

ŞAP VİRUSU İLE İNFEKTE EDİLMİŞ KOBAY VE DANALARDA FİZYOLOJİK
ÇALIŞMALAR

I. HEMATOLOJİ¹

Fahri Bölükbaşı²
Bahri Emre⁵

Nesrin Sulu³

Baki Yılmaz⁴
Aysun Öztürkmen⁶

Some physiological studies in guinea pigs and cattle, infected with foot and mouth disease virus.

I. Haematology

Summary: *Some haematological parameters of 35 guinea-pigs and 20 cattle, infected with foot and mouth disease virus of O₁ Manisa Strain, were studied. Inoculations were performed intradermally in the footpad of guinea pigs' hind feet and in the tongue epithelia of the cattle. Blood samples were obtained by cardiac puncture in guinea pigs and from the jugular vein in the cattle.*

An increase in the total leucocyte counts, hematocrit values and in the percentages of neutrophils, but a decrease in the lymphocyte percentages were observed during the acute stage of the disease in both species. The increments in the total erythrocyte counts and hemoglobin contents, however, were found to be statistically significant in cattle ($P < 0.01$), while the differences were nonsignificant in guinea pigs (Tables 1 and 2).

The percentages of monocytes, eosinophils and basophils did not show any appreciable change in both species.

-
- 1: Tarım Orman ve Köyişleri Bakanlığı, Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü Araştırma Dairesi Başkanlığı. Proje No. V - 84 - 1.
 - 2: Prof. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Bilim Dalı, Ankara.
 - 3: Dr. Arş. Gör., A.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Bilim Dalı, Ankara.
 - 4: Doç. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Bilim Dalı, Ankara.
 - 5: Yrd. Doç. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Bilim Dalı, Ankara.
 - 6: Vet. Hek., Sap Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Ankara.

Özet: O₁ Manisa suşu şap virusu ile infekte edilmiş 35 kobay ve 20 danada bazı hematolojik parametreler incelendi. Inokülasyonlar kobayların arka ayaklarının taban yastığına intradermal olarak ve danaların dil epiteline uygulandı. Kan örnekleri kobaylarda kalpten, danalarda vena jugularis'ten alındı.

Kobay ve danalarda şap virusu inokülasyonundan önce ve inokülasyonu izleyen 24.-36. saatler arasında saptanan hematolojik değerler Tablo 1 ve 2'de gösterilmektedir. Tablolar incelendiğinde her iki hayvan türünde hastalığın akut döneminde total lökosit sayılarında, hematokrit değerlerde ve nötrofillerin yüzdelerinde bir artış, lenfosit yüzdelerinde bir azalma görüldü. Bununla beraber, danalardaki total eritrosit sayıları ile hemoglobin miktarlarındaki artışlar istatistiksel önemde olurken ($P < 0.01$), kobaylardaki farklılıklar önemsiz bulundu. Monosit, eozinofil ve bazofillerin yüzde oranları, her iki hayvan türünde de önemli bir değişiklik göstermedi.

Giriş

Şap hastalığı, verim kaybı ve ölümler nedeniyle ekonomik önem taşıyan, savaşım ve sağaltımı güç, uzun süreli ve pahalı olan, hayvan ve hayvansal ürünler taşınımı ile uzak bölge ve ülkelere de yayılabilen, en çok sığırlarda gözlenen viral bir hastalıktır (17). Başlıca, virus tipleri A, O ve C'dir. Afrikada ayrıca SAT 1, SAT 2 ve SAT 3, uzak doğuda ASIA 1 tipleri de vardır ve ilk üç standart tipten en çok görüneni O, en azı ise C tipidir (4). Türkiyede seyreden O₁ tipi şap virusları içinde antijenik spektrumu en geniş olan O₁ Manisa suşunun diğerlerine dominant olduğu bildirilmektedir (9).

Gençlerde % 20'ye kadar yükselebilen ölüm oranı yaşlılarda azalmakta ve % 2 dolayına inmektedir. Çoğu salgınlarda yayılma hızlıdır. Virulansın derecesine göre semptomlar farklılaşabilir (4, 17). Bulaşma oranının % 100, ölüm oranının ise % 50 düzeyine ulaşabildiği salgınlar görülmüştür (4). Ekonomide bu denli zarara yol açan şap hastalığının organizmada çeşitli fizyolojik parametrelerde oluşturduğu değişimlerle ilgili araştırmalar sayıca çok azdır ve yeterli değildir.

Apinis (1) sığırlarda lökosit sayısının, şap hastalığına ilişkin belirtilerin gözlenmesinden üç gün önce artmaya başladığını, semptomların kaybolmasıyla normale, bazan da normalin biraz altına düştüğünü, ancak sekonder lezyonlar görülünce tekrar yükselmeye

başladığını kaydetmekte ve total akyuvar sayısındaki bu artışın polimorf lökositlerden kaynaklandığını, lenfosit yüzdesinin paralel bir değişim gösterdiğini, beden ısısının yükselmesi sırasında eozinofil yüzdesinde gözlenen biraz azalma dışında, kanın diğer elementlerinde belirli bir değişme görülmediğini bildirmektedir. De Freitas Biglieri ve ark. (8) ise, iyileşme dönemindeki sığırlarda monositoz saptadığını, virus inokülasyonundan hemen sonra nötrofillerin artarak lenfositlerin azaldığını belirtmekte ve nötrofilinin bazı iniş çıkışlarla, primer ve sekonder lezyonların gelişimi boyunca sürmesinin, infeksiyonun bir özelliği olabileceğini düşünmektedirler. Sehgal (15), danalara O,A ve C tipi, keçilere O tipi virus inoküle ederek oluşturduğu şap hastalığının akut döneminde total alyuvar ve akyuvar sayıları ile hematokrit değerinde, hemoglobinin miktarında ve nötrofil yüzdesinde artış, lenfosit, monosit ve eozinofil yüzdesinde azalma saptadığını, alyuvar çökme hızının ise değişmediğini bildirmektedir. Aynı araştırmacı, ayaklarda sekonder lezyonların gelişimi sırasında da benzer bulgulardan söz etmektedir.

Literatürde, aşılanmış hayvanlarda sürdürülmüş bazı hematolojik muayenelere ilişkin değerlere de raslanmaktadır. Nitekim, Beier ve Anders (3) şap hastalığı immunizasyonunun, aşılardan sonraki beş gün içerisinde lenfosit sayısında bir değişiklik doğurmadığını ve leucosis tanısı için kan alınımında, aşılardan sonraki sürenin maksimum bir hafta olmasının yeterli bulunduğunu kaydetmektedirler. Chevier ve Dhennin (6), altı grupta topladığı deney sonuçlarına göre aşılardan 1-2 ay sonraki muayenelerde hem total lökosit sayısında hem de lenfosit yüzdesinde artışlar saptadıklarını, ancak aritmetiksel ortalama farklılıklarının istatistiksel önemde olmadığını bildirmekte ve ayrıca, hastalıklı hayvanlarla aşılanmışlar arasındaki hematolojik bulguların farklı olabileceğine değinmektedirler.

Sehgal (15), dana ve keçilerde oluşturduğu deneysel şap infeksiyonunda, 24 saat sonra beden ısısının arttığına, klinik bulguların ise danalarda 48 saatte, keçilerde 24 saatte şekillendiğine dikkati çekerek, hematolojik muayenelere 24 saat sonra başladığını bildirmektedir. Cottral ve Bachrach (7), sığır dili epiteline şap virusu inokülasyonundan, virulansın şiddetine göre, 2-4 saat içerisinde vireminin başladığını ve 120 saat kadar sürebildiğini, ateş ile vireminin paralel seyrettiğini, vireminin çoğunlukla 24. saatte oluştuğunu ifade etmektedirler. Muntiu ve ark. (11), viremi ile jeneralizasyon lezyonlarının oluşumu arasındaki korelasyonu belirttikleri çalışmada, vireminin

lokal lezyonların görünümüne bağlı olmaksızın ve büyük çoğunlukla ilk günde başladığını doğrulamakta ve infeksiyonun beşinci gününde vireminin kaybolduğunu kaydetmektedirler. Blood ve ark. (4) ise, inokülasyonu izleyen 17.-74. saatler arasında vireminin, 17.-96. saatler arasında ise ateşin belirgin olduğunu ifade etmektedir.

Hastalıkla savaşında uygulanagelmekte olan etkin yöntem aşılamadır. Bu çalışmada, Tarım, Orman ve Köyişleri Bakanlığına bağlı Şap Kontrol ve Araştırma Enstitüsünde kobaylarda ve aşı kontrol ve üretimi sürecinde kullanılan antikorsuz danalarda, vireminin etkin bulunduğu akut dönemde alyuvar, akyuvar sayıları, hemoglobin miktarı, hematokrit yüzdesi ve akyuvar tipleri yüzde oranlarında oluşacak değişimler araştırılmış ve sonuçların, mevcut literatür bilgi ışığında değerlendirilebilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışma, O₁ Manisa tipi virus inoküle edilmiş kobaylar ve danalar üzerinde sürdürüldü. Deneysel infeksiyon oluşturulan bu hayvanlardan inokülasyondan önce ve sonra alınan kanlarda bazı hematolojik değerler belirlendi.

Hayvan Materyali

Denemelerde kullanılan 3-4 aylık, 350-500 gram ağırlığındaki 35 Albino kobay, beşerlik gruplar halinde kafeslerde, eşit bakım ve besleme koşullarında bulunduruldu. Karadeniz bölgesinin şap hastalığı bildirilmemiş yörelerinden seçilmiş, sağlıklı, 12-18 aylık 20 dana, Şap Kontrol ve Araştırma Enstitüsünde eşit koşullarda barındırılıp beslenmekteydi. Danaların şap hastalığına karşı antikor taşımadıkları, agar-jel testi ile belirlenmiştir (5, 17). Bu danalar virusun etkinliğini saptamada, hastalığa karşı antikor taşımayan grubu oluşturuyordu.

Metotlar

1) Çalışmada O₁ Manisa virusu kullanıldı (9). Yöntemine göre sığır dil epitelinde (17) ve kobayda (7, 13, 15) pasajları yapılan viruslar, sığırlarda dil, kobaylarda ayak taban epitelinden alınıp VM₃ vasatı ile onar kez sulandırıldıktan sonra ikişer mililitre halinde -20°C'de muhafaza edildiler (17).

2) Derin dondurucuda saklanan ve (10^4 ID₅₀) infeksiif dozdaki (12, 13, 18) viruslardan kobaya adapte edilmiş olanı 35 deney kobayının ayak tabanına intradermal olarak 0.1 ml miktarında inoküle edildi. Sığır dil epitelinde pasajı yapılmış eşit infeksiif dozdaki virustan 20 deney danasının dil epiteline iki ayrı yerden ve 0.1'er ml olarak verildi.

3) Deneysel infeksiyon oluşturulmuş bu hayvanlardan kan örnekleri, anılan inokülasyondan önce ve 24 – 36 saat sonra, yani vireminin etkin bulunduğu akut dönemlerde alındı. Kobaylarda kalpten, danalarda ise vena jugularis'ten enjektörle alınan kan örnekleri, içinde her ml için iki mg EDTA bulunan şişelere aktarıldı.

4) Hematolojik muayeneler A.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Bilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi (10).

a. Alyuvar sayımı (mm³). Alyuvar sayısını bulmak için, alyuvar pipetinde Hayem çözeltisi ile 200 kez sulandırılmış kandaki alyuvarlar Thoma sayma lamında sayıldı.

b. Akyuvar sayımı (mm³). Akyuvar pipetinde Türk çözeltisi ile on kez sulandırılmış kanda Thoma sayma lamı kullanılarak belirlendi.

c. Hemoglobin miktarı (g / 100 ml). Sahli hemoglobinometresi kullanılarak saptandı.

d. Hematokrit değeri (%). Mikrohematokrit yöntem uygulandı. Özel kılcal borulara alınıp bir ucu cam macunu ile kapatılan ve mikrosantrifüjde (Hettich), 13000 devirde 5 dakika döndürülen örnekler özel okuma cetvelinde değerlendirildi.

e. Akyuvar formülü. Sürme kan frotileri, Pappenheim panoptik boyama yöntemiyle (May Grünwald + Giemsa) boyandı ve immersiyon objektifi yardımıyla akyuvarların yüzde oranları sayıldı.

f. Elde olunan bulgularda t testi uygulanarak farklılıkların istatistiksel önemi belirlendi (2).

Bulgular

Şap virusu verilerek enfekte edilmiş kobaylarda inokülasyondan önce ve 24.-36. saatler arasında alınan kanda saptanan hematolojik bulgular Tablo 1'de, danalarda inokülasyondan evvel ve aynı zaman

Tablo 1. Kobaylarda, şap virusu inokülasyonundan önce ve sonra hematolojik bulgular, n = 35.

Table 1. Hematological findings in guinea-pigs before and after inoculation of FMD virus, n = 35.

	$\bar{X} \mp S \bar{x}$	Değişim Sınırı	Farkın Önemi
Eritrosit ($\times 10^6 / \text{mm}^3$)			
İ.Ö.	5.10 \mp 0.15	2.9 — 6.8	P > 0.05
İ.S.	5.28 \mp 0.10	3.9 — 6.9	
Lökosit ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)			
İ.Ö.	5.44 \mp 0.90	3.0 — 9.0	P < 0.01
İ.S.	10.61 \mp 0.50	6.9 — 18.0	
Hemoglobin (g/100 ml)			
İ.Ö.	13.95 \mp 0.29	10.5 — 16.1	P > 0.05
İ.S.	13.84 \mp 0.21	11.2 — 16.0	
Hematokrit (%)			
İ.Ö.	42.51 \mp 0.58	35 — 49	P < 0.05
İ.S.	44.37 \mp 0.60	37 — 52	
Lenfosit (%)			
İ.Ö.	71.82 \mp 1.49	53 — 87	P < 0.01
İ.S.	49.11 \mp 1.75	31 — 68	
Nötrofil (%)			
İ.Ö.	23.88 \mp 1.31	10 — 39	P < 0.01
İ.S.	47.71 \mp 1.69	25 — 66	
Monosit (%)			
İ.Ö.	2.22 \mp 0.37	0 — 13	P > 0.05
İ.S.	1.68 \mp 0.28	0 — 8	
Eozinofil (%)			
İ.Ö.	1.4 \mp 0.23	0 — 8	P > 0.05
İ.S.	1.4 \mp 0.24	0 — 4	

İ.Ö. = inokülasyondan önce (before inoculation).

İ.S. = inokülasyondan sonra (after inoculation).

aralığında alınan inokülasyon sonrası kan parametreleri ise Tablo 2'de verilmektedir.

a. *Alyuvar sayısı.* Kobaylarda inokülasyon öncesi alyuvar sayısı ile sonraki arasında fark bulunmadığı halde ($P > 0.05$), danalarda alyuvarların arttığı görülmektedir ($P < 0.01$).

b. *Akyuvar sayısı.* Milimetreküpteki akyuvar miktarının her iki hayvan türünde de istatistiksel önemde arttığı anlaşılmaktadır ($P < 0.01$).

Tablo 2. Danalarda, şap virusu inokülasyonundan önce ve sonra hematolojik bulgular.
n = 20.

Table 2. Hematological findings in cattle before and after inoculation of FMD virus,
n = 20.

	$\bar{x} \pm S \bar{x}$	Değişim Sınırı	Farkın Önemi
Eritrosit ($\times 10^6 / \text{mm}^3$)			
İ.Ö.	5.28 \pm 0.29	2.8 — 7.4	P < 0.01
İ.S.	6.52 \pm 0.31	3.05 — 8.89	
Lökosit ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)			
İ.Ö.	7.24 \pm 0.36	4.7 — 12.3	P < 0.01
İ.S.	10.06 \pm 0.38	6.2 — 13.2	
Hemoglobin (g / 100 ml)			
İ.Ö.	9.94 \pm 0.45	5 — 13.2	P < 0.01
İ.S.	11.03 \pm 0.45	7 — 14.2	
Hematokrit (%)			
İ.Ö.	28.6 \pm 1.25	17 — 35	P < 0.05
İ.S.	30.1 \pm 0.93	19 — 35	
Lenfosit (%)			
İ.Ö.	72.6 \pm 3.56	43 — 90	P < 0.05
İ.S.	65.7 \pm 3.15	44 — 93	
Nötrofil (%)			
İ.Ö.	25.1 \pm 3.33	9 — 48	P < 0.05
İ.S.	32.4 \pm 3.40	5 — 59	
Monosit (%)			
İ.Ö.	0.6 \pm 0.13	0 — 1	P > 0.05
İ.S.	1 \pm 0.22	0 — 4	
Eozinofil (%)			
İ.Ö.	2.25 \pm 0.63	0 — 12	P > 0.05
İ.S.	1.35 \pm 0.35	0 — 5	

İ.Ö. = inokülasyondan önce (before inoculation).

İ.S. = inokülasyondan sonra (after inoculation).

c. *Hemoglobin miktarı.* Yüz ml kandaki g hemoglobin miktarı farklılıkları alyuvar sayısındaki bulgularla istatistiksel paralellik halindedir, kobaylarda (P > 0.05), danalarda (P < 0.01) bulunmuştur.

d. *Hematokrit değer.* Gerek kobaylarda gerekse danalarda inokülasyondan sonraki artışlar istatistiksel önemde olmuştur (P < 0.05).

e. *Akyuvar formülü.* Kobaylardaki lenfosit yüzdesi azalışı ile, nötrofillerdeki artış önemlidir (P < 0.01). Danalarda da bulgular benzer bulunmuştur (P < 0.05).

Monosit ve eozinofil yüzdelerindeki farklılıklar, her iki hayvan türünde de istatistiksel önemde değildir (P > 0.05).

Tartışma ve Sonuç

Bakım, besleme ve sağlık koşulları eşit bulundurulmuş kobay ve danalara virus inoküle edilerek infeksiyon oluşturulmadan önce saptanan hematolojik değerler (Tablo 1 ve 2), literatür verilerine uygun bulunmaktadır (10, 14).

Türkiyede seyreden O₁ tipi şap virusları içinde O₁ Manisa suşunun diğerlerine dominant olması ve antijenik spektrumunun geniş bulunması (9), araştırmanızda bu suşun tercih edilmesinin nedenini oluşturmuştur.

Hematolojik muayenelerin, infekte dozda (10⁴ ID₅₀) virusun kobay tabanına intradermal, dana dil epiteline iki yerinden inoküle edildikten sonraki 24-36 saat aralığında tekrarlanmasının nedeni, vireminin etkin bulunduğu bu akut dönemdeki hematolojik değişimleri saptayabilmektir. Bu uygulama Blood ve ark. (4), Cottral ve Bachrach (7), Muntiu ve ark. (11) ve Sehgal'in (15) viremi için belirttikleri süreler içinde gerçekleştirilmiş olmaktadır.

Aynı kobay ve danalardan, infeksiyon oluşturulmadan önce ve inokülasyondan 24-36 saat sonraki aralıkta alınan kan örnekleri değerleri arasında bazı farklılıklar görülmektedir (Tablo 1 ve 2).

Danalarda alyuvar sayısı (mm³'te), hemoglobin miktarı (g/100 ml) ve hematokrit değerindeki (%) artışların istatistiksel önemde oldukları görülmüyor (P < 0.01). Nitekim, Sehgal'de (15), O, A ve C tipi virus inoküle ettiği danalarda hastalığın akut döneminde bu parametrelerin arttığını belirtmektedir. Kobaylarda ise, hematokrit değerinin istatistiksel önemde (P < 0.05), alyuvar sayısının ise aritmetiksel artmış oldukları, hemoglobin miktarının ise pek değişmediği görülmektedir. Danalarda hematokrit yüzdesinin, alyuvar sayısına bağımlı olarak yükselmiş olması doğal kabul edilebilir. Kobaylarda ise infeksiyon etkisiyle oluşan doku harabiyeti (15, 16) ve beden ısısının yükselmesi nedeniyle şekillenen metabolizma artışının oksijen gereksinimi için alyuvar yapımını kamçılama ve doğal olarak daha irice olan genç alyuvarların (14), sayıca değilse bile, hematokrit değerinde istatistiksel önemde bir farklılığa neden olmaları düşünülmektedir.

Hem şap infeksiyonu hem de vaksınasyon sonucu total akyuvar sayısının arttığı genel bir bildirimdir (1, 3, 6, 8, 15).

Bu çalışmada da gerek kobay ve gerekse danalarda inokülasyon sonrası akyuvar sayılarının (mm^3 'te) hayli yükseldiği saptanmıştır ($P < 0.01$). Bu farkın büyük ölçüde nötrofiliden kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Buna karşılık, lenfosit yüzdesi azalmaktadır ($P < 0.01$). Bu bulgular, De Freitas Biglieri ve ark. (8) ile Sehgal'in (9) bildirimlerine uymaktadır. Apinis de (1) lenfosit yüzdesinin polimorf lökositlerdeki artışa paralel bir değişim gösterdiğini kaydetmektedir.

Monosit ve eozinofil yüzdelerindeki farklılaşmalar istatistiksel önemde bulunmamıştır ($P > 0.05$). Esasen, dolaşım kanındaki oranları pek az olan bu akyuvarlardaki farklılaşmaları değerlendirebilmek de güçtür. Nitekim, bazofiller tablolara konulmamıştır. Literatürde şap hastalığının iyileşme döneminde sığırlarda monositoz görüldüğü bildirimleri (8) yanısıra, virus inokülasyonundan sonra gerek monosit (15) gerekse eozinofillerin (1, 15) azaldıkları kayıtları da bulunmaktadır. Nitekim, Chevier ve Dhennin (6), hastalıklılarla aşıllı olanların aynı kan tablosunu gösteremeyeceklerine değinmektedirler.

Sonuç olarak, kobay ve danalarda O_1 Manisa tipi virus verildiğinde, 24.-36. saatler arasında akut tablonun şekillendiği ve vireminin etkin bir dönemine girildiği anlaşılmaktadır. Nötrofiliye bağlı lökositoz başlıca hematolojik bulguyu oluşturmakta, lenfosit yüzdesindeki azalmanın, lenfopeniden mi yoksa artan nötrofile bağlı akyuvar artışı nedeniyle lenfositlerin, yüzde oran içerisinde daha az bir kesim kapsamalarından mı kaynaklandığı henüz aydınlatılamamıştır. Diğer lökosit tiplerinin yüzde oranları için de benzer yorumda bulunmak mümkündür. Genel anlamda akyuvar sayısı, hemoglobinin miktarı ve hematokrit değerindeki artışlar, virusun çeşitli dokularda oluşturduğu harabiyet ve oluşan ateş sonucu ortaya çıkan oksijen ihtiyacını karşılamak amacıyla kemik iliğinin uyarılmış olmasına bağlanabilir.

Teşekkür

Araştırma sırasında yakın ilgi ve yardımlarını gördüğümüz, başta Şap Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Müdürü Dr. Cemil Boz ve Seroloji laboratuvarında Dr. Seniha Ulutürk olmak üzere, tüm meslektaşlara ve personele candan teşekkürü borç biliriz.

Kaynaklar

1. Apinis, P. (1941). *The blood picture in foot-and mouth-disease*. Tierarztl. Rdsch., 47: 578. Cite, C.L. Sehgal, Studies on foot-and mouth-disease. III. Haematology. Indian, J. Anim. Sci., 39 (5): 446 - 451, 1969.
2. Batu, S., Arıtürk, E. ve Kutsal, A. (1962). "Evcil hayvanlarda istatistik varyasyon (Biyometrik)". Vet. Fak. Yay.: 138, Güven Matbaası, Ankara.
3. Beier, D. und Anders, A. (1937). *Untersuchungen über den Einfluss der MKS-Vakzinierung auf das weisse Blutbild des Rindes*. Mh. Vet. Med., 28: 254 - 256.
4. Blood, D.C., Radostits, O.M. and Henderson, J.A. (1983). "Veterinary Medicine". 5th ed., Baillière Tindall, Eastbourne. 733 - 740.
5. Campbell, D.H., Garvey, J.S., Cremer, N.E. and Susdorf, D.H. (1963). "Methods in immunology". W.A. Benjamin, Inc., New York, Amsterdam, p. 143 - 149.
6. Chevier, L. et Dhennin, L. (1975). *Aspect hematologique d'une vaccination contre la fièvre aphteuse*. XIV éme Conference de la Commission de la fièvre aphteuse.
7. Cottral, G.E. and Bachrach, H.L. (1967). *Foot-and-mouth disease viremia*. The Plum An. Dis. Lab., An. Dis and Parasite Res. Div., ARS, USDA, Greenport, Long Island, N.Y., 383 - 399.
8. De Freitas Biglieri, J., Escuder, D., Carballo, Pou, J.F., Magallanes, N., Marini, H.G., Vega, R. and Bagnasco, A. (1948). *Bovine haematology. Determination of normal blood values. Variations of the leucocyte count of cattle inoculated with the virus of foot-and mouth disease*. Bol Direcc. Ganad., Montevideo, 30: 85. Cite, C.L. Sehgal, Studies on foot - and mouth-disease. III. Haematology. Indian, J. Anim. Sci., 39 (5): 446 - 451, 1969.
9. Erol, N., Whiteland, A.P., Gürsoy, Ç., Şenel, E. and Girard, H.C. (1975). *Plague and antigenic characteristics concerning O₁ FMD virus*. Meeting of the research group of the Europe Commission. Brericia Padova, 23 - 26 - 84.
10. Konuk, T. (1981). *Pratik Fizyoloji I*. 2. Baskı, A.Ü. Basımevi, Ankara.
11. Muntiu, N., Dohotaru, V., Bercan, A., Mircescu, G., Stirbu, C. and Tomescu, A. (1970). *On the relationship between viremia the occurrence of generalized lesions in challenge infection of cattle vaccinated against FMD*. Report of the meeting of the research group of the standing technical committee, at the Şap Enstitüsü, Ankara, Turkey. 23 - 26 September 1970, pp. 80 - 84.
12. Reed, L.J. and Muench, H. (1938). *A simple method of estimating fifty percent endpoints*. Am. J. Hyg., 27 (3): 493 - 497.
13. Roumiantzeff, M., Fontaine, J., Stellmann, C. et Mackowiak, C. (1965). *Contrôle quantitatif du vaccin anti-aphteux. II. Détermination de la dose vaccinante 50 % chez le cobaye*. Rev. Méd. Vét., 116 (8 - 9): 597.
14. Schermer, S. (1958). "Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere". Zweite Auflage. Johann Ambrosius Barth, Verlag, Leipzig.

15. Sehgal, C.L. (1969). *Studies on foot-and mouth-disease. III. Haematology.* Indian J. Anim. Sci., 39 (5): 446 - 451.
16. Sutmoller, P., Cottral, G.E. and McVicar, J.W. (1967). *A review of the carrier state in foot-and mouth-disease.* Proc. 71st Ann. Meet., U.S. Livestock Sanit. Assn., 386-395.
17. Sütçü, M. (1985). *Şap Hastalığı.* Şap Enst. Yay. No: 2, Ankara.
18. Terré, J., Bornarel, P., Stellmann, C. et Soulebot, J.P. (1965). *Controle quantitatif du vaccin anti-aphtheux. Détermination de la dose vaccinante 50 % chez le bovin.* Rev. Méd. Vét., 141: 1109.