

IBR-IPV VİRUS ENFEKSİYONUNUN KONTROL VE ERADİKASYONU

İbrahim BURGU¹

Seval BİLGE DAĞALP²

Control and eradication of IBR-IPV virus infection

Summary: *IBR-IPV which is an economically important infection is caused by Bovine Herpesvirus 1, belonging to the subfamily of the alphaherpesvirinae of the family of herpesviridae. BHV1 causes symptoms such as rhinotracheitis, balanoposthitis and vulvovaginitis in cattle and abortus in pregnant.*

There is a latency of the virus after primary infection. Latent infected animals may spread virus without showing any clinical signs and this makes an obstacle about controlling of the infection. However vaccination studies which weren't able to be successful in controlling and eradicating BHV1 infection, marker vaccines are giving expectations about it. They are used for the purpose of controlling and eradicating the BHV1.

Key words: *IBR/IPV, Eradication, Marker vaccines*

Özet: *Ekonomik yönden önemli bir enfeksiyon olan IBR-IPV in etkeni Bovine Herpesvirus 1 (BHV1), herpesviridae familyasının alphaherpesvirinae alt grubuna ait bir virusdur. BHV-1 sığırlarda rhinotracheitis, balanoposthitis, vulvovaginitis gibi semptomlara ve gebe hayvanlarda abortlara neden olmaktadır. Primer BHV1 enfeksiyonunun ardından virusun latentliği söz konusudur. Latent enfekte hayvanlar, klinik belirti göstermeksizin virusu saçabilmekte ve bu nedenle de enfeksiyonun kontrol altına alınmasında önemli bir engel oluşturmaktadır. Bugüne kadar BHV1 enfeksiyonunun kontrolünde ve eradikasyonunda başarılı olamayan aşılama çalışmalarında umut verici bir gelişme olarak gündeme giren marker aşılar, BHV1'in eradikasyonu amacıyla kullanılmaya başlanmıştır.*

Anahtar kelimeler: *IBR/IPV, Eradikasyon, Marker Aşılar.*

Giriş

Infectious Bovine Rhinotracheitis-Infectious Pustular Vulvovaginitis (IBR-IPV) enfeksiyonu, 1886 yılından bu yana bilinmekte ve sığır yetiştiriciliğinde ekonomik açıdan önemli bir enfeksiyon olma niteliğini korumaktadır (31, 37).

BHV1 tarafından meydana getirilen IBR-IPV enfeksiyonu genelde solunum (26, 37) ve

genital kanala (22, 29) lokalize olmakla birlikte, konjunktivitis, enteritis, mastitis, dermatitis ve tımararası bölgede lezyonlar da oluşturabilmektedir (3, 37). BHV1 in oluşturduğu bu semptomlar sonucunda genç hayvanlarda yemden yararlanma gücünün azalması ve ölümler, ergin hayvanlarda ağırlık kaybı, süt veriminde düşme, fetal letalite ve abortlar nedeniyle yetiştiricilikte önemli kayıplarla karşılaşilmektedir (4, 22, 26, 29).

1. Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı
2. Dr., Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı

Herpesviruslar primer enfeksiyonun ardından bölgesel ganglion hücrelerinde latent durumda kalabilmektedir (31,37). Latent virus, çeşitli stres faktörlerinin etkisi ile reaktif olarak sinir yoluyla replikasyonun gerçekleşeceği mukozal yüzeylere taşınmakta ve buradan saçılmaya devam etmektedir (2, 24). Enfeksiyonu bir kez geçiren hayvan klinik belirti göstermeksizin de yaşam boyu virus taşıyıcısı ve saçıcısı olarak sürüde enfeksiyon kaynağı rolü oynayabilmektedir. Bu durum ise enfeksiyonun kontrol altına alınmasında önemli bir engel oluşturmaktadır (31, 37).

Hastalığın kontrolünde etkin önlem alınması için, Avrupa ülkeleri tarafından yapılan çağrı birçok ülkenin eradikasyon programını kabul etmesini sağlamıştır. Özellikle İsviçre, Danimarka, Finlandiya gibi IBR virus negatif ülkeler bu çağrıyı desteklemektedirler (8).

IBR kontrolünde genel strateji, ekonomik kayıpların ve salgınların önlenmesi ile sığır popülasyonlarında saha virusu sirkülasyonunun indirgenmesidir (16).

Bu çerçevede BHV1 enfeksiyonuyla mücadelede öncelikle enfekte sürülerin belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla her yıl, altı aylıktan büyük hayvanlar IBR-IPV antikorlarının varlığı yönünden test edilmelidir (1, 15, 36). IBR-IPV enfeksiyonuyla mücadelede başarılı olan Danimarka ve İsviçre gibi ülkelerde kontrol sonucunda seropozitif hayvanlar kesilmekte ve ülkelerarası ticarete kesinlikle seropozitif olanlar ülkeye sokulmamaktadır (1, 30, 34, 36).

Sürüye yeni hayvan alınırken seronegatif olanların tercih edilmesi önemli bir konudur (11, 30). Çünkü her BHV1(+) inek, virusun potansiyel taşıyıcısı olarak düşünülmelidir (9). Tohumlama istasyonlarında bulunan seropozitif boğaların da kesinlikle tohumlamadan çıkarılması önerilmektedir. Virus dondurulmuş spermada yıllarca enfeksiyözitesini koruyabileceğinden, enfekte olduğu saptanan boğalara ait spermalar kesinlikle tohumlamada kullanılmamalıdır (11).

Enfeksiyonun yüksek oranda varolduğu ülkelerde IBR enfeksiyonunun kontrolünde virus

sirkülasyonunu en aza indirmek için hayvanların aşılınması üzerinde durulmaktadır (20, 30,34).

IBR-IPV enfeksiyonunun kontrolünde günümüzde yaygın olarak kullanılan aşılar 2 grup halinde incelenebilir:

1. İnaktif veya ölü virus aşıları
2. Modifiye canlı virus aşıları

İnaktif (ölü) virus aşıları: Hazırlanması zor olan inaktif aşılarla aşılamanın başarıya ulaşması için, sürüde bulunan tüm hayvanların IBR-IPV semptomları göstermemesi gerekmektedir (30). İlk aşılardan 2 hafta sonra aşılama tekrarlanmalı ve her altı ayda bir aşılama yinelenmelidir (29, 34). Düzenli aşılama olduğu sürece hastalığın klinik görünümünün şiddeti indirgenebilmekte (28), ancak saha virusu ile enfeksiyon, virusun latentliği ve reaktivasyonu engellenememektedir (19, 29, 36).

İnaktif virus aşıları gebe hayvanlarda rahatça kullanılabilir de, inaktif aşılarla sağlanan immunitenin yetersiz olduğu belirtilmektedir (34). Buna karşın Pospisil ve ark. (28) klinik bulgular gelişmeden önce inaktif IBR aşısının uygulandığı durumlarda intrauterin enfeksiyonun ve ineklerde hastalık semptomlarının engellendiğini bildirmektedirler.

Modifiye canlı virus aşıları: İnteromuskular yada intranasal yollarla uygulanan bu tip aşılar, hızlı ve uzun süreli bir immunité sağlarlar (23). Canlı virus aşılarının en büyük dezavantajı aşı virusunun latent kalabilmesi (14, 34) ve aşılardan sonra da değişik periyotlarla virusun saçılabilmesi (5, 13, 25) olarak gösterilmektedir. Bunun dışında gebelere uygulanması ve aşı hayvanlar ile gebelerin teması sonucunda abortlara neden olduğu bilinmektedir (21, 23, 36). Ayrıca seronegatif dişilere uygulandığında ovarial lezyonlara neden olduğu da bildirilmektedir (35). Canlı aşılarda virusun latent halde kalmasını engelleyemediği (19, 36) ancak antikor titresini yükselterek tekrarlayan enfeksiyonlarda hastalığın şiddetini ve ölümleri indirdiği belirtilmektedir (34, 36).

IBR-IPV enfeksiyonuyla mücadelede antikor pozitif hayvanlar hedef unsuru teşkil etmektedirler. Sürüde bulunan hayvanların klasik

IBR-IPV aşlarıyla aşılama durumu, bugün kullanılan test metotları kullanılarak tespit edilen antikorların enfeksiyondan dolayı yada aşılamaya bağlı olarak oluşup oluşmadıklarının ayrımı yapılamamaktadır (20, 30, 31). Ancak bu konuda umut verici bir gelişme olarak sunulan marker aşılarda bu ayrımı olanak sağlayabileceklerdir. Marker aşılarda, saha virusunda bulunan bir veya birden çok antijenik proteinleri eksik yada farklı aşılarda olduklarından saha virusu ile enfeksiyondan sonra oluşan antikor yanıtından ayrılabilen bir antikor yanıtı oluştururlar. Böylece aşı ve enfekte hayvanların ayrımı yapılabilen ve sürüde taşıyıcıların belirlenmesi ile eliminasyonuna olanak sağlanabilmektedir (3, 6, 16, 32). Değişik tipte marker aşılarda üretilmiş ve etkinlikleri araştırılmıştır. Bu aşılarda:

1. **Pozitif marker aşılarda**
2. **Subunit aşılarda**
3. **Negatif marker aşılarda** (6, 9, 37) dır.

1. Pozitif marker aşılarda: Aşı virusuna bir marker antijen (protein) bağlanmasıyla üretilmiştir. Bu tür marker aşılarda en önemli dezavantajı, uygun tanı sistemleri ile yalnızca aşılanmış olanların tespitine olanak sağlamasıdır (30, 31, 37).

2. Subunit aşılarda: Bu deyim patojenik ajanların (belirli immunolojik glikoproteinler) fragmentlerinden üretilmiş aşılarda tanımlar. Bu aşılarda özel olarak saflaştırılmış versiyonları marker aşılarda olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, bu metot ile canlı aşı üretimi mümkün olamamaktadır (3, 17, 30).

3. Negatif marker aşılarda: Virus suşlarının yapısal komponentlerini kodlayan genlerin metabolik yollarla kısmen yada tamamen çıkarılması (deletion mutant) esasına dayanır. Bu çıkarılan genler, virus replikasyonu için gerekli olmayan genlerdir (3, 17, 30, 31). Virusların genetik materyali bilindiği gibi virusların değişik özellikleri ilgili bilgi içerir. Saha virusunun zarında B, C, D, E, I, H, L, G, K, M glikoproteinleri bulunmaktadır. Saha virusuyla enfeksiyondan sonra sığırların kan serumunda serolojik testlerle tespit edilebilen bu 10 glikoproteine karşı antikorlar şekillenir. Delesyon

mutantında gE geninin çıkarılması söz konusudur. Bu durumda aşılama sonrasında gE dışında tüm glikoproteinlere karşı antikor tespit edilebilmektedir (3).

Marker aşılarda olarak en çok kullanılan tip, gE negatif (-) marker aşılardır. Bu tip aşılarda en önemli avantajı, canlı ve inaktif aşılarda üretilmesine olanak sağlamasıdır (14, 17, 18, 30, 31). Ayrıca gE ye karşı antikorlar, aşılama sonrası hayvanlarda da saha virusuyla enfeksiyondan sonra 3 yıl kadar tespit edilebilmektedir (17). Yapılan birçok denemeler sonrasında gE(-) marker aşılarda üretilen diğer aşılarda göre daha avantajlı ve BHV-1 virus enfeksiyonuna karşı hayvanların korunmasında çok daha etkili olduğu bildirilmiştir (6, 9, 30).

IBR marker aşılarda ile IBR eradikasyonunda 4 dönem gözönünde tutulmaktadır (3, 33).

1. dönem: gE(-) marker aşılarda ile aşılanması mümkün olan sürülerin, gE ELISA ile serolojik durumunun saptanması.

2. dönem: Primer immunizasyon ile gE durumunun devamlılığı ve tüm sürünün booster (6 ay sonra) aşılanması.

3. dönem: gE (+) lerin sayısının indirgenmesi (saha virusu ile enfekte sığırların sürüde doğal yenilenmesi şeklinde ve ekonomik olarak kabul edilirse gE (+) sığırların ayrılması).

4. dönem: BHV1 saha virusu negatif olarak korunmuş sürüde aşılanmanın düzenli aralıklarla devamlılığının sağlanması (3).

Marker aşılarda kullanımında aşılarda klinik etkisinden çok virolojik etkisi üzerinde durulmuştur. Bu tip aşılarda, enfektif ajanın geçişinde öncemli ölçüde azalma sağlayarak sürü immunitesini yükselttiği bildirilmiştir (9). Ayrıca marker aşılarda, bireysel olarak hayvanların virusa karşı duyarlılığını da en aza indirmektedir (6, 9). gE (-) aşılarda yapılan aşılanmanın en büyük avantajı, bu amaç için geliştirilen anti BHV1 gE blocking ELISA sistemi

yardımla saha virusu ile enfekte hayvanların tespitine olanak sağlanmasıdır (17,27,33).

Türkiye'de IBR-IPV enfeksiyonunun prevalansının araştırılmasına yönelik yapılan çalışmalarda (7, 10, 12) enfeksiyonun giderek yaygınlaştığı ortaya konmuştur.

Ülkemizde marker aşılarda eradikasyondan önce kontrol programlarının düzenli olarak uygulanması önceliklidir. Ülkeye yeni hayvan alınırken BHV1(-) olanların tercih edilmesi ve mümkünse hayvanlar sürüye dahil edilmeden önce kan örneklerinin alınıp merkezi Viroloji laboratuvarlarına gönderilmesi ve BHV1 antikorları yönünden incelenmesi üzerinde durulmalıdır. Marker aşı ile bir eradikasyon programı hedeflendiğinde sürüde bulunan tüm hayvanlara (gebe, buzağı, seronegatif, seropozitif) gE(-) canlı marker aşı uygulanmalıdır. Aşı uygulanan hayvanlardan, serolojik yanıtın gelişmesini takiben alınan kan serumu örnekleri, gE yi tespit etmek üzere geliştirilen gE blocking ELISA ile test edilerek gE(-) ve gE(+) hayvanların belirlenmesi gerekmektedir. gE(-) olanlar BHV1(-), gE(+) olanlar ise BHV1(+) olarak nitelendirilmektedir. Eradikasyonda özellikle yenidoğan hayvanlar (kolostrum almalarına rağmen) aşılanarak, uzun sürede BHV1 (-) sürülerin elde edilmesi hedef olmalıdır. gE(-) olanlara her 6 ayda bir aşılamanın yinelenmesi ve gE(+) bulunanların ise, sürüde yaşa bağımlı doğal yenilenme şeklinde ya da enfeksiyonun prevalansı düşük ve ekonomik olarak kabul edilirse, sürüden elimine edilmesi durumunda BHV1(-) sürülerin elde edilmesinin mümkün olabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Ackermann, M., Belak, S., Bitsch, V., Edwards, S., Moussa, A., Rockborn, G., Thiry, E. (1990): *Round table on infectious bovine rhinotracheitis/infectious pustular vulvovaginitis virus infection diagnosis and control*. Vet Microbiol, 23: 361-363.
- Ackermann, M., Wyler, R. (1984): *The DNA of an IPV Strain of Bovine Herpesvirus-1 In Sacral Ganglia During Latency after Intravaginal Infection*. Vet Microbiol, 9: 53-63.
- Auer, S., Heinen, E., Kretzdorn, D., Strube, W., Schmeer, N. (1996): *New Perspectives in the control of IBR through the use of marker vaccines*. Technical Report, Leverkusen.
- Baker, J. A., McEntee, K., Gillespie, J. M. (1960): *Effects of Infectious Bovine Rhinotracheitis/ Infectious Pustular Vulvovaginitis Virus on Newborn Calves*. Cornell Vet., 50: 156-170.
- Baker, J. C., Rust, S. R., Walker, R. D. (1989): *Transmission of a vaccinal strain of infectious bovine rhinotracheitis virus from intranasally vaccinated steers commingled with nonvaccinated steers*. Am J Vet Res, 50 (6): 814-816.
- Bayer AG (1996): *IBR-Marker with special reference to the: Bayovac-IBR-Marker Vivum*. IBR Marker Inactivation Report.
- Bilge, S. (1996): *Kan ve Süt Serumlarında IBR-IPV Antikorlarının Nötralizasyon Testi ile Saptanması ve Süt Örneklerinden Virus İzolasyonu*. Ankara Üniv Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
- Bosch, J. C. (1997): *Bovine herpesvirus 1 marker vaccines: tools for eradication?* Thesis Universitat Utrecht, Part I. pp. 2-6.
- Bosch, J. C., Frankena, K., Franken, P., Hage, J. J., de Jang, M. C. M., Kaashoek, M. J., Moris-Velthuis, M. A., Noordhuizen, J. P. T. M., Van der Poel, V. H. M., Verhoef, J., Weerdmeester, K., Zimmer, G. M., Van Oirschot, J. T. (1995): *Bovine herpesvirus 1 marker Vaccines Reduce the Incidence of Infections*. International Symposium on IBR and other Ruminant Herpesvirus Infections Abstracts, 26-27 July 1995, Liege-Belgium.
- Burgu, İ., Akça, Y. (1982): *Gelemen Devlet Üretme Çiftliği Sığırlarında Bazı Viral Enfeksiyonlara Karşı Serolojik Araştırmalar*. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg., 29 (3-4): 506-512.
- Burgu, İ., Akça, Y. (1986): *Türkiye'de Suni Tohumlamada Kullanılan Bazı Damızlık Boğalarda IBR/ IPV Enfeksiyonu*. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg., 33 (1): 113-121.
- Çabalar, M. (1993): *Fertilite Problemlili İneklerde Enfeksiyöz Bovine Rhinotracheitis/ Enfeksiyöz Pustular Vulvovaginitis (IBR-IPV) Virus İzolasyonu ve Seropidemiyolojisi*. Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Ankara.
- Frederihs, G. N., Woods, S. B., Lucas, M. H., Sands, J. J. (1982): *Safety and efficacy of live and inactivated infectious bovine rhinotracheitis vaccines*. The Veterinary Record, 7: 116-122.
- Gregersen, J. P., Wagner, K. (1985): *Persistent Infection of the Genital Tract and Excretion of the vaccine strain after Live Virus Immunization with bovine herpesvirus 1 (IBR-IPV Virus)*. Zentbl Vet Med B, 32: 354-360.
- Hostnik, P., Grom, J. (1996): *Laboratory diagnostics and control of IBR infection in Slovenia*. International Symposium on IBR and other Ruminant Herpesvirus Infection Abstracts, 26-27 July 1995, Liege-Belgium.
- Kaashoek, M. J., Moerman, A., Madic, J., Rijsewijk, F. A. M., Quak, J., Gielkens, A. L. J., Van Oirschot, J. T. (1994): *A conventionally attenuated glycop-*

- rotein E-negative strain of bovine herpesvirustype 1 is an efficacious and safe vaccine. *Vaccine*, 12 : 439-444.
17. Kaashoek, M. J., Moerman, A., Madic, J., Weerdmeester, K., Moris-Veldhuis, M.A., Rijsewijk, F. A. M., Van Oirschot, J. T. (1994): An inactivated vaccine based on a glycoprotein E-negative strain of herpesvirus 1 induces proctive immunity and allow serological differentiation. *Vaccine*, 13: 342-346.
 18. Kaashoek, M. J., Van Oirschot, J. T. (1995): Early immunity induced by a live gE-negative bovine herpesvirus 1 marker vaccine. International Symposium on IBR and other Ruminant Herpesvirus Infections Abstracts, 26-27 July 1995, Liege-Belgium.
 19. Lemaire, M., Meyer, G., Ernst, E., Vanherreweghe, V., Limbourg, B., Pastoret, P. P., Thirty, E. (1995): Latent bovine herpesvirus 1 infection in calves protected by colostral immunity. *The Veterinary Record*, 15 : 70-71.
 20. Lemaire, M., Thirty, E. (1995): Virological protection attempted in cattle by inactivated infectious bovine rhinotracheitis vaccines. International Symposium on IBR and other Ruminant Herpesvirus Infections Abstracts, 26-27 July 1995, Liege-Belgium.
 21. Mc Feely, R. A., Merritt, A. M., Stearly, E. L. (1968): Abortion in dairy herd vaccinated for infectious bovine rhinotracheitis. *J A V M A*, 153 (6) : 657-661.
 22. Miller, J. M. (1991): The effects of IBR virus infection on reproductive function of cattle. *Vet. Med.*, 1: 95-98.
 23. Miller, J. M., Whetstone, C. A., Bello, L. J., Lawrence, W. C. (1991): Determination of ability of a thymidine kinase-negative deletion mutant of bovine herpesvirus-1 to cause abortion in cattle. *Am J Vet Res*, 52 (7) : 1038- 1043.
 24. Narita, M., Inui, S., Namba, K., Shimuzi, Y. (1976): Trigeminal Ganglionitis and Encephalitis in Calves intranasally Inoculated with Infectious Bovine Rhinotracheitis Virus. *J Comp Path*, 86: 93-100.
 25. Nettleton, P. F., Sharp, J. M. (1980): Infectious bovine rhinotracheitis virus excretion after vaccination. *Veterinary Record*, 107: 379.
 26. Pierson, R. E., Vair, C. A. (1965): The Economic Loss Associated with Infectious Bovine Rhinotracheitis in a Dairy herd. *J A V M A*, 147 (4) : 350-352.
 27. Perrin, B., Perrin, M., Moussa, A., Couder, M. (1996): Evaluation of a commercial gE blocking ELISA test for detection of antibodies to Infectious Bovine Rhinotracheitis Virus. *Veterinary Record*, 138: 520.
 28. Pospisil, Z., Krejci, J., Machatkova, M., Zedulkova, D., Lany, P., Cihol, P. (1996): The Efficacy of an inactivated IBR Vaccine in the prevention of intrauterine infection and its use in a Disease Control Programme. *JVet Med*, 43 : 15-21.
 29. Schuh, J. (1990): Outbreak of neonatal IBR. *Can. Vet. J.*, 31: 592
 30. Siebert, S. (1996): *Bayovac IBR-Marker vivum. Bayovac IBR-marker Inactivatum*. Technical Manual.
 31. Siebert, S., Auer, S., Heinen, E., Kretzdorn, D., Strube, W. (1995): *Marker Vaccines-New Opportunities for IBR Control*. Part I: BHV-1 Infections: The Problem. *Tierarztl Umschau*, 50 : 530- 533.
 32. Siebert, S., Auer, S., Heinen, E., Kretzdorn, D., Strube W. (1995): *Marker Vaccines- New Opportunities for IBR Control*. Part II: safety and efficiency of the gE-deleted Bayovac IBR marker vaccines. *Tierarztl Umschau*, 50 : 582-584.
 33. Siebert, S., Auer, S., Heinen, E., Kretzdorn, D., Strube, W. (1995): *Marker vaccines-New Opportunities for IBR Control*. Part III: Routes to Control IBR. *Tierarztl Umschau*, 50 : 707-713.
 34. Smith, G. A., Young, P. L., Radwell, B. J., Kelly, M. A., Storie, G. J., Farrah, C. A., Mattick, J. S. (1994): Development and trial of a Bovine herpesvirus 1-thymidine kinase deletion virus as a vaccine. *Australian Veterinary Journal*, 71 (3) : 65-70.
 35. Spire, M. F., Edwards, J. F., Leipold, H. W., Cortese, V. S. (1995): Absence of Ovarian Lesions in IBR Seropositive Heifers Subsequently vaccinated with a Modified Live IBR Virus Vaccine. *Agri-Practice*, 16 (7): 33-38.
 36. Straub, O. C. (1990): *Infections Bovine Rhinotracheitis*. In: Dinter, Z. and Morine, B. (Editor): *Virus Infections of Ruminants*. Elsevier of Publishers, Amsterdam, pp. 71-108.
 37. Strube, W., Abor, B., Bergle, R. D., Block, W., Heinen, E., Kretzdorn, D., Rodenbach, C., Schemeer, N. (1995): *Safety Aspects in the Development of on the Infectious Bovine Rhinotracheitis Marker Vaccine*. *Dev Biol Stand*, Basel Karger, 84: 75-81.

Yazışma Adresi

Dr.Seval Bilge Dağalp

A.Ü.Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı

06110 Dışkapı-Ankara