



Sibel ŞURAK^{1,a*}
Zeynep AKKUTAY-YOLDAR^{2,b}

¹Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Viroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID^a: 0009-0006-3763-4295

ORCID^b: 0000-0002-1178-5347

*Sorumlu Yazar: Sibel ŞURAK
E-Posta: sibelsurak@gmail.com

Geliş Tarihi: 26.03.2024

Kabul Tarihi: 24.07.2024

15 (1): 86-95, 2024

DOI: 10.38137/vftd.1457492

Makale atfı

Şurak, S. ve Akkutay-Yoldar, Z. (2024). Capripoxvirusların hayvan sağlığı üzerindeki etkileri ve güncel antiviral yaklaşımlar, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 15 (2), 86-95. DOI: 10.38137/vftd.1457492.

CAPRİPOXVİRUSLARIN HAYVAN SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ VE GÜNCEL ANTİVİRAL YAKLAŞIMLAR

ÖZET. *Poxviridae* ailesinde yer alan capripoxviruslar, lumpy skin disease (LSD) ve koyun-keçi çiçeği gibi önemli ekonomik kayıplara neden olan hastalıklara yol açar. Salgın kaynaklı kayıpların önüne geçebilmek için aşılama ve karantina gibi klasik profilaksi stratejileri uygulanmaktadır. Profilaksinin yanı sıra farklı yaklaşımlarla terapötik etki yaratabilecek antiviral tedaviler geliştirmek de önemli bir araştırma alanıdır. Antivirallerin yüzyıllardır insan ve hayvan sağlığı için kullanılmasına karşın; teknoloji ve bilimin gelişmesi ile, antiviral tedavilerde yeni ve inovatif yaklaşımlar ortaya çıkmaktadır. Nanoteknoloji, bitki bilimi gibi farklı disiplinlerden yararlanarak, capripoxviruslara karşı etkili antiviral ilaçlar geliştirmek için farklı materyallerin antiviral etkinlikleri denenmiştir ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Bu derlemede de capripoxvirusların ülkemiz ve dünyadaki önemi ve bu viruslara karşı denenmiş farklı materyallerin antiviral etkileri derlenmiştir. Capripoxviruslara karşı şu anda dünya çapında onaylı bir antiviral bulunmamasına rağmen, bu alandaki araştırmalar hızla ilerlemektedir. Nanoteknolojinin sunduğu imkanlar ve bitkisel kaynaklı antivirallerin potansiyeli, capripoxviruslara karşı etkili tedaviler geliştirmek için büyük umut vadetmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antiviral, capripoxvirus, koyun-keçi çiçeği, lumpy skin disease.

EFFECTS OF CAPRİPOXVIRUSES ON ANIMAL HEALTH AND CURRENT ANTİVİRAL APPROACHES

ABSTRACT. Capripoxviruses, belonging to the *Poxviridae* family, cause diseases that cause significant economic losses, such as lumpy skin disease (LSD) and sheep-goat pox. Classical prophylaxis strategies such as vaccination and quarantine are applied to prevent epidemic-related losses. In addition to prophylaxis, developing antiviral treatments that can create therapeutic effects with different approaches is also an important area of research. Although antivirals have been used for human and animal health for centuries; With the development of technology and science, new and innovative approaches are emerging in antiviral treatments. Using different disciplines such as nanotechnology and plant science, the antiviral activities of different materials have been tested to develop effective antiviral agents against capripoxviruses and positive results have been obtained. In this review, the importance of capripoxviruses in our country and the world and the antiviral effects of different materials tested against these viruses are compiled. Although there is currently no globally approved antiviral against capripoxviruses, research in this field is progressing rapidly. The opportunities offered by nanotechnology and the potential of plant-derived antivirals hold great promise for developing effective treatments against capripoxviruses.

Keywords: Antiviral, capripoxviruses, sheep-goat pox, lumpy skin disease.

GİRİŞ

Capripoxvirus genusu, *Poxviridae* ailesinin önemli üyelerinden biridir ve lumpy skin disease (LSD), koyun çiçeği (SP), keçi çiçeği (GP) hastalıklarına neden olan viral etkenleri içermektedir. Bu üç virus salgınlara ve ciddi ekonomik kayıplara neden olduğundan dikkate alınması gerekmektedir. Bu kayıplar, hayvan ölümleri, aşı maliyetleri ve hayvansal ürünlerin ticaretindeki kısıtlamalardan kaynaklanmaktadır (Abutarbush ve ark., 2015).

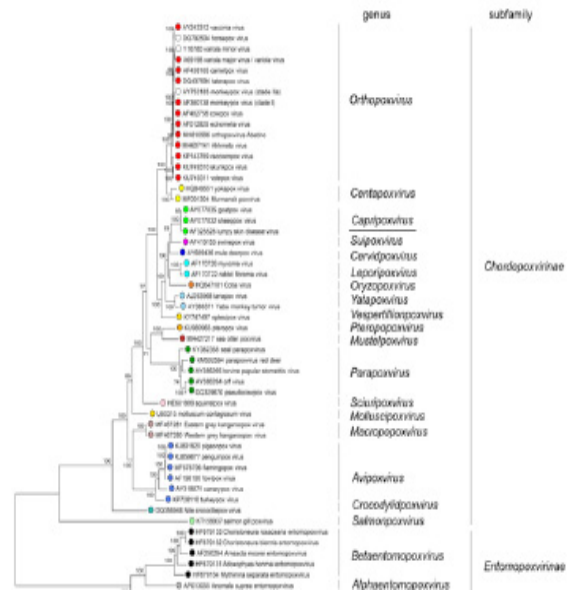
Capripoxviruslarının kontrolü ve eradikasyonu için çeşitli stratejiler uygulanmaktadır. Salgın başlamadan önce tespit yapılması, vektörle mücadele, hayvan hareketlerinin kontrolü ve aşılama bu stratejilerdendir. Viral etkenlerin belirli tedavileri olmamakla birlikte günümüzde gelişen ilaç endüstrisi ve teknolojinin getirdiği avantajlardan yararlanarak farklı tekniklerle antiviral stratejiler geliştirilmiştir. Haziran 1963'te onaylanan ilk antiviral olan idoxuridine'in keşfiyle antiviral geliştirilmesi ve etkinlikleri hakkındaki çalışmalar da hız kazanmıştır (De Clercq ve Li, 2016). Teknolojinin günden güne gelişimiyle sağlık alanında da yeni dönem stratejiler keşfedilmiş ve hala da çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Yüzyıllar öncesine dayanan bitkisel tedaviden günümüzde hala gelişmeye devam eden nanoteknolojiye kadar farklı alanlardan yararlanılarak hastalıkların tedavisi için umut vaat edici gelişmeler yaşanmıştır. Özellikle ekonomik değeri olan hayvanların hastalıklardan zarar görmesi ülkenin gelişimi için dezavantajdır. Bu derlemede ekonomik yönüyle önem arz eden büyük ve küçük ruminantların son derece ciddi kayıplara neden olan ve hala hali hazırda kullanılan veya onaylanan antiviral olmadığından olası antiviral çalışmalar incelenmiş ve derlenmiştir.

CAPRİPOXVİRUSLAR

Poxvirus ailesi, zarflı, tuğla şeklinde, 300x270x200nm boyutlarında bir DNA virusudur (Viralzone, 2023). Poxviruslar, sitoplazmada replike olan, DNA replikasyonu ve gen ekspresyonu için çeşitli proteinleri kodlarlar. Hairpin uçları, doğrusal ve çift sarmallı olan DNA genomunun iki ipliğini birbirine bağlayarak virus genomunun stabilitesine ve replikasyonuna katkıda bulunur. DNA sentezinde yer alan viral proteinler arasında 117 kDa'lık bir polimeraz, helikaz-primaz, urasil DNA glikosilaz, işleme faktörü, tek sarmallı DNA bağlayıcı

protein, protein kinaz ve DNA ligaz bulunmaktadır (Moss, 2013). Poxvirusların genom uzunluğu ise 130 ila 380 kbp arasında değişmektedir (Upton ve ark., 2003). Ekstraselüler zarflı virionun yüzeyinde, virusun hücre içine girişinde rol alan birkaç glikolize edilmiş ve glikolize edilmemiş protein içermektedir. Bu yapıların dış zarı çok sayıda protein barındırır ve bunlardan birkaçı immunojeniktir. Bir aşı virusu A4L homologu olan capripoxvirusun (CaPV) ORF 095 geni, enfeksiyonun daha sonraki bir aşamasında sentezlenen 39 kDa boyutunda yüksek oranda korunmuş immunodominant asidik çekirdek proteini olarak bilinmektedir. P32 proteini, tüm çiçek viruslarının intraselüler olgun virionunun yüzeyinde bulunan, bağışıklık açısından en baskın protein olan (~35kDa) vaccinia virus (VACV) H3L'nin bir homologudur ve antiviral çalışmalarında kullanılmıştır (Kushwaha ve ark., 2019).

Capripoxvirus genusu, lumpy skin disease virusu (LSDV), koyun çiçeği virusu (SPPV) ve keçi çiçeği virusu (GTPV) olmak üzere 3 virus türü içermekte bu viruslar Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (WOAH) tarafından ihbari mecburi hastalıklar olarak bildirilmiştir (McInnes ve ark., 2023 (ICTV); Ulusal Hastalık Kontrol Merkezi İrlanda, 2023).



Şekil 1. Poxviridae ailesi taksonomisi (ICTV, 2023).

LSDV, koyun çiçeği virusu ve keçi çiçeği virusu birbirleriyle antijenik olarak yakın olduklarından dolayı günümüzde kullanılan serolojik testlerle ayırt edilmesi mümkün değildir. Genetik olarak birbirine çok benzeyen bu 3 virustan, koyun çiçeği

virusunun Afrika suşu ve lumpy skin disease virus daha yakın ilişkilidir (Machlachlan ve Dubovi, 2010).

Capripoxvirusları dünyada önemli ekonomik kayıplara neden olan viruslar arasındadır. Hayvan ihracatı gibi hayvan hareketine neden olan faaliyetler ile virus bulaşı artmaktadır (Wolff ve ark., 2020). Virus, 4°C ve 20°C'de tutulan karkaslarda uzun süre canlılığını yitirmedikten sonra ihraç edilen ülkelerde potansiyel tehlikeye neden olmaktadır. Atılmış, pişmemiş et sakatatından bulaşma, hastalığın bulunmadığı her ülke için teorik bir risk oluşturmaktadır. Bu tür pişmemiş et materyalleri duyarlı geviş getiren hayvan popülasyonlarının otlatıldığı meraları kirletebilmektedir. Aynı durum işlenmemiş post ve deriler için de geçerlidir. Virus, kapsid tarafından korunarak bu materyaller üzerinde birkaç ay boyunca varlığını sürdürebilir. Post ve derinin yıkanarak temizlenmesi, hayvanların maruz kalabileceği bulaşıcı atıklar üretebilir (Tuppurainen, 2012).

LSDV, sığır ve mandaları etkileyen lumpy skin disease virusunun neden olduğu yıkıcı bir hastalıktır (Abdulqa ve ark., 2016). Virus ilk olarak 1929 yılında, sığır deri nodüllerinden Zambia'da izole edilmiştir. LSD, Türkiye'de ilk olarak 2013 yılında Kahramanmaraş'ta ortaya çıkmış, daha sonra Batman, Hakkâri, Malatya, Hatay, gibi birçok ilde hastalığın gözlemlendiği bildirilmiştir (WOAH, 2019).

30 Ocak- 09 Kasım 2023 tarihleri arasında Tayland 565 hayvanda hastalığın tespit edildiğini bildirmiştir. Güney Kore'de 10 Kasım 2023'te ve Endonezya'da 2023 yılı içerisinde 15 salgın bildirilmiştir. Koyun çiçeği ve keçi çiçeği ise Ekvator'un kuzeyindeki

Afrika'da, Orta Doğu'da ve Asya'da endemiktir; Avrupa'nın bazı bölgelerinde ise son zamanlarda salgınlar yaşanmıştır. 2010 ve 2015 yılları arasındaki salgın bildiren ülkeler arasında Bulgaristan, Çin Taipei, İsrail, Kazakistan, Kırgızistan, Moğolistan, Fas, Yunanistan ve Rusya bulunmakla beraber Yunanistan, İsrail ve Rusya'da tekrarlayan vakalar yaşanmıştır. Türkiye'de ise son salgın 2021'de mart ayında görülmüştür (EFSA, 2024).

Hastalık, kısa bir süre içerisinde salgın alanlarından birkaç yüz kilometre uzağa yayılabilme özelliğine sahiptir. LSD enfeksiyonunun 2013 yılında Türkiye'ye hangi kaynaktan bulaştığı kesin olarak tespit edilememiştir. Sığır kaçakçılığı, savaştan zarar gören komşu ülkelerden iki milyondan fazla mültecinin akınıyla birleştiğinde, bu durumun yerel saf sığır nüfusunu geniş ölçüde etkilediği tahmin edilmekle birlikte hastalığın ülkeye girişinin de bu yolla gerçekleştiği düşünülmektedir (Şefik ve Doğan, 2017). LSDV'nin uzun mesafeli yayılımı, enfekte hayvan transferi gibi gözükmese de eklem bacaklıların bulaşta rolü önemlidir. Sıcak ve nemli hava, vektör ve aktivite artışından sorumludur. Yağışlı yaz ve sonbahar mevsiminin gelişi ile alçak bataklık arazileri epidemiyolojik olarak bu hastalığın ortaya çıkması için ortamı daha uygun hale getirmektedir (Malatu ve Feyisa, 2018). Uçan eklembacaklıların spontan hareketleri, hastalığın kısa mesafelere yayılmasında önemli bir faktördür. Sivrisinekler ve dipteranlar gibi ısırıcı veya kan emen eklembacaklılar, uçuş yeteneklerinden dolayı virüsü uzak mesafelere taşıyabilmektedirler. Örneğin, yakalanan etiketli *Stomoxys calcitrans* cinsi sineklerin %5'ten azı, serbest bırakıldıkları yerden 5 km'den daha

Çizelge 1. Olgun virionun farklı yapılarında bulunan immunojenik proteinler ve bu proteinlerin potansiyel kullanımı (Kushwaha, 2019).

Virus Yapısı	Proteinler	Potansiyel Kullanımı
Kapsid Proteini	G7L	Tanısal antijen (Tek başına ya da diğer proteinlerle kombinasyon halinde)
Kapsid Proteini	A4L	ELISA için iyi bir aday (Tek başına ya da diğer proteinlerle kombinasyon halinde)
Kapsid Proteini	A12L	Tanısal antijen
İntraselüler olgun virion	A27L	Tanısal antijen (Tek başına ya da diğer proteinlerle kombinasyon halinde), anti-A27L serum/mAb üretimi
İntraselüler olgun virion	P32/H3L	ELISA için iyi bir aday
İntraselüler olgun virion	L1R	mAb üretimi, Tanısal antijen (Tek başına ya da diğer proteinlerle kombinasyon halinde)
Ekstraselüler olgun virion	A33R	ELISA için iyi bir aday
Ekstraselüler olgun virion	B5R	Tanısal antijen (Tek başına ya da diğer proteinlerle kombinasyon halinde)
Ekstraselüler olgun virion	F13L	Tanısal antijen (Tek başına ya da diğer proteinlerle kombinasyon halinde)

uzakta yeniden görülmüştür. Kan emen böceklerin çoğu, hava hareketlerinin desteği olmadan maksimum 100 metreye kadar uçabilmektedirler. Dolayısıyla rüzgarların yönü ve kuvveti, böceklerin daha uzun mesafelere uçuşu yoluyla virusun yayılmasında etkilidir. İsrail'deki LSD salgınlarının analizi sonucu salgınların nedeninin büyük olasılıkla virus taşıyan vektörlerin rüzgârla dağılmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (Klausner ve ark., 2017). Enfekte sığırların tükürük ve burun akıntısıyla kontamine olan yem ve suyun sağlıklı bireylerce alınmasıyla indirekt olarak da hastalık bulaşabilmektedir (Sprygin ve ark., 2019).



Şekil 2. Türkiye’de LSD’nin ilk görülme tarihleri (WOAH, 2014).

Limon ve arkadaşları Nijerya’nın Bauchi kentinde salgından etkilenen sürülerden 2017 ve 2018 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada lumpy skin disease ve koyun-keçi çiçeği salgınlarının ekonomik etkilerinin üstünde durmuşlardır. Çalışmada standart bir anket kullanılarak salgın sona erdiğinde çiftçilerden veri elde edilmiştir. Buna ek olarak, inekler klinik olarak hastalandığında süt üretimi %65, iyileştikten sonra ise %35 oranında azalmıştır. Canlı sığırlar sağlıklı olsaydı satacaklarından %47 daha ucuza, koyun ve keçileri ise sırasıyla %58 ve %57 daha ucuza satmışlardır. Koyun ve keçiler canlı ağırlıklarının ortalama %15’ini, sığırlar ise %10’unu kaybetmiştir (Limon ve ark., 2020).

Tüm bu ekonomik kayıplar göz önüne alındığında profilaksinin yanı sıra tedavi edici amaçlı antiviral çalışmaları da hızla yaygınlaşmaya başlamıştır.

Capripoxviruslara Karşı Antiviral Yaklaşımlar

Viral hastalıkların etkin kontrolüne yönelik aşılardan

geliştirilmesiyle birlikte yeni dönemde antiviral ilaçların kullanımı da artmaktadır. Antiviral ilaçların temel amacı konakçı sisteme verilen zararı indirgeyerek viral hastalıklarla mücadele etmektir (Bule ve ark., 2019).

Antiviral ilaçlar, hedef patojenleri yok etmek yerine, onların gelişimini ve çoğalmasını engelleyerek çalışır. Bu, antiviral ilaçların çalışma mekanizmasına işaret eder ve onların etki mekanizmasını tanımlar. Antiviral ilaç geliştirme süreci, hedef virusun yaşamsal süreçlerine müdahale edecek bileşiklerin keşfi ve geliştirilmesi, bunların etkinlik ve güvenliğini değerlendiren klinik çalışmaları ve nihayetinde düzenleyici onayları içermektedir. Antiviral ilaç gelişimindeki en büyük zorluklardan biri de virusların hızlı mutasyon oranları nedeniyle, antiviral ilaç geliştirme sürecinin sürekli yenilik ve adaptasyon gerektirmesidir (He, 2013; Parks ve Smith 2020).

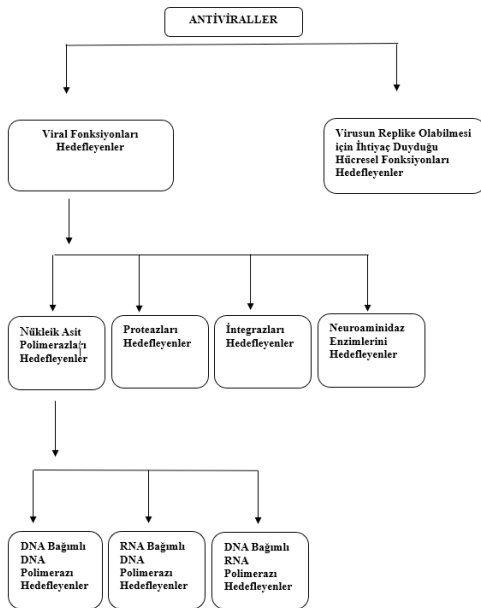
Viral enfeksiyonların önemi hakkında farkındalık arttıkça hem insan hem de hayvan sağlığı alanında antiviral gelişimi hızlanmış ve günümüzde de çalışmalar hala devam etmektedir (Shin ve Seong, 2019).

Günümüzde antiviral ilaç geliştirilirken virusların kendisini ya da konakçı hücre faktörlerini etkileyenler olmak üzere iki farklı yaklaşım bulunmaktadır (Çizelge 2). Virusları doğrudan hedef alan antiviraller arasında virus bağlanma inhibitörleri, proteaz inhibitörleri, nükleosid ve nükleosid ters transkriptaz inhibitörleri ile integras inhibitörleri yer almaktadır. Proteaz, DNA polimeraz ve integras inhibitörleri son 30 yılın en çok kullanılan antiviraller arasındadır. Viral mRNA’nın translasyonunun inhibisyonu ve DNA sentezinde yer alan viral olmayan enzimatik süreçlerin inhibisyonunu sağlayan antiviraller de bulunmakla beraber, toksik olmaları ve etkilerinin az olması gibi dezavantajlarından dolayı fazla kullanılmamaktadır (Kausar ve ark., 2021).

Antiviral ilaçlar, öncelikle bulaşıcı virusun yaşam döngüsünün adsorbsiyon, penetrasyon, replikasyon, proteolitik işleme ve partikül çıkış adımlarını hedefler. Onaylanan antiviral ilaçların çoğu ise virus replikasyonunda önemli bir rol oynayan viral bir enzimleri hedefler. Viral (DNA veya RNA) polimerazlar virus inhibisyonu için önemli hedeflerdir. Polimeraz inhibitörleri, nükleotid analogları ve nükleotid olmayan allosterik inhibitörler olmak üzere iki geniş sınıfa ayrılabilir. Allosterik inhibitörler polimeraza bağlanır, ancak katalitik aktif bölgede bağlanmaz ve polimeraz

fonksiyonunu bozan konformasyonel değişikliklere neden olur. HIV nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTI'ler) nükleotid olmayan allosterik inhibitörlere iyi bir örnektir. Nükleotid analog inhibitörleri, replikasyon sırasında büyüyen nükleotid zincirini ortadan kaldıran baz veya şeker bileşenlerinde kimyasal değişikliklerle kimyasal olarak sentezlenmiş pürin ve pirimidin türevleridir. İlk anti-HIV nükleosid ters transkriptaz inhibitörü (NRTI) olan AZT (azidotimidin), bir timidin analogudur. Nükleotid analog inhibitörleri, hücre alımı üzerine konakçı ve/veya viral kinazlar tarafından aktif trifosfat formlarına metabolize edilen ön ilaçlar olarak uygulanmaktadır (Adamson ve ark., 2021).

İnsan ve hayvanlarda enfeksiyon meydana getiren bazı viral etkenlere karşı etkinliği ispatlanmış ve canlılarda kullanılan birçok antiviral ilaç bulunmasına rağmen capripoxviruslar için onay almış ve kullanılan bir antiviral ilaç bulunmamaktadır.



Çizelge 2. Mekanizmalarına göre yaygın antiviral ilaç sınıflandırılması (Kausar ve ark., 2021).

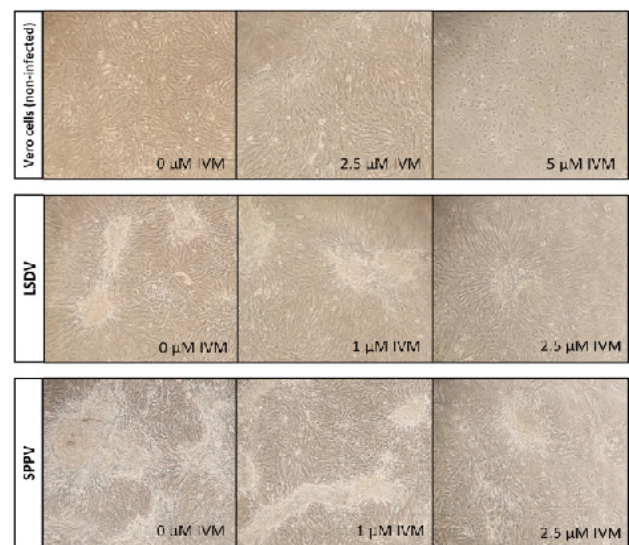
İvermektin

İvermektin (IVM), parazit kaynaklı enfeksiyonların kontrolünde hem hayvan hem de insan sağlığında kullanılan FDA onaylı bir ilaçtır (Laing ve ark., 2017).

IVM, virusun replike olabilmesi için ihtiyacı olan hücresel fonksiyonu etkileyerek antiviral etki göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu IVM'nin importin α ve β 'yi inhibe ederek viral proteinlerin

nükleer lokalizasyonunu inhibe ettiği bildirilmiş ve antiviral etkisi üzerine araştırmalar yapılmıştır fakat capripoxviruslar üzerine yapılan sadece bir araştırma vardır (Wagstaff ve ark., 2012).

Toker ve ark. (2022) yaptıkları bir çalışmada IVM'nin LSDV ve keçi çiçeği virusu replikasyonu üzerindeki inhibe edici faktörleri in vitro ortamda ortaya koymuşlardır. Bu amaçla yapılan çalışmada, kontrol grubu ile (IVM verilmeyen) ve sitotoksik olmayan miktarda IVM verilen (1,0 ve 2,5 μ M) virusların viral titreleri (DKID50) tedaviden sonraki 216 saat boyunca karşılaştırılmıştır.



Şekil 3. Enfekte olmamış (IVM ile tedavi edilmemiş/IVM ile tedavi edilmiş) ve virus ile enfekte olmuş Vero hücrelerinde (IVM ile tedavi edilmemiş/IVM ile tedavi edilmiş) 144 saat LSDV'de kaydedilen mikroskop görüntüleri LSDV: Lumpy skin disease virus; SPPV: Koyun çiçeği virusu; IVM: Ivermektin (Toker ve ark., 2022).

2,5 μ M IVM konsantrasyonunda, ortalama viral titre LSDV ve SPPV'nin replikasyon aşamasında yaklaşık üç logaritma kadar önemli ölçüde azalmıştır. Virusun tutunma ve penetrasyon aşamalarında IVM'nin LSDV üzerinde SPPV'ye göre istatistiksel olarak daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. Çalışma sonucunda IVM'nin ilk kez capripoxvirus enfeksiyonlarına karşı in vitro antiviral yeteneği ispatlanmıştır (Toker ve ark., 2022).

Arı Zehri

Arı zehri uzun zamandan beri tıp alanında tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Bal arısından (*Apis mellifera L.*) elde edilen arı zehri, melittinin, fosfolipaz A2 ve

apamin gibi en az 18 farmakolojik bileşik içermektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda arı zehri aktif bileşeni melittinin kullanılarak Herpes simplex virus, Influenza A virusu, vesiculer stomatitis virusu gibi zarfsız virusların replikasyonunun inhibe edildiği kanıtlanmıştır. Arı zehri, doza bağlı olarak tedavi edici olarak güvenilirdir. Fakat arı zehrinin antiviral etkisi henüz tam anlamıyla anlaşılammıştır (Uddin, 2016; Kontogiannis ve ark., 2022).

2016 yılında Kamal'ın yaptığı bir çalışmada Madin-Darby sığır böbrek (MDBK) hücre hattında üretilen izole ettiği LSDV Mısır suşunu kullanarak arı zehrinin antiviral aktivitesini araştırmıştır. 11 günlük 5 farklı grup embriyolu tavuk yumurtası kullanarak LSDV'nin canlılığının kontrolü sonrasında ekim yapmıştır. İlk gruba bir salgın sırasında elde ettiği virusu, ikinci gruba MDBK hücresinden izole ettiği LSDV'nin Mısır suşunu, üçüncü gruba arı zehrini, dördüncü gruba arı zehri ile LSDV'yi ektikten sonra beşinci grubu da negatif kontrol kabul ederek 36 °C'de inkübasyona bırakmıştır. Sonuçlar, negatif ve pozitif kontrollerin çalıştığını ve arı zehri ile virus verilen grupta herhangi bir patolojik değişikliğin görülmediğini göstermiştir. Kullanılan yumurta başına 0.1 ml arı zehri dozu toksik etki göstermeyerek antiviral etki göstermiştir (Kamal, 2016).

Bitki Kaynaklı Antiviraller

Bitkisel ilaç kullanımı yüzyıllardır ülkeler tarafından kullanılmakla beraber yan etkilerinin az olması, daha ucuz olması ve kolay erişilebilirliği gibi nedenlerle günümüzde halen kullanılmaktadır. Yeşil çay yaprağı ekstraktı ve kateşin karışımı olan Veregen (polifenon E merhem) genital siğil tedavisinde 2006 yılında FDA tarafından onaylanan ilk bitkisel antiviraldir (Tatti ve ark., 2010; Bule ve ark., 2019). Bitkisel preparatlar alternatif veya tamamlayıcı olarak tıp dünyasında kullanılabilirler. Yapılan çalışmalar sonucunda VACV ve Newcastle hastalığı virusunu (NDV) inhibe eden *Ocimum sanctum* (Tulsi); poxvirus, hepatitis C virusu ve herpes virüsüne karşı *Azadirachta indica* yaprağı ekstraktının antiviral etkinlikleri araştırılmış ve olumlu sonuç alınmıştır (Jassim ve Najji, 2003). Khursid ve arkadaşları 2022 yılında *Azadirachta indica* yapraklarının hepatitis C virusuna karşı inhibitör etkisini araştırmışlar ve olumlu sonuç almışlardır.

Bhanuprakash ve ark. (2008) 4 farklı bitkinin

(*Acacia arabica*, *Eugenia jambolana*, *Perscia vulgaris* ve *Ocimum sanctum*) goatpox virusu üzerine antiviral etkinliğini araştırmışlardır. Öncelikle Vero hücresinde ekstraktların sitotoksikite kontrolü yapılmış ve maksimum oranda verilebilecek non-sitotoksik doz belirlenmiştir. Ekstraktların inhibitör etkisini belirlemek için, GTPV'nin P32 genine spesifik primerler kullanılarak konvansiyonel PCR yapılmıştır. 4 bitkiden *Acacia arabica* ve *Eugenia jambolana* yapraklarının ekstraktı maksimum toksik olmayan konsantrasyonda sırasıyla %99,70 ve %99,92 inhibisyon gözlemlenmiştir (Bhanuprakash ve ark., 2008).

Yine yapılan başka bir çalışmada Burranboina ve ark. (2022) FDA onaylı ilaçlarla (Zanamivir) in silico moleküler yerleştirme yaklaşımını kullanarak capripox viral polimeraz ve P32 immunojenik proteinini hedefleyerek *Leucas aspera*'nın metanolik yaprak ekstraktlarından elde edilen GC-MS (gaz kromatografisi- kütle spektrometresi) analiziyle tespit edilen biyoaktif bileşiklerin antiviral etkinliklerini araştırmışlardır. Bilgisayar destekli ilaç molekülü tasarımı ilaç keşfinin olağan dışı aşamalarında kullanılarak büyük kolaylık sağlamaktadır. Çalışmada *Leucas aspera*'nın metanolik yaprak ekstraktından GC-MS ile 19 fitobileşen tanımlanmış ve 5 ligand arasından Lipinski kuralına uyan bileşenler seçilmiştir. Bu maddeler, moleküler yerleştirme analizi yoluyla anti-capripox viral inhibitörleri olarak kullanılmıştır. Capripoxviruslarının DNA bağımlı polimeraz ve P32 proteini immunodominant protein inhibitörü olan VACV H3L'nin homologudur ve bu proteinler moleküllerin farmakokinetik özelliklerinin optimizasyonunda kullanılmıştır. Çalışma sonucunda fitobileşenlerin toksik olmadığı, kimyasal olarak sentezlenen ilaçlardan daha etkili ve capripoxviruslar için iyi bir potansiyel antiviral oldukları gösterilmiştir (Burranboina ve ark., 2022).

Nanopartiküller ve Antiviral İlaçlarda Kullanımı

Çok sayıda potansiyel antiviral ilaç arasında nanoteknoloji de bu alanda kullanılmaktadır. Yaklaşık 1-100 nm arasındaki yapılarla ilgilenen araştırmaların nanoteknolojisi, yeni ve aktif tedaviler için potansiyel sunmaktadır. Nanopartiküller şekil, boyut, kristal yapı gibi gelişmiş özellikler ve morfoloji gibi tamamen yeni bir dizi özellik sergilemektedir (Jahn, 1999). Geniş kullanım alanı bulan ve farklı materyallerle üretilebilen nanopartiküller virusların tespiti, gen aktarımı, yapay implantlar gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Riley ve

Vermerris, 2017).

Tıpta uygulanan ilk nanosistemler, biyoyararlanımı zayıf ilaçların etkinliğini arttırmak için kullanılmıştır. Günümüzde nanopartiküllerin antiviral aktivitelerini çeşitli mekanizmalarla gösterdikleri bilinmektedir. Birincisi, nanopartiküllerin küçük parçacık boyutu (anatomik olarak ayrıcalıklı bölgelere ilaç dağıtımını kolaylaştırabilen), geniş yüzey alanı/hacim oranları (büyük ilaç yüklerinin barındırılabilmesi) ve ayarlanabilir yüzey yükü (negatif yüklü hücrel membranlardan hücrel girişi kolaylaştırır) gibi nedenlerden dolayı nanopartiküller viral tedavi amaçlı aracı olarak kullanılmaktadır (Singh ve ark., 2017).

Nanopartiküller ayrıca kanser tedavisinde ve bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara karşı farklı potansiyel ilaçların üretiminde de önemli bir rol oynamaktadır. Nanoteknolojinin tıpta kullanılmasının temeli, nanoteknolojinin canlı hücrelere ve özellikle insan hücrelerine girmesini sağlayan 1-100 nm arasındaki küçük boyutundan kaynaklanmaktadır (Kim ve ark., 2010).

Gümüş Nanopartiküller

Gümüş nanopartiküller (AgNP'ler), biyomedikal uygulamalarda yer alan çeşitli metalik nanomateryallerden biridir. AgNP'ler nanobilim ve nanoteknolojide kullanımının yanı sıra özellikle nanotıpta önemli bir rol oynamakta ve birçok alanda çalışmalar yapılmaktadır (Zhang ve ark., 2016).

AgNP'ler, geniş yüzey alanlarına sahip olduklarından dolayı viral partiküllerle teması daha kolaydır ve bu sayede de antiviral etki göstermektedir. Antiviral ilaçlar, kendilerini viral kılıf proteinlerine bağlayarak ve yapısal etkileşimleri veya faaliyetleri önleyerek viral partiküllerini etkiler. AgNP'lerin viral yüzeyle etkileşimi, viral genetik materyalin yok olmasına neden olur veya hücre zarına nüfuz etmesini engellemesinin yanı sıra ayrıca viral genomik materyalle etkileşime girerek konakçı hücre içinde genom replikasyonunu önler ve viral protein sentezini bozar (Saadh ve Aldalaen, 2021). Birçok metal antiviral özelliklere sahiptir fakat AgNP'ler en etkili olanlardır. Çok sayıda virus ailesi üyelerine karşı güçlü antiviral aktivite göstermişlerdir (Alafeef ve ark., 2020). Ek olarak AgNP'lerin sülfidler, fosfor bileşikleri ve tiyol grupları ile etkileşime girerek DNA ve RNA metabolizmasına etki ederek antiviral etkinliğinin olduğu gösterilmiştir (Lu ve ark., 2009).

Saadh, yaptığı bir çalışmada gümüş

nanopartiküllerini GTPV üzerindeki antiviral etkisini araştırmıştır. Yapılan çalışmada gümüş nanopartiküllerin (AgNP'ler) capripoxvirus cinsinin bir üyesi olan keçi çiçeği virusuna karşı antiviral aktivitesi üzerine çalışılmıştır. AgNP'lerin gümüş nitrattan biyolojik sentezi sırasında *Piper betle* yaprağı ekstraktı indirgeyici madde olarak kullanılmış ve GTPV'ye karşı antiviral ilaçlar olarak farklı konsantrasyonlarda test edilmiş ve ortalama doku kültürü enfeksiyon dozundaki (DKID50/ml) azalma, antiviral aktiviteyi ölçmek için kullanılmıştır. AgNP'ler, virusun konakçı hücreye girişini engelleyerek GTPV replikasyonunu önemli ölçüde inhibe etmiştir. AgNP'lerin ayrıca viral genom kopya sayısını önemli ölçüde azalttığı da ortaya koyulmuştur. Çalışmada Vero hücrelerinde AgNP'lerin keçi çiçeği hastalığı üzerinde güçlü bir antiviral etkisi olduğu gözlemlenmiştir (Saadh, 2021).

Çinko Oksit Nanopartiküller

Çinko, birçok gıda maddesinde doğal olarak bulunan önemli bir eser element maka birlikte, herpes simpleks virusu (HSV), şiddetli akut solunum sendromu koronavirusu (SARS CoV), rinovirus, solunum sinsityal virusu (RSV), atların viral arteritis virusu (EAV) gibi birçok farklı virusa karşı antiviral özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (Kaushik ve ark., 2017; Mishra ve ark., 2011). Çinko, virüs girişini ve viral poliproteinlerin işlenmesini engellemek veya viral RNA'ya bağımlı RNA polimeraz aktivitesini engellemek gibi birçok mekanizma aracılığıyla antiviral özelliklere sahiptir. (Te Velthuis ve ark., 2010). Çinko TNF α (tümör nekroz faktörü α), IL-1 β (interlökin-1 β) ve IL-6 (interlökin-6) gibi proinflatuar sitokinlerin üretimini uyararak viral antijenin eliminasyonunda rol oynarlar (Brieger ve ark., 2013).

El-Bagoury ve ark. (2024) Ağustos ve Eylül 2020'de Mısır'daki beş valilikten, LSDV açısından klinik olarak şüphelenilen sığırlardan beş nodüler örnek toplamış ve RT-PCR ile, tüm numunelerde LSDV'nin varlığını doğrulamışlardır. Doğrulanmış örneklerden biri izole edilmiş ve spesifik patojen içermeyen embriyolu tavuk yumurtalarının corio-allantoik membranına (CAM) ekim sonucu çiçek lezyonlarının oluşumu gözlemlenmiştir. İzole edilen numuneye, moleküler karakterizasyon için G-protein bağlı kemokin reseptörü (GPCR) geninin kısmi gen dizilimi uygulanıp Afrika ve Orta Doğu'da dolaşımdaki LSDV türleriyle yakın ilişkisi ortaya çıkarılmıştır. Daha sonra çinko oksit nanopartiküllerini (ZnONP'ler) öncü

olarak çinko sülfat heptahidrat ve stabilizatör olarak Arap sakızı ile yeşil bir yöntem kullanılarak sentezlenmiş ve Fourier dönüşüm spektroskopisi (FT-IR), zetasizer, X-ışını kırınımı (XRD) ve transmisyon elektron mikroskobu (TEM) kullanılarak ZnONP'lerin karakterizasyonu yapılmıştır. TEM görüntüleme ZnONP'lerin LSDV'nin zarf proteinlerine bağlanabildiğini ve diğer yapısal proteinlerinin tahrip olmasına neden olduğunu göstermiştir. ZnONP'lerin sitotoksitesi insan oral epitel hücrelerinde (OEC) değerlendirilmiş ve hücrelerin hayatta kalma oranının sırasıyla 0,31 ve 50 mg/ml konsantrasyonlarda %100'den %90,23'e düştüğü görülmüştür. ZnONP'ler, 45,36 µg/ml'de %50 inhibitör konsantrasyonu (IC50) ve sitotoksiteyi gösteren plak redüksiyon testi kullanılarak Madin Darby sığır böbreği (MDBK) doku kültüründe LSDV replikasyonunu inhibe etmek için kullanılmıştır. Ayrıca TEM görüntüleme, ZnONP'lerin LSDV'ye karşı antiviral etkinliğini doğrulamış olup bu bulgular, ZnONP'lerin LSDV'ye karşı antiviral etkisini ortaya koymakta ve veterinerlik alanında umut verici uygulamalar sunmaktadır (El-Bagoury ve ark., 2024).

SONUÇ

Günümüzde insan sağlığında yaygın olarak kullanılmasına rağmen antiviraller, toksisite, yüksek üretim maliyetleri ve tüm virüslere karşı sınırlı etkinlik gibi çeşitli nedenlerle hayvan sağlığı alanında yeterince ilgi görmemiştir. Özellikle hayvan sağlığında capripoxvirüslerin neden olduğu hastalıklar ekonomik yönden ülkeleri derinden etkilediğinden hastalığa yakalanan hayvanların tedavisinde farklı stratejiler geliştirilmeye çalışılmış ve antivirallerin hayvan sağlığındaki potansiyelini araştırılmıştır. Son yıllarda, capripoxvirüslere karşı antiviral ilaçların kullanımıyla ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Doğal olarak bulunan arı zehri ve bitkilerden elde edilen farklı bileşiklerin yanı sıra ivermektin gibi antiviral amaçlı sentezlenmemiş bileşiklerin de capripoxvirüslere karşı etkisi bilimsel araştırmalarla ortaya konmuştur. In vitro çalışmalarda, bu ilaçların capripoxvirüslere karşı umut vadeden bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir ancak hayvan deneylerine geçilmeden önce toksisite ve etkinlik profillerinin daha detaylı araştırılması gerekmektedir (Amanna ve Slifka, 2020).

Antiviral ilaçların kullanımının yaygınlaşması sonucu hastalıklarla mücadelede yeni bir yol açabileceği ve kayıpların önüne tamamen geçilemeye de etkisinin

azaltılabileceği düşünülmektedir. Özellikle günümüzde nanoteknolojinin sağlık alanının bütünleşmesiyle birlikte yeni antiviral stratejiler üzerine yapılan çalışmalar ol artış göstermiştir. Nanoteknolojinin sağladığı araçlar ve bitkisel kaynaklı antivirallerin potansiyeli kullanılarak özellikle ekonomik açıdan önemli hayvanlarda antiviral ilaç denemeleri yaygınlaşmalı ve capripoxvirüslere kaynaklı viral hastalıklarla mücadelede onaylı antiviral ilaçların geliştirilmesi hedeflenmelidir.

KAYNAKÇA

- Abdulqa, H. Y., Rahman, H. S., Dyary, H. O. & Othman, H. H. (2016). Lumpy skin disease. *Reproductive Immunology*, 1(4), 25.
- Abutarbush, S. M., Ababneh, M. M., Al Zoubi, I. G., Al Sheyab, O. M., Al Zoubi, M. G., Alekish, M. O. & Al Gharabat, R. J. (2015). Lumpy Skin Disease in Jordan: Disease Emergence, Clinical Signs, Complications and Preliminary-associated Economic Losses. *Transboundary and Emerging Diseases*, 62(5), 549-554.
- Adamson, C. S., Chibale, K., Goss, R. J., Jaspars, M., Newman, D. J. & Dorrington, R. A. (2021). Antiviral drug discovery: preparing for the next pandemic. *Chemical Society Reviews*, 50(6), 3647-3655.
- Alafeef, M., Moitra, P. & Pan, D. (2020). Nano-enabled sensing approaches for pathogenic bacterial detection. **-Biosens. Bioelectron*, 165, 112276.
- Amanna, I. J. & Slifka, M. K. (2020). Successful vaccines. *Vaccination Strategies Against Highly Variable Pathogens*, 1-30.
- Avrupa Birliği Referans Laboratuvarı (2023). Welcome to the website for the European Union Reference Laboratory for Capripox viruses. Erişim Adresi: <https://www.eurl-capripox.be/> (Erişim tarihi: 20.12.2023).
- Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) (2023). Lumpy skin disease. Erişim Adresi: <https://animal-diseases.efsa.europa.eu/LSDV/#Geographicaldistribution> (Erişim tarihi: 23.09.2023).
- Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) (2023). Sheep pox and goat pox. Erişim Adresi: <https://animal-diseases.efsa.europa.eu/SPPV/#Geographicaldistribution> (Erişim tarihi: 23.09.2023).

- 24.09.2023).
- Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) (2024). Erişim Adresi: Lumpy skin disease. <https://animal-diseases.efsa.europa.eu/LSDV/#Geographicaldistribution> (Erişim tarihi: 10.11.2024).
- Kim, B. Y. S., Rutka, J. T. & Chan, W. C. W. (2010). Nanomedicine. *N Engl J Med*, 363, 2434–2443.
- Bhanuprakash, V., Hosamani, M., Balamurugan, V., Gandhale, P., Naresh, R., Swarup, D. & Singh, R. K. (2008). In vitro antiviral activity of plant extracts on goatpox virus replication.
- Birleşik Krallık Kamu Sektörü Bilgi Sitesi (2024). Erişim Adresi: Sheep and goat pox in Europe. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6489cb33b32b9e0012a967cb/6_June_2023_Sheep_and_goat_pox_in_Europe.pdf (Erişim tarihi: 01.01.2024).
- Brieger, A., Rink, L. & Haase, H. (2013). Differential regulation of TLRdependent MyD88 and TRIF signaling pathways by free zinc ions. *J Immunol*, 191, 1808–1817.
- Bule, M., Khan, F. & Niaz, K. (2019). Antivirals: past, present and future. *Recent Advances in Animal Virology*, 425-446.
- Burranboina, K. K., Kumar, K. M., Reddy, G. M., Yogisharadhya, R., Prashantha, C. N. & Dhulappa, A. (2022). GC-MS analysis, molecular Docking and pharmacokinetic studies of various bioactive compounds from methanolic leaf extracts of *Leucas aspera* (L) against anti-Capripox viral activity. *Chemical Data Collections*, 39, 100873.
- De Clercq, E. & Li, G. (2016). Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clinical Microbiology Reviews*, 29(3), 695-747.
- Dünya Sağlık Örgütü (2023). LSD Situation, Surveillance and Control Activities in TURKEY. Erişim Adresi: https://rr-europe.woah.org/app/uploads/2019/11/c17_sge-lsd1_turkey.pdf (Erişim tarihi: 24.10.2023).
- EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW), Nielsen, S. S., Alvarez, J., Bicout, D. J., Calistri, P., Canali, E. & Roberts, H. C. (2022). Assessment of the control measures for category A diseases of Animal Health Law: Lumpy Skin Disease. *EFSA Journal*, 20(1), e07121.
- El-Bagoury, G. F., El-Toukhy, E. I., El-hamady, M. G. & Kassem, S. (2024). Zinc Oxide Nanoparticles: A Promising Antiviral Therapy of Lumpy Skin Disease Virus in Vitro. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, 55(1), 157-173.
- He, H. (2013). Vaccines and antiviral agents. *Current Issues in Molecular Virology: Viral Genetics and Biotechnological Applications*, 2013, 239–250.
- İrlanda Hükümeti, Ulusal Hastalık Kontrol Merkezi (2023). Sheep Pox and Goat Pox Virus Update. Erişim Adresi: <https://assets.gov.ie/271411/f10e2b3b-0655-42d6-b249-ca6c092270ad.pdf> (Erişim tarihi: 29.10.2023).
- Kamal, S. A. (2016). In vitro study on the effect of bee venom on some cell lines and lumpy skin disease virus. *J Agric Sci Technol A*, 6, 124-135.
- Kausar, S., Said Khan, F., Ishaq Mujeeb Ur Rehman, M., Akram, M., Riaz, M., Rasool, G., & Malik, A. (2021). A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 35.
- Klausner, Z., Fattal, E. & Klement, E. (2017). Using synoptic systems' typical wind trajectories for the analysis of potential atmospheric long-distance dispersal of lumpy skin disease virus. *Transboundary and Emerging Diseases*, 64(2), 398-410.
- Kontogiannis, T., Dimitriou, T. G., Didaras, N. A. & Mossialos, D. (2022). Antiviral activity of bee products. *Current Pharmaceutical Design*, 28(35), 2867-2878.
- Kushwaha, A., Kumar, A., Madhavan, A., Goswami, D., Poulinlu, G. & Venkatesan, G. (2019). Immunogenic proteins of capripox virus: potential applications in diagnostic/prophylactic developments. *Hosts and Viruses*, 6(6), 130.
- Laing, R., Gillan, V. & Devaney, E. (2017). Ivermectin—old drug, new tricks? *Trends in parasitology*, 33(6), 463-472.
- Limon, G., Gamawa, A. A., Ahmed, A. I., Lyons, N. A. & Beard, P. M. (2020). Epidemiological characteristics and economic impact of lumpy skin disease, sheeppox and goatpox among subsistence farmers in northeast Nigeria. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 8.46.
- Lu, L., Sun, R. W., Chen, R., Hui, C. K., Ho, C. M., Luk,

- J. M., Lau, G. K. & Che, C. M. (2009). Silver nanoparticles inhibit hepatitis B virus replication. *Antivir Ther*, 13, 253–262.
- Riley, M. & Vermerris, W. (2017). Recent advances in nanomaterials for gene delivery—a review, *Nanomaterials*, 7, 94.
- McInnes, C. J., Damon, I. K., Smith, G. L., McFadden, G., Isaacs, S. N., Roper, R. L. & Lefkowitz, E. J. (2023). ICTV virus taxonomy profile: Poxviridae 2023. *Journal of General Virology*, 104(5), 001849.
- Maclachlan, N. J. & Dubovi, E. J. (Ed.). (2010). *Fenner's veterinary virology*. Academic press.
- Mishra, Y. K., Adelung, R., Röhl, C., Shukla, D., Spors, F. & Tiwari, V. (2011). Virostatic potential of micro–nano filopodia-like ZnO structures against herpes simplex virus-1. *Antiviral Res*, 92, 305–312.
- Moss, B. (2013). Poxvirus DNA replication. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(9), a010199.
- Mulatu, E. & Feyisa, A. (2018). Review: Lumpy skin disease. *J Vet Sci Technol*, 9(535), 1-8.
- Parks, J. M. & Smith, J. C. (2020). How to discover antiviral drugs quickly. *The New England Journal of Medicine* 382(23), 2261–2264.
- Saadh, M. J. & Aldalaen, S. M. (2021). Inhibitory effects of epigallocatechin gallate (EGCG) combined with zinc sulfate and silver nanoparticles on avian influenza A virus subtype H5N1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 25, 2630–2636.
- Shin, W-J. & Seong, B. L. (2019). Novel antiviral drug discovery strategies to tackle drug-resistant mutants of influenza virus strains. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 14, 153–168.
- Sprygin, A., Pestova, Y., Wallace, D. B., Tuppurainen, E. & Kononov, A. V. (2019). Transmission of lumpy skin disease virus: A short review. *Virus Research*, 269, 197637.
- Şevik, M., Doğan, M. (2017). Epidemiological and Molecular Studies on Lumpy Skin Disease Outbreaks in Turkey during 2014-2015. *Transbound Emerg Dis*, 64, 1268-1279.
- Tatti, S., Stockfleth, E., Beutner, K. R., Tawfik, H., Elsasser, U., Weyrauch, P. & Mescheder, A. (2010). Polyphenon E®: a new treatment for external anogenital warts. *British Journal of Dermatology*, 162(1), 176-184.
- Te Velthuis, A. J., van den Worm, S. H., Sims, A. C., Baric, R. S., Snijder, E. J. & van Hemert, M. J. (2010). Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*, 6, e1001176.
- Toker, E. B., Ates, O. & Yeşilbağ, K. (2022). Inhibition of bovine and ovine capripoxviruses (Lumpy skin disease virus and Sheeppox virus) by ivermectin occurs at different stages of propagation in vitro. *Virus Research*, 310, 198671.
- Tuppurainen, E. S. M. & Oura, C. A. L. (2012). Review: Lumpy skin disease: An emerging threat to Europe, the Middle East and Asia. *Transboundary and Emerging Diseases*, 59, 40–48.
- Uddin, M. B., Lee, B. H., Nikapitiya, C., Kim, J. H., Kim, T. H., Lee, H. C. & Kim, C. J. (2016). Inhibitory effects of bee venom and its components against viruses in vitro and in vivo. *Journal of Microbiology*, 54, 853-866.
- Upton, C., Slack, S., Hunter, A. L., Ehlers, A. & Roper, R. L. (2003). Poxvirus orthologous clusters: toward defining the minimum essential poxvirus genome. *Journal of Virology*, 77(13), 7590–7600. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.13.7590-7600.2003>.
- Viralzone (2023). Capripoxvirus. Erişim Adresi: <https://viralzone.expasy.org/152> (Erişim tarihi: 23.11.2023).
- Wagstaff, K. M., Sivakumaran, H., Heaton, S. M., Harrich, D. & Jans, D. A. (2012). Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochemical Journal*, 443(3), 851-856.
- Wolff, J., King, J., Moritz, T., Pohlmann, A., Hoffmann, D., Beer, M. & Hoffmann, B. (2020). Experimental infection and genetic characterization of two different capripox virus isolates in small ruminants. *Viruses*, 12(10), 1098.
- Zhang, X. F., Liu, Z. G., Shen, W. & Gurunathan, S. (2016). Silver nanoparticles: synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9), 1534.