



Derleme

## Ruminantlarda Gözlenen Parapoxviruslar: Tarihçe, Epidemiyoloji, Patogenez, Klinik Bulgular, İmmünoterapide ve Rekombinant Aşılarda Vektör Olarak Kullanımı

Onur Ülgenalp<sup>1</sup>, B. Taylan Koç<sup>2</sup> T. Çiğdem Oğuzoğlu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı 06110 Dışkapı-Ankara

<sup>2</sup> Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı 09016 Isıklı-Aydın

### ÖZET

**Öz bilgi/Amaç:** Bu derleme genellikle deride lokalize, kutanöz veya mukokutanöz lezyonlara neden olan ve çok çeşitli türleri enfekte edebilen viruslar olan Parapoxvirusların ruminant türlerinde neden olduğu enfeksiyonları kapsamaktadır. Ek olarak Parapoxvirusların taksonomik sınıflandırmadaki yeri, etiyolojik özellikleri, etkiledikleri hayvan türleri, meydana getirdikleri klinik bulgular, patogenez, gibi bilgiler yanı sıra, Parapoxvirusların epidemiyolojik durumu hakkında genel bilgiler bulunmaktadır. Parapoxviruslar karasal ve deniz canlılarının çeşitli türlerini (örneğin, kırmızı ve siyah kuyruklu geyikler, fil, fok ve deniz arslanları) enfekte edebildikleri gibi özellikle sığır, koyun, keçi ve deve gibi ekonomik öneme sahip ruminantlar türlerinde de enfeksiyonlara neden olurlar.

**Sonuç:** Parapoxvirus genusunda bulunan viruslar zoonotik potansiyele sahip olduklarından; veteriner hekimler, çiftçiler, kasaplar ve enfekte olmuş hayvanlar veya enfekte hayvan ürünleri ile temas eden diğer meslek grupları da risk altındadır.

**Anahtar Kelimeler:** Parapoxviruslar, ruminant

## A Review on Parapoxviruses Observed in Ruminants: History, Epidemiology, Molecular Characterization, Pathogenesis, Clinical Findings, Immunotherapy and Use as a Vector in Recombinant Vaccines

### ABSTRACT

**Background/Aim:** This review generally includes ruminant infections caused by parapoxviruses, which cause localized, cutaneous, or muco-cutaneous lesions at the skin and can infect a wide variety of species. Additionally, there are general information about parapoxviruses which is included taxonomic classification, etiological characteristics, animal species they affect, clinical findings, pathogenesis, epidemiological status. Parapoxviruses can infect various types of terrestrial and marine life (for example, red and black tailed deer, elephant, seals and sea lions), as well as infections in economically viable species such as cattle, sheep, goats and camels.

**Conclusion:** Since the viruses found in the parapoxvirus gene have zoonotic potential, veterinarians, farmers, butchers and other occupational groups in contact with infected animals or infected animal products are also at risk.

**Key Words:** Parapoxviruses, ruminant

Correspondence to: Tuba Çiğdem Oğuzoğlu, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, 06110, Dışkapı-Ankara/  
Türkiye Email: oguzoglu@ankara.edu.tr

## Giriş

### Tarihçe ve Epidemiyoloji

*Poxviridae* ailesinde bulunan etkenlerin tarihi, insan çiçek hastalığı (smallpox virus) tarafından domine edilmiştir. Tarihsel birçok veri ve belge, daha çok insan çiçek hastalığı ile alakalıdır. Bunun en büyük nedeni, çiçek hastalığının bir zamanlar dünya çapında büyük ölçüde ölüm ve korkuya neden olmasıdır. Bu sebepten dolayı, parapoxvirusların tarihi geçmişi de çiçek hastalığı ile paralel ilerlemiştir. Smallpox virus enfeksiyonunun, Kuzeydoğu Afrika'daki ilk tarım yerleşimlerinde M.Ö. 10.000 yılları civarında ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Bu bağlamda Parapoxvirusların da ilk olarak o dönemlerde var olduğunu düşünmenin yanlış olmayacağı Hopkins (1983) tarafından belirtilmiştir. Parapoxvirus enfeksiyonları ile alakalı bilinen en eski tarihi belge bir mektuptur. 1520 yılında Papa 10. Leo'nun o dönem, günümüzde Protestanlık mezhebinin kurucusu olarak kabul edilen Martin Luther hakkında yazdığı mektupta farkında olmadan Parapoxviruslardan bahsetmiştir. Mektubunda "Küçükbaş hayvan sahiplerinin, koyunlara musallat olan kabuklu hastalıktan etkilendiğini" yazan Papa'nın bahsettiği kabuklu koyun hastalığının "ecthyma contagiosum/ORF" olduğu kuvvetle muhtemeldir (Mercer ve Haig, 1999). Bugün bilinen dört Parapoxvirus türünden ecthyma contagiosum (bulaşıcı püstüler dermatit virusu) veya Orf virusu (ORFV) ilk olarak 1787'de tanımlanmış olmasına rağmen, bu tarihten çok önceleri de çobanların ve hayvancılıkla uğraşan insanların, koyunların derisinde kabuklara neden olan bir hastalığının farkında oldukları bilinmekteydi. O dönem hayvancılıkla uğraşan bu insanların "kabuklu koyun hastalığı" olarak bildikleri enfeksiyonun, Orf hastalığı olduğu bildirilmiştir (Steeb, 1787; Walley, 1890). Aynaud (1923) tarafından hastalığın, birçok bakteriden daha küçük olan ve "filtrelenebilir" virüsler grubuna dahil edilebilen bir madde olarak tanımlanması ve koyunlar arasında bulaşabileceği ve Orf virusunun Vaccinia virusundan (VACV) farklı olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda Orf hastalığı ilk olarak 1934 yılında Newson ve Cross (1934) tarafından bildirilmiştir.

Günümüzde Pseudocowpox olarak bilinen hastalık hakkındaki bilgiler, 1930'lardan önce uzun bir süre sığırlarda mevcut olmasına rağmen, bu tarihe kadar cowpox hastalığından ayırt edilemediği şeklindedir. İlk olarak 1932'de Lipschutz, insanlarda "paravaccinia" olarak bu hastalığa atıfta bulunmuştur. 1963 yılında, sığırlarda meme başı lezyonlarından ve sağımci nodüllerinden alınan materyallerden hücre kültürlerinde virus izole edilmiş, virionlar elektron mikroskopu ile tespit edilmiştir (Mercer ve Haig, 1999).

Bovine papular stomatitis (BPV) olarak adlandırılan hastalık ise ilk olarak; 1884'te Belçika'da tanımlanmış ve "la stomatite papillaire ou papillomateuse" adını almıştır (papular veya papillomatous stomatitis) (Degive, 1884). Bovine papüler stomatit enfeksiyonunun kesin karakterizasyonu, virüsün hücre kültüründen izole edilmesini ve hastalığın buzağılarda etkili olduğunu bildiren Plowright ve Ferris (1959) ile Griesemer ve Cole (1961) tarafından yapılmıştır. Sığır orijinli papüler stomatit enfeksiyonunun insanlara bulaştığına dair ilk rapor Carson ve Kerr (1967)'e aittir:

Epidemiyolojik verilere göre birçok hayvan türünde ve insanlarda Parapoxvirusların neden olduğu doğal enfeksiyonlar bildirilmiştir. Develerin, fokların, kızıl geyiklerin ve ren geyiklerinin Parapoxvirus hastalıkları raporları 1960'ların sonlarında ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte anılan hastalık etkenlerinin muhtemelen yukarıda anlatılan Parapoxviruslar gibi oldukça eski zamanlardan bu yana var oldukları

düşünülmektedir (Rosliakov, 1972; Wilson ve ark, 1972; Horner ve ark, 1987). Maymunların ORFV'ye karşı duyarlı oldukları, ancak fare, tavşan, köpek, kedi ve tavukların da dâhil olduğu çeşitli hayvan türlerinin ORFV'na karşı dayanıklı olduğu gösterilmiştir. BPSV ve PCPV ise hem sığırlarda hem de insanlarda enfeksiyon oluştururlar, ancak koyun da dahil olmak üzere tüm diğer türler bu iki virusa karşı dirençlidir. Ayrıca kızıl geyiklerde gözlenen PPV'nin koyunlarda sadece çok hafif lezyonlara neden olduğu, foklarda gözlenen PPV'un da çeşitli fok türleri ve deniz aslanlarında enfeksiyonlara neden olduğu rapor edilmiştir (Becher ve ark, 2002; Tryland ve ark, 2005; Toplu ve ark, 2007). Bu türler haricinde 1972 yılında Auzduk veya deve bulaşıcı ecthyması olarak isimlendirilen develerin Parapoxvirus hastalığı, ilk olarak Sovyetler Birliği'nde tanımlanmıştır (Rosliakov 1972). Bu tarihten itibaren bu hastalık ile ilişkili Moğolistan ve birçok Afrika ülkesini içine alan tespitler yapılmıştır (Jezek ve ark, 1983; Maollin ve Zessin, 1988; Munz ve ark, 1986; Azwai, 1995). ORFV, BPSV ve PCPV neden olduğu enfeksiyo Parapoxviruslar: nara koyun ve sığır yetiştiriciliği yapılan ülkelerin birçoğunda rastlanmaktadır (Buttner, 2002). Ülkemizde de çeşitli bölgelerde hayvan ve insanları etkileyen Parapoxvirus enfeksiyonları rapor edilmiştir (Toplu ve ark, 2007; Karakaş ve ark, 2013; Oğuzoğlu ve ark, 2014b).

Parapoxviruslarının coğrafi dağılımı oldukça geniştir. Bu geniş coğrafi dağılımın en büyük nedeni bu virüslerin çevresel faktörlere karşı dayanıklı doğası ve sık aralıklarla reeneksiyonlara neden olmasıdır. Bu özellikler, bu virüslerin bulaştığı popülasyonlarda uzun süre bulunmasına ve bu bulaşıcılığına devam etmesine neden olmaktadır (Robinson ve Lyttle, 1992). Epidemiyolojik olarak bakıldığında Parapoxvirusların en bilinen üç türü olan ORFV, PCPV ve BPSV yukarıda anlatılan geniş coğrafi dağılıma ve yayılıma uyarken; Parapoxvirus cinsinin dördüncü türü olarak kabul edilen Yeni Zelanda Kızıl Geyikleri Parapoxvirusu'nun (PVNZ) epidemiyolojisi, isminden de anlaşılacağı üzere Yeni Zelanda bölgesi ile sınırlıdır. Bu etken (PVNZ) diğer bilinen Parapoxvirus türlerinden hem epidemiyolojik hem de genomik olarak da farklıdır. İlginç olarak, Yeni Zelanda Kızıl geyiği, 19. yüzyılda Avrupa'dan getirilen hayvanlardan üretilmiş bir tür olması ve ülkenin kendine ait lokal çift tırnaklı hayvan türü olmamasına rağmen, PVNZ sadece Yeni Zelanda'da rapor edilmiştir (Horner ve ark, 1987; Robinson ve Mercer, 1995).

### Taksonomi

Uluslararası Virus Sınıflandırma Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses-ICTV), Parapoxvirus genusunda dört tür tanımlamıştır. Bunlar: Orf virus (ORFV), Bovine Papüler Stomatitis Virüsü (BPVS), Pseudocowpox virüsü (PCPV) ve Yeni Zelanda Kızıl geyiği Parapoxvirusu'dur (PVNZ). Bir sincap poxvirusunun da elektron mikroskopta yapılan incelemesinde Parapoxvirus morfolojisi taşıdığı gözlenmiştir, ancak genom sekansı, bu virüsün sınıflandırılmamış bir Poxvirus olduğunu göstermiştir (Thomas ve ark, 2003).

Parapoxvirus cinsi, *Poxviridae* familyasının bir alt ailesi *Chordopoxvirinae*'ye aittir. Parapox ailesinin ruminantları enfekte edebilen 4 türü: Orf virus enfeksiyonu etkeni *Parapoxvirus ovis*, Bovine papular stomatitis enfeksiyonuna neden olan *Parapoxvirus bovis 1*, Pseudocowpox enfeksiyonuna neden olan *Parapoxvirus Bovis-2* ve Yeni Zelanda'da Kızıl Geyiği Parapoxvirusu (RDPV) olarak bildirilmiştir. Bu cinsin daha az bilinen diğer türleri, Auzduk hastalığı virüsü (deve bulaşıcı ektima virüsü), çengel boynuzlu dağ keçisi (*chamois*) bulaşıcı ecthyma virüsü ve sealpox (fok) virüsü (Knipe ve Howley 2016) olarak tanımlanmıştır.

### Virion Yapısı ve Etiyolojik Özellikler

Parapoxviruslar kendine has ovoid şekilli, düzenli yüzeyi olan, 250-300 nm uzunluğu ve 160-190 nm çap büyüklüğü ile *Poxviridae* içinde ayrı bir grup oluşturmuşlardır (Lyttle ve ark, 1994, Nagington ve Horne, 1962). Bu genel özellikleriyle PPV'ların birçok *Chordopoxvirinae* alt ailesine ait virüslerden biraz daha küçük olmaları ve kendilerine has şekilleri olması dışında, diğer özellikleri açısından bu aileye ait virüslere benzerlik göstermektedirler. Elektron mikroskobu ile görüntülendiğinde, PPV virionlarının ayırt edici bir özelliği olan "iplik yumağı" görünümü fark edilir. Bu görünümü, parçacık çevresinde spiral bir halka olarak düzenlenmiş, 10-20 nm genişliğindeki tek bir iplikten kaynaklanır. Benzersiz ve karakteristik morfolojileri, şüpheli bir PPV enfeksiyonunun doğrulanması için temel oluşturur (Li ve ark, 2012).

Negatif olarak boyanan Parapoxvirus preparatlarında iki şekil gözlenir:

- Boyamanın viriona penetre olduğu, kapsüler formda şekilsiz olan çekirdeğin etrafında ince bir taç görünümü
- Parçacık boyunca çapraz şekilde düzenlenmiş, düzenli tübül benzeri yapılar. Bir bütün olarak incelendiğinde iplik yumağı

genom uçlarında çok daha düşük düzeyde bir ilişkileri olduğu bilinmektedir. Parapoxvirus DNA'sının yüksek G + C içeriği, diğer Poxvirusların aksine (Molluscipoxvirus hariç) bu ailede diğer cinslerinden önemli bir genetik sapmanın meydana geldiğini düşündürmektedir. İki Parapoxvirus olan BPSV ve ORFV genomlarının DNA sekanslarının yapılması sayesinde, tam genom sekansı yapılmış, böylece diğer *Chordopoxviridae* etkenlerinin genomları ile ayrıntılı olarak karşılaştırılabilmiştir. 3 Orf virusunun tam genom dizisinin birbiriyle karşılaştırılması sonucunda, tür içinde büyük bir çeşitlilik olduğu da gösterilmiştir (Delhon ve ark, 2004; Mercer, 2006; Li ve ark, 2012).

### Virüs Replikasyonu ve Patogenezi

#### Replikasyon

Parapoxviruslar tüm poxvirusların replikasyonu diğer DNA virüslerinden farklı olarak sitoplazmada gerçekleşir. Virüs ilk olarak konakçı hücre yüzeyindeki bir reseptöre (glikozaminoglikan-GAG) bağlanır. Replikasyon, virionun dış zarı plazma membranı ile birleştikten sonra başlar, virüs sitoplazma içerisine salınır ve soyunma (uncoating) gerçekleşir. Parapoxvirüs DNA'sının soyulması iki aşamalı bir süreçtir. İlk aşama, virüs parçacıklarının penetrasyonundan hemen sonra başlar ve enfekte olmamış hücrede mevcut olan enzimler

**Çizelge 1.** Parapoxvirus cinslerinin büyüklük, GC içeriği ve genom uzunlukları (Thomas Günther ve ark, 2017).

Name	Genbank accession number	Size (bp)	GC content (%)	Number of annotated ORFs
Orf Virus (ORFV)	AY3862641.1	139,981	65.0	134
Seal Parapoxvirus (SePPV)	KY382358	127,941	55.9	119
Red Deer Parapoxvirus (PVNZ)	NC_025963.1	139,962	63.4	132
Bovine Papular stomatitis virus (BPSV)	NC_005337.1	134,431	64.5	134
Pseudocowpoxvirus (PCPV)	NC_013804.1	145,289	65	134

şeklinde görülür (Nagington ve Horne 1962; Mitchiner, 1969).

Virüs hücre kültüründe üretilirse, gözlenen virionların 9-18 nm kalınlığında membranöz bir yapı tarafından sarıldığı gözlenir. Bu gözlenen yapının Golgi kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Yukarıda bahsedilen çapraz şekilde düzenlenmiş yapı, elektron mikroskopta yün yumağı şeklinde görülmektedir (Hiramatsu ve ark, 1999).

Poxvirusların genomunda linear, tek molekülü çift iplikçikli bir DNA bulunmaktadır. Büyüklüğü türlere göre değişen özelliktedir: 130 kbp'den (Parapox), 280 kbp'ye (Fowlpox), 375 kbp'ye (Entomopox) kadar değişiklik gösterebilir. Poxvirus genomları DNA sarmallarının iki ucunu çapraz olarak bağlayan bağlar içerir (Çizelge 1). Genomlarında 200'den fazla gen vardır ve bunların en az 100 tanesi virionlarda bulunan proteinleri kodlar. Parapoxviruslar için de bu sayıya yakın gen olduğu düşünülmektedir (Thomas ve ark, 2017).

Klinik materyallerden izole edilebilen Parapoxviruslar, primer koyun veya siğir hücre kültürlerinde kolay şekilde çoğalırken, embriyolu tavuk yumurtasında çoğalmazlar. Genom değişiklikleri ve virüsün attenüasyonu yoluyla elde edilen birkaç suş, laboratuvar ortamında maymun orijinli VERO veya MRC5 hücre kültürlerinde çoğalabilmesi yönünden geliştirilebilmiştir (Delhon ve ark, 2004; Mercer, 2006).

Diğer Poxviruslarda olduğu gibi Parapoxvirusların genomlarının merkezi bölgeleri arasında geniş bir homoloji paylaşılırken,

tarafından gerçekleştirilir; Bu aşamada viral kor bölgesi açığa çıkar fakat kapsid içindeki viral DNA, DNase için erişilebilir değildir bu sebepten soyulmanın ikinci aşaması olarak kapsid yıkılır ve parapoxvirus DNA'sı çıplak bir şekilde ortaya çıkar. (MacLachlan ve Dubovi, 2017). Parapoxviruslar viral genomun transkripsiyon ve replikasyonu için gerekli enzimler kodlamak ve bünyesinde barındırmak üzere evrimleşmiştir. Bu enzimlerin birçoğu virionun içinde taşınır. Transkripsiyon, bu süreçteki gereksinimlere göre bir *zincir* (kademeli) şeklinde ilerler. Burada aşamalar; akışı ileride olan genlerin gereksinimleri bir önceki basamakta sentezlenerek gelişir. Erken genlerin transkripsiyonu DNA sentezi başlamadan önce meydana gelir. Bu genlerin eksprese ettiği proteinler arasında DNA polimeraz, timidin kinaz ve genomun replikasyonunu sağlamak için gereken birçok enzim bulunmaktadır. Viral genler iki fazda ifade edilir. Erken genler, viral genomun replikasyonu için gerekli olan proteinler de dâhil olmak üzere yapısal olmayan proteinleri kodlar ve genom replike olmadan önce bu proteinleri ifade eder. Geç genler ise, genom kopyalandıktan sonra ifade edilir ve virüs parçacıklarının yapımı için gerekli olan yapısal proteinleri kodlar (MacLachlan ve Dubovi, 2017).

Virion oluşumu DNA'nın olgunlaşmamış kor yapıları içinde birleşimi daha sonra dış zar katmanlarının da bu yapıya eklenerek olgunlaşmanın tamamlanmasıyla devam eder. Replikasyon ve partikül oluşumu sitoplazmada özel bölgelerde gerçekleşir (viroplazma), virionlar tomurcuklanma ile salınır (zarlı virionlar). Çıkış; ya ekzositoz veya hücre lizisi ile (zarsız virionlarda) gerçekleşir (MacLachlan ve Dubovi, 2017). Parapoxvirus virionlarının çok fazla sayıda proteinden oluşması

nedeniyle virus oluşumunun tamamlanması saatler süren karmaşık bir süreçtir. DNA replikasyonu, enfeksiyondan 4 ila 6 saat sonra başlar ve 25 ila 30 saat arasında pik noktasına ulaşır. İlk virus kaynaklı polipeptidler enfeksiyondan 10 saat sonra sentezlenir, enfeksiyondan sonraki 14 ve 16 saatler arasında sentez zirve hızına ulaşır ve enfeksiyondan sonraki 40. saate kadar devam eder (Knipe ve Howley 2016).

### Patogenez

ORFV, PCPV ve BPSV'nin doğal ve deneysel enfeksiyonlarının tanımlanan histopatolojik özelliklerinin çoğu ortak olup, belirgin olarak proliferatifdir. Enfekte epidermis, stratum spinosumdaki keratinositlerin şişmesi ve vaküolizasyon ile karakterizedir. Enfeksiyondan 72 saat sonra balonlaşmış keratinositlerde intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyon cisimcikleri görülebilir. Epidermal proliferasyon belirgin şekilde bağ dokunun papiller tabakasının epitel doku içerisine parmaklı uzantılar yapmasına neden olur. Nötrofiller retiküler dejenerasyon alanlarına göç eder ve daha sonra yüzeyde rüptüre yol açan mikro-formlar oluştururlar. Hiperkeratoz, proteinimsi sıvılar, dejeneratif nötrofiller, hücresel atıklar ve bakterilerden oluşan kalın bir tabaka oluşur. Dermal lezyonlar ödem, kapillar dilatasyon ve yangı hücrelerinin infiltrasyonunu içerir. Ayrıca papillomatöz büyümeler sıklıkla doğal ORFV enfeksiyonlarında gelişir ve yaygınlaşabilir (Griesemer ve Cole, 1960; Reid 1991; Groves ve ark, 1991).

Genel olarak memelilerin parapoxvirus enfeksiyonlarının patolojisi; epitelyum ve oral mukoza ile sınırlıdır. Virus, derideki sıyrık ve kesiklerden bulaşır. Sistemik yayılım mümkün olup, visceral form ya da iç organ formu olarak bilinir. Parapoxvirus lezyonları tipik olarak; makül, papül, vezikül, püstül, krust (kabuk) ve iyileşme aşamalarında gelişir. Enfeksiyon, önce deride kızarıklık ile başlar ve inokulasyon bölgelerinin etrafı şişerek, 24 saat içinde küçük veziküller gelişir. Lezyonlar geliştikçe geniş bir polimorf nükleer lökosit infiltrasyonuna bağlı püstüller bir görünüm alırlar. Bitişik lezyonlar, bazı durumlarda ve hastalık ilerledikçe bir kabuk oluşturup birleşebilir. Kabuk lezyonlarının altında bulunan dermis, lezyona granülatöz bir görünüm veren, ödemli ve proliferatif bir hale gelirken, kabukların kaldırılması veya çatlaması, bölgeden kan akışına neden olabilir. Genellikle lezyonların iyileşmesi 4-6 haftaya kadar sürer, ancak bir oğlakta 6 ay süren bulaşıcı ektima olgusu da rapor edilmiştir (Abu, 1997).

### Klinik Bulgular

#### ORFV Enfeksiyonu Klinik Bulguları

ORFV lezyonları genellikle ağız ve burun etrafında görülür; bu nedenle, enfeksiyon yaygın olarak kabuklu ağız (scabby mouth) veya yaralı (ağrılı) ağız (sore mouth) olarak adlandırılır (Nandi ve ark, 2011). İnkubasyon periyodu 3-8 gündür. Lezyonlar, vücudun diğer kısımlarında, örneğin, tırnak arasında, meme veya vulvada da görülebilir. ORFV lezyonları normalde iyi huyludur. Bununla birlikte bakteriler, mantarlar veya sinek larvaları tarafından oluşturulan sekonder enfeksiyonlarla daha ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (Haig ve Mercer, 1998). Tırnaktan oluşan lezyonlar ayakta duramama ve topallığa yol açar.

Enfeksiyonun gözlemlendiği yere göre çeşitli klinik formlar şöyle tanımlanmıştır:

1-Labial, 2-Podal, 3-Genital ve 4-Malignant form.

Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar pododermatitisi oluştururlar. Memede şekillenen lezyonlar püstüler mastitise yol açar. Derinin kazınmış bölgelerine yapılan deneysel inokülasyonu

takiben, lezyonların sırasıyla önce eritem, papül, vezikül, püstül ve kabuktan şekillendiği bildirilmiştir. Çeşitli vakalarda büyük, proliferatif, tümör benzeri lezyonlar gözlenmiştir. Bunların, konak hayvanın bağışıklık sisteminin bozulmasının bir sonucu olması muhtemeldir. Ağız çevresindeki lezyonlar, beslenme veya emzirmeyi engelleyebilir ve özellikle genç hayvanlarda gelişme problemleri ile sonuçlanır. Anaç hayvanlardaki meme lezyonlarında, emzirmenin engellenmesi nedeniyle benzer etkilere neden olabilir. Bazen deri ve mukozalarda herhangi bir lezyon olmadan abort oluşabilir. Geyiklerde boynuz bölgesinde meydana gelen lezyonlar boynuz büyümesini etkileyebilir. Bu durum; ticari bir probleme neden olduğu gibi, popülasyon içerisindeki sosyal ilişkilerde de sorunlara neden olabilir.

#### Pseudocowpox Enfeksiyonları Klinik Bulguları

Pseudocowpox enfeksiyonları, sığırların meme bölgesinde ve insanların ellerinde çiçek benzeri lezyonlar yaparlar. Lezyonların gelişimi ve klinik değişiklikler koyunlardaki orf enfeksiyonu ile benzerdir. Ortalama 6 günlük bir inkubasyon periyodundan sonra hafif bir eritem meydana gelir. 48 saat içinde papüller oluşur, keseleşme gözükmez. Papül kurur, hastalığın karakteristik özelliklerinden olan halka veya at nalı şeklinde kabuk oluşur ve sonra kabuk düşer. Halka veya at nalı biçimindeki değişiklikler 4-6 haftada iyileşir, nedbe dokusu oluşmaz (Robinson ve Lyttle, 1992). Enfeksiyon normalde lokal seyredir ve genellikle hayvanların memelerinde, meme uçlarında daha nadir olarak ağız çevresi ve özellikle süt emen buzağılarda ağız içinde gözlemlenir. Genel olarak meme hastalığı olarak bilinen Pseudocowpox enfeksiyonlarının nadiren bu bölgeler dışında tespiti de yapılmıştır. Örneğin; Japonya'da yapılan bir çalışmada ergin bir ineğin dilinin alt bölgesinden de virus izole edilmiştir (Ohtani ve ark, 2017). 2017 yılında İsveç'te tespit edilen bir vakada 80 adet sığırın bulunduğu bir işletmede hayvanların %90'ında vagina mukozasında ve vulvada lezyonlar tespit edilmiştir. Yapılan DNA analizi sonucunda etkenin genellikle sığırların meme bölgesinde görülen lezyonlarla karakterize olan PVCV olduğu anlaşılmıştır (Blomqvist ve ark, 2018). Araştırmacılar bulguların BHV-1 etkeninin neden olduğu Infectious Bovine Rhinotracheitis/ Infectious Pustuler Vulvovaginitis (IBR\IPV) enfeksiyonu ile benzerlikler göstermekte olduğunu belirtmişlerdir. Bu bağlamda; benzer bulgularda Parapoxvirus enfeksiyonları yönünden ayırıcı teşhisin yapılması gerekebileceği hatırdan çıkarılmamalıdır. Amerika'da bir Angus boğasının penisinde pseudocowpox virusu tespit edilmiştir (Wendy ve ark, 2014). Bu sebepten dolayı vulva, penis ve ağız içi lezyonlar gözlenen enfeksiyonlarda diğer enfeksiyonlar yanında pseudocowpox enfeksiyonu da düşünülmesi gerekmektedir.

Pseudocowpox enfeksiyonu zoonoz olup, insanlar elle yapılan sağım sırasında virüsle enfekte olabilmektedir. Ellerde nodül benzeri değişiklikler oluştuğundan, bunlara "Milker's nodülleri (sağıcı nodülleri)" denilmektedir (Oguzoglu ve ark, 2014a).

#### Bovine Papular Stomatit Virus Enfeksiyonları Klinik Bulguları

Bovine papular stomatit virusu enfeksiyonu genç danalar ve buzağılarda daha yaygın olarak seyreden, lezyonların genellikle ağız çevresinde, dudak, sert damak, ağız mukozasında lokalize olduğu, memeler, daha az olarak da dil, yemek borusu, dişler ve buzağuların ön midelerinde gözlemlendiği bir klinik tablo meydana getirmektedir. Lezyonlar, orta derecede erozif olan papülleri içerirler. Lezyonlarda gözlenen yuvarlak at nalı biçimindeki değişiklikler hastalığa karakteristik bulgular olarak tanımlanmıştır. Hastalık süresi çok değişkendir. Enfekte olmuş ve antikor yanıt gelişmiş hayvanlarda genellikle büyük bir değişiklik görülmezken, enfeksiyon hafif seyredebilmektedir.



Ağız bölgesindeki yaralardan dolayı yem alımında hafif bir azalma meydana gelir. İnsanlarda, BPSV enfeksiyonu ellerde ve bazen de yüzde oluşan nodüller ve püstüller ile ilişkilidir (De Sant'Ana, ve ark, 2012).

### Tanı

Hızlı tanı için elektron mikroskopi en etkili metotlardan biridir. Parapoxvirusların kendine has yapısı virusun hızlıca tespit edilmesine olanak sağlar (Samuel ve ark, 1975). Agar jel presipitasyon, aglütinasyon, hemaglütinasyon, indirekt hemaglütinasyon (Maeda ve Scott, 1985), komplement fikzasyon, immunfloresan ve ELISA testleri; virus, antijen ve antikorların tespiti için geçmişte kullanılmıştır (Abdussalam, 1953; Koptopoulos ve ark, 1982; Maeda ve Scott, 1985). Günümüzde; PCR, parapoxvirusun çeşitli alt gruplarını ayırt edebilen bir tekniktir. Parapoxvirus enfeksiyonlarının teşhisinde, ana zar (major envelope) gen bölgesi (B2L) ve virus interferon direnç geninin (VIR) amplifikasyonuna dayalı mütipleks PCR gibi moleküler teknikler kullanılmaktadır (Inoshima ve ark, 2000; Torfason ve Gunadottir, 2002).

### Parapoxvirusların İmmunoterapi ve Vektör Olarak Rekombinant Aşılarda Kullanımı

İmmun sistem, antijene spesifik olan veya olmayan iki savunma mekanizmasına sahiptir. Antijen spesifik olmayan (non-spesifik) savunma mekanizmasına paraimmunite ismi de verilmektedir (Mayr ve Mayr, 1995). Parapoxviruslardan ORFV'in zayıflatılmış bir suşu olan D1701 bir paraimmunite aktivatörü preparatı olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. BHV-1 enfeksiyonları ve koyun çiçeği gibi hastalıklarda başarılı sonuçlar verdiği bilinmektedir. Orf virusu kullanılarak elde edilen bu preparat; hücrel sitotoksitesi, makrofaj aktivitesini ve interferon miktarını artırarak ayrıca komplement sistemini aktive ederek bu immün yanıtı sağlamaktadır. Bu özelliklerine ek olarak da lenfosit proliferasyonunu ve kortizolün inhibisyonunu da sağlar (Strube, 1989; Gökçe ve ark 1997). ORFV D1701 ile yapılan çalışmalar, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$  ve diğer Th1 sitokinlerinin yukarı regülasyonunu ve aşağı regülasyonlarının uyarımını içeren karmaşık bir oteoregülatör sitokin yanıtı indüklediğini ve Herpes Simpleks Virus 1 ile enfekte edilmiş farelerde, Orf virusu herhangi bir yangı belirtisi ve yan etki olmaksızın antiviral aktiviteye aracılık ettiği gösterilmiştir (Weber ve ark, 2003). Yapılan çeşitli araştırmalarda, köpeklerde fagositik ve T-hücresine bağlı immün mekanizmaların uyarımına neden olduğu kanıtlanmıştır (Schütze ve ark, 2009). Başka bir araştırmada bu yolla indüklenen organizmada spesifik antikorların, kandaki polimorfnükleer lökositleri ve monositlerdeki oksidatif patlamayı güçlü bir şekilde arttırdığı bildirilmiştir (Schütze ve ark, 2010).

Rekombinant aşılar kullanılan parapoxvirusların potansiyeli ve gelişimi çeşitli araştırmalar ile tanımlanmıştır (Fischer ve ark, 2003; Henkel ve ark, 2005). Uygun konakçılarda parapoxvirusların kullanılması diğer rekombinant viral aşılar göre avantajlı olabileceği düşünülmektedir, çünkü parapoxviruslar sadece haftalar içinde düzenlen ve sistemik enfeksiyona neden olmayan lokalize deri lezyonlarına neden olmaktadır (Robinson, 1992). Ayrıca, Orf virusu uygun olmayan konakçılarda bile immün sistemi modüle edici özellikleri nedeniyle yeni bir aşı vektörü olarak umut verici bir aday olabilme özelliğine sahip olduğunu göstermiştir (Henkel ve ark, 2005). Rekombinant parapoxvirus vektörlerinin, fareler kullanılarak yapılan bir araştırmada ölümcül domuz pseudorabies ve alfaherpes viruslarına karşı koruyucu immunitiyi indüklediği gösterilmiştir. Çalışma, virus için uygun olmayan konakçı türlerinde koruyucu humoral ve hücre aracılı immün mekanizmaların verimli bir şekilde

başlaması için parapoxvirus rekombinant vektör aşılarının bir potansiyeli olduğunu göstermiştir (Fischer ve ark, 2003). Bir başka çalışmada, Borna hastalığı virusunun nükleoprotein p40'ını ekspres eden rekombinant ORFV-D1701 suşunun sıçanların beynini bu enfeksiyona karşı koruduğu gösterilmiştir (Henkel ve ark, 2005). Aynı suşun kullanılmasıyla hazırlanan Kuduz virusunun rekombinant vektörünün (D1701-V-RabG) kuduz enfeksiyonuna karşı fare, kedi ve köpeklerde yüksek titrelerde antikor üretimini sağladığı tespit edilmiştir (Amann ve ark. 2013; Ralf ve ark, 2013).

### Sonuç

Ruminantları etkileyen parapoxviruslar; birçok ülkede bildirilmiş olup, mortalitesi düşük, morbiditesi yüksek salgınlara yol açmaktadır. Ayrıca bu hastalıklar, ekonomik öneme sahip olan bu hayvanlarda verim kaybına, immünolojik olarak yetersiz düzeydeki yavruların ölümüne ve sekonder enfeksiyonlar için yapılan harcamalara neden olmalarından dolayı sürü yönetiminde önemli bir yer tutarlar. Bu sebeplerden dolayı bu hastalıklardan korunmak ve kontrol altında tutmak önem arz etmektedir. Bunun için endemik bölgelerden elde edilen saha suşları ile hazırlanacak aşıların kullanımı ve mera kontaminasyonunun önlenmesi oldukça etkili mücadele metodları olarak görülmektedir. Ayrıca, zoonoz hayvan hastalıklarının önlenmesi sayesinde, insanın bulaş piramidindeki yeri daha geriye gidebilecektir.

Parapoxviruslar üzerine yapılan çalışmalar sonucunda bu viruslar kullanılarak immunomodülatör ilaçlar ve rekombinant aşılar yapılabilmektedir. Araştırmaların sonuçları rekombinant parapoxvirusların aşı vektörü olarak ve immunomodülatör olarak heyecan verici potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bu potansiyel, parapoxviruslar üzerinde daha çok araştırma yapılarak, daha etkin immunomodülatör ilaçlar ve rekombinant aşılar üretilebilmesine olanak sağlayabilir.

Ayrıca bir parapoxvirus olan ORFV'nin, antikor varlığında bile tekrarlanan enfeksiyonlara neden olması, yardımcı T lenfosit 1'in baskın olduğu bağışık yanıtını güçlü bir şekilde uyarması ve insanlarda kullanımının güvenli olması onu kanser tedavisi için kullanılabilir viruslar arasında üst sıralara taşır. Bu sebepten dolayı ORFV'nin hayvansal orijinli saha izolatlarının insan hastalıklarının tedavisinde kullanım seçeneklerinin araştırılması önem arz edebilecektir.

### Kaynaklar

- Abu Elzein EM, Housawi FM (1997). Severe Long-Lasting Contagious Ecthyma Infection In A Goat's Kid. *Zentralbl Veterinarmed B* 44: 561-564
- Akkutay-Yoldar AZ, Oğuzoğlu TC, Akça Y (2016). Diagnosis and phylogenetic analysis of orf virus in Aleppo and Saanen goats from an outbreak in Turkey. *Virologica Sinica*, 31, (2):1-4.
- Amann R, Rohde J, Wulle U, Conlee D, Raue R, Martinon O, Rziha HJ (2013). A New Rabies Vaccine Based On A Recombinant Orf Virus (Parapoxvirus) Expressing The Rabies Virus Glycoprotein. *J Virol*. 2013 Feb;87(3):1618-30. Doi: 10.1128/Jvi.02470-12. Epub 2012 Nov 21.
- Aynaud M (1923). La Stomatite Pustuleuse Contagieuse Des Ovins (Chancre Du Mouton. *Ann Inst Pasteur* (Paris) 36: 498-527
- Azwai SM, Carter SD, Woldehiwet Z (1995). Immune Responses Of The Camel (*Camelus Dromedarius*) To Contagious Ecthyma (*Orf*) Virus Infection. *Vet Microbiol* 47: 119-131
- Becher P, Konig M, Muller G, Siebert U, Thiel HJ (2002). Characterization Of Sealpox Virus, A Separate Member Of The Parapoxviruses. *Arch Virol* 147: 1133-1140
- Blomqvist G, Ullman K, Segall T, Hauzenberger E, Renström L, Persson-Waller K, Leijon M, Valarcher JF (2018). An Unusual Presentation Of Pseudocowpox Associated With An Outbreak Of Pustular

- Ulcerative Vulvovaginitis In A Swedish Dairy Herd. *Journal Of Veterinary Diagnostic Investigation* 2018, Vol. 30(2) 256–259
- Burgu I, Akca Y (1987). First Isolation Of Ibr Virus In Turkey *Trop Anim Health Prod.* 1987 Feb;19(1):56.
- Buttner M, Von Einem C, McInnes C, Oksanen A (1995) Clinical Findings And Diagnosis Of A Severe Parapoxvirus Epidemic In Finnish Reindeer. *Tierarztl Prax* 23: 614–618
- Buttner M, Rziha HJ (2002). Parapoxviruses: From The Lesion To The Viral Genome. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 49: 7–16
- Carson CA, Kerr KM (1967) Bovine Papular Stomatitis With Apparent Transmission To Man. *J Am Vet Med Assoc* 151:183–187
- De Sant'ana FJF, Rabelo RE, Vulcani VAS, Cargnelutti JF, Flores EF (2012). Bovine Papular Stomatitis Affecting Dairy Cows And Milkers In Midwestern Brazil. *Journal Of Veterinary Diagnostic Investigation* 24:2 442-445
- Delhon G, Tulman ER, Afonso CL, Lu Z, De La Concha-Bermejillo A, Lehmkühl HD, Piccone ME, Kutish GF, Rock DL (2004). Genomes Of The Parapoxviruses Orf Virus And Bovine Papular Stomatitis Virus. *J Virol* 78:168–177
- Degive A (1884). Une Affection-Type Ou Maladie Inédite – La Stomatite Papillaire Ou Papillomateuse – Observée Sur Quatre Genes. *Ann Med Vet* 33: 369; Cited in: M Binns, GI Smith (Eds): *Recombinant Poxviruses*. Crc Press, Boca Raton
- Fachinger V, Schlapp T, Saalmüller A (2000). Evidence For A Parapox Ovis Virus-Associated Superantigen. *Eur J Immunol* 2000; 30: 29622971.
- Fleming Sb, Mccaughan Ca, Andrews Ae, Nash Ad, Mercer Aa (1997). A Homologue Of Interleukin-10 Is Encoded By The Poxvirus Orf Virus. *J Virol* 71: 4857–4861
- Griesemer Ra, Cole Cr (1961). Bovine Papular Stomatitis. Ii. The Experimentally Produced Disease. *Am J Vet Res* 22: 473–481
- Gökçe G, Irmak K, Sural E, Uzlu E (1997). Koyun Çiçeğinde İmmunomodülatörlerin Sağaltıcı Ve Koruyucu Etkileri Üzerinde Klinik Gözlemler. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg. Cilt: 3 Sayı: 2 Sayfa: 217-221*
- Groves RW, Wilson-Jones E, Macdonald DM (1991). Human Orf And Milkers' Nodule: A Clinicopathologic Study. *J Am Acad Dermatol* 25: 706–711
- Günther T, Haas L, Alawi M, Wohlsein P, Marks J, Grundhoff A, Becher P, Fischer N (2017). Recovery Of The First Full-Length Genome Sequence Of A Parapoxvirus Directly From A Clinical Sample
- Haig Dm, Mercer AA (1998). Ovine Diseases. Orf. *Vet Res* 29:311–326
- Haig Dm, McInnes CJ, Thomson J, Wood A, Bunyan K, Mercer A (1998). The Orf Virus Ov20.0l Gene Product Is Involved In Interferon Resistance And Inhibits An Interferon-Inducible, Double-Stranded Rna-Dependent Kinase. *Immunology* 93: 335–340
- Haig Dm, McInnes CJ (2002). Immunity And Counter-Immunity During Infection With The Parapoxvirus Orf Virus. *Virus Res* 88: 3–16
- Hiramatsu Y, Uno F, Yoshida M, Hatano Y, Nii S (1999). Poxvirus Virions: Their Surface Ultrastructure And Interaction With The Surface Membrane Of Host Cells. *J Electron Microscop* (Tokyo) 48: 937–946
- Horner GW, Robinson AJ, Hunter R, Cox BT, Smith R (1987). Parapoxvirus Infections In New Zealand Farmed Red Deer. *Nz Vet J* 35: 41–45
- Inoshima Y, Yamamoto Y, Takahashi T, Shino M, Katsumi A, Shimizu S, Sentsui H (2001). Serological Survey Of Parapoxvirus Infection In Wild Ruminants In Japan In 1996–99. *Epidemiol Infect* 126: 153–156
- Inoshima Y, Murakami K, Wu D, Sentsui H (2002). Characterization Of Parapoxviruses Circulating Among Wild Japanese Serows (*Capricornis crispus*). *Microbiol Immunol* 46: 583–587
- Jezek Z, Kriz B, Rothbauer V (1983). Camelpox And Its Risk To The Human Population. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 27: 29–42
- Karakaş A, Oğuzoğlu Tc, Coskun O, Artuk C, Mert G, Gul Hc, Sener K, Ozkul A (2013). First Molecular Characterization Of The Turkish Orf Virus Strain From A Human Based On A Partial B2l Sequence. *Arch Virol.* 2013;158:1105–8
- Knipe D.M, Howley PM (2016). Field's Virology Sixth Edition. Pg 2157
- Koptopoulos G, Reid HW, Pow I (1982). Cytotoxic Antibodies In Orf Virus Infection Of Sheep. *Zentralblatt Fur Vet. Med.* B29:284-291.
- Lear A, Hutchison G, Reid HW, Norval M, Haig DM (1996). Phenotypic Characterisation Of The Dendritic Cells Accumulating In Ovine Dermis Following Primary And Secondary Orf Virus Infections. *Eur J Dermatol* 6: 135–140
- Lipschutz B (1932). Paravaccine, Julius Springer, Berlin; Cited in: M Binns, GI Smith (Eds): *Recombinant Poxviruses*. Crc Press, Boca Raton
- Lyttle DJ, Fraser KM, Fleming SB, Mercer AA, Robinson AJ (1994). Homologs Of Vascular Endothelial Growth Factor Are Encoded By The Poxvirus Orf Virus. *J Virol* 68: 84–92
- Maclachlan NJ ve Dubovi EJ (2017). Fenner's Veterinary Virology 5. Edition
- Maeda AD ve Scott GR (1985). Use Of Indirect Haemagglutination Test To Detect Humoral Antibodies Of Orf Disease. *Indian J. Exp. Biol.* 23:65-67.
- Maollin AS ve Zessin KH (1988). Outbreak Of Camel Contagious Ecthyma In Central Somalia. *Trop Anim Health Prod* 20: 185
- Mayr B ve Mayr A (1995). Present State Of Preclinical Research On The Efficacy And Safety Of Para Immunity Inducers From Poxviruses. A Study Of The Literature. *Tierarztl Prax.* 1995 Dec;23(6):542-52.
- McInnes CJ, Wood AR, Mercer AA (1998). Orf Virus Encodes A Homolog Of The Vaccinia Virus Interferon-Resistance Gene E3l. *Virus Genes* 17: 107–115
- Mercer AA ve Haig D (1999). Encyclopedia Of Virology, Second Edition
- Mercer AA, Ueda N, Friederichs SM (2006). Comparative Analysis Of Genome Sequences Of Three Isolates Of Orf Virus Reveals Unexpected Sequence Variation. *Virus Res* 2006;116:146–158.
- Midilli K, Erkilic A, Kuşkucu M, Anay H, Erkilic S, Benzonana N, Yıldırım MS, Mulaşım K, Acar H, Ergonul O (2012). Nosocomial Outbreak Of Disseminated Orf Infection In A Burn Unit, Gaziantep, Turkey, October To December 2012. *Euro Surveill.* 2013;18(11):20425
- Mercer AA, Yirrell DL, Reid HW, Robinson AJ (1994). Lack Of Cross-Protection Between Vaccinia Virus And Orf Virus In Hysterectomy-Procured, Barrier Maintained Lambs. *Vet Microbiol* 41: 373–382
- Mitchiner MB (1969). The Envelope Of Vaccinia And Orf Viruses: An Electroncytochemical Investigation. *J Gen Virol* 5: 211–220
- Munz E, Schillinger D, Reimann M, Mahnel H (1986). Electron Microscopical Diagnosis Of Ecthyma Contagiosum In Camels (*Camelus Dromedarius*). First Report Of The Disease In Kenya. *Zentralbl Veterinarmed B* 33: 73–77
- Nandi S, De UK, Choudhary S (2011). Current Status Of Contagious Ecthyma Or Orf Disease In Goat And Sheep- A Global Perspective. *Small Rum. Res.* 96:73–82.
- Nagington J, Horne RW (1962). Morphological Studies Of Orf And Vaccinia Viruses. *Virology* 16: 248–260
- Newson L ve Cross F (1934). Sore mouth transmissible to man. *J Am Vet Med Assoc* 1934;85:150–178.
- Oguzoglu TC, Bahattin TK, Armağan K ve Mehmet TT (2014a). Evidence of zoonotic pseudocowpox virus infection from a cattle in Turkey *Virusdisease.* 2014 Sep; 25(3): 381–384.
- Oguzoglu TC, Karakaş A, Koç BT, Salar S (2014b). Parapoxvirus infections in Turkey. International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance. 31.10-3.11.2014, Vienna-Austria
- Ohtani A, Yokoyama A, Narushige H, Inoshima Y (2017). First Isolation And Genetic Characterization Of Pseudocowpox Virus From Cattle In Japan. *Virol J.* 2017 Sep 6;14(1):172. Doi: 10.1186/S12985-017-0840-3.
- Plowright WR, Ferris RD (1959). Papular Stomatitis Of Cattle. Ii. Reproduction Of The Disease With Culture-Passaged Virus. *Vet Rec* 71: 828; Cited in: M Binns, GI Smith (Eds): *Recombinant Poxviruses*. Crc Press, Boca Raton
- Reid HW (1991). Orf. In: Wb Martin, Id Aitken (Eds) *Diseases Of Sheep*. Blackwell, London, 265–269
- Robinson AJ, Mercer AA (1988). Orf Virus And Vaccinia Virus Do Not Cross-Protect Sheep. *Arch Virol* 101: 255–259
- Rosliakov AA (1972). Comparative Ultrastructure Of Viruses Of Camel Pox, Poxlike Disease Of Camels (Auzduk) And Contagious Ecthyma Of Sheep. *Voprosi Virusol* 17: 26–30

- Robinson AJ, Mercer AA (1995). Parapoxvirus Of Red Deer: Evidence For its Inclusion As A New Member In The Genus Parapoxvirus. *Virology* 208: 812–815
- Sentsui H, Inoshima Y, Minami A, Yamamoto Y, Murakami K, Shimizu S (2000). Survey On Antibody Against Parapoxvirus Among Cattle In Japan. *Microbiol Immunol.* 2000;44:73–6.
- Schütze N, Raue R, Büttner M, Köhler G, McInnes CJ, Alber G (2010). Specific Antibodies Induced By Inactivated Parapoxvirus Ovis Potently Enhance Oxidative Burst In Canine Blood Polymorphonuclear Leukocytes And Monocytes. *Vet Microbiol.* 2010 Jan 6;140(1-2):81-91. Doi: 10.1016/J.Vetmic.2009.07.027. Epub 2009 Aug 8.
- Steeb (1787) Von Der Schaf-Raude (Grind); Cited In: H. Nürnberg: Über Den Ansteckenden Maulgrind Der Schafe Und Ziegen. Dr. Med. Vet. Thesis, Friedrich-Wilhelms-Universität, Berlin
- Günther T, Haas L, Alawi M, Wohlsein P, Marks J, Grundhoff A, Becher P, ve Fischer N (2017). Recovery of the first full-length genome sequence of a Parapoxvirus directly from a clinical sample
- Thomas K, Tompkins DM, Sainsbury AW (2003). A Novel Poxvirus Lethal To Red Squirrels (*Sciurus Vulgaris*). *J Gen Virol* 2003;84:3337–3341.
- Toplu N, Aydoğan A, Oguzoglu TC (2007). Visceral Leishmaniosis And Parapoxvirus Infection In A Mediterranean Monk Seal (*Monachus Monachus*). *J Comp Pathol.* 2007;136:283–7.
- Tryland M, Klein J, Nordoy ES, Blix AS (2005). Isolation And Partial Characterization Of A Parapoxvirus Isolated From A Skin Lesion Of A Weddell Seal. *Virus Res*
- Tryland M, Josefsen TD, Oksanen A, Aschfalk A (2001). Parapoxvirus Infection In Norwegian Semi-Domesticated Reindeer (*Rangifer Tarandus Tarandus*). *Vet Rec* 149, 394–395
- Walley T (1890). Contagious Dermatitis: “Orf” in Sheep. *J Comp Pathol Ther* 3: 357–360
- Weber O, Siegling A, Friebe A, Limmer A, Schlapp T, Knolle P, Mercer A, Schaller H, Volk Hd. (2003). Inactivated Parapoxvirus Ovis (Orf Virus) Has Antiviral Activity Against Hepatitis B Virus And Herpes Simplex Virus. *J Gen Virol.* 2003 Jul;84(Pt 7):1843-52.
- Wendy B, Michael TW, Rocky B, Claire O, Aimee R, Margo W, Ling J (2014). Identification Of Pseudocowpox Virus In Angus Bull With Failure To Breed. *Austin Virol And Retrovirology.* 2014;1(1): 5.
- Wilson TM, Dykes RW, Tsai KS (1972). Pox In Young, Captive Harbor Seals. *J Am Vet Med Assoc* 161: 611–617