınak değişimi ve kortizol uygulamaları sonucunda tekrar aktive olabilir. Bazı olaylarda sinirsel semptomlar tespit edilmiştir. Subklinik enfeksiyonlara sık rastlanır.

Teşhis

Yeni doğan köpek yavrularının özellikle böbreklerinde oluşan nekroz ve kanama odakları karakteristiktir. Kesin teşhiste, organ süspansiyonlarından köpek böbrek hücre kültürlerine yapılan inokulasyon veya organ kesitlerinden immunofloresan testi yardımı ile etken tespitine gidilir. Serolojik olarak antikor tespiti yapılabilir. En uygun yöntem köpek böbrek hücre kültürlerinde uygulanan ELISA ve nötralizasyon testidir. Ayırıcı teşhiste, köpek yavrularında ölümle sonuçlanan bakteriyel enfeksiyonlar, köpek gençlik hastalığı ve hepatitis contagiosa canis gözönünde bulundurulmalıdır. Solunum kanalı hastalıklarında ise reovirus, adenovirus ve parainfluenza virus enfeksiyonları düşünülmelidir.

Korunma ve Kontrol

Korunmada aşı uygulaması yapılabilir. Enfekte dişi köpeklerde herpesvirus canise karşı uzun süre etkili olan nötralizan antikorlar gelişir. Antikorlar başlıca kolostrum yolu ile köpek yavrularına nakledilirler. Maternal antikor ile korunan köpek yavruları virus ile enfekte olabilir. Ancak klinik bir belirti göstermezler. Profilaktik önlemler alınabilir. Yeni doğan köpek yavrularının bakım ve beslenme şartlarının iyileştirilmesi ve sıcak bir ortamda tutulmaları ölüm oranının azalmasına katkı sağlar. Hastalık sırasında vücut ısısının infrared lamba kullanılarak çabucak yükseltilmesi yararlı olur.

KEDİLERİN HERPESVİRUS ENFEKSİYONU (Feline Viral Rhinotracheitis)

Kedilerin herpesvirus enfeksiyonu (Feline viral rhinotracheitis) bütün kedigillerin akut, çok bulaşıcı, aniden beliren konjunktivitis, göz akıntısı, burun akıntısı, aksınk ve öksürük ile karakterize viral bir enfeksiyondur. Jeneralize enfeksiyonlarda pnemoni, deri ve ağızda ülseratif değişiklikler ile abortlar meydana gelir. Hastalık bütün dünyada yaygındır. Kedilerin yaklaşık %50'den fazlasında bu virusa karşı antikor varlığı saptanmıştır.

Etiyoloji

Feline viral rhinotracheitis virus, *Herpesviridae* ailesinin *Alphaherpesvirinae* alt ailesinde yer alır ve feline herpesvirus-1 (FHV-1) olarak isimlendirilir. İmmünolojik olarak çok tiplidir ve diğer herpes viruslarla serolojik yakınlık göstermez. Virus kedi eritrositleri ile hemaglutinasyon aktivitesi göstermektedir. Virus çevre şartlarına ve dezenfektanlara duyarlıdır. Dezenfeksiyonunda bütün dezenfektan maddeler virusa karşı etkilidir. FHV-1 kedi böbrek hücre kültürlerinde kolaylıkla üretilir ve intranükleer inklüzyon cisimciği ile karakterize bir CPE oluşturur.

Epidemiyoloji

FHV-1 duyarlı kedilere hem direkt temas ve damlacık enfeksiyonu şeklinde hem de indirekt olarak kullanılan bakım ve ihtiyaç malzemeleri vasıtasıyla bulaşır. Virusun saçılması salya, göz ve burun akıntısı ile olur. Hastalığı geçiren kedilerde latent kalan virus aralıklarla birkaç ay saçılabilir. Stres faktörleri virusun saçılmasını hızlandırıcı rol oynar. Bu stres faktörleri arasında doğum, laktasyon, yer değiştirme ve kortikostreoid kullanımı önemli yer tutar. Gerek bu tür hayvanlar ve gerekse subklinik enfekte hayvanlar virus rezervuarı görevi yaparlar. Doğal şartlarda enfeksiyon spektrumunda ev kedileri ve diğer kedigiller yer alır.

Patogenez ve Patoloji

Virusun doğal giriş yolu burun, ağız ve konjunktiva mukozasıdır. Kedi yavrularında çoğunlukla bronkopnömoniye neden olur. Virus gebe kedilerde intrauterin enfeksiyonlara ve yavru atmaya yol açabilir. Patolojik-anatomik olarak burun ve boğaz mukozalarında yuvarlak nekrozlara ve mukopurulent eksudata rastlanır. Larenks ve tracheada yangısal belirtiler görülür. Tonsillalar büyür ve nekroz odakları oluşur. Uterus enfeksiyonlarında ölmüş embriyolara rastlanabilir. Histolojikpatolojik olarak epitel hücrelerindeki intranükleer inklüzyon cisimcikleri karakteristiktir. Bunlar enfeksiyonun seyri sırasında erken oluşurlar ve 2-3 hafta kadar tespit edilebilirler. Konjunktiva ve korneada lezyonlar görülür. Korneada ülserasyon ve hücre dejenerasyonları meydana gelir. Gebe kedilerde uterus değişiklikleri, endometrium ve plasenta bozuklukları gözlenir. Sekonder olarak bakteriyel etkenler devreye girerek enfeksiyon şiddetini arttırabilir.

Klinik Bulgular

Hastalığın inkübasyon süresi 2-6 gündür. İlk semptomlar aniden çıkan ateş, burun ve göz akıntısı ile aksırıktır. Daha sonra burun ve göz akıntısı mukopurulent bir hal alır. Daha sonra şiddetli bir salya akışı görülür. Zayıflama, iştahsızlık ve tüylerin dikleşmesi diğer görülen semptomlardır. Bazen nefes darlığı gözlenir. Ağır durumlarda ülseratif glottitis ve tracheitis şekillenir. İrinli göz yangısı sonu kornea deformasyonları ve panophtalmi görülür. Bazı olaylarda merkezi sinir sistemi bozukluklarına rastlanır. Hastalığın şiddetine bağlı olarak enfekte kediler 6 haftaya kadar sürekli klinik belirti gösterebilirler. Hastalıkta genel olarak prognoz iyidir ve mortalite düşüktür. Altı aylık yaşın üzerindeki enfekte kedilerde enfeksiyon çoğunlukla subklinik seyredir. Bakteriyel sekonder enfeksiyonlar sonucunda nekrotikten purulente kadar değişen pnömoni ve pleuritis komplikasyonları oluşabilir. Bu durumda hastalık üç hafta kadar devam eder ve ölümle sonuçlanabilir. Jeneralize enfeksiyon durumunda gebe kedilerde abortus ve fötüs ölümü gözlenir.

Teşhis

Klinik bulgular çok önemlidir. Hastalığın tanısı, aksırık, burun ve göz akıntısı ile seyreden tipik klinik belirtiler ile yapılabilir. Kesin teşhis, boğaz ve konjunktival sürüntülerden kedi böbrek hücre kültürlerinde virus izolasyonu ile mümkündür. Bu virus

çok hızlı replike olur ve hücre kültürlerinde karakteristik olan sitopatik etki (CPE) oluşturur. Direkt teşhiste immunofloresan testi rutin olarak kullanılmaktadır. FHV-1'e karşı antikor tespiti ELISA ve nötralizasyon testi ile yapılmaktadır. Son yıllarda laboratuvar tanıda viral DNA'yı saptayan PCR kullanılmaktadır. Klinik olarak feline herpesvirus-1 enfeksiyonu ile feline calicivirus enfeksiyonu ayırt edilemez. Ayırıcı tanıda, ilk önce feline calicivirus enfeksiyonu gözönünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Bakım koşullarının düzeltilmesi önlemler arasında önemli yer tutar. Hasta hayvanlara semptomatik ve destekleyici bir tedavi uygulanır. Diğer etkenler hastalığın seyrini ağırlaştırırlar. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı antibiyotik uygulaması yapılır. Virusa bağlı olarak oluşan ülseratif keratitisi olgularında antiherpetik ilaçlar uygulanması faydalı olabilir. Devamlı virus saçan kediler, sağlıklı kedilerle bir arada bulundurulmamalıdır.

İmmunoproflaksi için inaktif ve canlı virus ile hazırlanmış aşılardan kullanılır. Aşı herhangi bir enfeksiyona karşı kedilerde klinik tablo oluşmasını engeller fakat virus organizmaya girince çoğalır ve saçılmaya devam eder. Rekonvelans dönemindeki hayvanlarda kanda çok düşük titrede nötralizan antikorlar tespit edilebilir. Bu nedenle aşı virusuna karşı olan immun cevabın zayıflığı yüzünden aşılamaların sık sık tekrarı gerekir.

ATLARIN HERPESVİRUS (TİP-1 ve 4) ENFEKSİYONLARI

Atlardaki herpesvirus enfeksiyonlarında özellikle serotip Equine herpesvirus-1 (EHV-1) ve EHV-4 diğer serotiplere göre gerek rastlanma sıklığı gerekse şiddet ve etkileri yönünden daha önemlidir. Equine herpesvirus-1 (EHV-1) ve EHV-4 atlarda solunum sistemi enfeksiyonuna neden olan en yaygın viral etkenlerdendir. EHV-1 solunum sistemi hastalığı dışında yavru atma ve nörolojik bozukluklara da neden olmaktadır.

Etiyoloji

EHV-1 ve EHV-4 *Herpesviridae* ailesinin *Alphaherpesvirinae* alt ailesinde yer alan kübik simetrik yapılı ve zarflı DNA viruslarıdır. EHV-1 ve EHV-4 antijenik olarak farklı olan viruslardır. Bu viruslar yağ çözücülere ve dezenfektanlara karşı duyarlıdır. 56°C'de 10 dakika içinde inaktive olurlar. Bilinen bütün deterjanlar dezenfeksiyon maddesi olarak kullanılabilir. Özellikle at kökenli hücre kültürlerinde çok kolay üretilirler. Hücre kültürlerinde üretilmesinde özellikle primer at akciğer böbrek ve testis hücre kültürleri kullanılabilir. Virus üreme sırasında litik karakterde bir CPE ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri oluşturur. Deneme hayvanı olarak 4-6 haftalık hamster, yavru fare ve yeni doğmuş kedi yavruları kullanılmaktadır. Bu hayvanlarda 5-14 gün içinde ölüm meydana gelir.

Epidemiyoloji

Hastalık bütün dünyada yaygındır ve atlar dışında eşlek ve katırlar da enfeksiyona duyarlıdır. Yaş ve cinsiyet duyarlılıkta önemli bir rol oynamamakla birlikte 1-2 yaşındaki hayvanların daha duyarlı oldukları bildirilmiştir. Ayrıca safkanlar diğerlerine oranla daha duyarlıdır. EHV-1 ve EHV-4 duyarlı hayvanlara virus içeren burun akıntısı, atık fötüs, plasenta ve plasental sıvı vasıtasıyla taşınır. Hayvandan hayvana virus bulaşmasında çoğunlukla direkt temas ya da indirekt olarak ahır personeli, kullanılan ekipman ve kontamine yemler rol oynar. EHV-1'in abort olgularında virus kapsayan yavru sıvısı ve fötüste virusun saçılmasını sağlar. EHV-1 ve EHV-4'ün özellikle kış aylarında yaygın respiratorik sistem epidemilerine yol açtığını ortaya konulmuştur. Dünya genelinde yaygın olarak görülen hastalıklardır. EHV-1 ve EHV-4 gerek tek başlarına gerekse ortak olarak enfeksiyon oluşturabilirler. EHV-1 ve EHV-4 latent enfeksiyona neden olur ve latent enfekte hayvanlar yaşamları boyunca belirli dönemlerde virusu çevreye saçarlar.

Patogenez ve Patoloji

EHV-1 ve EHV-4'ün patogenezleri oldukça farklıdır. EHV-1 damar endotelleri, burun mukozası, akciğerler ve merkezi sinir sistemine; EHV-4 solunum sistemi epitelleri ve lenf nodüllerine ilgi gösterir. Primer virus çoğalması üst solunum yolu mukozalarında başlar. Buralarda kataral bir yangı oluşur. Kapillar ve lenf sistemi yollarıyla viremi meydana gelir. Virus bütün organlara yayılır. Bu durumda enfeksiyon gebe kısırakların uterus mukozası ve yavrunun zarlarında görülür. Bu arada fötusun karaciğer, akciğer ve dalağında nekrozlar oluşur. Patolojik bulgular oldukça değişiktir. Genç atlarda üst solunum yolunda yangısal ve erozyonik değişiklikler akciğer ödemi ve akciğer dokusunda infiltrasyon görülür. Bronş epitellerinde ve lenf bezlerinde nekrozlar saptanır. Göğüs ve karın boşluğunda sıvı toplanır. Bazı karaciğer hücrelerinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri görülür. Tipik vakalarda, abort olan fötüsler genellikle çok taze görünüşte olup, plasenta bozulmamıştır. Diğer abort olgularında fötüs gri renktedir ve çoğunlukla plasenta yırtılmıştır.

Klinik Bulgular

Atların herpesvirus enfeksiyonunda inkübasyon süresi 2-10 gündür. EHV-1 atlarda üst solunum yolu enfeksiyonlarına ve gebe kısıraklarda özellikle gebeliğin son döneminde enfeksiyondan 2-12 hafta sonra genellikle 7.-11. aylarda abortlara neden olur. İnkübasyon süresinden sonra, ateş (40-41°C) yükselmesi ve kataraldan purulente kadar değişen bir rinitisle birlikte respiratorik belirtiler ortaya çıkar. Bu tabloyu faringitis ve öksürük tamamlar. Bir kaç hafta içinde bu hayvanlar yeniden iyileşirler. Yaşlı atlarda ise hastalığın seyri daha çok subkliniklidir. Plasenta yolu ile enfekte olan taylar abort oluşmamış ise doğum sonrası birkaç gün içerisinde ölür ya da ilerleyen zamanda şiddetli sekonder bakteriyel enfeksiyonlar sonucu gelişme geriliği görülür. Bu tayların yaşama şansları azdır. EHV-1'in neden olduğu nörolojik enfeksiyonlar ise daha seyrek olarak görülmektedir. Bu durumda hafif bir ataksiden çok şiddetli paralize kadar değişen semptomlar dikkati çeker. Prognoz

hastalık belirtilerinin şiddetine ve felcin durumuna bağlıdır. Solunum yollarındaki kataral yangılar bakterilerin neden olduğu sekonder enfeksiyonlarla komplike olabilir. Aygırlarda testis yangılan görülebilir.

EHV-4 ise atlarda sporadik olarak üst solunum yolu enfeksiyonuna ve ender olarak abortlara (%1) neden olabilir. Klinik olarak EHV-4 ve EHV-1'in neden olduğu hastalık birbirinden ayırt edilemez. EHV-4 atlarda rinofarenjitis ve trakeobronşitis ile karakterize akut solunum sistemi enfeksiyonuna neden olurlar. Enfekte hayvanlarda ateş, nötropeni, lenfopeni, seröz burun akıntısı, kırgınlık, öksürük, iştahsızlık ve lenfadenopati gelişir. EHV-4'ün neden olduğu solunum sistemi salgınları daha çok süten yeni kesilmiş taylar arasında görülür. Sekonder bakteriyel komplikasyonlara bağlı olarak mukopurulent burun akıntısı ve bronkopnömoni şekillenir.

Teşhis

Solunum sistemi şeklinin epidemiyolojik, patolojik-anatomik ve klinik teşhisi güçtür. Sürüdeki hayvanların çoğunda belirtiler varsa hastalıktan şüphe edilebilir. Ama tek bir hayvandan klinik teşhise gitmek imkansızdır. Abort olaylarında fötusun durumu teşhis için en büyük yardımcıdır. Kesin teşhiste direkt ve indirekt laboratuvar yöntemlerinden yararlanılır. Direkt teşhiste virus izolasyonuna gidilir. Bu amaçla homolog (at böbrek) veya heterolog (tavşan, hamster, domuz böbrek) hücre kültürleri kullanılır. Virus izolasyon materyali olarak da burun akıntısı, fötusa ait karaciğer, akciğer, dalak ve yavru sıvısı kullanılır. Abort olmuş fötuslar büyük miktarda enfektif virus taşımaktadırlar. Virus antijeninin tespiti amacıyla çeşitli organlardan hazırlanan immunfloresans preparatlarından yararlanılır. İndirekt teşhis amacıyla nötralizasyon testi kullanılır. Enfeksiyondan sonraki birinci aya kadar da komplement fikzasyon testi ile komplementi bağlayan antikorlar tespit edilebilir. Özellikle nötralizasyon testinde çift serum numunesinde 4 katlı antikor artışı enfeksiyonun varlığını ortaya koyar. Ayırıcı teşhiste, özellikle genç atlarda influenza, reo, rhino ve adenovirus enfeksiyonları gözönünde bulundurulmalıdır. Abort olgularında ise bakterilerin ve mantarların neden olduğu abortlar göz önünde bulundurulmalıdır. Yavru atma olgularında fötusun taze görünümü ve plasentanın bozulmamış durumu teşhis için karakteristiktir. Merkezi sinir sistemi şeklinde ise, borna hastalığı, yalancı kuduz, tetanoz ve listeriozis düşünülmelidir.

Korunma ve Kontrol

Enfeksiyondan sonra nötralizan ve komplementi bağlayan antikorlar oluşur. Nötralizan antikorlar 2. haftadan itibaren tespit edilebilir ve en yüksek titreye 3-5. hafta içinde ulaşırlar. Koruyucu titrelerini ise yaklaşık 6 ay kadar muhafaza ederler. Taylarda yaşamlarının 2. ayından itibaren vücutta immünite oluşmaya başlar. Bu zamana kadar eğer yavru kolostrum yolu ile maternal antikor almışsa (yaklaşık doğumdan itibaren 20 saat içinde) bu antikorlar ile korunurlar. Mücadele, hijyen tetbirlerinin alınması ve profilaktik aşı uygulamasıyla yapılır. EHV-1 ve EHV-4 enfeksiyonunun kontrolü ve korunmasında alınacak önlemler şunlardır. (1). Yeni alınan atlar diğer hayvanlarla temas etmeden önce 3-4 hafta süreyle karantinaya alınmalıdır. (2). Latent enfekte hayvanlarda virusun

reaktivasyonunu önlemek için stres faktörlerinden sakınılmalıdır. (3). Solunum sistemi enfeksiyonu ve yavru atma salgınlarından etkilenen atlar başka bölüme alınmalı (kısıraklar 3 ay karantinaya alınır) ve virusla bulaşık alanların dezenfeksiyonu yapılmalıdır. (4). Yeni doğan tayların maternal antikorlar ile korunmaları için kolostrum almaları sağlanmalıdır. (5). Yavru atma olgularını önlemek amacıyla kısıraklar inaktif virus aşılı ile gebeliğin 3, 5, 7 ve 9. aylarında aşılanmalıdır. (6). Taylar ilk olarak 3-4 aylıkken aşılanmalıdır. Aşı tekrarı yapılmalıdır. Profilaktik olarak modifiye canlı aşılarda da kullanılır. Bunlar hücre kültürü aşılıdır. İntranasal olarak 3-4 ay arayla 2 kez uygulanır.

ATLARIN HERPESVİRUS (TİP-3) ENFEKSİYONU

Atların herpesvirus tip-3 enfeksiyonu (Atların çiftleşme ekzantemi= equine coital exanthema- ECE), aygırların penis ve prepusyumunda, kısırakların vajinal ve vestibüler mukozası, perineal deri ve anal bölgede papüller, veziküller, püstüller ve ülserlerle karakterize bulaşıcı venereal bir enfeksiyondur. İlk olarak İrlanda'da tanımlanan bu hastalık bütün dünyada yaygındır.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Herpesviridae* ailesinin *Alphaherpesvirinae* alt ailesinde yer alır ve equine herpesvirus tip-3 (EHV-3) olarak isimlendirilir. EHV-3 zarlı olması nedeniyle labil karakter gösterir ve yağ çözücüler, deterjan ve çeşitli dezenfektanlardan etkilenir. EHV-3 sadece atlardan köken alan atların deri ve embriyonal akciğer hücre kültürlerinde üretilebilir. Virus at kökenli hücre kültürlerinde hücre yuvarlaklaşması ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri ile karakterize sitopatolojik bozukluk (CPE) oluşturur.

Epidemiyoloji

EHV-3 enfeksiyonu konak spektrumunda sadece atlar bulunmaktadır. Enfeksiyonun epidemiyolojisinde latent ve subklinik enfekte hayvanlar büyük öneme sahiptir. Çevresel ve stres faktörleri, hormonal bozukluklar ve kortikosteroid kullanımı latent virüsü reaktif ederek akut enfeksiyon tablosunu meydana getirebilir. Latent kalan EHV-3 reaktif olduktan sonra virus saçılımı olmasına karşın klinik belirti göstermeyen subklinik enfeksiyona neden olur. EHV-3 enfeksiyonunda bulaşma, klinik veya subklinik enfekte atların çiftleşme aktivitesi dışında virusla kontamine cerrahi malzemelerin duyarlı hayvanlarda kullanılması ile gerçekleşebilir. Sineklerin mekanik vektör olarak bulaşmada rol oynadığı saptanmıştır. Kontamine spermalar enfeksiyonun epidemiyolojisinde önemli rol oynamaktadır.

Patogenez ve Klinik Bulgular

EHV-3 enfeksiyonunda sistemik enfeksiyon meydana gelmez. Virus replikasyonu, derideki epidermal dokunun stratifiye epitelyumu veya mukokutanöz marjini ile sınırlıdır.

EHV-3 enfeksiyonunda karakteristik deri lezyonları, litik virus enfeksiyonuna bağlı epitelyumun yıkımı ve lokalize bir immun yanıt neticesinde ortaya çıkar. Hastalık 5-9 günlük bir inkübasyon süresinden sonra kısıraklarda vajinal, vulval ve vestibüler mukozada, aygırlarda penis, prepusyum, skrotum, perineal bölge ve anal bölgede çoğu kez fark edilemeyen küçük kabarıklıklar ve kırmızı papüller ile başlar. Papüllerden sonra vezikül, püstül ve püstül yüzeyinin nekrotizasyonu neticesinde erozyon veya ülserler şeklinde gelişim gösterir. Ateş, anoreksi veya halsizlik gibi genel belirtiler aygırlarda kısıraklara nazaran daha şiddetli seyreder. Kısıraklarda vulvada akıntı, kuyruk sallama, anüs çevresinde lezyonlara bağlı olarak anorektal lenfadenopati, konstipasyon, tenesmus ve mukusla kaplı gaita gözlenir. Ağır olgularda aygırlar huzursuzluk, libido kaybı, çiftleşmeyi reddetme gibi belirtiler gösterirler. Akut enfekte anne kısıraklardaki lezyonlara temas eden tayların ağız çevresinde veziküler lezyonlar gelişebilir. Lezyonlar bazen kısırakların memeler, dudaklar ve solunum mukozasında gözlenebilir. Lezyonlar 14 günde iyileşir ancak sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla komplike olması durumunda iyileşme 2-3 hafta, lenfadenopati olgularında ise iyileşme 2 ay kadar uzayabilir. Hastalık seropozitif hayvanlarda duyarlı hayvanlara nazaran genellikle hafif bulgularla veya subklinik seyretmektedir. Abortus olguları genellikle at herpesvirus-3 enfeksiyonunda oluşmaz.

Teşhis

Tipik klinik bulguların görüldüğü olgularda tanı kolaylıkla yapılabilir. Ancak subklinik olgularda laboratuvar yöntemlerine başvurulması salgınlardan korunmada önemlidir. Enfeksiyonun laboratuvar tanısı virus izolasyonu, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile viral nükleik asit varlığının saptanması ve 3-4 hafta arayla alınan çift serum örneğinde dört katlı nötralizan antikor artışının tespiti ile gerçekleştirilir. Ayırıcı tanıda, özellikle dudaklar ve burun çevresindeki ekzantamöz lezyonların görüldüğü at çiçeği ve veziküler stomatitis hastalıkları veya metritis neden olan *Taylorella equigenitalis* göz önünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

EHV-3 enfeksiyonuna karşı kullanılan bir aşı mevcut değildir. Doğal olarak oluşan seropozitif hayvanlardaki reenfeksiyona ve virus saçılımına karşı tam bir koruma sağlamaz. EHV-3 enfeksiyonunda korunma stratejisi iki başlık altında toplanmalıdır. (1). Enfekte atlardaki lezyonlar tamamen ortadan kalkıncaya kadar reproduktif amaçlar için kullanılmamalı ve ayrı bölmelerde tutulmalıdır. (2). At yetiştirme işletmeleri ve aşım istasyonlarında hijyenik önlemlere dikkat edilmelidir.

Hastalıktan etkilenen atlara spesifik tedavi uygulaması bulunmamaktadır. Ancak, semptomatik olarak destek tedavisi ve antibiyotik uygulaması yapılabilir. Lezyonlu bölgelerin iyotlu sabun ile yıkanması ve antienflamatuvar ilaç uygulanması önerilir. Ayrıca, acyclovir gibi topikal antiherpetik ilaçlar kullanılabilir.

YALANCI KUDUZ HASTALIĞI **(Pseudorabies = Aujeszky's Disease)**

Yalancı kuduz hastalığı, merkezi sinir sistemi bozuklukları ve aşırı kaşıntı ile karakterize, akut ve ateşli viral bir enfeksiyondur. Hastalığın primer konakçısı domuzlardır. Domuzların dışında hastalık sığır, koyun, keçi, kedi, köpek, rat, vizon ve yabani hayvanlarda görülür. Özellikle domuzlar rezervuar görevi yaparlar. Hastalık domuzlarda genellikle subklinikdir.

Etiyoloji

Pseudorabies virus, Herpesviridae ailesinin Alphaherpesvirinae alt ailesinde yer alır ve Suid Herpesvirus-1 (SHV-1) olarak isimlendirilir. İmmünolojik olarak tek tiptir ve suşlar arasında büyük virulens farkları mevcuttur. Virus sığırlar için aşırı derecede neurotrop karakter gösterir. Diğer hayvan türlerinde ise merkezi sinir sistemi dışında virus kan, akciğer, dalak ve karaciğerde saptanır. Embriyonlu tavuk yumurtası ve hücre kültürlerinde (özellikle domuz böbrek) kolayca ürer. Hücre kültürlerinde sitoliz ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri ile karakterize bir CPE meydana getirir. Embriyolu tavuk yumurtasının korioallantoik membranında merkezi nekrozlar, inokulasyon yerinde proliferasyon ve zarda kalınlaşma oluşturur. Devamlı hücre kültürü pasajları ile virus domuzlar için enfeksiyözitesini kaybederken, bağışıklık özelliklerini korur. Virus için en uygun deneme hayvanı tavşanlardır. Ayrıca kobay, fare, rat, hamster ve maymunlar da deneysel enfeksiyonlara karşı duyarlıdırlar.

Epidemiyoloji

Enfeksiyonun yayılmasında en önemli nokta enfekte domuzlarla temastır. Enfeksiyonun seyrine göre hayvan türleri 2 gruba ayrılır. **1.** Grup; hastalığın yayılmasından sorumlu olan ve virus rezervuarı görevi görürler. Bu gruba domuzlar dahildir ve ana konakçılardır. **2.** grup; enfeksiyon zincirinin son konakçıları olan hayvan türleri yer alır. Bunlar tipik olarak hastalanırlar ve çoğunlukla enfeksiyon ölümle sonuçlanır. Bunların hastalanması domuzlarla temas durumuna bağlıdır. Domuzlarda başlıca virus saçılışı burun ve boğaz boşluğu sekretleriyle, ender olarak süt ve genital sekretlerle olur. Özellikle subklinik enfekte domuzlar uzun süre virus saçabilirler. Ratlar (sıçanlar) hastalığın çitlikten çiftliğe taşınmasında katkıda bulunabilirler. İnsanlar enfeksiyona dirençlidir.

Patogenez ve Patoloji

Enfeksiyonun giriş yerindeki subkutan ve seröz dokuda kısa süreli bir virus çoğalması olur ve daha sonra virus kan ve lenf yoluyla nakledilir. Vireminin seyri sırasında hastalık etkeni bütün organlara yayılır. Sinir yolları ile de taşınabilir. En sonunda virus merkezi sinir sistemine gelir ve burada gangliyon ve glia hücrelerinde çoğalarak tipik merkezi sinir sistemi bozuklukları oluşturur. Histolojik-anatomik bozukluklar genellikle

fark edilecek düzeydedir. Domuzlarda akciğer ödemi dikkati çeker. Lenf bezlerinde, dalakta ve böbrekte peteşiyel kanamalara rastlanır. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla komplikasyon sonucu kataral veya hemorajik gastroenteritisler görülür. Sığırlar başta olmak üzere diğer hayvan türlerinde lokal kaşıntılar nedeni ile kanamalar dikkati çeker. Ayrıca nonprulent bir meningoensefalitis ve ganglioneuritis vardır.

Klinik Bulgular

Hastalığın inkubasyon süresi 2-8 gün arasında değişmekle birlikte bazen 5 haftaya kadar uzayabilir. Bu sürenin ve klinik semptomların hayvan türlerine göre değişiklik göstermesinin yanında aynı yaş grubundaki hayvanlarda da farklı klinik tablolar oluşmaktadır. Genç domuz yavruları özellikle duyarlıdır. Enfeksiyonu izleyen 24-48 saat içinde herhangi bir klinik semptom görülmeyebilir. Uzun seyir durumunda 41°C'ye kadar çıkan bir ateş, anoreksi, kusma, ishal ve hızla zayıflama görülür. 4-5 haftalık domuz yavrularında merkezi sinir sistemi bozuklukları vardır. Ayrıca; depresyon, hareket bozuklukları, kolon krampları ve dengesizlik görülür. Boğaz ve yutak felcini takiben hayvanlar 4-6 gün içinde ölürlür. Yeni doğan domuz yavrularında mortalite %100'dür. Yaş ilerledikçe klinik semptomlar hafifler. Yetişkin domuzlarda enfeksiyon daha çok subklinik seyirlidir. Gebe domuzlarda gebeliğin erken dönemlerinde abortus, ileri dönemlerinde ise mumifikasyon ile karakterize ölüm olayları görülür.

Sığırlarda 3-6 günlük bir inkubasyon süresinden sonra hastalık her zaman olmamakla birlikte ateş yükselmesi ile başlar, daha sonra hemen düşme gösterir ve ölümden kısa bir süre önce normal düzeye gelir. Nabız artar ve yem yeme azalar. Boğaz ve çiğneme kaslarında kramp benzeri hareketler gözlenir. Hayvanlarda şiddetli huzursuzluk tablosu başlar. Vulva ve anüste şiddetli kaşıntı vardır. Bu edenle hayvanlar köpek vaziyetinde otururlar. Bu oturuş hayvanlar için klinik tanıda tipiktir. Ayrıca diş gıcırdatması ve kemirme olayları gözlenir. Kuyruk devamlı hareket halindedir. Daha sonra yutak felci şekillenir ve 48 saat içinde ölüm meydana gelir.

Keçilerde ateş yükselmesi ve yem yemede geriye gidişin yanında, kuvvetli bir kaşınma ve huzursuzluk oluşur. Bunlarda dişlerini gıcırdatırlar. Anüs üzerine oturup yere sürme hareketi yaparlar. Hastalığın sonuna doğru yutak felci oluşur ve ölüm meydana gelir. Koyulularda da benzer semptomlara ilaveten kas titremeleri gözlenir. Kedi ve köpeklerde önceleri yorgunluk ve iştahsızlık görülür. Hemen arkasın kaşınmalar başlar ve yutak felci oluşur. Salya akar, pupilla büyür. Kısa zamanda ölüm meydana gelir. Yalancı kuduzda prognoz elverişsizdir. Etobur kürk hayvanları yalancı kuduza karşı çok duyarlıdır. Tilkilerde kaşıntı klinik olarak çok belirgindir ve hastalık kolayca tanınabilir. Vizonlarda da tilkilerdeki gibi seyreder.

Teşhis

Klinik tablo ve epizootolojik gelişim teşhise yardımcı olur. Ancak, kesin teşhis etken izolasyonu, ve serolojik kontrollerle mümkündür. Etken izolasyonu için önceleri tavşan deneyleri uygulanmıştır. Bugün ise virus izolasyonu domuz böbrek ve tavuk embriyosu fibroblast hücrelerine, beyin, akciğer, tonsilla, dalak ve böbrek numunelerinden hazırlanan

inokulasyonlarla yapılmaktadır. Bunun yanında doku kesitlerinde immunfloresan testi ile virus antijeni tespit edilebilir. Serolojik kontrol amacı ile ise nötralizasyon ve agar jel presipitasyon testleri kullanılmaktadır. Ayırıcı teşhiste, domuzlarda teschen hastalığı, domuz vebası, E. coli enterotoksemileri, pastörelloz, transmissible gastroenteritis, abort olaylarında brucella ve bütün hayvan türlerinde kuduz, tetanos ve intoksikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Hastalığı geçiren hayvanlarda humoral ve celluler immunité şeklinde kompleks bir bağışıklık oluşur. Enfeksiyonun seyri sırasında 2 hafta içinde nötralizan antikorlar meydana gelir. Yüksek titreli nötralizan antikorlar yaklaşık 18 ay süresince kan serumunda tespit edilir. Maternal antikorlar kolostrum ile yeni doğanlara nakledilir. Nakledilen bu maternal antikorlar 2 ay kadar etkilidir. Celluler immunité humoral immüniteden daha erken gelişir. Diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi yalancı kuduzda da terapötik önlemler mümkün değildir. Ratlarla etkili mücadele yapılmalıdır. Serolojik olarak popülasyon kontrollerine ve pozitiflerin izolasyonuna önem verilmelidir. Domuz popülasyonunun yoğun olduğu ülkelerde canlı modifiye virüslerden hazırlan aşılar kullanılmaktadır. Gebe domuzlar abort ihtimaline karşı aşılanmazlar.

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

15. *Adenoviridae*

Adenoviridae ailesinin genel özellikleri

Adenos=salgısal bez anlamına gelmektedir. Adenoviruslar zarfsız, kübik simetrik ve yaklaşık 70-90 nm çaplı bir viriona sahiptir. Kübik simetrik yapının birleşim köşelerinden çıkan pepton iplikçikleri adenoviruslara tipik bir morfoloji kazandırır. Uç kısmı tokmak benzeri yapıda olan penton iplikçiklerinin uzunluğu 9-77 nm arasında değişebilir. Bu iplikçikler virus partikülünün konak hücreye tutunmasına aracılık eder. Ayrıca virusa hemagglütinasyon özelliği kazandırır. Viral genom linear çift iplikçikler DNA karakterindedir. Virus çoğalması konak hücrenin çekirdeğinde gerçekleşir ve intranükleer inklüzyon cisimciği oluşmasına yol açar. Bazı adenovirus türleri immunosupresyon ve tümör oluşumuyla ilişkilendirilmiştir. Adenoviruslar çevre şartlarına kısmen dayanıklı olsada genel dezenfektanlarla kolaylıkla inaktive olur. Adenoviruslar genellikle enterik ve solunum sistemi enfeksiyonlarına yol açarlar. *Adenoviridae* ailesinin (1) *Mastadenovirus*, (2) *Aviadenovirus*, (3) *Atadenovirus* ve (4) *Siadenovirus* olmak üzere dört genusu vardır.

KÖPEKLERİN ENFEKSİYÖZ KARACİĞER YANGISI (Hepatitis Contagiosa Canis = HCC)

Köpeklerin enfeksiyöz karaciğer yangısı (Hepatitis contagiosa canis) köpek ve diğer et oburların çok bulaşıcı ve sistemik bir viral hastalığıdır. Akut, ateşli ve jeneralize bir tabloyla karakterize olan hastalık öncelikle karaciğer, solunum ve sindirim sistemi ve merkezi sinir sisteminde kendini gösterir. Hastalık bütün dünyada yaygındır. Özellikle köpeklerde sık görülür.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Adenoviridae* ailesinin *Mastadenovirus* genusu içinde yer alır ve canine adenovirus-1 (CAV-1) olarak isimlendirilir. CAV-1 kübik simetrik yapıda ve zarfsız bir DNA virusudur. Canine adenovirus-1 ve canine adenovirus-2 birbirine antijenik olarak yakındır. Virus suşlarının virulensleri farklı ve organ affiniteleri değişiktir. Virus yağ eriticilerine ve çevre şartlarına dayanıklıdır. Virus 37°C'de yaklaşık 1 ay enfeksiyözitesini korur. 56°C'de inaktive olan virus % 0.2'lik formol ile 24 saatte tamamen inaktive edilir. En iyi dezenfektan % 5'lik kireç kaynağıdır. Virusun 4°C'de tavuk eritrositlerini hemagglütine etme özelliği vardır. En duyarlı konakçı sistemleri hücre kültürleridir. Virus köpek, domuz ve gelincik böbrek hücre kültürlerinde yuvarlaklaşma ve üzüm salkımı benzeri oluşumlarla karakterize bir CPE meydana getirerek ürer.

Epidemiyoloji

Bütün karnivorlar enfeksiyon spektrumu içindedir. Hastalık çok bulaşıcıdır. Virus

gerek klinik olarak hasta olanlarda ve gerekse subklinik enfekte hayvanlarda bütün sekret, ekskretlerle ve öncelikle gaita ve idrarla saçılır. İdrar yaklaşık olarak enfeksiyondan 4 hafta sonrasına kadar virus kapsar. Enfeksiyon ya enfekte hayvanlarla direkt temas yoluyla ya da enfekte aletlerle indirekt olarak meydana gelir. Virus organizmaya genellikle ağız yolu ile girmektedir. Ender olarak aerojen yolla virus nakli olmaktadır. Her yaşta bulunan köpekler hastalığa duyarlı olmakla birlikte çoğunlukla 8 haftalıkla 1 yaş arasındaki hayvanlar daha çok hastalanmaktadır. İki yaşın üzerindekielerde ise subklinik enfeksiyon şekli sık görülür. Klinik olarak sağlıklı görünümlü hayvanlar virus rezervuarı olabilirler ve bu hayvanlar enfeksiyondan sonraki 6. aya kadar idrar ve gaita ile virusu saçabilirler.

Patogenez ve Patoloji

Oronazal yolla organizmaya giren virus öncelikle boğaz bölgesi ve ince bağırsak lenf düğümlerinde çoğalır. Virus kan dolaşımı yoluyla başlıca hedefleri olan karaciğer, böbrekler, dalak ve akciğerlere ulaşır. Merkezi sinir sistemine de ulaşabilir. Özellikle virus reticuloendotelial sisteme ve damar endoteline affinite gösterir. Buralarda permeabilite artar ve dolaşım bozuklukları görülür (perivascular hemorajiler). Deneysel enfeksiyonlardan 24 saat sonra virus kanda, dalakta, böbreklerde ve idrarda saptanabilir. Daha sonra karaciğerde görülür. Hastalığın akut viremi devresinde, çeşitli organlarda farklı değişiklikler kendini gösterir. En fazla virus bulunan yerlerden biri karaciğerdir ve virus üremesine bağlı olarak nekroz odakları görülür. Enfeksiyondan sonraki 3. ve 4. günlerde karaciğerin kupfer hücrelerinde, reticuler ve endotel hücrelerde de inklüzyon cisimcikleri tespit edilir. Ayrıca böbrek glomeruluslarında, nefronların alt kısımlarında, akciğer alveolar kapillar duvarlarında, lenf yumrulunda, dalakta ve küçük venalarda virus bulunur. Virusun çoğalmasına bağlı olarak gözün retikulum hücrelerinde, damar endotelinde ve korneada değişiklikler meydana gelir. Patolojik-anatomik olarak subcutan ödem vardır. Karın boşluğunda kanlı bir eksüdat bulunur. Karaciğer mermer görüntüsünü alır ve büyür. Safra kesesi duvarı kalınlaşır, ödem ve peteşiyel kanamalar vardır. Ayrıca böbrek epitellerinde, beyin, damar endotellerinde, karaciğer paranziminde dejenerasyon hemoraji ve çok sayıda intranükleer inklüzyon cisimcikleri histopatolojik olarak saptanır. Doğal enfeksiyonun iyileşme döneminde ve attenüye virusla yapılan aşılama sonrasındaki 8-12. günlerde korneda ödem ve kronik böbrek lezyonları (glomerulonefritis) oluşabilir.

Klinik Bulgular

Hastalığın klinik tablosu belli-belirsiz bir ateşten ölüme kadar değişen bir seyir gösterir. CAV-1 köpeklerde akut karaciğer yangısı (hepatitis) yanında solunum ve göz bozuklukları, beyin dokusu ve böbrekte yangısal değişimlere neden olur. Klinik olarak 3 seyir şekli vardır;

1. **Perakut form:** Köpek yavruları 3-4 saat süren bir hastalık tablosunu takiben ya da hiçbir klinik belirti göstermeden aniden ölürlür.
2. **Akut form:** İnkübasyon süresi 4-9 gündür. Klinik olarak ateş, durgunluk, iştahsızlık, susuzluk hissi, konjunktivitis, seröz burun ve göz yaşı akıntısı, karın boşluğunda

şiddetli ağrı, kusma, kanlı ishal, ağız mukozasında kanamalar ve hiperemi gözlenir. Bazen baş, boyun ve göğüs altında derialtı ödem oluşabilir. Hastalığa löykopeni eşlik eder ve löykopeninin düzeyi hastalığın flideti ile bağlantılıdır. Merkezi sinir sistemi etkilenmemesine rağmen, hastalıktan şiddetli etkilenmiş köpeklerde ön beyin hasarından dolayı konvülsiyonlar görülür. Akut hastalık belirtilerinin kaybolmasından 7-10 gün sonra köpeklerin %25'inde oluşan iki taraflı korneal oposite genellikle kendiliğinden kaybolur.

3. Subklinik form: Aşılamaya bağlı olarak oluşan hafif olgulardır.

Teşhis

Çoğunlukla ani hastalık başlangıcı ve kanama tablosu köpeklerin enfeksiyöz karaciğer yangısını düşündürür. Klinik olarak köpeklerin enfeksiyöz karaciğer yangısının özellikle köpeklerin gençlik hastalığı ve diğer solunum sistemi hastalıklarından ayırt edilmesi oldukça güçtür. Hastalığın kesin teşhisi virus izolasyonu, immunofloresan yöntemi ile antijen tespiti ve karaciğerde intranükleer inklüzyon cisimcikleri saptanması ile yapılır. Karaciğer ve safra kesesinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri vardır. Gençlik hastalığında ise intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri oluşur. Ayrıca antikor tespitine başvurulabilir. Bu amaçla nötralizasyon testi kullanılır.

Korunma ve Kontrol

Komplementi bağlayan antikorlar enfeksiyondan sonraki 15-20. günde kanda oluşur. Komplementi bağlayan antikor titresi yeni enfeksiyona karşı korunma arasında oldukça yüksek bir ilişki vardır. Enfeksiyondan ölen hayvanlarda çoğunlukla antikor oluşmaz. Yeterli bir bağışıklık için nötralizan antikorların varlığının saptanması gerekir. Bağışık hayvanlar idrar ile virus saçabilirler. Antikorlar anneden yeni doğma yavrulara nakledilebilir. Maternal inimitenin kayboluşu nakledilen antikor miktarına bağlıdır ve genellikle 15. haftaya kadar etkilidir.

Hastalığın tedavisi semptomatik olarak dolaşım ve karaciğer fonksiyon bozukluklarını düzeltmeye yönelik olmalıdır. Aşılama en çok kullanılan korunma yöntemidir. Bunun için hücre kültürlerinde hazırlanmış atenüe ve inaktive virus aşıları kullanılır. Canlı aşılar daha üstündür. Köpeklerin enfeksiyöz karaciğer yangısı ve köpek gençlik hastalığına karflı aşılamanın birlikte karma aşı olarak uygulanması tavsiye edilir. Aşılama da attenüye virus aşıları kullanılır. HCC aşıları oldukça zararsızdır. Ender olarak da aşı uygulamalarından 1-2 hafta sonra korneada bulanmalar meydana gelebilir. Bunlar geçici olmasına rağmen; bazen devamlı kornea bulanmalar veya körlük meydana gelebilmektedir. Bunun yanında derin interstitiel keratitler, kornea ödemleri ve uveitislerin ardından sekonder glakomlar gözlenebilir. Aşılı köpekler aşı virusunu drarla birkaç gün dışarı çıkarırlar. Aşının koruyucu etkisi uzun sürelidir.

INFECTIOUS CANINE TRACHEOBRONCHITIS (Kennel Cough)

Köpeklerin enfeksiyöz trakeobronşitisi (=Kennel cough) çok bulaşıcı öksürükle seyreden bir üst solunum yolu hastalığıdır. Hastalık bütün dünyada yaygındır ve her yaştaki köpekte görülür.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Adenoviridae* ailesinin *Mastadenovirus* genusu içinde yer alır ve canine adenovirus-2 (CAV-2) olarak isimlendirilir. CAV-2 kübik simetrik yapıda ve zarfsız bir DNA virusudur. Virus ortalama 70-90 nm büyüklüktedir. Üremeleri hücre çekirdeğinde olur. Virus 4°C de tavuk eritrositlerini hemaglutine etme özelliğine sahiptir. En duyarlı konakçı sistemi hücre kültürleridir. Virus köpek, rakun, sarı sar ve gelincik böbrek hücre kültürlerinde yuvarlaklaşma ve üzüm salkımı benzeri oluşumlarla karakterize bir CPE meydana getirerek ürer. Virus üremesi esnasında intranükleer inklüzyon cisimcikleri oluşturur. Bugüne kadar bilinen bütün virus şuşlan solunum kanalından izole edilmiştir. Canine adenovirus-2 ve canine adenovirus-1 birbirine antijenik olarak yakındır. Köpeklerde HCC virusuna karşı oluşan antikorlar CAV-2 enfeksiyonunda koruyucu rol oynarlar.

Epidemiyoloji

Bulaşma direkt ve indirekt yolla olmaktadır. Hastalık köpek popülasyonunun yoğun olduğu yerlerde (hayvan hastaneleri ve köpek barınakları) duyarlı köpekler arasında hızlı bir şekilde yayılır. Deneysel çalışmalar sonunda temas yolu ile enfeksiyonun bulaştığı gözlenmiştir.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Virus üst solunum yollarından vücuda girer ve burada çoğalmaya başlar. Virusun üst solunum yollarına affinitesi vardır. 5-6 günlük inkubasyon periyodu sonrası virus solunum kanalında değişiklikler, akciğerlerde ödem, atalektazi ve lenf bezlerinde kanamalara neden olur. Ayrıca idrar kesesinde hemorajiler görülebilir.

Klinik tablo oluşturmayan hafif seyir şekilleri sık görülür. Ağır hastalık seyrinde ilk semptom 1-3 gün devam eden ateş ve 6-7 gün süren kuru bir öksürüktür. Bu dönemde sekonder enfeksiyonlarla komplikasyonlar neticesinde ölümle son bulan pnemoniler oluşabilir. Diğer klinik belirtiler ise; depresyon, anoreksi, dispne, kas titremeleri ve bazı köpeklerde mukopurulent karakterli burun akıntısıdır. Bazen kusma görülür. Sütten yeni kesilen hayvanlarda yüksek ateş, ödem, kusma, ishal ve gözde geçici opasite oluşabilir. Mortalite % 10-15 arasındadır. Stres, hava akımı, sıcaklık, nem ve yetersiz beslenme hastalığa karşı duyarlılığı ve hastalığın şiddetini artırır.

Teşhis

Köpeklerde aniden gelişen karakteristik öksürük trakeobronflitisi düşündürmelidir. İlk bir hafta devam eden bu öksürüğün şiddeti azalabilir ya da uzun süre kalıcı olabilir. Bu bulgular teşhise yardımcı olursa da kesin teşhis ancak etken izolasyonu ya da antikor tespiti ile yapılır. Virus izolasyonu amacıyla köpek orijinli hücre kültürleri kullanılır. Alınan çift serum numunelerinde nötralizasyon ve hemaglutinasyon inhibisyon testleri kullanılarak antikor tespitine gidilir.

Korunma ve Kontrol

Hastalık çok bulaşıcı olduğundan hasta olan köpekler ayrı bir bölüme alınmalıdır. Uygun bakım ve besleme, hijyen, olumsuz çevre koşullarının düzeltilmesi hasta köpeklerin iyileşmesini hızlandırır. Sekonder bakteriyel etkenlere karşı kullanılacak antibiyotik kullanılmalıdır. Korunma amacıyla köpekler canine adenovirus-2, distemper ve parainfluenza virusa karşı hazırlanan attenüye aşılarda aşılanmalıdır. Piyasada distemper ile birlikte kombine aşılı mevcuttur. Her yıl aşılama tekrar edilmelidir.

SIĞIRLARIN ADENOVİRUS ENFEKSİYONU

Siğirlerin solunum sisteminde görülen akut bir enfeksiyondur. Genellikle enzootik bronchopneumonilere neden olurlar ve bunun sonucunda hayvanlarda ağırlık kaybı, verim azalması ve gelişim bozuklukları nedeniyle ekonomik kayıplara yol açarlar. Siğir adenovirusları aynı zamanda sindirim kanalında da bulunurlar. Adenoviruslar genç hayvanlarda daha sık enfeksiyona neden olur.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Siğir adenovirusları *Adenoviridae* ailesinin *Mastadenovirus* genusu içerisinde yer alır. Çift iplikçikli DNA kapsarlar ve zarfsızdırlar. Adenoviruslar 70-90 nm çapında ve kübik simetri gösteren bir kapsite sahiptirler. 10 serotipi mevcuttur. Siğir adenovirusları 2 alt grupta toplanmaktadır. Birinci alt grupta siğir adenovirus tip 1-3, 9 ve 10; ikinci alt grupta ise siğir adenovirus tip 4-8 yer alır. Hücre kültürlerinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri oluşturarak ve CPE yaparak ürerler. Virus hemaglutinasyon özelliğine sahiptir ve insan 0 kan grubu ve kobay eritrositlerini hemaglutine etmektedir.

Hayvandan hayvana bulaşma direkt temas veya indirekt olarak enfekte yem ve içme sularıyla olur. Virus dışkı, burun akıntısı ve göz akıntısı ile saçılır. Hastalığın oluşmasında sekonder enfeksiyonlar gibi direnç azaltıcı faktörlerin büyük önemi vardır. Subklinik enfekte hayvanların sürüye katılmalarıyla enfeksiyon kolayca yayılabilir. Klinik olarak enfeksiyon kış aylarında yaz aylarına oranla daha çok görülür.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Virus oral ve nazofaringeal yollarla organizmaya girer. Danalarda yapılan deneysel enfeksiyonlarda, enfeksiyonu izleyen 10- 21. günler arasında virus göz akıntısı, burun akıntısı ve gaita ile saçılır. Ölümün çok seyrek görülmesi nedeniyle patolojik-anatomik değişiklikler çoğunlukla kronik ve ağır durumlarda araştırılmıştır. Çeşitli adenovirus tipleriyle yapılan deneysel enfeksiyonlarda akciğerlerde purulent veya fibrinöz değişiklikler, fibrinöz pleuritis ve pericarditis saptanmıştır. Ayrıca lokal nekrozlar ve bronş epitellerinde çözümler dikkati çekmiştir.

Hastalık çoğunlukla subklinik olarak seyreder. Semptomları ve hastalığın seyir şekli hayvandan hayvana farklılık gösterir. Bu durum hayvanların yaşına ve sekonder etkilere bağlıdır. Hastalığın seyri iki fazlıdır. (1). Akut faz sırasında virusa bağlı değişiklikler farklı serotiplerde herhangi bir ayrıcalık göstermez ve yaklaşık 1 haftalık inkübasyon periyodundan sonra 40-41.5°C'ye yükselen ateş, burun akıntısı ve iştahsızlık görülür. Ayrıca ishal, öksürük ve solunum gücünü dikkati çeker. 1-2 gün içinde hayvanlar tekrar eski durumlarına dönebilirler. (2). Bu fazda genç hayvanlarda ağır kataral bir bronchopneumoni meydana gelir ve çoğunlukla kronikleşir. Hayvanların derisi mat bir renk alır. İştahsızlık ve inspiratorik solunum dikkati çeker. Ağrılı kuru bir öksürük görülür. Diyare oluşabilir. Bazen ölüm meydana gelir. Bu seyir şeklinde erken dönemlerde kurtulma şansı yüksektir.

Teşhis

Hastalığın tanısı direkt ve indirekt yöntemlerle yapılır. Teşhiste indirekt olarak serolojik metotlardan yararlanılır. Serumlarda nötralizasyon testi yardımı ile tip ayırımına gidilebilir. Çift serum numunesi arasında en az dört kat bir antikor yükselişi enfeksiyonun varlığını ortaya koyar. Duyarlı doku kültürlerinde burun akıntısı ve gaitadan yapılan etken izolasyonu ile direkt kesin tanıya gidilir. Enfeksiyondan sonraki yaklaşık 3. haftaya kadar hasta hayvanların burun akıntularından dana testis hücre kültürlerine yapılan inokulasyonlarda virusun izole edilme şansı yüksektir. Ayıncı teşhiste reoviruslar, PIV-3, IBR, pastorella ve streptokok enfeksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Gerek doğal gerekse deneysel enfeksiyonlardan sonra nötralizan, komplementi bağlayan ve presipitan antikorlar oluşur. Humoral immüitenin esasını nötralizan antikorlar oluşturur. Enfeksiyon sonrası en fazla 1 hafta içinde nötralizan antikorlar meydana gelir ve 3. haftada en yüksek titreye ulaşır. Bunlar yaklaşık 10 hafta kadar herhangi bir titre kaybı olmadan etkili olurlar. Komplementi bağlayan antikorlarla presipitan antikorlar bütün enfekte hayvanlarda meydana gelebilir. Maternal antikorlar kolostrum ile yavruya geçer ve yavruyu 10-16. hafta kadar koruyabilir.

Bütün mücadele önlemleri sığırlarda oluşan enzootik bronchopneumoniye yöneliktir. Adenovirus enfeksiyonları iyi huylu seyretse bile sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı

önlemler alınmalıdır. Bu tedbirler; (1). yetiştirme tekniği tedbirleri, (2). hijyen, bakım ve beslenme, (3). Dezenfeksiyon, (4). ilaçlarla ön korunma ve (5). immunoprofilaksidir. İmmunoprofilakside kombine aşılarından yararlanır. Aşılar genellikle sığır adenovirus tip 3-5, reovirus tip 1-3 ve PIV-3 kombinasyonu şeklindedir. Hayvanların ahıra girmeleri ve çıkmaları izleyen ilk 2 hafta içinde aşılama kontrendikedir.

KOYUN VE KEÇİLERİN ADENOVİRUS ENFEKSİYONU

Koyunların adenovirusları sağlıklı görünüşlü koyunlarla pneumoenteritis klinik semptomları gösteren hayvanlardan izole edilmiştir. Bugüne kadar koyunların 7 adenovirus serotipi bildirilmiştir. Yapılan serolojik çalışmalarda, koyun adenoviruslarının birçok ülkede yaygın olduğu gösterilmiştir. Hastalık genellikle kuzularda veya genç yaştaki koyunlarda şiddetli olmaktadır. Özellikle bir yaştan altındaki koyunlarda serotiplere göre % 20-70 arasında farklılık gösterir. Kolostomdaki antikorların çok yüksek oluşu nedeniyle virus izolasyonu oldukça zordur ve genellikle izolasyonlar gaita ve üst solunum yolu akıntısından gerçekleştirilmiştir. Yapılan deneysel enfeksiyonlarda subklinik enfekte hayvanların en az 80 gün süre ile virus çıkardıkları tespit edilmiştir. Bu subklinik enfekte hayvanlar sürü içinde hastalığın devamında çok önemli rol oynamaktadır. Koyun adenoviruslarının neden olduğu pneumonie olaylarında *Pastorella hemolitica* izole edilmiştir. Koyunların adenovirusları özellikle genç hayvanlarda pneumonie, anoreksi, aksırık, seröz veya mukoz karakterde burun akıntısı, bazen diyare gibi klinik tablolara neden olmaktadır. Patolojik olarak bronşial ve mediastinal lenf bezlerinde genişleme, proliferatif karakterde bir bronchiolitis dikkati çeker. Koyun adenoviruslarının teşhisinde serolojik yöntemlerle antikor tespiti büyük önem taşır. Bu amaçla nötralizasyon testi kullanılır. Bazı ülkelerde monovalan veya bivalan aşılarla profilaksi sağlanmaktadır. Keçilerin adenoviruslarının ise 2 serotipi vardır. Koyunların adenovirus enfeksiyonu kadar keçi adenovirusları etkili olmazlar daha çok subklinik bir enfeksiyona neden olurlar.

ATLARIN ADENOVİRUS ENFEKSİYONU

Adenovirus enfeksiyonları atlarda genellikle asemptomatik veya hafif üst solunum yolu hastalığı halinde görülür. Atlarda adenovirus enfeksiyonları solunum sistemi hastalığı olarak kabul edilmesine rağmen sindirim sisteminde de bazı bozukluklar oluşturur.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Atların adenovirusları *Adenoviridae* ailesinin *Mastadenovirus* genusu içerisinde yer alır. Çift iplikçikli DNA kapsarlar ve zarfsızdırlar. Adenoviruslar 70-90 nm çapında ve kübik simetri gösteren bir kapsite sahiptirler. 2 serotipi mevcuttur. Hemaglutinasyon özelliğine sahiptir. İnsan O grubu eritrositlerini hemaglutine eder. Etken yalnızca fetal at böbrek ve testis hücre kültürlerinde CPE oluşturarak ürer. Onkojenik bir virustur. Enfeksiyon spektrumunda yalnızca equidaeeler bulunur. Hastalık genelde çok genç taylarda,

özellikle ilk 10-45 günlerde görülmektedir. Direkt ve indirekt bulaşma sözkonusudur. Damlacık enfeksiyonu bulaşmada önemli rol oynar.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Virus oral ve nazofaringeal yollarla organizmaya girer. Patolojik-anatomik olarak atelaktazi ve bronşial duvarlarda kalınlaşmalar ile karakterize akciğer bozuklukları görülür. Bronşlarda şiddetli bir eksudasyon vardır. Değişiklikler sindirim sisteminde de dikkati çeker. Özellikle barsak kanalı mukozaları hiperemiktir ve peteşiyel kanamalar vardır. Histopatolojik olarak bütün solunum kanalı epitel hücrelerinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri bulunur.

Çoğunlukla enfeksiyon subklinikdir. Lenfopeni, kuru bir öksürük, iştahsızlık ve ateş karakteristik semptomlardır. Morbidite düşük, mortalite %100'dür. Adenoviruslar, atlarda solunum sisteminde hastalık yaparlar. Hastalık ateş, farengitis, adeno-farengo-konjunktivitis, bronchitis, bronkopeni, dispne ve kuru bir öksürükle kendini gösterir. Bazen keratokonjunktivitis görülür. Hastalık ilerledikçe atlar iştahsızlaşır ve hızla kondisyon kaybederler. Hasta tayların %30'unda ağız mukozasında yüzeysel erozyonlar görülür. Ayrıca ishal olguları dikkati çeker. Belirgin semptomlarından biri de lenfopenidir. Lenfosit sayısı taylarda lenfosit $700/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde prognoz daima kötüdür. Bazı arap taylarında B ve T hücrelerinin yokluğu immun yetersizliğe neden olarak hastalığın ağır seyretmesine yol açmaktadır.

Teşhis

Direkt olarak tay böbrek hücre kültürlerinde etken izolasyonu ve epitel hücrelerinde inklüzyon cisimciği tespiti ya da indirekt olarak nötraüzasyon ve hemaglutinasyon inhibisyon testleri ile antikor tespitine gidilir. Ağır hastalık tablosu gösteren ve ölümlü sonuçlanan olaylarda taylarda antikor oluşmaz. Moleküler yöntemler (PCR) de tanı için kullanılmaktadır. Subklinik olgularda indirekt teşhis en çok kullanılan yöntemdir.

Korunma ve Kontrol

Profilaktik tedbirler alınmalıdır. Bu amaçla; (1). yetiştirme tekniği tedbirleri, (2). hijyen, bakım ve beslenme, (3). Dezenfeksiyon, (4). ilaçlarla ön korunma ve (5). immunoprofilaksidir.

16. *Parvoviridae*

Parvoviridae ailesinin genel özellikleri

Parvus= küçük anlamına gelmektedir. Zarfsız, küresel bir görünüme sahip olan parvovirus virionları kübik simetridir ve yaklaşık 20-25 nm çapa sahiptir. Viral genom tek iplikçikli linear DNA yapısındadır ve bilinen en küçük viral genomlardan birisidir (~5kb). ssDNA genellikle negatif anlamı olmasına karşın bazı virus türlerinde virionlar (-) veya (+) anlamı iplikçikleri içerebilir. Genomun her iki ucunda saç tokası benzeri kıvrımlar bulunur. *Parvoviridae* içerisinde 2 alt aile vardır. *Densovirinae* alt ailesindeki viruslar insektlerde enfeksiyon oluştururken; insan ve hayvanları enfekte eden parvoviruslar *Parvovirinae* alt ailesinde toplanmıştır. *Dependovirus* genusunda bulunan adeno-associated viruslar defektif viruslardır ve çoğalmak için bir adenovirusun varlığına ihtiyaç duyarlar. Parvoviruslar konak hücrenin çekirdeğinde çoğalır ve hücrenin DNA replikasyon mekanizmasına bağımlılık gösterir. Özellikle hücresel DNA polimeraz II enzimi virus çoğalması için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle konak hücrenin mitoz siklusunun S fazında olmasına ihtiyaç duyarlar. Parvoviruslar çevre şartlarına oldukça dayanıklıdır. Yüksek sıcaklık, asit ile alkali pH değerleri ve birçok dezenfektana dirençlidirler. Birçok parvovirus türü hemagglütinasyon özelliğine sahiptir.

KEDİLERİN GENÇLİK HASTALIĞI (Feline Panleukopenia= Feline Distemper)

Kedilerin gençlik hastalığı (feline panleukopenia= feline distemper) çok bulaşıcı, akut seyirli ve ölümlere neden olan bir hastalık olup, kedilerde ve diğer kedigillerde aniden ortaya çıkan ateş, diyare, kusma, dehidrasyon ve şiddetli leukopeni ile karakterizedir. Virusun plasentayı geçmesi sonucunda ağır fötopatiler şekillenir. Aşılammamış hayvanlarda ölüm oranı %80-90 arasındadır. Hastalık bütün dünyada yaygın olarak görülmektedir.

Etiyoloji

Kedilerin gençlik hastalığı virusu *Parvoviridae* ailesinde yer alan kübik simetrik yapıda ve zarfsız bir DNA virusudur. *Parvoviridae* ailesinin *Parvovirus* genusu içerisinde yer alır. Virus çevre şartlarına son derece dayanıklıdır. Dezenfektanlara oldukça dirençlidir. -60°C'de enfeksiyözitesini yıllarca korur. Oda ısısında enfeksiyözitesi en az bir yıl devam eder. Aynı zamanda pH 3'de inaktive olmaz. Enfekte yerlerde virus uzun süre kalır. Etkenin üretilmesi kedi hücre kültürlerinde mümkündür. Virus çoğalma sırasında CPE yaparak ürer ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri oluşturur. Kedi gençlik hastalığı virusu köpeklerin parvovirusu ile antijenik yakınlık gösterir.

Epidemiyoloji

Hastalık etkeni enfekte kedilerden direkt temas ya da indirekt olarak bulaşık yem, barmak ve kullanılan ihtiyaç malzemeleri ile duyarlı kedilere taşınır. Virus dışkı, salya, idrar ve kusmuk ile çevreye saçılır. İyileşen ve klinik belirti göstermeyen kediler birkaç ay süreyle enfeksiyon kaynağı olabilir. Böylece kedi popülasyonunda enfeksiyon zinciri devam eder. Uzun süre virus saçan ve klinik tablo gösteren kediler virus rezervuarıdır. Çoğunlukla genç kediler hastalanmak la birlikte, her yaştaki kediler hastalığa yakalanabilirler. Mortalite ve morbidite hastalığın çıkış şiddetine bağlı olarak farklılık gösterir.

Patogenez ve Patoloji

Virusun giriş yeri solunum ve sindirim kanalıdır. Panleukopeni virusunun hücrelere olan yüksek duyarlılığı nedeniyle hücreler mitoz dönemde etkilenirler. İntranasal veya oral enfeksiyondan sonra virus çoğalması 7. günden itibaren kanda tespit edilebilir. Enfeksiyondan sonraki 24. saatte virus timus, kalp, mezenterial lenf bezleri, böbrekler, ince barsak ve cerebellumdan izole edilebilir. Pratik olarak enfeksiyonu takip eden 2. günden sonra bütün organlarda virus bulunmaktadır. Kan damarlarının çeperlerinde kuvvetli bir virus çoğalması meydana gelir. Enfeksiyondan sonraki 7-8 günlerden itibaren nötralizan antikolar görülmesi ile birlikte virus organların çoğunda kaybolur. Virusun lenfatik hücrelere kuvvetli affinitesi nedeniyle bozukluklar daha çok kemik iliği, lenf dokusu ve ince bağırsak epitellerinde ve özellikle genç hayvanlarda serebellum ve retinada gözlenir. Gebe kedilerde virus plasentaya geçerek fötusta enfeksiyonlara neden olur. Fötus enfeksiyonları, cerebellar hipoplazi, abortlar ve ölü doğumlar şeklinde kendini gösterir. Patolojik anatomik değişiklikler fazla tipik değildir. Çoğunlukla seröz ve mukoz epitellerde hiperemi ve peteşiyel kanamalar görülür. Genç kedilerde genelde timus atrofileri ve cerebellar hipoplaziler gözlenir. Histolojik değişiklikler lenforetiküler sistemde barsak ve kemik iliği hücrelerinde görülür. İleum ve jejunum mukozalarında nekrozlara rastlanır.

Klinik Bulgular

Hastalığın inkübasyon süresi 2-10 gün arasında değişir. İnkübasyon süresinden sonra hayvanlarda yem yememe, durgunluk ve kusma görülür. Kusma zordur ve kediler kusma sırasında bağırılar. Enfeksiyondan sonraki 5-6. günlerde çok belirgin leukopeninin oluşur. Klinik belirtilerin şiddeti ve mortalite oluşumu ortaya çıkan leukopeninin şiddeti ile doğru orantılıdır. Ayrıca leukopeninin şiddeti prognoz hakkında fikir verir. Genellikle lökosit sayısı 500 hücre/mm^3 ün altına düştüğünde süratle ölüm meydana gelir. Perakut hastalık olgularında 24 saat içinde 40°C 'yi aşan ateş ve ölüm oluşur. Akut olgularda ateş, depresyon, kusma ve karın bölgesi muayenesinde ağrı vardır. Şiddetli kanlı ishal sonucu ölüm meydana gelebilir. Perinatal dönemde yavruların enfeksiyonuna bağlı olarak serebellar hipoplazi,

yürüme bozukluğu ve titreme meydana gelir. Hipoplazik olaylarda çoğunlukla kedi yavruları 2-3 haftalık olup, yürümeye başladıklarında dikkati çeker. Respiratorik komplikasyonlarda mukopurulent bir konjunktivitis ve rhinitis görülür.

Teşhis

Klinik belirtiler, hematolojik incelemeler (lökosit sayısınının 1000 in altına düşmesi) ve postmortem bulgular hastalığın tanısında karakteristiktir. Hematolojik incelemede löykopeni saptanması tanı için önemlidir. Kesin teşhis hemaglutinasyon testiyle virus antijenlerinin saptanması veya serolojik olarak antikor tespiti ile yapılır. Ayrıca; immunoşoresan yöntemi antijen tespiti için, ELISA ise antijen ve antikor tespiti için kullanılabilir. Etkenin; ya barsak, dalak ve beyin organ süspansiyonlarından kedi hücre kültürlerinde inokule edilerek izolasyonu gerçekleştirilir ya da hasta hayvanların lenf dokuları, dalak ve ince barsak epitellerinde immunoşoresan testi yardımı ile antijenik tespiti yapılabilir. Ayrıcı teşhiste; akut bakteriyel enfeksiyonlar, intoksikasyonlar ve toksoplazmoz göz önünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Enfeksiyonu geçiren kedilerde uzun süreli bir bağışıklık meydana gelir. Nötralizan antikorlar ilk olarak enfeksiyonu izleyen 7-8. günlerde oluşmaya başlar. 4 hafta sonra 1/1000 - 1/10.000 arasında bir titreye ulaşırlar. Humoral antikorlar kedilerin plasenta durumu nedeniyle kolostrum ile yeni doğanlara aktarılır. Maternal immunitenin büyük bir kısmı kolostrumla nakledilir. İntrauterin nakledilen antikor miktarı yaklaşık %1'dir. En etkili korunma yolu aşılama değildir. Aşılama inaktif ve attenüye virus ile hazırlanmış aşılardan yapılır. İlk aşılama doğumdan sonraki 6-12. haftada başlanmalı, 3-4 hafta aralıklarla yavru 15-20 haftalık yaşa ulaşınca kadar tekrarlanmalıdır. Her yıl aşı tekrarı tavsiye edilir. İnaktive aşılardan uygulanması tavsiye edilmektedir. Çünkü canlı aşılardan gebe kedilerde kullanılmaz. Canlı aşılardan ender olarak virus saçılmasına neden olabilirler veya inrauterin olarak embriyoyu etkileyerek ölüm ile abortlara yol açabilirler. Klinik olarak hasta hayvanlara öncelikle sıvı kaybı nedeniyle sıvı verilmesi ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi amacıyla antibiyotik uygulaması önerilir.

KÖPEKLERİN PARVOVİRUS ENFEKSİYONU (Canine Parvovirus Infection)

Köpeklerin parvovirus enfeksiyonu her yaşta köpekte görülebilen çok bulaşıcı, şiddetli ishal ve kusma ile karakterize viral bir hastalıktır. Köpeklerin kanlı ishal hastalığı adıyla da bilinmektedir. Hastalık bütün dünyada yaygın olarak görülür.

Etiyoloji

Hastalık etkeni olan canine parvovirus-2 (CPV-2) kübik simetrik ve zarfsız bir DNA

virusudur. *Parvoviridae* ailesinin *Parvovirus* genusu içerisinde yer alır. Virusun kedi gençlik hastalığı (panleukopeni) virusu ile antijenik yakınlığı vardır. Virus düşük ve yüksek pH derecelerine, yüksek sıcaklığa ve çevre şartlarına çok dayanıklıdır. Etken zarsız olması nedeniyle yağ eriticilerine karşı dayanıklıdır. Zarsız olmasına rağmen hemaglutinasyon özelliğine sahiptir. Dezenfektanlara oldukça dirençli olan virus çevre şartlarında birkaç ay süreyle canlılığını sürdürebilir. Virus; Felin Lung Kidney (FLK-3), MDCK, Vero ve Crandel Feline Kidney (CrFK) hücre kültürlerinde yuvarlak hücre dökülmesiyle karakterize intranükleer inklüzyon cisimcikli CPE oluşturur. Virusun üretilmesinde deneme hayvanı olarak köpek ve gelincikler kullanılır. Deneysel enfeksiyonlar doğal enfeksiyonlardan daha hafif seyreder.

Epidemiyoloji

Enfeksiyonun spektrumunda evcil ve vahşi et oburlar (köpek, kurt, çakal ve kedi) yer alır. Yalnız kedilerde enfeksiyon sublinik olarak seyreder. Virusun dış ortama karşı olan yüksek düzeydeki dayanıklılığı bulaşmayı kolaylaştırır. Virus enfekte köpeklerden direkt temas ya da indirekt olarak fekal/oral yolla yani bulaşık yem, barınak ve kullanılan araç-gereç vasıtasıyla taşınır. Feca/oral; yol hastalıklı hayvanın dışkısı ile bulaşmış maddelerden virusun ağız yoluyla alınmasıdır. İyileşen köpekler enfeksiyon kaynağıdır. Hasta sahipleri ayakkabılarına bulaşan dışkı içindeki virusu eve taşıyabilir ve bu şekilde taşınan virusa temas eden aşısız köpeğimiz hastalığa çok rahatlıkla yakalanabilir.

Patogenez ve Patoloji

Virusun oral yolla alınmasından sonra, virus önce tonsilla ve bölgesel lenf bezlerine yerleşir. Buradan bölünme kabiliyeti fazla olan hücrelere geçer. Enfeksiyondan 2-5 gün sonra meydana gelen viremiyi takiben virus bütün lenfatik dokulara ve ince barsak hücrelerine ulaşır. Virusun barsak epitellerinde replikasyonu sonucu kript hücrelerinde dejenerasyon oluşur. Virus; jejunum, ileum ve kolona kadar yayılır. Genç hayvanların kalp kası hücrelerinde virus tespit edilebilir.

Patolojik-anatomik olarak; generalize formda, beyin, akciğer, kalp, böbrek ve ince barsaktan virus izole edilmiş fakat otopsi bulgularına rastlanmamıştır. Enteritis formunda, duodenum ve jejunum mukozalarında tipik bulgular ve vulvada hemorajiler vardır. Barsak içeriği sarı ve yer yer kanla karışıktır. Barsak duvarlarında erozyon, kalınlaşma ve nekrozlar vardır. Midede şeffaf ve yapışkan bir mukus bulunur. Myocarditis formunda ise nonsuppuratif myocarditis ve myocarda fokal fibrozis vardır.

Histopatolojik olarak; kemik iliği, barsak yüzeyleri ve lenf dokularında nekrozlar vardır. Hücrelerde intranükleer inklüzyon cisimcikleri tespit edilir. Propria mukozada lenfosit infiltrasyonu ve sinsityal dev hücre oluşumu gözlenir. Jeneralize enfeksiyonlarda iç organlarda hemoraji ve nekroz görülür. En önemli histopatolojik belirti kript hücrelerinin nekroze olmasıdır.

Klinik Bulgular

Hastalığın inkubasyon süresi 4-10 gündür. Hastalık perakut seyreden bir dehidrasyon, isteksizlik, kanlı çok sulu diyare ve kusma ile dikkati çeker. Karın bölgesinin ventral duvarı palpe edildiğinde ağrılıdır. Vücut ısısı özellikle köpek yavrularında 41°C'nin üzerine çıkabilir. Hastalığın 2-3. günlerinde bazı köpeklerde öksürük, bazılarında da korneal ödem gelişir. Jeneralize, enteritis ve myocarditis olmak üzere üç klinik formu mevcuttur.

1. **Jeneralize Formu:** doğumdan sonraki 2-12 gün arasında meydana gelir. Çoğunlukla hiç semptom göstermeden hayvan ölür. Bazen çok farklı semptomlar görülebilir. Bu dönemde kalp, karaciğer, böbrek beyin, ince barsak ve akciğerden virus izole edilebilir. Bu form çok nadir görülür.
2. **Enteritis Formu:** Bu formdaki en temel semptom giderek şiddetlenen ishaldir. Başlangıçta normal bir ishal gibi başlar ve virusun barsak mukozasında verdiği hasarla birlikte şiddetlenerek kanlı ishale döner. 4-20 aylık köpek yavrularında yaygın olarak görülür. Bu form sürekli kusma, anoreksi, kanlı diyare, hızlı dehidrasyon ile karakteristik semptomu olan lökopeni ile kendini gösterir. Çok yaygın görülen seyir şeklidir.
3. **Myocarditis Formu:** Yavru köpeklerde ani ölümlerle karakterizedir. Klinik belirti oluşturmadan akut olarak seyreder Hastalık gasfrintestinal enfeksiyon geçirenilerde kusma, dispnea ve genel zayıflama ile kendini gösterir. Hayatta kalan hayvanlarda cardiac souşes (kalpte uğuldama sesi) adı verilen uğuldama sesi duyulur. Günümüzde bu form nadir olarak görülmektedir.

Teşhis

Hastalığın teşhisinde histopatolojik bulguların yardımı olursa da kesin teşhis hasta hayvanların gaitalarından domuz eritrositleri ile yapılan hemaglutinasyon testi sonunda antijen tespiti ile konulabilir. Direkt teşhiste gaita başta olmak üzere, kusmuk, kalp, beyin, akciğer, karaciğer, böbrek ve barsak numunelerinden hücre kültürlerine inokulasyon yapılarak virüs izolasyonuna gidilir. Bugün için en çok kullanılan metot elektronmikroskopi yöntemi ile direkt virus tespitidir. İndirekt olarak serumdaki antikörlerin tespitinde ELISA, hemaglutinasyon inhibisyon, immunodifüzyon ve immun peroksidaz testleri kullanılır. Aşısız bir köpekte birkaç gündür gözlenen kusma ve ishal bu hastalık için önemli bir şüphe uyandırır. Hemogram testi ile kan elementlerinin durumu incelenir ve bu hastalıkta görülen lenfopeni ve anemi hemogram ile ortaya konulabilir. Son yıllarda dışkıda antijen tespiti için hızlı tanı kitleri de sıklıkla kullanılmaktadır. Ayırıcı teşhiste, köpek gençlik hastalığı ve hepatitis contagiosa canis gözönünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Hastalığı geçiren hayvanlarda uzun süreli bir bağışıklık oluşur. Parvovirus enfeksiyonlarında barsaklarda lokal immünite oluşur ve IgA lokal immuniteden sorumludurlar. Bunlar kopra antikörler adını alırlar. Yüksek kopra antikörler taşıyan köpeklerde prognoz elverişlidir. Lokal immünite sistemik immüniteden daha önemlidir.

Sistemik immunitede ilk on günde IgM etkindir. On gün sonunda IgG etkinliği başlar.

Sekonder etkenlere karşı antibiyotikler kullanılır. Ayrıca dehidrasyonu önlemek için intravenöz elektrolit sıvılar verilir. Virus ile bulaşık alanlar dezenfekte edilmeli ve hasta hayvanlar sağımlardan ayırt edilmelidir. Aşılama hastalığın kontrolünde çok önemlidir. Canlı veya ölü viruslardan hazırlanan aşularla mücadele yapılmaktadır. Aşılama öncesi yavru köpeklerdeki maternal antikör düzeyi dikkate alınmalıdır. Günümüzde; kuduz, leptospiroz, HCC, parvo veya distemper veya kuduz ile parvovirusların karma kombinasyonları şeklinde aşular uygulanmaktadır. İlk aşlamaya 6-8. haftada başlanmalı, 3-4 hafta aralıklarla yavru 15-20 haftalık yaşa ulaşınca kadar tekrarlanmalıdır. Her yıl aşı tekrarı önerilir.

VİZONLARIN ALEUTIAN HASTALIĞI (Aleutian Mink Disease)

Vizonların aleutian hastalığı kronik seyirli immun kompleks bir hastalık olup jeneralize plazmasitoz, viremi ve hypergamaglobunemi ile karakterizedir. Hastalık ölümle sonuçlanır ve vizon çiftliklerinde büyük ekonomik kayıplar oluşturur. Hastalık ilk kez ABD’de gözlemlenmiştir. Hastalık, vizon yetiştiriciliği yapılan bütün ülkelerde görülür.

Etiyoloji

Aleutian hastalığı virusu *Parvoviridae* ailesinin *Amdovirus* genusu içinde yer alan kübik simetrik yapıda ve zarfsız bir DNA virusudur. Hastalığın etkeni parvovirusların genel özelliklerine sahiptir. Etken virus kedi böbrek hücre kültürlerinde 37°C’de CPE oluşturmadan üreyebilir. Doku kültürlerindeki virus tespiti IF veya hayvan denemeleri ile olmaktadır. Deneme hayvanı olarak vizonların, yanında gelinciklerde kullanılmaktadır.

Epidemiyoloji

Enfeksiyon spektrumunda vizon, gelincik ve kokarcılar bulunmaktadır. Kronik enfekte vizonlar virusu idrar, gaita ve salya ile saçarlar. Virus nakli çoğunlukla direkt yolla olmaktadır. Vizon yetiştiriciliğinde hastalığın yayılışı kafesten kafese gözlenmiştir. Etkenin giriş yolu solunum ve sindirim kanalıdır. İndirekt olarak hayvan bakıcıları da hastalığı nakledebilmektedirler. Vertikal nakil önemlidir. Etken virus plasentayı geçerek fetüsü enfekte edebilir. İnrauterin enfekte vizonlarda hastalık postnatal enfekte olanlara oranla daha hafif seyreder. Kronik enfekte olup uzun süre virus saçabilen vizonlar virus rezervuarıdır.

Patogenez ve Patoloji

Virus organizmaya girdikten sonra süratle çoğalma meydana gelir ve yaklaşık 10 gün sonra dalakta, karaciğerde ve lenf bezlerinde yüksek titreli virus bulunur. Daha sonra organlardaki virus titresini yavaş yavaş düşmeye başlar ve enfeksiyonun ilk dönemlerinde hızlı bir virus çoğalması ile birlikte patolojik değişiklikler ve klinik belirtiler ortaya çıkar.

Öncelikle plazmasitoz ve hypergamaglobunemi şekillenir ve immunkomplex oluşur. Bunlar yangısal belirtileri doğururlar. İlk morfolojik değişiklikler enfeksiyondan 3-4 hafta sonra perivasküler ve interstitsiyel plazma hücreleri infiltrasyonu şeklinde belirir ve paranzim hücreleri ile damar duvarlarında dejenerasyonlar görülür.

Patolojik-anatomik olarak böbrekler büyür, sarı renk alır ve peteşiyel kanamalar görülür. Histolojik olarak böbreklerde, lenf bezlerinde ve kemik iliğinde plazma hücreleri infiltrasyonu karakteristiktir. Plazma hücreleri dejenerasyonu, serum globülin miktarı değişikliklere ile direkt ilişkilidir. Ağır seyir şekillerinde, glomerülofritler, arteritler ve safra kesesi girişinde proliferasyon görülür.

Klinik Bulgular

Deneysel enfeksiyonlarda inkubasyon süresi 3-4 haftadır. İlk semptomlar; zayıfama, iştahsızlık, fazla su içmedir. Gaitada kan bulunur ve gaita koyu kırmızı katran rengindedir. Bazı hayvanlarda burun mukozasında ve ağız boşluğunda kanamalar görülür. Bazen sinirsel semptomlarda gözlenir. Uzun süren hastalık döneminden sonra hayvanlar ölürlür. Deneysel çalışmalara göre hayvanlarda % 20 arasında iyileşme görülmektedir. Gebe vizonlarda enfeksiyon çoğunlukla yavrunun ölümü, mumifikasyonu ve resorpsiyonu veya abortla sonuçlanmaktadır. Kronik enfekte vizonlar çoğunlukla gebe kalamazlar. Enfekte annelerden doğan yavrular çoğunlukla herhangi bir spesifik değişiklik göstermeksizin yaşamlarının ilk iki haftası içinde ölürlür.

Teşhis

Klinik semptomlar ve patolojik değişiklikler ile histolojik bulgular genellikle kesin teşhise yardımcı olur. Canlı hayvanlarda hypergammaglobulinemi tespiti önemlidir. İyot aglutinasyon testi yardımı ile gamaglobülin yükselişi, albümin düşüşü ve total protein yükselişi saptanabilir. Gama globülin seviyesinin % 22 olması test sonucunun pozitif olduğunu gösterir. Ayırıcı teşhiste vizonların diğer kronik hastalıkları, tüberküloz, karaciğer ve böbrek yangıları göz önünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Yüksek antikor titresine elde edilmesine rağmen immun korunma meydana gelmez. Enfeksiyondan sonra kuvvetli bir hypergamaglobunemi oluşur. Bu antikorlar enfeksiyondan sonraki 9-10. günlerde meydana gelir ve süratle yükselirler. Alautian hastalığındaki antikor titresine daima diğer viral enfeksiyonlara nazaran yüksektir. Enfekte virus partikülü bu antikorlar ile nötralize olmaz. Kronik enfekte hayvanların serumu da enfeksiyözdür.

Hasta veya enfeksiyondan şüpheli hayvanlar yetiştirme periyodunun başlangıcında hemen ayırt edilmelidir. Bu amaçla sürüdeki bütün hayvanlar serolojik olarak kontrol edilmeli ve pozitif olanlar sürüden uzaklaştırılmalıdır. Bu yöntemle hastalanma olasılığı redükte edilir, fakat hastalık tamamen elimine edilmez. Koruyucu aşı sısı yoktur.

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

17. Poxviridae

Poxviridae ailesinin genel özellikleri

Poxviruslar kompleks simetrik ve zarflı viruslardır. Bazı virionlar çift zar tabakası içerirken, birçok zarfsız viriona da rastlanabilir. Poxvirus virionları genel olarak tuğla benzeri yapıya sahiptir ve yaklaşık ölçüleri 200x200x200 nm'dir. *Parapoxvirus* genusundaki viruslar ise mekik şeklinde (160x260 nm) bir morfolojiye sahiptirler. Viral genom çift iplikçikli linear DNA yapısında olup, 5' ve 3' uçlarında geri kıvrılarak kendi üzerine kovalent olarak bağlanmıştır. DNA virusu olmasına rağmen poxvirus çoğalması sitoplazmada "Virus Factories" veya "Viroplazma" olarak adlandırılan bölgelerde gerçekleşir. Çoğalma sırasında intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri ve morfolojik değişimlere neden olurlar. Virionlar zarfını plazma membranından alır ve tomurcuklanarak hücre dışına saçılır. Bazen konak hücre lizisi ile de saçılma olabilir, ancak bu durumda dış ortama zarfsız virionlar boşaltılmıştır. Bu virionların yeni hücreleri enfekte etme şansları zarflı olanlara kıyasla son derece sınırlıdır. *Poxviridae* ailesinde 2 alt aile bulunur. *Entemopoxvirinae* böcek viruslarını kapsar. İnsan ve hayvanların poxvirusları ise *Chordopoxvirinae* alt ailesindeki 9 genus içerisinde toplanmıştır. Poxviruslar genel olarak çevre şartlarına dayanıklıdır ve lezyon kabuklarında yıllarca enfektif kalabilirler.

İNEK ÇİÇEĞİ (Cowpox)

İnek çiçeği (cowpox) hayvanların meme, testisler ve vücudun diğer bölgelerinde vezikülopapüllöz ekzantemlerle karakterize bir hastalıktır. Hastalık genellikle hafif seyirlidir ve ender olarak ağır genel bozukluklar, tümör oluşumu, dermatitis, mastitis ve ülseratif stomatitis ile komplikasyon yapabilir. Hastalık zoonotik karaktere sahiptir. İnek çiçeği virus enfeksiyonu Avrupa'da ve Rusya'nın komşu bölgelerinde enzootiktir.

Etiyoloji

Cowpox virus *Poxviridae* ailesinin *Orthopoxvirus* genusu içinde yer alan kompleks simetrik yapıda ve zarflı bir DNA virusudur. Bu genus içerisinde yer alan variola virus (smallpox) ve vaccinia virus ile inek çiçeği virusu yakın antijenik ilişki içindedir. Bu virus ile enfekte olan kişiler variola virusuna karşı bağışıklık kazanırlar. Virus hücre kültürlerinde CPE yaparak üremektedir. Vaccinia virusu ve inek çiçeği virusus hemaglutinasyon aktiviteleri ve biyolojik özellikleri bakımından birbirinden ayrılır.

Epidemiyoloji

İnek çiçeği genellikle endemik olarak meydana gelir. İnek çiçeği virusunun enfeksiyon oluşturduğu türler arasında sığır, insan, kedi, rat ve hayvanat bahçesi hayvanları bulunur. Virus rezervuarı kemirici hayvanlardır. Hastalık sağım sırasında temasla taşınmaktadır. Virus bir hayvandan diğerine süt sağım makineleri ve insanlar vasıtasıyla bulaşır. Tek vakalar yanında büyük hayvan sürülerinde toplu enfeksiyonlar da

rastlanabilir. Günümüzde cowpox virus enfeksiyonu evcil kedilerde daha şiddetli ve yaygın olarak görülmektedir. Virus kedilerden insanlara bulaşabilir.

Patogenez ve Patoloji

Giriş yeri olarak deri defektleri ve ayrıca solunum ile sindirim kanalı mukozaları düşünülmektedir. Enfeksiyondan 5-7 gün sonra gelişen dar sınırlı eritemler (Stadium eritematosum), proliferasyon ve subepidermal papul oluşumu (Stadium papillosum), berrak sıvı dolu veziküller (Stadium vesiculosum), daha sonra da fibrin ve nötrofil ile dolu nekroz odaklan veya çiçek odakları (Stadium pustulosum) meydana gelir. En sonunda bu lezyonlar kuruyarak kabuklaşır (Stadium crustosum). Histopatolojik değişiklikler; intrasitoplazmik sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri, vakuol oluşumu ile karakterize hücre dejenerasyonları, çekirdek zarı hiperkromazisi ve piknozdur.

Klinik Bulgular

Sığır çiçeğinin inkübasyon süresi 3-7 gündür. Hastalık hafif bir ateşle başlar. Meme ve memebaşı derisinde sınırlı kızarıklık ve ödemi takiben veziküller oluşur. Sonra veziküller yırtılarak püstüle dönüşür ve bu lezyonlar kuruyarak kabuklaşır. Lezyonlar genellikle 1 ay içinde iyileşir. Bazı durumlarda sekonder bakteriyel enfeksiyonlar sonucu iyileşme gecikir ve mastitis şekillenebilir. Vaccinia virus enfeksiyonlarında inkübasyon süresi inek çiçeği enfeksiyonuna nazaran daha kısadır. Hastalık hafif bir ateşle başlar. Olayların çoğunda ateş dikkati bile çekmez. Vaccinia virusuyla yapılan deneysel enfeksiyonlardan sonra ateşin 40°C yi geçtiği saptanmıştır. İnek çiçeği virusu ile oluşturulan deneysel enfeksiyonlarda ateş daha geç oluşur ve daha düşüktür. Ateş yükselmesiyle birlikte veya çok kısa bir süre sonra memede, meme başında, testislerde ve ender olarak da ağız mukozasında çiçek lezyonları oluşmaya başlar. Enfeksiyon daha çok memede lokalize olmuştur. Pustulöz ve vezikülöz dönemlerden sonra kabuklaşma (Stadium crustosum) meydana gelir. Klinik tablo bu dönemde son bulur. Kabukların yırtılmasıyla bazı olaylarda sekonder bakteriyel enfeksiyonlar sonucu apse ve yaralar meydana gelebilir. Bunlar oluşmadığı takdirde lokal çiçek lezyonlarında prognoz iyidir. Jeneralize olaylarda lezyonlar iç organlara, mukozalara ve deriye yayılmaktadır. Bunun yanı sıra mastitisler oluşabilir.

İnsanda eller ve yüzde lenfadenopati ve ateşe sebep olur. Enfeksiyon kedilerde daha şiddetli seyredir ve pneumonie oluşabilir. Baş, dudaklar ve ön extremitelerde lezyonlar görülür ve 6 ile 8 hafta içinde iyileşirler. Çitalarda pneumoni sonucu ölüm görülür.

Teşhis

Hastalığın teşhisi klinik, virolojik ve histopatolojik yöntemlerle yapılabilir. Hastalıkta prognoz iyidir. Histopatolojik olarak inklüzyon cisimciği aranır. Virus izolasyonu için embriyonlu yumurta ve hücre kültürleri kullanılabilir. Moleküler tanı için PCR ve serolojik tanı için HI ve IFA kullanılır. Ayrıca vezikül sıvısından direkt elektronmikroskopik teşhise gidilir. Klinik olarak diğer meme ve memebaflı hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Enfeksiyon soması nötralizan, presipitan ve hemaglutinasyonu inhibe eden antikorlar meydana gelir. Bu antikorlar kolostrumla yeni doğanlara aktanılır. Hastalık endemik olarak seyrettiğinden genellikle iyi prognozdan dolayı mücadele uygulanmaz. Yalnızca hijyenik önlemler alınmalı ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı antibiyotik uygulaması yapılmalıdır. Aşı uygulanması yoktur.

KOYUN-KEÇİ ÇİÇEĞİ (Sheeppox – Goatpox)

Koyun çiçeği (sheeppox) ve keçi çiçeği (goatpox) özellikle genç hayvanlarda yüksek mortaliteye neden olan bulaşıcı viral hastalıklardır. Her iki hastalık güneydoğu Avrupa, Afrika ve Asya ülkelerinde endemik olarak görülmektedir. Deri, yapağı, kuzu ve oğlak ölümleri nedeniyle ekonomik önemi olan hastalıklardır.

Etiyoloji

Her iki hastalığın da etkeni *Poxviridae* ailesinin *Capripoxvirus* genusu içinde yer alan kompleks simetrik yapıda ve zarflı bir DNA virusudur. Çiçek grubu viruslarının tipik özelliklerini göstermektedir. Koyun ve keçi çiçeği virusları ile sığırların lumpy skin disease (LSD) virusu antijenik ve fizikokimyasal olarak benzerlik gösterir. Bazı virus suşlarının her iki hayvan türünü de enfekte etme kabiliyetine sahip olduğu görülmüştür. Virus yağ çözücülere karşı duyarlıdır, karanlık ve serin yerlerde birkaç yıl enfeksiyözitesini koruyabilir. Direkt güneş ışınlarından kolaylıkla etkilenir. % 2'lik formol ve % 2'lik sodalı su en etkili dezenfektanlardandır. Virusun koyun ve keçi kaynaklı hücre kültürlerinde üretilmesi mümkündür. Üreme sırasında sitoliz ve intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleriyle karakterize bir CPE oluşturur. Virüsün embriyolu tavuk yumurtasına adaptasyonu için corioallantoik membranda devamlı pasajları gereklidir. Her suş embriyolu tavuk yumurtasına adapte edilemez. Corioallantoik membrana adapte koyun çiçeği suşları burada farklı büyüklükteproliferatif sarı renkli odaklar oluşturur. Hücre kültürlerinde veya korioallantoik membranda devamlı pasajlarla virulenste zayışama meydana gelir, fakat immünolojik özellikleri değişmez.

Epidemioloji

Enfeksiyona yalnızca koyun ve keçiler duyarlıdır. Bulaşma aerosol, direkt temas ya da mekanik vektör olan sinekler vasıtasıyla olmaktadır. Koyun-keçi çiçeği virusları solunan hava, salya, çiçek döküntüleri ve süt ile saçılır. Bunun dışında enfekte ahır ve otlaklar enfeksiyonun yayılmasında rol oynarlar. Buralarda virus 2-6 ay kadar enfeksiyözitesini korur. Hastalık çoğunlukla sonbahar ve kış mevsiminde görülür. Genç hayvanlar yaşlılara oranla daha duyarlıdır. Duyarlılık ırklara göre değişiklikler göstermektedir. Bazen farkına varmadan hastalık çıkan sürülerde uygulanan yapağı ve kıl kırkımı ile enfeksiyon sağlam

hayvanlara bulaşabilir. İşlenmiş enfekte deriler de hastalığın yayılmasında rol oynayabilir.

Patogenez ve Patoloji

Virusun alınmasından sonra viremi meydana gelir ve etken bütün vücuda yayılır. Ekzantemlerin ortaya çıkmasından önce bütün organlarda virus bulunur. Derideki değişikliklerin yanısıra diğer çiçek enfeksiyonlarında olduğu gibi tipik çiçek devreleri meydana gelir. Virus ayrıca solunum kanalında, akciğerlerde, özefagusta, bütün barsak kanalında ve lenf nodüllerinde bulunur. Patolojik-anatomik olarak derideki değişikliklerin yanında sindirim ve solunum kanalı mukozalarında yangılar görülür. Histolojik lezyonlar epitel hücrelerindeki hiperplazi ve nekrozis ile karakterizedir. Ayrıca enfekte hücrelerde intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleri gözlenir.

Klinik Bulgular

Koyun çiçeğinin inkübasyon süresi 4-8 gün, keçi çiçeğinin ise 5-14 gündür. Her iki hastalıkta benzer klinik belirtiler görülmesine karşın keçilerde klinik belirtiler daha hafif seyredir. Her yaştaki hayvanlar duyarlı olmakla birlikte kuzu ve oğlaklar daha fazla etkilenirler. Hastalıkta inkübasyon süresinden sonra ilk olarak ateş yükselmesi, göz kapaklarında ödem ve mukopurulent burun akıntısı gözlenir. Lezyonlar deride eritematoz değişikliklerle başlar ve konjesyon, ödem ve epitel hücrelerinin aşırı çoğalması sonucu vücudun her tarafında deride çiçek nodülleri oluşur. Ağız içinde oluşan lezyonlar dil ve diş etlerinde ülserlere neden olur. Nodüller; baş, boyun, meme ve kuyruk altı derisinde belirgin olarak görülür. Nodüller kabuklaşır ve kabuklaşma devresinin tamamlanmasından sonra kabuklar dökülür, yerlerinde yara izi kalır. Kabuk atlındaki epitellerin iyileşmesi birkaç haftayı alır. Şiddetli olgularda lezyonlar başta akciğerler olmak üzere bütün iç organlarda gelişebilir. Genellikle sekonder enfeksiyonlar sonucunda komplikasyonlara rastlanır. Kış aylarında enfeksiyon biraz daha uzayabilir. Mastitislere sık rastlanır. Genellikle kuzular yetişkinlere oranla daha ağır hastalanırlar. Hastalık yaklaşık 3-4 hafta kadar sürer. Bazı sürülerde hastalık hafif veya subklinik seyredebilir. Genç hayvanlarda mortalite %80'e ulaşırken yetişkinlerde %2-50 arasında değişebilir.

Hastalık farklı seyir şekilleri gösterir. Normal form (*variola ovina confluence*), hafif seyir şekli (*variola ovina exanthema*) ve ağır seyir (*variola ovina haemorrhagica-gangrenosa*) şeklindedir. Hastalığın prognozu seyir şekillerine bağlıdır. Çoğunlukla *variola ovina haemorrhagica-gangrenosa*da prognoz kötüdür.

Teşhis

Klinik belirtiler gözönünde tutularak epidemiyolojik gözlemlere ve histopatolojik olarak inklüzyon cisimciği ve elektromikroskopta çiçek partikülünün tespiti ile teşhis yapılabilmektedir. Virus izolasyonu için koyun ve keçilerin testis ve böbrek hücre kültürlerinden yararlanılmaktadır. Ayrıca teşhiste, ektima contagiosum ve mavi dil hastalığı gözönünde tutulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Koyun ve keçi çiçeği bildirim zorunlu hastalıklar listesindedir. Hastalığı geçiren hayvanlarda kuvvetli bir bağışıklık oluşur. Meydana gelen nötralizan antikorlar bağışıklıktan sommludurlar. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde enfekte sürüler karantinaya alınarak diğer hayvanlarla teması engellenmeli ve bulaşık ağıllar dezenfekte edilmelidir. Hastalıktan korunma amacıyla attenüye virus aşılı kullanılabılır. Aşı sağlam hayvanlara uygulanır ve ağır hastalar kesime sevk edilir. Aşılama 3 aylık hayvanlara tek doz olarak yapılır. Aşı tekrarı iki yılda bir yapılmalıdır.

SİĞIRLARIN NODÜLER EKZANTEMİ (Lumpy Skin Disease)

Sığırların Nodüler Ekzantemi (Lumpy Skin Disease= LSD) deri, iç organlar ve mukozalarda nodüller, ateş, zayıflama, lenf yumrularında büyüme, deride ödem ile karakterize ve bazen ölümlü sonuçlanabilen, çok bulaşıcı ve akut seyirli viral bir hastalıktır. Dünyada ilk olarak 1929 yılında Zambiya’da bildirilen hastalık günümüze kadar birçok Afrika ülkesi ve bazı Ortadoğu ülkelerinde rapor edilmiştir. Ülkemizde “sığırların nodüler ekzantemi” adıyla bilinen hastalık dünyada “neethling virus infection” ya da “knopvelsiect” adıyla da anılmaktadır. Türkiye’de hastalığın ilk bildirim 2013 yılında Kahramanmaraş’ta yapılmıştır. Ülkemizde hastalık halk arasında “Afrika hastalığı” olarak ifade edilmektedir. Avrupa Birliği’ndeki ilk LSD olgusu 2015 yılında Bulgaristan’da ortaya çıkmıştır. Süt sığırlarında verim azalması, boğalarda geçici ya da sürekli infertilite, deride hasar ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlar sonucunda ölümler hastalıkta karşılaşacağımız önemli ekonomik kayıplardır.

Etiyoloji

Sığırların nodüler ekzantemi etkeni, *Poxviridae* ailesinin capripoxvirus genusu içinde alır ve lumpy skin disease virusu (LSDV) olarak sınıflandırılmıştır. Hastalık etkeni linear, çift ipilkçikli DNA genomuna sahip, zarflı ve kompleks simetrik bir virustur. Tuğla görünümünde olan virus 300x270x200 nm boyutlarındadır. Virusun tek serotipi vardır ve referenz suş LSDV *Neethling Virus* olarak adlandırılmıştır. LSDV, koyun çiçeği ve keçi çiçek virusları ile yakın antijenik ilişki içindedir. Lumpy skin disease virusu, kuzu ve dana kaynaklı böbrek ve testis hücre kültürlerinde kolayca üretilirler. Virus çoğalması sırasında intrasitoplazmik inklüzyon cisimciği oluşturur. Embriyonlu tavuk yumurtasının korioallontoik membranında virus üretilebilir. Dış ortama oldukça dayanıklıdır. Özellikle kuru yara kabuklarında 35 gün, deride en az 18 gün enfeksiyözitesini devam ettirmektedir. Güneş ışığı, lipit çözücüler ve deterjanlara duyarlı olan virus hayvan barınaklarının karanlık ve nemli ortamlarında aylarca canlı kalabilmektedir. Virus, 55°C’de 2 saatte, 65°C’de 30 dakikada, 10 yıl süre ile -80°C’de ve enfekte doku kültürü sıvısında 4°C’de 6 ay enfeksiyözitesini koruyabilmektedir.

Epidemiyoloji

Hastalık Afrika'nın güneyinde yer alan ülkelerden kuzeyine doğru yayılarak, Ortadoğu ülkeleri, Rusya, Bulgaristan, Ermenistan ve Azerbaycan'a kadar ulaşmıştır. Türkiye'de ilk vaka bildirimleri Kahramanmaraş, Batman, Hakkari, Malatya, Adıyaman, Osmaniye ve Hatay illerinde olmuştur. Doğal şartlarda enfeksiyon spektrumunda sığırlar bulunmaktadır. Hastalık sadece sığırlar arasında bulaşma gösterir, koyun ve keçi çiceğine antijenik yakınlığına rağmen, salgınlar sırasında koyun ve keçilerin hastalıktan etkilendikleri görülmemiştir. Hastalığın yabani hayvanlarda bulunması hakkında yeterli bilgi bulunmamasına karşın, Afrika'da impala, zürafa, afrika mandası, antilop, ceylanlarda antikor varlığı tespit edilmiştir. Enfeksiyonun bulaşması özellikle mekanik vektör sivrisinek, kene ve sokucu sinekler aracılığıyla ya da daha az olarak direkt temas ile patlamış deri lezyonları, tükürük, burun akıntısı, süt ve enfekte hayvanın semeni ile olmaktadır. Otomatik enjektörle yapılan aşılamalar sırasında iatrojenik olarak hasta hayvandan diğerlerine mekanik bulaşma olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalıkta morbidite %5-45 arasında değişirken, mortalite ise %5 olarak bildirilmektedir. Buzağular enfeksiyona karşı çok duyarlı olmasına rağmen, ergin sığırlar daha fazla dayanıklıdır. Zoonotik bir hastalık değildir.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Hastalıkta inkübasyon süresi saha şartlarında 1-4 hafta arasında değişmektedir. Deneysel olarak enfekte edilmiş hayvanlarda bu süre 4 güne kadar düşmektedir. Ateş, zamanla nekroze olan nodüller, şişmiş bacaklar, lenfadenitis, gözyaşı, nasal tıkanma, iştah kaybı, ağız ve burunda ülserler ile karakterize bir hastalıktır. İlk bulgular bulaşmadan sonraki 6-9. günlerde ortaya çıkmaya başlar. Yüksek ateş ilk belirtidir ve yaklaşık 4-14 gün devam eder. Ateşle birlikte salivasyon, lakrimasyon, muköz veya mukopurulent burun akıntısı görülür. Lakrimasyonu konjunktivitis takip edebilir. Akciğerlerin etkilendiği durumlarda öksürük, mastitis gelişirse süt veriminde geçici veya kalıcı azalma, testis enfeksiyonu oluşması durumunda boğalarda geçici veya kalıcı kısırılık (infertilite), eklemlerde dışarıya da açılabilen yangılanma ve şişme meydana gelir. Sindirim ve solunum sisteminde de nodüller görülebilir. Bulaşma kolaydır (morbidite %100) fakat ölüm oranı daha düşüktür (mortalite %1-2). Ölüm oranının bazı durumlarda arttığı bildirilmiştir (%5-10). Gebe hayvanlarda yavru atma görülür.

Virus epitelial, endotelial, perisit ve fibroblast hücrelerini enfekte eder. Vasculitis ve lenfanjite neden olur. Deride yaygın olarak görülen 0,5 - 7 cm çapında nodüller özellikle baş, boyun, bacaklar, perineum ve scrotumta görülür. Derideki nodüller, düzensiz yayılmış 10-20 mm çapında sert şişlikler şeklindedir ve nodüllerin dış kesit yüzü kırmızımsı renktedir. Deri altında ödem ve bazen hemorajik seröz bir sıvı bulunur. Bu lezyonlar iyileşebilir, sertleşebilir veya yaygınlaşarak ardından derin ülserler oluşabilir. Dairesel nekrotik lezyonlar, burnun üzerinde, burun boşluğu, larinks, trakea, bronşlarda, dudakların iç kısmı, gingiva, rumen, abomasum, uterus, vajina, meme ve testislerde görülebilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonların gelişmesi durumunda hastalığın seyri ağırlaşabilir.

Etkilenen alanlarda, keratinosit, makrofajlar, endotel hücreleri ve perisit hücrelerinde eozinofilik intrasitoplazmik inklüzyonlar cisimcikleri görülebilir.

Teshis

Derideki tipik nodüller ön tanı için yeterli olmakta birlikte kesin tanı laboratuvarında virolojik ve serolojik testler ile mümkün olabilir. Hasta hayvandan alınan deri ve özellikle nodüllerden alınacak biyopsi materyali, lenf düğümü, yara kabukları, nodül sıvı içeriği, deri kazıntısı histopatolojik inceleme, virus izolasyonu, antijen tespiti ve nükleik asit tespitine yönelik teşhis materyali olarak kullanılır. Gönderilen materyal mutlaka soğuk zincirde ve %10 gliserol içeren fizyolojik tuzlu su içerisinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Kandan virus izolasyonu viremi döneminde semptomların görülmesinden itibaren 4 gün içinde mümkün olabilmektedir. Hücre kültürlerinde virus izolasyonu, elektron mikroskopi, direkt immun floresan testi, agar jel immunodiffuzyon testi, direkt ELISA testlerinin yanı sıra günümüzde güvenilir ve hızla sonuç vermesi nedeniyle PCR sıklıkla kullanılan virolojik yöntemlerdir. Serolojik tanı için kan serumu gönderilmelidir. Serolojik tanıda, nötralizasyon testi, indirekt immun floresan, agar jel immunodiffuzyon testi, indirekt ELISA kullanılmaktadır.

Ayırıcı tanıda, hafif seyreden LSDV enfeksiyonunun klinik belirtileri rahatlıkla pseudo-lumpy skin disease ile karıştırılabilir. Histopatolojik incelemede pseudo-LSD enfeksiyonunda intranükleer inklüzyon cisimciği görülürken, LSD enfeksiyonunda ise intrasitoplazmik inklüzyon cisimciği karakteristiktir. Ayırıcı tanıda; bovine papular stomatitis, pseudocowpox, cowpox, hipoderma bovis, deri tüberkülozu gibi enfeksiyonlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Hastalığa yönelik spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Hastalık çıkan alanda (en az 10 km mesafede) karantina uygulanması, hayvan hareketlerinin kontrol altına alınması, sağlıklı hayvanlarla hasta veya hastalıktan şüpheli hayvanların derhal birbirlerinden ayrılması gerekmektedir. Barınaklarda ve çiftliklerde temizlik ve dezenfeksiyonun yapılması ve hastalıktan dolayı kesilen hayvanların imha edilmesi hastalığın insidens hızının kısıtlanmasında büyük önem taşımaktadır. Doğal enfeksiyon geçirmiş ve iyileşmiş sığırlarda immunité genelde hayat boyu sürer. Bağışık annelerden kolostrum alan buzağular 6 ay korunmaktadır. Hastalık ülkemizde “ihbari mecburi hastalıklar” listesinde yer almaktadır.

Salgınlarda hastalıktan korunma için iki yöntem esas alınır. Birincisi sokucu ve kan emici sineklerle mücadele, diğeri ise aşılama. Birçok Afrika ülkesinde (Güney Afrika, Etiyopya, Mısır, Namibya ve Kenya) LSDV aşısı vardır. Günümüzde mücadelede iki aşı kullanılmaktadır. Bunlardan biri Neethling suşunu içeren atenué canlı aşı, diğeri ise atenué canlı koyun-keçi çiçeği aşısıdır. Hastalığın mücadelesi ve korunmada diğér önemli nokta sokucu ve kan emici sineklerle mücadeledir. Ayrıca, karantina, hayvan hareketlerinin kontrolü, hijyen, asepsi ve antisepsi kurallarına uyulması (hasta hayvanda kullanılan enjektörlerin sağlıklı hayvanlarda kullanılmaması gibi) hastalığın yayılımını azaltmaktadır.

ECTHYMA CONTAGIOSUM (ORF)

Ecthyma contagiosum (Contagious pustular dermatitis; Orf) özellikle genç koyun ve keçilerin bütün dünyada yaygın olan bulaşıcı viral bir deri hastalığıdır. Hastalık daha çok derinin kılsız bölgelerinde, dudaklarda, genital organlarda ve tırnak arasında lokalizedir. Hastalığa genellikle kuzu ve oğlaklar duyarlıdır. Hastalığın seyrinde sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla komplikasyonlara sıkça rastlanır. Bulaşıcı pustular dermatitis koyun ve keçi yetiştiriciliğinde ekonomik öneme sahiptir. Orf zoonotik bir hastalıktır. İnsanlarda lokal enfeksiyonlara yol açar.

Etiyoloji

Hastalık etkeni *Poxviridae* ailesinin *Parapoxvirus* genusu içinde yer alan kompleks simetrik yapıda ve zarflı bir DNA virusudur. Etken immünolojik olarak sığırların parapoxviruslarıyla yakın antijenik ilişki içindedir. Diğer çiçek viruslarıyla antijenik ilişkisi yoktur. Virus çevre şartlarına özellikle kurumaya karşı çok dayanıklıdır. Kurumuş kabuklarda uzun yıllar (12 yıla kadar) enfeksiyözitesini koruyabilir. Oda derecesinde en az 2 hafta bulaştırma özelliğini korur. Virus 60°C'nin üzerindeki ısılarda 30 dakikada inaktive olur. Eter ve kloroforma duyarlıdır. Virus için % 5' lik kreolin solüsyonu ve kireç kaynağı etkili dezenfektanlardır. Etken yalnızca orijinal konakçısında ve hücre kültürlerinde üretilebilir. Hücre kültürü olarak sığır, koyun ve insanların fetal böbrek hücre kültürlerinden yararlanılır. Üreme sırasında sitoliz ile karakterize bir CPE oluşturur. Embriyolu tavuk yumurtası ve küçük deneme hayvanları virusa duyarlıdır.

Epidemiyoloji

Enfeksiyon spektrumunda koyun, keçi ve insanlar vardır. Hastalık daha çok mevsimsel karakter gösterir ve kuzulama döneminde ortaya çıkar. Koyun ve keçiler arasında oldukça bulaşıcıdır. Virusla bulaşık ağıl ve meralar hastalık kaynağıdır. Virusun koyun ve keçi ağıllarında kuruluğa karşı olan dayanıklı olması uzun bir süre bulaşmayı sürdürmesini sağlar. Orf koyun ve keçiler için yüksek kontagiyöziteye sahiptir. Doğal bulaşma kontakt, aerojenik veya bulaşık alanlarda bulunan yara kabukları ile olur. Bunun yanında yem ve içme suları gibi cansız faktörler de bulaşmada rol oynayabilir. Virus indirekt olarak karkaslarla veya latent enfekte viremi devrinde kesilen hayvanların etleri ile bulaşabilir. Karkaslar çevreye virus bulaştırır. Böylece virus kontamine materyal, yün ve yiyecekler vasıtasıyla etrafa saçılır. Kuzular doğumda veya doğumdan sonra hastalığa yakalanabilir. Enfeksiyonda morbidite % 100, mortalite ise % 1 den fazla değildir. Değişen stres faktörleri (erken süttten kesilme, popülasyon fazlalığı, hayvanların savunma mekanizmalarının azalması) ve virülensin yükselmesi etmanın birkaç formunun bir arada görülmesine neden olur. Mortalite % 20-50 ve kadar yükselebilir. Hayvan ticaretleri ve hayvan ürünlerinin pazarlanması ile virus geniş yayılım gösterir. Deneme hayvanlarından yalnızca tavşanlar enfekte edilebilmiş fakat virus izole edilememiştir. Enfekte hayvanlarla direkt temasta bulunan insanlarda (veteriner hekim, hayvan bakıcıları ve mezbaha çalışanları) orf enfeksiyonu görülebilir.

Patogenez ve Patoloji

Deri ve mukoza membranlarında lokal lezyonlarla karakterizedir. Ecthyma jeneralize ve siklushi bir hastalıktır. Virus çoğalmasından sonra viremi safhasında virus primer affiniteli organlara (lenforetiküler doku, kemik iliği ve karaciğer) yerleşir. Sekonder viremi safhasında bu organlarda çoğalır. Esas değişiklikler viremi sonunda deri ve mukoza membranlarında olur. İnapparent enfeksiyonlar stresle birlikte immunsupresyona yol açar. Re-enfeksiyonlar ve kronik enfeksiyonlar meydana gelir. Histolojik olarak virus çoğalması sonucu hücre erimesi, balonumsu dejenerasyonlar ve proliferasyonlar görülür. Enfekte hücrelerdeki sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri virus çoğalmasının bir işaretidir.

Klinik Bulgular

Hastalığın inkübasyon periyodu 3-8 gündür. Ecthyma contagiosum klinik olarak 4 formda görülür.

- 1. Labial Form:** Dudaklarda bezelye şeklinde sarımsı püstüller ve kabarcıklar gözlenir. Lezyonlar ağızın dış kısımlarından buruna kadar, kulaklarda, gözün kenarında siyahtan kahverengive kadar değişen ceviz büyüklüğüne erişen kötü yaralar şeklinde ortaya çıkar. Yara kabukları bazen kolay bazen de zorluklarla verinden kaldırılabılır. Hafif yaralar herhangi bir nedbe dokusu bırakmadan 3 hafta içinde iyileşebilir. Bazı durumlarda yaralar insekt larvaları ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlar sonucu apseleşebilir.
- 2. Podal Form:** Labial formla aynı zamanda ya da ayrı olarak meydana gelebilir. Ayrı olarak oluştuğunda koroner bantlarda değişiklikler görülür. Daha sonra ayakta duramama ve topallığa yol açar. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar pododermatitise neden olur.
- 3. Genital Form:** Az görülen bir formdur. Tipik kabuklaşma püstüleri mastitise yol açar. Bunun yanınca bacak içlerinde ve genital organlarda deri değişiklikler meydana gelir. Bazen deri ve mukozalarda herhangi bir lezyon olmadan abortus oluşabilir.
- 4. Malignant Form:** Deri ve mukozalardaki lezyonlarla beraber iç organlarda değişiklikler gösterir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar hastalığın nedenidir. Genel semptom olarak yüksek ateş, başta ödem, regional lenf düğümlerinde şişme, pnömoni ve gastroenteritis vardır. Komplikasyon olmazsa hayvanlar 2-4 hafta içinde iyileşirler. Malignant form kuzularda ve yaşlı koyunlarda sık görülür.

Teşhis

Hastalıkta lezyonlar karakteristik olduğu için teşhis kolaydır. Gerekli durumlarda laboratuvar teşhisi için elektron mikroskopi yöntemi ile virusun direkt tespiti yapılabilir. Ayırıcı tanıda koyun çiçeği, şap hastalığı, küçük ruminant vebası, mavi dil hastalığı ve piyeten göz önünde bulundurulmalıdır.

Enfeksiyon koyunlardan insanlara geçebilir. Özellikle veteriner hekimler, ziraatçılar, çobanlar, yün kırkımcıları ve mezbaha personeline hastalık görülmektedir. İnsanlarda

genellikle değişiklikler ellerde, kollarda, yüzde ve boyunda meydana gelir. Ender olarak ateş, lenf bezlerinin şişmesi ve eklem ağrıları gibi genel hastalık tablosu görülebilir.

Korunma ve Kontrol

Hastalığı geçiren hayvanlarda reenfeksiyonlar meydana gelir. İmmunite hücresel ve humoral olarak gelişir. Deri ve mukoza membranlardaki immuniteden sitotoksik T-lenfositleri ve sekretorik IgA antikorları sorumludur. T-lenfositlere bağlı hücresel immuniten enfeksiyondan 5-7 gün sonra, sekretorik lokal antikorlar 7-9 gün sonra oluşur. Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle antikorlar tespit edilebilir. Nötralizan antikorlar çok düşük titrededir.

Hastalık tespit edilen kuzular sağlımlardan hemen ayrılmalıdır. Sağlımlara aşı uygulanır. Hastalık lezyonu görülen kuzularda kabuklar oluşmuşsa, bu kabuklar kaldırılarak lezyonlar dezenfektanlarla yıkanır ve sekonder enfeksiyonları önlemek amacı ile antibiyotik uygulanabilir. Enfeksiyon tehlikesi ile karşılaşan ve enfekte sürülerde hücre kültürlerinde atenuye edilmiş canlı aşılarla aktif bir korunma sağlanabilir. Aşı, doğum sezonu başlamadan birkaç hafta önce gebe koyunlara tek doz olarak uygulanabilir. Aşılama koltuk altı derisine çizme suretiyle yapılır. Bağışıklık süresi kısadır. Bu nedenle kuzularda tekrar aşılama tavsiye edilir.

YALANCI MEME ÇİÇEĞİ (Pseudo-Cowpox)

Pseudocowpox, dünyanın birçok ülkesinde yaygın olarak görülen sığırların meme başlarında çiçek benzeri oluşumlarla karakterize viral bir enfeksiyondur. Enfeksiyon çoğunlukla sütçü sürülerde görülürse de bazen etçi hayvanlarda da ortaya çıkabilir. Enfeksiyon zoonoz karaktere sahiptir. Hastalık sağıcı nodülleri “milker’s nodules” adıyla da bilinmektedir.

Etiyoloji

Yalancı meme çiçeğinin *Poxviridae* ailesinin *Parapoxvirus* genusu içinde yer alan kompleks simetrik yapıda ve zarflı bir DNA virusudur. Yalancı meme çiçeği virusu, koyun ve keçilerin orf virusu ve bovine papuller stomatitis virusu immünolojik olarak birbirleri ile çok yakın ilişki içindedir. Bunlar çapraz nötralizasyon testleri ile ayırt edilemezler. Ancak DNA restriksiyon analizleri ve hibridizasyon testleri ile birbirlerinden ayırt edilebilirler. Üç virusunda morfolojik, fizyolojik ve fizikokimyasal özellikleri aynıdır. Sığır, insan ve koyun akciğer, böbrek ve deriden hazırlanan hücre kültürlerinde kolaylıkla üretilebilmektedir. Embriyolu tavuk yumurtası ve deneme hayvanları duyarlı değildir. Virus kabuklarda yaklaşık 17 gün canlı kalabilir. 60°C’nin üzerindeki ısılarda süratle inaktive olur.

Epidemiyoloji

Enfekte hayvanın sürüye girmesi ile hastalık hızlı bir şekilde sürüde yayılır. Ayrıca

kronik enfeksiyon,durumunda periyodik olarak ortaya çıkabilir. Sağım periyodu dışındaki hayvanlarda ve henüz doğum yapmamış olanlarda nadiren görülür. Primer bir enfeksiyon durumunda yaklaşık 5 hafta içinde sürüdeki hayvanların % 60-100'ünde hastalık görülebilir. Hastalık çoğunlukla 2 yaşın üzerindeki hayvanlarda saptanmıştır. Memebaşı epiteli yaralanmaları hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştırır. İndirekt olarak elle sağım veya sağım makinalarıyla hastalık bulaşabilir. İnsanlar da enfekte hayvanlardan direkt ve kontakt yol ile enfeksiyonu alırlar. Yetiştiriciler, mezbaha çalışanları ve veteriner hekimler parapoxvirus enfeksiyonunda risk gruplarını oluştururlar.

Patogenez ve Klinik Bulgular

Hastalığın gelişimi koyun ve keçilerdeki orf enfeksiyonu ile aynıdır. Enfeksiyon genel olarak lokal seyreder. Ortalama 6 günlük bir inkübasyon periyodundan sonra ilk olarak hafif bir eritem meydana gelir. Daha sonra 48 saat içinde papüller oluşur. Keseleşme devri görülmez. Papüller kurur, kabuk meydana gelir ve daha sonra kabuk düşer. Yuvarlak veya at nalı biçimindeki değişiklikler 4-6 haftada iyileşir. Nedbe dokusu oluşmaz. İyileşme sırasında rejenerasyon vardır. Sağım esnasındaki sekonder enfeksiyonlar, iyileşmeyi geciktirebilmektedir. İnsanlarda ise Milker's nodülleri servikal biçimde kaba nodüller olup, kırmızı mavi renkte, tek veya küme şeklinde, özellikle parmaklarda, elin üst kısmında, dirsek bilek arasında ve nadiren de yüzde ortaya çıkarlar.

Teşhis

Klinik olarak teşhis edilebilir. Papül materyalinden hazırlanan preparatların elektronmikroskopik kontrolleri sonucu etken tespiti mümkündür. Ayrıca taze materyalden duyarlı hücre kültürlerinde etken izolasyonu yapılabilir. Ayırıcı tanıda, sığır çiçeği, bovine papuler stomatitis, bovine mamillitis, şap hastalığı ve veziküler stomatitis gözönünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Hastalığın enfekte sürülerde periyodik olarak görülmesi hastalıktan sonra uzun süren bir korunmanın mümkün olmadığını düşündürmektedir. Antibiyotikler kullanılarak sekonder enfeksiyonlar önlenir. Anestezikler ile sağım kolaylaştırılır. Ahıra yeni giren ineklerde yaklaşık iki hafta süreyle memelerdeki değişikliklerin kontrol edilmesi ve şüpheli ineklerin sağılmaları daha sonra yapılmalıdır. Sağım sırasında enfekte aletlerin, otomatik sağımda meme başlıklarının her inekten sonra dezenfeksiyonun yapılması önemlidir.

BOVINE PAPULAR STOMATITIS

Bovine papular stomatitis danalarda ve genç sığırlarda sık görülen genellikle iyi seyirli viral bir enfeksiyondur. Hastalık damak mukozasında, dilde, dudaklarda bazen de

memede, özefagusun ve rumenin cutan mukozalarında tipik lokalize papulöz ekzantemlerle karakterizedir. Bütün dünyada yaygın olmasına karşın, hastalığın ekonomik önemi azdır.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Bovine papular stomatitis etkeni *Poxviridae* ailesinin *Parapoxvirus* grubu içinde yer alan kompleks simetrik yapıda ve zarflı bir DNA virusudur. Yalancı çiçeği virusu, koyun ve keçilerin orf virusu ve bovine papuller stomatitis virusu immünolojik olarak birbirleri ile çok yakın ilişki içindedir. Virus, sığır ve koyun embriyonal hücre kültürlerinde üretilebilir. Embriyonlu tavuk yumurtası ve deneme hayvanları duyarlı değildir. Bulaşma kontakt ve bulaşık yemlerin alınmasıyla olur. Stomatitis papulosa ilkbahar ve yaz aylarında daha çok görülür. Genellikle hastalık iki yaşın altındaki hayvanlarda rastlanır. İmmünite oluşumu zayıftır ve periyodik olarak reenfeksiyonlara sık rastlanır.

Klinik Bulgular ve Teşhis

Hastalığın inkübasyon süresi 2-4 gündür. Klinik önemi fazla olmayan ve 2 yaşın altındaki hayvanlarda görülen bu hastalıkta ise ağız bölgesi ve yanak mukozası etkilenir. Başlangıçta kırmızı renkli odaklar gelişir. Erozyonlu ve proliferatif stomatitis oluşur. Yuvarlak at nalı biçimindeki değişiklikler hastalıkta karakteristiktir. Hastalık süresi çok değişkendir ve bir kaç ay kadar sürebilir. Enfekte hayvanlarda genellikle büyük bir değişiklik görülmez. Çoğunlukla enfeksiyon hafif seyredir. Yem alımında hafif bir azalma meydana gelir. Daha çok subklinik enfeksiyonlar oluşur. İnsanlarda da enfeksiyon görülebilmektedir.

Klinik teşhis mümkündür. Histopatolojik olarak enfekte epitel hücrelerinde sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri saptanır. Kesin teşhis, etkenin embriyonal sığır akciğer hücre kültürlerinde izolasyonu ya da elektronmikroskopik yöntemle virionun tespitine yönelik yapılabilir. Ayırıcı teşhiste, veziküler kompleks hastalıklar, mucosal disease ve diğer çiçek enfeksiyonları gözönünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

İmmünite kısa sürelidir. Reenfeksiyonlar oluşabilir. Antibiyotikler kullanılarak sekonder enfeksiyonlar önlenir. Şüphelenilen ineklerin memelerindeki değişiklikler gözlenmeli ve sağım sırasında enfekte aletlerin, otomatik sağımda meme başlıklarının her inekten sonra dezenfeksiyonun yapılmalıdır.

PRİONLAR VE NEDEN OLDUKLARI HASTALIKLAR

Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Yrd. Doç. Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK

VİROLOJİ-II DERS NOTLARI
Harran Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Şanlıurfa-2017

18. Prionlar

Prionların genel özellikleri

Prionlar, insan ve bazı hayvan türlerinde *nakledilebilir süngerimsi beyin hastalığına* (TSE, transmissible spongiform ensefalopati) neden olan ve yaklaşık 250 aminoasitten oluşan protein yapısındaki enfeksiyöz ajanlardır. Bilinen diğer enfeksiyöz ajanlardan farklı olarak prionların büyük olasılıkla nükleik asit taşımadığı kabul edilmektedir. Bu nedenle prionlar non-konvansiyonel enfeksiyöz ajanlar olarak da tanımlanırlar.

Doğada bulunan 2 tip prion proteini tanımlanmıştır. PrP^c ile gösterilen normal prion proteini birçok canlı türünde özellikle sinir dokusu ve lenforetiküler dokularda bol miktarda bulunur. Anormal (enfeksiyöz) prion proteini ise PrP^{sc} ile gösterilir. Bir canlı türünde saptanabilecek PrP^c ve PrP^{sc}'nin primer yapılarında bulunan aminoasit dizilimleri tamamen aynıdır, ancak tersiyer yapılarında farklılıklar bulunur. PrP^c'de a-heliks oranı p-yaprakları oranından fazla iken PrP^{sc}'de p yapraklarının oranı daha fazladır. Dolayısıyla PrP^c ve PrP^{sc} arasında sadece biyokimyasal yapı bakımından farklılık vardır.

Enfeksiyöz nitelikteki prion proteini (PrP^{sc}) fizikokimyasal etkilere karşı oldukça dirençlidir. Proteolitik enzimlere, nükleazlara, birçok kimyasal maddeye (eter, kloroform, fenol, sodyumdodesilsülfat, üre, %3 formaldehit ve %1 β-propiyolaktan), radyasyon uygulamalarına ve ısıyla inaktivasyona dayanıklıdır. Ultraviyole ışın ve iyonize radyasyondan (gama ışınları) etkilenmez. Isı uygulamasından (80°C'de 1 saat) etkilenmez, 132°C'de 60 dakika veya 135°C'de 18 dakika otoklav işleminde enfektivitesi azalır ancak tamamen ortadan kaldırılamaz. Prionların enfektivitesi 1M sodyum hidroksit (NaOH) uygulamasıyla büyük oranda azaltılabilmektedir.

SCRAPİE

Koyunları çok ağır seyirli, öldürücü neurodejeneratif bir hastalık olan scrapie birçok memeli türlerini etkileyen transmissible spongiform encephalopati (TSE) grubu içerisinde sınıflandırılan hastalıklardan birisidir. Zaman zaman keçilerde de hastalık bulguları ortaya çıkmaktadır. Scrapie subakut seyirli slow enfeksiyonlar içinde kabul edilmektedir. Alışılmışın dışında uzun bir inkübasyon süresi, merkezi sinir sistemi bozuklukları, deri kaşıntıları, ataksi, tremor ve ağırlık kaybı ile karakterizedir. Hastalığa yalnızca yetişkin hayvanlar yakalanır. Scrapie hastalığı Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde yaygın olarak bulunmakta, diğer ülkelerde ise sporadik vakalar halinde görülmektedir. Hastalık İngiltere'de endemik seyretmektedir. 200 yıldan beri bilinen bir hastalıktır ve 19.yüzyılda Almanya'da büyük kayıplara neden olmuştur. Türkiye'de bugüne kadar scrapie hastalığı tespit edilememiştir.

Etiyoloji

Hastalık etkeni bir priondur ve *scrapie prionu* olarak tanımlanır. İnkübasyon periyodunun uzun olması ve radyasyonla inaktivasyona oldukça dayanıklı olmalarından dolayı, uzun yıllar bu etkenler slow viruslar ya da nonkonvansiyonel transmissible etkenler (sınıflandırılmamış taşıyabilir etkenler) olarak tanımlanmaktadır. Prionlar, protein yapısında ve nükleik asit taşımayan enfeksiyöz etkenlerdir. Doğada bilinen iki tip prion proteininden biri olan PrP^c canlıların sinir dokularında doğal olarak bulunmaktadır. Hastalık etkeni olan PrP^{sc} (anormal prion proteini) ise PrP^c'nin modifikasyonu ile ortaya çıkmaktadır. PrP^{sc} ultraviyole ışık, değişik kimyasal maddeler (formaldehit, eter, kloroform, proteolitik enzimler, dezenfektanlar vb) ve standart otoklav şartlarına (121°C) dayanıklıdır. 1M sodyum hidroksit prion enfektivitesini belirli düzeylerde yok edebilmektedir. Prionlar bağışıklık sistemini uyarmadığı için bu etkenlere karşı antikor yanıtı oluşmaz.

Etkende bir scrapie-associated nükleik asit keşfedilmemesinden dolayı protein benzeri enfeksiyöz partikül olarak tanımlanan bu etkene prion adı verilmiştir. Etkenin dışta koruyucu bir glikolipit tabakası ve içte bir nükleik asit veya normal beyinde bulunan prekursorlarından kendi kendine çoğalma yeteneğine sahip bir proteazdan ibaret küçük bir hidrofobik protein kompleksi olduğu sanılmaktadır. Enfekte beyin hücreleri üretildiğinde etkenin replikasyonu hücrelerin replikasyonuna paralel gitmektedir. Enfekte koyun beyinlerinde görülen fibrinlerin birikmiş enfeksiyöz proteinler olduğu sanılmaktadır. Etkenin üretilmesi farelerde başarılmıştır. Farelere yapılan intracerebral inokulasyondan 12-32 hafta sonra ilk klinik semptomla rastlanmıştır. İn vivo olarak üretilen scrapie etkeni, invitro olarak çok düşük düzeyde üretilmiştir.

Epidemiyoloji

Scrapie hastalığının hayvanlar ve sürüler arasında nasıl yayıldığı tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Özellikle plasenta ve yavru suları aracılığı ile kontamine olan meraların hastalık bulaşmasında birincil role sahip olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla etkenin vücuda ağız yoluyla alındığı kabul edilir. Anneden yavruya hastalık naklinin de mümkün olabileceği düşünülmektedir. Deneysel olarak intraoküler nakledilebilmiştir. En kısa inkübasyon süresi intraoküler enfeksiyonda gözlenir. Diğerlerinde ortalama 6-9 aydır. Enfeksiyonun çıkışında muhtemelen genetik dispozisyon faktörler de rol oynar. Koyundan kuzuya emme olmadan bulaşma görülmüş fakat bunun transplasental ya da perinatal olup olmadığı tespit edilememiştir. Hastalık 10 aylıktan büyük koyunlarda görülmektedir. Morbidite % 20-40, mortalite %100 dolayındadır. Hastalık genellikle 3 yaşındaki hayvanlarda daha fazla görülür.

Patogenez ve Patoloji

Scrapie hastalığının patogenezi üzerinde çok az bilgi vardır. İnokulasyonu takiben etken ilk olarak tonsiller, lenf yumruları, dalak ve bağırsaklarda saptanır. Sinirler aracılığıyla merkezi sinir sistemine aktarılan etken buradaki nöronlarda çoğalarak birikir ve nöron dejenerasyonu sonucunda beyinde vakuol oluşumlarına neden olur. Üç ay sonra beyin

medullasında görülmektedir. Burada nöronlar vakuolleşir ve büzülür. Bu tabloya myeloid plakların oluşumu ve astrositlerin proliferasyonu eşlik eder. Patolojik lezyonlar sadece merkezi sinir sisteminde görülür. Histopatolojik muayenede medulla spinalis, medulla oblongata, pons, orta beyin, pedunculus, cerebellum nöronlarında dejenerasyon ve vakuolizasyon görülür. Mikroskopik incelemelerde beyinde boşluklarla karakterize süngerimsi yapı fark edilir.

Klinik Bulgular

Scrapie hastalığında inkübasyon süresi 2-5 yıl arasında değişir. Virus önce lenfositik dokularda çoğalır ve uzun bir süre sonra tüm dokulara yayılır. Sinir dokusuna yerleştikten sonra klinik belirtiler ortaya çıkar. Hastalığın ilk ve en karakteristik belirtisi kaşıntıdır. Kaşıntı genital bölgede, kuyruk kaidesi ve uylukta, baş ve boyun çevresinde, daha az olarak omuz çevresinde ve kostada görülür. Şiddetli kaşıntı sonucu vücutta sıyrıklar, yaralar ve hematomlar ortaya çıkar. Buna bağlı olarak yapağı kaybı ortaya çıkar. Yine bu erken dönemde aşırı heyecan, anormal duruş, tutuk yürüyüş, kas tremorlan, iştahta değişiklik olmaksızın kondisyon kaybı görülür. Hastalığın ileri dönemlerinde önce arka ekstremitelerden başlayan koordinasyon bozuklukları zamanla diğer kas gruplarına yayılır ve paralizler şekillenir. Hastalar sık sık başlarını yukarı kaldırır ve dudaklarını oynatırlar. Hastalıkta sinirsel semptomlar zaman zaman kaybolur ve belirsiz aralıklarla ortaya çıkar. Hayvanların huyları da değişir. Saldırganlık görülür. Tutulmak istendiğinde baş ve boyun bölgelerinde motorik koordinasyon bozuklukları ortaya çıkar ve düşerler. Bazı vakalarda baş yana çevrilirken gözde nystagmus oluşur. Şuur kaybolması, yutkunmanın ortadan kaybolduğu, melemenin durduğu gözlenir. Kusma ve körlük de görülebilir. Hastalar kaşeksi ve koma sonucu bir kaç ay içinde ölüme sürüklenir. Bazı koyun ırklarının hastalığa genetik olarak daha duyarlı olduğu bilinmektedir.

Teşhis

Klinik bulgulara dayanılarak hastalığın ön teşhisi yapılabilirse de kesin teşhis için laboratuvar incelemeleri gerekir. Canlı hayvanlarda scrapie teşhisi amacıyla kullanılacak bir laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır. Kesin teşhis için, ölen veya kesilen hayvanların beyin dokusundan alınan örnekler ELISA veya histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntemlerle incelenir. ELISA ve immunohistokimyasal incelemelerde prion proteini saptanırken, histopatolojik incelemelerde beyinde vakuollerden oluşan süngerimsi yapı tespit edilir. Prion proteini tespiti amacıyla western blot yöntemi de kullanılabilir. Ayrıca deney farelerine inokulasyonlar yapılabilir.

Ayrıntılı teşhiste, hastalık diğer sentral sinir sistemi hastalıklarından ayrılmalıdır. Bu amaçla, louping ill, aujeszky, listeriyo, kuduz, gebelik toksemisi, fotosensitizasyon ve uyuz göz önünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Enfekte hayvanlarda hastalık etkenine karşı antikor yanıt oluşmaz. Bu nedenle bu hastalığa karşı aşılama yoluyla korunma söz konusu değildir. Dolayısıyla hastalık kontrolünde uygulanabilecek en geçerli yöntem eliminasyondur. Bu amaçla enfekte

sürülerin itlaf edilmesi ve kontamine meraların birkaç yıl kullanılmaması uygulanabilecek yöntemlerden birisidir. Bazı ülkelerde sürü oluşturulmadan önce hayvanlar hastalığa genetik yatkınlık yönünden test edilmektedir. Hastalığın bölgeler ve ülkeler arasında hayvan ticaretiyle bulaşma olasılığı oldukça yüksek olduğu için bu yönde tedbirler uygulanmalıdır. Ülkemizde scrapie bildirim zorunlu olan bir hastalıktır.

SIĞIRLARIN SÜNGERİMSİ BEYİN HASTALIĞI **(Bovine Spongiform Encephalopathy= BSE)**

Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) sığırların bir hastalığıdır ve duruş, hareket, duyu bozuklukları ve merkezi sinir sistemindeki patognomonik değişiklikler ile karakterizedir. Deli inek hastalığı (Mad cow disease) olarak da adlandırılmaktadır. Zoonoz nitelikteki bu hastalık ilk olarak 1986'da enfekte hayvanların beyinlerinden yapılan histopatolojik muayene ile Büyük Britanya'da teşhis edilmiş ve tanımlanmıştır. Kayıtlar hastalığın 1985 yılında ortaya çıktığını göstermektedir. Hastalık daha sonra Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Japonya, Kuzey İrlanda, İrlanda Cumhuriyeti, Fransa, İsveç ve diğer Avrupa ülkelerinde bildirilmiştir. 1991 yılına kadar Büyük Britanya'da 9 binden fazla çiftlikte, 26.000'den fazla vaka rapor edilmiştir. Ülkemizde BSE hastalığı görülmemektedir.

Etiyoloji

Hastalık etkeni bir priondur ve *BSE prionu* olarak tanımlanır. Prionlar, nükleik asit taşımayan protein yapısında enfeksiyöz etkenlerdir ve yapı olarak sinir dokularında bulunan normal prion proteininin (PrP^c) modifikasyonu ile ortaya çıkan *anormal prion proteini*'nden (PrP^{sc}) ibarettir. PrP^{sc} ultraviyole ışık, formaldehit, eter, kloroform, proteolitik enzimler ve değişik dezenfektanlara dayanıklıdır. Standart otoklav şartlarına (121°C) dirençlidir, ancak 1M sodyum hidroksitten etkilenir. Prionlar bağışıklık sistemini uyarmadığı için bu etkenlere karşı antikor yanıtı oluşmaz. BSE ile enfekte sığır beyni homojenizatının aktif klor ihtiva eden sodyum hipoklorit ile inaktivasyonu gerçekleştirilmiştir.

Epidemiyoloji

BSE anormal prion proteininin (PrP^{sc}) besinlerle birlikte alınması yoluyla bulaşmaktadır. Hastalığın ilk olarak Scrapie prionu ile enfekte koyunların et-kemik unu olarak sığır yemlerine katılmasıyla sığırlara bulaştığı kabul edilmektedir. Hastalık vakaları sütçü sürülerde ve 3-6 yaş arası sığırlarda daha yüksek oranda görülmüştür. Klinik vakaların büyük bir bölümü 24 aylıktan daha büyüktür. Sığır yemlerinde memeli hayvanlardan köken alan et-kemik unu kullanımının yasaklanmasından uzunca bir süre sonra hastalık insidensi azalmış ve klinik vakalar sonlanmıştır.

Enfeksiyonun gıdaya bağlı olarak taşındığı epideminin önemli özellikleri ile kuvvet kazanmaktadır. Hastalığın sütçü sürülerde etçi sürülere göre daha sık görülmesi, ırk duyarlılığı ile hiçbir ilgisi olmaması, sütçü sürülerde yaşamın ilk 6 ayında et-kemik unu içeren konsantre yemlerin kullanımının yaygın olması, süt emen etçi ırkı buzağılarda bu

yemlerin nadiren kullanılması hastalığın farklı beslenme yöntemlerinden ileri geldiğinin kanıtıdır. Diğer taraftan BSE'den etkilenen sürülerde hastalık sürünün büyüklüğüne bağlı olarak artış göstermiştir. Sürü büyüdükçe yem ihtiyacı artmaktadır ve enfekte yem satın alma ihtimalini yükseltmektedir. BSE'nin ortaya çıkışı üzerinde yapılan çalışmalarda, hastalığın sığırdan sığıra taşınması hakkında bulgu tespit edilememiştir. Anneden yavruya hastalığın geçtiğine ait de bir kanıt yoktur. Hastalığın bulaşmasında embriyo transferinin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. BSE ihbari zorunlu hastalıklar kapsamındadır.

Patogenez ve Patoloji

Ağız yoluyla organizmaya alınan BSE prionu öncelikle bağırsaklardaki peyer plaklarında çoğalır. Takiben sinirler aracılığıyla beyine ulaşarak asıl çoğalmasını buradaki sinir hücrelerinde (nöyron) gerçekleştirir. Prion çoğalmasına bağlı olarak nöyronlarda vakuoler dejenerasyon gelişir ve beynin mikroskopik incelemesinde boşluklar şeklinde ortaya çıkan süngerimsi yapı şekillenir. BSE'de 3 temel ayırıcı yangisel olmayan patolojik tablo vardır. En önemli diagnostik lezyon bilateral simetrik neuronal vakuolizasyonların varlığıdır. Önemli vakuoler lezyonlar gri madde neuropillerindeki mikrokistik vakuolizasyondur. Astrositlerin hipertrofisi sıklıkla vakuolizasyona eşlik etmektedir. Lezyonlar m.oblongata, gri madde, hipotalamus, talamus ve septal bölgenin paraventriküler alanlarındadır. Buna karşın vakuoler değişiklikler cerebellum, hipokampus, cerebral korteks ve bazal nukleusta çoğunlukla asgari düzeydedir. BSE ile enfekte beyin ince kesitlerinden yapılan elektronmikroskopik incelemelerde görüntü scrapie benzeri bir hastalık olduğudur. Bunlar dendritlerde sıkça rastlanan çok sayıda membranla çevrilmiş intracellüler vakuollerdir. Çalışmalar etkenin ileum distalinde yoğunlaşan peyer plakları da dahil olmak üzere belirli lenforetiküler sistem dokularında replike olduğunu ve ömür boyu persiste kaldığını göstermiştir.Yapılan bir çalışmada BSE'li sığır beyinlerinden hazırlanan homojenizatlar, ipek maymunlarına intraperitoneal ve intracerebral olarak inokule edilmiş ve 46-47 ay sonra klinik enfeksiyon gözlenmiştir.

Klinik Bulgular

BSE'de inkübasyon süresi oldukça uzun olup 2-8 yıl arasında değişebilir. Hastalık 24 aylıktan büyük hayvanlarda görülmektedir. Klinik tablo farketmeden ortaya çıkar. Hastalıkta ilk klinik bulgu olarak huy değişiklikleri ortaya çıkar. Giderek ilerleyen bulgular arasında deri ve kaslarda titreme, ışık ve ses gibi uyarılara karşı aşırı duyarlılık, anormal duruş, tekme atma, sürekli zayıflama ve yürüyüş bozuklukları sayılabilir. Vakaların % 93'ünde duruş ve hareket bozuklukları gözlenmiştir. En sık görülen belirtiler arka bacaklarda ataksi, tremorlar ve düşmelerdir. Süt sığırları sağım esnasında huzursuzdurlar ve etrafa tekme atarlar. Hayvanların vücut ısıları normaldir. İlerleyen dönemlerde hayvan yere yatar kalkamaz, ancak bütün refleksleri kuvvetlidir. Genel klinik bulgular arasında en sık olanlar kondisyon kaybı (%78), ağırlık kaybı (%73) ve ruminasyon azalmasıdır (%96). Hastalık bulguları ortaya çıkan hayvanlar 2-3 haftadan 1 yıla kadar değişen bir süreçte ölüme sürüklenir.

Teşhis

Hastalığın progresif ve ölümcül oluşu karakteristiktir. BSE hastalığının klinik bulguları teşhis için yeterli değildir. En yaygın bulgu sinirsel davranıştır. Bunlar sürünün arkasında kalma, süt sağımı yerlerine girmek istemeyiş ve süt sağımına kuvvetli tekmelerle karşı gelme olarak görülebilmektedir. İlk bulgular, arka bacakların yürüyüşte düzensizlik göstermesi ve normal uzanma vaziyetinden ayağa kalkmada güçlülüdür. BSE'deki başlıca nörolojik bulgular korku ve ataksidir. Bu bulguların bir aydan fazla bir süre gösteren hayvanlar BSE'li kabul edilebilmektedir. Canlı hayvanlarda BSE teşhisi amacıyla kullanılabilir bir laboratuvar yöntemi henüz bulunmamaktadır. Kesin teşhis, ölen veya kesilen hayvanların beyin dokusundan alınan örneklerin ELISA kullanılarak veya histopatolojik ve immuno-histokimyasal yöntemler uygulanarak incelenmesiyle konulabilir. Histopatolojik incelemelerde beyin dokusunda vakuollerden oluşan süngerimsi yapı saptanır. ELISA ve immunohistokimyasal incelemelerde ise prion proteini tespit edilmeye çalışılır. Prion proteininin tespiti amacıyla western blot yöntemi de kullanılabilir. Ayırıcı teşhiste kuduz, listeriosis ve metabolizma hastalıkları gözönünde bulundurulmalıdır.

Korunma ve Kontrol

BSE hastalığında uygulanan etkin bir tedavi yöntemi yoktur. Mücadelede uygulanacak temel nokta sığırların yemlerine memeli hayvanlardan köken alan et kemik unlarının katılmamasıdır. Bu koşul tüm dünyada yasal olarak uygulamaya konulmuş ve böylece BSE mücadelesinde başarıya ulaşılmıştır. Hastalığa karşı herhangi bir aşı uygulaması söz konusu değildir. Çünkü bu grupta yer alan etkenlerin immun sistemi uyarmadığı bilinmektedir. Bunun yanında BSE'nin çok bulaşıcı bir hastalık olmadığı da açıktır. Epidemiyolojisinin nispeten basit olması nedeniyle basit yollarla korunma sağlanabilmektedir. Diğer taraftan, BSE'nin uzun inkubasyon süresi ve aşılamanın olmayışı ülkeye hayvan girişleri esnasında uygulanan karantina önlemlerini de geçersiz kılmaktadır.

BSE'nin endemik olarak oluşması üç faktörün aynı anda oluşumuna bağlıdır. Bunlar:

1. Uygun miktarda endemik scrapie'li geniş bir koyun popülasyonu
2. Sığır besisi olarak koyunlardan elde edilen et-kemik ununun önemli miktarlarda kullanımı
3. Önemli miktarda enfektivitenin canlı kalmasını sağlayacak rendering sistemi varlığı

BSE hastalığı bu üç faktörden birinin engellenmesiyle önlenmektedir. Zoonotik nitelikte olan BSE hastalığı bildirim zorunlu olan hastalıklar listesinde yer almaktadır. BSE'nin insanlar için patojenitesi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. BSE ile ilgili olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bir dizi öneri sunmaktadır. Bunlar:

1. Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) bulgusu gösteren hayvanların hiçbir dokusu insan ya da hayvan gıdası olarak kullanılmamalıdır.
2. Tüm ülkeler, TSE ajanlarının etkili bir şekilde inaktivasyonunu sağlamak için rendering işlemleri gözden geçirilmelidir. Tüm ülkeler OIE uyarılarına uymalıdır.
3. BSE'nin bulunduğu ülkeler, BSE ajanlarının bulunması muhtemel dokuların insan ve hayvan besini olarak kullanılmasına izin vermemelidirler.

4. Tüm ülkeler ruminant dokularının ruminant gıdası olarak kullanılmasını yasaklamalıdır.
5. TSE'ler ile ilgili özellikle hızlı tanı yöntemleri geliştirilmeli ve epidemiyolojisi üzerine araştırmalar artırılmalıdır.

----- 0 -----

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Burgu, İ., Akça, Y. (2009). Viroloji II (Ders Notları) Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Ankara.
2. Doğanay, M., Altıntaş, N. (2009). Zoonozlar, Bölüm 3: Viral Zoonozlar, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
3. ICTV Viral Taksonomy (2014). Erişim: <http://www.ictvonline.org/virustaxonomy.asp>.
4. Kahn, C.M., Line, S. (2010). The Merck Veterinary Manual, 10. Baskı, Philadelphia: Merck& CO.,INC.
5. MacLachlan, N.J., Dubovi, E.J. (2011). Fenner's Veterinary Virology, 4. Baskı, London: Academic Press.
6. Öztürk, F. (1999). Veteriner Özel Viroloji, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Yayın Ünitesi, Konya.
7. Yeşilbağ, K. (2017). Genel Viroloji, Medyay Yayıncılık, Malatya.
8. Yeşilbağ K., Çabalar M. (2016). Viroloji, Editör: Yeşilbağ, K., Anadolu Üniversitesi Basımevi, Eskişehir.

