



İneklerde *Neospora caninum* Enfeksiyonu: Reprodüktif Performansa Etkisi, Korunma ve Kontrol Yöntemleri

Hatice Esra ÇOLAKOĞLU¹, İbrahim Mert Polat², Şükrü Küplülü¹

¹Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Özet

Öz bilgi/Amaç: Fertilite, ekonomik amaçla yetiştirilen çiftlik hayvanlarının en önemli verimidir. İneklerde fertiliteyi olumsuz yönde etkileyen ve işletmelerde önemli ölçüde ekonomik kayıplara neden olan reprodüktif sorunların başında abortus gelmektedir. İneklerde abortuslar enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlere bağlı olarak şekillenmektedir. Günümüzde abort etkenlerinden Brucella, leptospira, IBR ve BVD gibi tüm dünyada yaygın olarak bilinen enfeksiyonların tanı, tedavi ve korunma aşamalarında başarı sağlanmıştır. İneklerin en önemli abort nedeni olarak gösterilen *N. caninum*'un ise önemi son yıllarda giderek artmaktadır. Hastalığın tanı ve korunma seçenekleri ile ilgili bildirimler yapılmakla birlikte henüz inekler için etkili bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Son konak olan köpek popülasyonunun ve inek ithalatının fazla olduğu ülkemizde, farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda *N. caninum* enfeksiyonları bildirilmiştir. Bu derlemenin amacı; ineklerde *N. caninum* enfeksiyonunun fertiliteye etkisi ve korunma-kontrol seçenekleri hakkında güncel literatür bilgileri özetlemektir.

Sonuç: *Neospora caninum*, abortun yanı sıra reprodüktif ve üretim performansını da olumsuz etkilemektedir. Seropozitif anneden doğan buzağuların büyük çoğunluğu (yaklaşık %95'i) klinik olarak normal fakat konjenital enfekte olarak doğmaktadır. Konjenital enfekte buzağular sürüde enfeksiyonun rezervuarı olduğundan abort sorunundan daha tehlikeli olarak değerlendirilmektedir. İnekler için etkili bir tedavi bulunmamasından dolayı Neosporosis'te korunma tedaviden daha fazla önem kazanmaktadır.

Anahtar kelimeler: İnek, *Neospora caninum*, Abort, Fertilite

Neospora caninum infection in cows: Effects on Reproductive Performance, Prevention and Control Methods

Abstract

Background/Aim: Fertility is the most important yield in livestock industry. However, abortion as a factor effecting the fertility and industrial economy is the most important reproductive problem. Abortions occurred due to infectious or non-infectious reasons in cows. Successful diagnosis, treatment and prevention have been provided of Brucella, Leptospira, IBR and BVD which accepted as important abortion factors in worldwide. *N. caninum* as a cause of abortion had a growing importance in recent years. Although there are some reports about diagnosis and prevention, efficient treatment of the disease are still unknown. This review aims to summarize the current literatures about the effects of *N. caninum* infection on fertility and prevention-control options in cows.

Conclusion: The infection of *N. caninum* has been reported in different regions of Turkey because of the high population of definitive host (dogs) and high import rates of cows. *Neospora caninum* has negative effects on the reproductive and production performance as well. Approximately 95% of calves born from seropositive dams are clinically normal but congenitally infected. Therefore, it is considered that congenitally infected calves potentially reservoir of infection are more hazardous than abortion problem. Because of the no effective treatment in cows, prevention against Neosporiosis is more significant.

Key words: Cow, *Neospora caninum*, Abortion, Fertility

Correspondence to: Hatice Esra Çolakoğlu, Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, 06110, Ankara, Türkiye, E-mail: canatan@ankara.edu.tr

Giriş

Neospora caninum, inek reproduksiyonunda son yıllarda artan öneme sahip enfeksiyöz protozoon etkenlerden biridir. İneklerin en önemli abort etkenleri arasında gösterilen *N. caninum* (Hall ve ark., 2005; Dubey ve ark., 2007; Cardosa ve ark., 2012; Reichel ve ark., 2013), ineklerde abortun yanı sıra; infertilite, rezorbsiyon, erken fetal ölüm, ölü doğum, süt verimi ve reproduktif performansta azalma, erken sürüden çıkarma, yavruda süttan kesilme sonrası büyüme ve yemden yararlanma oranında azalmaya sebep olmaktadır (Dubey ve ark., 2007; Vanleeuwen ve ark., 2010; Almeria ve Lopez-Gatius, 2013). Avustralya, Yeni Zelanda, Fransa, Belçika, Kanada, İtalya, İsrail gibi pek çok ülkede atık sığır fetüslerinin %12-42'sinin *N. caninum* ile enfekte olduğu bildirilmiştir (Dubey, 2003; Dubey ve ark., 2007). Türkiye'de ise farklı bölgelerde yapılan çalışmalar sonucunda süt ineklerinde %6-33 oranında seropozitiflik belirlenmiştir (Akça ve ark., 2005; Aktaş ve ark., 2005; Kul ve ark., 2009; Canatan ve ark., 2014).

Obligat intrasellüler bir protozoon olan *N. caninum*; inek, köpek, koyun, manda ve geyiklerden izole edilmiştir (Dubey ve ark., 2007; Almeria ve Lopez-Gatius, 2013; Dubey ve Schares, 2011); rakun, deve, domuz, at, kedi, tilki, çakal ve diğer bazı vahşi hayvanlardan ise antikorları tespit edilmiştir (Dubey, 2003). Son çalışmalarda tavukların da ara konak olduğu belirlenmiştir (Costa ve ark., 2008). Parazitin taşıyıcı, bradizoit (doku kisti) ve ookist olarak tanımlanan üç enfeksiyöz formu vardır ve üç formu da enfeksiyonun konaklar arası bulaşmasında rol oynamaktadır (Dubey ve ark., 2007; Almeria ve Lopez-Gatius, 2013).

İneklerde Görülen Klinik Semptomlar

İneklerde hastalıkta görülen en yaygın klinik semptom aborttur. Abortlar gebeliğin 3. ayından itibaren görülmekle birlikte; en çok da 5-7. aylarda meydana gelir (Anderson ve ark., 2000; Ghanem ve ark., 2009; Almeria ve Lopez-Gatius, 2013). Ölen fetüslerde rezorbsiyon, mumifikasyon ya da ölü doğumlar şekillenirken, canlı yavrularda ise klinik semptomlu veya semptomsuz kronik enfekte doğumlar ile de karşılaşmaktadır (Dubey ve ark., 2006; Anderson ve ark., 2000). Abortlar genellikle gebeliğin erken döneminden orta dönemine doğru şekillenirken, konjenital enfeksiyon gebeliğin son döneminde şekillenmektedir. Gebeliğin erken döneminde olan enfeksiyon, immün sisteme yeterli gelişmemesi nedeniyle fetüs için sonraki dönemlere göre çok daha öldürücü özelliğindedir. Gebeliğin son 3 aylık döneminde yavru patojene karşı savunma yapabilecek düzeye ulaşmakta ve bunun sonucunda hayatta kalmaktadır. Ancak enfeksiyonun anneden yavruya geçişi de erken gebeliğe göre ileri gebelikte daha çok gözlenmektedir (Kritzner ve ark., 2002; Haerdi ve ark., 2006; Innes, 2007; Gibney ve ark., 2008; Redigor-Cerrillo ve ark., 2014). Süt sığırları için esas tehlike; enfeksiyona bağlı olarak oluşan abortlardan daha ziyade parazitin gebelik döneminde anneden yavruya aktarılması ve sağlıklı görünen ancak paraziti taşıyan buzağuların doğumudur (Dubey ve Schares, 2006; Kul ve ark., 2009).

Neospora caninum enfeksiyonunun ilginç özelliklerden birisi de; sonraki gebeliklerde risk azalma gösterse de, etkenin tekrarlayan abortlara sebep olabilesidir (Dubey ve Schares, 2006; Cardosa ve ark., 2012). Bu durum ineklerin bir derecede koruyucu immün yanıt oluşturduğunu düşündürmekte ve yapılan çalışmalarda, eksojen enfeksiyona karşı koruyucu immunitenin geliştiği, ancak transplasental bulaşmaya karşı koruyucu yanıtın oluşmadığı belirlenmiştir (Innes ve ark., 2002; Williams ve ark., 2003; Goodswen ve ark., 2013).

Neospora caninum ile enfekte ergin ineklerde abort dışında tek bildirilen fiziksel bulgu ise etçi ırklarda kilo kaybıdır (Kritzner ve ark., 2002). Konjenital enfekte buzağular ise nörolojik semptomlar göstermekte ve düşük doğum ağırlığına sahiptirler. Ön ve arka ekstremitelerde fleksiyon ya da hiperekstensiyon, ataksi, patellar reflekste azalma, gözlerde ekzoftalmi ya da asimetric görünüş, skolyoz, hidrosefalus ve spinal kortta daralma başlıca semptomlardır (Dubey ve ark., 2007; Dubey ve Schares, 2011; Canatan ve ark., 2014). Ekstremitelerde olan hiperekstensiyondan dolayı anneyi emme veya ayağa kalkmada güçlük görülmektedir (Innes, 2007).

Abortun patogenezi

Abortun nasıl ve neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak bununla ilgili farklı hipotezler bulunmaktadır. Bovine Neosporosis esas olarak maternal parazitemiyi takiben plasenta ve fetal hastalığı olarak bildirilmektedir (Dubey ve ark., 2007). Abortun meydana gelmesi için fetüs ya da plasentanın zarar görmesi gereklidir (Gibney ve ark., 2008). Parazit nedenli plasental hasar, maternal prostaglandinlerin salınımı, luteolizis ve takibinde aborta neden olabilmektedir. Etkenin fetal dokularda çoğalmasına bağlı doku hasarı da aborta sebep olabilmektedir. Ayrıca maternal immunité de maternal bazı proinflatör sitokinlerin (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12) salınımıyla ilişkili olarak abortta rol oynayabilmektedir (Dubey ve ark., 2006; Almeria ve ark., 2009).

Plasentada çok hassas maternal ve fetal immunolojik bir denge bulunmaktadır. Gebelik süresince maternal immün yanıt faydalı sitokinlerin (granülosit-makrofaj kaynaklı, TGF- β , İnterlökin-10, Th-2-tip sitokinler) baskın olduğu bir mikro çevre oluşturmak için değişim göstermektedir (Dubey ve ark., 2006; Innes, 2007). Gebelik boyunca Th-1/Th-2 sitokinler dengede görünse de, başarılı bir gebelik için Th-1 aktivitesinin Th-2 sitokinleri tarafından down-regülasyonu gereklidir. Diğer yandan Th-1 yönüne olan değişim ise abort ile ilişkilidir (Almeria ve ark., 2009). *Neospora caninum* gibi hücre içi patojenler hücre aracılı immün yanıtı stimule etmektedir (5,31). Th-2 lokal immün yanıtın baskılanması sonucu; erken gebeliğin devamı ve fetüsün başarılı bir şekilde implantasyonunu sağlanmakta, bu durum beraberinde gebe hayvanda protozoer enfeksiyona karşı korunmada başarısızlığı getirmektedir. Th-1 ise; enfeksiyona karşı korunmada yararlı etkiye sahipken, gelişen fetüse doğrudan zararlı olabilmektedir (Almeria ve ark., 2009).

Neosporosisin Ekonomik ve Reprodüktif Önemi

Ekonomik kayıplar hakkında tam sonuçlar veren bilgiler bulunmamakla birlikte zararın milyon dolarları bulduğu tahmin edilmektedir. ABD'de yıllık kayıp süt inekçiliğinde yaklaşık 546,3 milyon dolar, et inekçiliğinde ise 114,4 milyon dolar olarak bildirilmektedir (Reichel ve ark., 2013). Ekonomik zarar doğrudan fetüsün değerine bağlı olmaktadır. Zararlar dolaylı olarak alınan profesyonel yardımlara, tekrar yapılan tohumlamalara, olası süt kayıplarına ve elden çıkartılan ineklerin yerlerine yenilerinin eldesine bağlı olarak değişmektedir (Dubey, 2003).

Neospora caninum seropozitif etçi ve sütçü sürülerde abort oranı seronegatif sürülere göre daha yüksektir (Hall ve ark., 2005; Dubey ve Schares, 2006). Anderson ve ark. (2000) seropozitif hayvanlarda seronegatif ineklere göre abort oranını 3,5 kat, Gonzalez-Warleta ve ark. (2011) ise 9,1 kat daha yüksek olarak belirlemişlerdir. İspanya'da yapılan bir çalışmada; *N. caninum* seropozitif ineklerde, negatif ineklere göre 12-19 kat daha fazla abort riski belirlenmiştir. Aynı çalışmada pozitif ineklerin % 30-44'ünün abort yaptığı bildirilmiştir (Almeria ve

Lopez-Gatius, 2013).

Neospora caninum'un süt verimine olan etkisi tartışmalıdır. Yapılan çalışmaların bazılarında seropozitif ineklerin 0,4-0,6 kg/gün/inek daha fazla süt ürettiği belirtilirken (Hobson ve ark., 2002; Pfeiffer ve ark., 2002; Hall ve ark., 2005), bazı çalışmalarda ise *N. caninum* enfeksiyonunun süt verimi üzerine olumsuz etkisi olduğu ortaya çıkmıştır (Almeria ve ark., 2009; Reichel ve Ellis, 2009; Gonzalez-Warleta ve ark., 2011). Süt verimindeki azalmanın, abort ve buzağılama aralığının uzaması nedeniyle ineğin üretim yaşamında total süt veriminin azalması ile ilişkili olduğunu açıklamışlardır (Hobson ve ark., 2002; Tiwari ve ark., 2007; Almeria ve ark., 2009; Reichel ve Ellis, 2009). Bir başka çalışmada ise süt veriminin yanı sıra seropozitif ineklerin seronegatif ineklere göre daha düşük süt yağ ve protein miktarına sahip oldukları belirtilmiştir (Canatan ve ark., 2014). Neosporosis ile ilişkili olarak ineğin kesime sevk edilmesi ana kayıp olarak hesaplanabilmektedir. Bir çalışmada *N. caninum* negatif ineklere göre seropozitif ineklerin daha erken kesime sevk edildiği ve bu ineklerde sürüden çıkartma oranının 1,6 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Thurmond ve Hietala, 1996; Dubey ve ark., 2007).

Neospora caninum'un ineklerde abortun yanı sıra diğer fertilité parametreleri üzerine olan etkisinin belirlenmesine yönelik yapılan çok sayıda çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışmaların bir çoğunda *N. caninum*'un reproduktif performansa zararlı etkisinin olduğu (Moore ve ark., 2003; Canatan ve ark., 2014), *N. caninum* ile enfekte ineklerde negatif ineklere göre gebelik başına düşen tohumlama sayısının daha fazla; doğum-gebe kalma aralığının ise daha uzun olduğu belirtilmiştir (Hall ve ark., 2005; Kamga-Waladjo ve ark., 2009; Vanleeuwen ve ark., 2010; Canatan ve ark., 2014). Diğer bazı çalışmalarda ise enfeksiyonun abort dışında reproduktif performansa etkisinin olmadığı, *N. caninum* seropozitif ve negatif ineklerin tohumlama indeksi ve doğum gebe kalma aralığının benzer olduğu bildirilmiştir (Romero ve ark., 2005; Cardoso ve ark., 2012).

Neosporosis Enfeksiyonlarında Başlıca Tanı Yöntemleri

İneklerde *N. caninum*'a bağlı abortun tanısında çok sayıda yöntem kullanılmasına rağmen, atk fetüslerde veya annede; abort *N. caninum*'a bağlı olmasa bile etkenin tespit edilebilmesi, abortun nedeninin belirlenmesini güçleştirmektedir. Birçok enfeksiyöz etken veya nonenfeksiyöz nedenler de aborta neden olabilmektedir (Jenkins ve ark., 2002; Dubey ve ark., 2007). Bu doğrultuda öncelikli olarak diğer abortif etkenlerin elemine edilmesi önerilmektedir (Sanchez ve ark., 2009). Neosporosis'in teşhisinde ELISA, IFAT, NAT ve PCR gibi çeşitli yöntemler kullanılmakta, birden fazla yöntemin bir arada kullanılmasıyla tanı doğruluk payı artırılabilir (Yao ve ark., 2009; Almeria ve Lopez-Gatius, 2013).

Neosporosis'den Korunma ve Kontrol Yöntemleri

Günümüzde inekler için etkili bir tedavi bulunmamakta, Neosporosis'den korunma daha fazla önem kazanmaktadır. Korunma ve kontrol yöntemleri sürü içindeki konjenital enfekte hayvanların sayısının azaltılmasına ve çevresel postnatal bulaşmaya sebebiyet veren durumları azaltmaya odaklanmaktadır (Anderson ve ark., 2000). *Neospora caninum*'un ari olduğu sürülerde kontrol programları sürüye enfeksiyonun girmesini önlemek adına biyogüvenlik önlemlerine yoğunlaşırken, enfekte sürülerde ise vertikal bulaşmanın veya

horizontal bulaşma riskinin azaltılmasına dayanmaktadır. Sürü içerisine alınacak hayvanları enfeksiyondan arı, reproduktif özellikleri iyi olan sürülerden almak ve bunların da serolojik testlerini yapmak önemlidir (Dubey ve ark., 2007). Köpek veya diğer son konak dışkıları ile hayvan yemleri, içme suları ve çayırın kontaminasyonu önlenmelidir (Anderson ve ark., 2000; Dubey ve ark., 2007). Köpekler ve diğer son konakların aborte fetal dokular, plasenta gibi enfekte ara konak dokularına ulaşması engellenmelidir (Dubey ve ark., 2007; Cavalcante ve ark., 2011; Almeria ve Lopez-Gatius, 2013; Reichel ve ark., 2014).

Konjenital enfekte hayvanlarda hastalığın nüksetmesine sebep olabilen küflü saman ile beslenme önlenmeli, diyet dengesizliği ve stres gibi immunitede değişime neden olabilecek faktörlerden ve konkomitant enfeksiyonlardan kaçınmak gerekmektedir (Dubey ve ark., 2007; Vanleeuwen ve ark., 2010; Reichel ve ark., 2014). Kolostrum antikorları nedeniyle 6 aylıktan küçük buzağular hariç yıllık sürü taraması yapılması, iki ve daha fazla abort yapan pozitif hayvanların da sürüden çıkartılması önerilmektedir (Almeria and Lopez-Gatius, 2013). Melez tohumlamalar ve embriyo transferi gibi bazı reproduktif yönetim önlemleri enfekte sürülerde endojen transplasental bulaşma riskini ve ekonomik etkisini azaltmak adına önerilmektedir (Landmann ve ark., 2002; Dubey ve ark., 2007; Almeria ve ark., 2009; Reichel ve ark., 2014). Etçi boğadan alınan semen ile seropozitif annenin tohumlanması abort riskini azaltır (Almeria and Lopez-Gatius, 2013). Bu durum melez gebeliklerde plasenta fonksiyonlarının daha gelişmiş olması ve fetusun anne tarafından reddedilmesinin engellenmesinde etkili olan PAG-1 (glikoprotein) seviyesinin melez ırklarda saf ırklara göre daha yüksek seyretmesi ile ilişkilendirilmektedir (Dubey ve ark., 2007; Almeria ve ark., 2009).

Uygulanacak yöntem sürüdeki prevalansa, tanı tekniklerinin maliyetine, düve masrafı ve ulaşılabilirliğine, abort maliyetine, süt kaybına, *N. caninum* nedenli erken kesim masrafına bağlı olarak seçilmelidir.

Çiftlik düzeyinde *N. caninum*'un ve abortun kontrolünde farklı stratejiler bulunmaktadır. Bu stratejiler; hiç birşey yapmayarak sorunu göz ardı etme, test yapıp pozitifleri kesime yollama (Test-cull tekniği), antiparaziter koksidiostatik ilaçlar (toltrazuril) kullanımı ve aşılama (Goodswen ve ark., 2013). Enfekte inekler sürü içerisinde diğer inekler için rezervuar olarak düşünülmelidir. Bu nedenle enfekte ineği veya onun yavrularını sürüden çıkarmak da gerekebilir (Landmann ve ark., 2002; Dubey ve ark., 2007; Reichel ve Ellis, 2009). Test-cull tekniği savunulan bir tekniktir ve başarı ile sahada uygulanmaktadır. Enfekte hayvanlar ya sürüden çıkartılmakta ya da tekrar çiftleştirilmemektedir. Böylece sürü prevalansı azalma göstermektedir. Ancak bu teknik de özellikle büyük oranlarda enfeksiyon olduğunda ekonomik kabul edilmemektedir (Reichel ve Ellis, 2009).

Günümüzde Neosporosis için güvenliği ve etkinliği kesinleştirilmiş herhangi bir ilaç bulunmamakla birlikte deneysel çalışmalar devam etmekte ve ileriki dönemlerde bu çalışmaların fayda sağlayabileceği düşünülmektedir (Strohbusch ve ark., 2009). In vitro ve in vivo deneysel çalışmalarda; toltrazuril, ponazuril (Kritzner ve ark., 2002; Strohbusch ve ark., 2009), monensin (Vanleeuwen ve ark., 2011), artemisone (Mazuz ve ark., 2012), sülfonamidler, trimetoprim-sülfodiazin ve toltrazuril kombinasyonu (Cuteri ve ark., 2005), anti-folatlar ve antibiyotikler (Lindsay ve ark., 1994) gibi parazitlerin bazı yaşam dönemlerinde etkili olan ilaçlar kullanılmıştır. Toltrazuril tedavisi (Kritzner ve ark., 2002) deneysel olarak enfeksiyonun akut döneminde uygulandığında buzağılarda başarılı olmuştur. İsviçre'de ekonomik olarak da

bulunan bu yol (Hasler ve ark., 2006) halk sağlığı açısından hala araştırma gerektirmekte, rezidü durumu ve güvenlik profili hala bilinmemektedir. Sahada bu tedavinin hala daha çok kanıtlanmaya ihtiyacı bulunmaktadır. Reichel ve ark. (2014); bu tedavinin yeni enfeksiyonu engellediğini, var olan enfeksiyonu ise çok etkilemediğini bildirmektedir. Cuteri ve ark. (2005); bir haftalık buzağılara sulfadiazine-trimetoprim-toltrazuril kombinasyonu, diğer yaş grubundaki tüm inek ve buzağılara sulfadiazin-trimetoprim, köpeklere toltrazuril uygulaması yaptığı ve çevre dezenfeksiyonunu sağladığı çalışmada abort oranının ve *N. caninum* seroprevalansının büyük ölçüde azaldığını bildirmişlerdir. Yürüttüğümüz bir çalışmada Sulfadiazin-trimetoprim ve toltrazuril uygulamasının seropozitif ineklerde radikal bir tedavi olmamakla birlikte Neosporosisin tedavisinde primer kullanılabilir bir yöntem olduğu ve seropozitif ineklerde tedavi sonrası fertilitte parametrelerinde iyileşme olduğu saptandı (Canatan ve ark., 2014). Günümüzde *N. caninum* enfeksiyonu için hiçbir ticari aşı bulunmamaktadır. Rekombinant ve ölü *N. caninum* aşlarının etkinliği için fareler üzerinde çalışmalar devam etmektedir (Aguado-Martinez ve ark., 2008; Rojo-Montejo ve ark., 2011). *Neospora caninum* attenué edilmiş taşıyıcılarından hazırlan canlı aşılar yüksek etkinliğe sahiptir ve abortu önleyebilmektedir. Fakat üretim maliyeti ve sınırlı yarı ömrü dezavantajlarıdır (Weber ve ark., 2013). ABD ve Kanada'da kullanılmak üzere 2001 yılı sonunda bir *N. caninum* aşısı üretilmiştir. Bu aşının enfekte ineklere uygulanması durumunda, abort ihtimalini azalttığı ve konjenital enfekte buzağı doğumundan koruduğu ifade edilmektedir (Reichel ve Ellis, 2009). Anılan aşı piyasadan etkinliğindeki şüpheler nedeniyle geri çekilmiştir. Günümüzde ticari olarak satılan, enfeksiyonu ve abortu engelleyebilen bir aşı bulunmamakla birlikte, aşıya olan ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır (Almeria ve Lopez-Gatius, 2013; Reichel ve ark., 2013).

Kaynaklar

- Aguado-Martínez A, Alvarez-García G, Fernández-García A, Risco-Castillo V, Arnaiz-Seco I, Rebordosa-Trigueros X, Navarro-Lozano V, Ortega-Mora LM (2008). Usefulness of rNcGRA7- and rNcSAG4-based ELISA tests for distinguishing primo-infection, recrudescence, and chronic bovine neosporosis. *Vet Parasitol*, 157, 182–195.
- Akça A, Gökçe H, Guy CS, McGarry JW, Williams DJL (2005). Prevalence of antibodies to *Neospora caninum* in local and imported cattle breeds in the Kars province of Turkey. *Res Vet Sci*, 78, 123–126.
- Aktaş M, Şaki CE, Altay K, Şimşek S, Ütük AE, Köroğlu E, Dumanlı N (2005). Doğu Anadolu Bölgesinin Bazı İllerinde Bulunan Sığırlarda *Neospora caninum*'un Araştırılması. *Acta Parasitol Turc*, 29, 22-25.
- Almería S, López-Gatius F, García-Ispuerto I, Nogareda C, Bech-Sabat G, Serrano B, Santolaria P, Yáñez JL (2009). Effects of crossbreed pregnancies on the abortion risk of *Neospora caninum*-infected dairy cows. *Vet Parasitol*, 163, 323–329.
- Almería S, López-Gatius F (2013). Bovine neosporosis: Clinical and practical aspects. *Res Vet Sci*, 95, 303-309.
- Anderson ML, Andrianarivo AG, Conrad PA (2000). Neosporosis in cattle. *Anim Reprod Sci*, 60–61, 417–431.
- Canatan HE, Polat IM, Bayramoğlu R, Küplülü Ş, Vural MR, Aktuğ E (2014). Effects of *Neospora caninum* on reproductive performance and the efficacy of treatment with a combination of sulphadiazine-trimethoprim and toltrazuril: a longitudinal field study. *Vet Med*, 59, 22-28.
- Cardoso JMS, Amaku M, Araujo AJUS, Gennari SM (2012). *Neospora caninum*: analysis of reproductive parameters in dairy herds in Brazil. *Braz. J Vet Res Anim Sci*, 49, 459-464.
- Cavalcante GT, Monteiro RM, Soares RM, Nishi SM, Alves Neto AF, Esmerini Pde O, Sercundes MK, Martins J, Gennari SM (2011). Shedding of *Neospora caninum* oocysts by dogs fed different tissues from naturally infected cattle. *Vet Parasitol*, 179, 220-223.
- Costa KS, Santos SL, Uzeda RS, Pinheiro AM, Almeida MAO, Araujo FR, McAllister MM, Gondim LFP (2008). Chickens (*Gallus domesticus*) are natural intermediate hosts of *Neospora caninum*. *Int J Parasitol*, 38, 157–159.
- Cuteri V, Nisoli L, Preziuso S, Attili AR, Guerra C, Lulla D, Traldi G (2005). Application of a new therapeutic protocol against *Neospora caninum* induced abortion in cattle: A field study. *J Anim Vet Adv*, 4, 510-514.
- Dubey JP, Buxton D, Wouda W (2006). Pathogenesis of Bovine Neosporosis. *J Comp Path*, 134, 267-289.
- Dubey JP, Lindsay DS (1996). A review of *Neospora caninum* and neosporosis. *Vet Parasitol*, 67, 1-59.
- Dubey JP, Schares G, Ortega-Mora ML (2007). Epidemiology and control of Neosporosis and *Neospora caninum*. *Clin Microbiol Rev*, 20, 323–367.
- Dubey JP, Schares G (2006). Diagnosis of bovine neosporosis. *Vet Parasitol*, 140, 1–34.
- Dubey JP, Schares G (2011). Neosporosis in animals-The last five years. *Vet Parasitol*, 180, 90-108.
- Dubey JP (2003). Review of *Neospora caninum* and neosporosis in animals. *Korean J Parasitol*, 41, 1-16.
- Ghanem ME, Suzuki T, Akita M, Nishibori M (2009). *Neospora caninum* and complex vertebral malformation as possible causes of bovine fetal mummification. *Can Vet J*, 50, 389–392.
- Gibney EH, Kipar A, Rosbottom A, Guy CS, Smith RF, Hetzel U, Trees AJ, Williams DJL (2008). The extent of parasite-associated necrosis in the placenta and foetal tissues of cattle following *Neospora caninum* infection in early and late gestation correlates with foetal death. *Int J Parasitol*, 38, 579–588.
- González-Warleta M, Castro-Hermida JA, Carro-Corral C, Mezo M (2011). Anti-*Neospora caninum* antibodies in milk in relation to production losses in dairy cattle. *Prev Vet Med*, 101, 58-64.
- Goodswen SJ, Kennedy PJ, Ellis JT (2013). A review of the infection, genetics and evolution of *Neospora caninum*: From the past to the present. *Infect Genet Evol*, 13, 133-150.
- Haerdi C, Haessig M, Sager H, Greif G, Staubli D, Gottstein B (2006). Humoral immune reaction of newborn calves congenitally infected with *Neospora caninum* and experimentally treated with toltrazuril. *Parasitol Res*, 99, 534–540.
- Hall CA, Reichel MP, Ellis JT (2005). *Neospora* abortions in dairy cattle: diagnosis, mode of transmission and control. *Vet Parasitol*, 128, 231–241.
- Hasler B, Regula G, Stark KD, Sager H, Gottstein B, Reist M (2006). Financial analysis of various strategies for the control of *Neospora caninum* in dairy cattle in Switzerland. *Prev Vet Med*, 77, 230-253.
- Hobson JC, Duffield TF, Kelton D, Lissemore K, Hietala SK, Leslie KE, Mc Ewen B, Cramer G, Peregrine AS (2002). *Neospora caninum* serostatus and milk production of *Holstein* cattle. *J Am Vet Med Assoc*, 230, 1038-1043.
- Innes EA, Andrianarivo AG, Björkman C, Williams DJL, Conrad PA (2002). Immune responses to *Neospora caninum* and prospects for vaccination. *Trends Parasitol*, 18, 497-504.
- Innes EA: The host-parasite relationship in pregnant cattle infected with *Neospora caninum*. *Parasitology*, 134: 1903–1910, 2007.
- Jenkins M, Baszler T, Bjorkman C, Schares G, Williams D (2002). Diagnosis and seroepidemiology of *Neospora caninum*-associated bovine abortion. *Int J Parasitol*, 32, 631–636.
- Kamga-Waladjo AR, Gbati OB, Kone P, Lapo RA, Chatagnon G, Bakou SN, Pangui LJ, Diop P, El H, Akakpo JA, Tainturier D (2009). Seroprevalence of *Neospora caninum* antibodies and its consequences for reproductive parameters in dairy cows from Dakar-Senegal, West Africa. *Trop Anim Health Prod*, 42, 953-9.
- Kritzner S, Sager H, Blum J, Krebber R, Greif G, Gottstein B (2002). An explorative study to assess the efficacy of Toltrazuril-sulfone (Ponazuril) in calves experimentally infected with *Neospora caninum*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 1, 4.
- Kul O, Kabakçı N, Yıldız K, Öcal N, Kalender H, İlkme NA (2009). *Neospora caninum* associated with epidemic abortions in dairy cattle: The first clinical neosporosis report in Turkey. *Vet Parasitol*, 159, 69–72.
- Landmann JK, Jillella D, O'Donoghue PJ, McGowan MR (2002). Confirmation of the prevention of vertical transmission of *Neospora*

- caninum* in cattle by the use of embryo transfer. *Aust Vet J*, 80, 502-503.
- Lindsay DS, Rippey NS, Cole RA, Parson LC, Dubey JP, Tidwell RR, Blagburn BL (1994). Examination of the activities of 43 chemotherapeutic agents against *Neospora caninum* tachyzoites in cultured cells. *Am J Vet Res*, 55, 976-981.
- Mazuz ML, Haynes R, Shkap V, Fish L, Wollkomirsky R, Leibovich B, Molad T, Savitsky I, Golenser J (2012). *Neospora caninum*: In vivo and in vitro treatment with artemisone. *Vet Parasitol*, 87, 99-104.
- Moore DP, Campero CM, Odeón AC, Chayer R, Bianco MA (2003). Reproductive Losses due to *Neospora caninum* in a Beef Herd in Argentina. *J Vet Med*, 50, 304-308.
- Pfeiffer DU, Williamson NB, Reichel MP, Wichtel JJ, Teague WR (2002). A longitudinal study of *Neospora caninum* infection on a dairy farm in New Zealand. *Prev Vet Med*, 54, 11-24.
- Redigor-Cerrillo J, Arranz-Solis D, Benavides J, Gomez-Bautista M, Castro-Hermida JA, Mezo M, Perez V, Ortega-Mora LM, Gonzalez-Warleta M (2014). *Neospora caninum* infection during early pregnancy in cattle: how the isolate influences infection Dynamics, clinical outcome and peripheral and local immune responses. *Vet Res*, 45, 10.
- Reichel MP, Ayanegui-Alcerreca MA, Gondim LFP, Ellis JT (2013). What is the global economic impact of *Neospora caninum* in cattle—The billion dollar question. *Int J Parasitol*, 43, 133-142.
- Reichel MP, Ellis JT (2009). *Neospora caninum*—How close are we to development of an efficacious vaccine that prevents abortion in cattle?. *Int J Parasitol*, 39, 1173-1187.
- Reichel MP, McAllister MM, Pomroy WE, Campero C, Ortega-Mora LM, Ellis J (2014). Control options for *Neospora caninum*—is there anything new or are we going backwards? *Parasitology*, 25, 1-16.
- Rajo-Montejo S, Collantes-Fernández E, Regidor-Cerrillo J, Rodríguez-Bertos A, Prenafeta A, Gomez-Bautista M, Ortega-Mora LM (2011). Influence of adjuvant and antigen dose on protection induced by an inactivated whole vaccine against *Neospora caninum* infection in mice. *Vet Parasitol*, 175, 220-229.
- Romero JJ, Van Breda S, Vargas B, Dolz G, Frankena K (2005). Effect of neosporosis on productive and reproductive performance of dairy cattle in Costa Rica. *Theriogenology*, 64, 1928-1939.
- Sánchez GF, Banda RV, Sahagun RA, Ledesma MN, Morales SE (2009). Comparison between immunohistochemistry and two PCR methods for detection of *Neospora caninum* in formalin-fixed and paraffin-embedded brain tissue of bovine fetuses. *Vet Parasitol*, 164, 328-332.
- Strohbusch M, Müller N, Hemphill A, Krebber R, Greif G, Gottstein B (2009). Toltrazuril treatment of congenitally acquired *Neospora caninum* infection in newborn mice. *Parasitol Res*, 104, 1335-1343.
- Thurmond MC, Hietala SK (1996). Culling associated with *Neospora caninum* infection in dairy cows. *Am J Vet Res*, 57, 1559-1562.
- Tiwari A, Vanleeuwen JA, Dohoo IR, Keefe GP, Haddad JP, Trem-Blay R, Scott HM, Whiting T (2007). Production effects of pathogens causing bovine leukosis, bovine viral diarrhoea, paratuberculosis, and neosporosis. *J Dairy Sci*, 90, 659-669.
- Vanleeuwen JA, Greenwood S, Clark F, Acorn A, Markham F, McCar-Ron J, O'Handley R (2011). Monensin use against *Neospora caninum* challenge in dairy cattle. *Vet Parasitol*, 175, 372-376.
- Vanleeuwen JA, Haddad JP, Dohoo IR, Keefe GP, Tiwari A, Scott HM (2010). Risk factors associated with *Neospora caninum* seropositivity in randomly sampled Canadian dairy cows and herds. *Prev Vet Med*, 93, 129-138.
- Weber FH, Jackson JA, Sobecki B, Choromanski L, Olsen M, Meinert T, Frank R, Reichel MP, Ellis JT (2013). On the Efficacy and Safety of Vaccination with Live Tachyzoites of *Neospora caninum* for Prevention of *Neospora*-Associated Fetal Loss in Cattle. *Clin Vaccine Immunol*, 20, 99-105.
- Williams DJL, Guy CS, Smith RF, Guy F, McGarry JW, McKay JS, Trees AJ (2003). First demonstration of protective immunity against foetopathy in cattle with latent *Neospora caninum* infection. *Int J Parasitol*, 33, 1059-1065.
- Yao L, Yang N, Lu Q, Wang M, Zhang W, Qian WF, Hu YF, Ding J (2009). Detection of *Neospora caninum* in aborted bovine fetuses and dam blood samples by nested PCR and ELISA and seroprevalence in Beijing and Tianjin, China. *Parasitology*, 136, 1251-1256.