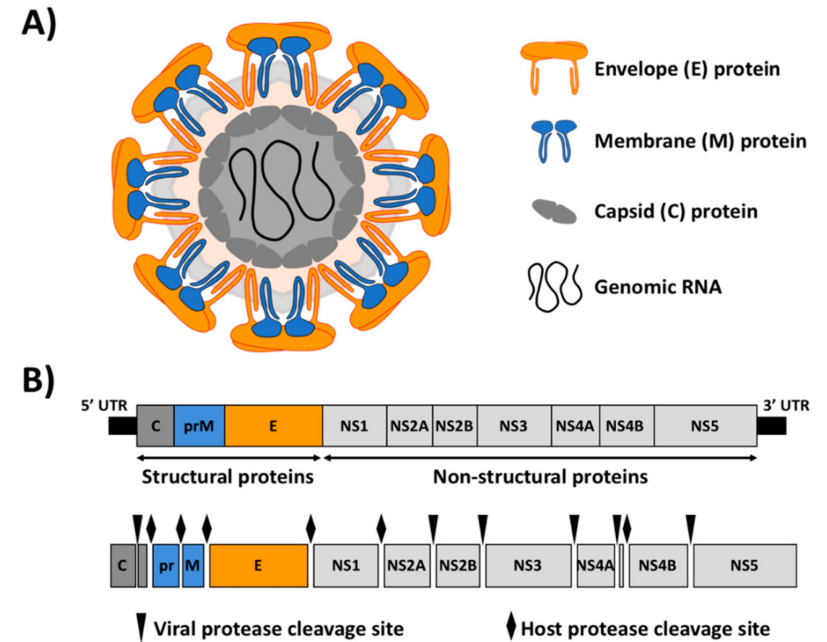
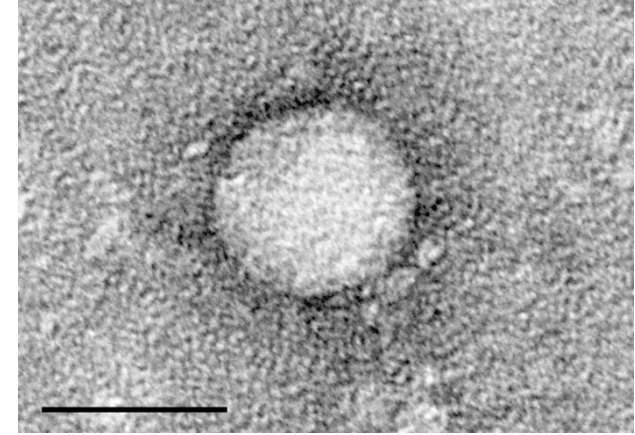


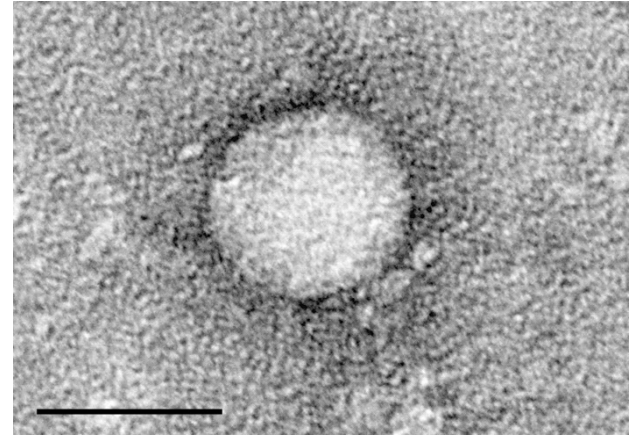
FLAVIVIRIDAE

Genel Özellikler

- 40-60 nm çapında RNA virüsleri
- Genom pozitif iplikçikli ss RNA
- İkozahedral nükleokapsid yapısına sahip, zarflı virüsler
- Yağ çözücülere duyarlılıkları var.
- Sitoplazmada replike olurlar.
- HIZLI SİTOPATOLOJİ sergileyen virüsler
- SİTOPATİK OLMAYAN virüsler.



Önemli Patojenleri



- Flavivirus'lar (Louping ill, YFV, WNV, Dengue, Zika)
- Hepacivirus'lar (HCV)
- Pegivirus'lar (PV-A, PV-B, PV-C)
- Pestivirus'lar (Pestivirus A-BVDV, BDV, Pestivirus C- Classical Swine Fever Virus)

**BOVINE VIRAL DIARRHEA –
MUCOSAL DISEASE
(BVD-MD)**

- **BVD** sığırlarda, solunum, sindirim ve genital sistem patolojilerine neden olan çok sistemli bir hastalıktır. Virüs aynı zamanda Mucosal Disease sorunludur.
- Sürülerde şunlara;
 - ağırlık kaybı,
 - süt verim düşüklüğü,
 - ölüm(%4-8),
 - lökopeni,
 - ateş,
 - salivasyon artışı,
 - nazal akıntı artışı,
 - ishal ,
 - depresyon
 - gebe sığırlarda gebelik anomalileri.
- En çok 3-9 ay yaş grubu etkilenir. Tm dünyada yaygın enfeksiyondur; hayvanların yaklaşık %60-70'ı yaşamlarının ilk 4 yılında virüsle tanışır.

Sistemik enfeksiyon

Etiyoloji

- Flaviviridae----- Pestivirus
- RNA
- Zarflı
- HA
- Eter ve Kloroformdan etkilenir.
- Virüs çoğunlukla primer ve fotal orijinli hücre kültürlerinde çoğaltılır.
- Virüsün hücre kültürlerinde üremeleri sırasında sitopatik etki oluşturan (SİTOPATOJEN-CP) ve oluşturmayan (SİTOPATOJEN OLMAYAN-NCP) olmak üzere iki farklı biyotipi mevcuttur;. Her iki biyotip BVD enfeksiyonu patogenezinde önemli roller üstlenmişlerdir.
- Doğada NCP BVD virüsleri daha yaygındır.



- BVDV, domuzların Classical Swine Fever virus (CSFV) ve koyunların **Border Disease virus (BDV)** ile genetic ve antijenik benzerlik gösterir.
- Her üç virus diğerlerine karşı oluşan antikorlar ile çapraz reaksiyon verir. Ancak BVDV ile BDV arasındanki benzerlik daha yüksektir. Sığır ve koyun arasında çapraz enf oluşur.
- Referans suş **NADL** (National Animal Disease Laboratory) dir.
- **NCP-BVDV gebelerde plasentayı geçerek fütal enfeksiyona neden olur.**
 - EEÖ
 - Abortlar
 - Fütal Anomaliler (AH Sendromu)
 - Persiste enfekte buzğı doğumları



Epidemiyoloji - Bulaşma

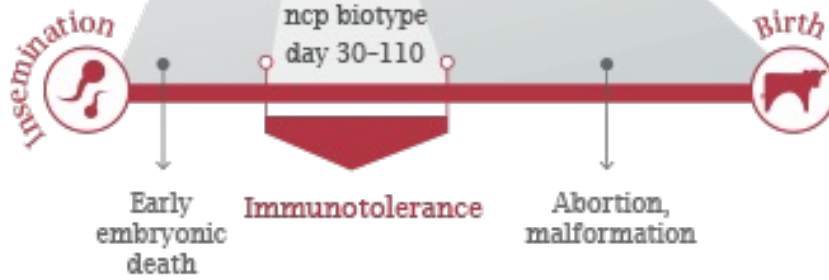
- BVDV kan, burun akıntısı, tükürük, gözyaşı, sperm, süt, dışkı, idrar, uterus sıvıları, amniyotik sıvı ve enfekte hayvanların zarlariyla yayılabilir.
- Sürülerde bulaşma sürecinin en temel oyuncularını PI hayvanlardır.
- Bununla birlikte, virüsün akut enfekte hayvanlarla DOĞRUDAN TEMAS yoluyla yayılması da önemlidir. Diğer BVDV kaynakları, meni, taranmamış biyolojik ürünler ve tekrar tekrar kullanılan hipodermik şiringalar ve iğneler yoluyla bulaşma olabilir. Birden fazla rektal eldiven kullanımı da virüs bulaşması için potansiyel bir kaynaktır.
- Virüs İNDİREKT olarak yem, içme suyu, ahır personeli ve araçları ile de bulaşmaktadır.

- BVDV hayvanları herhangi bir yaşıta enfekte edebilir.
- Çoğunlukla 10 gün içinde iyileşen ılımlı bir hastalık tablosuna neden olur. Buzağıların solunum yolu ve intestinal enfeksiyonlarında önemli rol oynar. İmmunosupresyon yapar, ve diğer bazı viral ve bakteriyel enfeksiyonları (IBR, RSV, Salmonella) seyrine komplike edici ajan olarak katılır.
- BVDV'nin bazı şiddetli enfeksiyonlarda şiddetli iştahsızlık (anoreksi) ve sütten kesilmeye (agalaksi) karakterize klinik süreçleri oluşturduğu ifade edilmektedir.

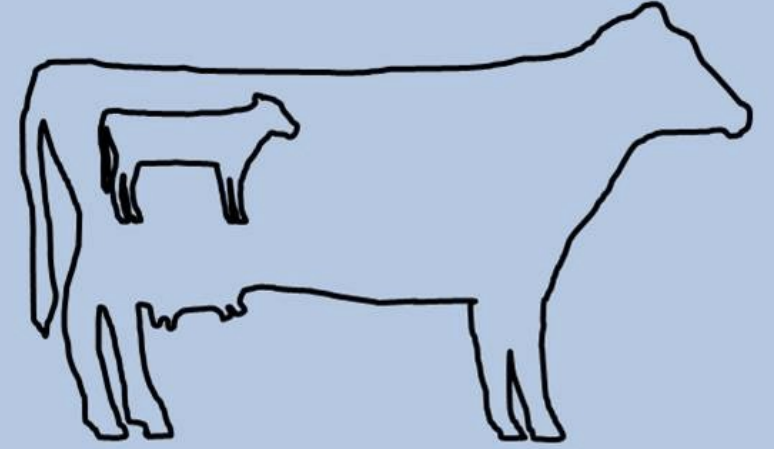
Patogenez ve Patoloji

- Virus organizmaya oral ve nazal yolla girer.
- Oral ve nasal kaviteyi çevreleyen epitel hücrlerde, larenks, farenks ve intestinal epitelde çoğalarak kana karışır.
- Viremik hayvanlarda virüs plasental bariyeri geçerek fetüsü enfekte edebilir.
- Gebelik yaşına bağılı olarak farklı sonlanmalara neden olur.
- **AH sendromu (arthrogryposis-hydranencephaly), Photopathy, eye disorder and cerebellum hypoplasia in fetus.**
- Histopatoloji
 - epitel hücre nekrozu ve yangı
- Patoloji
 - muköz membranlarda erozyonlar,
 - ağız, damak, gırtlak ve diş etlerinde ülserler oluşur.

Hastalığın Mekanizması



Enfeksiyon anında Fötüs kaç yaşında ?



Gebelik Ayı

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Erken
Embriyo
Ölümü

Fötal ölüm, abort oluşabilir

Buzağı Persiste enfekte olarak doğabilir.

Buzağı konjenital anomalilerle
doğabilir.

Buzağı BVDV antikoru
ile seropozitif
doğabilir,
PE değildir.

Abort olmuş Fötüs



Hydranencephalie

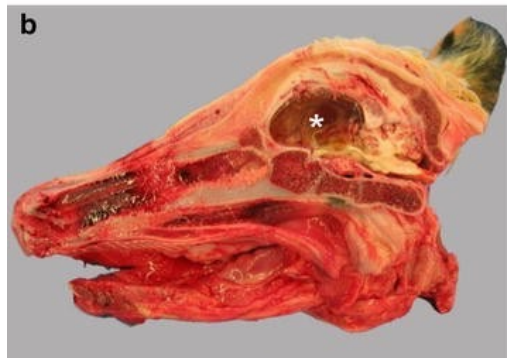
1- CERBELLAR HYPOPLASIE



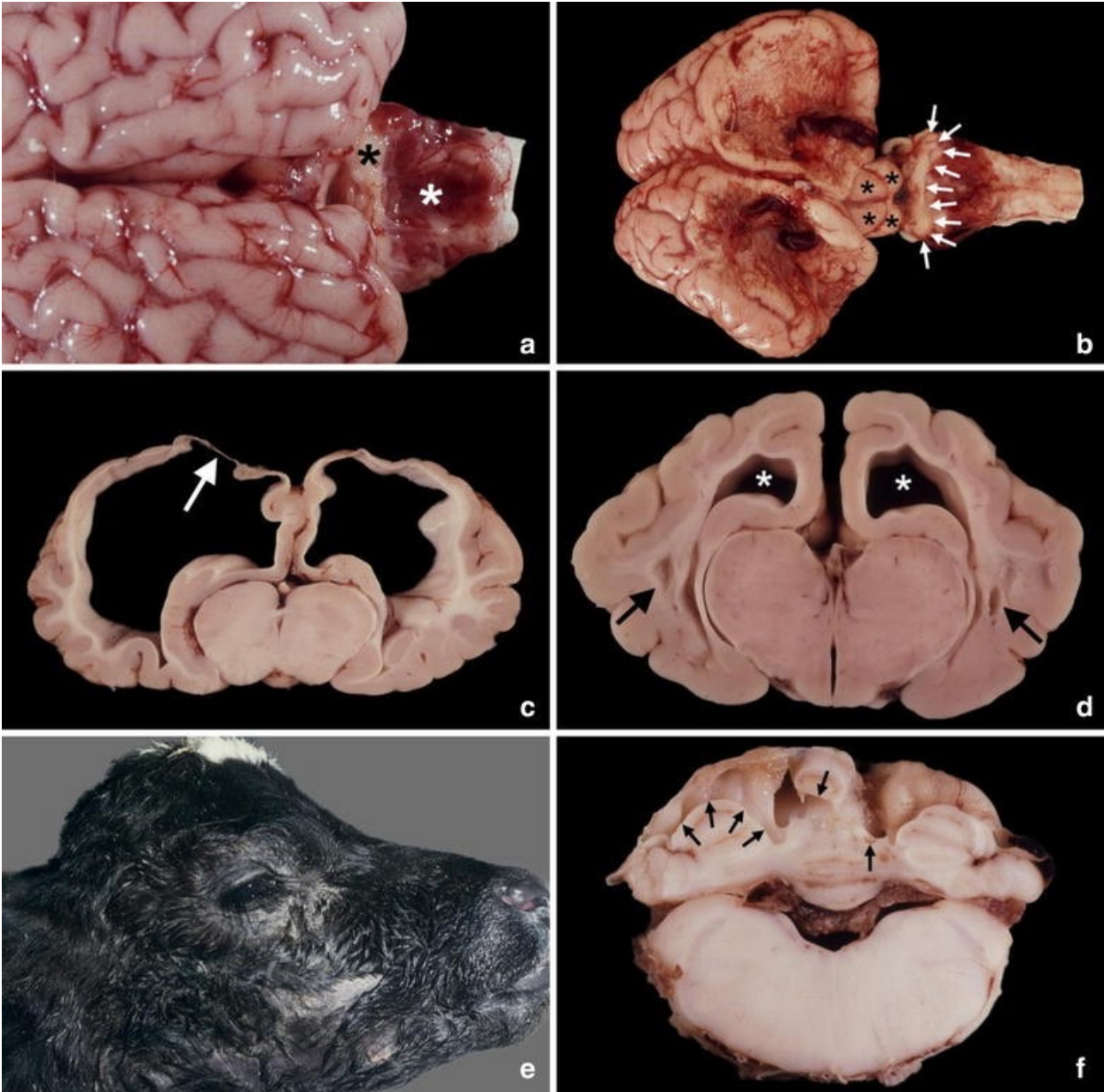
2- Cerebellum yokluğu



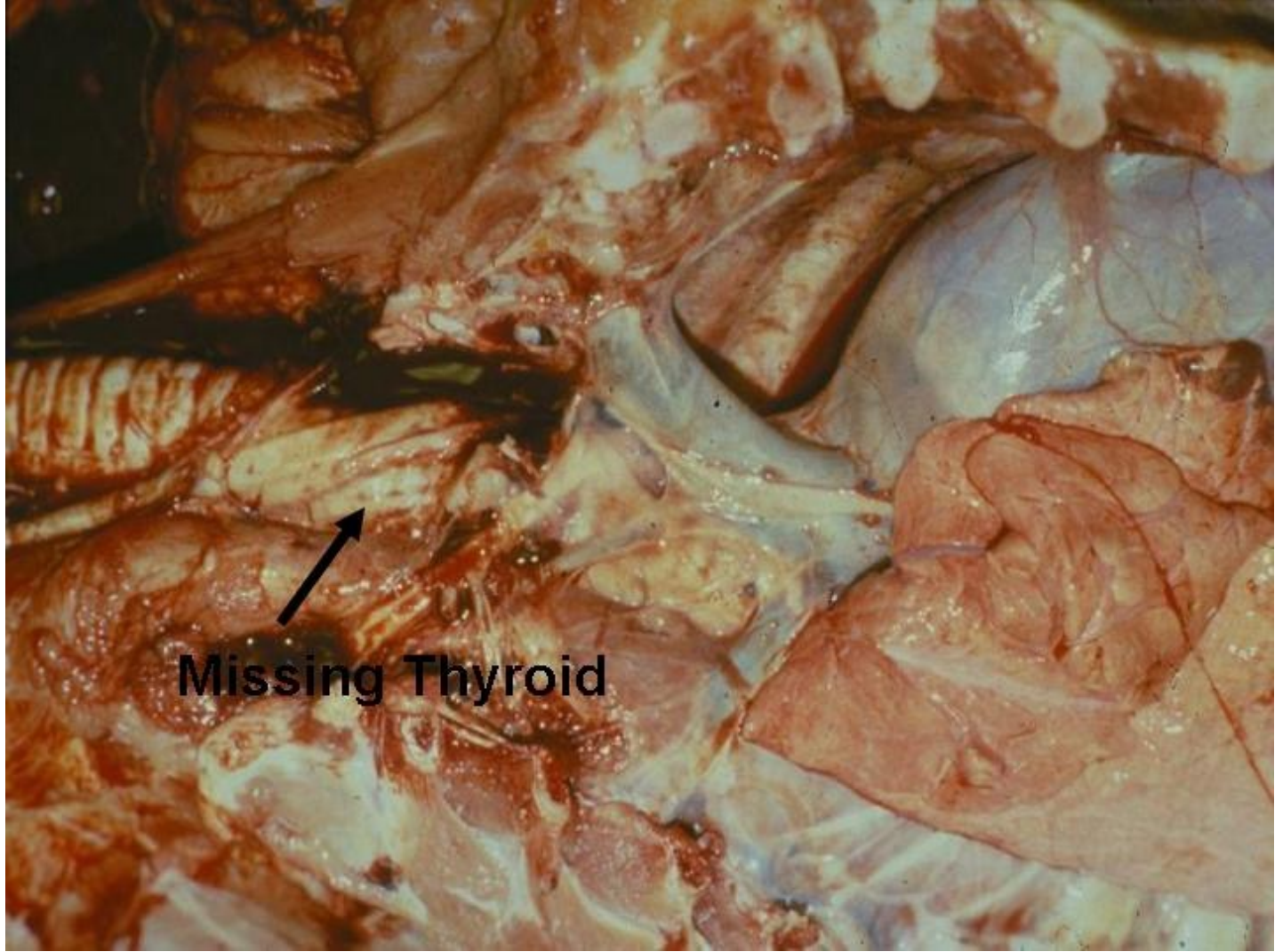
3- Hydranencephalie - Microcephalie



3- Hydranencephalie - Microcephalie

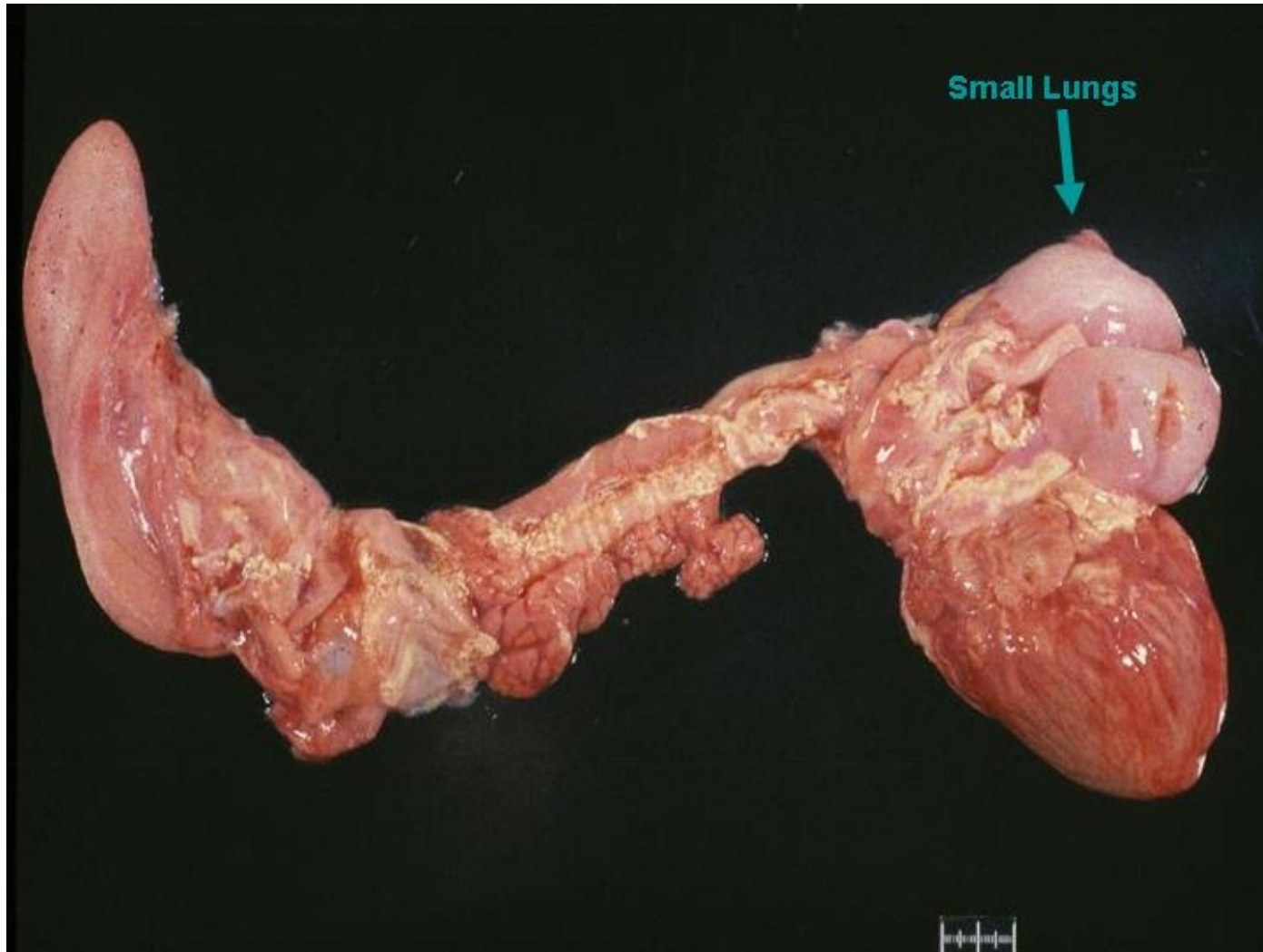






Missing Thyroid

LUNG HYPOPLASIA



MICROPHTALMUS



Arthrogripposis



ALLOPECIA



Klinik

- Genel ortak semptomlar ateş, iştahsızlık, ishal, pnömoni, erosiv stomatitis olarak sınıflandırılabilir.
- **Gebe olmayan sığırlarda:**
 - İnkübasyon süresi ortalama 7 gün.
 - Ateş ve lökopeni ile başlar.
 - Çoğunlukla subklinik.
 - Nadiren ishal, göz yaşı akıntısı artışı, süt verimi düşüş.
- Virüs persistenekte boğaların spermleri ile bulaşarak erken embriyo ölümlerine (EEÖ) neden olur.

- **Gebe Dişilerde Enfeksiyon:**

- Gebeliğin 100 gününden önce meydana gelen enfeksiyonlarda fötusun ölümü, organlardaki gelişme bozukluklarına bağlı düşük doğum ağırlıklı buzağı doğumları görülebilir.

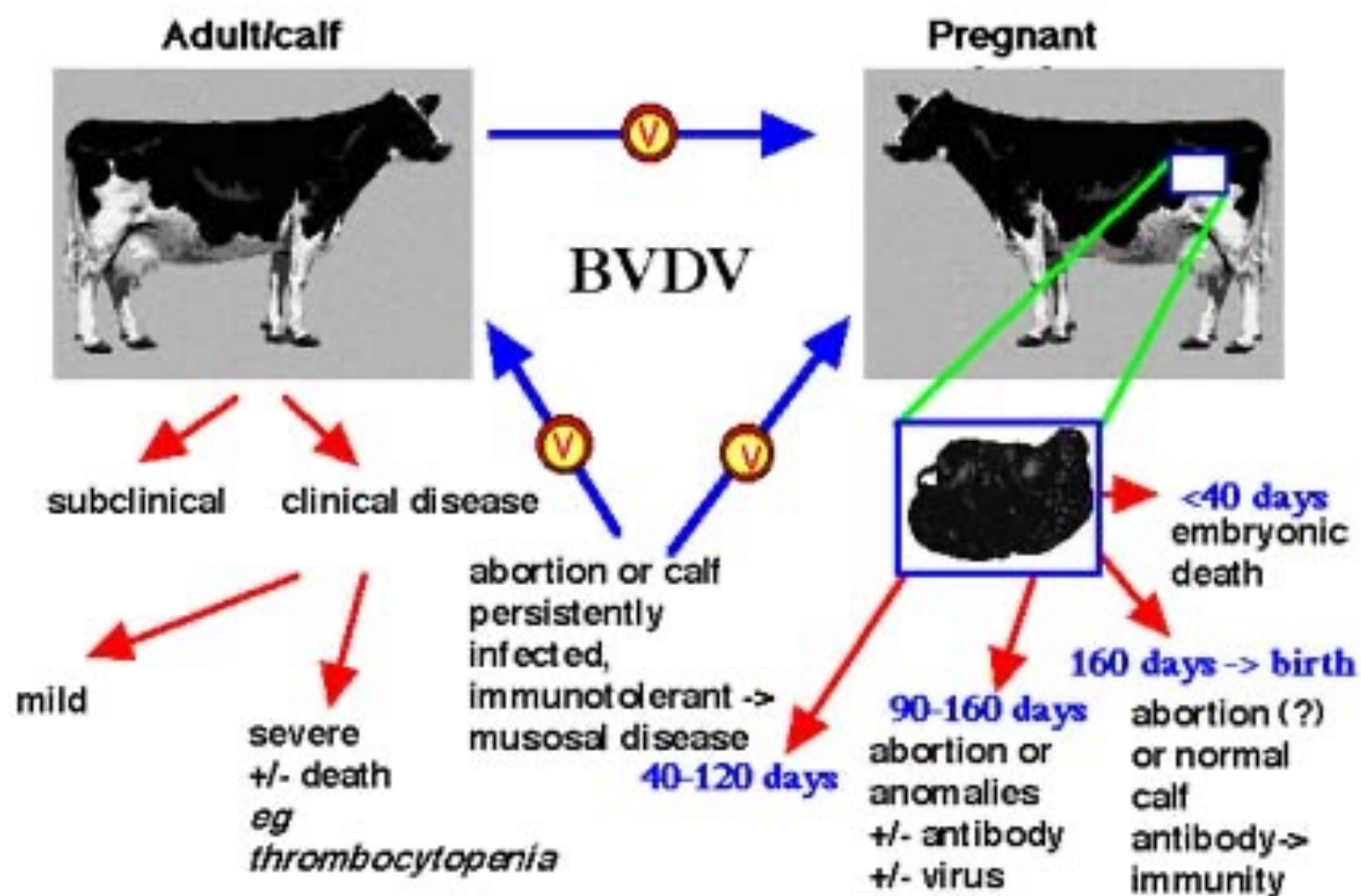
Gebeliğin 100-150 günleri arasında meydana gelen enfeksiyon MSS ve göz anomalileri ile sonuçlanabilir.



- Fötusun immun sistemi gelişmesini (immun kompetans) gebeliğin yaklaşık 120-150 günleri arasında tamamlar. Bu dönemden önce enfekte olan fötüsler gebelik sürecini tamamlayarak doğarlarsa yaşam boyu bu virüsün saçıcısı olarak görev yaparlar. Persiste enfekte hayvanlar.

- **Serolojik testlerde negatif sonuç verirler.**





• Persiste olarak enfekte hayvan:

a) yaşam boyu **BVDVnc ile enfektedirler** and **BVDVc değil**.

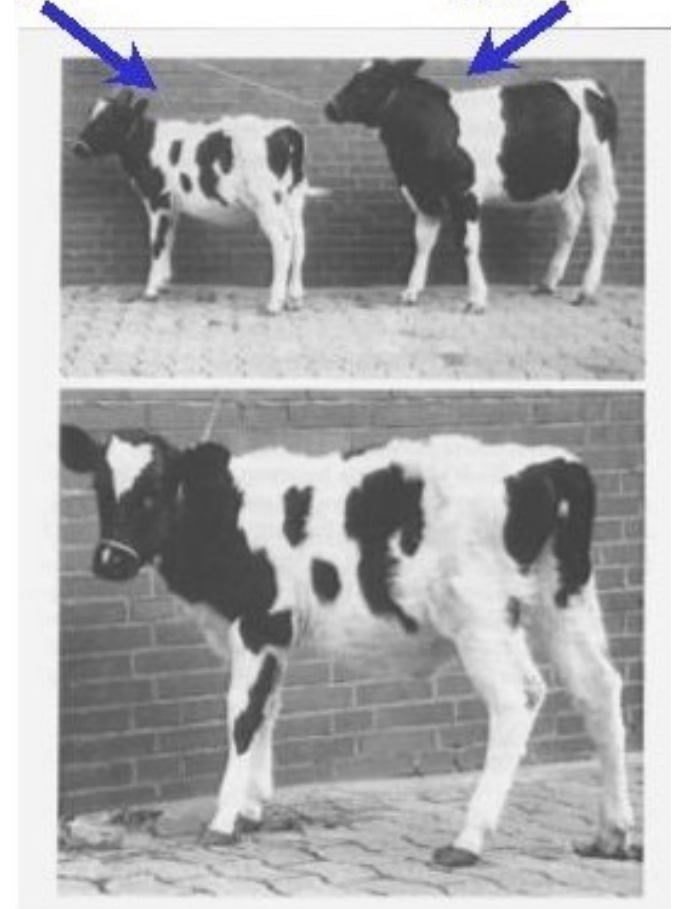
b) *Persistan virüse karşı nadiren antikor taşırlar, çoğunlukla antikor negatiftirler. Diğer taraftan heterolog BVD virüslerine karşı antikor oluşturular.*

c) *Persiste enfekte hayvanlar dış bakıda normal hayvanlardan farklılıklar gösterir.*

Kronik ateş, iştahsızlık, kronik ateş, nazal akıntı artışı, erosive-ülseratif stomatitis, dehidrasyonu kusma vs gösterebilirler.

PI

Not infected





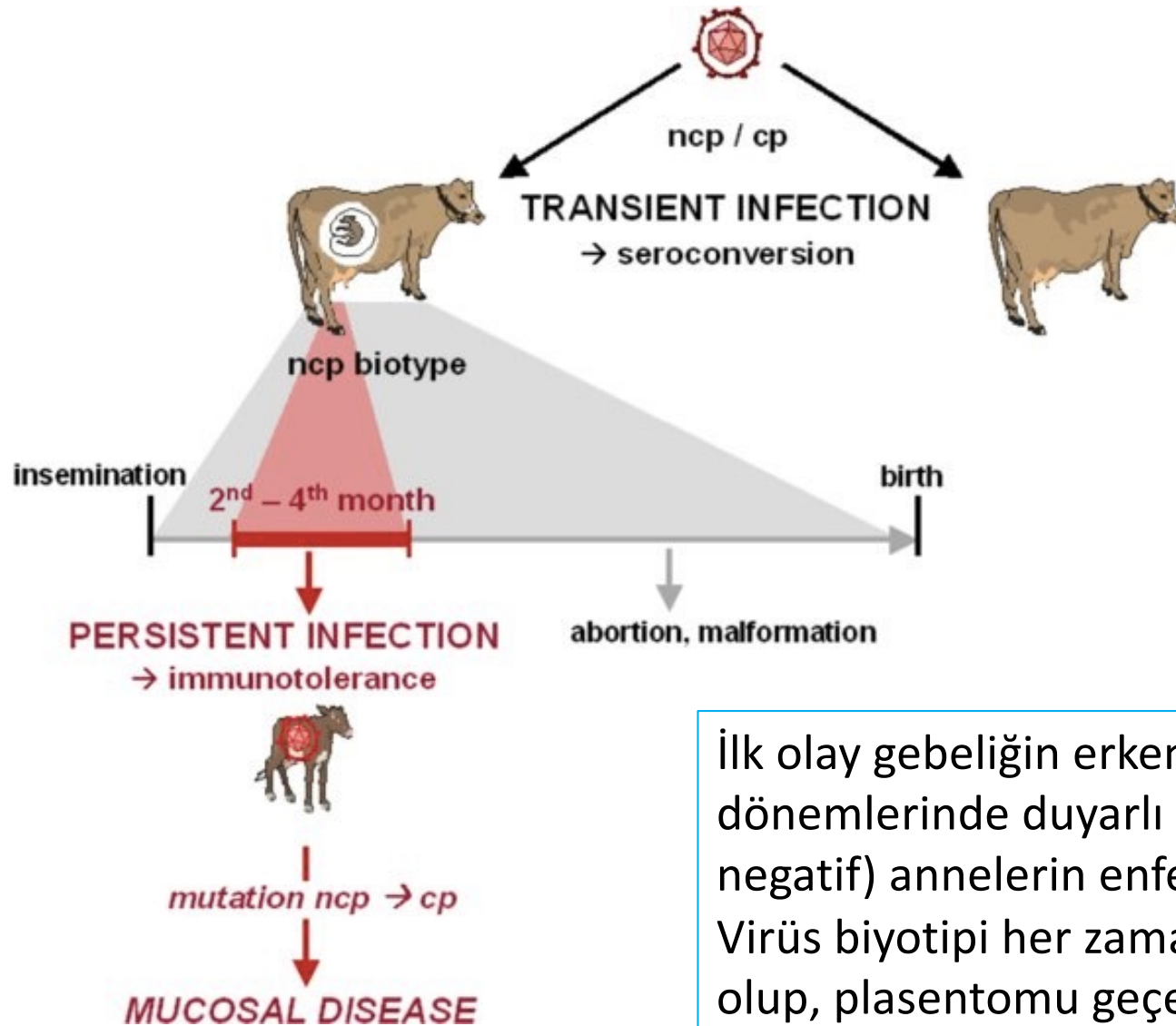
d) BVDV'nin sürülerdeki ana rezervuarlarıdır. Bu nedenle mutlaka tanınmaları gerekir. Bu hayvanların çeşitli laboratuvar teknikleri ile teşhis edilmeleri gereklidir.

e) Mucosal Disease (MD) olarak tanımlanan komplikasyon sadece PI hayvanların bir sorunudur. PI hayvanlar için bir tedavi protokolü yoktur. Aşılamalar PI hayvanları MD'den korumamaktadır. Diğer taraftan aşılamalar intra uterin enfeksiyonların önüne göre geçen en önemli uygulamalardan birisidir.

Mucosal Disease

- Mukozal hastalık, oral ve enteric dokuda Peyer' plaklarının lenfoid bölgelerini kaplayan erozyonlarla karakterize, ölümcül bir sığır hastalığıdır. Hayvanlar çok hızlı ölebilir ancak tipik olarak ölümden 2-5 gün önce anoreksi, depresyon ve ishal belirtileri gösterirler. Tedaviye cevap vermezler.
- Mukozal hastalığın patogenezi karmaşıktır ve BVD virüsünün her iki biyotipinin etkileşiminin olduğu bir sendromdur.





İlk olay gebeliğin erken dönemlerinde duyarlı (sero-negatif) annelerin enfeksiyonudur. Virüs biyotipi her zaman BVDVnc olup, plasentomu geçerek fetüse yerleşir. 110 günden önce, fetüs immünolojik açıdan yeterli değildir ve virüsü tanıyamaz veya ortadan kaldıramaz.

PERSISTENT INFECTION

→ immunotolerance



mutation ncp → cp

MUCOSAL DISEASE

- İkinci olay, sitopatik biyotip (BVDVc) ile PI hayvanlarının süper enfeksiyonudur.
- Bu genellikle 6-18 aylıkken ortaya çıkar, ancak doğumdan sonraki haftalardan - -7-8 yaşına kadar ortaya çıkabilir.
- Süper enfeksiyonun ardından, hayvan 3 hafta içinde ölümcül mukozal hastalık geliştirir.
- İki biyotip arasındaki antijenik "homolojinin" mukozal hastalığın hızlı başlangıcı için ne kadar önemli olduğu açıktır.
- BVDVc bir kez ortaya çıktığında, doğrudan temas yoluyla PI hayvanları arasında hızla yayılacaktır.

Teşhis

Virolojik

- BVDV izolasyonu
 - Lökosit, Nasal akıntı, Dışkı, Dalak, Lenf yumruları, Barsaklar, Kotiledon, Fötal dokular.
- Immunofluorescence (IF)
- Immunperoxidase
- ELISA
- RT-PCR

Serolojik

ELISA

Nötralizasyon

Neutralizing Immunofluorescence

Neutralizing Immunoperoxidase

PI Enfekte hayvanlar sürekli olarak virüs pozitifken,
antikor negatif olurlar

Kolostrum sebebiyle ilk 3-4 ay içinde alınan kan örnekleri BVDV negative olabilir

İmmünoloji

- Syndesmochorial yapısındaki plasenta, hamilelik sırasında maternal Abs'nin buzağılara geçmesine izin vermez.
- Bu nedenle maternal antikolar, kolostrum ile buzağılara aktarılır.
- BVDV'ye karşı nötralize edici antikolar, gebeliğin 90-168. Günlerinde tespit edilmiştir.
- Gebeliğin erken dönemlerinde fetüste immüntolerans oluşur.
- Enfeksiyonundan sonra ilk sırada Nötralizan, sonrasında ise komplemanı bağlayan ve presipitan antikolar oluşur.

Korunma ve Kontrol

- Tedavisi yoktur.
- İkincil bakteriyel enfeksiyonlara karşı antibiyotik tedavisi kullanılabilir.
- Bazı ülkelerde canlı modifiye edilmiş doku kültürü aşıları vardır. Genellikle 6-9 aylık olduktan sonra uygulanır.
- İlerlemenin en iyi yolu üreme çağındaki dişileri tohumlanmadan önce aşılamaktır. Bu, virüse bağlı önemli üreme kaybını önleyecek, doğmamış buzağuların BVDV'ye erken maruz kalmamasını ve kalıcı olarak enfekte olmasını sağlayacaktır. Bu da diğer sığırlar için viral enfeksiyonun ana rezervuarını ortadan kaldıracaktır.

BORDER DISEASE

- BVDV'nin koyunlardaki formudur.
- Tüy örtüsündeki bozukluk, MSS bozuklukları, düşük doğum ağırlığı, ve kafatası değişiklikleri ile karakterizedir.
- Koyun keçi ve nadiren de sığırlarda subkliniktir. Gebe hayvanlarda BVDV benzeri gebelik patolojileri görülebilir.
- Sürülerde yoğun abortlara neden olabilir (focal nekrotizan placentitis eşliğinde) ve anormal kuzu doğumları görülebilir.

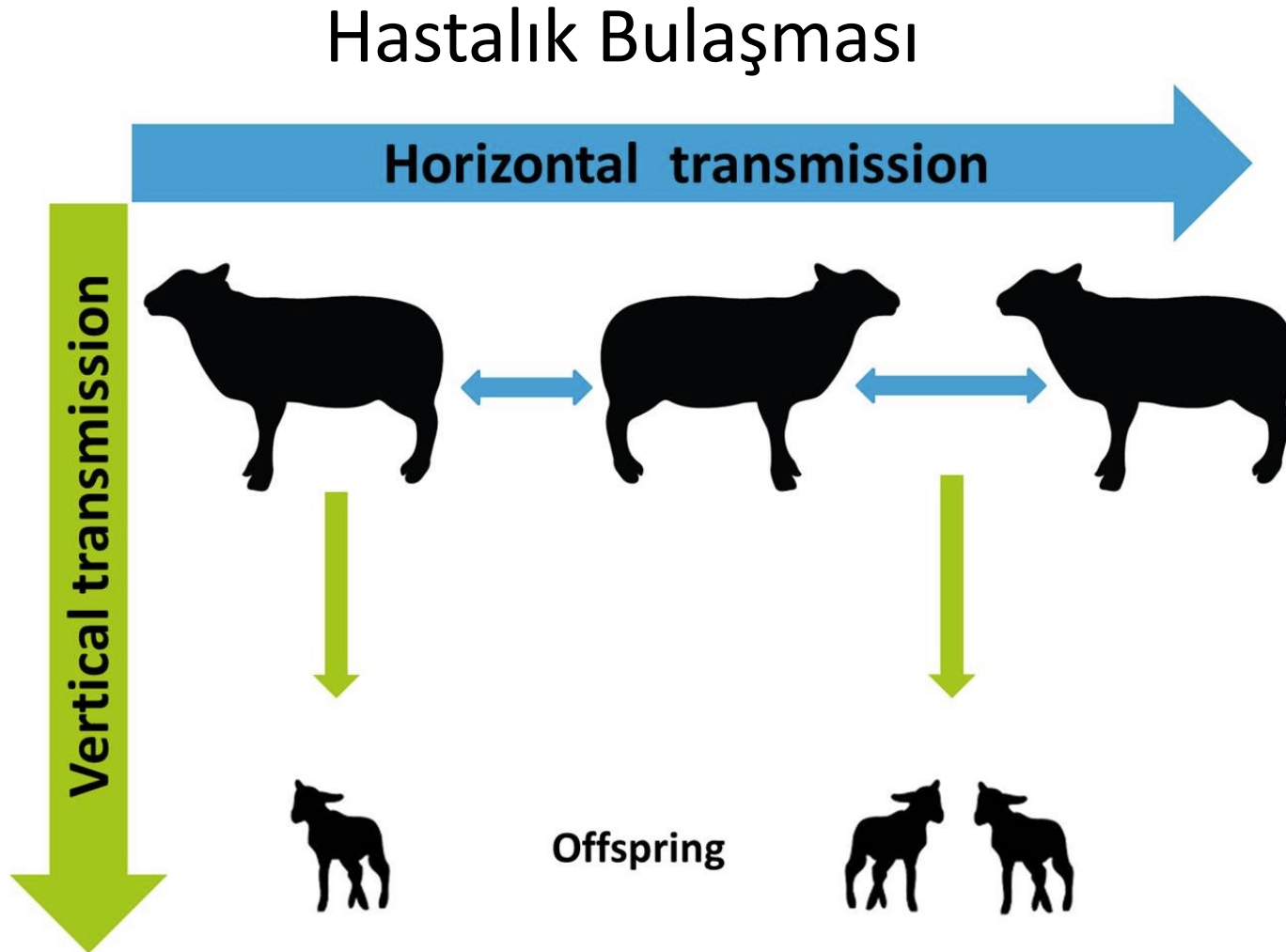
ETİYOLOJİ

- Flavivirdae --- Pestivirus
- RNA
- Zarflı
- Eter ve Kloroforma duyarlı.
- HA
- Primer ve f3tal orijinli h3cre k3lt3rlerinde 3retilebilir.
- Bu vir3s te **PERSİSTE enfeksiyonlara neden olabilir (gebeliğin 60-80 g3nlerine kadar olan f3tal enfeksiyonlarda)**
- Genetik ve antijenik olarak BVDV ve CSFV ile 3ok yakın ilişkilidir..

Epidemiyoloji

- Herhangi bir dönemde enfekte olan anneler takip eden dönem için bağışık kalırlar. **Persiste enfekteler yine sürü içinde virus kaynağı olarak görev yaparlar.**
- Bazı kaynaklar BVDV'nin koyunları enfekte ettiğini göstermiştir.

- **Persiste enfeksiyonlar önemlidir.**
- Virüs Direk ve indire yollarla bulaşır.
- Göz yaşı, nasal akıntı, dışkı, idrar, uterus akıntısı amnion sıvısı, plasenta ve sperma virüs içerir.



Patogenez ve Klinik

- **Gebe olmayan hayvanlar:**
 - Subklinik
 - Ateş, kısa bir lenfopeni periyodu ve viremi görülür.
 - Depresyon ve ishalde bulunabilir.

- Gebe koyunlar:

- Annede enfeksiyon subklinik.
- Plasentayı geçer geçmez fötüs kısa sürede enfekte olur.
- Abortlar ve zayıf kuzu doğumlarına neden olur.
- İmmun system virüsü dokulardan kısa sürede elemine etse de enfeksiyonun meydana geldiği gebelik dönemine göre virus fötüsta persiste kalabilir.

- Fötal enfeksiyon:

- Enfeksiyonun sonucu meydana geldiği gebelik dönemi ile ilişkilidir.

- En sorunlu enfeksiyon gebeliğin 80 günü öncesinde (immün sistem gelişmesinden önce) gelişen fötal enfeksiyonlardır.

- Persiste enfeksiyon sebepleri;

- 1-Ruminant türlerinin plasenta yapısı sebebiyle virüs plasentayı geçerken antikorlar geçemez.

- 2-Erken dönemde immün sistem gelişmediğinden etkene karşı tolerans oluşur.

- 3- Enfeksiyon zamanı ile ilişkili olarak farklı patolojiler oluşur.



- Persistently infected lambs:

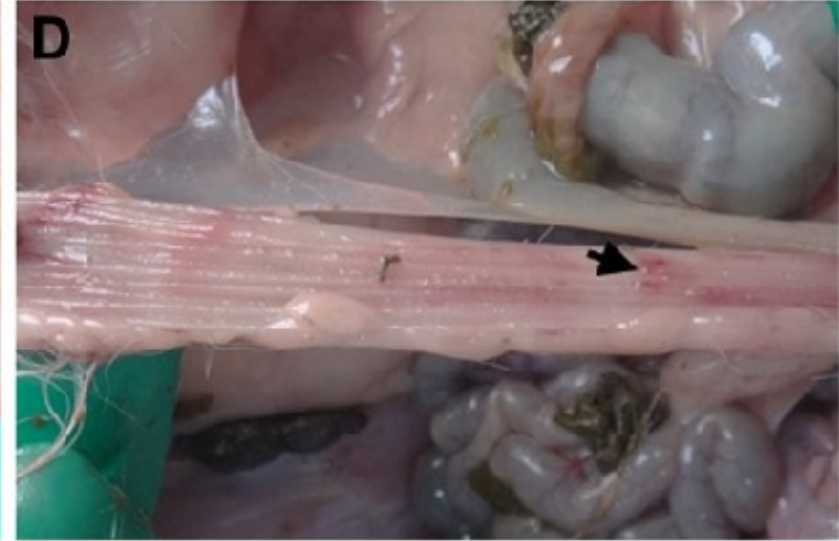
- Kuzular köpek kılı görünümünde ('hairy shaker') tüylere sahiptir.



- Kuzularda **AH SENDROMU** olabilir.
- Intra uterin gelişme geriliği olduğundan kuzular zayıf doğar, çoğunluğu ayakta duramaz.



Border disease virus ile doğal enfekte kuzu: (a) büyüme geriliği. (b) oküler ve sinirsel semptomlar. (c) sinirsel belirtiler ve (d) lokomotor problemler.



Hastalıklı oğlaklara A- depresyon, karışık kıl yapısı, büyüme geriliği; B. İshal perineal bölge dışkı ile kirlenmiştir; C ve D. ince barsaklarda hemoraji ve nekroz görülebilir (Siyah oklar).

Teşhis

- Abortlar ve köpek kılı 'hairy shaker' görüntülü kuzular şüphelendirir.
- ELISA ile Antikor tespiti
- Netralizasyon
- Primer Hücre kültürlerinde virüs izolasyonu
- Antijen tespiti için ELISA protoklleri vardır.

Tekrarlayan Ab negatif, Virüs pozitifliği PE'dan şüphelendirir!!

- NCP virüsler için IF, IP testleri yapılır.

Korunma ve Kontrol

- İthalat öncesi hayvanların kontrolü yapılmalıdır.
- Sporadik olaylarda kesim önerilebilir.
- Sürü sağlığı açısından PE hayvanlar elemine edilmelidir.
- Koç katımından iki hafta önce sürünün ve koçların kontrol edilmesi önerilir.
 - Hayvanların Akut veya PE olduklarının kontrolü 21 gün aralıkla alınan 2 kan örneği ile kontrol edilmelidir.
 - Her iki kan örneğinde de Virüs pozitif, Ab negatif olarak bulunuyorsa, PE enfeksiyon tanısı alır.
 - İkinci örnekte virüs negatif, antikor pozitif ise bu hayvan AKUT Enfektedir. .
- Avrupa ve ABD'de aşılar vardır.

LOUPING ILL Hastalığı

- Louping ill, kene kaynaklı, zoonotik, viral bir hastalıktır ve çoğunlukla koyun ve kırmızı orman tavuğunda önemlidir.
- Endemik bölgelere taşınan saf koyun sürülerinde ciddi klinik belirtiler görülebilir. Birçok hayvan nörolojik hastalık geliştirebilir ve sürünün% 60'ına kadar ölebilir.
- Keçi, lama, alpaka, domuz, at ve geyik gibi diğer türlerde de zaman zaman hastalanma vakaları rapor edilmektedir.
- İnsanlar maruz kaldıktan sonra grip benzeri semptomlar veya nörolojik belirtiler geliştirebilirler, ancak hastalık nadiren ölümcüldür.



Etiyoloji

- Flaviviridae ---- Louping ill virus
 - Louping ill virüsünün dört alt türü - İngiliz, İrlanda, İspanyol ve Türk alt türleri - tanımlanmıştır; ancak yakın zamanda yapılan bir genetik analiz, Türk alt tipinin (Türk koyun ensefaliti virüsü), Louping ill virüsünden daha çok TBEV ile ilişkili olduğunu ve yeniden sınıflandırılması gerektiğini göstermektedir.
- RNA
- Zarflı
- HA (ördek eritrositleri ile)
- Eter Kloroforma Duyarlı
- HK → Maymun, Kuzu, Domuz böbrek hücreleri
Civciv embriyo fibroblast
BHK-21 (CPE)
- DH → Fare, Rat, Hamster

Bulaşma



- Koyunlar, Louping ill virüslerin en önemli konaklarıdır.
- Louping ill esas olarak kenelerle bulaşır.
- Ana vektör, üç konaklı **Ixodes ricinus**'tur.
 - Virüsün transstadial bulaşması ve kışlaması bu türde belgelenmiştir, ancak transovaryal bulaşma görülmemektedir. Rhipicephalus appendiculatus, I. persulcatus ve Haemaphysalis anatolicum dahil olmak üzere diğer bazı keneler de, Louping ill geçirme yeteneğine sahiptir, ancak bu hastalığın epidemiyolojisinde önemli görünmemektedirler.
- Sadece koyun ve kırmızı orman tavuğu, keneleri enfekte etmeye ve virüsü büyütme yetecek kadar sürekli viremi geliştirir.
- Louping ill virüsü başka yollarla da bulaşabilir. Bu virüs keçilerin ve daha az oranda koyunların sütü ile saçılır; dolayısıyla bu sütlerle beslenen kuzular ve çocuklar enfekte olabilirler.

Patogenez ve Patoloji

- Sikluslu bir hastalıktır. Viremi ile ateş yükselir ve virüs lenf yumrularında ve dalakta çoğalır.
- Klinik belirtilerin başlamasından itibaren yaklaşık 5. günde virüs MMS'ye geçer.
- Histopatolojik olarak, enfeksiyon sırasında;
 - encephalomyelitis,
 - meningitis,
 - purkinje hücrelerinde nöronal dejenerasyon
 - hiperemi oluşur.

Klinik

- Kuluçka süresi 6-18 gündür.
- İki aşamalı ateş gözlenir.
- Koyunlarda louping ill, depresyon ve anoreksinin eşlik edebildiği ve bazı durumlarda nörolojik belirtilerin izlediği ilk ateşli viremik evre ile karakterizedir.
- Spazmlar tipiktir.
- Endemik bölgelerde birçok hayvan hafif veya subklinik enfeksiyonlar geliştirir.



- Ensefaliti olan hayvanlarda klinik belirtiler şunları içerebilir:
 - kas titreme ve / veya sertliği,
 - koordinasyonsuzluk,
 - ataksi,
 - aşırı duyarlılık,
 - tükürük artışı ve sinirli kemirmesi,
 - bazı durumlarda başı bir yere dayama,
 - arka kısımlarda felç,
 - yaslama,
 - konvülsiyonlar ve/veya koma.
- Etkilenen koyunlar, her iki arka ayağı ve ardından her iki ön ayağını birlikte ileri doğru hareket ettiren "hızlı yürüyüş" adı verilen alışılmadık bir atlama yürüyüşü geliştirebilir.
- Genellikle birkaç gün içinde nörolojik belirtileri olan hayvanlar arasında ölüm yaygındır.
- Perakut ölümler de görülebilir.
- Hayatta kalan hayvanlarda artık MSS açıkları olabilir.



Teşhis ve Ayırıcı Teşhis

- Klinik olarak tanı zordur.
- Koyunlarda, özellikle de sürünün kene ile enfekte otlaklara girdiği durumlarda, ateş ve nörolojik belirtiler görüldüğünde louping ill hastalığından şüphelenilmelidir.
- Koyunlarda Scrapie, gebelik toksemisi, maedi-visna, kuduz, kene kaynaklı ensefalit virüsü (TBEV), koenuroz, listeriosis, hipokalsemi ve çeşitli toksisiteler dikkat edilmesi gereken noktalar arasındadır.

Louping ill aşağıdaki yaklaşımlarla teşhis edilebilir

virus izolasyonu,

viral nükleik asit veya proteinlerin tespiti

seroloji.

- Louping ill virüsü, hastalığın akut fazında kandan veya nörolojik belirtileri olan hayvanların beyin ve omuriliğinden izole edilebilir. Bu virüs, embriyonlanmış yumurtalarda olduğu gibi domuz veya koyun böbrek hücre hatlarında da izole edilebilir.
- Virüs emzikteki farelere intracerebral inokulasyon ile de izole edilebilir.

İmmunoloji

- Endemik bölgelerde ölüm oranı genellikle% 5-10'dur ve çoğu vaka iki yaşından küçük hayvanlarda görülür.
- Bu bölgelerde doğan kuzular genellikle yaşamlarının ilk birkaç ayında maternal antikolarla korunur ve daha yaşlı hayvanlar bağışıklık geliştirir.

Korunma ve Kontrol

- Endemik bölgelerdeki koyunlar aşı yapılarak veya kenelerin bulunduğu habitatlara maruziyet engellenerek korunabilir.
- Aşılanmış veya doğal olarak enfekte koyunlardan doğan kuzular, genellikle yaşamlarının ilk birkaç ayında maternal antikorlarla korunur.
- Sığır ve keçilerde de aşılar kullanılmıştır.
- Akarisitler kene popülasyonlarını azaltabilir, ancak hayvanları yalnızca bu yöntemle korumak zordur.

İnsanlarda Louping Ill

- İnsanlar kene ısırıklarıyla veya dokularda veya laboratuvar kültürlerinde virüsle temas yoluyla enfekte olabilir.
- Louping ill virüsü, deri yaralarından (koyun, yapağı çalışırken) bulaşabilir ve laboratuvarlarda aerosol maruziyeti bildirilmiştir.
- İnsanlarda Bifazik Ateş, grip benzeri semptomlara ve düşüklere neden olur.
- Prognoz iyidir.