

OLGU SUNUMU

CASE REPORT

Afyon, Konya ve Eskişehir İllerinde Keçilerde Pestivirus ve Parainfluenzavirus Tip 3 Enfeksiyonlarının Serolojik Olarak Araştırılması

Sibel GÜR,¹ Nural EROL,² Orhan YAPICI³

Anahtar Kelimeler
Parainfluenzavirus 3
Pestivirus
Virus
Keçi
Antikor
Serolojik araştırma

Key Words
Parainfluenzavirus 3 Pestivirus
Virus
Goat
Antibody
Serological investigation

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji AD
Afyonkarahisar
TÜRKİYE

² Adnan Menderes Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji AD
Aydın
TÜRKİYE

³ Selçuk Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Viroloji AD
Konya
TÜRKİYE

* Corresponding author:

Tel: +90 0272 2281312
Fax: +90 0272-2281349
Email: sibelgur@aku.edu.tr

Ö Z E T

Bu çalışmada sağlıklı ve respiratorik-reproduktif bozukluklar görülen keçi sürülerinde Pestivirus ve Parainfluenzavirus 3 (PI-3) enfeksiyonları serolojik olarak araştırıldı. Afyonkarahisar, Konya ve Eskişehir illerindeki 7 sürüden toplam 1346 kan örneği elde edildi. Mikronötralizasyon test sonucuna göre, sürü bazında pestivirus spesifik antikorların %35.2 ile %78.8 arasında değiştiği belirlenirken PI-3 için %17.5 ile %62 aralığında olduğu tespit edildi. Toplamda, 933 (%69.3) ve 584 (%43.3) keçinin sırasıyla pestivirus ve PI-3 için pozitif olduğu saptandı. PI-3 için pozitif olduğu belirlenen örneklerin %83.5'inin pestivirus için de pozitif olduğu belirlenirken pestivirus pozitiflerin sadece %52.3'ünün PI-3 için de pozitif olduğu saptandı.



A Serological Investigation on Pestivirus and Parainfluenzavirus type 3 Infections in Goats in Afyon, Konya and Eskişehir Provinces

S U M M A R Y

In this study, pestivirus and Parainfluenzavirus 3 (PI-3) infections was investigated serologically in both healthy and respiratory-reproductive disorders detected goat herds. Total of 1346 blood samples from 7 herds was obtained from Afyonkarahisar, Konya and Eskişehir provinces. As a result of microneutralisation test, pestivirus specific antibodies was varied among 35.2% and 78.8% in herd basis while 17.5% and 62% for PI-3. In total, 933 (69.3%) and 584 (43.3%) goat was found to be seropositive for pestivirus and PI-3, respectively. Out of PI-3 positives, 83.5% was detected as positive for pestivirus, however only 52.3% of pestivirus positives were also positive for PI-3.

GİRİŞ

Parainfluenzavirus 3 (PI-3), *Paramyxoviridae* familyasının *Paramyxovirinae* alt familyası içerisinde bulunan *respirovirus* genusuna dahil olup, zarlı, tek iplikcikli RNA ve helikal simetrik nükleokapside sahip bir virustur.¹ PI-3 hayvanlarda solunum yolları enfeksiyonlarına, özellikle diğer bakteriyel ve viral solunum yolu enfeksiyonlarıyla birlikte enzootik bronkopnömoniye neden olan en önemli etkenlerdendir.² Daha önce yapılan serolojik ve virolojik araştırmalarda, dünyada ve ülkemizin değişik yörelerinde bu enfeksiyonun varlığı çeşitli hayvan türlerinde saptanmıştır.³⁻⁷ Türkiye’de PI-3 ile ilgili çalışmalar çoğunlukla sığırlarda çalışılmış olmakla birlikte, pnömoni teşhisi konmuş koyunlarda yüksek oranda PI-3 varlığının bildirilmiş olması⁸ ve yüksek seroprevalans oranları enfeksiyonun tek başına veya diğer ajanlarla birlikte etkin olduğunu göstermektedir.

Flaviviridae familyasının *pestivirus* genusunu oluşturan; Border Disease Virus (BDV), Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV) ve Classical Swine Fever Virus (CSFV), zarlı, ikosahedral simetrik, tek iplikcikli RNA içeren virustur. En son pestivirus sınıflandırmasında 9 antijenik grup belirlenmiştir; BVDV-1, BVDV-2, BVDV-3 (atypical bovine pestiviruses), Pestivirus of giraffe, CSFV, BDV, Tunisian sheep virus (TSV), Antelope and Bungowannah.⁹ Türkiye’de yapılan bir tiplendirme çalışmasında tüm sığır izolatlarının BVDV-1, 1 koyun izolatının da BVDV-2 grubunda olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Pestiviruslar yakın antijenik akrabalıkları nedeniyle çapraz nötralizasyon oluşturmakta olup, konaççı bariyerini aşarak domuzları, büyük ve küçük ruminantları enfekte edebilmektedirler. Virusların sitopatojenik (cp) ve non-sitopatojenik (ncp) olmak üzere iki biyotipi vardır. Patogenezi belirleyen faktörler virusun biyotipi ve enfeksiyonun meydana geldiği dönemdir. Fötal dönemde virusu alarak, immuntolerans sonucu persiste enfekte doğan bireyler gerek gösterdikleri gelişme geriliği ve gerekse sekonder enfeksiyonlara duyarlılıkları nedeniyle yaşam boyu ciddi sağlık sorunları ile karşılaşmaktadırlar.¹¹ Enfeksiyonun daha çok subklinik olması, gözlenebilen bulguların spesifik olmaması nedeniyle kolayca belirlenemeyen persiste enfekte hayvanlar, sürekli virus kaynağı olmaları nedeniyle büyük ve küçük ruminant yetiştiriciliğinin önündeki en önemli sağlık problemlerinden biri olarak büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Pestiviruslar aynı zamanda bir solunum sistemi patojenidir. IBR, RSV, *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* vs. ile komplike olduğunda hastalık daha şiddetli seyretmektedir ve miks enfeksiyon tablosunda asıl etkili ajanın pestivirus olduğu öne sürülmektedir.¹²⁻¹⁴

Antibiyotik çeşitlerinin yaygın olarak kullanıldığı semptomatik tedaviye yanıt vermeyen solunum sistemi problemleri sahada artan oranlarda görülmektedir. Etiyolojik ajanların çeşitliliği ve semptomların çoğunlukla

nonspesifik oluşu klinik teşhiste büyük güçlük yaratmaktadır. Türkiye’de sahada yapılan araştırmalar ruminant türlerinde pestivirus ve PI-3 enfeksiyonlarının oldukça yaygın olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada yaygın solunum ve genital sistem bozuklukları gösteren ve klasik tedaviye cevap vermeyen sürüler ile klinik olarak normal sürülerde yetiştirilen keçilerde PI-3 virus ve pestivirus enfeksiyonlarının serolojik olarak araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Örneklenen Hayvanlar

Bu çalışmada, Afyonkarahisar’dan 703, Konya’dan 61 ve Eskişehir’den 582 keçi örneklenmiştir (Tablo 1). Afyonkarahisar ilinden elde edilen örneklerin 65’i İscehisar ilçesine bağlı Olukpınar köyünden elde edilmiş olup, sürüde abort ve özellikle genç hayvanlarda solunum bozuklukları ile ishal gözlenmiştir. Benzer şekilde solunum ve reproduktif sistem bozuklukları Peribacalı köyü ve Anıtkaya’da örneklenen sürüde de bildirilmiştir. Kızılören’de, yaygın yavru ölümleri bildirilmiş, daha sonra yapılan incelemelerde sürüde Orf enfeksiyonunun varlığı belirlenmiştir. Eskişehir’den örneklenen sürüde ise yine semptomatik tedaviye yanıt alınamayan abortlar ile yaygın solunum sistemi bozuklukları bildirilmiştir. Emirdağ ve Konya ilinde örneklenen keçilerde klinik olarak hiç bir bulguya rastlanmamıştır.

Cinsiyet gözetilmeksizin yapılan örneklemede keçilerin tamamına yakını erişkin (5-6 ay ve üstü) ve çok büyük bölümü dişi hayvanlardan oluşmaktadır. Koyun-keçi karışık yetiştirme sadece Emirdağ ve Anıtkaya’da örneklenen sürülerde yapılmaktaydı.

Vakumlu silikonlu tüplere vena jugularisten alınan kan örnekleri 3000 rpm’de 10 dk santrifüj edildi. Ayrılan serum stok tüplerine aktarılarak 56°C’de 30 dk inaktive edildikten sonra testlerde kullanılıncaya kadar -20°C saklandı.

Hücre Kültürü

Virusların üretilmesi, titrasyon ve mikronötralizasyon testlerinde Madine Darby Bovine Kidney (MDBK) hücre kültürü kullanıldı. Hücre ve virus üretme vasatı olarak ise Eagle Minimal Essential Medium (EMEM) ve Fötal Dana Serum (FDS) kullanıldı. Kullanılan hücre kültürü ve FDS, testlerden önce pestivirus kontaminasyonu yönünden direkt ELISA [(NSP 2-3 (P80) ve E0 (=E^{ms} veya gP48), Institute Pourquier-France)] ile kontrol edildi.

Viruslar

Çalışmada, PI-3 virusunun SF-4 ve BVDV'nun NADL referans suşları kullanıldı.

Mikronötralizasyon Test

Frey ve Liess¹⁵'in bildirdiği yönteme göre yapılan standart mikronötralizasyon testi birçok virus enfeksiyonunun serolojik teşhisinde kullanılan hassas ve güvenilir bir yöntemdir. Pestivirusa ve PI-3 virusuna karşı oluşan antikorların tespiti için ayrılan 96 gözlü mikroyeyletlerde, vasat ile 1/5 oranında sulandırılan kan serumları üzerine referans suşları (SF-4 ve NADL) enfeksiyözite gücü 100DKID₅₀ olacak şekilde sulandırılarak eşit oranda (50µl serum + 50µl virus) konuldu. Etüvde (%5 CO₂, 37°C) 1 saat inkübasyona bırakıldıktan sonra tüm gözlemlere MDBK hücre süspansiyonu (300.000h/ml) ilave edildi ve etüve kaldırıldı. Hücreler, her gün doku kültürü mikroskopunda kontrol edilerek, oluşan sitopatolojik değişikliklere göre değerlendirme yapıldı.

Virus nötralizasyon testi (VNT) ile pozitif olduğu belirlenen örnekler, antikor titre değerlerinin belirlenmesi için Serum Nötralizasyon (SN₅₀) testine tabi tutuldular. Bu amaçla serum örneklerinin sulandırılmaları 1/5, 1/10, 1/20...1/160 oranlarında hazırlandı ve testin devamı VNT ile aynı şekilde yapıldı. Daha sonra serumların antikor titre değerleri hesaplandı.

BULGULAR

Virusların Titre Değerleri

Çalışmada kullanılan PI-3 (SF-4) ve BVDV (NADL) viruslarının doku kültürü infeksiyöz dozları sırasıyla 10^{-4.5} ve 10^{-3.7} (DKID₅₀/0.1ml) olarak belirlendi.

Nötralizasyon Test Sonuçları

VNT ile 1/5 ve üzeri sulandırmalar çalışılan her iki virus için de pozitif olarak kabul edildi. Afyonkarahisar ilindeki 5 farklı yerleşim yerinde pestivirus için %35.2 ile 70.7 arasında değişen oranlarda antikor varlığı tespit edilirken toplamda örneklerin %61.8'inde (435/703) pozitiflik saptandı. PI-3 enfeksiyonu için ise aynı ilden elde edilen toplam 703 örneğin 186'sında (%26.4) pozitiflik belirlenirken, oranların %17.5 ile 43 aralığında değiştiği tespit edildi.

Konya'dan elde edilen örneklerde pestivirus ve PI-3 virus enfeksiyonları için sırasıyla %63.9 (39/61) ve %60.6 (37/61) oranlarında pozitiflik tespit edildi. Çalışmada sürü ve yer bazında her iki enfeksiyon için de belirlenen en yüksek oran Eskişehir'de saptandı, pestivirus için %78.8 (459/582), PI-3 virusu için ise %62 (361/582) değerleri tespit edildi (Tablo 1).

Toplamda 1346 örneğin 933'ünün (%69.3) pestivirus, 584'ünün ise (%43.3) PI-3 virusu için seropozitif olduğu belirlendi.

Çizelge 1. Pestivirus ve PI-3 enfeksiyonları için belirlenen antikor değerleri
Table 1. Determined antibody values for Pestivirus and PI-3 infections

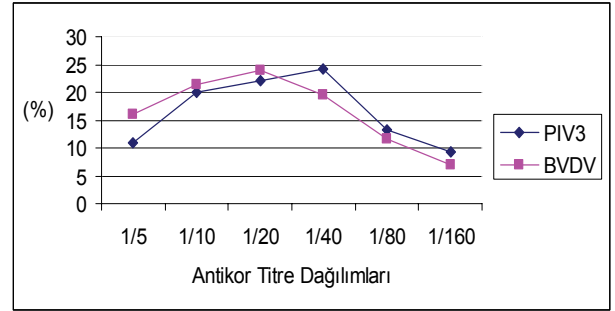
Sıra No	İller	Örnek Sayısı	Pestivirus		PI-3	
			Ak (+)	(%)	Ak (+)	(%)
1	Afyon-Olukpınar ^{a,b,c}	65	45	69.2	28	43
2	Afyon-Emirdağ	17	8	47	6	35.2
3	Afyon-Peribacalanı ^{a,c}	393	278	70.7	69	17.5
4	Afyon-Kızılören ^c	17	6	35.2	4	23.5
5	Afyon-Anıtkaya ^{a,c}	211	98	46.4	79	37.4
6	Konya	61	39	63.9	37	60.6
7	Eskişehir ^{a,c}	582	459	78.8	361	62
	Toplam	1346	933	69.3	584	43.3

Ak: Antikor, a: Solunum b: Sindirim c: Genital sistem bozuklukları görülen sürüler

Çalışmada 488 (%36.2) keçinin her iki enfeksiyon için de seropozitif olduğu, 96 (%7.1) hayvanın yalnızca PI-3 ve 445 (%33) hayvanın ise yalnızca pestivirus için pozitif olduğu tespit edildi. PI-3 için pozitif olduğu belirlenen hayvanların %83.5'inin (488/584) pestivirus için de pozitif bulunmuş olup, pestivirus pozitiflerin ise %52.3'ünün (488/933) PI-3 için pozitif olduğu saptandı.

Serum nötralizasyon testi sonucunda her iki enfeksiyon için de, 1/5 ile 1/160 aralığında değişen titre değerleri belirlendi (Şekil 1).

Şekil 1. Pestivirus ve PI-3 enfeksiyonu için belirlenen antikor titre dağılımları
Figure 1. Detected antibody titer distribution for Pestivirus and PI-3 infections



TARTIŞMA ve SONUÇ

Solunum sistemi enfeksiyonları, evcil ruminant yetiştiriciliğinin önemli ekonomik kayba neden olan sağlık problemlerindedir. Etiyolojik olarak birçok virus, bakteri ve mikoplazmal etken tek veya birlikte etkili olmaktadır. Ülkemizde özellikle bazı küçük işletmelerde büyük-küçük ruminant türlerinin karışık yetiştirilmesi ile solunum sistemi viruslarının bu türler arasında geçişinin kolay olması söz konusu enfeksiyonların kontrol altında tutulmasında problem yaratmaktadır. PI-3 enfeksiyonu sığır ve koyunlarda iyi araştırılmış olmasına karşın, enfeksiyonun

konakçı spektrumunda yer alan keçilerde araştırmalar sınırlıdır. Dünya’da PI-3 ile ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen oranlar bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Elazhary ve ark.³ Quebec’te koyun keçilerde %23.2 seropozitiflik belirlemişler, Trahman ve Singh¹⁶ pnömonili keçilerde akciğer dokularında %8.7 antijen saptadıklarını bildirmişlerdir.

Türkiye’de ise bölgelere göre değişen oranlarda seropozitiflik saptanmıştır. Çabalar ve Ataseven¹⁷ Van yöresindeki koyunlarda PI-3 enfeksiyonunun yaygınlığını %48 olarak tespit etmişlerdir. Burgu ve ark.¹⁸ solunum yolu bozuklukları tespit ettikleri bir sığır sürüsünde yaptıkları bir araştırmada etkenin PI-3 virusu olduğunu belirlemişler, %94.37 oranında spesifik antikor varlığı saptamışlardır. Gençay ve Akça¹⁹ solunum sistemi bozuklukları gösteren koyunlarda %10.6 (15/141) oranında antikor belirlemiş, 132 koyunun 32’sinin (%24.2) nasal epitel hücrelerinde antijen varlığı saptamışlardır. Kuzeybatı Anadolu’da yürütülen diğer bir çalışmada ise,²⁰ 388 koyun ve keçide %13.2 oranında PI-3 spesifik antikor varlığı tespit edildiği bildirilmiştir. Elazığ ve Malatya illerinde yapılan bir araştırmada, koyun ve keçilerde kış aylarında iklim, çevre ve yetiştirme koşullarına bağlı olarak PI-3 virus enfeksiyonunun insidensinde artış belirlenmiş, keçi ve koyunlarda sırasıyla %16-7.6 oranlarında antikor varlığı bildirilmiştir.⁷ Bir başka antijen tespitinin yapıldığı çalışma Bitlis ve Van illerinde yürütülmüş, Yener ve ark.⁸ histopatolojik olarak pnemoni teşhisi koydukları keçilerde akciğer örneklerinin %66.6’sında PI-3 virus tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise Konya ve Eskişehir illerinden elde edilen örneklerde yakın oranlar (%60.6 ve 62) tespit edilirken, Afyonkarahisar ilinde seropozitifliğin %17.5 ile 43 arasında değiştiği ve il ortalamasının (%26.4) diğer illerden daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Küçük ruminantların pestivirus enfeksiyonu Border Disase olarak adlandırılmaktadır ancak BD ve BVD virusları antijenik olarak oldukça yakındır. Her iki virusun büyük-küçük ruminant türlerini enfekte edebilmesi ve bu çalışmada kullanılan test virusuyla ruminant pestivirus alt tiplerinin ayrımlarının yapılamıyor olması nedenleriyle BDV yerine pestivirus tanımlamasının kullanılması uygun görülmüştür.

Pestivirus enfeksiyonuna birçok ruminant türü duyarlı olup etken vahşi keçilerden de izole edilmiştir.²¹ Bir çok ülkede görülmekte olan enfeksiyon ile ilgili en çok veri Türkiye’de sığırlarda bulunmakta olup, %100’lere yaklaşan oranlar bildirilmiştir.²²⁻²³ Koyunlarda daha önce farklı bölgelerde %41.3²⁴ ve %21.5²⁵ oranları belirlenmiş, keçilerde ise %63.6 oranında pozitiflik bildirilmiştir.²⁶ Afyonkarahisar ilinde %25-70 sıklıkla abortların görüldüğü sürülerde yeni abort yapmış koyunlarda %78.5 oranında pestivirus spesifik antikor varlığı saptanmış, sürü bazında %67.2 ile 90 arasında değişen değerler elde edildiği bildirilmiştir.²⁷

Bu çalışmada ise aynı ilde tespit edilen oranın (%61.8) koyunlardan biraz daha düşük olduğu ancak Ataseven ve ark.²⁶ Doğu ve Güneydoğu Anadolu’da belirlediği değerlere yakın olduğu tespit edildi. Bu çalışmadaki en yüksek oran hem genital hem de solunum sistemi bozukluklarının görüldüğü bildirilen Eskişehir’deki sürüde saptandı (%78.8). Tabloda 5. sırada gösterilen sürüde ise aynı klinik problemlerin görülmesine rağmen, belirlenen seropozitiflik oranı %46.4 dür. Anamnezde sadece belirgin solunum sistemi bozuklukları gösterdiği bildirilen, tablonun 1. ve 3. sırasında gösterilen sürülerde ise Pestivirus antikor oranlarının birbirine oldukça yakın olduğu (%69.2 ve 70.7) gözlenmiş olup, belirlenen yüksek değerler virusun sürülerde sirkülasyonda olabileceğini düşündürmektedir.

Pestivirus enfeksiyonu sırasında lökosit fonksiyonlarında bozukluk,¹¹ eşzamanlı seyreden diğer virusların klirens zamanında artış,¹³ sekonder enfeksiyonlara duyarlılık¹² gibi problemlere yol açmaktadır. Miks enfeksiyonlarda patogenezinin temelini akut BVD enfeksiyonu sırasında meydana gelen geçici lökopeni ve nötrofil disfonksiyonu oluşturduğuna inanılmaktadır. Geçici immunsupresyonun miks enfeksiyonların gelişimine kolaylık sağladığı ve miks enfeksiyon gelişen bireylerde semptomların şiddetinde ve klinik evrenin süresinde artışa neden olduğunu bildiren pek çok araştırma bulunmaktadır.^{12,13,28,29} Ancak patolojinin büyük ölçüde sekonder patojene bağlı olduğu görüşü yaygındır. PI-3 enfeksiyonu daha çok sonbahar ve kış aylarında görülmekle birlikte klinik tablonun şiddeti immunsupresif faktörlerin varlığı ile birlikte artmaktadır. Akut PI-3 virus enfeksiyonu sırasında sıklıkla izole edilen *Pasteurella multocida* ve *Mannheimia haemolytica* sağlıklı keçilerin üst solunum yolunda bulunan bakteri türleri olup, uygun olmayan yetiştirme koşulları, ani çevre değişikliği ve sekonder bakteriyel, paraziter veya viral enfeksiyon varlığında hayvanların bu tür bakterilere duyarlılığı artmaktadır. Pestivirus enfeksiyonunun immun sistem üzerindeki etkileri ve çalışılan illerdeki yaygınlığı göz önüne alındığında, PI-3 enfeksiyonunun insidensinin artmasında etkili faktörlerden biri olabileceği sonucuna varılmıştır. Her ne kadar her iki enfeksiyon için de antijen taraması yapılmadığı için kesin bir yargıya varmak güç olsa da, bu çalışmada PI-3 için pozitif olduğu belirlenen hayvanların %83.5’inin (488/584) pestivirus için de pozitif olması ancak pestivirus pozitiflerin %52.3’ünün (488/933) PI-3 için de pozitif olması bu görüşü destekleyen bir veri olarak değerlendirilebilir.

Solunum sistemi bozukluklarının komplike etiyolojinin belirlenmesi için bakteriyel, mikoplazmal, paraziter ve viral ajanların birlikte incelenmesi koruyucu tedbirlerin alınabilmesi için gereken en önemli basamak olduğundan, sürü ve bölge bazında etken profilinin belirlenmesi hedefli çalışmalar devam ettirilmektedir ■

KAYNAKLAR

1. **Henrickson KJ** (2003) Parainfluenza Viruses. *Clin Microbiol Rev*, 16(2):242–264.
2. **Fulton RW, Purdy CW, Confer AW, Saliki JT, Loan RW, Briggs RE, Burge LJ** (2000) Bovine viral diarrhoea viral infections in feeder calves with respiratory disease: interactions with Pasteurella spp., parainfluenza-3 virus, and bovine respiratory syncytial virus. *Can J Vet Res*, 64(3):151-159.
3. **Elazhary MA, Silim A, Dea S** (1984) Prevalence of antibodies to bovine respiratory syncytial virus, bovine viral diarrhoea virus, bovine herpesvirus-1 and bovine parainfluenza-3 virus in sheep and goats in Quebec. *Am J Vet Res*, 45(8):1660–1662.
4. **Lehmkuhl HD, Cutlip RC, Bolin SR, Brogden KA** (1985) Seroepidemiologic survey for antibodies to selected viruses in the respiratory tract of lambs. *Am J Vet Res*, 46(12):2601–2604
5. **Alkan F, Özkul A, Karaoğlu MT, Bilge S, Akça Y, Burgu İ, Yesilbağ K, Oğuzoğlu TÇ** (1997) Sığırlarda viral nedenli solunum sistemi enfeksiyonlarının seroepidemiolojisi. *Ankara Univ Vet Fak Derg*, 44:73-80.
6. **Bechmann G** (1997) Serological investigations in the diagnosis of viral infections derived from cattle in sheep. *Dtsch Tierärztl Wochenschr*, 104:321–324.
7. **Özdarendeli A, Kandil M** (2001) Malatya'da sığırlarda Parainfluenzavirus Tip-3 enfeksiyonu üzerinde serolojik araştırma. *Turk J Vet Anim Sci*, 25:223-226.
8. **Yener Z, Sağlam YS, Timurkaan N, İlhan F** (2005) Immunohistochemical detection of Parainfluenza type 3 virus antigens in paraffin sections of pneumonic caprine lungs. *J Vet Med A*, 52:268–271.
9. **Liu L, Xia H, Wahlberg N, Belák S, Baule C** (2009) Phylogeny, classification and evolutionary insights into pestiviruses. *Virology*, 385:351-357.
10. **Yeşilbağ K, Förster C, Bank-Wolf B, Yılmaz Z, Alkan F, Özkul A, Burgu İ, Cedillo Rosales S, Thiel HJ, König M** (2008) Genetic heterogeneity of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) isolates from Turkey: Identification of a new subgroup in BVDV-1. *Vet Microbiol*, 130(3-4):258-267.
11. **Roth JA, Kaerberle ML, Griffith RW** (1981) Effects of bovine viral diarrhoea virus infection on bovine polymorphonuclear leucocyte function. *Am J Vet Res*, 42(2):244-250.
12. **Reggiardo C, Kaerberle ML** (1981) Detection of bacteremia in cattle inoculated with bovine viral diarrhoea virus. *Am J Vet Res*, 42(2):218-221.
13. **Potgieter LN, McCracken MD, Hopkins FM, Walker RD** (1984) Effect of bovine viral diarrhoea virus infection on the distribution of infectious bovine rhinotracheitis virus in calves. *Am J Vet Res*, 45(4):687-690.
14. **Siegler HH, Marschang F, Morscher H** (1984) Beobachtungen über zusammenhänge zwischen virusinfektionen und boviner mastitis. *Tierärztl Umschau*, 39:602-604.
15. **Frey HR, Liess B** (1971) Vermehrungskinetik und Verwendbarkeit einer stark zytopatogenen VD-MD virusstammes für diagnostische Untersuchungen mit der mikrotiter-Methode. *Zentbl Vet Med*, 18:61-71.
16. **Trahman T, Singh B** (1990) Incidence and pathology of viral pneumonia in goats. *Indian J Anim Sci*, 60:1159–1162.
17. **Çabalar M., Ataseven V.S.** (1999) Van yöresinde koyunlarda parainfluenza virus-3 (PI-3), bovine herpesvirus-1 (BHV-1) ve respiratory syncytial virus (RSV) enfeksiyonlarının serolojik olarak araştırılması. *YYÜ Sağ Bil Derg*, 5(1-2):73-78.
18. **Burgu İ, Öztürk F, Akça Y, Toker A** (1984) Karacebey harası sığırlarında parainfluenza-3 virusunun neden olduğu viral pnömoni olayı. *Ankara Univ Vet Fak Derg*, 31(2):180-185.
19. **Gençay A, Akça Y** (2004) Direkt immunfloresan ve mikronötralizasyon testleri ile koyunlarda parainfluenza-3 (PI-3) virus enfeksiyonunun araştırılması. *Erişyes Univ Vet Fak Derg*, 1:91-96.
20. **Yeşilbağ K, Güngör B** (2009) Antibody prevalence against respiratory viruses in sheep and goats in North-Western Turkey. *Trop Anim Health Prod*, 41:421-425.
21. **Nelson DD, Dark MJ, Bradway DS, Ridpath JF, Call N, Haruna J, Rurangirwa FR, Evermann JF** (2008) Evidence for persistent bovine viral diarrhoea virus infection in a captive mountain goat (*Oreamnos americanus*). *J Vet Diagn Invest*, 20(6):752-759.
22. **Burgu İ, Özkul A** (1993) Detection by cultural isolation of bovine viral diarrhoea virus following field infections in cattle and their fetuses in Turkey. *Dtsch Tierärztl Wochenschr*, 100:361-363.
23. **Çabalar M, Karaoğlu MT** (1999) Sığırlarda BVD virus enfeksiyonuna karşı antikor varlığının araştırılmasında nötralizasyon immunperoksidaz (NPLA) ve serum nötralizasyon (SN) testlerinin karşılaştırılması. *Ankara Univ Vet Fak Derg*, 46:249-255.
24. **Çokcalışkan C** (2002) Gebe koyunlar ve fötüslerinde pestivirus enfeksiyonu. Doktora tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
25. **Burgu İ, Akça Y, Alkan F, Özkul A, Karaoğlu MT, Bilge-Dağalp S, Oğuzoğlu TÇ, Yesilbağ 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.
26. **Ataseven VS, Ataseven L, Tan T, Babür C, Oğuzoğlu TÇ** (2006) Seropositivity of agents causing abortion in local goat breeds in Eastern and South-eastern Anatolia, Turkey. *Rev Med Vet*, 157(11):545-550.
27. **Gür S** (2009) An investigation of border disease virus in sheep in Western Turkey. *Trop Anim Prod*, DOI: 10.1007/s11250-009-9328-5.
28. **Al-Haddawi M, Mitchell GB, Clark ME, Wood RD, Caswell JL** (2007) Impairment of innate immune responses of airway epithelium by infection with bovine viral diarrhoea virus. *Vet Immunol Immunopathol*, 116(3-4):153–162.
29. **Lee SR, Nanduri B, Pharr GT, Stokes JV, Pinchuk LM** (2009) Bovine viral diarrhoea virus infection affects the expression of proteins related to professional antigen presentation in bovine monocytes. *Biochim Biophys Acta*, 1794(1):14-22.