T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MUŞ İLİNDEKİ SIĞIRLARDA ENZOOTİK BOVİNE LÖYKOZ VİRUS (EBLV) ENFEKSİYONUNUN SEROLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

Veteriner Hekim Alaattin SÖKMEN
VETERİNERLİK MİKROBİYOLOJİSİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ali Rıza BABAOĞLU

VAN-2023

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MUŞ İLİNDEKİ SIĞIRLARDA ENZOOTİK BOVİNE LÖYKOZ VİRUS (EBLV) ENFEKSİYONUNUN SEROLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

Veteriner Hekim Alaattin SÖKMEN
VETERİNERLİK MİKROBİYOLOJİSİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ali Rıza BABAOĞLU

VAN-2023

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2022-10016 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

ETİK BEYAN

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum *"Muş İlindeki Sığırlarda Enzootik Bovine Löykoz Virus (EBLV) Enfeksiyonunun Serolojik Olarak Araştırılması"* başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

20/01/2023
Alaattin SÖKMEN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamım tüm aşamalarında büyük katkıları ve desteği olan danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Ali Rıza BABAOĞLU'na, desteğinden dolayı Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İsmail HAKKI EKİN'e, her zaman yanımda olan yol arkadaşım, eşim Duygu SÖKMEN'e, bu günlerime gelmemde en büyük pay sahibi olan babam Mehmet SÖKMEN ve annem Ayşe SÖKMEN'e ve bu çalışmada emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu araştırmayı destekleyen Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Sökmen A., Muş İlindeki Sığırlarda Enzootik Bovine Löykoz Virus (EBLV) Enfeksiyonunun Serolojik Olarak Araştırılması, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (Veteriner programı), Yüksek Lisans Tezi, Van 2023. Enzootik bovine löykoz virus (EBLV) enfeksiyonu; verim kaybına, işletmelerde yüksek tedavi masraflarına veya yeterli gelişim sağlanmadan kesime sevk ile ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Muş ilinde daha önce söz konusu enfeksiyona ilişkin yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile bölgedeki işletmelerde BLV'nin olası varlığının ve verim kayıplarındaki rolünün tespiti ve bu enfeksiyona yönelik koruma/kontrol programların belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, Muş ilinde halk elinde yetiştirilen, 6 ay ve üzeri sığırlardan 300 adet kan serumu örneği alınmıştır. Alınan kan serumu örnekleri BLV spesifik antikor varlığı yönünden agar jel immunodifüzyon testi (AGID) ve competetiv-enzyme linked immunosorbent assay (C-ELISA) yöntemleri ile test edilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda 300 kan serum örneğinin tümü AGID ve C-ELISA testlerinde BLV-spesifik antikor varlığı yönünden negatif olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, Muş bölgesindeki yetiştirilen sığırlarda örnekleme periyodunda BLV enfeksiyonunun olmadığı ilk kez ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Enzootik Bovine Löykoz, Muş, Seroloji, Türkiye

ABSTRACT

Sökmen A., Serological Investigation of Enzootic Bovine Leukosis Virus (EBLV) Infection in cattle in Muş Province, Turkey. Van Yüzüncü Yıl University, Institute of Health Sciences, Department of Microbiology (Veterinary Program), Master's Thesis, Van, 2023. Enzootic bovine leukosis virus (EBLV) infection; loss of efficiency, and high costs of treatment in livestock or sent to slaughter without adequate development will cause economic losses. In the province of Muş, there has been no previous study on the seroprevalence of BLV infection. The aim of this study is to determine the possible presence of BLV and its role in yield losses in the enterprises in the region and to determine the control measures for this infection. For this purpose, 300 blood serum samples were taken from cattle aged 6 months and older in different districts of Muş province. The blood serum samples taken were tested for the presence of BLV-specific antibodies by the agar gel immunodiffusion test (AGID) and competitive enzyme-linked immunosorbent assay (C-ELISA) methods. As a result of the study, all 300 blood serum samples were found to be negative in terms of the presence of BLV-specific antibodies in the AGID and C-ELISA tests. In conclusion, it has been demonstrated for the first time that cattle in the Muş region do not have BLV infection.

Keywords: Enzootic Bovine Leukosis, Muş, Serology, Turkey

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY II
ETİK BEYAN III
TEŞEKKÜR IV
ÖZET V
ABSTRACT VI
İÇİNDEKİLER VII
SİMGELER VE KISALTMALAR IX
TABLOLAR LİSTESİ XI
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Tanım 3
2.2. Tarihçe 3
2.3. Etiyoloji 4
2.4. Viral Genom 5
2.5. Epidemiyoloji 6
2.6. Bulaşma 8
2.7. Patogenez ve Patoloji 10
2.7.1. Ante-Mortem muayene bulguları: 11
2.7.2. Post-Mortem muayene bulguları: 11
2.8. Klinik Semptomlar 11
2.9. Teşhis 13
2.10. Viral İmmunite 14
2.11. İnsanlarda BLV Enfeksiyonu 15
2.12. Koruma ve Kontrol 16

2.13. Enfeksiyonun Türkiye'deki Durumu 17
3. GEREÇ VE YÖNTEM 19
3.1. Gereç 19
3.1.1. Örneklenen İşletmeler 19
3.1.2. Serum Örnekleri 19
3.2. Yöntem 21
3.2.1. Serolojik çalışma 21
3.2.2. Kan serum örneklerinin hazırlanması 21
3.2.3. BLV agar gel immunodiffüzyon (AGID) 21
3.2.4. BLV C-ELISA 22
4. BULGULAR 24
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 25
KAYNAKLAR 28
ÖZGEÇMİŞ 34
EK-1. ETİK KURUL RAPORU 35
EK-2. ÇALIŞMA ONAY BELGESİ 36
EK 3. TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI ÇALIŞMA İZNİ 37
EK-4. TEZ ORİJİNALLİK FORMU 38

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGID	**:**	Agar Gel İmmunudifüzyon
AGPT	**:**	Agar Gel Precipitasyon Test
AI	**:**	Artificial İnsemination
AL	**:**	Aleukemik
EBL	**:**	Enzootik Sığır Lökozu
ELISA	**:**	Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
Env	**:**	Envolope
H-PLV	**:**	Yüksek Proviral Yük
HTLV-1	**:**	İnsanların T-lenfotropik virus-1
HTLV-2	**:**	İnsanların T-lenfotropik Virus-2
IF	**:**	Immunfloresan
L-PLV	**:**	Düşük Proviral Yük
LTR	**:**	Long Terminal Repeat
MEC	**:**	Mammary Epithelial Cells
NETs	**:**	Neutrophils Extracellular Traps
OIE	**:**	Office International Epizooties
PCR	**:**	Polymerase Chain Reaction
PL	**:**	Persistent Lenfositosis
PMN	**:**	Polymorphonuclear Neutrophil
PVL	**:**	Proviral Loads
SBL	**:**	Sporadik Sığır Lökozu
WOAH	**:**	World Organization For Animal Health

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	BLV'nin genom yapısı ……	6
Şekil 2.	Türkiye çevresindeki ülkelerde 2021 yılında bildirilen BLV verileri ……....	8
Şekil 3.	Sporodik löykoz deri formu……	12
Şekil 4.	BLV ari sürüler için işletmelerde alınması gereken tedbirler ……	17
Şekil 5.	Muş İli coğrafi haritası ……...	19
Şekil 6.	Alınan örneklerin ilçe bazında dağılımı ...……..	20

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. BLV C-ELISA değerlendirme tablosu..... 23

Tablo 2. Alınan örneklerin ilçe bazında sayısı ve serolojik sonuçları … 24

1. GİRİŞ

Ülkemizde hayvancılığın gelişmesi ve ülke ekonomisine katkısının arttırılabilmesi için, verim kayıplarının en aza indirgenip, maksimum verim alma hedefinde, koruyucu hekimlik ve saha çalışmalarına gereken önemi verilmesi gerekmektedir. Hayvancılıkta verim kayıplarına neden olan birçok enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz etken bulunmaktadır. Enfeksiyöz etkenler arasında virusların payı oldukça önemli ve bu viruslardan biri olan bovine leukemia virus (BLV), süt işletmelerinde süt veriminde azalmaya, besi işletmelerinde ise hayvanlarda ağırlık kaybına ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır.

BLV, *Retroviridae* ailesi, *Deltaretrovirus* genusu içinde yer alan ve enzootik sığır löykozu (EBL) hastalığına neden olan bir virustur. Sığırlar embriyonik dönem dahil olmak üzere her yaşta bu virus ile enfekte olabilirler. Enfeksiyonun çoğu subkliniktir, ancak 3 yaşın üzerindeki sığırların bir bölümünde (~%30) persiste lenfositoz gelişmekte ve küçük bir bölümünde ise çeşitli iç organlarda lenfosarkomlar (tümörler) gelişmektedir. Bu virus, insanların T-lenfotropik virus-1 (HTLV-1) ile yakından ilişkilidir. BLV, tercihen B lenfositlerini enfekte etmekte olup T-lenfositler, monositler ve granülositlerde de tespit edilmiştir (Yeşilbağ, 2021).

Hastalık 2011 yılında resmi gazetede yayınlanan Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'na ait "İhbarı Mecburi Hayvan Hastalıkları ve Bildirimine İlişkin Yönetmelik" uyarınca ihbarı mecburi hastalıklar listesine eklenmiştir (Değirmenci, 2011). BLV, hayvan nakilleri aracılığıyla tüm kıtalara yayılmıştır ve hastalık dünya genelinde yaygın olarak görülmektedir. Özellikle Amerika, Avrupa, Asya ve Orta Doğu'nun bazı bölgelerinde yaygın olarak görülmektedir (Buehring ve ark., 2019).

Bu hastalık, ülkemizde ilk kez 1942 yılında patolojik ve hematolojik bulgulara dayanılarak rapor edilmiştir (Burgu ve ark., 1990). Daha sonraki yıllarda yapılan bir çalışmada ülkemizde hastalığın değişen oranlarda varlığı saptanmıştır (Değirmenci, 2011). Afyonkarahisar, Elazığ, Malatya, Bursa, Balıkesir, Burdur ve Çanakkale'de yapılan çalışmalarda değişen oranlarında seroprevalans pozitiflik tespit edilmiştir (Kale

ve Öztürk, 2004; Özgünlük ve ark., 2005; Yavru ve ark., 2007; Acar ve Gür, 2013). Bazı bölgelerde özellikle Doğu Anadolu bölgesinin bazı illerinde (Kars, Iğdır, Ağrı, Adıyaman, Batman, Ardahan) yapılan çalışmalarda BLV seropozitifliğe rastlanmamıştır (Otlu ve ark., 2001; Yıldırım ve Burgu, 2005; Yıldırım ve ark., 2008; Ayvazoğlu ve ark., 2021). Bu bilgiler ışığında bu tez çalışmasında Muş ilinin farklı ilçelerinde yetiştirilen sığırlarda BLV enfeksiyonun seroprevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

BLV'nin neden olduğu enzootik sığır lökozu (EBL), süt sığırlarının en yaygın neoplazisidir. Etçi ve süt sığırları BLV enfeksiyonuna ve BLV ile ilişkili lenfosarkomlara duyarlı olmasına rağmen, çoğunlukla çiftliklerdeki yönetim uygulamaları nedeniyle, hastalık sütçü sürülerde ve endüstriyel işletmelerde daha yaygın olarak görülmektedir. BLV'nin doğal konakçısı olan sığırlardaki patojenitesinin, hayvanın direnç/duyarlılık genomuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Enfekte sığırların çoğu asemptomatiktir ve birçok sığır popülasyonunda BLV son derece yüksek yayılma oranına sahiptir. BLV'nin neden olduğu üretim kayıpları kontrol önlemlerinin uygulanması ihtiyacını doğurmaktadır. Korumada en etkili yaklaşım, sürüdeki enfekte sığırların tamamının belirlenmesi ve kesime sevk edilmesidir. Ancak bu yaklaşımın enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu sürüler için ekonomik bakımdan uygulanabilirliği düşüktür. Şu anda, BLV'nin koruma-kontrolü amacıyla herhangi bir tedavi veya etkili aşının olduğu kanıtlanmamıştır. Genetik açıdan dirençli hayvanların seçimi, BLV yayılmasının önlenmesi ve kontrol altına alınabilmesi için doğal bir strateji olarak kabul edilmektedir (Özgünlük, 2005).

2.2. Tarihçe

BLV, ilk keşfedildiği 1871'den beri dünya çapında yaygın salgınlara ve süt hayvancılığında önemli ekonomik kayıplara neden olan bir hastalıktır (Schwartz, 1994). Sığır lökozu ilk keşfedildiğinde sığırların büyümüş dalaklarında (splenomegali) hafif sarı nodüllerin varlığı olarak rapor edilmiştir. Sığır lösemisinin en önemli klinik belirtilerinden birisi, tümör oluşumundan sonra dalak dejenerasyonudur. Sığır löykozu, sırasıyla T ve B hücre lenfositozis ile karakterize; sporadik sığır lökozu (SBL) ve enzootik sığır lökozu (EBL) olmak üzere iki tipe sınıflandırılmıştır. Sığırlarda özellikle yaş ilerledikçe EBL oluşumu, SBL'den çok daha yaygın olarak görülmektedir (Aida ve ark., 2013).

BLV enfeksiyonu Kuzey Amerika ve Asya'da hala yaygın olarak gündeme gelmektedir. Dünya çapında Batı Avrupa'da bulunan sadece 21 ülke, BLV ile mücadelede başarılı olmuştur (Aida ve ark., 2013). Tipik olarak, BLV persiste subklinik enfeksiyona neden olmakta ve çoğu enfekte sığır belirgin klinik belirtiler göstermemekte, yaklaşık %30'u persiste lenfositoz (PL) geliştirmekte ve yaklaşık %5'i malign lenfomadan kaynaklı ölümle sonuçlanmaktadır (Yeşilbağ, 2021).

2.3. Etiyoloji

Etken Retroviridae ailesinde, Deltavirus genusunda yer almaktadır. İnsanların T-lenfotropik virus tip-1 (HTLV-1) ile yakından ilişkilidir. Tercihen B lenfositlerini enfekte eden virus T-lenfositleri, monositler ve granülositlerde de tespit edilmiştir. BLV 80-130 nm çapında 2 kopya tek iplikçikli RNA içeren zarflı bir virustur. Etken alkol, eter ve kloroformla inaktive olabilmektedir (Yeşilbağ, 2021).

Retroviruslar, retro (reverse, backward) adını bütün aile üyelerinin genomunda bulunan "reverse transcriptase" enzimi sebebiyle almaktadırlar. Viral genomu, ikozahedral simetrili bir kapsid çevrelemekte ve kapsid kısmında ribonükleoproteinler bulunmaktadır (Yeşilbağ, 2021). Virionun dış kısımda ise lipid yapılı çift tabakalı bir zarf vardır. Zarf üzerinde glikoprotein yapısından oluşan yuvarlak çıkıntılar yer almaktadır. Retrovirus'larda iki tip antijen bulunmaktadır. Birinci tip antijenler viral zarf üzerinde bulurlar ve glikoprotein çıkıntıları ile ilişkili antijenlerdir. Bu antijenler tipe özgü ya da alt gruba özgü antijenlerdir. Bu antijenlere karşı oluşan nötralizan antikorlar farklı türdeki Retrovirus'lar ile reaksiyona girmezler. Bu antijenik yapılar viral genomda yer alan zarf (env) genleri tarafından kodlanır. İkinci tip antijenler ise virusun yapısında bulunan antijenler olup, bunlar viral genomdaki gag (glikozaminoglikanlar) genleri tarafından kodlanırlar ve bunlara karşı oluşan antikorlar farklı türdeki Retrovirus'lar ile reaksiyona girerler (Değirmenci, 2011).

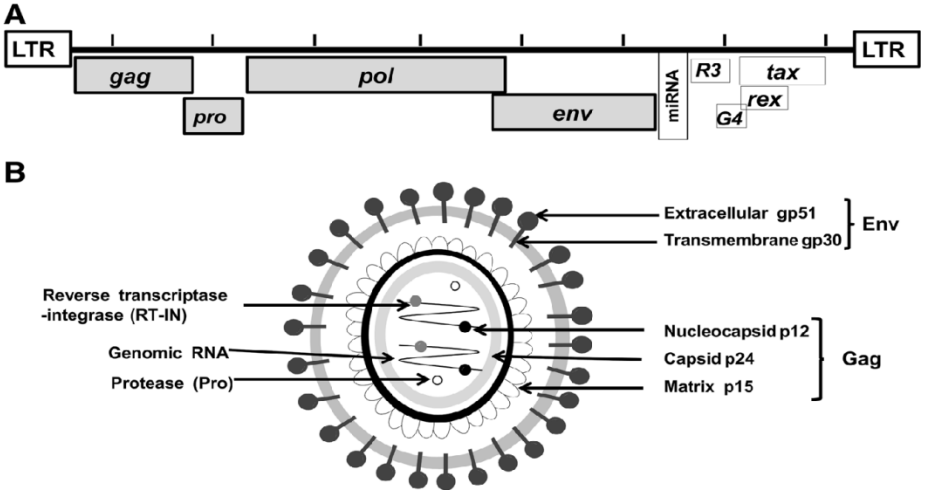
BLV'in proviral env gen bölgesine yönelik yapılan dizileme ve filogenetik analizlerine göre 7 genetik hatta ayrıldığı bildirilmiştir (Rodriguez ve ark., 2009). Matsumura ve ark. (2011), yaptıkları çalışmada BLV'nin 8 genetik hattı olduğunu rapor etmişlerdir. Etkenin replikasyonu hasta hayvanlardan alınan lökosit hücre kültürlerinde

mümkün olabilmektedir. Hücre kültüründe virusun üremesine bağlı olarak sinsitya oluşumu dışında herhangi bir sitopatolojik değişiklik görülmemektedir. Doku kültüründe antijen tespitinde Agar Gel Presipitasyon Testi (AGPT), Immunfloresan (IF) testi ve nükleik asit tespiti için Polymerase Chain Reaction (PCR) kullanılmaktadır (Değirmenci, 2011).

BLV enfeksiyonu tipik olarak güçlü bir humoral immun yanıta yol açsa da enfekte olmuş sığırların yalnızca küçük bir yüzdesi BLV ile persiste bir lenfositoz veya tümör geliştirir (Burny ve ark., 1985). Yüksek antikor titresine sahip sığırlar, düşük antikor titrelerine sahip hayvanlara göre enfeksiyon kaynağı olarak daha önemli görünmektedir. Bir sürüden sero-pozitif sığırların çıkarılması, BLV enfeksiyonunun prevalansını hızla düşürmesi rapor edilmiştir (Johnson ve ark., 1985).

2.4. Viral Genom

BLV genomu, temel yapısal protein, enzim kodlayan genler ve iki özdeş uzun terminal tekrarı (LTR'ler) ile çevrili bir pX bölgesini (Phox homology) içeren 8.714 nükleotidden oluşmaktadır (Şekil 1). Yapısal protein ve enzim kodlayan genler (gag, pro, pol ve env); viral replikasyon döngüsünde, viral enfektivitede ve enfeksiyöz vironların oluşumunda temel rollere sahiptir. BLV'nin gag geni, öncü Pr45 gag olarak çevrilir ve üç olgun protein oluşturmak için işlenir. İlk olarak matris proteini p15;Viral RNA'yı bağlayan ve viral membranın lipid çift tabakası ile etkileşime giren proteindir. İkinci işlenmiş protein olan kapsid proteini p24; enfekte hayvanların serumunda bulunan ve bu proteine karşı yüksek antikor titreleri ile konakçı immun yanıtının ana hedefidir. Son olarak paketlenmiş genomik RNA'ya bağlanan nükleokapsid proteini p12'dir (Şekil 1). Env geni, olgun hücre dışı protein olan gp51'i ve bir transmembran proteini olan gp30'u kodlar (Sagata ve ark., 1985). Env ve 3′ LTR arasında yer alan pX bölgesi, düzenleyici proteinler Tax ve Rex'i ve yardımcı proteinler R3 ve G4'ü kodlar (Sagata ve ark., 1985).



Şekil 1. (A) BLV'nin genom yapısı: yapısal ve enzimatik genler, gag, pro, pol ve env; düzenleyici genler tax ve rex; yardımcı genler R3 ve G4 ve mikroRNA (miRNA) gösterilmiştir. (B) Virus partikülün şematik görüntüsü (Polat ve ark. 2017).

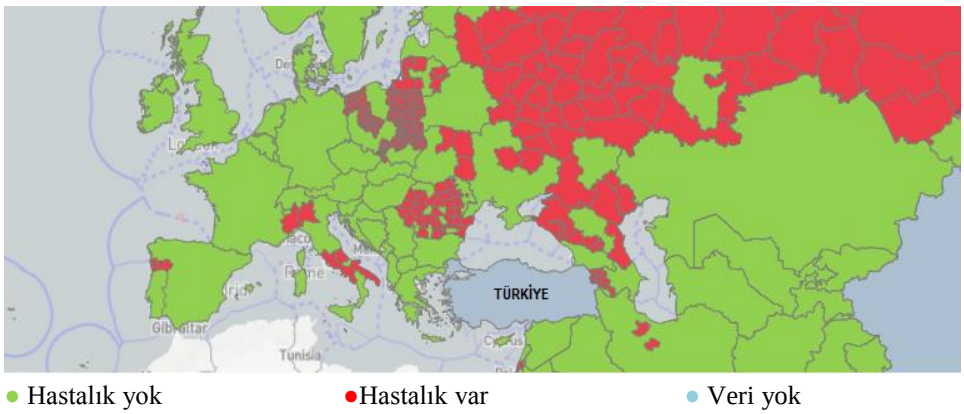
Düzenleyici proteinler, viral transkripsiyonun düzenlenmesi, BLV'nin neden olduğu lökemogenezin dönüşümü ve viral RNA'nın sitoplazmadan atılımı için önemlidir. R3 ve G4 yardımcı proteinleri, yüksek viral yüklerin korunmasına katkıda bulunur (Florins ve ark., 2007). Ayrıca, BLV genomu, env ve pX bölgeleri arasında RNA polimeraz-III ile kodlanmış viral mikroRNA'lar içerir. Viral mikroRNA'lar 'lar prelösemik ve malign hücrelerde güçlü bir şekilde eksprese edilmekte ve proviral yük üzerindeki etkilerinden dolayı doğal konakta viral replikasyon yoluyla tümör oluşumun başlaması ve ilerlemesinde rolleri olduğu düşünülmektedir. (Kincaid ve ark., 2012). Van Driessche ve ark. (2016), güçlü antisens promotör aktivitesini indükleyen BLV miRNA kümesi üzerinde pozitif epigenetik işaretlerin işe alındığını ortaya koymuşlardır (Van Driessche ve ark., 2016).

2.5. Epidemiyoloji

BLV, sığırlarda özellikle Amerika, Avrupa, Asya ve Orta Doğu'nun bazı bölgelerinde yaygın olarak görülmektedir. Amerika'daki sütçü sürülerin %84'ü ve sığır sürülerinin %39'u enfekte olmaktadır (Şekil 2) (Buehring ve ark., 2019). Enfekte hayvanların sadece %5'inde lökemi veya lenfoma gelişmektedir. Bu nedenle hayvansal ürünler tarım pazarından çıkarılmasını gerektirir. Enfekte hayvanların geri kalan %95'i persiste lenfositoz ile subklinik olarak enfeksiyonu sürdürmektedir. BLV, damızlık ve hayvan ticareti yoluyla tüm kıtalara yayılmakta ve dünya çapında sığırlarda yaygın

olarak görülmektedir. 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren Avrupa birliği üyesi ülkelerde BLV eradikasyon programları ve kontrol önlemleri oluşturulmuş ve eradikasyon çalışmaları Batı Avrupa'nın çoğu ülkesinde başarılı olmuştur. Danimarka, Finlandiya, İsviçre, Estonya, Hollanda ve Polonya dahil olmak üzere bazı ülkelerde BLV eradike edilmiştir. Batı Avrupa'daki ülkelerin çoğunda EBL hastalığı resmi olarak olmamasına rağmen, Polonya, Ukrayna ve Hırvatistan gibi Doğu Avrupa ülkelerinde enfeksiyonun varlığı düşünülmektedir. Ayrıca, hastalık İtalya, Portekiz, Beyaz Rusya, Letonya, Yunanistan, Romanya ve Bulgaristan'da görülmekte ya da veri eksikliği nedeniyle sınırlı bölgelerde bildirilmiştir (OIE, 2022). Avustralya ve Yeni Zelanda, BLV enfeksiyonu eradikasyonu amacıyla 1990'ların ortasında benzer kontrol programlarını süt sürülerinde başlatılmış ve 2005 yılında sütçü sığır sürülerinin %98'inden fazlasını negatif olarak bildirmişlerdir (Rodríguez ve ark., 2011). Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, Amerika'daki süt sığırcılığı sürülerinin %83.9'unun BLV yönünden pozitif olduğu bildirilmiştir. Kolombiya, Venezuela, Şili ve Uruguay gibi Güney Amerika ülkelerde, sporadik enfeksiyon oranı %34-50 arasında değişmektedir (Rodríguez ve ark., 2011).

Asya ülkelerinde BLV enfeksiyonun prevalansına yönelik epidemiyolojik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Dünya hayvan sağlığı örgütü (OIE) verilerine göre, BLV'nin Endonezya, Taipei (Çin) ve Moğolistan'da varlığı bildirilmiştir (OIE, 2022). Kamboçya ve Tayvan'da hayvanların sadece %5'inin oranı BLV yönünden pozitif olduğu bildirilmiştir. Japonya'da ise seroprevalans oranları sporadik ve sürü bazında sırasıyla %28.6 ve %68.1 olarak tespit edilmiştir (OIE, 2022).



Şekil 2. Türkiye çevresindeki ülkelerde 2021 yılında bildirilen BLV verileri (OIE, 2022)

2.6. Bulaşma

Epidemiyolojik gözlemler, EBL'nin ağırlıklı olarak horizontal bulaştığını göstermektedir. BLV'nin özellikle sığır lenfositlerine afinite göstermesi ve bu nedenle daha çok kan yoluyla bulaşma eğilimine sahip olmasının yanı sıra, spermalar ile ineklerin enfekte olabilmeleri ihtimalinden dolayı BLV enfekte hayvanlardan elde edilen spermaların kullanımında uluslararası kısıtlamalar uygulanmaktadır (Yapkıç ve ark., 2006).

BLV, enfekte hayvanların periferik kandaki lenfositlerinde bulunduğundan ve hastalık hem horizontal hem de vertikal yollarla bulaşabildiğinden, yaygın bir bulaşma dinamiğine sahiptir. BLV enfeksiyonunun önemli kaynakları, persitent lenfositozise (PL) sahip BLV-seropozitif sığırların kan, sperma, tükürük, süt ve burun akıntılarıdır. Bunlar proviral DNA'yı (hücreden hücreye virus geçişini sağlayan) barındırır. BLV'nin bulaşmasında, aşılama uygulamaları sırasında, kan alma, kastrasyon, ilaç enjeksiyonu, boynuz çıkarma, dövme ve rektal palpasyon gibi uygulamalar önemli bir rol oynar (Aida ve ark., 2013). Horizontal BLV yayılımı için bir başka önemli risk, enfekte bir hayvandan kan emen sineklerin duyarlı bir diğer hayvana virusu nakledebilmesi ve potansiyel bir enfeksiyon riski oluşturmasıdır (Kohara ve ark., 2018). ABD ve Japonya'da gerçekleştirilen iki epidemiyolojik çalışmada, BLV'nin bulaşması ve prevalansında sinek ısırmalarının kritik rolü tanımlanmıştır (Kohara ve ark., 2018).

Hayvan bakım görevlileri sıkı sinek kontrolü uyguladıktan sonra Japon sığır sürülerinde yeni EBL vakası görülmediğini bildirmişlerdir (Mekata ve ark., 2015).

BLV enfeksiyonunun düşük ihtimalli bir başka bulaşma yöntemi ise anneden fetüse vertikal yolu ile provirus ya da serbest virus partikülleri içeren kolostrum ve sütün içilmesidir (Mekata ve ark., 2015). Bir çalışmada, BLV enfekte ineklerden alınan süt örneklerin, in-vitro ortamda enfeksiyona neden olduğu görülmüştür. BLV'nin hücreden hücreye geçiş yoluyla vertikal yayılması için sütün potansiyel bir risk olduğunu ortaya koymaktadır (Watanuki ve ark., 2019). Bununla birlikte, BLV pozitif ineklerin sütünde ve kolostrumunda yüksek antikor titresi buzağıları BLV enfeksiyonuna karşı koruyamayabilir (Konishi ve ark., 2018). İn utero veya transplasental bulaşma aynı zamanda ineklerden yavrularına vertikal BLV bulaşma yolu olabilmektedir (Andoh ve ark., 2020). Bu nedenle sütteki BLV'nin, proviral yükü ve antikor titresi, buzağıların enfeksiyona yakalanmasında ve hastalığa karşı korunmasında doğrudan rol oynadığı görülmektedir (Andoh ve ark., 2020). BLV'nin vertikal yayılmasında suni tohumlama (AI) ve doğal çiftleşme de rol almaktadır. BLV enfekte boğaların çiftleşme için kullanılması BLV prevalansı ile pozitif olarak ilişkilendirilmektedir (Erskine ve ark., 2012). Ayrıca, doğal çiftleşme sırasında enfekte boğaların epitelyum hücrelerin dökülmesi enfekte olmayan ineklere bulaşmasında yardımcı olabilir. Bu nedenle, virusun yayılmasını önlenmek için doğal çiftleşme veya AI için kullanılan boğalara, üreme mevsiminden önce BLV taramasının yapılması önerilmektedir (Benitez ve ark., 2019).

Amerika'da ticari mandıralarda yapılan çalışmalarda, boynuzsuzlaştırma sırasında kullanılan aletlerin dezenfeksiyonları yapılmadığından buzağılarda yüksek oranda bulaşma tespit edilmiştir (Hopkins ve ark., 1997). Amerika'da bir başka çalışmada, 600 başlı bir sığır işletmesinde, boynuzsuzlaştırma yönteminin 2 aylıkken aseptik elektriksel debudding yöntemi ile değiştirilmesinin, 3 yıl içinde genel sürü bazında BLV prevalansının %28 oranında azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (DiGiacomo ve ark., 1987). Literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmasına rağmen, kuyruk kesme, kastrasyon ve büyüme implantlarının yerleştirilmesi gibi buzağılarda

uygulanan cerrahi prosedürler, buzağılar arasında kan transferine ve BLV'nin yayılmasına neden olabilmektedir (Lassauzet ve ark., 1990).

Sinek kontrolü, tanımlama veya ektoparaziter mücadele amacıyla kulak etiketlerinin uygulanması etçi ve süt sığırlarının yönetiminde yaygın bir prosedürdür. Uygulama sırasında kullanılan alet ve ekipman kan ile kontamine olabilmekte ve bir çok hayvanda kullanılan bu ekipmanlar BLV'yi bulaştırma potansiyeline sahiptir.

Rektal palpasyon; üreme çağındaki süt sığırlarında gebelik tespiti, üreme muayenesi, suni tohumlama ve embriyo transferi çalışmalarıyla birlikte yaygın olarak uygulanmaktadır. Çoğu süt ineğine yılda birden fazla kez rektal muayene yapılmaktadır. Östrus senkronizasyonunun ve suni tohumlama uygulamaları sırasında, uygulayıcının asepsi-antisepsi kurallarına uymaması, BLV ile enfekte bir rektal mukozanın veya az miktardaki kanın sonraki hayvana aktarılmasına neden olabilir. Bu da enfeksiyonun hayvanlar arasında aktarılmasına neden olabilir (Hopkins ve ark., 1997).

Doğum öncesi dönem ineklerde ve düvelerde BLV bulaşma riskinin yüksek olduğu bir dönem olarak düşünülmektedir. Doğumda, süt inekleri genellikle buzağılama ve doğum sonrası bakım için doğum bölmelerine alınmaktadır. Bazı besi sığırları, özellikle düveler benzer şekilde yönetilmekte ve doğum sonrası dönemde, buzağılama bölgesindeki diğer ineklerden alınan kan, dokular ve rahim sıvılarına maruz kalma nedeniyle risk oluşturmaktadır. Ayrıca, BLV'ye karşı dolaşımdaki antikorlar doğumda azalmakta ve bazen yaygın serolojik testlerle saptanan düzeyin altına düşmektedir (Burridge ve ark., 1982).

2.7. Patogenez ve Patoloji

BLV ağırlıklı olarak kan yolu ile vücuda girdikten sonra hücresel hedefi B lenfositlerinin yanı sıra monositler, CD8 T-lenfositler ve granülositler gibi diğer hücreleri de enfekte edebilmektedir. Virus enfekte hücrenin sitoplazmasında virus tarafından kodlanan reverse transkriptaz (RT) enzimi yardımıyla DNA kopyasını (proviral DNA) oluşturmaktadır. Deneysel enfeksiyonlarda, hedef lenfositlerin enfeksiyonunu takiben reverse transkripsiyon ve provirusun konak hücre DNA'sına

entegrasyonu (bulaşıcı döngü) ile erken ve yoğun bir viral replikasyon meydana gelmektedir. Enfeksiyonun erken evrelerinde yüksek seviyede proviral yükün 4-8. haftada maksimum seviyeye ulaştığı görülmektedir. İmmun yanıt tepkileri ortaya çıktığında proviral yükün seviyesi önemli ölçüde azalmaktadır. Enfeksiyon daha sonra enfekte konakçı hücrelerin klonal genişlemesi yoluyla yayılmaktadır (Juliarena ve ark., 2017).

2.7.1. Ante-Mortem muayene bulguları:

Hastalığın birinci döneminde kan lenfositlerinde aşırı çoğalma görülmektedir. Bunun sonucunda ise yüzde %10-30 arasında bir oranda da tümör görülür. Hastalığın ikinci döneminde ise nefes darlığı, yutkunma güçlüğü, felç, şişkinlik, iştahsızlık, süt veriminde azalma, sindirim bozukluğu ve ölüm görülmektedir (Değirmenci, 2011).

2.7.2. Post-Mortem muayene bulguları:

Nekropside lenfosarkomanın birçok organlarda nodüller halinde veya yaygın olarak infiltre olduğu gözlenmiştir. Baş, boyun, göğüs ve özellikle mezenterial ve pelvik lenf düğümlerinin büyüklüğü dikkat çekmektedir. Yemek borusu, mide, bağırsak, böbrek, karaciğer ve kalp kası gibi organlarda hastalığın yaygın infiltratif veya yumuşak sarımsı nodüler şekli görülmektedir. Makroskopik lezyonlar histolojik olarak incelendiğinde, aralarında birçok mitotik figürlerin bulunduğu, neoplastik hücrelerin yaygın infiltrasyonunun normal doku yapısını bozduğu veya bunun tamamen yerini aldığı görülmüştür. Neoplastik hücreler birbirleriyle karışmış halde lenfosit ve lenfoblast tipi olarak tanımlanmıştır (Değirmenci, 2011).

2.8. Klinik Semptomlar

BLV enfeksiyonu, 3 klinik tablo ile seyretmektedir;

1. Etken hayvanların çoğunda (yaklaşık %70) slow persiste enfekte olarak asemptomatik seyretmektedir.
2. Enfekte hayvanların yaklaşık %30'unda persiste lenfositozis gelişmektedir.
3. Enfekte sığırların %5'inden daha azında lenfosarkomlar gelişmektedir

(Yeşilbağ,2021).



ŞEKİL 3. Sporadik löykoz (deri formu), klinik löykoz (https://vetrehberi.com/sigirlarin-enzootik-leukosis-bovine-lymphosarcome-leukemia-malignant-lymphoma/)

BLV enfekte sığırların çoğu virusun asemptomatik olarak taşıyıcılarıdır, herhangi bir klinik belirti ve lenfosit sayısında değişiklik göstermez. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, BLV enfekte, ancak klinik olarak belirti göstermeyen sığırlarda lenfosit sayılarının normal olmasına rağmen, $CD5^+$, IgM^+, B hücrelerinin arttığını göstermiştir (Panei v ark., 2013). BLV ile enfekte ancak, klinik olarak sağlıklı görülen sığırlarda, süt üretiminin azalması, yüksek bulaşıcı hastalık insidansı dahil olmak üzere çeşitli nedenlerle ekonomik kayıplara yol açan immünolojik disregülasyon sergileyebileceğini gösterilmektedir (Burgu ve ark., 1990). Enfekte sığırların yaklaşık üçte biri, persiste lenfositoz (PL) olarak adlandırılan, transforme edilmemiş B-lenfositlerin malign olmayan proliferasyonunun iyi huylu bir formunu geliştirmektedir. PL tipik olarak periferik kanda dolaşan $CD5^+$, IgM^+, B hücrelerinin sayısında persiste ve stabil bir artışı ile karakterizedir. Enfekte sığırların %5' inden daha az oranda, nispeten uzun bir gecikme süresinden sonra $CD5^+$, IgM^+, B hücrelerin mono veya oligo-klonal birikiminden kaynaklanan malign B hücre lenfoması gelişir. B hücre lenfomasının malign formu ağırlıklı olarak 4-5 yaş üstü sığırlarda saptanır (Ferrer ve ark., 1978). Bu tür malignler, dalağın bozulmasına ve cildin altında görülebilen lenf düğümlerinin dikkat çekici büyümesine neden olur. BLV ile indüklenen neoplastik hücreler abomasum, kalbin triküspit kapağı, bağırsak, böbrek, akciğer, karaciğer ve uterusa nüfuz edebilir. BLV indüklenen tümörlerin klinik bulguları çeşitlidir ve

öncelikle sindirim bozukluğu, kilo kaybı, halsizlik, süt veriminde azalma, iştahsızlık ve şişkin lenf düğümlerini içerir (Polat ve ark., 2017).

BLV enfeksiyonun iki farklı klinik görünümü vardır; birincisi enzootik form olup üç yaş ve üzerindeki yetişkin sığırlarda görülür, ikincisi spontan (deri) löykozu (sporadik form), (Şekil 3) 2 yaşına kadar olan genç sığırlarda görülmektedir. Enfeksiyon çoğunlukla subklinik seyretmekte ancak lenfosarkom oluşumu ve tümörlerin yerleştiği bölgeye göre farklı klinik bulgular ortaya çıkabilir. Enfekte hayvanlarda klinik bulgular genellikle 4 ile 8 yaşları arasında görülmektedir. Hastalık prelöykoz ve klinik löykoz olarak iki dönem şeklinde birbirini izler. Birinci dönemde kan lenfositlerinde aşırı çoğalma ve %10 ile 30 arası oranında tümöral oluşum görülür. İkinci dönemde nefes darlığı, yutkunma güçlüğü, felç, iç organlarda şişkinlik, iştahsızlık, süt veriminde azalma, sindirim bozukluğu ve ölüm görülmektedir. Hastalıklı hayvanların lenf yumrularında, abomasumda, kalpte, böbreklerde, uterusta, dalakta ve beyinde lenfoid tümörlere rastlanmaktadır. Rektal palpasyonda dalakta büyüme gözlenebilir. Etken, sığırların lökosit hücrelerinde, özellikle B lenfositlerde persiste kalmakta ve vücuda yerleştikten sonra viral proteinlerine karşı antikor oluşmaktadır. Etken yaşam boyu hayvanda persiste kaldığından dolayı hasta hayvan yaşamı boyunca etkeni saçmaya devam etmektedir (Değirmenci, 2011).

2.9. Teşhis

BLV ile enfekte hayvanların teşhisinde, virusa karşı oluşan spesifik antikor varlığını belirlemek amacıyla, genellikle enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), agar gel immunudifuzyon testi (AGID) ve radioimmunoassay (RIA) gibi serolojik testler kullanılır. Virus ile enfekte sığırlar ömür boyu virus taşıyıcısı olduğundan enfeksiyondan birkaç hafta sonra serolojik reaksiyon göstermeye başlar. AGID testi, serum numunelerinin rutin teşhisi için tercih edilen serolojik test olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda, ELISA büyük ölçekli testler için AGID'in yerini almıştır (Trono ve ark., 2001). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), BLV ile enfekte tüm hayvanlarda proviral DNA'nın belirlenmesinde oldukça duyarlı ve özgül bir test olarak kabul edilmektedir (Orlik ve ark., 1997).

Bu testler arasında ELISA yöntemi, kolay uygulanabilirliği, duyarlı ve özgül olmasından dolayı, diğer serolojik testlere oranla enfeksiyonun tanısı ve sürü taramasında daha çok tercih edilmektedir. Yapılan bir çalışmada serolojik olarak negatif bulunan sığırlarda, provirusun pozitif olduğu tespit edilmiştir (Tan ve ark., 2006). Bu nedenle, şüpheli vakalarda virusa karşı oluşan antikorun tespitiyle birlikte viral nükleik tespitine yönelik konfirme testler önerilmektedir. Karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışmada süt ve kan serumlarında enfeksiyona karşı antikor yanıtı yönünden, ELISA testinin, AGID testine göre daha çok duyarlı olduğu bildirilmiştir (Kale ve Yavru, 2006).

2.10. Viral İmmunite

BLV, hem humoral hem de hücresel immun yanıtı uyarabilmektedir. Deneysel olarak enfekte olan buzağılarda daha düşük IgM seviyeleri ve periferik kandaki T lenfositlerinde bir azalma görülmüştür. T hücrelerinin sayısındaki azalma, esas olarak CD4 belirteçlerini taşıyan hücrelerde görülmektedir. BLV ile enfekte hayvanlar, yeni antijenlere karşı azalan bir tepki göstermektedir. Doğal enfekte sığırların, yapısı bozulmuş veya biyolojik reaktiviteye sahip Ig'ler ürettiği saptanmıştır. BLV sentetik antijen ile aşılamayı takiben ineklerde birincil bağışıklık tepkisinin yetersiz olduğu gösterilmiştir. BLV enfekte hayvanlardan alınan periferik kan mononükleer hücreleri, belirli sitokinlerin yüksek seviyelerde sentezlenmekte ve artan seviyelerde sitokin mRNA'sı içermektedir. Enfekte hayvanların serumlarında, enfekte olmayan hayvanlara kıyasla yüksek seviyelerde sitokinler bulunur. BLV enfeksiyonu sığırların immun sistemini oldukça fazla etkilmekte ve bunun sonucu hayvan üretken olmaktan ziyade, çoğu durumda persiste immun yetmezlik ile ilişkili herhangi bir hastalık semptomu ortaya çıkmadan önce itlaf edilmektedir (Trainin ve ark., 1996).

BLV, insan T-lenfosit lösemi virusu 1 ve 2 (HTLV-1, HTLV-2) ile yakından ilişkilidir. BLV esas olarak periferik kan lenfositlerini ve monositleri enfekte ederek bağışıklık sistemi fonksiyonunun azalmasına, çoklu enfeksiyonlara duyarlılığın artmasına ve hastalık şiddetinin artmasına neden olarak süt üretimini, süt kalitesini ve kesime sevk edilen hayvan oranını etkiler (Kettmann ve ark., 1994).

BLV'nin hücresel afinitesi B lenfositleridir, ancak monositler, CD8, T-lenfositleri ve granülositler gibi diğer hücre tiplerini de enfekte edebilir (Schwartz ve ark., 1994). BLV hücreye girdikten sonra, viral genomunu revers transkriptaz enzimi yardımıyla DNA'ya çevirir. Deneysel enfeksiyonlarda genomun ekspresyonu, hedef lenfositlerin enfeksiyonu, revers transkripsiyon işlemi ve provirusun konak genomuna entegrasyonu (bulaşıcı döngü olarak da bilinir) ile erken ve yoğun bir viral replikasyon meydana gelir. Enfeksiyonun erken evresinde replike olan virionlar, enfeksiyondan 4-8 hafta sonra proviral yükün maksimum seviyeye ulaşmasını sağlamaktadır. Hücresel ve humoral spesifik bağışıklık yanıtları ortaya çıktığında, ilk replike olan virionlarda yoğun bir şekilde azalma meydana gelir ve proviral yük önemli ölçüde azalır. Enfeksiyon daha sonra, revers transkripsiyon belirtisi olmaksızın, enfekte konakçı hücrelerin virional büyümesi yoluyla yayılır (Marawan ve ark., 2021). Spesifik antikorların oluşumu esas olarak yapısal zarf gp51 ve kapsid p24 proteinlerine yöneliktir. Bu antiviral tepkiler, hayvanın yaşamı boyunca devam etmekte ve bağışıklık sisteminin BLV antijenleri tarafından persiste olarak uyarıldığını göstermektedir (Florins ve ark., 2007).

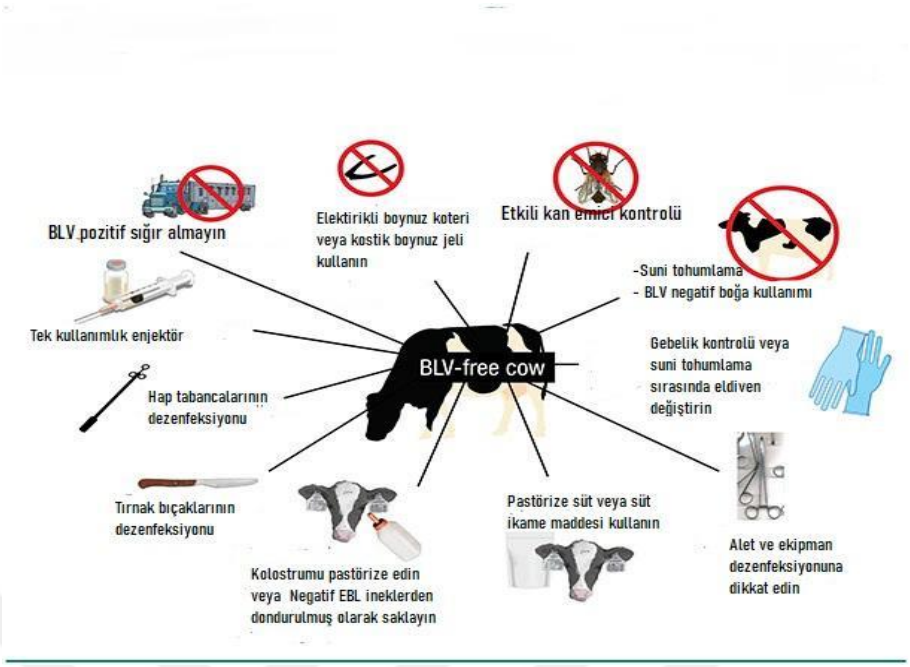
2.11. İnsanlarda BLV Enfeksiyonu

BLV, zoonotik potansiyel enfeksiyon olarak ortaya çıkan onkojenik bir deltaretrovirustur. Sığırlarda BLV esas olarak kan lenfositlerinde (B hücreleri), endotel hücrelerinde ve sıklıkla süte dökülen meme epitel hücrelerinde (MEC) bulunur (Motton ve ark., 2003). Daha önce BLV'nin zoonotik nitelikte olduğu bilinmemekle birlikte son yıllarda ilerleyen moleküler teknikler (PCR ve DNA dizi analizi) çalışmaları sayesinde sığır löykoz virususun insan meme dokusunda varlığı tespit edilmiş ve insanları enfekte ettiği ortaya konulmuştur (Buehring ve ark., 2019). Bir çalışmada, insan kan hücrelerinde BLV'nin varlığı ve BLV'ye karşı oluşan antikorların kan hücresi enfeksiyonu ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışma sonucunda insanlarda meme ve akciğer kanseri dokularında BLV nükleik asiti tespit edilmiş ve 3 vakadan oluşan kontrol çalışmasında meme kanseri ile önemli ölçüde ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Buehring ve ark., 2019).

2.12. Koruma ve Kontrol

BLV'nin kontrolü için daha önce kan lenfosit sayılarında artış gösteren sığırların eradikasyonu ve böylece sürünün seronegatif olana kadar sürdürülmesi şeklinde ilerlemekteydi. Enfeksiyonun eradikasyonu amacıyla seropozitif sığırları kesime sevk yöntemi, yüksek prevalans oranlarına sahip çiftlikler için genellikle ekonomik olarak imkânsızdır. Tek kullanımlık hipodermik iğneler ve muayene eldivenleri gibi yönetim müdahaleleri bulaşmayı azaltmada her zaman etkili olamamıştır (Ruggiero ve ark., 2019). Aşılama ve genetik açıdan dirençli hayvanların seçimi gibi alternatif kontrol yaklaşımları aranmaktadır. BLV proviral yükünü ölçmek için son zamanlarda geliştirilen kantitatif PCR (qPCR) testleri, hastalığı taşıyan ve yayma eğilimde olan sığırları belirlemede etkinlik göstermekte ve böylece ayıklama veya kesim yoluyla sürüden eradike edilmektedir. Araştırmacılar, yüksek PVL ve yüksek lenfosit sayılarına sahip sığırların seçici olarak ayrılmasının veya itlafının birkaç yıl içinde BLV insidansında ve prevalansında önemli bir düşüşe yol açtığını göstermişlerdir (Ruggiero ve ark., 2019). Bu sonuçlar, enfeksiyonun insidansını azaltmak amacıyla, hastalığı en çok yayan hayvanların sürüden çıkarılmasına öncelik verecek şekilde belirlenmesinde işletme sahiplerine faydalı olacağı düşünülmektedir (Bartlett ve ark., 2020). BLV ari sürüler için işletmelerde ve uygulamalarda alınması gereken tedbirler aşağıda kısaca sıralanmıştır (Şekil 4):

- BLV pozitif hayvanların işletmeye sokulmaması,
- Boynuzsuzlaştırma işlemlerinde koter kullanılması,
- Sinek ve kan emici vektörlerin kontrolü,
- Boğa kullanılmaması,
- Alet ekipman dezenfeksiyonu,
- Kolosturumun pastörirazyonu gibi kurallara uyularak sağlanabilmesidir.



Şekil 4. BLV ari sürüler için işletmelerde alınması gereken tedbirler (Meer ve Kuczewski, 2019)

BLV'nin sığırlarda koruma ve kontrolü amacıyla aşı geliştirme çalışmaları hala devam etmektedir. HIV gibi diğer bazı retrovirusların aksine, BLV stabil bir genoma sahip olduğundan etkili bir aşı mümkün olabilir. Bununla birlikte, aşı geliştirmeye yönelik yapılan birçok çalışma başarısız olmuştur. Bir grup, hedeflenen mutasyonlar ve delesyonlarla zayıflatılmış bir aşı geliştirmiştir ve kullanım için onay beklenmektedir (Ruggiero ve ark., 2019).

2.13. Enfeksiyonun Türkiye'deki Durumu

Türkiye'de ilk kez 1942 yılında, Karacabey Tarım işletmesi süt sığırcılığı ünitesinde süt sığırlarında löykozisin klinik ve patolojik vakalara rastlanmıştır. (Burgu ve ark., 1990). Daha sonraki yıllarda farklı bölgelerde değişen seroprevalans oranlarında enfeksiyonun varlığı rapor edilmiştir. Türkiye'nin güneyinde ticari bir holstein işletmesinde yapılan bir çalışmada, 109 sığırdan 65'inin ELISA yöntemi kullanılarak seropozitif olduğu görülmüştür. BLV enfeksiyonu prevalansı %59.6 olarak değerlendirilmiştir (Kale ve ark., 2007). Yapılan bir başka çalışmada, Isparta'nın ilçelerindeki (Keçiborlu, Gönen, Şarkikaraağaç, Aksu, Yalvaç, Sütçüler, Atağbey,

Eğirdir) özel işletmelerde bulunan klinik olarak belirti göstermeyen 428 Holştayn ırkı (yaşları 2-9 arasında) sağmal inekten kan ve süt örnekleri alınarak, BLV'ye spesifik antikor varlığını tespit etmek amacıyla ELISA testi uygulanmıştır. Araştırma sonucu kan serumu örneklerinin %20.09 oranı ve süt serum örneklerinin %9.11 oranı BLV antikorları yönünden pozitif bulunmuştur (Avcı ve ark., 2013). Aydın ilinde yapılan bir çalışmada (Tan ve ark., 2006), 5 süt sığırı sürüsünden alınan 313 serum örneğinde BLV antikorların prevalansı AGID testi sonucunda %0.3 olarak belirlenmiştir. Afyonkarahisar'da yapılan bir çalışmada (Acar ve Gür, 2013) 6.631 sığırdan alınan örnekler ELISA yöntemi ile test edilmiştir. Test edilen hayvanların %15.45 oranı BLV pozitif olarak değerlendirilmiştir. Elazığ ve Malatya çevresinde yetiştirilen 345 dişi sığırdan alınan kan örneklerinde ELISA yöntemi ile yapılan çalışmada, BLV'ye karşı oluşan antikor varlığı %2.6 olarak bulunmuştur (Gülaçti ve ark., 2004). Diyarbakır yöresinde 109 adet sığırdan alınan örneklerde EBL, BVD, IBR ve BTV enfeksiyonlarının rollerinin araştırılması amacıyla yapılan bir çalışmada, BLV seropozitiflik oranı %1.83 olarak tespit edilmiştir (Şimşek ve ark., 2017). Kars ve çevresinde yetiştirilen sığırlarda BLV enfeksiyon prevalansını serolojik ve hematolojik olarak belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada ise alınan örnekler AGID ve ELISA yöntemleri sonucu tüm örnekler BLV spesifik antikor yönünden seronegatif bulunmuştur (Otlu ve ark., 2001). Güneydoğu Anadolu projesi (GAP) kapsamındaki bölgede halk elindeki sığırlarda yapılan bir çalışmada, BLV enfeksiyonunun seroprevalansının araştırılmasında, 9 ilden (Siirt, Diyarbakır, Batman, Adıyaman, Şanlıurfa, Gaziantep, Kilis, Mardin ve Şırnak) alınan örneklerde AGID yöntemiyle test sonucunda BLV enfeksiyonun seroprevalansı %0.27 (2/740) olarak tespit edilmiştir (Özgünlük ve ark., 2005).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

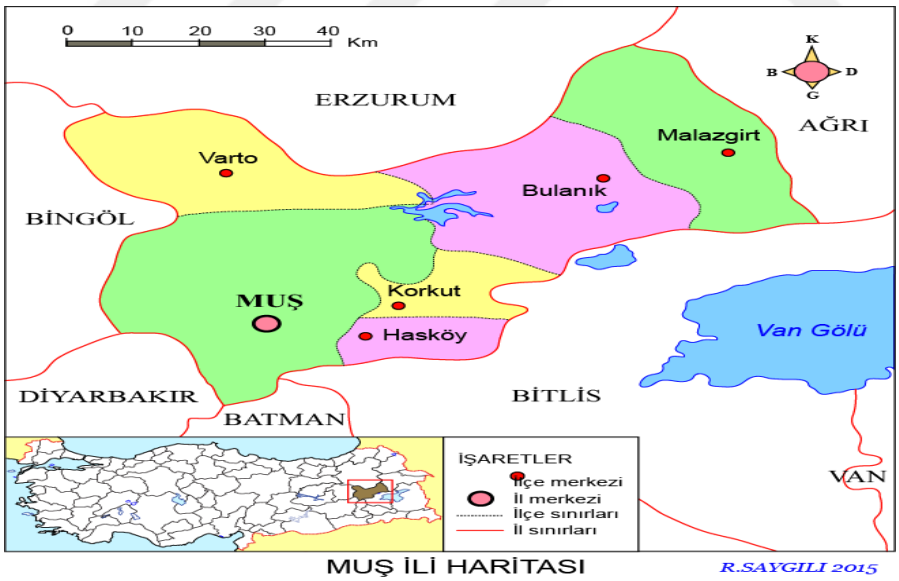
3.1. Gereç

3.1.1. Örneklenen İşletmeler

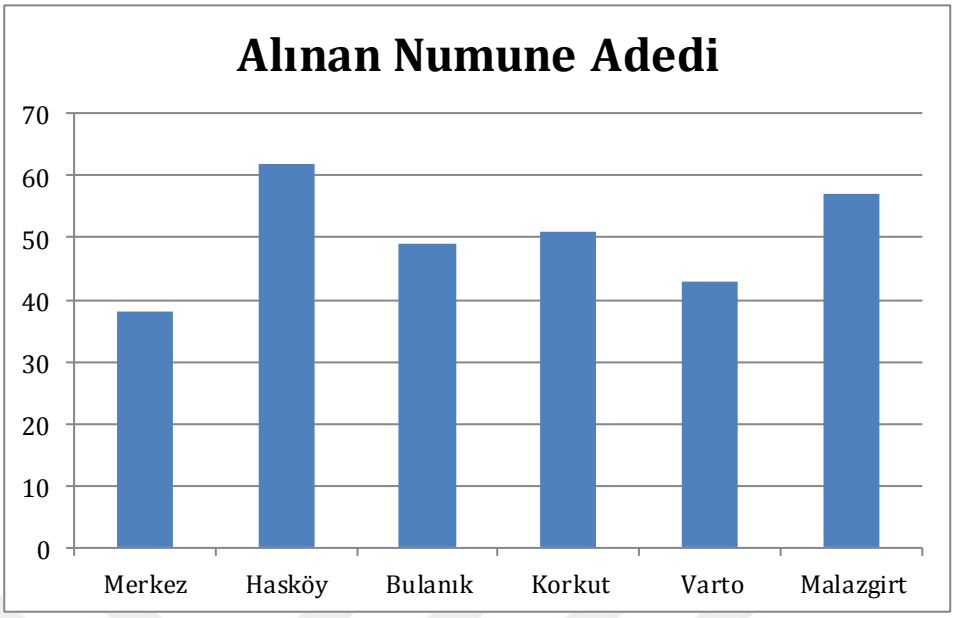
Bu çalışmada, Mart - Ekim 2022 arasında Muş İlinin farklı ilçelerinde (Merkez, Bulanık, Hasköy, Korkut, Malazgirt, Varto) halk elindeki işletmelerde barındırılan 6 ay yaşın üzerinde sağlıklı görünümlü sığırlardan BLV serolojik kontrol amacıyla kan serumu örnekleri alınmıştır (Şekil 5). BLV enfeksiyonuna karşı herhangi bir etkin veya onaylanmış aşı bulunmadığı için söz konusu işletmelerde BLV enfeksiyonuna karşı aşılama yapılmamıştır.

3.1.2. Serum Örnekleri

BLV'ye karşı oluşan spesifik antikor varlığını belirlemek amacıyla, Muş il merkezi ve 5 farklı ilçede (Merkez, Bulanık, Hasköy, Korkut, Malazgirt, Varto) yetiştirilen sığırlardan toplam 300 adet kan serumu örneği alınmıştır (Tablo 1)



Şekil 5. Muş ilinin coğrafi haritası (http://cografyaharita.com/haritalarim/4l_mus_ili_haritasi.png)



Şekil 6. Bu çalışmada alınan kan serumu örneklerin ilçe bazında dağılımı ve sayısı

3.2. Yöntem

3.2.1. Serolojik çalışma

AGID ve ELISA testleri BLV enfeksiyonuna karşı oluşan spesifik antikorların tespiti amacıyla serolojik testler arasında standart ve güvenilir yöntemler olarak bilinmektedir. AGID testi, agar ile oluşturulan yarı katı ortamda antijen ve antikorun diffüze olmaları ve antijen ile antikorun birleştiği alanlarda presipitasyon oluşması esasına dayanmaktadır. Bu test, genellikle nötralizasyon ve komplement fikzasyon testlerinden daha az duyarlıdır. Ancak, Retroviral enfeksiyonlarda oluşan persiste enfeksiyonların teşhisinde referans yöntem olarak kabul edilmektedir. AGID testi dışında en sık kullanılan yöntem ve sensitivite/spesifitesi yüksek olan ELISA yöntemi birçok araştırmacı tarafından yaygın olarak kullanılmakta ve WOAH (World Organization for Animal Health) ve OIE (Office International Epizooti) tarafından onaylı ve önerilmektedir (Değirmenci, 2011).

3.2.2. Kan serum örneklerinin hazırlanması

Serolojik çalışma amacıyla silikonlu tüplere (HEMA&TUBE, Ref: HP5022) alınan toplam 300 adet kan örneği 2000 rpm de 10 dakika santrifüj (Soğutmalı santrifüj, ALC PK120R, Italia) edildi. Stok tüplerine aktarılan serumlar test edilinceye kadar -20^{o}C'de mahafaza edildi.

3.2.3. BLV agar gel immunodiffüzyon (AGID)

AGID test kiti olarak BLV'ye spesifik antikorların tespiti için; BLV gp51 antijeni ve buna spesifik anti-gp51 kontrol serumu içeren ticari olarak temin edilen BLV AGID test kiti (BLV AGID, IDVet, Fransa) kullanıldı. Test kiti.

Test için; İçerisinde 0.1 M Tris/HCL ve %8.5 NaCl bulunan %0.8 Noble Agar 45 C sıcaklıkta su banyosunda eritilerek, 10 cm çapındaki petri kutularına 12 ml miktarında dökülerek polimerize olması beklendi. Özel delici ile merkezde 1 ve bunun periferinde birbirine eşit uzaklıkta 6 adet kuyucuk açıldı. Merkezdeki kuyucuğa BLV gp51antijeni, periferdeki karşılıklı iki kuyucuğa referans pozitif serum anti-gp51 ve

diğer kuyucuklara da test edilecek sığır serum örneklerinden eşit miktarda (30-50 ml) konuldu. Petri kutularının nemli ortamda, oda ısısında 72 saat bekletilmesine müteakip, presipitasyon bantlarının oluşumu değerlendirildi.

3.2.4. BLV C-ELISA

BLV gp51 zarf proteinine karşı spesifik antikorların tespiti amacıyla 300 kan serum örneği ticari C-ELISA kiti (ID Screen® BLV Competition, IDVet, Fransa) ile test edildi. C-ELISA tekniği üretici firmanın belirttiği prosedüre uygun olarak gerçekleştirildi.

Bu amaçla: Kit içerisindeki tüm reaktifler öncelikle oda ısısında 30 dk bekletildi ve homojenize edildi. ELISA pleytindeki her kuyucuğa 80 µl dilution buffer eklendi. Daha sonra A1 ve B1 kuyucuklarına 20 µl pozitif kontrol, C1 ve D1 kuyucuklarına ise 20 µl pozitif kontrol eklendi. Kalan kuyucuklara test edilecek her örnekten 20 µl eklendi ve inkubasyon için 45 ± 4 dk bekletildi. İnkubasyon sonrasında 1:20 oranında hazırlanmış olan yıkama solüsyonu ile playtler 3 kez yıkandıktan sonra, her kuyucuğa 100 µl konjugat eklendi ve tekrar 30 ± 3 dk inkubasyona bırakıldı. İnkubasyon sonrasında 1:20 oranında hazırlanmış olan yıkama solüsyonu ile pleytler 3 kez yıkandıktan sonra 100 ml substrat solusyonu eklendi ve inkubasyon için 15 ± 2 dk beklendi. Ardından 100 ml stop solüsyonu eklendi ve reaksiyon sonlandırıldı. ELISA pleytleri 450 nm dalga boyuna sahip filtrenin kullanıldığı ELISA okuyucusunda (Titertek, Finlandiya) teste tabi tutuldu. Elde edilen absorbans değerleri (OD) söz konusu kitin protokolünde belirtilen şekilde değerlendirildi (Tablo 1).

$$\text{S/N \%} = \frac{OD\ sample}{OD\ nc} \ x\ 100 \frac{OD\ sample}{OD\ nc} \ x\ 100$$

Tablo 1. BLV C-ELISA değerlendirme tablosu

Sonuç	**Durum**
Örnek / Negatif Kontrol ≤ %50	Pozitif
%50 < Örnek / Negatif Kontrol ≤ %60	Şüpheli
Örnek / Negatif Kontrol > %60	Negatif

4. BULGULAR

Yapılan çalışma kapsamında, Muş ilininin farklı ilçelerinden alınan toplam 300 sığır serum örneğinde BLV AGID ve BLV C-ELISA testleri kullanılarak BLV enfeksiyonuna karşı iki yöntemde de sero-pozitiflik tespit edilmedi (Tablo 2). Bu çalışmanın sonuçları, Muş ilindeki sığırlarda örnekleme periyodunda virus sirkülasyonunun olmadığını ortaya koymaktadır.

AGID testi: Çalışmada Muş ili ve ilçelerinden örneklenen toplam 300 sığır kan serum örneğinde AGID testi ile yapılan kontrol sonucunda BLV antikor varlığı tespit edilmedi (Tablo 3).

C-ELISA testi: Çalışmada Muş ili ve ilçelerinden alınan toplam 300 sığır kan serum örneğinin ELISA testi ile incelenmesi sonucunda; BLV'ye karşı spesifik antikor varlığına rastlanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Alınan örneklerin ilçe bazında sayısı ve serolojik sonuçları

İlçe	**Örnek Sayısı**	**AGID**	**ELISA**
Merkez	38	Negatif	Negatif
Hasköy	62	Negatif	Negatif
Bulanık	49	Negatif	Negatif
Korkut	51	Negatif	Negatif
Varto	43	Negatif	Negatif
Malazgirt	57	Negatif	Negatif
Toplam	**300**	**%0**	**%0**

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

BLV, enfekte hayvanların kan ve süt gibi biyolojik sıvıları ile direkt temas yoluyla horizontal olarak bulaşmaktadır. Enfekte hayvanda viral zarf proteini gp51'e karşı oluşan immun yanıt, AGID ve ELISA gibi serolojik yöntemler ile tespit edilebilmektedir (Selim ve ark., 2020). Önceleri yapılan bazı çalışmalarda BLV spesifik antikor tespiti için AGID testi kullanılırken, daha sonra sensitivitesi >%99 ve spesifitesi >%99,6 olan ELISA testi de kullanılmıştır. ELISA testinin yüksek duyarlılığı, sürülerdeki antikorların prevalansının %1'in altında saptanmasına olanak tanırken AGID testi, ELISA tarafından pozitif saptanan sürülerin yalnızca %50'sini saptayabilmektedir. ELISA testi, AGID gibi diğer serolojik testlerden daha duyarlı olarak kabul edilmekte ve AGID testi ile mümkün olmayan enfeksiyonun erken evrelerinin tespiti ELISA testi ile tespit edilebilmektedir (Radostits ve ark., 2008). Hastalık doğal olarak sadece sığırlarda görülmekle birlikte daha önceki bazı çalışmalarda mandalarda da BLV antikorları rapor edilmiştir (Meas ve ark., 2000). Bu çalışmada ise, Muş ilinde halk elindeki sığırlarda AGID ve ELISA testleri kullanarak ilk kez BLV prevalansının belirlenmesi amaçlandı.

Sero-epidemiyolojik çalışmalar, BLV enfeksiyonunun Batı Avrupa dışındaki tüm ülkelerde yaygın olduğunu göstermiştir (Morovati ve ark., 2012). Komşu ülke İran'da yapılan çalışmalarda seropozitiflik oranı %0.5-25 arasında bildirilmiştir (Morovati ve ark., 2012). Türkiye'de sığırlarda yapılan çalışmalarda, EBLV antikor varlığına yönelik farklı seroprevalans oranları tespit edilmiştir. 2001 yılında Kars yöresi sığılarında BLV enfeksiyonun seropozitifliği %0 oranında tespit edilmiştir (Otlu ve ark., 2001). Burdur bölgesindeki yapılan bir araştırmada, 469 süt ineğinde BLV enfeksiyonun varlığı AGID yönteminde %4.9 ve ELISA yönteminde ise %19.18 olarak tespit edilmiştir (Kale ve Öztürk, 2004). Kuzeydoğu Anadolu bölgesindeki sığırlarda yapılan bir çalışmada EBLV seropozitiflik oranları Artvin'de %8 (4/50), Erzurum'da %4.87 (4/82), Iğdır, Ağrı, Kars, Bayburt, Gümüşhane ve Ardahan'da %0 olarak bildirilmiştir (Yıldırım ve Burgu, 2005). Güneydoğu Anadolu bölgesinde 9 ilde (Siirt, Diyarbakır, Batman, Adıyaman, Şanlıurfa, Gaziantep, Kilis, Mardin ve Şırnak) halk elinde yetiştirilen sığırlardan alınan örneklerde AGID yöntemi ile yapılan bir çalışmada,

BLV'a spesifik antikorlar yönünden %0.27 (2/740) olarak pozitiflik saptanmıştır (Özgünlük ve ark., 2005). Yavru ve ark. (2007) Burdur'da 182 Holstein inek ve 81 düvede yaptıkları çalışmada BLV prevelansının inek ve düvelerde sırasıyla %66.48 (121/182) ve %62.96 (51/81) olarak değerlendirmişlerdir. Kars yöresinde halk elindeki kültür ırkı sığırlarda BLV'nin seroprevalansı AGID ve ELISA yöntemleri kullanılarak seronegatif olarak bildirilmiştir (Yıldırım ve ark., 2008). 2013 yılında Afyonkarahisar'da yapılan çalışmada, sığır örneklerinde BLV pozitiflik oranı %15.45 (1025/6631) olarak belirlenmiştir ve enfeksiyon oranlarının küçük ölçekli aile tipi işletmelerde düşük olduğunu hatta bulunmadığını bildirmişlerdir (Acar ve Gür, 2013). Son yıllarda Ardahan ilinde 1-10 yaş arası sığırlardan alınan 500 kan serumu örneğinde seropozitiflik %0 olarak bildirilmiştir (Ayvazoğlu ve ark., 2021).

Bu çalışmada, Muş ilinin farklı ilçelerinde (Merkez, Bulanık, Hasköy, Korkut, Malazgirt, Varto) yetiştirilen sığırlardan raslantısal olarak alınan 300 adet kan serumu örneğinde AGID ve ELISA testinde BLV seropozitiflik oranı %0 olarak tespit edildi. Bu çalışmanın sonuçları Türkiye'de daha önce yapılan çalışmaların (Otlu ve ark., 2001; Gülaçti ve ark., 2004; Özgünlük ve ark., 2005; Yıldırım ve Burgu, 2005; Tan ve ark., 2006; Yıldırım ve ark., 2008; Acar ve Gür, 2013; Şimşek ve ark., 2017; Ayvazoğlu ve ark., 2021) sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde, sayı bazında büyük sürüler halinde ve Batı illerde yetiştirilen hayvanlarda tespit edilen seropozitiflik oranları, halk elindeki küçük işletmelerde ve Güneydoğu, Doğu Anadolu bölgesinde yetiştirlen hayvanlardaki seropozitiflik oranlarından daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca, bu çalışmanın sonuçları Muş iline yakın illerde daha önce halk elindeki hayvanların örneklendiği yapılan çalışmaların (Otlu ve ark., 2001; Özgünlük ve ark., 2005; Yıldırım ve Burgu, 2005; Yıldırım ve ark., 2008; Ayvazoğlu ve ark., 2021) verileri ile uyumlu olarak görülmektedir.

Muş'ta büyükbaş hayvancılık işletmeciğili genellikle küçük aile işletme tarzında ve geçim kaynağı amacıyla yapılmaktadır. 2021 verilerine göre Muş ve yöresinde toplam sığır sayısı 328.207 baş olarak bildirilmiştir (Tarım ve Orman bakalığı, 2022). BLV enfeksiyonu, slow persiste özelliği nedeniyle seropozitif hayvanlar sürekli virusu taşımakta ve saçmaktadır. Sonuç olarak, bu çalışmada örnekleme sınırlı sayıda yapılmış

olmasına rağmen, elde edilen veriler ilk kez olarak enfeksiyonun bölgedeki durumu hakkında ve epidemiyolojik dinamik bilgiler açısından önem taşımaktadır. Ayrıca, test edilen hayvanlarda BLV seropozitiflik tespit edilmemiş olsa da, enfeksiyonun kontrolü ve eradikasyon çalışmalarının planlanarak göz ardı edilmemesinin vurgulanmasında yarar olduğu düşünülmektedir.

Öneriler:

- Halk elindeki işletme veya küçük işletmelerde her ne kadar seropozitiflik düşük veya seronegatif olsa da BLV'nin verim ve ekonomik kayıplardaki rolünü göz önünde bulundurduğumuzda, söz konusu işletmelerde kontrol-eradikasyon programlarının düzenli aralıklarla yapılması önerilmektedir.

- Koruma-kontrol amacıyla periyodik olarak (3-4 ay) sürü taraması uygulanıp, seropozitif hayvanlar tespit edilerek kesime sevk edilmelidir.

- Koruma ve kontrol amacıyla hayvanlara uygulanacak müdahalelerde, horizontal ve vertikal bulaşmayı önlemek için gerekli tedbirler alınmalıdır.

- Doğal çiftleşme yapılan işletmelerde boğalar periyodik olarak BLV-Ab yönünden test edilmeli ve seropozitif boğalar kullanılmamalıdır.

KAYNAKLAR

Acar A, Gür S. A Serological Investigation of Enzootic Bovine Leukosis Virus (EBLV) İnfection in Cattle in Afyonkarahisar Province. Kocatepe Vet J. 2013;6(1),33–40. doi:10.5578/kvj.5521

Aida Y, Murakami H, Takahashi M, Takeshima SN. Mechanisms of pathogenesis induced by bovine leukemia virus as a model for human t-cell leukemia virus. frontiers in microbiology. 2013;1–11.

Andoh K, Nishimori A, Sakumoto R, Hayashi K. G, Hatama S. The chemokines CCL2 and CXCL10 produced by bovine endometrial epithelial cells induce migration of bovine B lymphocytes, contributing to transuterine transmission of BLV infection. Veterinary Microbiology. 2020;108598.

Ayvazoğlu C, Akyüz E, Kızıltepe Ş, Gökçe G. Investigation of the prevalence of enzootic bovine leukosis in cattle in Ardahan region. Journal of Advances in VetBio Science and Techniques. 2022;7(1):1–7.

Bartlett PC, Ruggiero VJ, Hutchinson HC, Droscha CJ, Norby B, Sporer KRB, Taxis TM. Current developments in the epidemiology and control of enzootic bovine leukosis as caused by bovine leukemia virus. Pathogens. 2020;9(12),1–13.

Benitez O, Roberts JN, Norby B, Bartlett PC, Takeshima SN, Watanuki S, Grooms DL. Breeding bulls as a potential source of bovine leukemia virus transmission in beef herds. J Am Vet Med Assoc. 2019;254(11):1335–1340.

Blagitz MG, Souza FN, Batista CF, Azevedo LFF, Sanchez EMR, Diniz SA, Della Libera AMMP. Immunological implications of bovine leukemia virus infection. J Res Vet Med, 2017;114:109–116.

Borregaard N. Neutrophils, from Marrow to Microbes. Immunity. 2010;33(5):657–670. doi:10.1016/J.IMMUNI.2010.11.011

Buehring GC, Delaney A, Shen H, Chu DL, Razavian N, Schwartz DA.,Bates MN. Bovine leukemia virus discovered in human blood. BMC Infectious Diseases. 2019; 19(1):1–10.

Bulut H, Gülaçti İ, Sözdutmaz İ, Dalı VA. Doğal Enfekte Bir Sürüde ELISA ve Nested-PCR ile Sığırların Lösemi Virüs Enfeksiyonunun Belirlenmesi, F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg. 2019; 23(1) :39–42. http://www.fusabil.org adresinden erişildi.

Burgu İ, Akça Y, Alkan F, Urman H, Alçığır G, Berkin Ş ve ark. Türkiye'de Enzootik Sıgır Löykozu'nun Seroepidemiyolojisi Ve Patolojisi Seroepidemiological And Pathological Studies Of Enzootic Bovine Leucosis İn Turkey. Vet. Fak. Derg. 1990; 37(1):32–45.

Burny A, Bruck C, Cleuter Y, Couez D, Deschamps J, Gregoire D, Marbaix G. Bovine leukaemia virus and enzootic bovine leukosis. Onderstepoort J. Vet. 1985;52(3),133–144.

Burridge MJ, Thurmond MC, Miller JM, Schmerr MJ, Van Der Maaten MJ. Fall in antibody titer to bovine leukemia virus in the periparturient period. Can. J. Comp. Med. 1982;46(3),270–271.

Çelik B. Süt sığırcılığı işletmelerinde bulunan klinik mastitisli ineklerin sütlerinde bovine herpesvirus tip 1 ve 4, bovine leukemia virus ve bovine parainfluenza tip 3 enfeksiyonlarının araştırılması. [Yüksek Lisans Tezi]. (2015); Burdur: Mehmet Akif Ersoy Üviversitesi.

Değirmenci H. Enzootic bovine leukosis Virus infeksiyonunun marmara bölgesinde serolojik ve moleküler yöntemler ile araştırılması.[Doktora Tezi]. (2011);İstanbul: İstanbul Üniversitesi.

Della L, De Souza FN, Batista CF, Santos BP, De Azevedo, Ramos Sanchez EM ve ark. Effects of bovine leukemia virus infection on milk neutrophil function and the milk lymphocyte profile. Vet. Res. 2015;46(1),1–8.

DiGiacomo RF, Hopkins SG, Darlington RL, Evermann JF. Control of bovine leukosis virus in a dairy herd by a change in dehorning. Can. J. Comp. Med. 1987;51(4),542–544.

Ronald JE, Paul CB, Todd MB, Chelsea LR, Catherine F, Jessica T. HousemanHerd-level determinants of bovine leukaemia virus prevalence in dairy farms. J. Dairy Res. 2012;9(4),445–450.

Ferrer JF, Marshak, Kenyon SJ. Persistent lymphocytosis in cattle: its cause, nature and relation to lymphosarcoma. Annales de Recherches Veterinaires,1987;9(4),851–857.

Florins A, Gillet N, Asquith B, Boxus M, Burteau C, Twizere Willems L. Cell dynamics and immune response to BLV infection: A unifying model. Frontiers in Bioscience. 2007;12(4),1520–1531.

Florins A, Gillet N, Boxus M, Kerkhofs P, Kettmann R, Willems L. Even Attenuated Bovine Leukemia Virus Proviruses Can Be Pathogenic in Sheep. J. Virol. 2007;81(18),10195–10200.

Juliarena MA, Barrios CN, Lützelschwab CM, Esteban EN, Gutiérrez SE. Bovine leukemia virus: current perspectives. Virus Adaptation and Treatment. 2017;9,13–26

Hopkins SG, DiGiacomo RF. Natural transmission of bovine leukemia virus in dairy and beef cattle. The Veterinary clinics of North America. Food animal practice. 1997;13(1), 107–128.

https://wahis.woah.org. (OIE) (2022) [Erişim tarihi: 11.01.2022]. Erişim adresi: https://www.woah.org/en/disease/enzootic-bovine-leukosis/

https://vetrehberi.com (2023) [Erişim tarihi: 01.11.2022]. Erişim Adresi: (https://vetrehberi.com/sigirlarin-enzootik-leukosis-bovine-lymphosarcome-leukemia-malignant-lymphoma/)

İrfan Y. Güneydoğu Anadolu Projesi (GAP) kapsamındaki bölgede halk elinde yetiştirilen sığırlarda bovine leukemia virus (BLV) enfeksiyonunun seroprevalansı. Ankara Univ Vet Fak Derg. 2005;50(1),1–1.

Johnson R, Gibson CD, Kaneene JB. Bovine leukemia virus: A herd-based control strategy. Preventive Veterinary Medicine. 1985;3(4),339–349

Kakinuma S, Maeda Y, Ohtsuka H, Konnai S, Oikawa MA. Bovine leukemia virus titer and leukocyte population associated with mastitis in periparturient dairy cows. Intern J Appl Res Vet Med. 2014;12(3),239–244.

Kale M, Bulut O, Yapkic O, Gulay MS, Pehlivanoglu F, Ata A, ve ark. Effects of subclinical bovine leukemia virus infection on some production parameters in a dairy farm in southern Turkey. Journal of the South African Veterinary Association. 2007;78(3),130–132.

Kale M, Öztürk F. An investigation of enzootic bovine leucosis (EBL) infection by agar gel immunodiffusion (AGID), enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) tests and hematological applications on the dairy cows in the. Acta veterinaria. 2004;54(2–3),163–173.

Kale M, Yavru S. Suni tohumlama merkezlerinde kullanılmak üzere seçilen bogalarda bhv-1, bvdv ve eblv enfeksiyonlarının araştırılması. 2006;21–24.

Kettmann R, Burny A., Callebaut I, Droogmans L, Mammerickx M, Willems L, Portetelle D. Bovine Leukemia Virus. The Retroviridae. 1994;39–81.

Kincaid RP, Burke JM, Sullivan CS. RNA virus microRNA that mimics a B-cell oncomiR. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012;109(8),3077–3082.

Kohara J, Takeuchi M, Hirano Y, Sakurai Y, Takahashi T. Vector control efficacy of fly nets preventing bovine leukemia virus transmission. J. Vet. Med. Sci. 2018;80(10),1524–1527.

Konishi M, Ishizaki H, Kameyama K. I, Murakami K, Yamamoto T. The effectiveness of colostral antibodies for preventing bovine leukemia virus (BLV) infection in vitro. BMC Veterinary Research. 2018;14(1),1–9.

Lassauzet ML, Thurmond MC, Johnson WO, Stevens F, Picanso JP. Effect of brucellosis vaccination and dehorning on transmission of bovine leukemia virus in heifers on a California dairy. Can. J. Comp. Med. Revue canadienne de recherche vétérinaire. 199054(1),184–189.

Marawan MA, Alouffi A, El Tokhy S, Badawy S, Shirani I, Dawood A at all. Bovine leukaemia virus: Current epidemiological circumstance and future prospective. 2021;Viruses.

Matsumura K, Inoue E, Osawa Y, Okazaki K. Molecular epidemiology of bovine leukemia virus associated with enzootic bovine leukosis in Japan. Virus Research. 2011;155(1),343–348.

Meas S, Seto J, Sugimoto C, Bakhsh M, Riaz M, Sato T at all. Infection of bovine immunodeficiency virus and bovine leukemia virus in water buffalo and cattle populations in Pakistan. J. Res. Vet. Med. 2000;62(3),329–331.

Mekata H, Sekiguchi S, Konnai S, Kirino Y, Horii Y, Norimine J. Horizontal transmission and phylogenetic analysis of bovine leukemia virus in two districts of Miyazaki, Japan. J. Vet. Med. 2015;77(9),14–0624.

Mekata H, Yamamoto M, Hayashi T, Kirino Y, Sekiguchi S, Konnai S at all. Cattle with a low bovine leukemia virus provijaral load are rarely an infectious source. Jpn. J. Vet. Res. 2018;66(3),157–163.

Morovati H, Shirvani E, Noaman V, Lotfi M, Kamalzadeh M, Hatami A at all. Seroprevalence of bovine leukemia virus (BLV) infection in dairy cattle in Isfahan Province, Iran. Trop. Anim. Health Prod. 2012;44(6),1127–1129.

Motton DD, Buehring GC. Bovine leukemia virus alters growth properties and casein synthesis in mammary epithelial cells. J. Dairy Res, 2003;86(9),2826–2838.

Orlik O, Ban J., Hlavaty J, Altaner C, Kettmann R, Portetelle D at all. Polyclonal bovine sera but not virus-neutralizing monoclonal antibodies block bovine leukemia virus (BLV) gp51 binding to recombinant BLV receptor BLVRcp1. J. Virol. 1997;71(4),3263.

Otlu S, Aydın F, Genç O, Güler M. A. Kars Yöresi Sığırlarında Bovine Leukaemia Virus Enfeksiyonu. 2001; 25,105–110.

Özgünlük İ, Yıldırım Y, Alkan F. Güneydoğu Anadolu Projesi (GAP) kapsamındaki bölgede halk elinde yetiştirilen sığırlarda bovine leukemia virus (BLV) enfeksiyonunun seroprevalansı. Ankara Univ Vet Fak Derg. 2005;52(2),109–112.

Paape MJ, Bannerman DD, Zhao X, Lee JW. The bovine neutrophil: Structure and function in blood and milk. Veterinary research. 2003;34(5),597–627.

Panei CJ, Takeshima S, Nosuke Omori T, Nunoya T, Davis WC, Ishizaki H at all. Estimation of bovine leukemia virus (BLV) proviral load harbored by lymphocyte subpopulations in BLV-infected cattle at the subclinical stage of enzootic bovine leucosis using BLV-qPCR. BMC Vet. Res. 2013;9,1–8.

Polat M, Takeshima SN, Aida Y. Epidemiology and genetic diversity of bovine leukemia virus. Viro. J. 2017;14(1),1–16.

Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW and Constable PD, Veterinary medicine. A text book of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats, and horses. Saunders, London. 2008.

Rodríguez SM, Florins A, Gillet N, De Brogniez A, Sánchez-Alcaraz MT, Boxus M at all. Preventive and therapeutic strategies for bovine leukemia virus: Lessons for HTLV. Viruses. 2011;3(7),1210–1248.

Rodriguez SM, Golemba MD, Campos RH, Trono K, and Jones LR. Bovine leukemia virus can be classified into seven genotypes: evidence for the existence of two novel clades. J Gen. Virol. 2009; 90,2788-2797.

Ruggiero VJ, Norby B, Benitez OJ, Hutchinson H, Droscha C at all. Controlling bovine leukemia virus in dairy herds by identifying and removing cows with the highest proviral load and lymphocyte counts. J. Dairy Res. 2019;102(10),9165–9175.

Sagata N, Yasunaga T, Tsuzuku-Kawamura J, Ohishi K, Ogawa Y, Ikawa Y. Complete nucleotide sequence of the genome of bovine leukemia virus: its evolutionary relationship to other retroviruses. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1985;82(3),677–681.

Schwartz DL. Pathobiology of bovine leukemia virus. Vet. Res. (1994);25(6),pp.521-536. ffhal-00902257f [Internet]. 2022 [Erişim tarihi 10 Ocak 2022]. Erişim adresi: https://hal.science/hal-00902257/document

Selim A, Marawan MA, Ali AF, Manaa E, AbouelGhaut HA. Seroprevalence of bovine leukemia virus in cattle, buffalo, and camel in Egypt. Trop. Anim. Health Prod.2020;52(3),1207–1210.

Şimşek A, Gürçay M, Parmaksiz A, İçen, Koçhan A, Çelİk ÖY, Bingöl V. Diyarbakır Yöresindeki Sığırların Sindirim v e Solunum Sistemi Problemlerinde Enzootik Bovine Leukosis (EBL), Bovine Viral Diare (BVD), Infeksiyöz Bovine Rhinotracheitis (IBR) ve Mavi Dil (BT) Enfeksiyonlarının Rollerinin Araştırılması. 2017;10(1),13–18.

Tarım ve Orman Bakanlığı, Muş Tarımsal Yatırım Rehberi [Internet]. 2022 [Erişim tarihi 10 Ocak 2022]. Erişim adresi: https://www.tarimorman.gov.tr/SGB/TARYAT/Belgeler/il_yatirim_rehberleri/mus.pdf

Tan MT, Yildirim Y, Erol N, Güngör AB. The seroprevalence of bovine herpes virus type 1 (BHV-1) and bovine leukemia virus (BLV) in selected dairy cattle herds in Aydin Province, Turkey. Turkish J. Vet. Anim. Sci. 2006;30(4),353–357.

Trainin Z, Brenner J, Meirom R, Ungar-Waron H. Detrimental effect of bovine leukemia virus (BLV) on the immunological state of cattle. Vet. Immunol. Immunopathol. 1996;54(1–4),293–302.

Trono KG, Pérez-Filgueira DM, Duffy S, Borca M. V, Carrillo C. Seroprevalence of bovine leukemia virus in dairy cattle in Argentina: comparison of sensitivity and specificity of different detection methods. Veterinary Microbiology. 2001;83(3),235–248.

Van Der Meer F, and Kuczewski A. Bovine Leukemia Virus (BLV) in Your Herd? [Internet]. 2022 [Erişim tarihi: 10 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://wcds.ualberta.ca/wp-content/uploads/sites/57/2019/05/p-185-196-van-der-Meer-WCDS-2019-Bovine-Leukemia-Virus.pdf

Van Driessche B, Rodari A, Delacourt N, Fauquenoy S, Vanhulle C, Burny A. At all. Characterization of new RNA polymerase III and RNA polymerase II transcriptional promoters in the Bovine Leukemia Virus genome. Scientific reports. 2016;6.

Watanuki S, Takeshima SN, Borjigin L, Sato H, Bai L, Murakami H, Aida Y. Visualizing bovine leukemia virus (BLV)-infected cells and measuring BLV proviral loads in the milk of BLV seropositive dams. Vet. Res. 2019;50(1):1–12.

Yapkıç O, Bulut O, Kale M, Şimşek A, Avci O, Yavru S. Investigation of BHV-1, BVDV and EBLV Infections in Bulls Selected for Artificial Insemination Centers. Eurasian J. of Vet. Sci. 2006;22(3):21–24.

Yavru S, Kale M, Ata A, Yapkic O, Bulut O, Gulay MS. Effects of subclinical bovine leukemia virus infection on fertility of Holstein cows and heifers. Medycyna Weterynaryjna. 2007;63(6):667–669.

Yeşilbağ K. Veteriner Viroloji. Medipress Matbaacılık LTD. ŞTİ. (2021). (Prof. Dr. Kadir Yeşilbağ, Ed.).

Yildirim Y, Burgu İ. The seroprevalence of bluetongue (BT), IBR, PI-3, EBL and BVD infections in cattle in northeastern Anatolia. Ank. Univ. Vet. Fak. Derg.2005;52(27):113–117.

Yildirim Y, Yilmaz V, Otlu S, Şahin M. The seroprevalance of Bovine Leukemia Virus (BLV) infection in imported-breed cattle in Kars district in Turkey. Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg. 2008;14(1),99–103.

EK-1. Etik Kurul Raporu

EK-2. Çalışma Onay Belgesi

EK-4. Tez Orijinallik Formu

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

G19 –TEZ ORİJİNALLİK RAPORU

Tez Başlığı / Konusu	**Muş İlindeki Sığırlarda Enzootik Bovine Löykoz Virus (EBLV) Enfeksiyonunun Serolojik Olarak Araştırılması**

İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları

Kapak sayfası	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
1	2	25	4	32

İntihal taraması yapılan program	Taramanın yapıldığı tarih	Benzerlik oranı %
TURNİTİN	11 /01/ 2022	%13

***Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:**

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyiinceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihaliçermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabulettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı	Alaattin SÖKMEN
Anabilim Dalı	Veteriner Mikrobiyoloji
Öğrenci No	19930001062
Programı	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora

DANIŞMAN ONAYI	