


Sığırların Solunum Sistemi Hastalığı Kompleksi

Ömer Aydın¹

¹ Klinik Bilimler Bölümü, Veteriner Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Türkiye

✉: aydinomer@atauni.edu.tr,  0000-0001-9444-1904

Geliş (Received): 01.08.2021

Düzeltilme (Revision):13.09.2021

Kabul (Accepted): 07.10.2021

ÖZ

Sığırların solunum sistemi hastalığı stres, viral, bakteriyel, çevresel ve hayvana ait faktörleri kapsayan multifaktöriyel sebeplerden oluşabilmektedir. Enfeksiyon etkenlerinden viral etkenleri *Herpes virüs-1*, *Parainflüenza virüs 3*, *Bovine respiratuar sinsityal virüs*, *Bovine viral diyare virüs* oluştururken, bakteriyel etkenleri *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ve *Mycoplasma bovis* oluşturmaktadır. İyi besleme, hastalıklara karşı aşılama, stres faktörlerini azaltma ve hava sirkülasyonunu düzenleme sığırlarda solunum sistemi hastalıkları riskini azaltmada önemli faktörlerdir. Tedavide daha çok tetrasiklin, florokinolon, seftiofur, tilmikosin ve tulatromisin gibi makrolid antibiyotikler kullanılmaktadır. Ayrıca destekleyici tedavide nonsteroid ve steroid türevli antiinflamatuvar ilaçlar da kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pnömoni, Sığır solunum sistemi kompleksi, Solunum patojenleri

Bovine Respiratory Disease Complex

ABSTRACT

Bovine respiratory disease can be caused by multifactorial causes including stress, viral, bacterial, environmental and animal factors. Among the infectious agents, while viral agents are *Herpes virus-1*, *Parainfluenza virus 3*, *Bovine respiratory syncytial virus*, *Bovine viral diarrhea virus*, bacterial agents are *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* and *Mycoplasma bovis*. Good nutrition, vaccination against diseases, reducing stress factors and regulating air circulation are important factors in reducing the risk of respiratory diseases in cattle. Tetracycline, fluoroquinolone, ceftiofur and macrolide antibiotics such as tilmicosin and tulathromycin are used in the treatment. In addition, nonsteroidal and steroid-derived anti-inflammatory drugs are used in supportive therapy.

Keywords: Bovine respiratory disease complex, pneumonia, respiratory pathogens

GİRİŞ

Sığırların solunum sistemi hastalığı kompleksi (BRDC) dünya genelinde sığırlardaki ölüm ve solunum yolu hastalıklarının başlıca sebebidir [1]. BRDC olan sığırlarda ateş, solunum güçlüğü, sık sık tekrarlayan öksürük, nazal ve gözyaşı akıntısı, diyare, dehidrasyon, iştah kaybı gibi semptomlar görülebilmektedir [2]. Genç yaşta sütten kesilmiş besi danaları hastalığa en duyarlı olan hayvanlardır. Genellikle hayvanların sıkışık bir şekilde bir arada bulunması, damgalanması, küpelenmesi, iç parazit ve aşılama uygulamalarının yapılmaması, boynuz yakma gibi işlemler BRDC gelişmesine neden olabilmektedir [3]. Hastalığın erken teşhisi hastalığın ilerlemesini ve tedaviden kaynaklı finansal maliyeti azaltmak ve ayrıca hayvan kayıplarını önlemek için gerekli bir unsurdur. Hastalığın erken teşhisi ile, hasta hayvanlara daha iyi bir yaşam kalitesi sağlanması, tedaviye daha hızlı bir cevap ve morbidite oranının daha düşük olmasını sağlayabilir [4]. Sığırların solunum sistemi hastalığı kompleksi stres, viral ve bakteriyel patojenler ve konakçının immun sistemini kapsayan multifaktöriyel sebeplerden dolayı

şekillenen bir hastalık durumudur. Bu hastalığa karşı aşılar ve antibiyotikler uygulanmasına rağmen sığırlarda yüksek morbidite ve mortalite oranıyla halen güncelliğini korumaktadır [5]. Hastalığın patogeneğinde rol oynayan etkenleri çevresel, enfeksiyöz ajanlar ve hayvana ait faktörler olarak üç grup altında toplamak mümkündür [6]. Bu çalışmada BRDC hastalığında etiyoloji, prevalans, patogenezi, klinik bulgular, tanı, nekropsi bulguları, aşılama, tedavi ve korunmaya yönelik geniş çaplı ayrıntılı bilgilerin verilmesi amaçlanmıştır.

Hastalığın Patogeneğinde Rol Oynayan Etkenler (Etiyoloji)

Hayvana ait olan faktörler

Diğer hayvan türlerine göre sığırların akciğerlerindeki ölü boşluk hacminin bulunması kısmi bir obstrüksiyonla alveolar hipoventilasyon riskini ve akciğerlere dağılacak olan oksijenin miktarını etkileyebilmektedir. Akciğerde intravasküler makrofajların varlığı ve gamma-delta T lenfositlerin kan sirkülasyonundaki yüksek oranı sığırları pnömoniye yatkın kılan anatomik, fiziksel ve immünolojik özelliklerdir [7].

Çevresel etkenler

Ekstrem hava şartları, yağışın azalması veya aşırı yağış, çok yüksek hava sıcaklığı, yoğun fırtınalar gibi durumlar BRDC oluşmasına sebep olan çevresel etkenler olarak sıralanabilir [8].

Enfeksiyöz ajanlar

Sığırların solunum sistemi hastalığı kompleksine neden olan viral etkenler *Bovine herpes virüs-1* (BHV-1), *Parainflüenza virüs tip-3* (PI-3), *Bovine respiratuar sinsityal virüs* (BRSV), *Bovine viral diyare virüs* (BVDV) olup [9], bakteriyel etkenler ise *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ve *Mycoplasma bovis* olarak sıralanabilir [10].

Bovine herpes virüs-1

Bovine herpes virüs-1 solunum sistemi hastalıkları, abort, dişi hayvanlarda vulva vajinitis, erkeklerde balanopostitise ve ayrıca konjunktivitis ve neonatal ölümlere neden olan alfa herpesvirüs ailesine ait bir virüs tipidir [11]. Antijenik ve genomik farklılıklara sahip olan 3 farklı tip BHV tipi tanımlanmıştır. Merkezi sinir sistemi semptomları gösteren başka bir BHV tipi sığırlarda belirlenmiştir. Bu yeni virüs tipi BHV-1 ile benzer antijenik yapılar göstermesine rağmen farklılıklar da içerdiği için BHV-1.3 olarak isimlendirilmiştir. BHV-1 ile akut enfeksiyondan iyileşen hayvanlarda virüsün nöral dokularda ya latent seyrettiği ya da bu dokularda tahribat oluşturduğu kolayca görülebilir [12]. BHV-1 tip-2a hastalığın solunum formuna (İnfeksiyöz bovine rhinotracheitis (IBR)) sebep olmaktadır. BHV-1 2b alt tipide enfeksiyöz püstüller vulvovajinitis veya enfeksiyöz püstüller balanopostitise neden olmaktadır [13]. Sığırlarda IBR hastalığında nazal akıntı, öksürük, ateş, apati, anoreksi gibi bulguların şekillendiği ifade edilmiştir [14]. Zajac ve ark., [15] sığır herpes virüs tip-5' in sığırların beyninin trigeminal ganglionlarında yerleşebileceğini, klinik bulgu olarak inkoordinasyon, kas tremorları, körlük, kendi etrafında dönme, başını dayama, çırpınma hareketleri ve sonuçta ölümcül tarzda seyreden meningoensefalitise neden olabileceğini belirtmişlerdir. Gratzek ve ark., [16] ise virüsün buzağılarda diyareye neden olduğunu bildirmişlerdir. BHV-1 enfeksiyonuna karşı modifiye canlı virüs aşısı (MLV), inaktif, subunit ve markır aşuların mevcut olduğu bildirilmiştir [17].

Bovine viral diyare virüs

Bovine viral diyare virüsü flaviridae virüs ailesine ait pestivirüs üyesi olan bir RNA virüsüdür [18]. BVDV tip-1 ve tip-2 diye adlandırılan iki farklı genotipe ayrılmaktadır. Ayrıca Mishra ve ark., [19] tarafından Hobi-like pestivirüs diye adlandırılan pestivirüs cinsine ait BVDV-3 (pestivirüs H) tanımlanmıştır. Tip-1 genotipi kendi içinde 21 alt tipe ve tip-2 ise 4 alt tipe ayrılmaktadır [20]. Yine tip-1 ve tip-2 de ileri bir sınıflandırmayla sitopatik ve sitopatik olmayan olarak iki gruba ayrılmaktadır [21]. BVDV mortalite, morbidite, prematüre doğumlar, uzamış doğum aralığı,

abort, zayıf ve doğumsal defektli buzağılara neden olduğu için dünya çapında ekonomik olarak en önemli hastalıklardan biri olarak görülmektedir [22]. BVDV solunum, sindirim, reproduktif ve immun sistem gibi farklı sistemleri etkileyen bir hastalıktır. Öksürük, nazal akıntı, diyare, immunsupresyon, persiste enfekte buzağı (PI) veya abortlara neden olmaktadır. PI hayvanlar BVDV' ye karşı immuntoleranslıdır ve onların yaşamları boyunca virüs saçarlar. Böylece sürüdeki diğer sağlıklı hayvanlar içinde bulaş kaynağı olurlar [23]. BVDV enfeksiyonunun klinik görünümü virüs suşuna, hayvanın immun durumuna, enfeksiyon zamanındaki gebelik dönemine bağlıdır [24]. Gebeliğin yaklaşık olarak 45-125. gününde sığırların BVDV ile enfekte olması PI enfekte buzağı doğumuyla sonuçlanabilmektedir [25]. Gebeliğin 50 ile 100 günü arasındaki fötüsün transplasental enfeksiyonu fötüsün ölümüyle sonuçlanabilir [26,27]. Abortun şekillenmesi fötüsün enfekte olmasından sonraki günlerden aylara kadar uzayan bir süreç içerisinde oluşabilir [28]. BVDV enfeksiyonu buzağılarda önemli bir şekilde teratojenik etkiye sahiptir. Gebeliğin 100-150 günleri arasında şekillenen transplasental enfeksiyon birçok konjenital defekte sonuçlanabilir [26]. Bu konjenital defektler mikroensefalopati, serebellar hipoplazi, hidroensefali, hidrosefalus, retinal atrofi ve displazi, optik sinir nörit, katarakt, mikrooftalmi, timik hipoplazi, alopesi, alt çene kısalığı, büyümede gerileme, artrogripozis, pulmoner hipoplazi olarak sıralanabilir [29]. Taghipour ve ark., [30] BVDV bulunan neonatal iki buzağıda tremorların varlığını belirlemişlerdir. Peterhans ve ark., [31] bazı BVDV ile hastalık durumlarında epistaksis, hifema, mukozal hemoraji, enjeksiyon bölgesinde kanama, kanlı bir ishal gibi klinik semptomlar gösteren trombositopenik sendromun şekillenebileceğini ifade etmişlerdir. Hastalığın mukozal hastalık formunun genellikle 6 aylık ile 2 yaşlı sığırlarda görüldüğü, sürü genelinde yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip olduğu bildirilmiştir [32]. Mukozal hastalık formunun akut halinde sığırlarda ateş, depresyon, halsizlik, anoreksi, kalp ve solunum frekansında artış şekillenir. Oral mukoza incelendiğinde dudaklar, diş etleri, dil, ağız kenarlarında, arka sert damak bölgesinde lezyonlar görülebilir. Çok sulu şekilde bir ishal klinik sinyallerin başlangıcından 2-3 gün sonra başlayabilir. İshal çok kötü kokulu ve kan ihtiva edebilir. Mukozal hastalık formunun kronik formunda da iştahsızlık, kilo kaybı, ileri düzeyde zayıflama görülebilir. İshal aralıklı ya da sürekli olabilir. Ayrıca bu formda kronik bir timpanide görülebilmektedir [29]. Chase ve ark., [33] BVDV' nin immunsupresif etkisiyle *Mannheimia haemolytica* ve *Pasteurella multocida* gibi sekonder bakteriyel enfeksiyonların patojenite kazanarak BRDC' ye sebep olduğunu belirtmişlerdir. Bu immunsupresif etkinin de interferon üretimi, fagositozis, kemotaktik ve mikrobiyel aktivite gibi kalıtsal immun sistemin birçok farklı bileşenini etkilediğini ifade etmişlerdir.

Parainflüenza virüs tip-3

Paramyxovirüs ailesinin bir üyesi olan sığır PI-3 BRDC' ye sebep olan en önemli patojenlerden birisidir[34]. Sığırlarda hastalığın semptomları olarak anoreksi, öksürük, ateş, solunum güçlüğü ve bazı durumlarda ishalde görülebilmektedir. IP-3 virüsünün immunsupresif etkileri vardır ve genellikle primer viral ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla birlikte seyredebileceğinden bronşial pnömoniye neden olabilmektedir [35,36]. Irsik ve ark., [37] PI-3 enfeksiyonuna sahip sığırlarda klinik belirti olarak öksürük, iştahsızlık, yüksek ateş, nazal ve oküler akıntılar, dispnö ve bazende ishalin şekillenebileceğini belirtmişlerdir. Maidana ve ark., [38] PI-3' ün stresli buzağılarda sekonder enfeksiyonlara neden olarak akciğer dokusunda doku zararı ve immunsupresyona neden olduğunu belirtmişlerdir. PI-3' ün 3 farklı tipi (tip 3a, 3b ve 3c) tanımlanmıştır [39]. PI-3 sığır, koyun, keçi ve deve gibi ruminantlarda enfeksiyona neden olabilmektedir. PI-3 ile enfekte olan sığırlarda diğer viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ile mix enfeksiyon şekillenebilmektedir. Bu da PI-3 virüsünün immunsupresif ve sekonder enfeksiyonlara neden olabileceğini göstermektedir [40].

Respiratuar sinsityal virüs

Buzağılarda respiratuar sinsityal virüs solunum sistemi hastalıklarının önemli bir sebebidir ve BRDC' ye neden olmaktadır [41]. BRSV, Paramyxoviridae familyasına ait olan Pneumovirinae alt ailesindeki Pneumovirüs cinsine ait zarflı, bölümlenmemiş, üst ve alt solunum yollarına affinitesi olan negatif sarmallı bir RNA virüsüdür. Hastalığın klinik seyri olarak buzağılarda rinitis, laringofarenjit, trakeobronşit ve hastalığın ilerleyen aşamalarında akciğerlerde hırıltılı bir şekilde bronşit, taşipnö ve öksürük görülebilmektedir. Ayrıca buzağılarda ateş, anoreksi ve depresyon hali de bulunmaktadır [42]. Baker ve ark., [43] BRSV enfeksiyonu bulunan sığırlarda hastalık ilerledikçe dispnönün şiddetinin arttığını, ağzı açık solunumun şekillendiğini ve geçici bir diyarenin oluşabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca akciğerlerde amfizemin varlığıyla oskültasyonda bronşial ve bronkoveziküler seslerin duyulabileceğini, hastalığın şiddetinin artması sonucu akciğer alveollerinde rupturun şekillenmesiyle omuz ve sırt bölgelerinde amfizemin oluşabileceğini ifade etmişlerdir. Sığırlar esas rezervuar olmasına rağmen koyunlarda bu virüsle enfekte olabilmektedir [44]. Sürü içerisindeki bulaşma genel olarak aerosol yolla olmaktadır [45]. Bunun yanısıra hayvanlar arasında direkt yayılım yeni hasta hayvanların sürüye girişiyle oluşmaktadır. BRSV için büyük risk faktörleri çok amaçlı çiftlik işletmeleri ve çiftlikte dolaşan insanların etkeni taşınmaları olarak sıralanabilir [46].

Mannheimia haemolytica ve Pasteurella multocida

Pasteurella ailesinin iki üyesi olan *Mannheimia haemolytica* ve *Pasteurella multocida* sığırlarda solunum sistemi hastalıklarının önemli bakteriyel etkenlerindedir [47]. *Mannheimia haemolytica* ve *Pasteurella multocida* sığırların nazofrangeal

bölgesinde bulunan ve hastalık oluşturmeyen bakteri tipleridir. Ancak stres ve viral enfeksiyon gibi hastalık durumlarından sonra bu etkenler üst solunum yollarında çoğalmaya başlarlar ve akciğerlerde kolonize olmak için göç ederler. Akut fibrinöz pleuropnömoni *Mannheimia haemolytica* tarafından sebep olunan pnömoni tipidir. Suppuratif pnömoni ise daha çok *Pasteurella multocida* ile ilişkilendirilmektedir [48]. Wilson ve ark., [49] *Pasteurella multocida* ile enfekte sığırlarda ateş, ödem, solunum güçlüğü, septik şok ve yaygın hemorajiler şekillenebileceğini ve ayrıca enfeksiyon belirtilerinin görülmesiyle ölümün perakut ve mortalite oranının yaklaşık olarak % 100' e kadar ulaşabileceğini belirtmişlerdir.

Histophilus somni

Histophilus somni gram negatif, üremesi zor olan pleomorfik basil veya kokobasil olan Pasteurella ailesine ait bir bakteri türüdür [50]. Sığırlarda *Histophilus somni* ile direkt veya diğer fırsatçı virüs ya da bakterilerin varlığıyla enfeksiyon gelişebilmektedir. Kalabalık ahırlarda bakılan sığırlarda, kötü havalandırmaya sahip ahırlarda bakılan ve kötü bakım besleme yapılan sığırlarda hastalığa eğilim artmaktadır [51]. *Histophilus somni* BRDC' ye ilaveten sığırlarda infertilite, septisemi, abort, myokarditis, artritis, menigoensefalitise ayrıca koyunlarda, bizon ve Amerika yaban koyunlarında solunum hastalıklarına neden olabilmektedir [52,53]. Confer ve ark., [54] sığırlarda miyokarditis ve tromboembolik menigoensefalitis sebebiyle ani ölümlerin şekillenebileceğini belirtmişlerdir. *Histophilus somni* ile hastalığın virülens faktörleri lipooligosakkarit, immunglobulin bağlayıcı protein, dış membran proteinleri ve ekzopolisakkaritlerdir. Bu etkenle histamin üretimi de aynı zamanda hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır [55].

Mycoplasma bovis

Mycoplasma bovis sığırlarda birçok hastalığa neden olarak ekonomik kayıplara sebep olan bakteriyel bir ajandır. *Mycoplasma bovis* ile poliartirit sendrom ve kronik pnömoni şekillenmesinden dolayı BRDC ile ilişkilidir [56]. Mikoplazma türlerinin hücre duvarı bulunmaz ve ayrıca yüzey antijenleri gibi özelliklere sahip olan çok çeşitli sitoplazmik membran proteinlerine sahiptirler [57]. Mastitisli sütçü sığırlarda diğer mikoplazma türleri etkilenmiş hayvanların sütünden izole edilmesine rağmen muhtemelen en önemli etken *Mycoplasma bovis*' tir [58]. *Mycoplasma bovis* pnömonisi genellikle hafiftir ve tedavi edilemeyecek kadar ilerleyene kadar hastalığın tanısı zor olabilmektedir. Buzağılarda otitis media sonucu kafa sallama, pnömoni ve arasısına da meningitis bulguları *Mycoplasma bovis* enfeksiyonunun erken tanısall belirlenir [59]. Kanda ve ark., [60] ile Alberti ve ark., [61] *Mycoplasma bovis*' in sığırlarda enfeksiyöz keratokonjunktivitise, suppuratif otitis mediaya, meningitise, dekubit bölgesinde abse oluşumlarına, endokarditise ve reproduktif hastalıklara neden

olabileceğini belirtmişlerdir. Gondaira ve ark., [62] *Mycoplasma bovis*' in T lenfosit tükenmesine neden olduğu için immunsupresif bir etkisinin olduğunu ifade etmişlerdir. Benzer bir şekilde Sajiki ve ark., [63] *Mycoplasma bovis*' in yardımcı T lenfosit fonksiyonlarını suprese ettiğini ve lenfositlerde apoptozise neden olduğunu belirtmişlerdir.

Dünya' da ve Türkiye' deki Prevalans Çalışmaları

Studer ve ark., [64] 764 adet İsviçre esmeri buzağı üzerinde yaptıkları bir çalışmada BRDC ile ilişkili olan viral etkenlerin prevalansını araştırmışlardır. Bu çalışmaya göre BRSV' yi % 2.1, IP-3' ü % 3.3, sığır coronavirüsü % 53.5, influenza D virüsü % 4.1, influenza C virüsü ise % 0 oranında belirlemişlerdir. Paller ve ark., [65] solunum sistemi hastalığına sahip sığırlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada nazal svap örneklerinden alınan numunelerde *Pasteurella multocida*' nın % 58.65, *Mannheimia haemolytica*' nin % 15.04, *Mycoplasma bovis* ve *Histophilus somni*' nin % 9.77 oranında bulunduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada BRSV' nin % 40.60, sığır coronavirüsünün % 12.03, PI-3' ün % 3.01, BVDV' nin ise % 1.50 oranında bulunduğunu belirlemişlerdir. Vallejo tarafından 1093 adet sığırdaki BVDV' nin prevalansının araştırıldığı bir çalışmada ise BVDV tip1b' nin % 70.2 oranında, BVDV tip1a' nın % 4.4, BVDV tip2a' nın ise % 17.8 oranında belirlendiğini ifade etmişlerdir [66]. Türkiyede Aslan ve ark., [67] tarafından 656 adet sığır üzerinde yapılan bir çalışmada ise BVDV, BHV-1 ve BHV-4 oranını sırasıyla % 70.89, % 41.3 ve % 28.78 olarak belirlemişlerdir. Gür Repeat Breeder sendromlu 139 adet sığır üzerinde yaptığı bir çalışmada BVD ve IBR düzeylerinin oranının sırasıyla % 58.2 ve % 7.2 olduğunu bildirmiştir [68].

Patogenez

Sığırların solunum sistemi hastalığı ile en yaygın ilişkide olan mikoplazmalar ve *Mannheimia haemolytica* gibi bakteriyel ajanların çoğu hastalık oluşturmaksızın sığırların nazofarengeal mukozasında bulunmaktadır [69]. Sağlıklı sığırlarda üst solunum yollarının kommensal mikroflorası ile patolojik özellikte olan bakteriler arasında çok hassas bir denge vardır. Buradaki immün sistemin ana unsurunu oluşturan mukus ve siliar epitelial hareketlerin görevi akciğer dokusuna patojen etkenlerin geçişini engellemektedir. BRDC hastalığının predispozisyon oluşturan etkenlerinin vasıtasıyla üst solunum yollarındaki bu koruyucu unsurların yapısı bozulmakta ve bu patojen etkenler alt solunum sistemine yerleşerek enfeksiyonu başlatabilmektedir [70].

Klinik Bulgular

Hastalığın klinik semptomları olayın akut veya kronik olmasına göre farklılık göstermektedir. BRDC' nin akut formunda kaba bir kıl örtüsü, mukoid veya mukopurulent okülönazal bir akıntı, taşipne görülebilmektedir. Üstelik bu formda sürekli bir öksürük semptomları oluşabilmektedir ve öksürüğün karakteri kuru, sert ve

bazende yaş öksürük tarzında şekillenebilmektedir. Akciğerlerin oskültasyonunda sertleşmiş sesler duyulabilir. Kronik formda ise bulgular belirsizdir. Buzağuların çevreye karşı ilgileri ve iştahları iyi olmasına rağmen hafif bir mukoid veya mukopurulent okülönazal akıntıya sahip olabilirler. Buzağuların vücut ısıları normal veya hafif derecede artış gösterebilir. Ayrıca ani şekilde başlayan sert bir öksürüğe de sahip olabilirler [71].

Tanı

Klinik tanı

Sığır solunum sistemi hastalığı kompleksinin tanısı çeşitli yöntemlerle yapılmaktadır. Klasik metod dışı bakı ve klinik skorlama yöntemiyle yapılmaktadır. Perino ve Apley tarafından geliştirilmiş bu yöntemde BRDC skorlaması halsizlik görünümü olmaksızın depresyonlu bir durum skor-1 olarak, yürüyüş önemli bir şekilde bozulmaksızın ılımlı bir halsizlik skor-2, belirli bir yürüyüş bozukluğu ve yoğun depresyon durumu için skor-3, ayağa kalkamama ve agoni hali ise skor-4 olarak sınıflandırılmıştır [72].

Hematolojik ve biyokimyasal bulgular

Önemli hematolojik bulgular lökositozis, nötrofili, fibrinojen ve akut faz protein konsantrasyonunda artış olarak görülmektedir [73]. BRDC ile ilgili biyokimyasal bulgular olarak ise fosfor, magnezyum, potasyum, demir, alkalin fosfatase seviyesinde düşme belirlenirken, bilirubin ve aspartat amino transferaz seviyelerinde artış şekillendiği belirlenmiştir [74].

Serolojik tanı

Bovine viral diyare virüs, BHV-1, PI-3, BRSV gibi bazı virüs türlerinin antijenleri ELISA metodu ya da izolasyon testleri kullanılarak tanımlanabilmektedir [75]. Ayrıca virüs nötralizasyon testi, immünohistokimya, kompleman fiksasyon testi, aglutinasyon testi, çoklu PCR testleri gibi testler de BRDC' yi belirlemek için kullanılmaktadır [76].

Tanısal görüntüleme

Radyografi ve ultrasonografi gibi tanısal görüntüleme prosedürleri sığır hekimliğinde çokça kullanılmaktadır. Her iki tanısal araçta pnömoninin antemortem tanısı için gerekli olan noninvaziv yöntemlerdir [77]. Sığırlarda akciğer hastalıklarının tanısında radyografinin kullanımı ekipman maliyeti, hayvanı zaptırap altına almak için anestezi madde kullanımı, radyasyona maruz kalma gibi durumlardan dolayı çok pratik bir işlem değildir. Günümüzde akciğer hastalıklarının tanısında ultrasonun kullanımı yaygınlaşmaktadır [78].

Flöck çeşitli akciğer hastalığına sahip olan sığırlarda yaptığı ultrason çalışmasında pulmoner ödemli hayvanlarda ultrason bulgusu olarak ekojenik karakterde çok sayıda yıldızlı kuyruk artefaktı alanlar olduğunu belirtmiştir. Yine aynı çalışmada bronkopnömonili bir sığırın torasik ultrasonunda akciğer yüzey alanında küçük bir hipoeoik karakterde bir bölge ve bu bölgenin distalinde de yine yıldızlı kuyruk artefaktının görüldüğünü ifade etmişlerdir.

Akciğer konsolidasyonunu belli bir alana yayılım gösteren hiperekoik tarzda bir ekojenite ve bu yapıyı karaciğer paransimine benzer bir alan olarak tanımlamışlardır. Pleural effüzyona sahip bir sığırın akciğer ultrasonunda pleural yüzeyde düzensizlik ve göğüs duvarı ile pleural boşluk arasında hipoekoik ekojeniteye sahip serbest sıvı varlığını belirlemişlerdir [79].

Nekropsi Bulguları

Akut pnömoni durumunda üç farklı patolojik değişiklik şekillenmektedir. Birinci şekilde pulmoner doku konsolidasyonu akciğerin kranial loblarında fark edilir ve bu dokular koyu kırmızı, gevrek kıvamda ve nekrozisin şekillenmesiyle kendini göstermektedir. İkinci şekilde ise akciğerlerde belirgin bir konsolidasyon biçiminde yoğun kırmızı/gri hepatizasyon görünümü, nekroz ve irinli bir içerik şekillenmektedir. Üçüncü şekilde interstisyel amfizem, pulmoner ödem, alveolar epitelyal hiperplazi ve hiyalin membran şekillenmesiyle karakterize konjesyon şekillenmektedir [80].

Aşılama

Sığır solunum sistemi hastalığı kompleksine karşı modifiye canlı ve inaktif ölü aşılar kullanılmaktadır [81]. Stilwell ve ark., [82] yaptıkları bir çalışmada BRDC' ye karşı MLV ve inaktif şuşları içeren bir aşının (Risposal 4®, Pfizer, Belçika) kullanımıyla morbidite oranının % 75 oranında düştüğünü belirtmişlerdir. Wildman ve ark., [83] tip 1 ve tip-2 BVDV, IBR virüs içeren MLV aşlarıyla kombine olarak *Mannheimia haemolytica* ve *Pasteurella multocida* toksoidlerinin birlikte kullanılmasıyla ve bu aşı kombinasyonunun erken bir şekilde uygulanmasıyla (transport öncesi ve buzağuların süttten kesim dönemi öncesi) aşının etkinliğinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Süttten kesim zamanında besi danalarının sadece MLV aşlarıyla ya da MLV aşlarıyla birlikte *Mannheimia haemolytica* ve *Pasteurella multocida*'nın bakterin/toksoid aşlarıyla birlikte kullanılmasının inaktif aşılarla kıyasla BRDC' ye bağlı morbidite ve mortalite oranını daha yüksek bir oranda düşürdüğü rapor edilmiştir [84].

Tedavi

Antibiyotik tedavisi ağzı açık solunum, laktatemi ve siyanoz durumu şekillenmeden önce başlatılmalıdır. En çok kullanılan antibiyotikler arasında uzun etkili olan tekrasiklinler (oksitetrasiklin 20 mg/kg, canlı ağırlık (CA), i.m.), makrolidler (tulatromisin 2,5 mg/kg, CA, s.c.), florokinolonlar (enrofloksasin 7,5 mg/kg, CA, s.c.) yer almaktadır. Nebulize olarak 1 mg/kg dozda seftiour kullanımını buzağularda solunum sistemi hastalığının tedavisinde etkilidir. Steroid türevi ilaçlardan betametazon (2-10 mg/hayvan başına), deksametazon (2-5 mg/hayvan başına), prednizolon (hayvan başına 20 mg' a kadar), kortizon (hayvan başına 500 mg' a kadar), hidrokortizon (hayvan başına 300 mg' a kadar), flumetazon (0.5 mg/hayvan başına) ve trimsinolon (hayvan başına 5 mg' a kadar) kullanılabilir. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlardan flunixin meglumin (2,5 mg/kg CA), karprofen (1,4 mg/kg CA, i.v., s.c.), ketoprofen (3 mg/kg CA, i.v., i.m.), meloksikam (0,5 mg/kg CA, s.c., i.v.), tolfenamik asit (2 mg/kg CA, i.m.) ve metamizol sodyum (10-50 mg/kg CA, i.m., i.v.) kullanılmaktadır. Ekspektoran olarak sığırlarda bromheksidin kullanılmaktadır. BRDC' de bronkodilatör olarak en sıklıkla atropin sülfat (0,06 mg/kg, s.c.) ve teofilin (1-10 mg/kg yavaş bir şekilde i.v./s.c. yolla) kullanılmaktadır. Pulmoner ödem varlığında ise en sık kullanılan diüretik olan furosemid 1 mg/kg CA dozunda i.v. yolla kullanılmaktadır [71].

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlardan flunixin meglumin (2,5 mg/kg CA), karprofen (1,4 mg/kg CA, i.v., s.c.), ketoprofen (3 mg/kg CA, i.v., i.m.), meloksikam (0,5 mg/kg CA, s.c., i.v.), tolfenamik asit (2 mg/kg CA, i.m.) ve metamizol sodyum (10-50 mg/kg CA, i.m., i.v.) kullanılmaktadır. Ekspektoran olarak sığırlarda bromheksidin kullanılmaktadır. BRDC' de bronkodilatör olarak en sıklıkla atropin sülfat (0,06 mg/kg, s.c.) ve teofilin (1-10 mg/kg yavaş bir şekilde i.v./s.c. yolla) kullanılmaktadır. Pulmoner ödem varlığında ise en sık kullanılan diüretik olan furosemid 1 mg/kg CA dozunda i.v. yolla kullanılmaktadır [71].

Korunma

Sığırlarda solunum sistemi hastalığının kontrolünde iyi besleme, aşılama ve stres faktörlerini azaltma, biyogüvenlik kurallarına uyma ve yeterli hava sirkülasyonunun sağlanması önemli etmenlerdir [85]. BRDC' yi önlemek için şu anki mevcut aşuların teknolojilerinde yeni gelişmeler sürmektedir [86]. Sığırların tek bir işletmeden satın alınması ve kuruya ayrıldığı zamanın bilinmesi patojenlere maruz kalmayı en aza indirmede ve bağışıklık sisteminin sürdürülmesinde önemlidir. Sığır yetiştiriciliğinin doğru bir şekilde yönetimi stres durumlarını azaltmak, bakteriyel ve viral hastalıklara karşı bağışıklığın sürdürülmesi açısından önemlidir [1].

SONUÇ

Sığırlarda solunum sistemi hastalıkları büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır. BRDC hastalığının etiolojisinde birçok faktör etkili olduğundan sığırlarda solunum sistemi hastalığının kontrolü ve tedavisi zorlaşmaktadır. Bu yüzden tedavi ve aşılama kadar stres koşullarını en aza indirmek için hastalığın etiolojisinde rol oynayan çevresel faktörler ve özellikle buzağuların barınma ve beslenme şartlarının da düzenlenmesi hastalığın önlenmesinde büyük bir öneme sahiptir.

KAYNAKÇA

- [1] Edwards T.A. Control methods for bovine respiratory disease for feedlot cattle, Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 26 273-284, 2010.
- [2] Guterbock W.M. The impact of BRD: The current dairy experience, Animal Health Research Reviews, 15 130134, 2014.
- [3] Wikse S.E. Feedlot cattle pneumonia, Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 1 289-310, 1985.
- [4] Adams E.A., Buczinski S. Short communication: Ultrasonographic assessment of lung consolidation postweaning and survival to the first lactation in dairy heifers, Journal of Dairy Science, 99 1465-1470, 2016.
- [5] McGill J.L., Sacco R.E. The immunology of bovine respiratory disease: Recent advancements, Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 36 333348, 2020.

- [6] Mosier D. Review of BRD pathogenesis: The old and the new, *Animal Health Research Reviews*, 15 166-168, 2014.
- [7] Ackermann M.R., Derscheid R., Roth J.A. Innate immunology of bovine respiratory disease, *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 26 215228, 2010.
- [8] Coumou D., Rahmstorf S.A decade of weather extremes, *Nature Climate Change*, 2 491-496, 2012.
- [9] Grissett G.P., White B.J., Larson R.L. Structured literature review of responses of cattle to viral and bacterial pathogens causing bovine respiratory disease complex, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29 770-780, 2015.
- [10] Panciera R.J., Confer A.W. Pathogenesis and pathology of bovine pneumonia, *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 26 191-214, 2010.
- [11] Jones C., Chowdhury S.A review of the biology of bovine herpesvirus type 1 (BHV-1), its role as a cofactor in the bovine respiratory disease complex and development of improved vaccines, *Animal Health Research Reviews*, 8 187-205, 2007.
- [12] Bryant T.C., Rogers K.C., Stone N.D., Miles D.G. Effect of viral respiratory vaccine treatment on performance, health and carcass traits of auction-origin feeder steers, *The Bovine Practitioner*, 42 98-103, 2008.
- [13] Raaperi K., Orro T., Viltrop A. Epidemiology and control of bovine herpesvirus 1 infection in Europe, *The Veterinary Journal*, 201 249-256, 2014.
- [14] Nettleton P., Russell G. Update on infectious bovine rhinotracheitis, *In Pract*, 39 255-272, 2017.
- [15] Zajac M.P.D.M., Ladelfa M.F., Kotsias F., Muylkens B., Thiry J., Thiry E., Romera S.A. Biology of bovine herpesvirus 5, *The Veterinary Journal*, 184 138-145, 2010.
- [16] Gratzek J.B., Peter C.P., Ramsey F.K. Isolation and characterization of a strain of infectious bovine rhinotracheitis virus associated with enteritis in cattle: Isolation, serologic characterization, and induction of the experimental disease, *American Journal Veterinary Research*, 27 1567-1572, 1966.
- [17] Nandi S., Kumar M., Manohar M., Chauhan R.S. Bovine herpes virus infections in cattle, *Animal Health Research Reviews*, 10 85-98, 2009.
- [18] Smith D.B., Meyers G., Bukh J., Gould E.A., Monath T., Scott Muerhoff A., Pletnev A., Rico-Hesse R., Stapleton J.T., Simmonds P., Becher P. Proposed revision to the taxonomy of the genus pestivirus, family flaviviridae, *The Journal of General Virology*, 98 2106-2112, 2017.
- [19] Mishra N., Rajukumar K., Pateriya A., Kumar M., Dubey P., Behera S.P., Verma A., Bhardwaj P., Kulkarni D.D., Vijaykrishna D., Reddy N.D. Identification and molecular characterization of novel and divergent Hobilike pestiviruses from naturally infected cattle in India, *Veterinary Microbiology*, 174 239-246, 2014.
- [20] Yesilbag K., Alpaz G., Becher P. Variability and global distribution of subgenotypes of bovine viral diarrhoea virus, *Viruses*, 9:6 128, 2017.
- [21] Ammari M., McCarthy F.M., Nanduri B., Pinchuk L.M. Analysis of bovine viral diarrhoea viruses-infected monocytes: Identification of cytopathic and noncytopathic biotype differences, *BMC Bioinformatics*, 11:6 1-13, 2010.
- [22] Richter V., Lebl K., Baumgartner W., Obritzhauser W., Kasbohrer A., Piniör B. A systematic worldwide review of the direct monetary losses in cattle due to bovine viral diarrhoea virus infection, *The Veterinary Journal*, 220 8087, 2017.
- [23] Lanyon S.R., Hill F.I., Reichel M.P., Brownlie J. Bovine viral diarrhoea: Pathogenesis and diagnosis, *The Veterinary Journal*, 199 201-209, 2014.
- [24] Givens M.D., Marley M.S., Jones C.A., Ensley D.T., Galik P.K., Zhang Y., Riddell K.P., Joiner K.S., Brodersen B.W., Rodning S.P. Protective effects against abortion and fetal infection following exposure to bovine viral diarrhoea virus and bovine herpesvirus 1 during pregnancy in beef heifers that received two doses of a multivalent modified-live virus vaccine prior to breeding, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241 484-495, 2012.
- [25] Falkenberg S.M., Bauermann F.V., Ridpath J.F. Characterization of thymus-associated lymphoid depletion in bovine calves acutely or persistently infected with bovine viral diarrhoea virus 1, bovine viral diarrhoea virus 2 or Hobi-like pestivirus, *Archives of Virology*, 162 3473-3480, 2017.
- [26] Duffell S.J., Harkness J.W. Bovine virus diarrhoea mucosal disease infection in cattle, *The Veterinary Record*, 117 240-245, 1985.
- [27] Sprecher D.J., Baker J.C., Holland R.E., Yamini B. An outbreak of fetal and neonatal losses associated with the diagnosis of bovine viral diarrhoea virus, *Theriogenology*, 36 597-606, 1991.
- [28] Kahrs R.F. Viral diseases of cattle, Ames, Iowa State University Press, 1981.
- [29] Baker J.C. The clinical manifestations of bovine viral diarrhoea infection, *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 11 425-445, 1995.
- [30] Taghipour B.T., Khodakaram T.A., Mousakhani F., Nekouie J.O.A. Occurrence of congenital tremor in holstein calves due to infection with BVDV in two industrial dairies from Tehran and Kerman Provinces (case report), *Scientific-Research Iranian Veterinary Journal*, 7 92-96, 2011.
- [31] Peterhans E., Jungi T.W., Schweizer M. BVDV and innate immunity, *Biologicals*, 31 107-112, 2003.
- [32] Scharnbock B., Roch F.F., Richter V., Funke C., Firth C. L., Obritzhauser W., Baumgartner W., Kasbohrer A., Piniör B. A meta-analysis of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) prevalences in the global cattle population, *Scientific Reports*, 8:1 1-15, 2018.
- [33] Chase C.C., Thakur N., Darweesh M.F., Morarie-Kane S.E., Rajput M.K. Immune response to bovine viral diarrhoea virus-looking at newly defined targets, *Animal Health Research Reviews*, 16 4-14, 2015.
- [34] Leal E., Liu C., Zhao Z., Deng Y., Villanova F., Liang L., Li J., Cui S. Isolation of a divergent strain of bovine parainfluenza virus type 3 (BPiV3) infecting cattle in China, *Viruses*, 11:6 489, 2019.
- [35] Ellis J.A. Bovine parainfluenza-3 virus, *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26 575-593, 2010.
- [36] Sobhy N.M., Mor S.K., Bastawecy I.M., Fakhry H.M., Youssef C.R.B., Goyal S.M. Surveillance, isolation and complete genome sequence of bovine parainfluenza virus type 3 in Egyptian cattle, *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 5 8-13, 2017.
- [37] Irsik M., Langemeier M., Schroeder T., Spire M., Roder J.D. Estimating the effects of animal health on the performance of feedlot cattle, *The Bovine Practitioner*, 40 65-74, 2006.
- [38] Maidana S.S., Lomonaco P.M., Combessies G., Craig M.I., Diodati J., Rodriguez D., Parreno V., Zabal O., Konrad J.L., Crudelli G., Mauroy A., Thiry E., Romera S.A. Isolation and characterization of bovine parainfluenza virus type 3 from water buffaloes (*Bubalus bubalis*) in Argentina, *BMC Veterinary Research*, 8:1 83, 2012.
- [39] Neill J.D., Ridpath J.F., Valayudhan B.T. Identification and genome characterization of genotype B and genotype C bovine parainfluenza type 3 viruses isolated in the United States, *BMC Veterinary Research*, 11 112, 2015.

- [40] Newcomer B.W., Neill J.D., Galik P.K., Riddell K.P., Zhang Y., Passler T., Velayudhan B.T., Walz P.H. Serologic survey for antibodies against three genotypes of bovine parainfluenza 3 virus in unvaccinated ungulates in Alabama, *American Journal of Veterinary Research*, 78 239-243, 2017.
- [41] Jim K. Impact of bovine respiratory disease (BRD) from the perspective of the canadian beef producer, *Animal Health Research Reviews*, 10 109-110, 2009.
- [42] Lebedev M., McEligot H.A., Mutua V.N., Walsh P., Carvallo Chaigneau F.R., Gershwin L.J. Analysis of lung transcriptome in calves infected with bovine respiratory syncytial virus and treated with antiviral and/or cyclooxygenase inhibitor, *PLoS One*, 16 e0246695, 2021.
- [43] Baker J.C., Ellis J.A., Clark E.G. Bovine respiratory syncytial virus, *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 13 425-454, 1997.
- [44] Masot A.J., Kelling C.L., Lopez O., Sur J.H., Redondo E. In situ hybridization detection of bovine respiratory syncytial virus in the lung of experimentally infected lambs, *Veterinary Pathology*, 37 618-625, 2000.
- [45] Ohlson A., Emanuelson U., Traven M., Alenius S. The relationship between antibody status to bovine corona virus and bovine respiratory syncytial virus and disease incidence, reproduction and herd characteristics in dairy herds, *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52:1 1-7, 2010.
- [46] Saa L.R., Perea A., Jara D.V., Arenas A.J., GarciaBocanegra I., Borge C., Carbonero A. Prevalence of and risk factors for bovine respiratory syncytial virus (BRSV) infection in non-vaccinated dairy and dual-purpose cattle herds in Ecuador, *Tropical Animal Health and Production*, 44 1423-1427, 2012.
- [47] Beker M., Rose S., Lykkebo C.A., Douthwaite S. Integrative and conjugative elements (ICEs) in Pasteurellaceae species and their detection by multiplex PCR, *Frontiers In Microbiology*, 9 1329, 2018.
- [48] Welsh R.D., Dye L.B., Payton M.E., Confer A.W. Isolation and antimicrobial susceptibilities of bacterial pathogens from bovine pneumonia: 1994-2002, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 16 426-431, 2004.
- [49] Wilson B. A., Ho M. *Pasteurella multocida*: From zoonosis to cellular microbiology, *Clinical Microbiology Reviews*, 26 631-655, 2013.
- [50] Angen Ø., Ahrens P., Kuhnert P., Christensen H., Mutters R. Proposal of *Histophilus somni* gen. Nov., sp. Nov. For the three species incertae sedis '*Haemophilus somnus*', '*Haemophilus agni*' and '*Histophilus ovis*'. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 53 1449-1456, 2003.
- [51] Gagea M.I., Bateman K.G., van Dreumel T., McEwen B.J., Carman S., Archambault M., Shanahan R.A., Caswell J.L. Diseases and pathogens associated with mortality in ontario beef feedlots, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18 18-28, 2006.
- [52] Ward A.C.S., Weiser G.C., Anderson B.C., Cummings P.J., Arnold K.F., Corbeil L.B. *Haemophilus somni* (*Histophilus somni*) in bighorn sheep, *Canadian Journal of Veterinary Research*, 70 34-42, 2006.
- [53] Dyer N.W. *Haemophilus somni* bronchopneumonia in American bison (*Bison bison*), *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 13 419-421, 2001.
- [54] Confer A.W. Update on bacterial pathogenesis in BRD, *Animal Health Research Reviews*, 10 145-148, 2009.
- [55] Corbeil L.B. *Histophilus somni* host-parasite relationships, *Animal Health Research Reviews*, 8 151-160, 2007.
- [56] Nicholas R.A., Ayling R.D. *Mycoplasma bovis*: Disease, diagnosis, and control. *Research in Veterinary Science*, 74 105-112, 2003.
- [57] Maunsell F.P., Chase C. *Mycoplasma bovis*: Interactions with the immune system and failure to generate an effective immune response, *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 35 471-483, 2019.
- [58] Lysnyansky I., Freed M., Rosales R.S., Mikula I., Khateb N., Gerchman I., van Straten M., Levisohn S. An overview of *Mycoplasma bovis* mastitis in Israel (2004-2014), *The Veterinary Journal*, 207 180-183, 2016.
- [59] Maunsell F.P., Donovan G.A. *Mycoplasma bovis* infections in young calves, *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25 139-177, 2009.
- [60] Kanda T., Tanaka S., Suwanruengsri M., Sukmawinata E., Uemura R., Yamaguchi R., Sueyoshi M. Bovine endocarditis associated with *Mycoplasma bovis*, *Journal of Comparative Pathology*, 171 53-58, 2019.
- [61] Alberti A., Addis M.F., Chessa B., Cubeddu T., Profiti M., Rosati S., Ruiu A., Pittau M. Molecular and antigenic characterization of a *Mycoplasma bovis* strain causing an outbreak of infectious keratoconjunctivitis, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18 41-51, 2006.
- [62] Gondaira S., Nishi K., Tanaka T., Yamamoto T., Nebu T., Watanabe R., Konnai S., Hayashi T., Kiku Y., Okamoto M., Matsuda K., Koiwa M., Iwano H., Nagahata H., Higuchi H. Immunosuppression in cows following intramammary infusion of *Mycoplasma bovis*, *Infection and Immunity*, 88 e00521-19, 2020.
- [63] Sajiki Y., Konnai S., Goto S., Okagawa T., Ohira K., Shimakura H., Maekawa N., Gondaira S., Higuchi H., Tajima M., Hirano Y., Kohara J., Murata S., Ohashi K. The suppression of Th1 response by inducing TGF- β 1 from regulatory T cells in bovine mycoplasmosis, *Frontiers In Veterinary Science*, 7 609443, 2020.
- [64] Studer E., Schonecker L., Meylan M., Stucki D., Dijkman R., Holwerda M., Glaus A., Becker J. Prevalence of BRD-related viral pathogens in the upper respiratory tract of swiss veal calves, *Animals*, 11 1940, 2021.
- [65] Paller T., Hostnik P., Pogacnik M., Toplak I. The prevalence of ten pathogens detected by a real-time PCR method in nasal swab samples collected from live cattle with respiratory disease. *Slovenian Veterinary Research*, 54 101-107, 2017.
- [66] Vallejo J. Prevalence of bovine viral diarrhoea virus subspecies among persistently infected positive samples submitted to a diagnostic laboratory from cattle in the United States, *The Degree of Doctor of Pathobiology*, Kansas State University, 2020.
- [67] Aslan M.E., Azkur A.K., Gazyagci S. Epidemiology and genetic characterization of BVDV, BHV-1, BHV-4, BHV-5 and *Brucella* spp. infections in cattle in Turkey, *Journal of Veterinary Medical Science*, 77 1371-1377, 2015.
- [68] Gur S. Prevalence of bovine viral diarrhoea, bovine herpesvirus type 1 and 4 infections in repeat breeding cows in western Turkey, *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 48 228-233, 2011.
- [69] McMullen C., Alexander T.W., Leguillette R., Workentine M., Timsit E. Topography of the respiratory tract bacterial microbiota in cattle, *Microbiome*, 8 91, 2020.
- [70] Bell R.L., Turkington H.L., Cosby S.L. The bacterial and viral agents of BRDC: Immune evasion and vaccine developments, *Vaccines*, 9 337, 2021.
- [71] Joshi V., Gupta V.K., Kumar O.R.V., Pruthivishree B.S., Dimri U., Alam S. Bovine respiratory disease- an updated review, *Journal of Immunology and Immunopathology*, 18 86-93, 2016.
- [72] Perino L.J., Apley M.D. Clinical trial design in feedlots, *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 14 343-365, 1998.

- [73] Richeson J.T., Pinedo P.J., Kegley E.B., Powell J.G., Gadberry M.S., Beck P.A., Falkenberg S.M. Association of hematologic variables and castration status at the time of arrival at a research facility with the risk of bovine respiratory disease in beef calves, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243 10351041, 2013.
- [74] Martin S.W., Lumsden J.H. The relationship of hematology and serum chemistry parameters to treatment for respiratory disease and weight gain in ontario feedlot calves, *Canadian Journal of Veterinary Research*, 51 499505, 1987.
- [75] Autio T., Pohjanvirta T., Holopainen R., Rikula U., Pentikainen J., Huovilainen A., Rusanen H., Soveri T., Sihvonon L., Pelkonen S. Etiology of respiratory disease in non-vaccinated, non-medicated calves in rearing herds, *Veterinary Microbiology*, 119 256-265, 2007.
- [76] Jamali H., Rezagholipour M., Fallah S., Dadrasnia A., Chelliah S., Velappan R.D., Wei K.S., Ismail S. Prevalence, characterization and antibiotic resistance of *Pasteurella multocida* isolated from bovine respiratory infection, *The Veterinary Journal*, 202 381-383, 2014.
- [77] Ollivett T.L., Buczinski S. On-farm use of ultrasonography for bovine respiratory disease, *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 32 19-35, 2016.
- [78] Braun U. Traumatic pericarditis in cattle: Clinical, radiographic and ultrasonographic findings, *The Veterinary Journal*, 182 176-186, 2009.
- [79] Flock M. Diagnostic ultrasonography in cattle with thoracic disease, *The Veterinary Journal*, 167 272-280, 2004.
- [80] Andrews A.H. Calf Respiratory Diseases. In: Andrews AH, Blowey RW, Boyd H, Eddy RG editors. *Bovine Medicine: Diseases and Husbandry of Cattle*, Edition 2, Oxford, Blackwell Science, s. 239-248, 2008.
- [81] Theurer M.E., Larson R.L., White B.J. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of commercially available vaccines against bovine herpesvirus, bovine viral diarrhea virus, bovine respiratory syncytial virus, and parainfluenza type 3 virus for mitigation of bovine respiratory disease complex in cattle, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246 126-142, 2015.
- [82] Stilwell G., Matos M., Carolino N., Lima M.S. Effect of a quadrivalent vaccine against respiratory virus on the incidence of respiratory disease in weaned beef calves, *Preventive Veterinary Medicine*, 85 151-157, 2008.
- [83] Wildman B.K., Perrett T., Abutarbush S.M., Guichon P.T., Pittman T.J., Booker C.W., Schunicht O.C., Fenton R.K., Jim G.K. A comparison of 2 vaccination programs in feedlot calves at ultra-high risk of developing undifferentiated fever/bovine respiratory disease, *The Canadian Veterinary Journal*, 49 463-472, 2008.
- [84] Chamorro M.F., Palomares R.A. Bovine respiratory disease vaccination against viral pathogens: Modified live versus inactivated antigen vaccines, intranasal versus parenteral, what is the evidence? *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 36 461-472, 2020.
- [85] Gorden P.J., Plummer P. Control, management, and prevention of bovine respiratory disease in dairy calves and cows, *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26 243-259, 2010.
- [86] Hilton W.M. BRD in 2014: Where have we been, where are we now, and where do we want to go? *Animal Health Research Reviews*, 15 120-122, 2014.