

Derleme / Review

Sınır Hastalığı (Border Disease)

T. Çiğdem OĞUZOĞLU

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Ankara.

Özet: Bu makalede, küçükbaş hayvan sürülerinde büyük ekonomik kayıplara yol açan, abortlar ve kongenital anomalili yavru doğumu ile karakterize olan *Sınır Hastalığı*'nin (*Border Disease*, BD) etiyolojik özellikleri, etkenin bulaşma yolları, meydana getirdiği klinik-patolojik bulgular, patogenezi mekanizması, teşhisi ve mücadele yolları hakkındaki güncel bilgiler sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Sınır Hastalığı, keçi, koyun, Pestivirus.

Border Disease

Summary: In this article is compiled the current knowledge about etiological agent, transmission ways, clinical and pathological findings, pathogenesis, diagnosis and control of *Border Disease* (BD) infection, characterised by abortus and birth with congenital abnormality, which caused in small ruminant flocks great economical losses.

Keywords: Border Disease, goat, Pestivirus, sheep.

Giriş

İlk kez 1959 yılında İngiltere ile Wales arasındaki sınır bölgelerinde bulunan koyunlarda tespit edilen *Sınır Hastalığı* (*Border Disease* - BD) (16), koyun ve keçi populasyonlarında özellikle reproduktif sisteme yönelik bulgularla karakterize, postnatal enfeksiyonda genellikle subklinik seyreden bir virus enfeksiyonudur. Hastalık, İngilizcede *Hairy Shaker Disease* veya *Fuzzy Lambs Syndrome* gibi sinonim isimlerle de anılmaktadır.

Bu enfeksiyona neden olan etkenler, *Flaviviridae* ailesinin *Pestivirus* genusuna aittir. Pestivirusların konakçı hayvan türüne göre yapılan taksonomisinde; sığırların esas konakçı olduğu Sığır Viral Diyare Virus (Bovine Virusdiarrhoea Virus - BVDV) ve koyun ve keçilerde enfeksiyon oluşturan Sınır Hastalığı Virus (Border Disease Virus - BDV) yer alır. Bu iki virus, "ruminant pestivirusları" olarak adlandırılmaktadır. Keçilerde ise doğal Sınır Hastalığı enfeksiyonunun varlığı ilk kez Senegal'de tespit edilmiştir (6).

Son yıllarda, Sınır Hastalığı enfeksiyonunun küçük ruminant sürülerinde varlığı/yaygınlığı ve izole edilen etkenlerin moleküler karakterizasyonlarına yönelik birçok çalışma bildirilmiştir. Bu çalışmalarda Amerika (31), Yeni Zelanda (42), Avustralya (4) ile İspanya (17), İtalya (10), İsviçre (36), İsveç (34) gibi bazı Avrupa ülkelerinde enfeksiyonun varlığı/yaygınlığı ortaya konulmuştur. Ayrıca Tunus'ta pestivirusla kontamine koyun çiçeği aşısı ile aşılamaı takiben çıkan

enfeksiyonun etkeninin de Sınır Hastalığı Virus (BDV) olduğu (37) bildirilmiştir.

Pestivirusların yaban hayattaki yaygınlığı da dikkat çekici bir olgudur. Özellikle İspanya'daki bazı geyik türlerinde gözlenen salgınlarda etken identifikasyonu yapıldığında, Sınır Hastalığı viruslarının yeni subgruplarının ortaya çıkması ile bu etkenlerin çiftlik hayvanlarında görülen pestivirus enfeksiyonlarına da bir kaynak oluşturduğu düşünülmektedir (18, 30).

Bu derlemede, "küçükbaş hayvanların pestivirolojisi" ve ülkemizde koyun ve keçilerde Sınır Hastalığı (BD) enfeksiyonunun varlığı hakkında bilgiler bulunmaktadır.

Etiyolojik ajan

Etken, *Flaviviridae* ailesine ait *Pestivirus* genusunun bir üyesidir (14). Zarlı, pozitif polariteli, tek iplikçikli, 40-60 nm büyüklükte, 12.3 kB büyüklükte bir genoma sahip, RNA viruslarından olan etken hem sığırların Sığır Viral Diyare Virus (Bovine Virusdiarrhoea Virus - BVDV) genotip 1 ve 2 hem de Avrupa Domuz Vebası Virus ile yakın antijenik ilişki içindedir (14).

Virus genomu; iki ucundan translate olmayan bölgelerle (5' ve 3', untranslate region UTR) çevrelenmiş, bir açık okunabilir bölgeye (Open Reading Frame, ORF) sahiptir. UTR bölgeleri, virus proteinlerinin sentezi ve virus genomunun replikasyonu için önemli sinyalleri bulundurmaktadır. ORF; yaklaşık 4000 aminoasitten oluşan bir polipeptin olarak kodlanır, yapısal olan ve olmayan 11-12 adet proteine sahiptir (23).

Pestivirus genusunda bulunan etkenlerin sınıflandırılması, yakın akraba olan bu virusların (BVDV 1, BVDV 2, BDV ve Avrupa Domuz Vebası) türler arası geçiş olasılığı sebebiyle oldukça sorun teşkil etmektedir. BDV, hem kendi spesifik konakçısı olan koyun ve keçileri, hem de diğer hayvan türlerini (domuz ve vahşi ruminantlar) enfekte edebilmektedir (1, 28). Özellikle moleküler viroloji alanındaki yeni gelişmeler, bugüne dek izole edilen koyun ve keçi izolatlarının yeniden karakterizasyonuna imkan sağlamıştır. Böylece yeni kazanılan izolatlarla birlikte mevcut pestivirus suşlarının subtiplendirilmesi çalışmaları yapılabilmektedir. Pestivirusların genetik çeşitliliği, onların antijenik çeşitliliğini yansıtmaktadır. İzole edilen Sınır Hastalığı saha virusları, konakçı spesifitesi ve genetik/antijenik analizleri sonrasında kendi aralarında 4 farklı subgrupta toplanmışlardır. BDV-1, koyun ve keçilerden izole edilmiş ve referenz viruslar olarak adlandırılan Moredun, X818 gibi gerçek ya da klasik Sınır Hastalığı Virusları bu grupta yer almaktadır (5). Bu subgrup kendi içinde a ve b olmak üzere ikiye ayrılmıştır (40). BDV-2, çoğunluğu koyunlardan elde edilen virus izolatlarıdır. Ren geyiklerinden izole edilen V60 suşu da bu subgrup da yer almaktadır (5). Bu subgruptaki etkenler de iki farklı grupta (a ve b) incelenmektedir (40). BDV-3 sub grubunda ise, domuzlardan izole edilen Gifhorn izolatı bulunmaktadır (5). BDV-4 sub grubunda ise, İspanya'da bulunan *chamois* denen bir geyik türünden izole edilen viruslar bulunmaktadır (1). Son çalışmalardan izole edilen yeni etkenler ile bu subgrup da kendi içinde a ve b olarak ikiye ayrılmıştır (40).

Pestivirus genomunun yapısında bulunan viral proteinlerden 5'-UTR, N^{pro} ve E2 bölgelerinin oldukça sık kullanıldığı filogenetik çalışmalar sonrası birçok araştırmacı tarafından farklı sınıflandırma tipleri ortaya konulmuştur (5, 10, 18, 41). Bununla birlikte günümüzde subgruplar göz önünde bulundurularak yapılan sınıflandırma sıklıkla tercih edilmektedir.

Pestiviruslar, enfeksiyonun patogenezinde oldukça önemli rolü olan iki biyotipe sahiptirler. Bunlar; hücre kültüründe morfolojik bozukluk oluşturan (sitopatojen-*cp*) ve hücre kültürlerinde morfolojik bozukluk yapmadan (nonsitopatojen-*ncp*) çoğalabilen biyotiplerdir. Sitopatojen olmayan biyotipler, doğada %95 oranında yaygındır. Eğer gebelik sırasında oluşan bir pestivirus enfeksiyonu immün sistemi henüz gelişmemiş (immature) olan yavruya transplasental olarak aktarırsa (koyunlarda gebeliğin 60-80. gününe kadar, keçilerde 80-100. gününe kadar), yavruya immuntolerans gelişir. Persiste enfekte (Pİ) olarak doğan bu yavrular, ömürleri boyu virus rezervuarı olarak enfeksiyonun devamlılığından sorumludurlar (15). Pİ koyunların yaşam süresi maksimal 5 yıl olarak bildirilmiştir. Yaşamlarının bir

döneminde sitopatojen biyotiple karşılaşan Pİ hayvanlarda, ölümle sonuçlanan Mukozal Hastalık (*Mucosal Disease* - MD) tablosu gelişir. Mukozal Hastalık koyunlarda doğal enfeksiyonu takiben bildirilmiş (25) olmasına karşın, keçilerde bildirilmemiştir.

Fötal yaşamın 60-80. günlerinde oluşan enfeksiyon, beyinde geriye dönüşümsüz bir takım değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler, Barlow (3) tarafından "alternatif efekt/alternatif patoloji" olarak tanımlanmıştır. Gebe koyunlarda yapılan deneysel enfeksiyonlarda; gebeliğin 14-31. günlerinde enfekte edilen koyunların fötüslerinde beyin ve beyincikte nekrozlar, porencephalie, hydranencephalie ve beyincik hypoplazisi geliştiği tespit edilmiştir. Böyle olgularda virusun; hem kan-beyin hem de kan-beyin-omurilik sıvısı bariyerini aştığı belirlenmiştir. Virusun, tropismusunu mitotik aktivitesi devam eden fötal beyinin endotel hücrelerine gösterdiği; damar duvarlarında nekrozlar, trombozlar veya emboliler gibi bozukluklar meydana getirdiği ifade edilmiştir.

Genotipik olarak iki farklı grupta yer alan BVDV 1 ve 2 virusları da koyunlarda Sınır Hastalığı'na benzer şekilde enfeksiyon meydana getirebilmektedir (4, 41). Bu nedenle koyun ve keçilerde tespit edilen bir pestivirus enfeksiyonunun etkeninin mutlak surette ayırıcı teşhisinin yapılması gerekmektedir.

Bulaşma

Enfeksiyonun epidemiyolojisinde vertikal nakil oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle koyunlarda fötal enfeksiyon sonucunda, virusla persiste enfekte kuzu doğumları oluşabilmektedir. Keçilerde persiste enfekte yavru doğumuna ilişkin bildirim bulunmamaktadır.

Horizontal bulaşmada, BDV ile geçici viremik olan ya da PI hayvanların sekret ve ekskretleri ile etkenin nakli söz konusudur. Koyunlarla yakın temasta bulunan sığırlar da bulaşmada rol oynayabilmektedir. Sığır ve koyunlarda türler arasında karşılıklı etken nakli gözlenmesine rağmen, genellikle akut enfekte keçilerden diğer hayvan türlerine enfeksiyonun aktarımı söz konusu olmamaktadır. Bununla birlikte keçiler, Pİ hayvanlarla aynı ortamı paylaşırlarsa, kolaylıkla enfekte olabilmektedirler (20, 21, 24).

Klinik-patolojik bulgular

Postnatal enfeksiyon: Sağlıklı yeni doğanlar veya erişkin koyunlarda, hafif veya subklinik seyirli gelişen enfeksiyonda, kısa süreli bir viremi (4-11 gün) döneminin ardından kan serumunda antikor oluşumu karakteristiktir. Enfekte olan hayvana ait bazı özellikler (yaş, bakım, vb) ile virusun suşu, virulensi gibi faktörlere bağlı olarak daha ağır seyirli olabilen enfeksiyonlarda ise, yüksek ateş, uzun süreli lökopeni, anoreksi, konjunktivitis, nasal akıntı, dyspnoea, diarrhoea ve genç hayvanlar %50'ye varan ölümler gözlenebilmektedir (15).

Kongenital enfeksiyon: Gebe keçilerde, abort ve embriyonal ölüm oranı yüksektir. Virus, nekrotik plasentite yol açmaktadır.

Gebe koyunlarda ise, nonsitopatojen virusla oluşan transplasental enfeksiyonda gebeliğin dönemine göre değişen etkiler dikkati çeker. Bu dönemde; döl tutmama veya erken embriyonik ölümler, rezorbsiyon; abortlar (erken veya geç dönem); zayıf/yaşama gücü düşük yavru doğumları (ilk yaşam haftasında ölümler); büyüme ve gelişmede geriliği gösteren yavru doğumları; yapağı kalitesinde bozukluk gösteren yavru doğumları (Tiroid hipofonksiyonu sonucu, kıl follüküllerinde anormallik sonucu köpek kılı görünümü ya da yağlı yapağı sendromu, yapağıda anormal pigmentasyon sonucu kahve veya siyah renkli tüyler) karakteristik bulgulardandır (15, 26).

Enfekte yavrularda sıklıkla karşılaşılan merkezi sinir sistemi bulguları olarak; ataksi/tremor (kuzularda), devamlı diş gıcırdatma, inkoordinasyon (sallantılı yürüyüş), körlük, arthrogryposis, hydranencephali, beyincik hipoplazisi, beyinde beyaz bölgede perivasküler hücre infiltrasyonu, hipergliosis, vaskulitis, hipomyelinasyon (Miyelinizasyondan sorumlu tiroid hormonlarının salınımına bağlı fosfo diesteraz-CNP enzimlerinin aktivitesinde düşme sonucu oluşur.), timusta lenfoid depleksiyonu, persiste enfekte yavru doğumları ve Pİ doğan yavruların homolog ya da heterolog suşlarla süper enfeksiyonu/ya da virusun mutasyonu ile gelişen Mukozal Hastalık bulguları (bronchopneumonie ve sindirim kanalında ülserler) gözlenebilmektedir (15, 25).

Patogenez

Koyun ve keçilerde oro-nazal enfeksiyonu takiben gelişen akut enfeksiyonda erişkin hayvanlarda hafif ateş dışında bir klinik semptom görülmez. Buna karşın plasenta bariyerini aşan etken fütal enfeksiyona neden olur ve gebeliğin dönemine göre fütusta farklı sonuçlara yol açar (Şekil).

Koyun blastosistleri, embriyonun uterusu transplantasyonu öncesinde (16 günlük süreç), pestivirus enfeksiyonuna karşı koyabilecek yapıdadırlar (12, 32). Benzer bir süreç keçi blastosistleri için de bildirilmiştir (19). Embriyo bu preimplantasyon periyodunda, uterus mukozasına tam anlamıyla tutunmamıştır. Bu dönemde henüz zona pellucida bozulmadığından fütal enfeksiyonun oluşmadığı düşünülmektedir (13, 22).

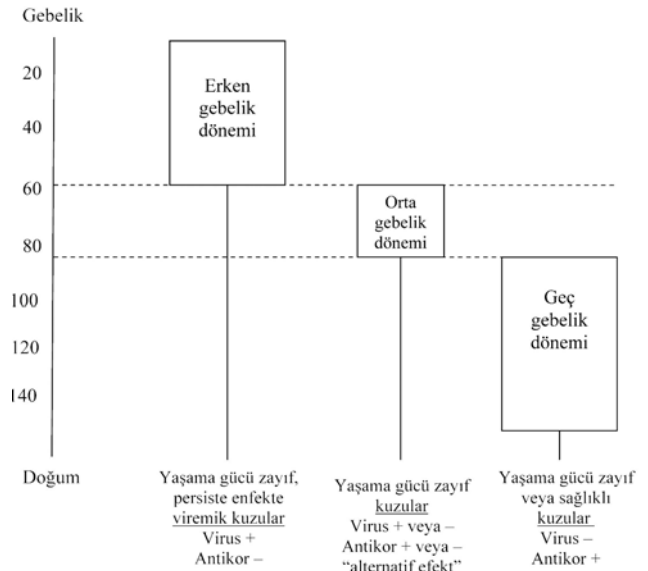
Koyun fütuslarında immun sistemin gelişimi yaklaşık 60-80. günler olarak bildirilmiştir. Keçi fütuslarında ise bu dönemin genellikle koyunlara göre daha geç (80-100. günler) olduğu bilinmektedir. Bu periyot sonunda fütusun immun sistemi, virusu yabancı olarak algılayabilme ve ona karşı immun yanıt geliştirme yeteneği kazanmaktadır. Gebeliğin erken döneminde henüz fütal immun sistem gelişimini tamamlamadan-oluşabilecek enfeksiyonda, virus fütusta persistenz

(kalıcılık) kazanabilmekte ve bunun sonucu olarak Pİ yavru doğumları oluşabilmektedir. Gebe keçilerde fütal immunkompetens (immun sistemin yeterliliği) gelişmeden önce gerçekleştirilen deneysel enfeksiyonların genellikle fütal ölümlerle sonuçlandığı bildirilmiş (38) olup, bu durum persiste enfekte keçilerin doğada çok düşük bir oranda olmasının sebebi olarak açıklanmıştır. Ayrıca gebe keçilerin doğal enfeksiyonlarda plasentitis sonucu sıklıkla yavru attığı ve fütal ölümlerin şekillendiği bildirilmiştir (11).

Immunkompetens öncesi oluşabilecek transplasental enfeksiyon, embriyonun rezorbsiyonu sonucu erken ölümler, corpus luteumun gerilemesi nedeniyle gebelikte östrus başlangıcı, fütusun mumifikasyonu veya ikizlerden birinin rezorbsiyonu, kongenital anomalili yavru doğumları ve normal görümlü yavru doğumları ile sonuçlanabilmektedir. Transplasental enfeksiyon, kuzu fütuslarında tiroid hipofonksiyonuna neden olabilmekte ve bu etki sebebiyle çeşitli organlarda fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilmektedir (33). Keçilerde bu tür klinik bulgular bildirilmemiştir.

Immün sistemin gelişimini tamamlaması sonrasında oluşan fütal enfeksiyonlar ise, immun yanıt oluşumu ile sonuçlanır. Bu durumda doğan kuzuların prekolozal kan örneklerinde BDV spesifik antikor varlığı saptanır (Şekil).

Persiste enfekte kuzuların sitopatojen suşlar ile enfeksiyonunun, sığırların Mukozal Hastalık enfeksiyonuna benzer bulgulara neden olduğu bildirilmiştir (25).



Şekil. Koyun fütusunda Sımr Hastalığı Virusü ile intrauterin enfeksiyonun şematize hali.

(Nettleton (26) ve Hewicker-Trautwein'dan (15) modifiye edilmiştir.)

Figure. Diagram of the intrauterine infection by Border Disease Virus of sheep foetus.

(Modified from Nettleton (26) and Hewicker-Trautwein (15).)

Tanı

Klinik bulgular önemlidir. Özellikle sürünün reproduktif performansında gözlenen değişiklikler (abort, kongenital anomalili yavru doğumu, ölümler, döl tutmama vb.), canlı doğan yavrularda gelişme geriliği ve merkezi sinir sistemi bulguları, yaşama gücü zayıf yavrular ve Mukozal Hastalık benzeri semptomların görülmesi pestivirus enfeksiyonundan (BDV ya da BVDV nedeni) şüphe edilmesine yol açabilir. Bununla birlikte enfeksiyonun kesin tanısı laboratuvar yöntemleri ile yapılabilmektedir.

1. Direkt tanı: Bu amaçla virus izolasyonu ve viral nükleik asit tespitini hedefleyen yöntemler kullanılır. Hücre kültüründen virus izolasyonu ve identifikasyonu amacıyla kullanılan immunperoksidaz ve immunfloresan testleri "gold" yöntem olarak bildirilmektedir. Bundan başka özellikle son yıllarda Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), enfeksiyonun tanısında duyarlı bir yöntem olarak tanımlanmaktadır (35). Sığırlardaki pestivirus enfeksiyonlarının (BVDV) tanısına yönelik ticari Antijen-ELISA kitleri başarıyla kullanılmasına karşın, koyun ve keçilerde BDV'nin direkt teşhisi için geliştirilmiş bir ELISA sistemi yoktur. Ayrıca sürülerin değişen büyüklükte oluşu, hayvanların kulak numarasının olmayışı, sürü genelindeki antikor varlığı gibi faktörler, Pİ hayvanların tespitini zorlaştırabilmektedir. Özellikle iki aydan küçük kuzularda, mevcut kolostral antikorlar etken tespitini engelleyebilmektedir (27).

Persiste enfekte koyunların tespitinde nested ve real time RT-PCR tekniklerinin kullanımı hızlı genotiplendirme ve ayırıcı teşhis için avantaj sağlamaktadır (43).

2. İndirekt tanı: Kan serumunda BDV spesifik antikorların tespiti için virus nötralizasyon testi ve ticari ELISA kitleri kullanılmaktadır (27).

Mücadele

Pestivirus enfeksiyonları ile mücadele sürüdeki Pİ hayvanların tespiti ve sürüden uzaklaştırılması esasına dayanmaktadır. Sığırların BVDV enfeksiyonunun kontrolü ve eradikasyonu amacıyla birçok ülkede uygulanmakta olan programlar da bu temele dayalıdır. Bazı ülkelerde ise Pİ hayvanların ayırt edilmesini takiben, gebelik öncesi damızlık hayvanların aşılama benimsenmiştir. Koyunların Sınır Hastalığı enfeksiyonunun kontrolünde de BVDV enfeksiyonuna benzer olarak Pİ hayvanların tespiti ve sürüden çıkartılması önerilmektedir (27).

Koçlarda persistenz az olmakla beraber, bu hayvanlar enfeksiyonun naklinde önemlidirler ve semenleri ile yüksek miktarda virus saçarak düşük fertilitate oranına neden olurlar. Bu nedenle doğal aşım için kullanılacak olan ya da sperma donörü olan koçlar, BDV yönünden kontrol edilmelidirler. Bu amaçla, kan

ve/veya sperma örnekleri kullanılarak virus izolasyonu ya da RT-PCR tekniği uygulanabilir. Bununla birlikte sperma örneklerinin duyarlı hücre kültürlerinde sıklıkla toksik etkiye neden olabildiği hatırdaki bulundurulması gereken bir noktadır.

BDV enfeksiyonunun mücadelesinde aşı kullanımı ise, bilindiği kadarıyla Avrupa'da üretilen bir ticari aşı (9) dışında BDV aşılarının bulunmaması ve BVDV aşıları ile aşılama koyunlarda kısmi bir korunma sağlanabilmesi (39) nedeniyle henüz üzerinde çalışılması gereken bir konudur. Aşılamanın amacı, gebelik öncesi dişilerin immun kılınması sayesinde transplasental enfeksiyonun önüne geçilebilmesini sağlamaktır. Mücadelede BVDV aşılarının da kullanılabileceği bazı araştırmacılar tarafından önerilmekle beraber, yörede seyreden immun dominant virusun niteliği ile Sınır Hastalığı viruslarının antijenik çeşitliliğinin de hesaba katılması gerekmektedir (27). Ayrıca, koyun hücreleri veya koyun serumları kullanılarak üretilen ve veteriner sahada kullanılan canlı virus aşılarının, pestivirus kontaminasyonu nedeniyle enfeksiyonun oluşumunda potansiyel tehlike oluşturabileceği de (Tunus'da (37) bildirildiği gibi) unutulmamalıdır.

Türkiye'deki koyun ve keçilerde pestivirus enfeksiyonlarının durumu

Ülkemizde küçük ruminantlarda pestivirusların neden olduğu ekonomik kayıpların araştırılması üzerine yapılan çalışmalarda (7, 8) örneklenen sürülerde %0.06-3 arasında değişen oranlarda etken varlığı tespit edilmiş, ancak etkenlerin genetik karakterizasyonu yapılamamıştır. Doğu ve Güneydoğu Anadolu'daki keçi sürülerinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada (2) ise; pestiviruslara karşı oldukça yüksek oranda (BDV ye karşı % 63.6, BVDV ye karşı % 30.2) seropozitiflik tespit edilmiştir. Bu çalışmada Sınır Hastalığı enfeksiyonunun Türkiye'de varlığı serolojik verilere dayanılarak ilk kez bildirilmiştir.

Bir proje kapsamında örneklenen hayvanlardan kazanılmış olan pestivirus izolatlarının genetik karakterizasyonu yapılmış ve izolatlar, Sınır Hastalığı Virüsü olarak klasifiye edilmiştir (29). Filogenetik analiz verilerine göre etkenlerin, Avrupa Domuz Vebası Virüsü ile antijenik yakınlığı olduğu ve Sınır Hastalığı subgruplarından herhangi birine dahil olmadığı tespit edilmiştir (Greiser-Wilke, kişisel görüş, 2006).

Sonuç

Ülkemiz hayvancılığında koyun (25.173.706 baş) ve keçi varlığı (kıl 6.519.332 ve tiftik 260.762 baş) geleneksel, kültürel ve ekonomik bir öneme sahiptir (29). Günümüzde koyun-keçi yetiştiriciliği ekonomik verimlilik açısından genelde et ve süt üretimi yönünden yapılmaktadır. Hiç şüphesizdir ki; ekonomik bir

koyun/keçi yetiştiriciliği için, döl verimliliğinin sağlanması ve hayvan sağlığının korunması esas hedefdir.

Küçükbaş hayvan sürülerinde reproduktif sistem hastalıklarına ve önemli ekonomik kayıplara neden olan Sınır Hastalığı (BD) hakkında, bazı Avrupa ülkelerinde işletmeler bazında kontrol programlarının uygulandığı noktadan hareketle, daha fazla saha izolatlarnın elde edilmesi ve bu izolatlarnın genetik/antijenik özelliklerinin araştırılması, ülke genelinde enfeksiyonun seroprevalansının belirlenmesi ve aşı uygulamasına dayalı bir kontrol programı uygulanmasına ilişkin çalışmaların (saha suşlarının varolan ya da üretilebilecek yeni ticari aşuların suşları ile antijenik yakınlığının belirlenmesine ilişkin çalışmalar, gerekli görülürse yerel suşlar kullanılarak aşı geliştirilmesi, vb.) yapılması gerekmektedir. Ayrıca hayvan yetiştiricileri ile veteriner hekimlerin, bu enfeksiyon konusunda bilgilendirilmeleri ve böylece klinik olguların Sınır Hastalığı yönünden de incelenmesi sağlanmalıdır. Bilgilendirme çalışması sonuçları, hem işletme/ülke bazında ekonomik kazanımlar hem de bilimsel verilerin kazanılmasına katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Arnal M, Fernandez de Luco D, Riba L, Maley M, Gilray J, Willoughby K, Vilcek S, Nettleton P (2004): *A novel pestivirus associated with deaths in Pyrenean chamois*. J Gen Virol, **85**, 3653-3657.
2. Ataseven VS, Ataseven L, Tan T, Babür C, Oğuzoğlu TC (2006): *Seropositivity of agents causing abortion in local goat breeds in Eastern and South-eastern Anatolia, Turkey*. Rev Med Vet, **157**, 955-961.
3. Barlow RM (1983): *Some interactions of virus and maternal/foetal immune mechanisms in Border disease of sheep*. 255-268. In: Bhan PO, ter Meulen V, Clifford Rose F, eds. Immunology of Nervous System Infections. Amsterdam: Elsevier.
4. Becher P, Shannon AD, Tautz N, Thiel H-J (1994): *Molecular characterization of Border disease virus, a pestivirus from sheep*. Virology **198**, 542-551.
5. Becher B, Avalos Ramirez R, Orlich M, Cedillo Rosales S, König M, Schweizer M, Stalder H, Schirrmeyer H, Thiel H-J (2003): *Genetic and antigenic characterization of novel pestivirus genotypes: implications for classification*. Virology, **311**, 96-104.
6. Bernard G, Bourdin P (1971): *Etat immunitaire actuel, naturel ou acquis du cheptel sénégalais vis-à-vis de la peste bovine, de la maladie des muqueuses, de la rhinotrachéite infectieuse et de la maladie respiratoire à virus parainfluenza 3*. Rev Elev Med Vet Pays Trop, **24**, 183-189.
7. Burgu I, Öztürk F, Akca Y, Toker A, Frey H-R, Liess B (1987): *Investigations on the occurrence and impact of bovine viral diarrhoea (BVD) virus infections in sheep in Turkey*. Dtsch tierärztl Wschr, **94**, 292-294.
8. Burgu İ, Akça Y, Alkan F, Özkul A, Karaoğlu T, Bilge-Dağalp S, Oğuzoğlu Ç, Yeşilbağ K (2001): *Koyunlarda doğum öncesi ve sonrası dönemlerde Bovine Viral Diarrhoea (BVD) Virus enfeksiyonunun serolojik, virolojik ve patogenezi yönünden araştırılması*. Turk J Vet Anim Sci, **25**, 551-557.
9. Brun A, Lacoste F, Reynaud G, Kato F and Saint-Marc B (1993): *Evaluation of the potency of an inactivated vaccine against border disease pestivirus infection in sheep*. 257-259. In: Proceedings of the Second Symposium on Pestiviruses, Edwards S, ed. Fondation Marcel Merieux, Annecy, France.
10. De Mia GM, Greiser-Wilke I, Feliziani F, Giammarioli M, De Giuseppe A (2005): *Genetic characterization of a caprine pestivirus as the first member of a putative novel pestivirus subgroup*. J Vet Med B, **52**, 206-210.
11. Depner K, Hubschle OJ and Liess B (1991): *BVD-virus infection in goats: experimental studies on transplacental transmissibility of the virus and its effect on reproduction*. Arch Virol Supp, **3**, 253-256.
12. Evermann JF, Faris MA, Niemi SM ve ark. (1981): *Pestivirus persistence and pathogenesis: comparative diagnostic aspects of Border disease virus of sheep and bovine viral diarrhoea virus*. 407-426. In: Proceedings of the 24th Meeting Am Assoc Vet Lab Diagnost, Cited from Löken T (2000): Border Disease in goat.
13. French EL, Hore DE, Snowdon WA, Parsonson IM, Uren J (1974): *Infection of pregnant ewes with mucosal disease virus of ovine origin*. Aust Vet J, **50**, 45-54.
14. Heinz FX, Collet MS, Purcell RH, Gould EA, Howard CR, Houghton M, Moormann RJM, Rice CM, Thiel HJ (2000): *Family Flaviviridae*. 859-878. In: Virus Taxonomy, Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Van Regenmortel MHV et al, eds. San Diego: Academic Press.
15. Hewicker-Trautwein M (1994): *Pestivirus-induzierte Alterationen im Zentralnervensystem von Wiederkäuern*. Tierärztl Prax, **22**, 516-23.
16. Hughes LE, Kershaw GF, Shaw IG (1959): *B or Border Disease. an undescribed disease of sheep*. Vet Rec, **71**, 313-317.
17. Hurtado A, Garcia-Perez AL, Aduriz G and Juste RA (2003): *Genetic diversity of ruminant pestiviruses from Spain*. Virus Res, **92**, 67-73.
18. Hurtado A, Aduriz G, Nieves G, Oporto B, Juste RA, Lavin S, Lopez-Olvera JR, and Ignasi M (2004): *Molecular identification of a new pestivirus associated with increased mortality in the pyrenean chamois in Spain*. J Wild D, **40**, 796-800.
19. Löken T, Bjerkås I (1991): *Experimental pestivirus infections in pregnant goats*. J Comp Pathol, **105**, 123-140.
20. Löken T, Krogsrud J and Bjerkås I (1991): *Outbreaks of border disease in goats induced by a pestivirus-contaminated orf vaccine, with virus transmission to sheep and cattle*. J Comp Pathol, **104**, 195-209.
21. Löken T (2000): *Border Disease in goats*. Erişim: www.ivos.org Erişim tarihi: 22.02.2007
22. Manktelow BW, Porter WL, Lewis KHC (1969): *Hairy shaker disease of lambs*. N Z Vet J, **17**, 245-248.
23. Meyers G, Thiel HJ (1996): *Molecular characterization of pestiviruses*. Adv Virus Res, **47**, 53-118.

24. **Meyling A** (1990): *Border Disease/BVD hos geder (BD/BVD in goats)*. 3-4. In State Veterinary Serum Laboratory and State Veterinary Institute for Virus Research. Kobenhavn.
25. **Monies RJ, Paton DJ, Vilcek S** (2004): *Mucosal disease-like lesions in sheep infected with Border disease virus*. Vet Rec **155**, 765-769.
26. **Nettleton PF** (1990): *Pestivirus infections in ruminants other than cattle*. Rev Sci Tech Off Int Epiz, **9**, 131-50.
27. **Office International Epizooties (OIE)** (2004): *Manual of diagnostic tests and vaccines terrestrial animals*. Erişim: http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/A_00131.htm Erişim tarihi: 22.02.2007
28. **Oguzoglu TC, Floegel-Niesmann G, Frey H-R and Moennig V** (2001): *Differential diagnosis of classical swine fever and border disease: seroepidemiological investigation of a pestivirus infection on a mixed sheep and swine farm*. Dtsch tierärztl Wschr **108**, 210-213.
29. **Oğuzoğlu TÇ, Tan MT, Demir AB, Bilge-Dağalp S, Karaoğlu MT, Alkan F, Burgu İ** (2006): *Koyun ve Keçilerde Yakın Akraba Pestivirus Enfeksiyonlarının (BDV, BVDV 1 ve BVDV 2) Serolojik ve Virolojik Olarak Araştırılması*. TÜBİTAK-VHAG 2099.
30. **Pioz M, Loison A, Gibert P, Dubrey D, Menaut P, Le Tallec B, Artois M, Gilot-Fromont E** (2007): *Transmission of a pestivirus infection in a population of Pyrenean chamois*. Vet Microbiol, **119**, 19-30.
31. **Ridpath JF, Bolin SR** (1997): *Comparison of the complete genomic sequence of the border disease virus, BD31 to other pestiviruses*. Virus Res, **50**, 237-243.
32. **Sawyer MM, Schore CE, Osburn BI** (1991): *Border disease of sheep--aspects for diagnostic and epidemiologic consideration*. Arch Virol Suppl, **3**, 97-100.
33. **Sawyer MM, Osburn BI** (1992): *Long terms effects of persistent pestivirus infection on thyroid secretions in border disease sheep*. 127-130. In: Proceedings of the 2nd Symposium on Pestiviruses. France.
34. **Schaller P, Vogt HR, Strasser M, Nettleton PF, Peterhans E, Zanoni R** (2000): *Seroprevalence of maedi-visna and border disease in Switzerland*. Schweiz Arch Tierheilkd, **142**, 145-153.
35. **Schelp C, Greiser-Wilke I** (2003): *BVD diagnosis: an overview*. Berl Munch Tierarztl Wochenschr, **116**, 227-233.
36. **Stalder HP, Meier Ph, Pfaffen G, Wageck-Canal C, Rufenacht J, Schaller P, Bachofen C, Marti S, Vogt HR, Peterhans E** (2005): *Genetic heterogeneity of pestiviruses of ruminants in Switzerland*. Prev Vet Med, **72**, 37-41.
37. **Thabti F, Letellier C, Hammami S, Pepin M, Ribiere M, Mesplede A, Kerkhofs P, Russo P** (2005): *Detection of a novel border disease virus subgroup in Tunisian sheep*. Arch Virol, **150**, 215-229.
38. **Terpstra C** (1981): *Border Disease. virus persistence, antibody response and transmission studies*. Res Vet Sci, **30**, 185-191.
39. **Valdazo-Gonzales B, Alvarez-Martinez M, Greiser-Wilke I** (2006): *Genetic typing and prevalence of Border Disease Virus in small ruminants flocks in Spain*. Vet Microbiol, **117**, 141-153.
40. **Valdazo-Gonzales B, Alvarez-Martinez M, Sandvik T** (2006): *Genetic and antigenic typing of border disease virus isolates in sheep from the Iberian Peninsula*. Vet Journal, doi: 10.1016/j.tvjl.2006.10.002. 2006
41. **Vilcek S, Nettleton PF, Paton DJ and Belak S** (1997): *Molecular characterization of ovine pestiviruses*. J Gen Virol, **78**, 725-735.
42. **Vilcek S, Bjorklund HV, Horner GW, Meers J, Belak S** (1998): *Genetic typing of pestiviruses from New Zealand*. N Z Vet J, **46**, 35-37.
43. **Willoughby K, Valdazo-Gonzales B, Maley M, Gilray J, Nettleton P** (2006): *Development of a real time RT-PCR to detect and type ovine pestiviruses*. J Virol, **132**, 187-194.

Geliş tarihi: 26.02.2007 / Kabul tarihi: 24.04.2007

Address for correspondance

Araş.Gör.Dr. T.Çiğdem Oğuzoğlu
Ankara Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
06110 Dışkapı-Ankara
Tel:+90.312.3170315 / 448
Faks:+90.312.3164472
e-mail: oguzoglu@veterinary.ankara.edu.tr
erişim: www.cigdemoguzoglu.info