



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**DAMIZLIK SIĞIR YETİŞTİRİCİLİKLERİNDE BOHV-1
EPİDEMİYOLOJİSİ İÇİN MATEMATİK VE SİMÜLASYON
MODELLEME ÇALIŞMALARI**

Fahriye SARAÇ

**VİROLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Aykut ÖZKUL**

2011- ANKARA

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DAMIZLIK SIĞIR YETİŞTİRİCİLİKLERİNDE BOHV-1
EPİDEMİYOLOJİSİ İÇİN MATEMATİK VE SİMÜLASYON
MODELLEME ÇALIŞMALARI

Fahriye SARAÇ

VİROLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Aykut ÖZKUL

2011- ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

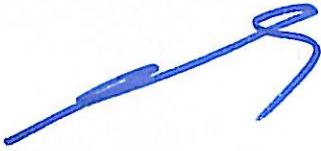
Veteriner Viroloji Doktora Programı

Çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi kabul edilmiştir.

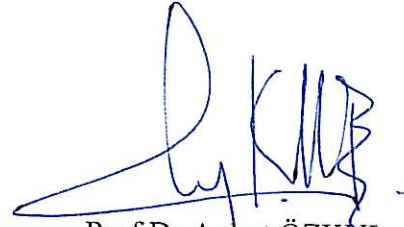
Tez Savunma Tarihi: 16/09/2011



Prof. Dr. Yılmaz AKÇA
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı



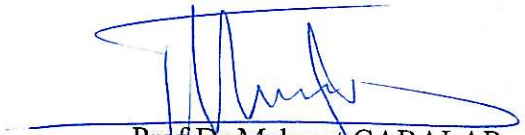
Prof. Dr. Feray ALKAN
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Aykut ÖZKUL
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Engin SAKARYA
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR
Harran Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller	vii
Çizelgeler	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. BoHV-1 Enfeksiyonu	3
1.1.1. Etiyoloji	3
1.1.2. Epidemiyoloji	4
1.1.3. Patogenez ve Patoloji	6
1.1.4. Klinik Bulgular	10
1.1.5. İmmunoloji	12
1.1.6. Teşhis	14
1.1.6.1. Klinik Teşhis	14
1.1.6.2. Laboratuvar Teşhisi	14
1.1.6.2.1. Virüs İzolasyonu ve Viral Antijenlerin Tespiti	14
1.1.6.2.2. Viral Nükleik Asit Tespiti	15
1.1.6.2.3. Serolojik Testler	16
1.1.7. Kontrol ve Eradikasyon	16
1.2. Antikor Aviditesi	19
1.3. Enfeksiyöz Hastalıklar için Matematiksel Modelleme	21
1.3.1. Matematik ve Simülasyon Modelleme	22
1.3.2. Matematiksel Epidemiyoloji	25
1.3.3. Veteriner Epidemiyoloji Alanında Kullanılan Modeller	30
1.3.4. SIR (Susceptible-Infectious-Removed) Model	34
1.3.5. Temel Reprodüksiyon Oranı “ R_0 ” (The Basic Reproduction Ratio)	37
1.3.6. BoHV-1 Enfeksiyonu için Modelleme Çalışmaları	39
1.4. Araştırmanın Amacı	49

2.GEREÇ VE YÖNTEM	50
2.2. Gereç	50
2.1.1. Araştırmada Kullanılan Hayvanlar	50
2.1.2. Matematiksel Modellemeye Kaynak Teşkil Eden Sürü	53
2.1.3. Serolojik Araştırma Materyali	54
2.2. Yöntem	54
2.2.1. Serolojik Çalışma	54
2.2.1.1. Serum Örneklerinin Toplanması	54
2.2.1.2. ELISA Testi	55
2.2.1.3. Avidite Testi	56
2.2.2. Matematiksel Modelleme Çalışmaları	57
2.2.2.1. Sürü İçi R_0 Değerinin ($R_{0,w}$) Hesaplanması	57
2.2.2.2. Sürüler Arası R_0 Değerinin ($R_{0,h}$) Hesaplanması	59
2.2.2.3. Sürüler Arası R_h Değerini 1'in Altında Tutacak Serolojik Tarama Programının Belirlenmesi	60
2.2.3. İstatistiksel Analizler	62
3.BULGULAR	63
3.1. Sürü Kayıtları	63
3.2. ELISA Testi	65
3.3. Avidite Testi	67
3.4. Matematiksel Modellemelere İlişkin Hesaplamalar	86
4. TARTIŞMA	88
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	109
ÖZET	112
SUMMARY	113
KAYNAKLAR	114
ÖZGEÇMİŞ	118

ÖNSÖZ

BoHV-1 enfeksiyonunun Dünya çapında oldukça yaygın olarak görülen ve yetiştiriciler için ciddi ekonomik kayıplara neden olan viral bir enfeksiyon olması sebebiyle, hastalığın görüldüğü ülkeler yoğun bir şekilde hastalığın eradikasyonu için çaba sarf etmektedirler. Klinik olarak, ağırlık kaybı, süt veriminde azalma, yavru atma, ölü doğum ve fertilité bozuklukları gibi kayıplara neden olmasının yanında, enfeksiyon için getirilen ticari kısıtlamalar hastalığın eradikasyonunu zorunlu hale getirmiştir.

Ülkeler hatta bölgeler bazında enfeksiyonun eradikasyon ve kontrolüne ilişkin farklı programlar yürütülmektedir. BoHV-1'in eradike edilmesinde, sürü içi ve sürüler arası yayılımı azaltmak için serolojik tarama ve sertifikasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Ayrıca, enfekte hayvanların sürüden çıkarılması, aşılama ve hijyenik tedbirleri içeren sürü yönetim sistemleri uygulanmaktadır. Ancak uygulanacak programların sonuçlarının önceden görülmesi mümkün olmamaktadır.

Hastalıkların yayılım dinamiklerinin anlaşılması, eradikasyon ve kontrol programları çerçevesinde uygulanacak stratejinin sonuçlarının önceden görülerek hastalık ve bölge için en uygun olanının belirlenmesi için matematik ve simülasyon modellerden faydalanılmaktadır. Canlı organizmaların matematiksel modelini oluşturma çabalarının zorluğu, hastalıkla ilgili en sağlıklı sonuçlar elde edilebilmesinde tek çare olarak epidemiyolojiyi karşımıza çıkarmıştır. Enfeksiyon ajanlarının popülasyon dinamiğine ilişkin yapılan çalışmalarda, enfeksiyöz ajanın yayılımını belirleyen, konakçı davranışları, duyarlılık ve enfektivite gibi karakteristiklerin yanında, ajan konakçı ilişkisi ve konakçı popülasyon davranışlarının hesaba katılması, konakçı popülasyonunda ajanın popülasyon dinamiğinin anlaşılmasında etkili olmuştur. Bu doğrultuda, sığırlarda BoHV-1 enfeksiyonunun, sürü içi ve sürüler arası dinamiğini ölçülmesi, eradikasyon için en uygun programının belirlenmesi gibi amaçlarla matematik modellemeler geliştirilmiştir.

Bu çalışmada da, Türkiye'de ilk kez, küçük çaplı süt sığırcılığı işletmelerinde BoHV-1 enfeksiyonu dinamiği temelinde söz konusu virus enfeksiyonunun kontrol ve eradikasyonuna ilgili olarak, daha önce tanımlanan matematik/simülasyon modelleme yöntemlerinin kullanım olasılıklarının araştırılması hedeflenmiştir.

Sürü büyüklüğü, yetiştiricilik tipi gibi sürü genel özellikleri bakımından farklılık gösteren 10 damızlık sığır yetiştiriciliği işletmesinde BoHV-1 enfeksiyonunu ile işletmenin genel özellikleri arasındaki değişimler takip edilmiştir. Ayrıca, enfeksiyöz hastalıklar için geliştirilen matematik ve simülasyon modeller irdelenmiş, uygulanabilirliği araştırılmış ve şu an için yeterli olmayan ancak ileride uygulanacak bir model için gerekli olan parametrelerin neler olabileceği belirlenmiştir.

Doktora eğitimim ve tez çalışmam süresince engin bilgi ve tecrübeleri ile bana yön veren ve tüm içtenliği ile beni destekleyen danışman hocam Sayın Prof.Dr. Aykut ÖZKUL'a ve Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Yılmaz AKÇA'ya, doktora eğitimim ve tez çalışmam boyunca yardım ve desteklerine esirgemeyen, bilgi, deneyim ve önerilerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. İbrahim BURGU, Sayın Prof.Dr. Feray ALKAN, Sayın Prof.Dr. Seval BİLGE DAĞALP ve Sayın Doç. Dr. M. Taner KARAOĞLU ve Sayın Doç. Dr. T. Çiğdem OĞUZÖĞLU'ya, tez izleme komitesindeki olumlu katkılarıyla Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Sağlığı Ekonomisi ve İşletmeciliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Engin SAKARYA'ya, çalışmayı yürütmem için işletmelerinin kapısını açan çiftlik sahiplerine, tez çalışmam süresince ve yazım aşamasında bana yardım eden ve beni destekleyen eşime ve tüm eğitim yaşamım boyunca verdikleri sonsuz destek için aileme teşekkürü bir borç bilirim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

A.I.	: Avidite İndeksi
BoHV-1	: Bovine Herpesvirus Tip-1
BPI-3	: Bovine Parainfluenzavirus-3
BRD	: Bovine Respiratory Disease
BRSV	: Bovine Respiratory Syncytial Virus
BT	: Bovine Turbinata
BVDV	: Bovine Viral Diarrhea Virus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
IBR	: Infectious Bovine Rhinotracheitis
Ig	: İmmunglobulin
IFN	: İnterferon
IPV	: Infectious Pustular Vulvavaginitis
IPB	: Infectious Pustular Balanopostitis
lt	: Litre
M	: Molar
MDBK	: Madine Darby Bovine Kidney
ML	: Mink Lung
μ l	: Mikrolitre
NK	: Natural Killer
nm	: Nanometre
O.D.	: Optik Dansite
PBS	: Phosphate Buffered Saline
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PI	: Persiste Enfekte
PMN	: Polimorfnükleer Nötrofiller
R_0	: Temel reproduksiyon Oranı
$R_{0,w}(\text{within})$	: Sürü içi Temel Reprodüksiyon Oranı
$R_{0,h}(\text{veya between})$	: Sürüler arası Temel Reprodüksiyon Oranı
rpm	: Roll Per Minute (Devir/Dakika)
SIR	: Stochastic Susceptible-Infective-Recovered Model
SN ₅₀	: Serum Nötralizasyon 50
VN	: Virus Nötralizasyon

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Araştırmada örneklenen hayvanların bulunduğu işletmelerin coğrafi konumu	50
Şekil 3.1.a.	VII. İşletmede her bir örnekleme döneminde elde edilen seroprevalans değerleri	74
Şekil 3.1.b.	X. İşletmede her bir örnekleme döneminde elde edilen seroprevalans değerleri	74
Şekil 3.2.	Örneklemler itibariyle maternal antikor yanıtı alınan hayvanlara (TR59429900,TR59446582, TR59446584,TR59446585,TR59446583,TR59376055, TR59378687,TR59378686,TR59381537,TR59430654, TR59359772,TR59359771,TR59465509,TR59359773, TR59471017,TR59479166) ait A.I. değerleri	77
Şekil 3.3.	Seropozitifliğin görülme olasılığı ve tahmini sonlanması	80
Şekil 3.4.	Örneklemler itibariyle latent enfekte olduğu tespit edilen hayvanların (TR595221B,TR344770,TR59200110, TR59261855,TR59430650,TR5990770,TR59231735) A.I. değerleri	82
Şekil 3.5.	A.I. yaşı bağılı değişimi	83
Şekil 3.6.	Örneklemler itibariyle takip sürüsünde tespit edilen serokonversiyon oranları	87

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Modelleme Tekniklerinin Sınıflandırılması	24
Çizelge 2.1. İşletmeler bazında her bir örnekleme döneminde örneklenen hayvan sayısı ve numune alma tarihleri	52
Çizelge 3.1. İşletmelerde her bir örneklemede, sürüde bulunan, doğan, yeni giriş yapan ve çıkan hayvan sayıları	64
Çizelge 3.2. İşletmelerde örneklemeler itibariyle örneklenen, pozitif ve negatif sonuç veren hayvan sayıları	66
Çizelge 3.3. IV. İşletmede örneklemeler itibarı ile seropozitif hayvanların A.I. değerleri	69
Çizelge 3.4. VII. İşletmede örneklemeler itibarı ile seropozitif hayvanların A.I. değerleri	69
Çizelge 3.5. X. İşletmede örneklemeler itibarı ile seropozitif hayvanların A.I. değerleri	71
Çizelge. 3.6. Örneklemeler itibariyle işletmeler bazında maternal antikor yanıtı alınan ve latent enfekte olan hayvan sayıları	72
Çizelge 3.7. Örneklemeler itibariyle örneklenen toplam hayvan sayısı ve prevalans oranları	73
Çizelge 3.8. Örneklemeler itibarı ile VII. ve X. İşletmelerdeki seroprevalans oranları	73
Çizelge 3.9. VII. İşletmede, anne-yavru ilişkisi, gün olarak yaşları ve örneklemeler arası değişen A.I. değerleri	75
Çizelge 3.10. X. İşletmede, anne-yavru ilişkisi, gün olarak yaşları ve örneklemeler arası değişen A.I. değerleri	75
Çizelge 3.11. Tüm işletmelerde bulunan buzağılara ait A.I. zaman içindeki değişimi	76
Çizelge 3.12. Seropozitifliğin Yaşam Analizi tahminleri	80
Çizelge 3. 13. Tüm işletmelerde yetişkin seropozitif hayvanlara ait örneklemeler itibariyle A.I. değerleri	81

Çizelge 3.14. Örneklemeler arasında sürülere dışarıdan giren hayvan sayıları ve serolojik durumları	84
Çizelge 3.15. Sürüler bazında yeni giriş yapan hayvanların kulak numaraları, doğum tarihleri (yaşları), cinsiyetleri ve serolojik durumu	85
Çizelge 3.16. Takip sürüsündeki hayvanlarda örnekleme dönemlerinde tespit edilen seropozitiflik oranları	86

1. GİRİŞ

BoHV-1 sığırlarda, Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR) ile dişilerde Infectious Pustular Vulvovaginitis (IPV) ve erkeklerde Infectious Pustular Balanopostitis'e (IPB) sebep olan ve dünya çapında yaygın olarak görülen bir enfeksiyondur (Bosch ve ark, 1997). Sığırlarda görülen son derece bulaşıcı, akut ve latent seyirli olan IBR/IPV hastalığı sonucu, ağırlık kaybı, süt veriminde azalma, yavru atma, ölü doğum ve fertilite bozuklukları görülmektedir (Blackburn ve ark., 1991). BoHV-1 enfeksiyonunun neden olduğu heterojen klinik form, sığır sürülerinde önemli ekonomik kayıplardan sorumludur. Bu nedenle birçok ülke BoHV-1 için eradikasyon programlarına başlamıştır. Avusturya, Danimarka, İsveç, İsviçre bu gibi programları başarı ile uygulamış ve BoHV-1 'den ari konuma gelmişlerdir. Kullanılan metotlar, serolojik tarama ve seropozitif hayvanların eliminasyonuna dayanmaktadır (Rola ve ark.,2005).

BoHV-1 gibi bir enfeksiyöz ajanın eradike edilmesinde sürü içi ve sürüler arası yayılımı azaltmak için tarama (surveillance) ve sertifikasyon yöntemleri kullanılabilir. Taramada amaç; ari bir sürüye giren enfeksiyonun zamanında belirlenmesi ve bu şekilde diğer ari sürülere enfeksiyonun girişinin engellenmesidir. Sığırlarda BoHV-1 enfeksiyonunun eradikasyonu amacıyla yapılacak tarama programları için matematik modellemeler geliştirilmiştir. Matematik modellemeler, çeşitli stratejilerin sonuçlarının hesaplanmasına olanak tanımaktadır. Bu hesaplamalar ari sürüye enfeksiyon girişinden sonra sürüler arası enfeksiyonun yayılımının önlenmesinde farklı stratejilerin etkinliğinin gösterilmesinde kullanılmaktadır (Graat ve ark., 2001).

Hastalık kontrol stratejilerinin saha koşullarında uygulanması ve etkinliklerinin değerlendirilmesi her zaman kolaylıkla yapılamamaktadır. Simülasyon modeller, çeşitli kontrol stratejilerinin epidemiyolojik ve ekonomik sonuçlarının değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Epidemiyolojik ve ekonomik bilginin kombinasyonundan oluşan bir modelin geliştirilmesi karar verme işleminin desteklenmesinde önemli bir araçtır. Simülasyon modellemeler, hem bireysel olarak

Çiftçilik düzeyinde hem de ulusal ve bölgesel düzeyde hastalıkların kontrolünde karar vermeyi desteklemek amacıyla uygulanır. Simülasyonlar gerçek sistemlerin imitasyonları olarak tanımlanabilirler. Modellemelerin  önemli fonksiyonu vardır. Bunlar; sistem hakkındaki mevcut bilginin özümsenmesi ve değerlendirilmesi için temel amaç sağlamak, sistemin temel bilgilerinin yetersiz olduğu yerleri tespit etmek ve sistemin yönetim kontrolüne yardımcı olmaktır (Vonk Noordergraft, 2002).

1.1. BoHV-1 Enfeksiyonu

1.1.1. Etiyoloji

Hastalığın etkeni, Herpesviridae familyası içinde yer alan alfa herpesvirineae alt ailesine dahil Varicellovirus genusu içerisinde Bovine Herpes Virus Tip-1 (BoHV-1) olarak isimlendirilmektedir. Virus serolojik olarak tek tiptir, fakat viral DNA'daki farklılıkların restriksiyon endonükleaz enzimleri ile kesimleri sonucu, BoHV-1'in alt tipleri tanımlanmıştır (Nuotio ve ark., 2007). Bu tipler BoHV-1.1, BoHV-1.2a ve BoHV-1.2b şeklindedir (Muyllkens ve ark., 2007).

BoHV-1 genomu, 135.3 kilo baz büyüklüğünde çift iplikçikli linear yapıda bir DNA molekülüdür (Muyllkens ve ark., 2007). Genom, yaklaşık 100nm çapında ve 162 kapsomerden oluşan ikozahedral bir kapside sahiptir. Nükleokapsid, tegümen adı verilen elektrodens bir materyal ile sarılmıştır. En dışta ise viral glikoproteinleri içeren tek katmanlı bir zarf bulunmaktadır (Wyler ve ark., 1989).

Çift iplikçikli DNA yapısındaki BoHV-1 genomu, identifiye edilen 33'ü yapısal ve 15'den fazla yapısal olmayan toplamda 70 proteini kodlar (OIE, 2010). Bunlardan, gK, gC, gB, gH, gM, gL, gG, gD, gI ve gE olmak üzere 10 tanesi glikoproteindir (Muyllkens ve ark., 2007). Glikoproteinler, virion zarında ve enfekte hücre yüzeyindeki lokasyonlarından dolayı, konakçıda immun yanıtın şekillenmesinde önemlidir. Bunun yanında, konak hücrelerine giriş, füzyon ve hücreden hücreye yayılımı aracılık etmesi nedeniyle patogeneizde de önemli rol oynamaktadır (Scwyzer ve Ackermann, 1996; OIE, 2010).

BoHV-1, 63°C'nin üzerinde hızla inaktive olurken, -2 0C de en az 1 yıl enfektivitesini korumakta ve -65°C'nin altında da stabil kalmaktadır (Straub, 1990). Düşük ısılarda uzun süre enfektivitesini koruduğu bilinen virusun, dondurulmuş spermada bulunma olasılığı hastalıkla mücadelede dikkat edilmesi gereken bir noktadır (Fenner ve ark., 1987).

Virusun hücreye girişi 3 aşamadan oluşur. Bu aşamalar; düşük affinitede gerçekleşen gB ve/veya gC ile hücre yüzeyi arasında olan etkileşim, yüksek

affinitede gerçekleşen ve BoHV-1 gD ile spesifik hücre reseptörü arasındaki bağlanma ve son olarak hücre membranı ile virion zarının füzyon yolu ile penetre olmasıdır (Muylkens ve ark., 2007). Replikasyon nükleus içerisinde gerçekleşir ve yeni oluşan nükleokapsitler zarlarını nüklear membranın iç lamelinden, stoplazmik membranlardan veya plazma membranından alır (Wyler ve ark., 1989).

BoHV-1'in üretilmesinde, sığır orjinli primer hücre kültürleri, Madine Darby Bovine Kidney (MDBK), bovine turbinata (BT), RK- 13 ve mink lung (ML) hücre kültürleri kullanılmaktadır (Wyler ve ark., 1989). BoHV-1'in sitopatolojik etkisi hücrelerde yuvarlaklaşma ve intanükleer inkulüzyon cisimcikleri ile karakterizedir (Muylkens ve ark., 2007).

1.1.2. Epidemiyoloji

BoHV-1, coğrafik yerleşimi ve yetiştirmede uygulanan yöntemlere göre, bölgesel olarak prevalans ve insidensinde önemli farklılıklar gösteren ve dünya genelinde yaygın olan bir patojendir (Muylkens ve ark., 2007).

Saha verileri ve deneysel çalışmalar BoHV-1'in birkaç ruminant türünü enfekte ettiğini göstermiştir. BoHV-1 ile doğal enfeksiyonla koyunların akut ve latent enfeksiyonu da belirlenmiştir. Bununla birlikte, koyunlar BoHV-1'in sığırlara bulaşmasında önemli bir rol oynamazlar. Diğer taraftan BoHV-1'in deneysel konakçı aralığı da oldukça dardır (Muylkens ve ark., 2007). Yapılan araştırmalar ile vahşi hayvanlarda hastalığa karşı antikor belirlenmiş fakat klinik semptomların yalnızca sığırlarda olduğu gözlemlenmiştir (Straub, 1990).

Her yaşta sığırlar ve yavruları BoHV-1 enfeksiyonuna karşı duyarlıdır. Hastalığın yayılmasında akut ve latent enfekte hayvanlar ile sperma ve embriyo transferi rol oynamaktadır (Nuotio ve ark., 2007).

Akut enfekte bir hayvanın sürüye girişini takiben, virus burun, göz ve genital akıntısı ile yüksek titrede etrafa saçılır ve hayvanlar arası direk temas yoluyla duyarlı

hayvanları enfekte eder (Rola ve ark., 2005; Nuotio ve ark., 2007). BoHV-1 trigeminal ve sakral ganglionlarda latent enfeksiyona neden olur (Hurk, 2006). Latent enfekte hayvanlar, virüs reaktifte olduğunda duyarlı hayvanlar için enfeksiyon kaynağıdır. Çeşitli stres faktörlerinin devreye girmesi ile periyodik olarak virusun saçılımı indüklenebilir. Bununla birlikte, enfekte boğalarla doğal çiftleşme yoluyla veya dondurulmuş sperma ile suni tohumlama yoluyla da bulaşabilir (Rola ve ark., 2005; Hurk, 2006; Nuotio ve ark., 2007).

BoHV-1'in seropozitifliğine etki eden risk faktörleri tanımlanmış olup, bunlardan, yaş, cinsiyet (erkekler dişilere nazaran daha sıklıkla pozitif) ve sürü büyüklüğü oldukça iyi karakterize edilmiştir. Sürüye yeni sığır satın alınması ve sürüye katılması ile şekillenen direk hayvan temasının da BoHV-1'in sürüye girişi için önemli bir risk olduğu ortaya konulmuştur. Çiftlik ve sığır yoğunluğu gibi diğer faktörler de, BoHV-1'in sürüye giriş riskini attırabilmektedir (Muylkens ve ark., 2007).

Reaktivasyon uyarıcılarına maruz kalan latent taşıyıcı hayvanlar nedeniyle yeni jenerasyon ineklerin BoHV-1 enfeksiyonu, taşınma, doğum, çiftleşme veya sütçü sığır sürüsüne boğaların girişi gibi hallerde meydana gelebilir (Wyler ve ark, 1989, Engels ve Ackerman 1996). Bu nedenle BoHV-1 kontrol programları BoHV-1 latent taşıyıcıların belirlenmesi temeline kurulmuştur. Latent enfekte hayvanların identifikasyonu ortak olarak BoHV-1 spesifik antikorların belirlenmesi temeline dayanır. Bununla birlikte, antikorların kolostrum ile alımı ile oluşan pasif immunité, enfeksiyonu takiben oluşacak aktif antikor yanıtını engelleyebilir. Pasif immun yanıtı sahip 7 aylık bir buzağının BoHV-1 virulent suşu ile deneysel enfeksiyonu sonrasında, seronegatif BoHV-1 latent taşıyıcısı (SNLC) bir buzağı elde edilmiştir. Bu nedenle, seronegatif latent enfekte taşıyıcıların belirlenebilmesi için farklı diagnostik testlerin geliştirilmesi zorunlu hale gelmiştir. Tonsil örneğinden direk yapılan PCR identifikasyon testi alternatif bir yöntem olmuştur (Muylkens ve ark., 2007).

Finlandiya'da IBR virusunun epidemiyolojisi ve eradikasyonun değerlendirilmesi ile ilgili yapılan bir çalışma sonucunda, enfekte semen ile bulaşmanın çok önemli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca küçük popülasyona sahip

(ortalama 20 baş hayvan) olan sürülerde virusun latent olarak kalabileceği de gösterilmiştir (Nuotio ve ark., 2007).

Sürüler arasında BoHV-1 yayılımının başlıca nedeninin latent enfekte sığırlar ve akut enfekte hayvanların girişi olduğu düşünülmektedir. Kontamine semen, kontamine materyaller ve hava yolu gibi indirek bulaşma yolları da yayılmada önemli rol oynamaktadır. Salgınların insidensinin azaltılmasında enfekte ve enfekte olmayan sürüler arası temas riski ve sayısının azaltılmasında koruyucu önlemler üzerinde durulmaktadır. Sürüler arası temas riski ve sayısı biyogüvenlik ölçüleri ile birlikte kapalı sistem çiftlik sistemleri uygulamalarıyla azaltılabilmektedir. Eradikasyon programlarında kullanılan diğer bir araç ise aşılama. Saha çalışmaları aşılama sürülerde enfeksiyonun yayılmasının önemli derecede önlediğini, ancak meydana gelen büyük salgınları önlemede yetersiz kaldığını göstermiştir (Vonk Noordergraaf, 2002).

1.1.3. Patogenezi ve Patoloji

BoHV-1'in doğal konakçıya girişi, üst solunum yolu veya genital kanal mukoz membranlarından. Ayrıca, konjunktival epitelyuma inokulasyon yolu ile de yayılabilmektedir. Genital enfeksiyon ise direk temas ya da virusla kontamine semen ile bulaşmaktadır. Virüs donmuş spermada canlılığını muhafaza edebildiği için, suni tohumlamada kullanılan boğaların BoHV-1'den arı olmaları gerekir (Muylkens ve ark., 2007).

Virus hedef epitel hücrelere penetre olduktan sonra, litik replikasyon siklusu başlar ve ilk çoğalma meydana gelir. Yeni oluşan projeni viruslar, enfekte hayvanda, üç muhtemel seyir izlemektedir. Bunlar; lokal yayılım, sistemik yayılım ve nöronal yayılımdır (Engels and Ackerman, 1996; Muylkens ve ark., 2007).

Lokal alanlardaki sınırlı enfeksiyon çoğunlukla üst solunum yolu, göz (IBR) ve genital (IPV/IBP) dokulardaki invazyondan sonra meydana gelmektedir. Hastalık semptomları virus replikasyonuna bağlı olarak enfekte hücrelerin hasarı ile ilişkilidir.

Oluşan immun yanıt sonucunda bu tip enfeksiyonlar sınırlı kalmakta ve bir iki hafta içerisinde iyileşme ile neticelenmektedir (Engels ve Ackerman, 1996).

Viremi yolu ile yayılım sonucu virusun diğer doku ve organlara yayılımı sonucunda gebe hayvanlarda abort ve genç hayvanlarda ölümcül sistemik enfeksiyon gibi diğer klinik semptomlar meydana gelir (Muylkens ve ark., 2007).

Virus, mukozal yüzeyde meydana gelen primer enfeksiyon sırasında mukoza içindeki sinir uçları yoluyla nöronları enfekte eder ve merkezi sinir sistemine doğru ilerler (Muylkens ve ark., 2007). İntraaksonal yayılım yoluyla, bölgesel ganglionlardaki nöronlara ulaşır ve burada latentlik şekillenir (Engels ve Ackerman, 1996).

Hastalığın solunum formu virus içeren sekretlerin nasal yolla alınması ile oluşur. Virüs, üst solunum sistemi ve tonsillerde üredikten sonra nöronal aksonlara geçer ve trigeminal ganglionlara ulaşarak burada latent olarak kalır. Aynı şekilde genital enfeksiyonları takiben virus vajina ya da prepusyum mukoz membranlarında çoğalarak sakral ganglionlara yerleşir, burada da latent olarak kalır. Latent enfekte hayvanlarda virus doğum, nakil, aşılama gibi doğal stres faktörleri veya tedavi amacıyla yapılan kortikosteroid enjeksiyonu sonucu yeniden aktive olur ve saçılmaya başlar (Blackburn ve ark., 1991). Bu nedenle bütün latent enfekte hayvanlar virus taşıyıcısı olarak tanımlanır (Nuotio ve ark., 2007).

BoHV-1, bovine viral diarrhea virus (BVD), bovine parainfluenzavirus-3 (BPI-3) ve bovine respiratory syncytial virüs (BRSV) ile birlikte kompleks solunum yolu hastalığı (bovine respiratory disease-BRD) patojenlerinden biridir (Hurk, 2006). BoHV-1'in yer aldığı bu tür olgularda patojenlere karşı oluşan fizyolojik yanıt 3 aşamada şekillenebilmektedir; BoHV-1 enfeksiyonun neden olduğu epitelyum hasarı siliyer aktivite ve mukozal sekresyonu azaltır. BoHV-1 enfeksiyonu alveoler makrofaj ve polimorfnükleer nötrofillerin aktivitelerini azaltabilir. Bir başka muhtemel mekanizma ise, BoHV-1/bakteriyel sinerjisinin ortaya çıkmasıdır (Muylkens ve ark., 2007).

Zar glikoproteinleri, virusun hücreye yapışması, penetrasyonu, hücreden çıkışı ve hücreden hücreye yayılımında başlıca etmenlerdir. Virusun hücreye girişi en az

iki hücresele reseptör ve birkaç glikoproteini içerir ve birkaç adımda şekillenir. Bu süreç glikoprotein C (gC)'nin hücre yüzeyinde bulunan heparan sülfat ile bağlanması ile başlar. Bu bağlanma ikinci hücresele reseptöre glikoprotein D (gD)'nin bağlanması ile devam eder. Virusun hücreye girişi için glikoprotein D (gD)'ye bağlanma gereklidir ve hücre membranı ile viral zarın füzyonunda, glikoprotein B (gB), glikoprotein H (gH) ve glikoprotein L (gL)'nin etkilişimi aracılığı ile sonlanır. Glikoproteinler, virusun virulensinde etkili olurken, in vivo ve in vitro koşullarda virusun replikasyonunda esansiyel değildirler (Engels ve Ackerman, 1996; Schwyzer ve Ackerman, 1996).

Glikoprotein C (gC) çıkarılmış mutant virusun, enfektivitesinde önemli derecede bir azalma olduğu ortaya konmuştur. Doğal konakçıda virusun virulensinin azaltılmasına alternatif diğer bir yol ise glikoprotein E (gE)'nin eksikliğidir. Muhtemel bu etki, gE'nin hücreden hücreye yayılım fonksiyonundan ileri gelmektedir (Engels and Ackerman, 1996).

Bütün alfaherpesviruslarda olduğu gibi primer enfeksiyonu takiben latent enfeksiyon meydana gelir (Bosch, 1997). Latentlik, enfeksiyöz virusun izole edilememesi ve latent enfekte hücrede viral antijenin gösterilememesiyle, aynı zamanda da hastalığın yokluğunda, viral DNA'nın trigeminal, sakral, lomber ve torakal ganglionlarda varlığı ile karakterizedir (Bosch, 1997; Engels and Ackerman, 1996). Bununla birlikte, BoHV-1 için Ackermann ve ark. (1996) ve Ackermann ve Wyler (1984) da görülebileceği gibi, viral DNA, lokal sensör ganglion çekirdekçiklerinde insitu hibridizasyon ile gösterilebilir (Engels and Ackerman, 1996). Virus mukozal epitelyumda replikasyonunu tamamladıktan sonra periferel sinir sisteminde yer alan nöronlarda hayat boyu latentlik şekillenir. BoHV-1'in enfekte epitelyumda sensitif sinir sonlarına yerleştiği düşünülür. Daha sonra aksonlar boyunca mikrotübüller vasıtasıyla taşınarak ganglionlara yerleşir (Muykens ve ark., 2007).

Latentliğin oluşması için en az iki koşulun yerine getirilmesi gerekmektedir. Birincisi; latentlik sırasına virusun yerleşmesi için, uzun süre yaşayan ve böylece replike olmayan ve yüksek derecede farklılaşmış olan nöronlar veya lenfoid hücreler idealdir. İkincisi, periferel dokularda replikasyon ve üretken enfeksiyonun aksine,

latent enfekte hücreler yıkımlanmamalıdır. Bir başka deyişle, latent enfekte hücrelerde immun mekanizmalar tarafından parçalanma ve/veya apoptozisin indüklenmesi önlenmelidir. Bu nedenle, latentlik sırasında viral protein sentezi olmamalı veya olası viral proteinler immun sistem tarafından tolere edilebilmelidir. Latent enfekte hücrelerde sınırlı bir viral transkripsiyon tespit edilmiş ve latentlik ilişkili transkriptlerin (LAT) oluştuğu da bildirilmiştir (Engels ve Ackermann, 1996).

Latentliğin reaktivasyonu, doğal uyaranlar veya kortikosteroid tedavisi sonucu meydana gelebilmektedir. Rekürrent virus yayılımında genelde klinik semptom görülmez. Trigeminal ganglionlarda reaktivasyon sonrasında BoHV-1 yeni replikasyon siklusuna başlar (Muylkens ve ark., 2007). Reaktif olan virus aksonal yolla ile konakçıya giriş yaptığı bölgeye geri döner ve buradan duyarlı konakçılara yayılır. İmmun sistem reaktif olarak periferik saçılan virusun titresinin azaltılabilir. İlk enfeksiyon ve reaktivasyon arası geçen süreden dolayı, lokal immun yanıt, virusun yayılımının tamamen önlenmesinde yetersiz kalabilir (Engels ve Ackermann, 1996).

Latent enfekte tavşanlarda dexamethazon ile reaktivasyonun, latent enfekte nöronlarda sadece düşük düzeylerde olduğu gösterilmiş ve BoHV-1 enfeksiyonu için spesifik viral DNA, dexamethazon tedavisinden 18 saat sonra tespit edilmiştir (Muylkens ve ark., 2007).

Virusun tekrar saçılımında, preimmun yanıt ve progeni virus fenotipi olmak üzere etkili olan iki faktör gösterilmiştir. BoHV-1 ile doğal enfeksiyon yada aşılama sonrasında meydana gelen primer immun yanıt latent taşıyıcı hayvanlarda virusun tekrar saçılımını başarı ile kontrol edebilir. Reaktivasyona etkili bir uyarıcı ile oluşan sekonder immun yanıt da virusun tekrar saçılımının engellenmesinde etkilidir. Bu doğrultuda, primer enfeksiyonu takip eden iki ay içerisinde medyana gelebilecek reaktivasyonda virusun tekrar saçılımında bir yükseliş beklenmez. Bununla birlikte, reaktivasyon öncesinde BoHV-1 E karşı yüksek titrede nötralizan antikor titresine sahip hayvanlar, etkili bir reaktivasyon tedavisinden sonra hiçbir virusu tekrar saçmayacaktır (Muylkens ve ark., 2007).

Kaashoek ve ark., (1996) birincil BoHV-1 enfeksiyonunu takiben oluşan immun yanıtın takibi ve olası reaktivasyonları deneysel şartlarda araştırmışlardır. Araştırmacılar, 3 yıl boyunca takip ettikleri hayvanlarda (4 adet) BoHV-1'e karşı yüksek düzeyde antikor tespit edildiğini ve olası bir reaktivasyondan sonra nötralizan antikor yanıtının 4 kat artabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca, antikor yanıtı olmaksızın reaktivasyon görülebileceği bildirilmesine rağmen elde edilen bulgular, reaktivasyona uğrayan virusun izole edilebileceği ya da trigeminal ganglionda DNA'sının tespit edileceği yönünde olmuştur.

1.1.4. Klinik Bulgular

BoHV-1 enfeksiyonu sonrası meydana gelen hastalığın şiddeti, BoHV-1 suşunun virulensi, başlıca yaş olmak üzere konakçının dirençliliği ve eşzamanlı meydana gelen potansiyel bakteriyel enfeksiyonlar gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Engels ve Ackermann, 1996; Muylkens ve ark., 2007). Akut hastalıktaki klinik semptomlara, BoHV-1 ile enfekte hücrelerin yıkımı sebep olmaktadır (Engels ve Ackermann, 1996). Birkaç BoHV-1 suşu zayıf klinik semptomlar ile birlikte seyredebilir ve zayıf virulense sahip suşlar içerisinde sınıflandırılmaktadırlar. Diğer taraftan, bu suşlar BoHV-1'in endemik olarak seyrettiği bölgelerde pasif olarak immun hale gelen buzağuların primer enfeksiyonları sonucunda klinik tablo da ortaya çıkabilmektedirler. Aslında, maternal antikorların, enfekte hayvanları klinik semptomlardan etkili bir şekilde koruduğu da bilinmektedir (Muylkens ve ark., 2007).

Seronegatif buzağılara intranasal inokulasyondan sonraki 4-5 günlerde, 41°C'yi bulan yüksek ateş, apati ve anoreksi tespit edilmiştir (Muylkens ve ark., 2007). Yetişkin sütçü ineklerde, uzun bir süre ve önemli derece süt veriminde düşüş ve fertilitelerinde azalma görülebileceği bildirilmiştir (Rola ve ark., 2005; Hurk, 2006). İnkübasyondan sonraki 2-3 gün sonunda, solunum sistemi ve göze ilgili semptomlar görülmekte, primer enfeksiyon bölgesinde epitelyum hasarı ve yangısal reaksiyonlar meydana gelmektedir. Bunlarla birlikte, nasal mukozada kızarma,

serözden mukopurulent değişen burun akıntısı ve şiddetli olgularda hızlı nefes alma ve öksürük oluşabildiği tespit edilmektedir. Farenks ve trake epitelyumunda kızarma ve fibrinöz eksudat içerisinde mukozal epitelyum hücrelerin ölmesi sonucu oluşan nekrotik odaklar endoskopide görülen belirtilerdir. Göze ilişkin belirtiler arasında ise konjunktivitis ve mukoprulent akıntı bildirilmiştir (Muylkens ve ark., 2007; OIE, 2010).

Solunum sistemi belirtilerinin dışında, virus, enfeksiyöz pustular vulvovaginitis veya balanopostitis, konjunktivitis, ensefalitis ve generalize sistemik enfeksiyon gibi diğer klinik semptomlara neden olabilir (Rola ve ark., 2005; OIE, 2010). BoHV-1 enfeksiyonu sonucu abort meydana gelebilir. Doğal yolla şekillenen BoHV-1 enfeksiyonlarında abort gebeliğin 4-8. ayları arasında şekillenirken, düvelere virusun parenteral olarak inoküle edilmesi sonucu, gebeliğin 3. ayından önce embriyonik ölüm şekillenir. Viremi sonucu, BoHV-1'in, maternal bariyeri geçmesi sonucu fötusun letal enfeksiyonu şekillenir. BoHV-1'in plesanta yolu ile fötusa geçişinde kullandığı rota bilinmemektedir, ancak fötüs karaciğerinde viral lezyonlar görülür ve hematojen yayılım, olası umbilikal damar yolu ile meydana gelir. BoHV-1 inokulasyonu ve abort arasında geçen inkübasyon periyodu 15-64 gün arasındır. Bu güne kadar sadece, BoHV-1.1 ve BoHV-1.2a suşları abort ile ilişkilendirilmiştir (Muylkens ve ark., 2007).

Hastalığın akut fazı 5-10 gün arasında sürmekte ve hayvanlar bu sürenin sonunda genelde iyileşmektedir. Hastalıktan etkilenen hayvanların yaklaşık %10'u sekonder enfeksiyonlar sonucu ölmektedir (Wyler ve ark., 1996).

Yeni doğan buzağılar, erken postnatal BoHV-1 enfeksiyonu veya doğumdan önce kongenital enfeksiyonu takiben multisistemik enfeksiyon geçirebilmektedir. Özellikle kolostrum almayan buzağılar yüksek risk altındadır (Muylkens ve ark., 2007). Postmortem bulgular, rhinitis, laringitis ve tracheitistir. Mortalite düşüktür ve çoğu zaman subklinik seyir gösterir (OIE, 2010).

BoHV-1 genital formu genelde çiftleşme ile bulaşır. Hastalığın inekleri etkilediği formu IPV (Infectious Pustular Vulvovaginitis) ve boğaları etkileyen formu IPB (Infectious Pustular Bolanoposthitis) çiftleşmeden yaklaşık 1-3 gün sonra

ve primer enfeksiyonu takiben gözlemlenen klinik semptomlarla kolaylıkla tanınmaktadır (Gibbs ve Rweyemamu, 1977; Muylkens ve ark., 2007). Enfeksiyon genital organlarla sınırlı olsa dahi, birçok enfeksiyonda boğalarda orşitis ve ineklerde endometritise neden olmaktadır (Muylkens ve ark., 2007).

1.1.5. İmmunoloji

Birçok viral enfeksiyonda olduğu gibi BoHV-1'e karşı oluşan immun yanıt, enfeksiyonun oluşmasını önleyen humoral ve iyileşmeye yardımcı olan (hücrel ve humoral) immun yanıt olarak ikiye ayrılır. Hastalık tablosunun seyri, hastalığın genel ve lokal oluşuna göre bağışıklık düzeyi değişkenlik gösterir. B- ve T- hücreleri tarafından kontrol edilen spesifik yanıtlar ve polimorfnükleer nötrofiller (PMN), makrofajlar ve doğal öldürücü (NK) hücreleri interferon, komplement ve diğer faktörler tarafından kontrol edilen spesifik olmayan immun yanıt solunum epiteline virusun tutunmasını sınırlandırmaktadır (Babiuk ve ark., 1996).

BoHV-1'e ile primer enfeksiyonda güçlü humoral ve hücrel immun yanıt oluşur. Primer enfeksiyonun ardından, BoHV-1 enfeksiyonuna karşı ilk yanıt spesifik olmayan yangısal ve hücrel reaksiyon olarak meydana gelir. Komplement aktivasyonu ve virus replikasyonu ardından indüklenen IFN salınımı meydana gelen spesifik olmayan mekanizmalardandır. Virusla enfekte ilk hücreden, viral antijenlerin sentezi ile interferon alfa ve beta salınımı indüklenir. Enfeksiyondan sonraki 5. saatte bu molekül tespit edilir ve nasal sekresyon ve kanda enfeksiyondan sonraki 36-72 saatler arası en yüksek seviyeye ulaşır. Erken (birkaç saat içinde şekillenen) sitokin salınımı, makrofaj, polimorfnükleer nötrofil ve büyük granüler lenfositler, NK gibi farklı hücrelerin aktivasyonuna neden olur. Enfekte epitelyum hücrelerinde salgılanan sitokinler virus ile enfekte hücreleri öldürür. Ayrıca nonspesifik aktive olan immun sistem hücreleri BoHV-1'e karşı spesifik immun yanıtın başlaması ve düzenlenmesinde de önemlidir (Babiuk ve ark., 1996, Muylkens ve ark., 2007).

Spesifik hücrel immun yanıt, başlıca lenfosit proliferasyonu, direk sitotoksiste ve sitokin üretimi ile ve enfeksiyondan sonraki 5. gün belirlenir ve enfeksiyondan sonraki 7-10 günde en yüksek seviyeye ulaşır. Önemli bir antikor seviyesi tespit edilmeden önce meydana gelen iyileşme, hücrel immun yanıt ile ilişkilendirilmektedir(Babiuk ve ark., 1996; Muylkens ve ark., 2007). Bazı önemli glikoproteinler haricinde olan ve humoral ve hücrel immunité içinde yer alan çeşitli viral proteinlerin rolü bilinmemektedir. Majör tegüment proteinleri yanında glikoprotein gB, gC ve gD proliferatif yanıtta önemli açıktır ve hücrel immun yanıtta rol oynamaktadırlar. Ek olarak, bu proteinler üzerindeki epitoplara CD4 T lenfosit stimüle etmektedirler (Babiuk ve ark., 1996).

Spesifik humoral immun yanıtın göstergesi olan, IgG ve IgM nötralizan antikorları enfeksiyonun 10. gününden itibaren belirlenebilmektedir (Engels ve Ackermann, 1996; Muylkens ve ark., 2007). Sistemik immun yanıtta da öncelikle IgG ve IgM görev almaktadır. BoHV-1'e karşı gelişen antikorların enfeksiyondan sonraki 5,5 yıla kadar vücutta kaldığı bildirilmiştir (Gibbs ve Rweyemamu, 1977). Enfeksiyonu takiben nasal ve genital mukozada nötralizan IgA da tespit edilebilir (Engels and Ackerman, 1996). Antikorlar primer enfeksiyonun iyileşmesinde daha az öneme sahip olsa da antikor yanıtı sekonder enfeksiyonların önlenmesinde ve reaktivasyonun sonuçlarının sınırlandırılmasında kritik öneme sahiptir. Ekstrasellüler virusun nötralizasyonu ve enfeksiyonun ekstrasellüler yayılımının engellenmesinde de önemlidir. BoHV-1 immun ineklerden alınan maternal antikorlar ile oluşan pasif immunité, yeni doğmuş buzağların sistemik ve letal hastalıklara karşı korunmasında oldukça etkilidir (Babiuk ve ark., 1996; Muylkens ve ark., 2007). Maternal antikorların biyolojik yarı ömürleri 3 haftadır, fakat bazen hayvanlarda 9 aya kadar tespit edilebilir (OIE, 2010).

Sığırlarda, BoHV-1 ile primer enfeksiyonu takiben, virus yayılımını durduracak ve birçok olguda iyileşmeyi sağlayacak etkili bir immun yanıt oluşur. BoHV-1 ile enfekte olmuş bir sığır, enfeksiyonu hiçbir zaman elemine edemez ve bütün primer BoHV-1 enfeksiyonları ömür boyu latent enfeksiyona neden olur (Engels ve Ackermann, 1996; Muylkens ve ark., 2007).

1.1.6. Teşhis

1.1.6.1. Klinik Teşhis

BoHV-1 enfeksiyonlarında belirgin klinik semptomlar, histopatolojik ve epidemiyolojik bulgular gözlemlenmekle birlikte, hastalığa esas bir patognomonik bulgu bulunmamaktadır (Gibbs ve Rweyemamu, 1977; OIE, 2010). BoHV-1 enfeksiyonunun kesin teşhisi, laboratuvar analizlerinin yapılmasını gerekli kılmaktadır (Rola ve ark., 2005). Kesin tanı prosedürlerinde, virus ya da viral komponentlerin ve spesifik antikorların belirlenmesi amaçlanmaktadır (OIE, 2010).

BHV-1 enfeksiyonunda, akut fazda teşhis virusun izolasyonu ile yapılırken, akut fazdan sonraki dönemde şekillenen latentlik ile başlıca BoHV-1 spesifik antikorların varlığı ile belirlenmektedir. Enfeksiyondan sonra yaşam boyu BoHV-1 spesifik antikorların varlığı latent enfekte hayvanların saptanmasına yardımcı olmaktadır (Kaashoek ve ark., 1996).

1.1.6.2. Laboratuvar Teşhisi

1.1.6.2.1. Virüs İzolasyonu ve Viral Antijenlerin Tespiti

Virüs, akut enfeksiyon esnasında, nazal ve genital swaplar ile postmortem toplanan çeşitli organlardan izole edilebilmektedir (OIE, 2010). Örneklerde BoHV-1'in belirlenmesinde, hücre kültüründe virus izolasyonu sıklıkla kullanılan metottur. Bununla birlikte bu metot, 7 günü alabilmekte ve numunelerin iyi kalite de olmasını gerektirmektedir. Bu nedenle, nazal swap gibi örnekler salgının ardından mümkün olduğunca çabuk toplanmak zorundadır (Rola ve ark., 2005). Virüs izolasyonunda sığır orijinli hücre kültürleri kullanılmaktadır. Primer ve sekonder böbrek, akciğer ve testis hücreleri, fetal orjinli trachea, turbinata veya akciğer hücreleri ile MDBK (Madin Darby Bovine Kidney cell line) gibi devamlı hücre kültürleri BoHV-1'in

üretilmesi için uygundur (Wyller ve ark., 1989; OIE, 2010). Virusun üremesini takiben, kültür süpernatantından, monospesifik serum veya monoklonal antikorlar kullanılan antijen belirleme metotları ve nötralizasyon testi ile virus identifiye edilmektedir (OIE, 2010).

Virusun identifikasyonunda alternatif diğer bir yöntem ise, immunfloresan ve immunperoksidaz testleri ile hücredeki BoHV-1 antijenlerinin direk tespit edilmesidir (OIE, 2010). İmmunfloresan tekniğinin, hızlı bir şekilde teşhise olanak vermesinin yanında, virus izolasyonuna göre daha az duyarlı olduğu da bildirilmiştir (Edwards ve ark., 1983).

Viral antijenlerin direk tespitinde diğer bir yöntem ise enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tekniğinin kullanılmasıdır (Collins ve ark., 1988; OIE, 2010).

1.1.6.2.2. Viral Nükleik Asit Tespiti

BoHV-1 izolatları DNA restriksiyon enzim analizi ile alt tiplerine (1.1., 1.2a ve 1.2b) ayrılabilir. Hastalığın genital ve solunum formlarının şekillenmesi virusun rotasından daha çok alt tipine bağlıdır. Daha önceden BoHV-1.3 olarak bahsedilen nöropatojenik ajan, şimdilerde BoHV-5 olarak sınıflandırılmıştır (OIE, 2010).

Nazal akıntılarının ve doku örneklerinin bulunduğu hallerde PCR gibi yeni teknikler virusun izolasyonunda kullanılmaktadır. PCR tekniğinin en önemli avantajları sensitivite, spesivite ve çabuk sonuç vermesidir ve real-time PCR tekniğini de içerecek şekilde laboratuvarlarda rutin olarak kullanımı artmaktadır (Rola ve ark., 2005; OIE, 2010).

1.1.6.2.3. Serolojik Testler

Virus nötralizasyon (VN) testi ve ELISA (indirek veya gB blocking) antikor tespiti için oldukça yaygın olarak kullanılan testlerdir (OIE, 2010).

VN testleri, BoHV-1 spesifik antikorları tespit etmede oldukça spesifik ve hassas olması nedeniyle, eradikasyon programlarında referans test olarak kullanılmaktadır (Wyler ve ark., 1989).

ELISA tekniği ile antikorlar; serum veya plazmada ve düşük sensivitede olmakla birlikte bireysel ve tank sütü örneklerinde de belirlenebilmektedir (OIE, 2010). Serolojik testler arasında, hücre kültürüne ihtiyaç duyulmaması, duyarlı, ekonomik ve hızlı olması, ELISA'yı en çok tercih edilen test haline getirmiştir (Wyler ve ark., 1989). Günümüzde, BoHV-1 gE blocking ELISA serolojik marker testleri, gE (-) marker aşı ile aşılanan hayvanların saha virusu ile enfekte olan hayvanlardan ayırımına olanak sağlamaktadır (Van Oirschot ve ark., 1997).

1.1.7. Kontrol ve Eradikasyon

BoHV-1 enfeksiyonunun kontrolünde temel strateji, ekonomik kayıpların ve salgınların önlenmesi ile sığır popülasyonlarında saha virusu sirkülasyonunun azaltılması olarak bildirilmiştir (Kaashoek ve ark., 1994).

Hastalığın önlenmesi, sürü içinde hayvanlar arası ve sürüler arası yayılımın engellenmesi ile yapılabilmektedir (Graat ve ark., 2001). Kontrol ve hastalığın önlenmesinde, enfekte hayvanların sürüden çıkarılması, aşılama ve hijyenik tedbirleri içeren sürü yönetim sistemleri uygulanmaktadır. İdeal olarak, BoHV-1'den ari olup olmadığı bilinmeyen ve sürüye yeni giriş yapacak olan sığırlar için 4 haftalık karantina süresi uygulanmaktadır. Sürüye yalnız BoHV-1'den ari olduğu bilinen hayvanlar alınmalı ve doğal çiftleşme yerine suni tohumlama kullanılmalıdır (OIE, 2010).

BoHV-1'e karşı aşılama klinik hastalığa karşı korur ve virusun intra nasal olarak alınmasından sonra, bazı olgularda düşük veya tespit edilemeyecek düzeyde virus saçılımını azaltmaktadır. Seropozitif hayvanların inaktive aşı ile aşılması, reaktivasyon sonrası virusun reekstraksiyon miktarını dikkate değer ölçüde azaltabilmektedir (Hage ve ark., 2003)

BoHV-1 enfeksiyonunun neden olduğu heterojen klinik form, sığır sürülerinde önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu nedenle birçok ülke BoHV-1 için eradikasyon programlarına başlamıştır. Avusturya, Danimarka, İsveç, İsviçre bu gibi programları başarı ile uygulamış ve BoHV-1 'den ari konuma gelmişlerdir. Kullanılan metotlar, serolojik tarama ve seropozitif hayvanların eliminasyonuna dayanmaktadır (Rola ve ark., 2005). Enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, enfekte sığır prevalansının düşürülmesi için yaygın aşılama kampanyaları, eradikasyonun ilk fazı olabilmektedir (Van Oirschot, 1999).

Sığırlar BoHV-1 ile bir kez enfekte olduklarında, yaşamlarının sonuna kadar virus taşıyıcısı olarak kalmaktadır. Bunlar, çeşitli uyaranlar ile virusun reaktif olması sonucu, BoHV-1'den ari sürüdeki diğer hayvanlar için enfeksiyon riski oluşturmaktadır. Bu nedenle, BoHV-1'in eradikasyonunda, BoHV-1 ile enfekte sığırların tespit edilerek, sürüden çıkarılması çok önemlidir (Kaashoek ve ark., 1996).

IBR/IPV enfeksiyonuna karşı ortak kontrol ölçütleri tarama, sınırda önlemler alma, hasta olanları belirleme ve bunları elemine etme politikalarıdır. Birçok ülkede aşılama uygulanırken, hastalığı eradike etmiş bazı ülkelerde aşılama yasaklanmıştır (Nuotio ve ark., 2007). Şimdilerde birçok ülkede test et ve sürüden çıkar ve/veya aşılama kampanyalarını içeren birçok eradikasyon programı uygulanmaktadır (OIE, 2010).

BoHV-1 gibi bir enfeksiyöz ajanın eradike edilmesinde sürü içi ve sürüler arası yayılımı azaltmak için serolojik tarama ve sertifikasyon yöntemleri kullanılabilir. Serolojik taramada amaç; ari bir sürüye giren enfeksiyonun zamanında belirlenmesi ve bu şekilde diğer ari sürülere enfeksiyonun girişinin engellenmesidir. Sığırlarda BoHV-1 enfeksiyonunun eradikasyonu amacıyla yapılacak

tarama programları için matematik modellemeler geliştirilmiştir. Matematik modellemeler, çeşitli stratejilerin sonuçlarının hesaplanmasına olanak tanımaktadır. Bu hesaplamalar ari sürüye enfeksiyon girişinden sonra sürüler arası enfeksiyonun yayılımının önlenmesinde farklı stratejilerin etkinliğinin gösterilmesinde kullanılmaktadır (Graat ve ark., 2001).

Aşı geliştirmede en önemli odak noktası majör glikoproteinlere karşı immunité geliştirmektir. Bu, gen çıkarılmış aşilar veya subunit glikoprotein üretimi ile yapılmaktadır. Yakın tarihte, koruyucu olduğu varsayılan glikoproteinleri üreten plazmitler hayvanlara verilmiş ve koruyucu immün yanıt oluşturdıkları tespit edilmiştir. Sözü edilen bu yeni aşilar, enfeksiyona karşı koruma sağladığı gibi, latent enfekte hayvanlardan virusun saçılımının azaltılmasına yardımcı olmakta, ayrıca, marker aşilarda olduğu gibi ayırıcı teşhise olanak tanımaktadır. Bu aşilar ile aşılanan hayvanlarda, aşının içermediğı viral proteinlere karşı antikor oluşmamakta ve bu da saha virusu ile enfekte olmuş hayvan ile aşılanmış olan hayvanın ayrımının yapılmasına olanak tanımaktadır. Bu durum, birçok ülkede, ulusal düzeyde sürülerde BoHV-1'in yayılımının etkili bir şekilde azalması veya elemine edilmesinde önemli bir bakış açısidir (Babiuk ve ark., 1996).

BoHV-1 aşilari dört kategoride sınıflandırılır; bunlar, modifiye canlı, inert (inaktive ve subunit), DNA ve vektör tabanlı aşilardır. Birçok Avrupa ülkesi, gE(-) marker aşilari kullanımı temeline dayanan ve BoHV-1'in eradikasyonunu amaçlayan kontrol programlari başlatmıştır. İnaktive ve canlı attenüé aşilardan farklı olan bu marker aşilar serolojik olarak enfekte olan hayvan ile aşılanmış olan hayvanın birbirinden ayrımına olanak sağlamaktadır (Kaashoek ve ark., 1994; Muylkens ve ark., 2007).

Attenüé gE (-), inaktive gE (-) ve deneysel gD subunit aşilariının sığırlar üzerindeki koruyuculuğunun karşılaştırılmasına yönelik yapılan bir çalışmada, attenüé aşının ateş ve klinik semptomlari önlemede en iyi korumayı sağladığı, bunun yanında yine attenüé aşının virus saçılımının engellenmesinde de inaktif aşidan çok daha başarılı olduğu ve inaktif gE negatif aşının, gD subunit aşidan daha iyi klinik koruma sağladığı belirlenmiştir (Bosch ve ark., 1996)

Birçok aşı, yüksek virulense sahip bir virusla oluşan enfeksiyonu takiben oluşacak klinik semptomları önlenmesinde ve virus saçılımının azaltılmasında yeterli olsa da, enfeksiyonun tamamen önlenmesinde (latent enfeksiyon ve reekstraksiyon) yeterli değildir (Muylkens ve ark., 2007; OIE, 2010). Bu nedenle, BoHV-1 ekstraksiyon ve reekstraksiyonun azalmasını sağlayan yeni aşı formülasyonları ve protokolleri geliştirilmiştir. Canlı attenüe aşısı ile tekrar doz olarak yapılan inaktive aşı uygulaması şeklinde hazırlanan protokolle, virusla karşılaşmadan sonra şekillenen virus ekstraksiyonunun etkili bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. Sonuç itibariyle, BoHV-1 latent taşıyıcıların immun statüleri, kontrolde anahtar faktördür ve bu nedenle latent taşıyıcıların, reekstraksiyon riskinin maksimum ölçüde azaltılması için altı ay aralıklarla düzenli bir şekilde aşılama programının takip edilmesi zorunludur (Muylkens ve ark., 2007).

1.2. Antikor Aviditesi

Avidite, antijenler ile antikorların oluşturduğu kompleksin genel stabilitesinin bir ölçümü olarak tanımlanmaktadır. Antijen-antikor etkileşimi, antikorun epitopa göre intrinsik aktivitesi, antikor ve antijenin etkinliği ve etkileşime giren komponentlerin geometrik düzeni olmak üzere 3 faktör tarafından düzenlenmektedir (Harlow ve Lane, 1988).

Mikroorganizmaların yüzeyinde bulunan çok sayıda antijenik determinant ile poliklonal antikorlar arasında multivalan bir bağlanma meydana gelir. Bu bağlanma tüm itici ve çekici güçlerin toplamı olup, antikor aviditesi (fonksiyonel affinite) olarak tanımlanır. Monovalan bir antijen ile monovalan bir antikor arasındaki bağlanmanın gücü de antikor affinitesi (intrinsik affinite) olarak tanımlanır (Harlow ve Lane, 1988).

IgG antikor avidite testi, primer ve sekonder immun yanıtın birbirinden ayrılmasında kullanılan etkili bir araçtır (Hedman ve ark., 1993). Primer enfeksiyonda IgG antikor yanıtı düşük aviditeye sahiptir. Sekonder enfeksiyon sırasında ve sonrasında, immun yanıtın maturasyonundan dolayı antikorlar yüksek

aviditede sentezlenir. Bir çok viral hastalığın serolojik teşhisinde kullanıldığı gibi, IgG avidite testi, BoHV-1 enfeksiyonlarında da reenfeksiyon veya reaktivasyon ile primer enfeksiyonun birbirinden ayrılmasında kullanılabilmektedir (Ozkul ve ark., 2008). Bununla birlikte, IgG avidite testinin, diğer konvansiyonel serolojik tekniklere göre, yanlış pozitif ve negatif sonuçların düşük seviyede olması, güvenilir bir şekilde primer enfeksiyonun (yüksek antikor titresi ile birlikte, düşük avidite) reenfeksiyondan (yüksek antikor titresi ile birlikte yüksek avidite) ayırt edilmesi gibi diagnostik avantajları vardır (Hedman ve ark., 1993).

Aşılama sonrası ilk iki ayda sentezlenen antikorun, takip eden aylardaki aviditeden daha düşük olduğu ve hızla yükselmeye başladığı gösterilmiştir (Hedman ve ark., 1993).

Antikor aviditesinin hesaplanmasında iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan dilüsyon yönteminde, protein denature edici maddenin serum dilüentine eklenmesi ile düşük aviditeli antikorların solid fazdaki antijene bağlanmaları engellenmekte ve yüksek aviditeli antikorlar bağlanabilmektedir. Elüsyon yönteminde ise protein denatüre edici maddenin, antijen-antikor kompleksi oluştuktan sonra ortama eklenmesi ile düşük aviditeli antikorlarla oluşmuş antijen-antikor kompleksi arasındaki bağların ayrışması sağlanırken, yüksek aviditeli antikorlarla meydana gelen antijen-antikor kompleksi etkilenmeden kalmaktadır. Ortak olarak her iki yöntemde de, test edilecek serumlar denatüre madde içeren ve içermeyen madde ile muamelesi yapılmakta ve sonuçta her iki muamele içinde adsorbans (optik dansite:OD) değeri karşılaştırması ile antikor aviditesi hesaplanmaktadır. Ticari olarak kullanıma sunulmuş olan “enzim immun assay” prensibi ile çalışan kitlerde elüsyon yöntemi kullanılmaktadır. Avidite İndeksi aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır.

$$A.I. = \frac{OD \text{ (protein denatüre edici madde içeren test)}}{OD \text{ (protein denatüre edici madde içermeyen test)}} \times 100$$
 (Tuokko, 1995).

BoHV-1 enfeksiyonunun başlangıç döneminde ve ilerleyen dönemlerdeki antikor düzeyleri ile aviditelerini, ayrıca primer ve sekonder enfeksiyonlar ile reaktivasyonların antikor aviditesinde oluşturduğu değişimleri belirlemek için

BoHV-1 IgG avidite ELISA tekniğinin kullanılabileceği gösterilmiştir (Demir, 2006).

1.2. İnfeksiyöz Hastalıklar için Matematiksel Modelleme

Enfeksiyöz hastalıkların etkili bir şekilde yönetilmesi, konakçı popülasyonunda hastalık yayılım dinamikleri ve konakçı içinde enfeksiyonun seyrini belirleyen süreç veya faktörlerin anlaşılmasını gerektirmektedir. Kontrollü laboratuvar çalışmaları her ne kadar enfeksiyöz hastalıkların patogenezi hakkında kritik bilgiler sağlasa da, böyle çalışmalar kendi başlarına konakçı popülasyonunda hastalıkların yayılım dinamiklerinin tahmin edilmesi veya anlaşılması için yeterli değildir. Bu nedenle, matematiksel modeller kritik rol oynamaktadır (Oli ve ark., 2006).

Etik açıdan değerlendirildiğinde, deneyleri uygulamak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu durum, matematiksel modellemeleri, epidemi ve pandemiler için planlanan stratejilerin karşılaştırmasının yapılması ve gerçek zamanda meydana gelecek bir hastalık salgınının üstesinden gelinmesi için olası bir araç haline getirmektedir (Allen ve ark., 2008).

Matematiksel epidemiyoloji artık günümüzde, çıktıları ekonomi, işletme, halk sağlığı, sağlık yönetimi gibi alanlarda kullanılan; biyoloji, tıp, matematik, yöneylem araştırması ve bilgisayar bilimleri ile arakesiti olan bir alt disiplin olarak algılanmaktadır. Matematiksel epidemiyoloji mevcut olan HIV/AIDS, hepatit C, prion hastalıkları, grip gibi bulaşıcı hastalıklarla ilgilendiği gibi bulaşıcı olmayan kanser gibi hastalıklarla da meşgul olmaktadır. Bu anlamda ayrı alt disiplinler olan matematiksel onkoloji ve matematiksel biyoloji ile de dirsek teması bulunmaktadır (Çetin ve ark., 2009).

1.3.1. Matematik ve Simülasyon Modelleme

Model, bir hipotezi kanıtlar sunarak doğrulamaya çalışan, karmaşık sistem ve süreçleri basitleştirerek anlaşılmasını kolaylaştıran sistematik şekilde düzenlenmiş bir grup denklem olarak ifade edilmektedir (Can, 2009). Modeller dinamik süreç veya sistemlerin gösterilmesinde ve zaman sürecinde davranışlarının taklit edilmesinde kullanılmaktadır (Pfeiffer, 2002). Günümüzde ekonomi, sosyoloji, siyaset ve askerlik gibi çeşitli alanlarda kullanılmakta olan çeşitli modelleme teknikleri sayesinde ele alınan bir konu ya da probleme ilişkin neden-sonuç ilişkileri değerlendirilmekte, öngörude bulunulmakta ve stratejiler oluşturulabilmektedir (Can, 2009).

Bir modelleme süreci; öncelikle problemin tespit edilmesi, problemi etkileyen faktörlerin incelenmesi ve bunlar arasındaki ilişkilerin açıklanması, ilgili sistemin özellikleri, burada cereyan eden olaylar ve işleyen süreçlerin tanımlanması ve modelin amaçlarının belirtilmesi, mevcut varsayımlar dikkate alınarak modelin uygun bir matematiksel modele dönüştürülmesi, modelle ilgili verilerin analizlerinin gerçekleştirilmesi ve hesaplamaların yapılarak model oluşturulması, daha sonra modelin uygunluğunun test edilmesi, doğrulanması ve duyarlılık analizlerinin gerçekleştirilmesi, son aşamada, modelin bir karar destekleme aracı olarak kullanıma sokulması faaliyetlerini kapsamaktadır (Can, 2009).

Yasa ve yasalarla oluşturulan modeller benzer problemlere ve diğer alanlara uygulanabilmektedir. Modeller, koşullar değiştikçe problemin çözümünde ne gibi değişiklikler olabileceğinin öngörülmesinde ve ileriye dönük kestirimler yapılabilmesinde kullanılır. Modelin sağlamlığı ve dolayısıyla kestirimlerin doğruluğu ve güvenilirliği bilim dallarında çok farklıdır. Bazı bilim dalları (örneğin, fizik, kimya) sağlam modeller oluşturmada çok ilerlemişken diğerleri-problemlerin zorluklarından ötürü- henüz emekleme aşamasında olabilmektedir. Bununla birlikte; medikal alanda, çok karmaşık ve zamanla değişen yapısal özelliklerinden dolayı canlı dokuların matematiksel modelini oluşturma çabalarının zorluğu, hastalıkla ilgili en sağlıklı sonuçlar elde edilebilmesinde tek çare olarak epidemiyolojiyi karşımıza çıkarmaktadır (Sevgi, 2004).

Günümüzde modelleme ve simülasyon endüstriyel tasarımdan, tıba, savunmadan eğitime kadar her alanda kullanılan ekonomik ve etkili bir araçtır. Eldeki hızlı ve yüksek kapasiteli bilgisayarlarla hemen her türlü problemin bilgisayar simülasyonları gerçekleştirilebilmektedir. Üstelik bir sistemin henüz var olmaması, sistemle test ve deneylerin pahalı ya da tehlikeli olması durumlarında da simülasyondan başka çare de yoktur. Simülasyon, bir biçimde, bir sistemin fiziksel davranışlarının bilgisayar yazılımları (ve donanımları) yardımıyla oluşturulan basitleştirilmiş, daha kolay kontrol edilebilen modellerle elde edilmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Model ise, belli işlevleri gören birimlerin girişi ve çıkışları belirlenmiş sistemler şeklinde ele alınmasıdır (Sevgi, 2004).

Modeller, enfeksiyöz süreçlerin epidemiyolojisi veya daha fazla araştırılmaya ihtiyaç duyulan boşlukların belirlenmesi gibi spesifik hipotezlerin test edilmesini sağlayan çalışmaları taklit eder. Ayrıca modeller, karar vermeyi destekleyici sistemler olarak, alternatif stratejilerin test edilmesinde de kullanılabilir (Pfeiffer, 2002).

Modellemelerin “Pozitif Yaklaşım” ve “Normatif Yaklaşım” olmak üzere genel olarak iki farklı biçimde ele alınabileceği ifade edilmektedir. Pozitif yaklaşım, deney ve gözlemlere dayanan ve neden-sonuç ilişkilerini araştıran istatistiksel/epidemiolojik veri analizleri olarak tanımlanırken, “Normatif Yaklaşım” özellikle ilgili konuya yönelik gerçek yaşamsal deneyimlerin bulunmadığı ve yüksek maliyetlerin söz konusu olduğu durumlarda kullanılan ve bilgisayar simülasyon tekniklerini içeren bir yöntem olarak ifade edilmektedir (Can, 2009).

Modelleme teknikleri, farklı araştırmacılar tarafından yapıları, amaçları ve kapsamlarına göre değişik açılardan sınıflandırılmış ve Çizelge 1.1 de sunulmuştur. (Can, 2009).

Çizelge 1.1 Modelleme tekniklerinin sınıflandırılması

<i>MODELLEME KRİTERİ</i>	<i>SINIFLANDIRMA</i>
<i>Yapılarına Göre</i>	1. Statik veya Dinamik Modeller 2. Deterministik veya Stokastik Modeller 3. Optimizasyon veya Simülasyon Modelleri
<i>Amaçlarına Göre</i>	1. İstatistiki/Epidemiyolojik Modeller 2. Ekonomik Modellemeler
<i>Kapsamlarına Göre</i>	1. Basit Düzeydeki Modellemeler 2. İleri Düzeydeki Modellemeler

Hayvan Sağlığı Ekonomisi alanında kullanılmakta olan modelleme teknikleri, tür ve yapılarına göre üç başlık altında kategorize edilmektedir (Can, 2009).

1. Statik veya Dinamik Modeller: Dinamik modeller zaman faktörünü dikkate alırlarken, statik olanlar zaman unsurunu göz önüne almamaktadır. Başka bir deyişle, statik modeller sistemin belirli bir zamandaki durumunu temsil ederlerken; dinamik modeller, sistemin bir zaman aralığındaki durumunu anlamak için kullanılmaktadırlar. Bu bakımdan dinamik modelleri mevcut bir sistemin videosunu, statik modeller ise fotoğrafını çekmeye çalışan modeller gibi düşünebileceğimiz ifade edilmektedir (Can, 2009).

2. Deterministik veya Stokastik Modeller: Deterministik modellerin, mevcut modeli oluşturan unsurlar arasındaki tüm ilişkilerin ve bunlara yönelik verilerin kesin olarak bilindiği varsayımına dayalı modeller olduğu belirtilmekte olup, bu modellerin belirli girdiler için hep aynı çıktıları ürettiği vurgulanmaktadır (Can, 2009). Deterministik; değişim elemanını içermeyen bir süreçtir. Deterministik modeller, bireysel seviyede küçük dalgalanmaların dinamiklerde önemli etkiye sahip olmadığını varsayan büyük popülasyonlar arasında bir epideminin ilerleyişinin tanımlanmasında kullanılmaktadır (Matthews ve Woolhouse, 2005).

Stokastik modeller ise, bir veya daha fazla sayıda tesadüfî gibi görünen sistem değişkenini içermekte olup, riskleri ve belirsizlikleri de dikkate almaktadır (Can, 2009). Stokastik, sürecin her ilişkisi için farklı bir sonuç doğurabilen değişim elemanını dahil eden bir süreçtir. Örneğin birkaç enfeksiyöz bireyin bulunduğu epidemi süreci başlangıcı veya boyunca, küçük sayıları içerdiğinde stokastik etkiler özellikle önemlidir (Matthews ve Woolhouse, 2005).

3. Optimizasyon veya Simülasyon Modelleri: Optimizasyon modellerinin, birtakım kriter ve sınırlamaları dikkate alarak, belirli bir amacın optimum şekilde gerçekleştirilebilmesini amaçlarken; simülasyon modellerinin, çeşitli senaryoların sisteme olan etkilerinin ortaya konmasında, ilgili sistemin taklidinin yapılması esasına dayanmakta olduğu bildirilmektedir (Can, 2009).

Hayvan Sağlığı Ekonomisi ve Veteriner Epidemiyoloji alanında kullanılan kantitatif modelleme tekniklerinin, Ngategize ve Kaneene (1985) ve Dijkhuizen (1988) tarafından, amaçlarına göre istatistiki/epidemiolojik ve ekonomik modellemeler olmak üzere iki ana kategoride incelendiği ifade edilmektedir (Can, 2009).

Bunlardan biri olan İstatistiki/Epidemiolojik modeller; hastalıkların oluşumuna katkıda bulunan gelişmeleri, hastalığın büyüklüğünü, boyutlarını ve yönünü incelemektedir (Can, 2009).

Dijkhuizen ve Morris (1997), modellemelerin önemli üç fonksiyonunu; sistemler hakkındaki mevcut bilginin ölçülmesi ve özümsemi için bir temel amaç sağlanması, sistemlerde zaruri bilginin nerede yetersiz olduğunun belirlenmesi ve sistemlerin kontrol yönetiminin desteklemesi şeklinde sıralamışlardır. Modeller karar vermenin desteklenmesi için kullanıldığında, simüle edilen gerçek hayatın doğru şekilde sunulup sunulmadığının belirlenmesi ve sonuç olarak onaylanması için özel itina gösterilmesi gerekmektedir (Vonk Noorgegraaf, 2002).

1.3.2. Matematiksel Epidemiyoloji

Bilim insanları ve sağlık yöneticileri epidemilerle savaşmak amacıyla yüz yıllardır yoğun çabalar sarf etmektedirler. Bu çalışmalar, hem biyolojik ve tıbbi hem de kontrol ve yönetim boyutlarında sürdürülmektedir. Bu çabalara matematiksel bilimler konusunda çalışan bilimciler de değerli katkılarda bulunmaktadır. Bu çalışmalar, virus biyolojisi seviyesinden makro sağlık yönetimi düzeyine kadar her aşamada katkı sağlamaktadır. Virusun ve salgının tanımlanması, davranışının

modellenmesi ile kontrol ve yönetim stratejilerinin belirlenmesinde başarılı çalışmalar matematiksel/istatistiksel yöntemler ile gerçekleştirilebilmektedir (Çetin ve ark., 2009).

Epidemiyolojide, modeller; hastalıkların meydana geliş şekillerinin tahmin edilmesi ve alternatif kontrol stratejilerinin adapte edilmesi için neler yapılabileceğinin belirlenmesi için kullanılmaktadır. Doğru modeller, en etkili hastalık kontrol tekniğinin seçilmesinde olduğu kadar enfeksiyöz ajanların yaşam döngülerinin daha iyi anlaşılmasında da kullanışlı bir rehber olabilmektedir (Thrusfield, 2005).

Matematiksel epidemiyoloji uzun bir tarihe sahiptir. İlk çalışma Daniel Bernouilli'nin 1760'daki çiçek (smallpox) salgını modeli olarak bilinmektedir (Çetin ve ark., 2009). Ancak temel çalışmaların çoğu 1900 ile 1935 yılları arasında yapılmıştır. Daha yakın tarihlere gelindiğinde, kontrol ölçülerinin etkinliğinin değerlendirilmesini amaçlayan modeller politika kararlarının formülasyonunu desteklemek için kullanılmıştır. Özellikle, 2001 yılında Büyük Britanya'da patlak veren ayak ve ağız hastalığı (HEV71) salgını ile 2002-2003 SARS salgınında matematiksel modeller oldukça ilgi çekici olmuşlardır. Söz konusu salgınlardaki matematiksel modeller, sağlık politikaları yöneticilerine önemli ölçüde ışık tutmuşlardır. Bu ilgi çeken kantitatif yaklaşımlar, mevcut olan influenzalar ve A/H1N1 salgını için de etkin çözümler ve analizler sunabilmektedir (Allen ve ark., 2008; Çetin ve ark., 2009).

Matematiksel ve hesapsal epidemiyoloji konusunda yüzlerce model, literatürlerde yer almaktadır. Bu modeller genellikle insan popülasyonundaki bakteriyel, parazitik, viral patojenleri keşfetmeye yönelik çalışmalar ile ilaç direnci, enfeksiyon yayılım hızı, epidemik trendler ve tedavi ile aşılamanın etkileri gibi önemli konular üzerinde yoğunlaşmaktadırlar. Literatürlerde yer alan modeller genelde influenza, veba, HIV/AIDS, çiçek hastalığı ve bel soğukluğu (gonore) üzerinde yoğunlaşmasına rağmen diğer hastalıklar üzerinde de geniş ölçüde çalışılmıştır (Çetin ve ark., 2009)

Veteriner Epidemiyoloji alanında, modelleme çalışmaları 19. yüzyıla dayanmaktadır. William Farr, gözlemlenmiş verilere ait eğrileri içeren basit bir matematik model ile 1866 yılında İngiltere’de meydana gelen rinderpest epidemisinin yönünü tahmin etmiştir. Veteriner alanında modellerin kullanımı, insan sağlığında kullanımına göre henüz şekillenmiş ve ekonomik faktörlerle birleştirilmiş modeller önemli hale gelmiştir (Thrusfield, 2005).

Modeller tek başlarına etkili kontrol stratejilerinin belirlenmesinde yeterli değildirler. Ancak, doğru saha bilgileri ve deneysel tekniklerin birleşimi ile kullanılmalıdırlar. O zaman, deneyimler ve saha gözlemlerinin uygulanamadığı yerlerde, hastalıkları araştıran yararlı bir araç olarak kullanılabilmektedirler (Thrusfield, 2005).

Epidemiyolojide kullanılan matematiksel ve hesapsal yöntemler hastalığın yayılımı, oluşumu, analizi ve kontrolüne ilişkin önemli katkılar yapabilmektedirler. Salgınlar bireylerden oluşan büyük popülasyonlarda göreceli olarak basit süreçler içerdiğinden matematiksel modelleme mümkün olabilmektedir. Modeller genellikle hastalığın tekrarı, yayılımı, morbidite veya mortalitedeki trendlerini tahmin ve açıklama amacını taşımaktadır (Çetin ve ark., 2009).

Matematiksel modellerin epidemiyolojideki belli başlı rolleri şöyle sıralanabilir: Kompleks verilerin tanımlanması, epidemik dinamiklerini yöneten genel kuralların belirlenmesi, doğrudan ölçülemeyen parametre değerlerinin tahmin edilmesi, gelecekteki sıkıntıların tahmin edilmesi ve optimal deney tasarımının seçilmesi. Matematiksel epidemiyoloji birçok bilimden ayrı bir konumda bulunmaktadır. Çünkü bu alandaki çoğu modelin geçerliliği için deney yapılması mümkün değildir. Deneyler genellikle mümkün değildir, olsa bile etik değildir. Bu durum da, öngörülen epidemi ya da pandemilerle başa çıkma stratejileri olarak matematiksel modelleri daha önemli kılmaktadır (Çetin ve ark., 2009).

Matematiksel modellerin epidemiyolojik süreçleri, konakçı içinde hastalığın yönünü ve konakçı popülasyonunda yayılım dinamiğini belirleyen çeşitli faktörler arası etkileşimlerin anlaşılması için kullanılması enfeksiyöz hastalık çalışmalarında önemli bir gelişmedir (Oli ve ark., 2006).

Bununla birlikte, matematiksel modeller, hastalıkların yayılımına ilişkin hipotezlerin test ve formüle edilmesi, patojen dinamiklerinin yayılımının tespit edilmesi, antibiyotik dirençliliğinin evriminin ve direncinin evrimsel değerinin araştırılması ve hastalıkların kontrolü için program dizayn etmek için kullanılmaktadır (Oli ve ark., 2006).

Mikrobiyolog ve parazitologların, enfeksiyon ajanlarının popülasyon dinamiğine ilişkin çalışmaları, ajan konakçı ilişkisinin önemi belirleyen karakteristikler üzerine odaklanmıştır. Bununla birlikte, konakçı popülasyon davranışları hesaba katılmadığı için, bu karakteristikler, konakçı popülasyonunda ajanın popülasyon dinamiğinin anlaşılmasında yeterli değildir. Örneğin, bireysel koruyuculuğu test edilen aşılama testlerinde, aşılama-eprüvasyon deneyleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte, enfeksiyöz ajanın yayılımını belirleyen, konakçı davranışları, duyarlılık ve enfektivite gibi karakteristikler ölçülmemekte, sonuçta yapılan deneyler popülasyonda aşının etkinliği hakkında küçük bilgiler vermektedir (De Jong, 1995).

Matematiksel modeller, enfeksiyöz hastalıkların yayılımında önemli olup, ajanların nasıl yayılım gösterdiği konusunda bir teori olarak kullanılabilir ve deneysel (mikrobiyolojik ve parazitolojik) ve gözlemsel veriler (istatistiksel epidemiyoloji) bu teori ışığında açıklanabilir. Hurd ve Kaneene (1993) tarafından, model işleminin ihtiyacı olan ve yayılımda etkili olan faktörlerin hesaplanması tamamlanmıştır. Bununla birlikte, bu model proseslerinin bir sistem yaklaşımı temelinde olmak zorunda olduğu sonucuna varılmış ve sistem yaklaşımı ile birlikte dikkatli bir model inşasının yapılmaması problemi ortaya çıkmıştır. Model inşası, ölçülebilir özellikler temeline dayanmalıdır. Bu şekilde yayılımın nasıl meydana geldiği konusunda test edilebilir teorilere ulaşılır (De Jong, 1995).

Hastalıkların bulaşma (yayılım) dinamikleri, konakçı popülasyon yoğunluğu, stokastik (tesadüfi değişkenlerin kullanıldığı taklit durum) etki ve hastalığın prevalansından etkilenebilmektedir ve model çatısı bu değişkenleri içermelidir (Oli ve ark., 2006)

Enfeksiyöz ajanların yayılım dinamiği çalışmalarında, değişen enfeksiyon oranına etki eden faktörlerin (her birim zamanda meydana gelen enfeksiyon sayısı) neler olduğu bilinmek istenir. Matematiksel modellemeler, çeşitli faktörlerin gözlemlenen bu değişimlere, nasıl katkıda bulunduğunu çözümlemede kullanılabilir (De Jong, 1995).

Gelişmiş ülkelerde birçok farklı meslek grubunun katılımıyla “Bilgisayarlı Karar Destekleme Sistemlerinin” (Computerised Decision Support Systems) geliştirilmiş olduğu ve yapılan benzetim modelleri sayesinde hastalık kontrol programları sahada uygulanmadan önce, alternatif kontrol/eradikasyon stratejilerinin teknik ve ekonomik etkinliklerinin değerlendirildiği bildirilmektedir. Yeni Zelanda’nın, 1994 yılında Şap’ın kontrolüne yönelik EpiMAN isimli bir Entegre Hastalık Yönetim Programı geliştirdiği ve bu programın 1996 yılında AB saha şartlarına uyarlandığı belirtilmektedir. EpiMAN, Epidemiyolojik ve Ekonomik Simülasyon Modeli, Coğrafi Bilgi Sistemi ve Eksper Sisteminden teşekkül bir program olup, Coğrafi Bilgi Sisteminden elde edilen bilgiler, uzman görüşlerini içeren Eksper Sisteminin de yardımıyla değerlendirilmekte ve Epidemiyolojik Simülasyon Modeli yardımıyla salgının gelecekte izleyeceği seyir önceden tahmin edilmeye çalışılmaktadır (Can, 2009)

Yine stokastik (bir veya daha fazla sayıda tesadüfi gibi görünen sistem değişimini içeren, riskleri ve belirsizlikleri de dikkate alan modeller) nitelikteki bir epidemiyolojik model ile viral ve bakteriyel enfeksiyonların domuz yetiştiriciliği üzerindeki sonuçlarının hesaplanarak; aşılama, genetik seleksiyon, enfekte hayvanların ıskartaya ayrılması/imhası gibi çeşitli hastalık kontrol stratejilerinin etkisinin ortaya konulabildiği bildirilmektedir (Can, 2009).

Çeşitli hayvan hastalıklarına ilişkin geçmişte yaşanmış yaşamsal tecrübelerle sahip olmamasına rağmen, Avustralya’nın on yıldan fazla bir süredir bu eksikliğini benzetim modelleri sayesinde giderdiği bildirilmektedir. Bu modeller sayesinde, farklı salgın senaryoları altında hastalıkların olası yayılım karakterleri ve çeşitli eradikasyon stratejilerinin mali etkinliklerinin değerlendirildiği aktarılmaktadır (Can, 2009).

1.3.3. Veteriner Epidemiyoloji Alanında Kullanılan Modeller

Büyüme dinamiklerine göre mikroparazit (virüsler, bakteriler ve protozoalar) ve makroparazit (helminth ve artropodlar) olarak iki grupta incelenen enfeksiyöz ajanlar iki farklı tip modelde incelenmektedirler. Bunlardan birincisi olan **Yoğunluk (Density) Modelleri**, her bir konakçıdaki enfeksiyöz ajanın tam sayısını dikkate alır ve sıklıkla, enfeksiyöz ajan sayısı, çevre içinde veya konakçada tahmin edilebilen makroparaziter enfeksiyonlarda kullanılır. Mikroparazitlerin tam sayısı, replikasyonlarının oldukça hızlı olması dolayısı ile uygulanamaz ve yoğunluk modelleri kullanılarak doğru bir şekilde modellenemezler. Bu nedenle mikroparaziter enfeksiyonlar sıklıkla, genç ve yaşlı, immun ve duyarlı gibi çeşitli konakçı grupları içinde enfeksiyonun varlığı veya yokluğunu veren ve ikinci model olan **Prevalans Modelleri** ile çalışılırlar (Thrusfield, 2005).

Birçok modelde girdi parametreleri sabit tutulabilmekte ve elde edilen sonuçlar rastlantısal çeşitlilikleri dikkate almamaktadır. Böyle matematik modellere bir örnek **Deterministik Modellerdir**. Girdi parametre değerleri sabit tutularak, rastlantısal değişiklikleri dikkate almayan deterministik modellerin, belirli girdiler için hep aynı çıktıları verdiği vurgulanmaktadır (Thrusfield, 2005; Can, 2009). Alternatif olarak, bir hayvanın diğerini enfekte edebilme olasılığı gibi olayların meydana gelebilme olasılıkları model içine inşa edilebilir. Farklılık ve çeşitlilikler, sonuçlarda olasılıkları da beraberinde getirmektedir. Bu doğrultuda; rastlantısal değişiklikler tabi olaylar ve süreçleri tanımlayan bazı modeller vardır ki bunlara Yunanca'da "hedefi tahmin edebilme becerisi" anlamına gelen Stochastikos'tan köken alan **Stokastik Modeller** denmektedir (Thrusfield, 2005).

Simülasyon modeller, matematiksel eşitliklere dayanan deterministik modeller ve dağılımların olasılıklı örneklenmesine dayanan stokastik modeller olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir (Pfeiffer, 2002).

Popülasyon modelleri, konakçı-popülasyon ilişkisinin dinamiklerini tanımlamak için enfeksiyöz ajanın hayat siklusunu düzenleyen mekanizmaların sayılara dökülmesi için çalışmaktadır (Thrusfield, 2005) .

Deterministik Diferansiyel Hesaplama Modelleri: Birçok model, değişen küçük oranların bulunmasında kullanılan ve diferansiyel hesaplama olarak bilinen matematiksel tekniğe dayanmaktadır. Bu teknik kullanılarak yapılan modeller genellikle, belirlenen zamanda parazit sayısı, konakçı sayısı veya bu popülasyondaki alt kümelerin değişim oranlarını veren eşitlikler kurmaktadır (Thrusfield, 2005).

Basit epidemiler için erken dönemde geliştirilen modeller diferansiyel hesaplama yaklaşımına dayanmakta iken, genellikle epidemi boyunca enfekte bireylerin popülasyondan ayrılmadığı gibi basite indirgeyen varsayımlar içermektedir. Birçok erken modelin temelini oluşturan Reed-Frost model de, bu varsayımı içine alan bir model olmuştur. Bu varsayım, birçok insan epidemisi için geçerli olsa da, enfekte hayvanlar sıklıkla sürüden çıkarılma ile popülasyondan uzaklaştırılmaktadır (Thrusfield, 2005).

Yine erken dönemde yapılan modellerde, verilen grubun homojen dağılım gösterdiği, duyarlı bireylerin enfekte olduktan hemen sonra enfeksiyöz hale geldiği (yani enfeksiyonun inkübasyon ve latent periyotlarının olmadığı) varsayılmıştır. Bununla birlikte, birçok enfeksiyöz hastalık, latent periyoda sahiptir, birçok durumda popülasyon dağılımı nadiren homojendir ve bireyler bağışık olabilmektedir. Günümüzde modeller, bu faktörleri göz önünde tutmaya başlamışlardır (Thrusfield, 2005).

Bunlara ek olarak, sadece birkaç hastalık, hastalık olgularının meydana gelmediği zamanlarda interepidemik periyotlar (örneğin, İngiltere’de kuduz ve şap hastalıkları) ile karakterize edilmiştir. Bununla birlikte, birçok hastalık farklı derecelerde endemiktir ve farklı modellere ihtiyaç duyan tekrarlayan epidemilerin olması muhtemeldir (Thrusfield, 2005).

Daha erken dönem modeller, epidemileri, devamlı zaman içerisinde meydana gelen süreçler olarak kabul etmiştir. Bu modeller Devamlı Zaman Modelleri (Continuous Time Model)’dir. Devamsız (Discrete Time Model) zaman modelleri, belirli zamanda aralıklarında tanımlanan hastalık şablonları şeklinde dizayn edilmiştir. Örneğin, tek bir birey veya birkaç eşzamanlı enfekte bireyle bir epidemi başladığında, hastalık inkübasyon periyoduna eşit zaman aralıklarında dağılım

gösteren bir seri yeni olgu meydana gelmesi beklenmektedir. Devamsız zaman modellerinin gelişimine bir ilave de, duyarlı, immun, enfekte ve ölü gibi farklı haller içinde olan bireyleri göz önünde tutan modellerdir. Bireylerin bir durumdan diğer bir duruma geçişinin nasıl olduğunu göz önünde bulunduran modeller durum-geçiş modelleri (state-transition modeller) olarak isimlendirilirler. Bunlarda sıklıkla prevalans modelleridir (Thrusfield, 2005).

İngiltere’de Bovine Tuberculosis için enfeksiyon kaynağı olan yaban porsuğu popülasyonunun, enfeksiyonun devamlılığını sağlayacak yoğunluğun altına düşürmek için, dinamik deterministik durum-geçiş model (state-transition model) geliştirilmiştir. Model, duyarlı, inkübasyon periyodunda olan ve enfekte hayvanlar olmak üzere bireylerin üç durumunu içermiştir. Porsuklar bağışıklık kazanmadığı için bağışık (immun) durum hesaba katılmamıştır. Parametreler, porsuk popülasyonunun yoğunluğa bağlı regülasyonu, doğal ve enfeksiyon kaynaklı ölüm oranı, enfeksiyonun inkübasyon periyodu ve yayılım oranını içermektedir. Model ile porsuk yoğunluğu ile prevalansın arttığı (tahmin edilen değerler saha gözlemleri ile desteklenmiştir) ve periyodik olarak 18 yılda prevalans dalgalanmaları meydana geleceği tahmin edilmiştir. Ayrıca model, porsuk yoğunluğunun fazla olduğu yerlerde enfeksiyonun kontrol altına alınabilmesi için büyük efor sarf edilmesi gerektiğini önermiştir. Bugüne kadar bovine tuberculosisin nasıl kontrol altına alınacağı üzerine birçok model geliştirilmiş ancak, hastalığın yayılımı tam olarak açıklığa kavuşmadığı için, çoğu böyle modelden tam anlamıyla istifade edilememektedir (Thrusfield, 2005).

Kuzey Amerika ve Avrupa’da, kuduz için konakçı olan kurtlar, hastalığın kontrol altına alınmasında büyük engel teşkil etmiştir. Kontrolde standart olarak, kurtların itlaf edilmesi söz konusu iken, itlaf yerine farklı bir kontrol yöntemini destekleyen matematiksel modelin daha başarılı olacağı düşünülmüştür. Modeli oluşturan iki bileşenden biri kuduz popülasyonunda hastalığın yayılım yönünün belirlenmesi ve farklı kontrol politikalarının geliştirilmesidir. Kurt popülasyonunda ırka bağlı ve iklim koşullarına bağlı popülasyon dinamiğindeki değişimler, virusun inkübasyon periyodu ile birlikte değerlendirilmiştir. Ayrıca, konakçı popülasyonuna virus girdiği zaman, konakçı ve parazitin geleceği, kuduz kurtlar tarafından enfekte

edilen sağlıklı hayvanların sayısı olarak tanımlanmış temas oranından (contact rate) etkilenmiş olacaktır. Bu doğrultuda hastalık farklı temas oranları için modellenmiş ve farklı sonuçlar tahmin edilmiştir. Temas oranı 1,9 olduğunda, her 4 yılda bir epidemilerin meydana geleceği ve kurt popülasyonu yenilendiğinde enfeksiyonun tekrar epidemi göstereceği tahmin edilmiştir. Gösterilen bu periyodik siklus, Avrupa'daki kurtlarda saha taramaları ile gösterilmiştir. Modelin ikinci bileşeni üç kontrol tekniğini içermiştir. Bunlar; itlaf, geçici kısırlaştırma ve kurtların yem ile aşılması olmuştur. Yemle kurtların aşılması, popülasyondan virusun çıkarılması ve sağlıklı kurtların sayısının devamlılığı (kurtların % 60'ı bağışık olduğu varsayımı ile) için en etkili yöntem olmuştur. Bu model, kurtlarda kuduzun kontrol altına alınmasında, itlaf yerine daha etkili ve ekonomik açıdan kabul edilebilir bir yol önermiştir. Kurt popülasyonunda kontrolü tamamen sağlayan oral aşılama yöntemi halen Avrupa'da başarı ile uygulanmaktadır (Thrusfield, 2005).

Stokastik Diferansiyel Hesaplama Modelleri: İlk epidemik modelde; bir epideminin yönünün, duyarlı sayısına ve duyarlı bireyler ile enfekte bireyler arası temas oranına bağlı olması gerektiği varsayılmıştır. Bu deterministik modellerde altı çizilen temel varsayımdır. Eğer, duyarlı ve enfeksiyöz bireylerin başlangıçtaki sayıları biliniyor ise, deterministik modeller, epidemik süreçlerin gelecekteki durumu kesin olarak tahmin edebilmektedir. Epidemilerin bir parçası olan, farklılıklar ve seçenekler (duyarlılar ve enfekte bireyler arasındaki temas) göz önünde bulundurulması gerektiğinde, deterministik modeller her zaman uygulanabilir olmamaktadır. Enfeksiyon olasılığını içeren stokastik modeller, burada devreye girmektedirler. Bu, sapma ve olasılık aralıklarından türeyebilen, olasılık dağılımlarının elde edilmesine aracılık eder. Basit bir epidemi modellendiğinde, stokastik ve deterministik modeller, farklı sonuçlar vermektedir. Deterministik eğriler, tam nokta tahminlerinden ifade ederken stokastik eğriler, çeşitli olasılıklar tarafından üretilen bütün değerleri ifade etmektedir (Thrusfield, 2005).

Tecrübeye dayalı (Emprical) Simülasyon Modelleme: Bu teknikteki temel amaç, deterministik veya stokastik olarak değişik durumlara ilişkin hastalık veya parazit performanslarının taklit (simüle) edilmesidir. Simülasyon modellerin gücü, bilgisayar teknolojisinin ileri seviyedeki gelişmişliği ile yakından

ilişkilendirilmektedir. Bugün, birçok simülasyon model, 50 yıl öncesinin ele alınmasına olanak sağlamaktadır. Başarılı simülasyon modelleri, hastalık insidenslerinin tam olarak tahmin edilebilmesi potansiyeline sahiptir (Thrusfield, 2005).

Süreç (Process) Simülasyon Modelleme: Konakçı popülasyonu ve parazit dinamiklerinin tanımlayan matematiksel modellemeler formüle edilmiştir. Yeniden düzenlenmiş bu teknikler, hastalığın yönünün simüle edilmesine izin vermektedir. Şap hastalığı için hava yolu ile yayılım ve klinik ostergiasis hastalığının meydana gelişinde, tesadüfi morbidite tahminleri için modeller içermektedirler (Thrusfield, 2005).

Monte Carlo Simülasyon Modelleme: Birçok olguda, deterministik ve stokastik modeller bilinmeyen analitik çözümleri formüle edebilmektedir. Ya da, bulunan çözümler son derece yorucu ve zor olabilmektedir. Bu gibi durumlarda, modellenen fiziksel süreçlerin taklidini yapmaya çalışan simülasyon çalışmaları, oldukça aydınlatıcı olabilmekte ve bu nedenle sıklıkla tercih edilmektedir (Thrusfield, 2005).

Matrix Simülasyon Modelleme: Popülasyonda meydana gelen değişimlerin tanımlanmasında matrislerin ilk kullanımı Leslie matrisi (1945) ile oluşmuştur. Matrisler sıklıkla, state (durum, hal) vektör olarak bilinen, gelişen veya tanımlanan hallerdeki parazit veya konakçı sayılarını içeren veya transition (geçiş) matrisi olarak bilinen, haller veya safhalar içinde bulunan parazit veya konakçının hayatta kalma ve reproduksiyon oranını içeren bir dikdörtgen dizini formunu almaktadır (Thrusfield, 2005).

1.3.4. SIR (Susceptible-Infectious-Removed) Model

Matematiksel epidemiyolojide, Becker (1989)'ın önderi olduğu SIR (sağlam-enfektif-geçiren; Stochastic Susceptible-Infective-Recovered) yaklaşımı temel modeller arasında yer almaktadır ve birçok epidemik modelin temelini

oluşturmaktadır. Klasik SIR hastalık modelinde, konakçı popülasyonu, duyarlı, enfektif ve iyileşmiş hayvanlardan oluşmaktadır. Burada, S; duyarlı hayvan sayısı, I; enfeksiyöz hayvan sayısı, R; immun hayvan sayısı, N; toplam hayvan sayısıdır ve belirli bir zamanda toplam popülasyon büyüklüğü $N(t)$ aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır (De Jong, 1995; Oli ve ark., 2006; Allen ve ark., 2008; Çetin ve ark., 2009).

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$$

Kompartmanlar (safha, durum veya haller) arası geçişlerin nasıl olacağına dair eşitliklere ihtiyaç vardır. Bu eşitliklerin çözümü, t zamanda, $I(t)$; enfeksiyöz hayvan sayısını vermektedir. Uygun olan bir modelde, plot $I(t)$, gözlemlenen epidemi eğrisi ile güçlü bir benzerlik göstermelidir. Her bir kompartmanda bulunan bireylerin sayısı tam sayı olmalıdır ancak, şüphesiz ki popülasyon (N) yeterince büyük olduğunda, S , I ve R 'yi daimi değişkenler olarak kullanabilir ve diferansiyel formüller aracılığı ile modellerin nasıl değişebildiği ifade edilebilir (Allen ve ark., 2008).

Popülasyonda, giriş ve çıkışların, doğumların, ölümlerin olmadığı ve $t=0$ anında bazı sağlam bireylerin ve enfektiflerin olduğu ancak geçirenler grubunda hiçbir bireyin olmadığı varsayılmaktadır. Matematiksel anlamda;

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t), I(t) \geq 0$$

Burada, $S(0) > 0$, $I(0) > 0$, $R(0) = 0$ olduğundan, $N=S(0) + I(0)$ 'dir.

Sağlam bireylerin herhangi bir zamandaki enfeksiyon hızı sağlamlar ile enfektiflerin ilişkisi ile orantılıdır. Yani, SI çarpımı ile orantılıdır. Sağlam popülasyon (enfekte olacağından) azalacağından değişim hızı negatif olacaktır (Çetin ve ark., 2009);

$$dS/dt = -\beta SI \text{ (Allen ve ark., 2008)}$$

$$(dS/dt = -aSI \text{ (Çetin ve ark., 2009)})$$

Ayrıca, hastalığı geçirenlerin enfekte popülasyondan çıkma hızı, enfekte sayısı ile doğru orantılı varsayımı ile $b > 0$ olmak üzere,

$$dR/dt = \gamma I \text{ (Allen ve ark., 2008)}$$

$$(dR/dt = bI \text{ (Çetin ve ark., 2009))}$$

Son varsayımla, enfekte bireylerin değişim hızı, sağlıklıların enfekte olma hızından enfekte bireylerin geçirenler grubuna geçme hızı arasındaki fark ile elde edilmektedir. Diğer bir değişle;

$$dI/dt = \beta SI - \gamma I \text{ (Allen ve ark., 2008)}$$

$$(dI/dt = aSI - bI = A.I. (S - b/a) = A.I. (S - c) \text{ (Çetin ve ark., 2009))}$$

Burada, $c = b/a$ 'dır (Çetin ve ark., 2009).

Burada, β (birey başına) bulaşma oranını simgelerken, γ iyileşme oranını ($1/\gamma$; enfeksiyöz periyodu) vermektedir. dR/dt için olan eşitlik S ve I 'nın dinamiğinde etkili (iyileşmiş hayvanlar bulaşmayı etkilememektedir) değildir (Allen ve ark., 2008)

Başlangıçta bütün bireyler duyarlı olduğunda $S(0) = N$, yeni enfekte bireyin girişinden sonra beklenen enfeksiyöz periyod boyunca βN oranında diğer bireylerin enfekte olması beklenmektedir (Allen ve ark., 2008).

Özetle; SIR modeli aşağıdaki üç eşanlı diferansiyel denklemden oluşmaktadır ve $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$, $I(t) \geq 0$, $S(0) > 0$, $I(0) > 0$, $R(0) = 0$ 'dır.

$$dS/dt = -\beta SI \quad dR/dt = bI \quad dI/dt = \beta SI - bI$$

Böylece, ilk enfekte bireyin, $R_0 = \beta N/\gamma$ bireyi enfekte etmesi beklenebilmektedir. Temel reproduksiyon oranı olarak bilinen R_0 , enfeksiyöz hastalıkların her türlü epidemik model analizi ele alındığında, şüphesiz en önemli niceliktir. R_0 , epideminin meydana gelip gelemeyeceğini belirleyebilir. Eğer, her bir birey enfeksiyonu ortalama birden az bireye bulaştırır ise olguların sayısı zamanla azalmak zorundadır (Allen ve ark., 2008).

1.3.5. Temel Reprodüksiyon Oranı “ R_0 ” (The Basic Reproduction Ratio)

Temel reprodüksiyon oranı (The Basic Reproduction Ratio: R_0) enfeksiyöz hastalık modellerinde önemli bir istatistiktir ve hastalıkların kontrol stratejilerinin geliştirilmesinde, aşılama programlarında ve evrimsel çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (Oli ve ark., 2006). Ayrıca, enfeksiyöz patojenlerin yönetim ve incelenmesinde ana niceliktir (Ferrari ve ark., 2005).

Temel reprodüksiyon oranı, tamamen duyarlı popülasyonlarda enfeksiyonun dinamiğini tanımlayan eşik değeridir. Bu parametre, yoğunluğu tanımlanmış bütünüyle duyarlı olan bir sürü içindeki primer bir olgudan dolayı meydana gelen ikincil olguların ortalama sayısıdır (Hage ve ark., 1996; Hage ve ark., 2003). R değeri eğer 1’den küçük olursa, sadece küçük salgınlar meydana gelmektedir. R 1’den büyük olduğunda ise, popülasyonda duyarlı hayvanlar arasında yayılarak büyük bir salgın meydana gelmektedir. Bununla birlikte, virusun girişinden çok kısa bir süre sonra, yalnız birkaç hayvan enfekte olmuş ise, R 1’in üstünde olsa dahi enfeksiyon zinciri muhtemelen kırılacaktır (Vonk Noordegraaf, 2002). Enfeksiyon R_0 değeri 1’in altında veya 1’e eşit olduğunda, hastalık muhtemelen popülasyon içinde kendi kendine devam edecektir. Büyük R_0 değerine sahip enfeksiyonlar düşük R_0 değerine sahip olanlara göre daha zor kontrol altına alınacaktır (Hage ve ark., 2003).

Hastalık modellerinde R_0 , tek bir enfektif birey girişi ile duyarlı konakçı popülasyonunda meydana gelecek yeni enfeksiyonların beklenen sayısı olarak da tanımlanmaktadır. Pratikte, R_0 çeşitli metotlar kullanarak tahmin edilmektedir (Oli ve ark., 2006).

Enfeksiyöz hastalıkların eradike edilmesi için R değerinin 1’in altında tutulması gereklidir ve aşılamanın etkili olduğu varsayımı ile popülasyonun belli bir kısmının aşılama ile eradikasyon başarılabilir (Hage ve ark., 1996).

R_{ind} (R within herds; sürüler içi R değeri) ile R_{herd} (R between herds; sürüler arası R değeri) birbirinden farklıdır. R_{ind} ; sürü içerisinde 1 enfeksiyöz hayvan tarafından enfekte edilen ortalama hayvan sayısını verirken; R_{herd} ; 1 enfeksiyöz sürü

tarafından enfekte edilen sürülerin ortalama sayısı olarak tanımlanmıştır. R_{ind} ; virusun girişinden sonra yayılım yollarını karakterize etmek için kullanılan bir girdi değeri olarak kullanılmaktadır ve bu değer sürü içinde uygulanan aşılama stratejine bağlıdır. Saha çalışmaları, BoHV-1 enfeksiyonu için aşılanmamış sürülerde bu değeri 5,6, inaktive aşilar ile aşılanmış sürülerde ise, 2,6 olduğunu göstermiştir. Deneysel veriler canlı aşiların inaktive aşilara göre çok daha iyi koruma sağladığını göstermiştir. Laboratuvar şartlarında, Bosch (1997) tarafından canlı aşilar ile aşılanmış sürülerde R_{ind} ; 0,9 olarak tespit edilmiştir (Vonk Noordegraaf, 2002).

R_0 değerini gösteren haritalar, enfeksiyonun girişinden sonra meydana gelebilecek büyük salgınların meydana gelebilme olasılığının daha yüksek olduğu alanların belirlenmesinde kullanabilmektedir. Bu konsept, FMD (food and mouth disease), Avian Influenza ve Classical Swine Fever gibi direk olarak bulaşan hastalıklar için risk haritalarının oluşturulmasında kullanılmaktadır (Hartemink ve ark., 2009).

Vektör aracılı hastalıklar için oluşturulacak R_0 haritaları özellikle, çevre ve iklimde meydana gelen değişimler sonucu hastalık şablonları üzerindeki etkilerinin ölçülmesi gibi birçok uygulama için kullanışlıdır. İklim ve çevre koşulları, bu faktörlere oldukça duyarlı olan kene ve sinek gibi ektotermik hayvanların hayatta kalma ve gelişiminde olduğu gibi, vektör aracılı hastalıklar üzerine büyük etkiye sahiptir. R_0 değeri belirtilen coğrafik haritalar enfeksiyonun girişinden sonra salgınlar için büyük risk taşıyan alanların belirlenmesinde kullanılabilmektedir. Bir çalışma ile vektör aracılı hastalıklarda, hastalığın ortaya çıkışında çevrenin etkisinin büyüklüğünün ölçülmesinde, R_0 haritalarının bir araç olarak kullanılması için, örnek bir mavidil olgusu üzerinden bir metodoloji geliştirilmiştir. Bu metod hastalığın ortaya çıkışında çevrenin etkisinin ölçülmesinde bir araç sağlamıştır. Metod ile Hollanda'da mavidil virusu için, Eylül 2006'daki durum için basit bir R_0 haritası, tahminlerle oluşturulan uydu dataya dayanan tür spesifik R_0 haritası ve yıl boyunca aylık R_0 haritası olmak üzere üç uygulama geliştirilmiştir. Bunun, matematik modellerle mavidil virusu için olduğu kadar diğer vektör aracılı hastalıklar için de risk oluşturan faktörleri belirleyen ve iklim çeşitliliği, peyzaj yapısı, arazi ve diğer ilişkili faktörleri içeren coğrafik bilgi sistemlerinin bir araya gelmesi temeline

dayanan hastalıkları oluşturan risk faktörlerini tahmin etmede tamamlayıcı bir metodun ilk adımı olduğu belirtilmiştir (Hartemink ve ark., 2009).

Cherry ve ark. (1998) tarafından, BVDV (Bovine Viral Diarrhea Virus) enfeksiyonunun karışık yapıdaki yayılımının anlaşılması için diferansiyel denklem serilerini içeren bir model geliştirilmiştir. Model yapısı, geleneksel model taslaklarının çoğunda kullanılan SIR (susceptible-infectious-removed;duyarlı-enfeksiyöz-iyileşmiş) modelden geliştirilmiştir. Özellikle, sürüler içinde virusun endemik varlığını sürdürmesi ve BVDV'nin devamlılığını sağlayan persiste ve geçici enfekte hayvanların öneminin ölçülmesinde modelin yapabilirliği üzerinde durulmuştur. Modelin, BVDV'nin sürülerde endemik varlığını sürdürmesinde, özellikle persiste enfekte (PI) hayvanların önemi ile birlikte, BVD'nin kontrolü hakkında, önemli sonuçlar verdiği bildirilmiştir. PI hayvanların bulunmadığı sürüler dönemsel reproduktif kayıpları 2-3 yıllık aralıklarla yaşarken, PI hayvanların bulunduğu sürülerde bu tip dönemsel kayıpları izlemenin mümkün olmadığı belirtilmiştir. Gerçektende bu sürülerdeki ilk hastalık oluşumunun düşük seviyeli kronik reproduktif kayıplar şeklinde olduğu belirtilmiştir. Modelin, PI hayvana sahip olmayan sürülerde, aşılama ile sürü bağışıklığının sağlanması için sadece % 57, PI hayvanların varlığında ise % 97 aşılamaı işaret ettiği ve elde edilen sonuçlar ile aşılama programlarının yalnız başına virusu elemine edemeyeceğini gösterdiği bildirilmiştir. Model davranışlarının analizi ile sürülerde 10 günden daha az sürede PI hayvanları belirleyen ve çıkaran bir programın, aşılama programının etkisini arttırabileceğini bildirilmiştir.

1.3.6. BoHV-1 Enfeksiyonu için Modelleme Çalışmaları

BoHV-1 enfeksiyonuna ilişkin birçok çalışma hastalığın klinik semptomları üzerine kurulmuştur ki bunlardan bazıları hayvanların serolojik olarak taranması ile kombine edilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmalar, sürü içinde BoHV-1'in sirküle olup olmayacağı, sürüdeki tüm duyarlı hayvanların enfekte olup olmayacağı veya bütün

hayvanlar enfekte olduktan sonra, sirküle olan BoHV-1'in varlığını devam ettirip ettirmeyeceği konusunda bilgi vermemektedir (Hage ve ark., 1996).

BoHV-1 popülasyon dinamiğinin bilinmesi, persistenslerin önlenmesi, virusun yayılımının engellenmesi, aşılama yolu ile virusun eradikasyonunun sağlanması veya klinik hastalıklara karşı popülasyonun korunmasına girişimde bulunmak için uygun bilgiler verebilir. Eğer yayılım parametreleri ölçülebilir ise, BoHV-1'in yayılım dinamiği açığa kavuşturulabilir ve sürü içinde BoHV-1'in ne kadar süre sirküle olduğu, sürüdeki bütün hayvanların enfekte olup olmadığı gibi sorulara cevap verilebilir (Hage ve ark., 1996).

Hage ve ark. (1996), saha koşullarında, kapalı bir süt sığırcılığı işletmesinde BoHV-1 enfeksiyonunun popülasyon dinamiğinin tespiti ve enfeksiyon için R_0 değerinin hesaplanması için deneysel olarak yaptıkları bir çalışmada, 116 başlık bir sürüde, sadece 3 seropozitif hayvanın dexamethazone ile immünsüpresyonu neticesinde, sürü içindeki tüm seronegatif hayvanların seropozitif hale geçtiğini ve antikör yanıtına sahip hayvanlarda önemli titre artışlarının şekillendiğini tespit etmişlerdir. Çalışma boyunca sürüye hayvan girişine izin verilmemiştir. Ayrıca, incelenen sürünün BoHV-1 yönünden popülasyon dinamiği de ortaya çıkarılmıştır. Buna göre, BoHV-1'in sürü içindeki dolaşımının, seropozitif hayvanların immün supresyonunu izleyen 5. günde başladığı ve 49. gün civarında da tamamlandığı tespit edilmiştir. Bu süreç içerisinde seropozitif ve seronegatif hayvanların sayılarındaki değişimin 3-4. haftalarda değiştiği görülmüş ve 7. hafta sonunda tüm hayvanların seropozitif olduğu belirlenmiştir. Bu veriler ışığında BoHV-1 enfeksiyonun seyri en az 7 hafta olarak bildirilmiştir. R_0 değeri martingale metodu ile 6,3 (haftalık 2,6-9,9 arasında değişen), linear metot ile 7,2 (haftalık 6,3-8,0 arasında değişen) olarak hesaplanmıştır. Bu şekilde, sütçü sığır sürülerinde R_0 değerinin en az 7 olduğu tahmin edilmiştir (Hage ve ark., 1996).

Güngör ve Özkul (2007) tarafından, BoHV-1'in doğal sürecinin izlenmesi için yapılan bir çalışma ile BoHV-1'e karşı aşılanmamış olduğu bilinen 2 grup hayvan, 6 örneklem noktasında 2 yıl boyunca, serolojik ve virolojik olarak izlenmiş ve serolojik sonuçlar ile sürüde BoHV-1 ile doğal enfeksiyondan sonra antikör yanıtın hafifçe arttığını ve pik yaptıktan sonra 6-8 ay içerisinde nötralizan antikör

seviyesinin koruyucu seviyenin altına düştüğü gösterilmiştir. 2 yıl süren çalışmada, primer enfeksiyonun ardından bir rekürrens meydana geldiği tespit edilmiştir. Birinci örnekleme noktasında, seronegatif ve 6-8 aylık oldukları bilinen grup 1'deki hayvanların, 4 ay sonra yapılan 2. örneklemelerinde %96,5'inin seropozitif olduğu saptanmıştır.

$R_{0,within}$ ve $R_{0,between}$ değerlerinin 1'in altında olduğu, hatta $R_{0,within}$ 1'in üstünde olsa dahi $R_{0,between}$ 1'in altında olduğu sürece eradikasyonun yayılabileceği belirtilmiştir. $R_{0,between}$ değeri, belli bir $R_{0,within}$ değerine sahip sürüler arası temasa olduğu kadar sürü büyüklüğüne de bağlıdır. $R_{0,within}$ ve $R_{0,between}$ değerleri popülasyonun belli bir kısmının aşılınması ve sürüler ile bireyler arası temasın azaltılması ve elemine edilmesiyle düşürülebilmektedir. Sürüler arası ve sürü içi yayılımın bilinmesi eradikasyon için hayati öneme sahiptir (Hage ve ark., 2003).

Hage ve ark. (2003) tarafından yapılan başka bir çalışmada, Hollanda'da Ameland adasında, BoHV-1 enfeksiyonunun sürü içi ve sürüler arası yayılımı çalışılmıştır. Çalışma kapsamında, 50 sürü ve 3300 hayvandan oluşan sığır popülasyonu, sadece negatif hayvan bulunan sürüler, seronegatif ve aşılama ile seropozitif hayvanların olduğu sürüler ve sadece aşılanmış hayvanların olduğu sürüler olarak 3 grupta sınıflandırılmıştır. Çalışmanın bir adada yapılmasının nedeni ise, salgınların açıkça görüntülenme ve enfeksiyon kaynağının ticari olarak belirlenebilmesi olarak açıklanmıştır. Görüşülen çiftlik sahiplerine ada dışından hayvan satın alıp almadıkları sorularak takip edilmiştir. Mevcut eradikasyon programı çerçevesinde, dışarıdan alınan hayvanlar iki hafta boyunca karantinada bekletilmiş, ayrıca BoHV-1 antikorlarına karşı test edilmiş ve 10 aylıktan büyük olduğu halde pozitif tespit edilenler sürüden çıkarılmış veya aşılanmıştır. Hayvan hareketleri, Hollanda sığır tanımlama ve kayıt sisteminden haftalık olarak takip edilmiştir. 4 yıl süren çalışmada; grup 1 ve 2 içerisinde yer alan 23 sürünün tamamı görüntülenmiş ve enfeksiyöz sığır girişi ile meydana gelen 3 büyük BoHV-1 salgını gözlemlendiği bildirilmiştir. Diğer bir büyük salgının ise, seropozitif BoHV-1 latent enfekte hayvanın reaktivasyonu sonucu olduğu kanaatine varılmıştır. Bu veriler ışığında, sürü içi R değeri en az 4 olarak tahmin edilmiştir. Bütün sürülerde, virusun girişi büyük BoHV-1 enfeksiyonu salgınına neden olmaktadır ve bu şekilde, sürü içi

R değeri aslında 1'den büyük olacaktır. Çalışmada tahmin edilen $R_{0,within}$ değerleri, büyük örnekleme aralıklarından dolayı, duyarlı hayvan sayısının bilinmediği en son enfeksiyöz dalganın büyüklüğünden sonraki gerçek $R_{0,within}$ değerinin muhtemelen altında kaldığı bildirilmiştir. Ayrıca, bu salgınlardan yalnızca 1'inin, tamamıyla seronegatif hayvanların bulunduğu sürülerde, 3 sekonder salgına neden olduğu belirtilmiştir. Bu salgınlarında büyük ihtimalle, sırasıyla, direk hayvan teması, insan vasıtasıyla taşıma ve aorejenik yayılım yolu ile meydana geldiği belirtilmiştir. Sürüler arası R_h değeri de 0,6 olarak tahmin edilmiştir. Diğer bir değişle, enfeksiyöz bir sürü, tamamen duyarlı bir popülasyonda 0,6 yeni enfeksiyon olgusuna neden olmaktadır denmiştir. (Hage ve ark., 2003).

BoHV-1 enfeksiyonuna dair enfeksiyonun sürü içi ve sürüler arasındaki yayılım dinamiğinin belirlenmesi yanında, enfeksiyonun kontrol ve eradikasyonuna ilişkin geliştirilecek stratejilerin belirlenmesi amacıyla da modelleme çalışmaları yapılmıştır.

BoHV-1 gibi enfeksiyöz ajanların eradikasyonunda, serolojik tarama ve sertifikasyon sürüler arası yayılımın azaltılmasında kullanılabilmektedir. Serolojik taramada amaç, enfekte olan ari sürülerin zamanında tespit edilmesi ve böylece diğer ari sürülere enfeksiyonun yayılımının engellenmesidir. Bir sürü enfekte olduğunda, muhtemel birkaç sürünün enfeksiyonu ile sonuçlanacaktır. Diğer bir değişle, eğer enfekte bir sürü ortalama 1'den fazla sürüyü enfekte ederse büyük salgınlar şekillenecektir. Enfekte sertifikasyon bir sürü tarafından enfekte edilen sertifikasyon sürülerin ortalama sayısını veren R_h değeri, 1'in altında tutulabilir. R_h değeri 1'in altında tutulduğunda, enfeksiyon diğer sürüleri direk veya indirekt olarak etkilemeden ortadan kaybolacaktır (Graat ve ark., 2001).

Graat ve ark. (2001) tarafından yapılan bir çalışma ile Hollanda'da sığırlarda BoHV-1 enfeksiyonu için uygulanacak eradikasyon kampanyalarında serolojik tarama programlarında minimal istenen hakkında, politikacıların karar vermelerini desteklemek için iki matematiksel model geliştirilmiştir. Bu modellerde, sürüler arası "Meydana Geliş Oranı" (Reproduction Ratio; R) değeri hesaplanmıştır. Çalışmada, serolojik tarama programları, örnek sayısı, örnekleme sıklığı, test sensitivitesi, sürü büyüklüğü, aşılama durumu ve sürüler arası temas ile karakterize edilmiştir. R değeri

1'in altında tutulduğunda, serolojik tarama programının enfeksiyonun yayılımının engellenmesinde yeterli olduğu gösterilmiştir. Sürüler arası R değerinin başlıca, aşılama durumu, örnekleme sıklığı ve sürüler arası temastan etkilendiği, sürü büyüklüğünün orta derecede etkili olduğu, bununla birlikte, test sensitivitesi ve örnek sayısının en az etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Sürü içi R değerinin (R_w) 1'in üstünde olduğu durumlar da dahil, R_h değerinin 1'in altında tutulmasını sağlayacak serolojik tarama programlarının karakterize edilmesini amaçlayan çalışma sonucunda, aşısız, BoHV-1'den ari olan 50 başlık bir sürüde, sürüdeki hayvanların yılda 1 kez süt veya kan serumu örneklerinin alınarak örnekleme ile sürüler arası enfeksiyonun yayılımının önlenebileceği, daha büyük sürülerde veya daha fazla temasın olduğu sürülerde ise örnekleme yılda iki kez yapılmasına ihtiyaç duyulacağı belirtilmiştir. Tank sütü örneklemelerinde ise örnekleme sıklığının 5 ayda bir olmasının, daha büyük veya sürüler arası temasın yoğun olduğu sürülerde ise ayda 1 örnekleme yapılmasının gerekeceği bildirilmiştir (Graat ve ark., 2001).

Hollanda'da, artan uluslar arası kanunlarla birlikte BoHV-1 ile enfekte sığırların yüksek prevalansta bölgede seyretmesi, çiftlik endüstrisinde BoHV-1'in eradike edilmesi için baskı oluşturmıştır. Bir tez çalışması ile Hollanda'da ulusal BoHV-1 eradikasyon programını yönlendirerek, karar verme sürecinde politika yapanları desteklemek için simülasyon modellerin geliştirmesi ve uygulanması amaçlanmıştır. Bu amaçla, tez çalışmasında; endemik BoHV-1 için kontrol stratejileri, BoHV-1 epidemileri için kontrol stratejileri, mevcut epidemiyolojik bilgide yer alan ve ekonomik olarak önemli boşlukların belirlenmesi ve son olarak BoHV-1'den arilik sertifikasının yitirilmesinin model davranışları ile ilişkilendirilmesine yer verilmiştir. Bu doğrultuda, üç simülasyon model geliştirilmiştir (Vonk Noordegraaf, 2002).

İlk olarak; Hollanda'da endemik olan BoHV-1 için çeşitli kontrol stratejilerinin epidemiyolojik ve ekonomik sonuçlarının değerlendirilmesi için durum-bulaşma (state-transittion) model geliştirilmiştir. IBR modeli için kullanılan girdi değerleri, mümkün olduğu yerde deney sonuçlarına, deneysel dataların olmadığı yerlerde ise uzman tahminlerine dayalı olarak alınmıştır. Modelin taslağı, pseudorabies virusun eradikasyonunda kontrol stratejilerinin değerlendirilmesi için geliştirilen ve sıklıkla

kullanılan Markov-Chain analizi temeline dayanan durum-bulaşma yaklaşımı üzerine kurulmuştur. Bu teknikte anahtar faktör deneysel ünitenin varlığında durumlar arası geçiştir. Çalışmada, deneysel ünite sütçü sürüler, zaman ünitesi ise 1 hafta olarak alınmıştır (Vonk Noordegraaf, 2002).

Sütçü sürüleri, sürü içinde virusun yayılma becerisi, başlangıçtaki enfeksiyon prevalansı ve enfeksiyöz hayvan sayısı tarafından karakterize edilen, zorunlu hastalık durumlarına göre bölümlendirilmiştir. Farklı haller içinde bulunan sürü popülasyonları durum (state) vektör, bir sonraki periyotta farklı bir hal içine sürülerin hareket etme olasılığı ise standart-bulaşma (standart-transition) matrisin elemanı olarak tanımlanmıştır (Vonk Noordegraaf, 2002).

Enfeksiyonun yayılımını karakterize etmek için, hastalığın R (Reproduction Ratio) değeri kullanılmıştır. Sürü içi R değeri (R_{ind}) sürüde uygulanan aşılama programına bağlı olarak, aşısız sürüler için 5,6; inaktive aşı ile aşılanmış sürüler için 2,6 ve canlı aşı ile aşılanmış sürüler için 1,5 olarak belirlenmiştir. Bunun yanında; sürü içinde enfeksiyonun yayılımının, başlangıçta sürü içindeki gE pozitif ineklerin prevalansına bağlı olduğu, enfeksiyon ile bağışıklığın kuvvetleneceği ve gE pozitif ineklerin sayısının artması ile sürü bağışıklığının artacağı belirtililerek, çalışmada bu dinamiğin yansıtılabilmesi için, her bir R_{ind} için 5 farklı prevalans sınıfı belirlenmiştir. Sürüye virus girdiğinde, enfeksiyöz ineklerin sayısı sürüdeki gE pozitif ineklerin prevalansı ve çiftlikte uygulanan aşılama stratejisine bağlı olacağı belirtilmiştir. Her bir enfeksiyöz sürüdeki enfeksiyöz ineklerin beklenen sayısı, deterministik SIR modele (susceptible, infectious, removed; Becker-1989) dayandırılmıştır. Modele, gençlerin olduğu sütçü sürüler dahil edilmemiştir (Vonk Noordegraaf, 2002).

Kısacası, sürülerin farklı halleri, R_{ind} değeri, her bir R_{ind} değeri için gE pozitif ineklerin prevalansı ve her bir prevalans aralığı için enfeksiyöz hayvanların beklenen sayısına bağlı olabilmektedir denmiştir (Vonk Noordegraaf, 2002).

Farklı haller tanımlandıktan sonra, bu farklı haller arası geçiş olasılıkları, 4 alt matrise ayrılmış olan, transition matriks (M) ile gösterilmiştir. Bu alt matrisler; n_n (enfeksiyöz olamayan durumdan, enfeksiyöz olmayan duruma geçen sürüler), n_i

(enfeksiyöz olmayan durumdan enfeksiyöz duruma geçen sürüler), in (enfeksiyöz durumdan enfeksiyöz olmayan duruma geçen sürüler ve ii (enfeksiyöz durumdan enfeksiyöz duruma geçen sürüler) şeklinde tanımlanmıştır. Alt matris, in ve ii geçiş olasılıkları SIR model sonuçlarına dayandırılmıştır (Vonk Noordegraaf, 2002).

Enfeksiyöz olmayan bir sürünün enfeksiyöz hale gelme olasılığı; s hastalık durumunda bulunan sürülerin oranı, enfeksiyöz ineklerin satın alınması yolu ile virusun giriş oranı, gE pozitif olup, nakil esnasında reaktif olan ineklerin satın alınması yolu ile virusun giriş oranı ve diğer temas yolları ile virusun giriş oranına bağlı olarak oluşturulan bir fonksiyon (denklem) ile hesaplanmıştır. Ayrıca, sürü içinde, stres durumlarında meydana gelebilecek reaktivasyon sonucu, sürü içindeki temas oranı ve saçılan virus miktarına bağlı olarak sürü içindeki gE negatif ineklerin enfekte olabileceği de hesaba katılarak, reaktivasyon olasılığına dair yapılan bir eşitlik de yukarıdaki temel formüle eklenmiştir. Sürülerin sağlık durumlarındaki değişimlerde, en büyük risk faktörü, latent veya enfekte olup virusu saçma riski olan hayvanların satın alınması olduğu, sürülerin yılda satın aldıkları hayvan sayılarında büyük farklılıklar mevcut olduğu belirtilmiş ve bu farklılıklar dikkate alınarak, sürüler, yıllık ortalama hayvan satın almalarına göre, hiç hayvan girişi olmayan kapalı sürüler, yılda 2 veya daha az hayvan satın alanlar ve 2’den fazla hayvan satın alan sürüler olmak üzere 3 sınıfa ayrılmışlardır. Sürüler arası bu farklılık, temel formülde muhtemel etkisi göz önüne alınarak yer almıştır (Vonk Noordegraaf, 2002).

Çalışmada, model için kullanılan girdi değerleri Hollanda için ortak kayıtlardan ve uzman düşünceleri ile oluşturulmuş olup, bu girdiler; Hollanda’da bulunan sütçü sürü sayısı, her bir sürüdeki sütçü inek sayısı, sürüler içinde 3 aylıktan büyük olan genç hayvan sayısı, satın alınan hayvan sayısına bağlı her bir sürü tipi için sürü oranı, sürü tiplerine göre her yıl alınan ortalama inek sayısı, virusu saçan enfeksiyöz hayvanların virusu saçtıkları gün sayısı (aşılı, canlı aşı ile aşılanmış ve inaktif aşı ile aşılanmış olarak ayrı ayrı), gE pozitif ineklerin taşıma esnasında reaktif olma olasılığı, %100 enfeksiyöz hayvanların bulunduğu bir sürü tarafından diğer temas yolları ile haftalık virusu alan sürü sayısı, % 100 pozitif ineklerin olduğu sürüde reaktivasyondan öncesi beklenen yıl sayısı, program maliyetinin hesaplanması için her bir hayvan başına aşı maliyeti, canlı ve inaktif aşılama sıklığı, veteriner hekim

ziyaretinin maliyeti, ELISA taramasının maliyeti, örnek başına süt ve serum teşhisi için ayrı ayrı laboratuvar maliyeti, her yıl tank sütü taraması için maliyet, yıllık her bir inek için ortalama süt üretimi, 1kg sütün fiyatı, kota (quato) sistemi altında ekstra 1 kg sütün ekonomik değeri, abort yapan enfeksiyöz hayvanların oranı, IBR kaynaklı abortun maliyeti, her yıl IBR kaynaklı suni tohumlama istasyonlarında gerçek kaybı, ihraç edilen ineklerin değeri şeklinde sıralanmıştır (Vonk Noordegraaf, 2002).

Program maliyeti, aşılama, teşhis, görüntüleme ve belirlenen gE pozitiflerin erkenden elden çıkarılması ile ilişkilendirilerek hesaplanmıştır. Aşılanmanın, dolayısı ile programın maliyeti ise, IBR'dan kaynaklı ekonomik kaybın (gE pozitif ineklerin süt kaybı, enfeksiyöz ineklerin klinik ve subklinik kayıpları, suni tohumlama istasyonlarında oluşacak kayıp ve ticaretteki sınırlandırmalardan kaynaklı kayıp) hesaplanması ile ortaya konmuştur (Vonk Noordegraaf, 2002).

Bu model sonuçları ve uluslar arası gelişmelere dayalı olarak, Mayıs 1998'de, BoHV-1 için zorunlu aşılama programı başlatıldığı belirtilmiştir. Model sonuçlarına göre belirlenen bu program ile yaklaşık 100 milyon Euro maliyetle, 5 yılda, sütçü sürülerdeki enfeksiyon prevalansını % 5'e düşürülmesinin ve 8 yıllık bir periyotta program maliyetinin hastalığın meydana getireceği ekonomik kaybı karşılayacağı, her yıl BoHV-1'den ari sürülerin % 1'inden azında salgın beklendiği bildirilmiştir. Ayrıca, simülasyon modelde en büyük salgın kaynağının diğer temas yolları ile satın alınan gE pozitif hayvanlar olduğu, ancak gE pozitif sığırların reaktivasyon ve diğer temas yollarının etkisinin bu simülasyonlarda deneysel sonuçlara dayandırılmadığı ve gelecek çalışmalarda bu duruma özellikle dikkat edilmesi gerektiği, gönüllü aşılama programlarının hastalığın eradikasyonu için yeterli olmadığı, kullanılan aşının cinsinin gE pozitif hayvanların reaktivasyonu sonrası saçtıkları virus miktarında etkili olduğu için önemli olduğu ve deneysel gözlemlerle elde edilen sonuçlar itibariyle canlı aşının tercih edilmesi gerektiği, eradikasyonun çabuk olması için ari işletmelerin yalnızca ari işletmelerden hayvan satın alarak, diğer temas yolları ile gelebilecek virus girişlerine karşı biyogüvenlik önlemlerine dikkat edilmesi gerektiği, ancak saha koşullarında bu önlemlerden en etkili nicel ölçümün henüz bilinmediği belirtilmiştir (Vonk Noordegraaf, 2002).

Sürü büyüklüğü, genç ve etçi sığırların enfeksiyonu ve ülkelerdeki bölgesel farklılıklardan kaynaklanacak değişimlerin bu modelde işlenmediği, sonraki çalışmalarda ise ele alınması gerektiği bildirilmiştir. Modellemede sürüler arasında hayvanların temasın çok önemli olduğu, ancak bu modelde rastlantısal temasın varsayılarak, yer değiştirme ve sürüden çıkarma işlemlerinde sezonun etkisinin alınmadığı belirtilmiştir (Vonk Noordegraaf, 2002).

BoHV-1 eradikasyon programı, sığır endüstrisinde çok büyük yatırım gerektireceğinden, BoHV-1'den ari hale gelen bir ülkeye virusun tekrar girişinin sonuçlarının tahmin edilmesine ve çeşitli kontrol stratejilerin etkinliğinin değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Bu doğrultuda, ikinci olarak; BoHV-1'den ari ülkelerde salgınlar için kontrol stratejilerin değerlendirilmesi için spatial (uzaysal), dinamik ve stokastik olarak sınıflandırılan bir model geliştirilmiştir. Bu model, orijinal olarak şap hastalığı salgınları için geliştirilen simülasyon model olan Inter-Spread taslağı temeline dayandırılmıştır. Inter-IBR, bireysel sürülerin coğrafik lokasyonlarının belirsizliğini ve riskleri de hesaba katan dinamik bir model olmuştur. InterIBR-epidemic simülasyon modeli olarak tanımlanan modelde, ari ülkelerde salgınlar tanımlanmış ve uygulanmıştır. Simülasyon ile tanımlanmış bir sürüye enfeksiyonun girişinden sonra, sürü içi ve sürüler arası yayılım simüle edilmiştir. Enfeksiyonun belirlenmesi ve bunu izleyen kontrollerinin simülasyonu için kontrol ölçütleri ve görüntüleme de eklenmiştir. Simülasyonda temel kontrol stratejisi, sütçü sürülerde aylık tank sütü örneklenmesi ve karışık sürülerde yılda iki kez serolojik test ile görüntülenme olarak belirlenmiştir. Sonuçların, BoHV-1'in ilk giriş yaptığı çiftlik tipinin, ikincil olarak enfekte olacak diğer çiftliklerin sayısında ve toplam maliyette oldukça etkili olduğunun gösterildiği bildirilmiştir. Ayrıca, salgından sonra meydana gelecek, enfekte çiftliklerin sayısının sınırlandırılması ve toplam maliyetin düşürülmesi için çiftliklerde sığır ticareti sıklığının ve sütçü çiftliklerde aylık süt tankı testlerinin görüntülenmesi üzerine yoğunlaşılması önerilmiştir (Vonk Noordegraaf, 2002).

Yine eradikasyon programı boyunca, politika yapıcıları desteklemek için, karar desteklemeyi tamamlayıcı iki araç geliştirilmiştir. Bunlar; sahada eradikasyonun gözlemlenen ilerleyişini değerlendirmek için BoHV-1 görüntüleme programı ve

sahadaki beklenen ilerleyişin tahmin edilmesi ve değerlendirilmesi için BoHV-1 simülasyon modeli olarak belirtilmiştir. Eradikasyon programı boyunca politika yapıcılarını desteklemek için epidemik modelin, endemik durumlar için adapte edilmesi ile elde edilen İnterIBR-endemic olarak isimlendirilen üçüncü model geliştirilmiştir. Geliştirilen İnterIBR-endemic simülasyon modeli, yukarıda bahsi geçen iki modelden elde edilen deneyime dayandırılmıştır. Sığır çiftliklerindeki popülasyon ve bu çiftlikler arasındaki hayvan hareketleri hakkındaki detaylı bilgi modele konularak değerlendirilmiştir. Bunun yanında, BoHV-1 görüntüleme programından elde edilen bilgide dahil edilmiş ve model çıktıları görüntüleme programından elde edilen gözlemlerle karşılaştırılmıştır (Vonk Noordegraaf, 2002).

Hage ve ark. (1998) tarafından yapılan bir çalışma ile sütçü bir sürüde deneysel olarak üç seropozitif hayvana deksametazon enjeksiyonu ile başlatılan BoHV-1 enfeksiyonunda, laktasyonda olan 98 hayvanda süt üretimi ve üreme performansı kaybı hesaplanmıştır. Takibi yapılan hayvanlar için sabah akşam sağım kayıtları ve suni tohumlama-doğum periyodu bilgileri takip edilerek kayıt altına alınmıştır. Enfeksiyon başlangıcında, süt üretimindeki ilk azalışın seronegatif hayvanlarda gözlemlendiği bildirilmiştir. 14 günlük enfeksiyöz periyot süresince her bir enfekte hayvan için yaklaşık 9,5 lt. süt üretim kaybı hesaplanmıştır. Ayrıca, hiçbir hayvanda BoHV-1 enfeksiyonundan kaynaklı bir abort şekillenmediği ancak, BoHV-1 enfeksiyon sirkülasyonundan önce hem seronegatif hem de seropozitif hayvanlarda yapılan suni tohumlama başarısında ciddi azalış görüldüğü ve bu durumun da BoHV-1 enfeksiyonundan kaynaklı erken gebeliklerin sonlanması olduğu bildirilmiştir.

BoHV-1 salgınlarının süt üretimine olan etkisinin modellenmesi üzerine yapılan başka bir çalışma ile aylık sürü süt verimine ilişkin, 1992-1997 yılları arasında 45 enfekte işletme ile 17 ari işletmeden, 1996-1997 yılları arasında da 78 ari işletmeden elde edilen verilerin, tanımlanan model ile hesaplanması sonucu, her bir inek için günlük süt verim kaybının 0-2 kg arasında değiştiğinin hesaplandığı bildirilmiştir (Van Schaik ve ark., 1998).

1.4. Araştırmanın Amacı

Araştırmada, damızlık nitelikli sığırcılık işletmelerinde sürü genel özellikleri ile BoHV-1 oluşum sıklığı arasındaki korrelasyonun tespit edilerek, bu enfeksiyonun çıkışına etki etmesi olası faktörlerin belirlenmesi ve tüm bu bulguların değerlendirilmesiyle benzer yapıdaki işletmeler açısından BoHV-1 enfeksiyonu statüsündeki değişimleri takip edebilecek mevcut modellemelerin kullanım olasılıklarının araştırılması amaçlanmıştır. Böylelikle, önerilen modeller temelinde, gerek bu araştırmada, gerekse daha önce anabilim dalımızda tamamlamam bir çalışma kapsamında kullanılan (Güngör, 2003) işletmelerin idari ve fiziksel yapıları ile bu işletmelerdeki hayvanların BoHV-1 statüleri değerlendirilerek en uygun analiz kriterlerinin tespit edilmesine çalışılmıştır.

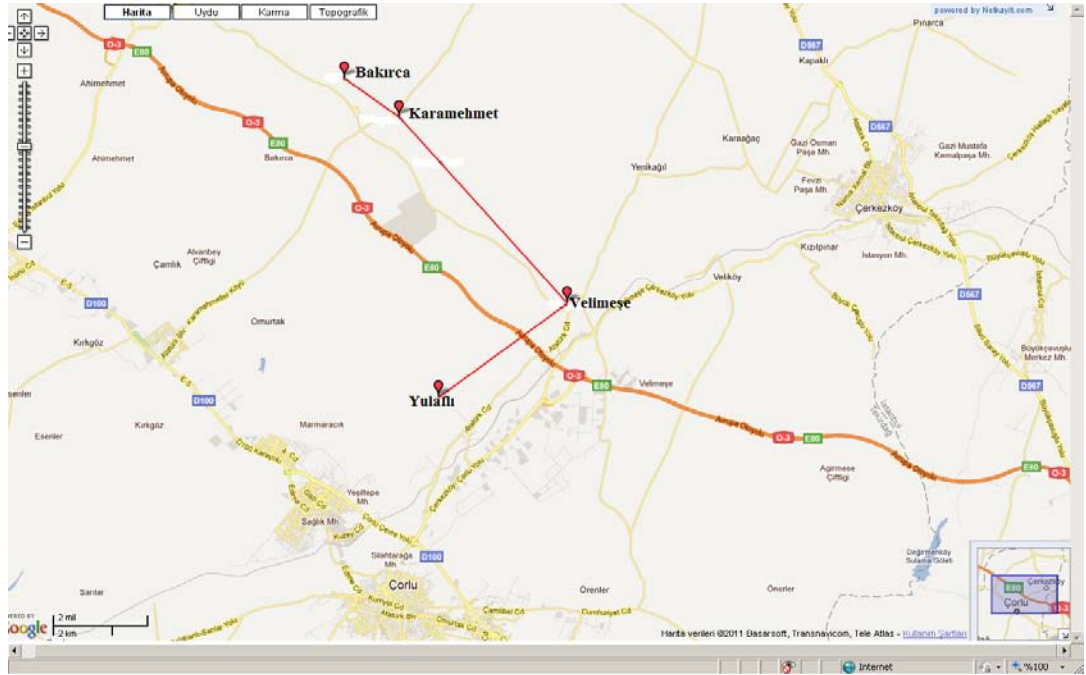
2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Araştırmada Kullanılan Hayvanlar

Çalışmada Tekirdağ İli, Çorlu İlçesine bağlı ve Damızlık Sığır Yetiştiriciler Birliğine üye olup, verim kayıtları tutulan, Bakırça, Karamehmet ve Yulaflı Köyleri ile Velimeşe Belediyesinde yer alan ve bu bölge çiftçilerinin şahıslarına ait süt sığırcılığı işletmelerinde bulunan, ayrıca BoHV-1'e karşı aşılama yapılmamış olduğu bilinen hayvanlar kullanıldı (Şekil 2.1.).

Şekil 2.1. Araştırmada örneklenen hayvanların bulunduğu işletmelerin coğrafi konumu.



Bu kapsamda çalışma, Bakırça Köyünden 3, Karamehmet Köyünden 2, Yulaflı Köyünden 1 ve Velimeşe Belediyesinden 4 işletme olmak üzere toplam 10 işletme, diğer bir deyişle 10 farklı süt sığırcılığı işletmesinde yürütüldü. Çalışma süresinde, bütün sürü sahipleri katılmayı kabul ettiler ve sığırlardan kan alınmasına ve sürüye ilişkin değişikliklerin takip edilmesine izin verdiler.

İşletmelerin tamamı, sütçü işletmeleri olup, yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın genelde aynı ahır içinde tutuldu. Sürülerin tamamında suni tohumlama yapıldığı ve sürüye hayvan giriş çıkışı ile ilgili herhangi bir güvenlik önlemi alınmadığı kaydedildi. Sürülerden ayrılan, dışarıdan katılan ve sürüde meydana gelen doğumlardan kaynaklanan hayvan sayısı değişimleri kayıt altına alındı.

İşletmelerde bulunan hayvanlar, araştırma boyunca, ilk serokonversiyon tespiti, antikor yanıtındaki değişikliklerin izlenmesi ve olası rekürrenslerin takibi amacıyla ortalama 4 ayda bir olmak üzere 5 kez serolojik olarak örneklendi. Bir buçuk yıl süren takipte, 3., 4. ve 5. örneklemlerde birbirinden farklı olmakla beraber 1'er sürüden kan numuneleri alınmadı.

Çalışma kapsamında izlenen 10 işletmede yapılan örneklemler, tarih ve örneklenen hayvan sayıları itibarıyla Çizelge 2.1. de sunuldu.

Çizelge 2.1. İşletmeler bazında her bir örnekleme döneminde örneklenen hayvan sayısı ve numune alma tarihleri

İşletme	1.ÖRNEKLEME		2.ÖRNEKLEME		3.ÖRNEKLEME		4.ÖRNEKLEME		5.ÖRNEKLEME	
	Numune Alma Tarihi	Sürüdeki Hayvan Sayısı	Numune Alma Tarihi	Sürüdeki Hayvan Sayısı	Numune Alma Tarihi	Sürüdeki Hayvan Sayısı	Numune Alma Tarihi	Sürüdeki Hayvan Sayısı	Numune Alma Tarihi	Sürüdeki Hayvan Sayısı
I	28.01.2008	23	26.04.2008	26	21.09.2008	22	25.01.2009	24	08.06.2009	24
II	28.01.2008	19	26.04.2008	18	26.09.2008	16	25.01.2009	15	09.06.2009	16
III	28.01.2008	16	02.05.2008	17	01.10.2008	14	25.01.2009	14	11.06.2009	8
IV	28.01.2008	29	30.04.2008	29	22.09.2008	28	25.01.2009	27	04.06.2009	26
V	28.01.2008	27	02.05.2008	30	22.09.2008	38	25.01.2009	31	Alınmadı	31
VI	31.01.2008	18	26.04.2008	16	20.09.2008	17	24.01.2009	21	06.06.2009	19
VII	01.02.2008	27	23.04.2008	27	20.09.2008	20	24.01.2009	18	06.06.2009	17
VIII	01.02.2008	15	23.04.2008	14	Alınmadı	14	24.01.2009	14	12.06.2009	7
IX	01.02.2008	10	23.04.2008	13	20.09.2008	7	Alınmadı	7	06.06.2009	11
X	01.02.2008	23	23.04.2008	38	29.09.2008	56	07.02.2009	63	07.06.2009	63
Toplam		207		228		232		234		222

Kan örneklerinde BoHV-1 spesifik antikorların varlığının tespiti amacıyla ELISA test tekniğinden yararlanıldı. Seropozitif hayvanların IgG avidite değerleri tespit edildi. Takip eden örneklemeler sonucunda avidite indekslerindeki değişimlerin değerlendirilmesi planlandığından, ilk örnekleme esnasında bütün hayvanlara ait kulak küpe numaraları ile takip eden diğer örneklemelerde sürüye satın alınarak veya doğum ile katılan hayvanlara ait kulak küpe numaraları kayıt edilerek avidite indekslerindeki değişimler takip edildi.

Araştırmada ayrıca, işletme numaraları, doğum tarihleri, cinsiyetleri, anne kulak numaraları, dişi hayvanlar için döl verimini ortaya koyan parametreler(servis periyotları, ilk buzağılama yaşı vb.), abort ve repaet breeding gibi durumlar araştırma sonuçlarının ve hastalığın epidemiyolojik olarak değerlendirilmesi amacıyla Microsoft Excel programı kullanılarak kaydedildi. Bütün örneklemeler boyunca kaydedilen kulak küpe numaralarına sahip hayvanlar, ülkesel bazda hayvan hareketleri takip sistemi olan TÜRKVET sistemi ve Damızlık Sığır Yetiştiriciler Birliğine üye olan işletmelerin hayvan varlığı ve döl verimine ilişkin bilgilerin yer aldığı, ayrıca Devlet destekli primlerin ödenmesi için gerekli bilgilerin alındığı E-İslah sistemi ile uyumluluğu ve hayvan hareketleri, yaş, cinsiyet, doğum tarihi açısından kontrol edildi. Takip edilen bilgiler % 90 oranında sürülerden direkt alınan bilgiler ile uyumluluk gösterdi. Özellikle hayvan hareketlerinin sistem üzerinden takibi noktasında, yetiştiricilerin zamanında bu hareketleri bildirmemesinden dolayı uyumsuzluk olduğu tespit edildi.

2.1.2. Matematiksel Modellemeye Kaynak Teşkil Eden Sürü

Sürü içi enfeksiyon dinamiğinin ölçülmesi için daha önce Anabilim dalımızda yapılan bir tez çalışması kapsamında (Güngör, 2003), tüzel kişilikli bir entegre süt sığırcılığı işletmesinde bulunan hayvanlardan 2 yıl boyunca 3'er ay aralıklarla, toplam 6 örneklemede 1274 kan serumu örneği toplanmıştır. Çalışmada işletmedeki hayvanlar iki gruba ayrılmıştır. Takip sürüsü olarak adlandırılan birinci grupta BoHV-1 yönünden seronegatif olan ve çalışma süresince bu virusa karşı aşılama

yapılmamış toplam 127 adet hayvan yer almıştır. Kulak numaraları kaydedilen ve ilk örnekleme anında 6-8 aylık olmalarına özen gösterilen bu hayvanlar, işletme içinde ayrı bir bölmede bulundurulmuş ve araştırma süresince serokonversiyonun tespiti ve antikor yanıtındaki değişikliklerin izlenmesi için BoHV-1 yönünden virus nötralizasyon testi (VNT) ile Serum Nötralizasyon (SN₅₀) değerleri hesaplanmıştır.

Zaman içinde değişik nedenlerle meydana gelen kayıplar sebebiyle, 6. örneklemede hayvan sayısının 98'e düştüğü kaydedilmiştir.

2.1.3. Serolojik Araştırma Materyali

Araştırmada, gB ELISA testi ile Avidite İndeksi değerinin hesaplanması için, 10 işletmede yapılan 5'er örneklemede, her örnekleme zamanında sürüye yeni katılan hayvanlar da dahil 383 farklı hayvandan, toplam 1006 kan serumu numunesi toplandı. Bu numunelerin örnekleme ve sürülerine göre dağılımı Çizelge 2.1. de verildi.

2.2. Yöntem

2.2.1. Serolojik Çalışma

2.2.1.1. Serum Örneklerinin Toplanması

Silikon içeren vakumlu tüplere steril şartlarda alınan kan örnekleri, pıhtılaşmayı takiben 2000 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edilerek serum ayırt edildi. Uygun ölçülerdeki tüplere aktarılan serum örnekleri, 56°C'de 30 dakika inaktive edildikten sonra, gB ELISA testine, ardından pozitif çıkan numuneler ise IgG avidite testine tabi tutuldu.

2.2.1.2. ELISA Testi

Bu amaçla ticari IBR gB test kiti (Herdcheck BHV-1 gB Antibody test kit; IDEXX Laboratories) kullanıldı. Test üretici protokolüne uygun olarak gerçekleştirildi. Antijen kaplı mikropleytin her gözüne 50µl yıkama solüsyonu ilave edildi. Tabletin 2 gözü pozitif kontrol (A1,A2), 2 gözü negatif kontrol (B1,B2) olarak ayrıldı. İnaktive edilmiş serum numuneleri, ELISA tabletinin çift gözüne 50’şer µl hacimde ilave edildi. Pozitif ve negatif kontrol gözlerine, serum numuneleri ile aynı miktarda pozitif ve negatif kontrollerden ilave edildi. 2-4 °C’de 12-18 saat inkübasyona bırakılan mikropleyt içerikleri dökülerek, her göz yaklaşık 300 µl yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Ardından, her bir göze 100’er µl IBR spesifik monoklonal antikor HRPO konjugat ilave edilerek 1 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda, tablet içerikleri dökülerek her göz yaklaşık 300 µl yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama işlemi gerçekleştirildi. Yıkama işlemini takiben tüm gözlere 100’er µl hacimde TMB substrat ilave edildi ve 10 dakika oda sıcaklığında, karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda, ilk substrat ilave edilen gözden başlanarak 100’er µl hacimde stop solüsyon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Tabletler, ELISA okuyucusunda 450 nm’de okutularak O.D. değerleri kaydedildi ve hesaplamaları yapıldı.

ELISA testinin değerlendirilmesinde daha önce bildirilen yöntemler kullanıldı. Serum örneklerinin sonuçlarının değerlendirilmesinde Blocking Percentage değeri verilen aşağıdaki formül ile hesaplandı;

$$(NCA_{450} - (OD_{\text{örnek}}) A_{450}) / NCA_{450} \times 100 (\%)$$

Hesaplamalar sonucu, değeri % 45’in altında çıkan örnekler negatif, % 45 ve % 55’den küçük ve arası çıkanlar şüpheli, % 55 ve üzeri çıkan değerler ise pozitif olarak kaydedildi.

2.2.1.3. Avidite Testi

Bu amaç için, BoHV-1 spesifik IgG Avidite değerlerinin belirlenmesinde, Özkul ve ark. (2008) tarafından bildirilen yöntem, ticari IBR gB test kiti (Herdcheck BHV-1 gB Antibody test kit; IDEXX Laboratories) ile kullanılarak yapıldı. Yüzeyleri antijen kaplı ELISA tabletlerinin tüm gözlerine 50µl hacimde 1/10 oranında sulandırılmış yıkama solüsyonu ilave edildi. Çizelgelerde gösterilen hayvanlara ait serum örnekleri tabletin çift gözüne 50'şer µl ilave edildi. Tablet iki gözü pozitif kontrol (A1, A2), iki gözü ise negatif kontrol (B1, B2) olarak ayrıldı. Pozitif ve negatif kontrol gözlerine, serum sulandırma ile aynı miktarda pozitif ve negatif kontroller ilave edildi. Gece boyunca (12-18 saat) 2-8°C'de inkübasyona tabi tutulduktan sonra, tablet içerikleri döküldü. Tablet tüm gözleri 5'er kez 300'er µl yıkama solüsyonu ile yıkandı. Son yıkamadan işleminden sonra tabletin ilk sıralarına (1,3,5,7,...) 150'şer µl PBS, ikinci sıralarına (2,4,6,8,...) yine 150'şer µl PBS içinde hazırlanmış 8 M Üre solüsyonundan ilave edildi. 6-8 dakika 37 °C'de inkübe edildikten sonra dökülüp, yıkama solüsyonu ile 5'er kez yıkama yapıldı. Tüm gözlere 100'er µl hacimde konjugat ilave edildi ve 1 saat süreyle oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda 5'er kez yıkama solüsyonu ile yıkama yapıldıktan sonra substrat solüsyonu tabletin tüm gözlerine 100'er µl hacimde ilave edildi ve 10 dakika oda ısısında, karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda, tüm gözlere 100'er µl hacimde stop solüsyonu ilave edilmek suretiyle reaksiyon durduruldu. Tabletler ELISA okuyucusunda 450 nm'de okutulurak O.D. değerleri tespit edildi ve avidite indeksleri (A.I.) hesaplandı.

Numuneler için:

Avidite İndeksi (%A.I.), BoHV-1 antikor pozitif olduğu tespit edilen serum örnekleri için aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\%A.I. = 100 - (O.D._{\text{ÜRE}} / O.D._{\text{PBS}} \times 100)$$

O.D.ÜRE: Ayırıştırıcı çözelti (8M) ile yıkanan gözlerde tespit edilen optik dansite değeri.

O.D._{PBS}: Yıkama solüsyonu (PBS) ile yıkanan gözlerde tespit edilen optik dansite değeri.

2.2.2. Matematiksel Modelleme Çalışmaları

2.2.2.1. Sürü İçi R_0 Değerinin ($R_{0,w}$) Hesaplanması

Sürü içi enfeksiyonun yayılım dinamiğini veren R_0 değerinin hesaplanması için Hage ve ark. (1996 ve 2003) tarafından belirlenen yöntem kullanıldı.

Hesaplama, hayvanların her hangi bir noktada, S (duyarlı; serokonversiyona duyarlı seronegatif hayvanlar olarak tanımlanan), I (enfeksiyöz; virüsü saçan) ve R (iyileşmiş veya immun; seropozitif veya sürüden çıkarılmış) olmak üzere üç muhtemel durumdan birinde olduğu SIR modeli temeline dayanmaktadır. Stokastik enfeksiyon modelinde, BoHV-1'in bulaşma parametrelerinin tahmini, bütün hayvanların hastalığa benzer reaksiyon göstereceği ve enfeksiyonun hayvandan hayvana direk yayılacağı varsayımlarına dayandırılmıştır. Duyarlı durumdan enfeksiyöz duruma hareket eden hayvanların sayısı βSI olarak modellenmiştir. β , enfeksiyon oranı olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyöz durumdan çıkan hayvanların sayısı ise αI olarak modellenmiştir ve α , iyileşme oranı olarak tanımlanmıştır. R_0 değeri, α ve β yayılım parametrelerine bağlıdır.

Stokastik modele göre R_0 'ın hesaplanması aşağıdaki formül kullanılarak yapıldı;

$$R_0 = (\beta/\alpha)N_0$$

N_0 salgın başlangıcındaki toplam hayvan sayısıdır. Bu formül; her bir zaman üniteinde 1 enfeksiyöz hayvan tarafından enfekte edilen ortalama hayvan sayısı ($\beta * N_0$) ile zaman üniteinde enfeksiyöz durumdan enfekte duruma geçen ortalama hayvan sayısı ($1/\alpha$) ile çarpımını vermektedir. R_0 hesaplanmasında 2 metot kullanılmaktadır.

İlk metot, $\theta = \beta/\alpha$, bir salgın için direk olarak Martingale olasılık sisteminin kullanımı ile tahmin edilebilmiştir. Bu tahmin edici sistemin kullanımı için, salgın başındaki duyarlı hayvan sayısı, yine salgın başında popülasyondaki enfekte hayvan sayısı, salgın sonunda halen duyarlı olan hayvan sayısı ve son duyarlı hayvan enfekte olduktan sonra enfeksiyöz hayvan sayısını bilmek gerekmektedir. Formül;

$$\theta_{est} = \frac{1}{(R_T - Z)} \sum_{i=S_T+1}^{S_0} \frac{1}{i}$$

S_T ; Salgın sonundaki duyarlı hayvan sayısı,

S_0 ; $T = 0$ anındaki duyarlı hayvan sayısı,

R_t ; Enfeksiyöz hayvan sayısı,

Z ; Son duyarlı hayvan enfekte olduktan sonra halen enfeksiyöz olan hayvan sayısı ($S_T = 0$ olduğunda, bilinmiyor ise 0 değeri verilebilir).

R_0 hesaplanmasında kullanılan ikinci metot, θ değerinin sabit olduğu varsayılır ve β değerinin tahmini için bir linear model uygulanır. Bu linear modelde, her bir zaman üniteye yeni enfeksiyon sayısı; bu zaman periyodu içinde olan enfeksiyöz hayvanların sayısının, bu zaman üniteye duyarlı hayvanların sayısı ile çarpımının bir fonksiyonu olarak modellenir. Bu çalışmada 1 hafta olan zaman periyodu için var olan bu veri ile lineer modelin tahmini için kullanılabilmektedir.

$$(\text{yeni enfeksiyonların oranı})_t = \beta * (S_t * I_t) / N_t + \text{error}$$

Burada, t ; 1 haftadır. Bu veriler kullanılarak R_0 değeri, β/α olarak tahmin edilebilmektedir. Ortalama enfeksiyöz periyot 1,5 hafta (10 gün) olarak alındığında, bu analiz için α değeri 0,67 olarak tanımlanmıştır.

2.2.2.2. Sürüler Arası R_0 Değerinin ($R_{0,h}$) Hesaplanması

Hage ve ark. (2003) tarafından, sürüler arasında enfeksiyonun yayılım dinamiğinin bir ölçüsü olan R_h değerinin hesaplanması için chain-binomial model kullanılmıştır. Enfeksiyon zinciri için verilen olasılık;

$$pr(i_0 \rightarrow i_1 \rightarrow \dots \rightarrow i_r) = \frac{S_0!}{i_1! i_2! \dots i_r! S_r!} \prod_{t=0}^r p_{i_t}^{i_t+1} q_{i_t}^{S_t-1},$$

t; jenerasyon sayısı, $t = 0, 1, 2, 3, \dots, r$,

i ; enfeksiyöz sürü sayısı,

q_i ; enfekte sürü ile karşılaştığında enfeksiyondan kaçan duyarlı sürü sayısı

$$p_i = 1 - q_i$$

Burada, tahmin edilen olasılıklar gözlemlenen olasılıklarla karşılaştırılmış ve p tahmin edilmiştir. Sürüler arası $R_{0,h}$; $p \cdot N$ ile hesaplanmıştır (N ; salgın bölgesindeki sürülerin sayısı)

Analizler için, aşıllı olmayan BoHV-1 gB seronegatif ineklerin bulunduğu sürülerin, ilk enfekte olan sürünün 3 km yarıçapı içinde yer aldığı varsayılmıştır. Bu mesafenin seçim nedeninin Avrupa'da kontagiyöz bir hastalığın çıkışında 3 km bir alanda hayvan hareketlerinin kısıtlanması olduğu belirtilmiştir. Sürüler arası temasın, direk insan, hayvan ve materyaller ile meydana geldiği düşünülmüştür. Bunun yanında, hava yolu ile yayılımın mümkün olduğu ve sürüler arası yayılımın rastlantısal olduğu kabul edilmiştir.

2.2.2.3. Sürüler Arası R_h Değerini 1'in Altında Tutacak Serolojik Tarama Programının Belirlenmesi

Graat ve ark. (2001) tarafından, sürü içi R değerinin (R_w) 1'in üstünde olduğu durumlar da dahil, R_h değerinin 1'in altında tutulmasını sağlayacak serolojik tarama programlarının karakterize edilmesi amaçlanmış ve belirlenen serolojik tarama programları, örnek sayısı, örnekleme sıklığı, test sensitivitesi, sürü büyüklüğü, aşılama durumu ve sürüler arası temas ile karakterize edilmiştir. Bu şekilde, R değerini 1'in altında tutabilecek, serolojik tarama programı için bir model geliştirilmiştir. Kural olarak, BoHV-1'den ari olduğuna dair sertifikaya sahip sürülerin yalnızca ari işletmelerden hayvan satın almasına izin verilmiştir.

Model 3 bölümden oluşmuştur;

Birinci bölümde; enfeksiyonun yönü, sürü içi dinamiğin formülü verilmiştir. Sürü içinde hayvanlar arasında belli bir R_w değeri, pozitif hayvanların sayısı (C_0) ve seçici olmayan eleme ile yer değiştiren hayvan sayısı (v) tanımlanmıştır. Farklı nedenler ile (fertilite, topallık vb.) sürüden çıkarılan pozitif hayvanların direk kesime gönderildiği varsayılmıştır. Küçük salgınların belirlenemeyeceği ve diğer sürülere bulaşma olmayacağı için belirlenmeye de ihtiyaç duyulmadığı varsayılmıştır. Hesaplama sayısını kısıtlamak için, Hollanda'da ortak olarak yıllık olarak hayvanların 0,25'inin yer değiştirdiği varsayılmıştır. Modeli daha da basite indirmek için sürü içinde salgının aniden meydana geldiği varsayılmıştır. Sonuç olarak, dinamik, büyük salgından sonra pozitif hayvanların sayısı ile başlamaktadır. Büyük salgınların çözümü ise $p = 1 - \exp(-pR_w)$ (verilen R_w değerinde, pozitif olan hayvanların oluşturduğu bölüm) ile hesaplanmıştır. Burada sürü içi R değeri, sürünün nasıl ari olduğuna bağlıdır. Aşısız sürülerde, enfeksiyon çok hızlı bir şekilde yayılacaktır (R_w 5,6). Sürü eğer inaktif aşı ile aşılanmış ise $R_w = 2,6$, canlı aşı ile aşılanmış ise 1,5 olarak verilmiştir.

Sürünün nasıl ari olduğuna dair alınan R_w değeri ile p hesaplandıktan sonra büyük bir salgından sonra sürüdeki pozitif hayvanların sayısı,

$C_0 = p \times N$ ile hesaplanmıştır.

Sürü içinde pozitif hayvanların kümülatif sayısı;

$$I^*(t) = \frac{C_0}{\Delta v^2} (e^{-vt} - e^{-v(t-\Delta)}) + \frac{C_0}{v} \quad \text{for } t \geq \Delta$$

İkinci bölümde, enfeksiyonun belirleme olasılığının formülü verilmiştir. Her sürüde x sayıda hayvan numunesi, her Δ zaman aralığında, verilen sürü dinamiği ($I^*(t)$) ve kullanılan testin sensitivitesi ($sens$) tanımlanmıştır. Belirlemenin, her sürüde pozitif hayvanların oluşturduğu bölüm, testin sensitivitesi ($sens$), numune sayısı (x), örnekleme sıklığı (Δ) ve seçici olmayan elemeye (v) bağlı olduğu varsayılmıştır.

$$1 - \prod_{i=0}^k e^{-sens \cdot x \cdot (C_0/N) e^{-v(\Delta-t_0+i\Delta)}}$$

Üçüncü ve son bölümde, sürüler arası temel R_h değeri için formül verilmiştir. Sürüler arası yayılım (belli bir sensitivite, numune sayısı, sürü büyüklüğü, örnekleme sıklığı, sürüler içi R , seçici olmayan eleme ve diğer sürülere enfeksiyonu girişine neden olan hayvanların oluşturduğu bölüm (bu temas oranı veya satılanların bir ölçüsüdür)), k örnekleme noktasından sonra belirleme olasılıklarının toplamı, belirlenen zamanda pozitif hayvan sayısı, diğer sürülere enfeksiyonu tanıtan hayvanların oluşturduğu bölüm ve belirlenmede gözden kaçanların olasılığı tarafından belirlenmektedir. Pozitiflerin oluşturduğu bölüm, sürüler arası temasın bir ölçüsüdür. Diğer bir deyişle enfeksiyonun diğer sürülere girebilme olasılığı için bir ölçüdür. Bu bölüm, enfeksiyöz hayvanların satın alınması, reaktifte olabilecek seropozitif hayvanların satın alınması ve diğer temas yollarını (insan aracılı taşıma (veteriner, suni tohumlamacı, materyal), haşereler aracılığı ile taşıma, çitler arası temas vb.) içermektedir. Burada, bütün sürülerin eşit şekilde duyarlı olduğu ve enfeksiyondan sonra eşit şekilde enfeksiyöz oldukları varsayılmıştır. Ayrıca, Hollanda içerisinde sürülerin eşit şekilde dağılım gösterdiği ve yayılımın sürü büyüklüğüne bağlı olmadığı, sürüler arası temasında rastlantısal olduğu varsayılmıştır. Özetle; sürüler arası yayılım, diğer sürülerden enfeksiyonu tanıtan hayvanların oluşturduğu bölüm tarafından ($mult$), belirleme olasılıklarının toplamı ($Pr[detect]$) ve belirlenen zamanda pozitif hayvanların sayısı tarafından belirlenir.

$$R_h = \text{mult} \times \left[\sum_{k=1}^{\infty} \text{Pr}[\text{detect at } k] I^*(\Delta k) + (1 - \text{Pr}[\text{detect before } \infty]) I^*(\infty) \right]$$

Formülde, belirlenen noktada pozitif hayvanların muhtemel sayısının ortalama ağırlığı, birinci bölümde k örnekleme noktasında belirlemenin olasılığı, ikinci bölümde ise belirlemeden gözden kaçanların oluşturduğu bölüm şeklinde verilmiştir.

2.2.3. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi için SPSS v11 paket programı kullanıldı. İncelenen hayvanlarda ortalama seronegatifliğin sonlanmasının hesaplanması için Kaplan-Meier Analizi yapıldı. İncelenen hayvanlarda yaş ve A.I. bakımından aralarında bir ilişki olup olmadığına Pearson Korelasyon testi ile bakıldı.

3. BULGULAR

3.1. Sürü Kayıtları

Çalışmanın yapıldığı işletmeler, gerek örneklemeler esnasında gerekse ara dönemlerde sürülerde meydana gelen değişimler açısından izlenerek kayıt altına alındı. Sürülerdeki hayvanlara, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı zorunlu aşılama programı kapsamında ilkbahar ve sonbahar olmak üzere yılda iki kez Şap aşısı ile genç ve ergin Brucella aşısı olmak üzere yılda 1 kez Brucella aşısı yapıldığı tespit edildi. Bireysel olarak bazı hayvanlardaki sağlık problemleri ve bunu takiben uygulanan ilaç tedavisi dışında, sürülerde yoğun bir tedavi süreci yaşanmadığı, herhangi bir salgın hastalıkla karşılaşmadığı, fakat suni tohumlama, gebelik, yavrulama gibi bazı doğal süreçlerden geçtiği tespit edildi.

Seçilen bu 10 farklı sürü için işletmelerdeki hayvan sayısı başlangıçta 10-29 arasında iken, son örneklemede 7-63 arasında değişti. Hayvan sayısındaki bu değişimler sürüden çıkarılan, yeni doğan ve dışarıdan sürüye katılan hayvanlardan kaynaklandı. Çalışma süresince I, II, III, VI ve VII. işletmelere dışarıdan hayvan girişi olmazken, farklı zamanlarda olmak üzere, IV., V., VIII., IX ve X. işletmelere sürü dışından hayvan girişi olduğu kaydedildi. İşletmeler bazında her bir örnekleme zamanında sürüdeki hayvan sayısı, yeni doğan, sürüye dışarıdan giren ve sürüden çıkan hayvan sayıları Çizelge 3.1. de sunuldu.

Çizelge 3.1. İşletmelerde her bir örneklemede, sürüde bulunan, doğan, yeni giriş yapan ve çıkan hayvan sayıları

İşletme Numarası	Örnekleme Dönemi	İşletme Hayvan Sayısı	Numune Sayısı	Sürüden Çıkan Hayvan Sayısı	Yeni Doğan Hayvan Sayısı	Yeni Giren Hayvan Sayısı
I	1	23	23			
	2	26	26	1	4	0
	3	22	21	5	1	0
	4	24	23	3	5	0
	5	24	21	3	3	0
II	1	19	19			
	2	18	18	3	2	0
	3	16	13	3	1	0
	4	15	12	2	1	0
	5	16	16	3	4	0
III	1	16	16			
	2	17	16	0	1	0
	3	14	10	3	0	0
	4	14	10	3	3	0
	5	8	6	6	0	0
IV	1	29	28			
	2	29	29	0	0	0
	3	28	28	6	2	3
	4	27	27	4	3	0
	5	26	26	2	1	0
V	1	27	26			
	2	30	15	3	6	0
	3	38	33	5	8	5
	4	31	21	7	0	0
	5	Gidilmedi	Gidilmedi	Gidilmedi	Gidilmedi	Gidilmedi
VI	1	18	16			
	2	16	16	5	3	0
	3	17	17	1	2	0
	4	21	21	0	4	0
	5	19	18	3	1	0
VII	1	27	27			
	2	27	27	1	1	0
	3	20	20	9	2	0
	4	18	17	6	4	0
	5	17	15	4	3	0
VIII	1	15	15			
	2	14	13	2	1	0
	3	Gidilmedi	Gidilmedi	Gidilmedi	Gidilmedi	Gidilmedi
	4	14	12	7	3	4
	5	7	5	7	0	0
IX	1	10	10			
	2	13	13	0	3	0
	3	7	7	6	0	0
	4	Gidilmedi	Gidilmedi	Gidilmedi	Gidilmedi	Gidilmedi
	5	11	10	2	5	1
X	1	23	23			
	2	38	38	4	8	11
	3	56	56	2	13	7
	4	63	63	16	10	13
	5	63	63	15	15	0

Çalışma boyunca sürü içi doğumların haricinde, I, II, III, VI ve VII. işletmelere dışarıdan hayvan satın alınmadığı kaydedildi. Bunun yanında, IV. işletmeye 2.-3. örnekleme dönemi arasında 3, V. işletmeye yine 2-3. örnekleme dönemi arasında 5, VIII. işletmeye 3.-4. örnekleme dönemi arasında 4, IX. işletmeye 4.-5. örnekleme dönemi arasında 1 hayvanın giriş yaptığı tespit edildi. X. işletmeye; 1.-2. örnekleme dönemi arasında, 11, 2.-3. örnekleme dönemi arasında 7, 3.-4. örnekleme dönemi arasında 13 hayvanın giriş yaptığı tespit edildi.

İşletmelerin barınak ve yetiştiricilik yönündeki farklılıkları kaydedildi. Buna göre;

V. işletmedeki hayvanlar Mayıs-Ekim aylarını merada geçirdi. Bu sürüde, 6 aylıktan büyük olan erkek danalar dışındaki hayvanlar merada idi. II., III., IV. ve X. işletmeler yarı açık ahır sistemine sahipken, I. ve VI. sürülerdeki hayvanlar kapalı ahırlarda barınmalarının yanında, ilkbahar ve yaz döneminde işletmenin bulunduğu köyün etrafında yer alan otlatma bölgesinde günde ortalama 4 saat gezdirildi. VII., VIII. ve IX. işletmelerdeki hayvanlar kapalı sistem ahırlarda barınmalarının yanında ahır dışında herhangi bir alanda gezinmelerine izin verilmedi.

3.2. ELISA Testi

Yapılan 5 örneklemede hayvanlardan alınan serum örnekleri ELISA'ya tabi tutuldu. Çalışma boyunca takip edilen 10 işletmeden 3'ünde seropozitiflik gözlemlendi. Örnekleme dönemleri itibarıyla ise, 1. örneklemede IV. ve VII. işletmeler, 2. örneklemede IV., VII. ve X. işletmeler ile 3., 4. ve 5. örneklemede VII. ve X. işletmelerde seropozitiflik tespit edildi. Buna göre, her bir örnekleme döneminde işletmeler bazında örneklenen hayvan sayısı ile pozitif ve negatif sonuç veren hayvan sayısı Çizelge 3.2. de sunuldu.

Çizelge 3.2. İşletmelerde örneklemler itibariyle örneklenen, pozitif ve negatif sonuç veren hayvan sayıları

İşletme Numarası	Örnekleme Dönemi	İşletme Hayvan Sayısı	Numune Sayısı	Pozitif Hayvan Sayısı	Negatif Hayvan Sayısı
I	1	23	23	0	23
	2	26	26	0	26
	3	22	21	0	21
	4	24	23	0	23
	5	24	21	0	21
II	1	19	19	0	19
	2	18	18	0	18
	3	16	13	1	11
	4	15	12	0	12
	5	16	16	0	16
III	1	16	16	0	16
	2	17	16	0	16
	3	14	10	0	15
	4	14	10	0	10
	5	8	6	0	6
IV	1	29	28	4	24
	2	29	29	4	25
	3	28	28	0	28
	4	27	27	0	27
	5	26	26	0	26
V	1	27	26	0	26
	2	30	15	0	15
	3	38	33	0	33
	4	31	21	0	21
	5	Gidilmedi	Gidilmedi	Gidilmedi	Gidilmedi
VI	1	18	16	0	16
	2	16	16	0	16
	3	17	17	0	17
	4	21	21	0	21
	5	19	18	0	18
VII	1	27	27	8	19
	2	27	27	5	22
	3	20	20	5	15
	4	18	17	2	15
	5	17	15	1	14
VIII	1	15	15	0	15
	2	14	13	0	13
	3	Gidilmedi	Gidilmedi	Gidilmedi	Gidilmedi
	4	14	12	0	12
	5	7	5	0	5
IX	1	10	10	0	10
	2	13	13	0	13
	3	7	7	0	7
	4	Gidilmedi	Gidilmedi	Gidilmedi	Gidilmedi
	5	11	10	0	10
X	1	23	23	0	23
	2	38	38	2	36
	3	56	56	2	54
	4	63	63	7	56
	5	63	63	3	60

Çalışma boyunca yapılan 5 örneklemede, I., II., III., V., VI., VIII. ve IX. işletmelerde seropozitiflik tespit edilmezken, IV., VII. ve X. işletmelerde seropozitiflik tespit edildi.

İlk örneklemede pozitif çıktığı halde takip eden süreçte negatif çıkan 1 hayvan ile serolojik statüsünde iki kez değişiklik saptanan (negatif-pozitif-negatif) 4 hayvanın ELISA testi tekrar edildi ve negatif oldukları saptandı.

3.3. Avidite Testi

Yapılan 5 örneklemede ELISA pozitif bulunan serum örnekleri Avidite testine tabi tutuldu. Seropozitiflik tespit edilen IV., VII. ve X. işletmeler için her bir örneklemede elde edilen bireysel A.I. değerleri ve örnekleme zamanı itibariyle;

IV. işletmede;

1. ve 2. örneklemelerde pozitif bulunan iki hayvanın A.I. değerinde düşüş gözlenirken, iki hayvanda yaklaşık 10 birimlik bir artış tespit edildi. Bu 4 hayvandan, 3 tanesi (TR59446582, TR59446583, TR59446584) 3. örneklemede negatif bulunurken, iki hayvanın 4. ve 5. örneklemelerde de bu negatifliklerinin devam ettiği ve 1 hayvanın (TR59446585) 3. örneklemede, 1 hayvanın (TR59446583) ise 5. örneklemede sürüden ayrıldığı tespit edildi. IV. İşletmede yer alan hayvanlara ait A.I. değerlerinin örneklemeler itibariyle seyri Çizelge 3.3. de sunuldu.

VII. işletmede;

1. örneklemede pozitif bulunan ve A.I.değeri hesaplanan 2 hayvanın (TR59378686 ve TR59378687) 2. örneklemede negatif olduğu belirlendi.

1. örneklemede pozitif bulunan ve A.I.değeri hesaplanan bir hayvanın (TR59376055), 2., 3., 4. ve 5. örneklemelerde negatif olduğu tespit edildi.

1. ve 2. örneklemelerde pozitif bulunan ve A.I. değeri iki örnekleme arası düşüş gözlenen 1 hayvanın (TR59381537), 3., 4. ve 5. örneklemelerde negatif olduğu tespit edildi.

Bütün örneklemelerde pozitif bulunan ve A.I. değerleri hesaplanan bir hayvanın (TR595221B), 2. ve 4. örneklemede A.I. değeri artış tespit edildi.

İlk üç örneklemede pozitif bulunan ve A.I. değerleri hesaplanan 2 hayvanın (TR59200110 ve TR59261855), 2. örnekleme döneminde A.I. değerlerinde artış tespit edildi.

1. örnekleme döneminde pozitif bulunan ve A.I. değeri hesaplanan 1 hayvanın (TR344770), ikinci örnekleme döneminde önce sürüden çıkarıldığı görüldü.

1. örnekleme döneminde negatif yanıt verdiği halde, 2. ve 3. örnekleme dönemlerinde pozitif bulunan ve A.I. değeri hesaplanan 1 hayvanın (TR5990770), 4. örnekleme döneminde sürüden çıkarıldığı tespit edildi.

1. örnekleme döneminde sürüde olmayan ve 3. örnekleme döneminde sürü içinde medyana gelen bir doğum ile sürüye katılan bir hayvanın (TR59429900), 3. ve 4. örneklemelerde pozitif yanıt verdiği ve A.I. değerlerinin iki örnekleme arasında düşüş gösterdiği, 5. örnekleme döneminde ise negatif yanıt verdiği tespit edildi. VII. İşletmede yer alan hayvanlara ait A.I. değerlerinin örneklemeler itibarıyla seyri Çizelge 3.4. de sunuldu.

Çizelge 3.3. IV. İşletmede örneklemeler itibarıyla seropozitif hayvanların A.I. değerleri

Kulak No	Cinsiyet	Doğum Tarihi	Anne Kulak No	1.Örn. Yaş (Gün)	1.A.I. (%)	2.Örn. Yaş (Gün)	2.A.I. (%)	3.Örn. Yaş (Gün)	3.A.I. (%)	4.Örn. Yaş (Gün)	4.A.I. (%)	5.Örn. Yaş (Gün)	5.A.I. (%)
TR59446585	E	17.12.2007	TR59287404	42	57,8	135	40,0	ÇIKTI	-	-	-	-	-
TR59446582	D	17.01.2008	TR59127788	11	69,9	104	48,1	249	NEG	374	NEG	504	NEG
TR59446584	D	17.01.2008	TR59127788	11	33,3	104	42,2	249	NEG	374	NEG	504	NEG
TR59446583	E	17.12.2007	TR59287404	42	81,1	135	93,2	280	NEG	405	NEG	ÇIKTI	-

Çizelge 3.4. VII. İşletmede örneklemeler itibarıyla seropozitif hayvanların A.I. değerleri

Kulak No	Cinsiyet	Doğum Tarihi	Anne Kulak No	1.Örn. Yaş (Gün)	1.A.I. (%)	2.Örn. Yaş (Gün)	2.A.I. (%)	3.Örn. Yaş (Gün)	3.A.I. (%)	4.Örn. Yaş (Gün)	4.A.I. (%)	5.Örn. Yaş (Gün)	5.A.I. (%)
TR59378686	D	15.09.2007	TR344770	139	40,9	221	NEG	ÇIKTI	-	-	-	-	-
TR59378687	D	01.10.2007	TR595221B	123	40,5	205	NEG	ÇIKTI	-	-	-	-	-
TR59376055	D	14.10.2007	TR59261855	110	42,8	192	NEG	342	NEG	468	NEG	601	NEG
TR59381537	E	10.09.2007	TR59200110	144	58,0	226	32,7	376	NEG	502	NEG	635	NEG
TR595221B	D	08.02.2003		1819	46,5	1901	60,2	2051	41,5	2177	51,9	2310	40,8
TR344770	D	01.01.2000		2953	30,8	ÇIKTI	-	-	-	-	-	-	-
TR59200110	D	24.02.2004	TR5911237	1438	52,1	1520	66,7	1670	64,1	ÇIKTI	-	-	-
TR59261855	D	07.04.2005	TR598195	1030	61,2	1112	94,6	1262	55,2	ÇIKTI	-	-	-
TR5990770	D	01.01.1999		3318	NEG	3400	37,6	3550	37,4	ÇIKTI	-	-	-
TR59429900	D	05.08.2008	TR59200110	YOK	-	YOK	-	46	70,0	172	60,2	305	NEG

X. işletmede;

1. örnekleme döneminde sürüde olmayan ve 2. örnekleme döneminde sürüye girdiği tespit edilen bir hayvanın (TR59430650), 3., 4. ve 5., örneklemelerde pozitifliğinin devam ettiği ve A.I. değerinde bir düşüş yaşandığı tespit edildi. Yine, bu hayvana ait olduğu tespit edilen yavrunun (TR59430654), 2. ve 3. örnekleme dönemlerinde pozitif yanıt verdiği ve A.I. değerinde iki örnekleme arasında bir düşüş yaşandığı ve 3. örnekleme döneminden sonra sürüden çıkarıldığı belirlendi.

4. örnekleme döneminde, sürü dışından sürüye katıldığı tespit edilen, pozitif bulunan ve A.I. değerleri hesaplanan 3 hayvanın (TR59359772, TR59359771, TR59359773, TR59471017), 5. örnekleme döneminde sürüden ayrıldığı tespit edildi. Yine 4. örnekleme döneminde dışarıdan sürüye katılan ve pozitif bulunan bir hayvanın (TR59465509), 5. örnekleme döneminde negatif sonuç verdiği tespit edildi.

4. örnekleme döneminde sürü dışından sürüye katıldığı tespit edilen ve pozitif bir hayvanın (TR59231735), 5. örnekleme döneminde pozitif yanıtın devam ettiği tespit edildi ve A.I. değerleri hesaplandı.

5. örnekleme döneminde sürü içi bir doğum ile sürüye katıldığı tespit edilen bir hayvan (TR59479166) pozitif bulundu ve A.I. değeri hesaplandı. X. İşletmede yer alan hayvanlara ait A.I. değerlerinin örneklemeler itibarıyla seyri Çizelge 3.5. de sunuldu.

Çizelge 3.5. X. İşletmede örneklemeler itibariyle seropozitif hayvanların A.I. değerleri

Kulak No	Cinsiyet	Doğum Tarihi	Anne Kulak No	1.Örn. Yaş (Gün)	1.A.I. (%)	2.Örn. Yaş (Gün)	2.A.I. (%)	3.Örn. Yaş (Gün)	3.A.I. (%)	4.Örn. Yaş (Gün)	4.A.I. (%)	5.Örn. Yaş (Gün)	5.A.I. (%)
TR59430650	D	01.10.2002		YOK	-	2031	14,3	2190	4,0	2321	3,6	2441	3,6
TR59430654	E	12.04.2008	TR59430650	YOK	-	11	41,0	170	16,1	ÇIKTI	-	-	-
TR59359772	D	29.11.2008	TR59181922	YOK	-	YOK	-	YOK	-	70	29,0	ÇIKTI	-
TR59359771	E	22.11.2008	TR59100144330E	YOK	-	YOK	-	YOK	-	77	17,6	ÇIKTI	-
TR59465509	D	15.12.2008	TR59128371	YOK	-	YOK	-	YOK	-	54	47,0	174	NEG
TR59359773	D	20.11.2008		YOK	-	YOK	-	YOK	-	79	50,0	ÇIKTI	-
TR59471017	E	20.12.2008	TR59178403	YOK	-	YOK	-	YOK	-	49	60,3	ÇIKTI	-
TR59231735	D	01.04.2004		YOK	-	YOK	-	YOK	-	1773	42,4	1893	46,2
TR59479166	D	25.05.2009	TR59430650	YOK	-	YOK	-	YOK	-	YOK	-	13	32,8

Seropozitif olduğu tespit edilen sürüler için, sürülerde bulunan pozitif hayvanlar, anne-yavru ilişkisi bakımından değerlendirildi.

IV. işletmede yaşları itibariyle maternal antikordan kaynaklı pozitif yanıt verdiği düşünülen hayvanların sistemde kayıtlı annelerinin negatif sonuç verdiği ve bu hayvanların aslında sistemde kayıtlı annelere ait yavrular olmadığı tespit edildi.

VII. işletmede, yaşları itibariyle maternal antikorlardan kaynaklı pozitif yanıt alındığı düşünülen hayvanların annelerinin de aynı sürüde olduğu ve pozitif yanıt verdiği tespit edildi.

X. işletme için, yaşları itibariyle maternal antikorlardan kaynaklı pozitif yanıt alındığı düşünülen hayvanların annelerinin de aynı sürüde olduğu ve pozitif yanıt verdiği, bazılarının annelerinin sürüde olmadığı ve maternal antikor yanıtı alınan bu hayvanların sürüye dışarıdan katıldığı tespit edildi.

Seropozitif olduğu tespit edilen hayvanlar, annelerinden elde edilen test sonucu ile yaşları göz önüne alınarak yapılan değerlendirme sonucu, seropozitif yanıtın primer enfeksiyon sonrası oluşan nötralizan antikor yanıtına mı yoksa kolostrum ile alınan maternal antikordan mı olduğu araştırıldı. Buna göre, örneklemeler itibariyle işletmeler bazında maternal antikor yanıtı alınan ve latent enfekte olan hayvan sayıları ile çalışma kapsamında örneklenen toplam hayvan sayısı ile prevalans oranları Çizelge 3.6. ve Çizelge 3.7. de sunuldu.

Çizelge. 3.6. Örneklemeler itibariyle işletmeler bazında maternal antikor yanıtı alınan ve latent enfekte olan hayvan sayıları

İşletme No	1.Örn		2.Örn		3.Örn		4.Örn		5.Örn	
	L.E.*	M.A.**	L.E.	M.A.	L.E.	M.A.	L.E.	M.A.	L.E.	M.A.
IV.	0	4	0	4	0	0	0	0	0	0
VII.	4	4	4	1	4	1	1	1	1	0
X.	0	0	1	1	1	1	2	5	2	1
Toplam	4	8	5	6	5	2	3	6	3	1

*L.E. Latent Enfekte

**M.A. Maternal Antikor

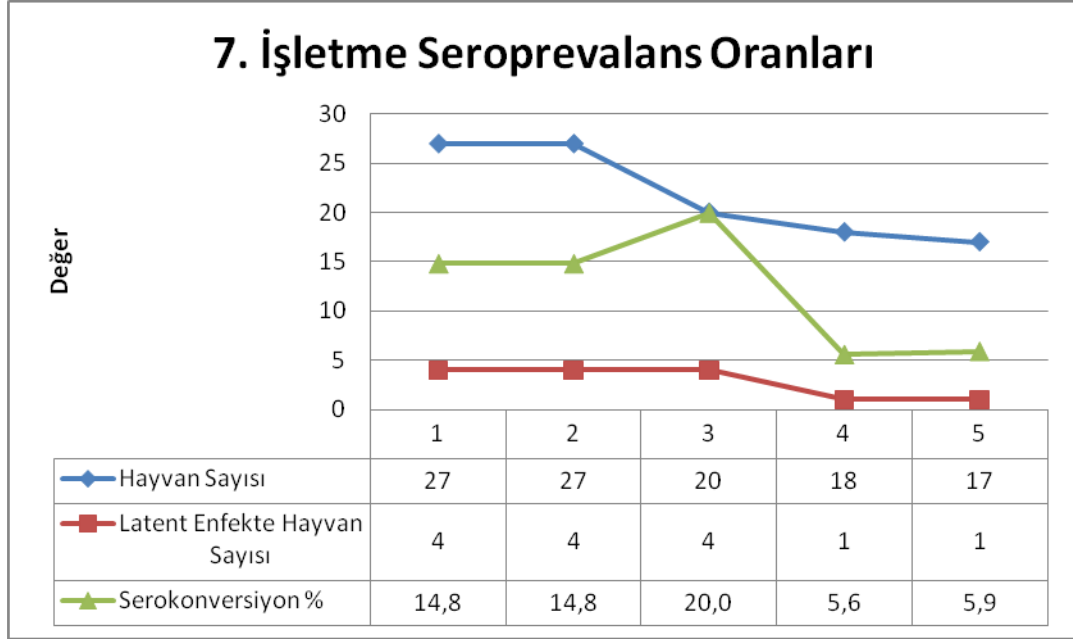
Çizelge 3.7. Örneklemeler itibariyle örneklenen toplam hayvan sayısı ve prevalans oranları

Örnekleme Dönemi	İşletme Sayısı	Popülasyondaki Hayvan Sayısı	Numune Sayısı	Pozitif Hayvan Sayısı	Maternal Antikor Yanıtı	Latent Enfekte Hayvan Sayısı	Prevalans (%)
1.	10	207	204	12	8	4	2,0
2.	10	228	211	13	6	5	2,4
3.	9	218	205	7	2	5	2,4
4.	9	196	185	9	6	3	1,6
5.	9	222	201	4	1	3	1,5

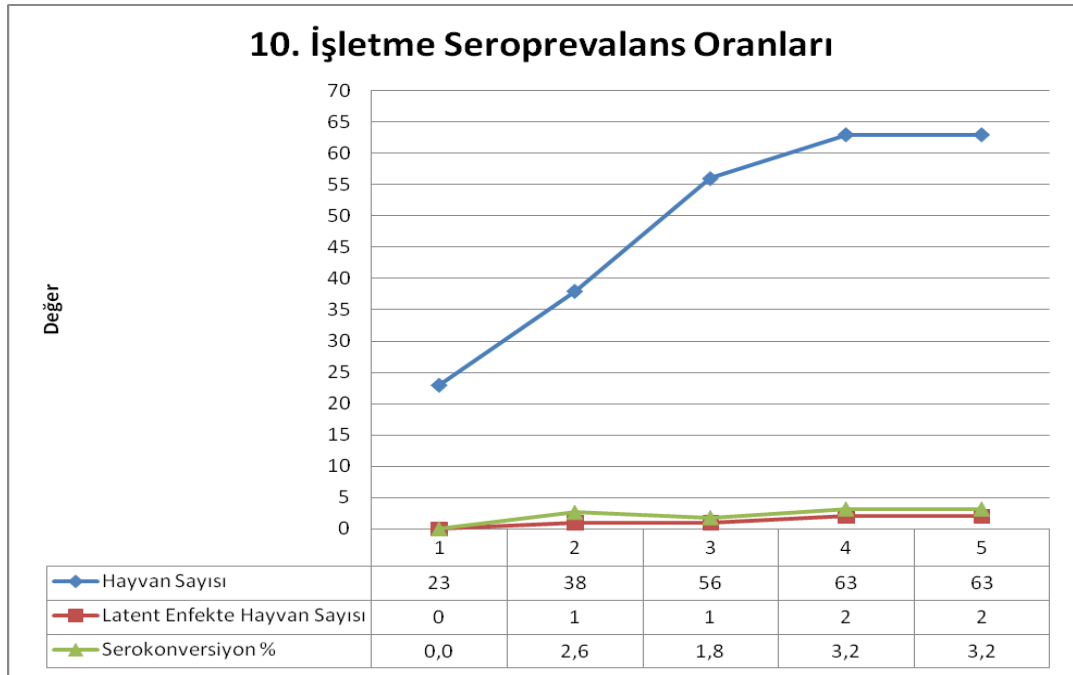
Seropozitiflik tespit edilen VII. ve X. işletmeler için örneklemeler itibariyle sürüdeki toplam hayvan sayısı ve latent enfekte hayvan sayısına bağlı olarak seroprevalans oranları Çizelge 3.8. ile Şekil 3.1.a ve Şekil 3.1.b. de sunuldu.

Çizelge 3.8. Örneklemeler itibariyle VII. ve X. İşletmelerdeki seroprevalans oranları

Örnekleme Dönemi	VII. İşletme			X. İşletme		
	Hayvan Sayısı	Latent Enfekte Hayvan Sayısı	Seroprevalans %	Hayvan Sayısı	Latent Enfekte Hayvan Sayısı	Seroprevalans %
1.	27	4	14,8	23	0	0,0
2.	27	4	14,8	38	1	2,6
3.	20	4	20,0	56	1	1,8
4.	18	1	5,6	63	2	1,6
5.	17	1	5,9	63	2	3,2



Şekil 3.1.a. VII. İşletmede her bir örnekleme döneminde elde edilen seroprevalans değerleri



Şekil 3.1.b. X. İşletmede her bir örnekleme döneminde elde edilen seroprevalans değerleri

VII. ve X. İşletmeler için, anne-yavru ilişkisi, gün olarak yaşları ve örneklemler arası değişen A.I. değerleri ile Çizelge 3.9. ve Çizelge 3.10. da sunuldu.

Çizelge 3.9. VII. İşletmede, anne-yavru ilişkisi, gün olarak yaşları ve örneklemler arası değişen A.I. değerleri

Kulak No	Cinsiyet	Doğum Tarihi	Anne Kulak No	1.Örn. Yaş (Gün)	1.A.I. (%)	2.Örn. Yaş (Gün)	2.A.I. (%)	3.Örn. Yaş (Gün)	3.A.I. (%)	4.Örn. Yaş (Gün)	4.A.I. (%)	5.Örn. Yaş (Gün)	5.A.I. (%)
TR344770	D	01.01.2000		2953	30,8	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI
TR59378686	D	15.09.2007	TR344770	139	40,9	221	NEG	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI
TR595221B	D	08.02.2003		1819	46,5	1901	60,2	2051	41,5	2177	51,9	2310	40,8
TR59378687	D	01.10.2007	TR595221B	123	40,5	205	NEG	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI
TR59261855	D	07.04.2005	TR598195	1030	61,2	1112	94,6	1262	55,2	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI
TR59376055	D	14.10.2007	TR59261855	110	42,8	192	NEG	342	NEG	468	NEG	601	NEG
TR59200110	D	24.02.2004	TR5911237	1438	52,1	1520	66,7	1670	64,1	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI
TR59381537	E	10.09.2007	TR59200110	144	58,0	226	32,7	376	NEG	502	NEG	635	NEG
TR59429900	D	05.08.2008	TR59200110	YOK	YOK	YOK	YOK	46	70,0	172	60,2	305	NEG

Aynı renk kullanılarak işaretlenmiş kulak numaralarından, üst satırdaki anne kulak numarası, takip eden satırdaki yavruya ait kulak numarasını ifade etmektedir

Çizelge 3.10. X. İşletmede, anne-yavru ilişkisi, gün olarak yaşları ve örneklemler arası değişen A.I. değerleri

Kulak No	Cinsiyet	Doğum Tarihi	Anne Kulak No	1.Örn. Yaş (Gün)	1.A.I. (%)	2.Örn. Yaş (Gün)	2.A.I. (%)	3.Örn. Yaş (Gün)	3.A.I. (%)	4.Örn. Yaş (Gün)	4.A.I. (%)	5.Örn. Yaş (Gün)	5.A.I. (%)
TR59430650	D	01.10.2002		YOK	YOK	2031	14,3	2190	4,0	2321	3,6	2441	3,6
TR59430654	E	12.04.2008	TR59430650	YOK	YOK	11	41,0	170	16,1	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI
TR59479166	D	25.05.2009	TR59430650	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	13	32,8

Aynı renk kullanılarak işaretlenmiş kulak numaralarından, üst satırdaki anne kulak numarası, takip eden satırdaki yavruya ait kulak numarasını ifade etmektedir

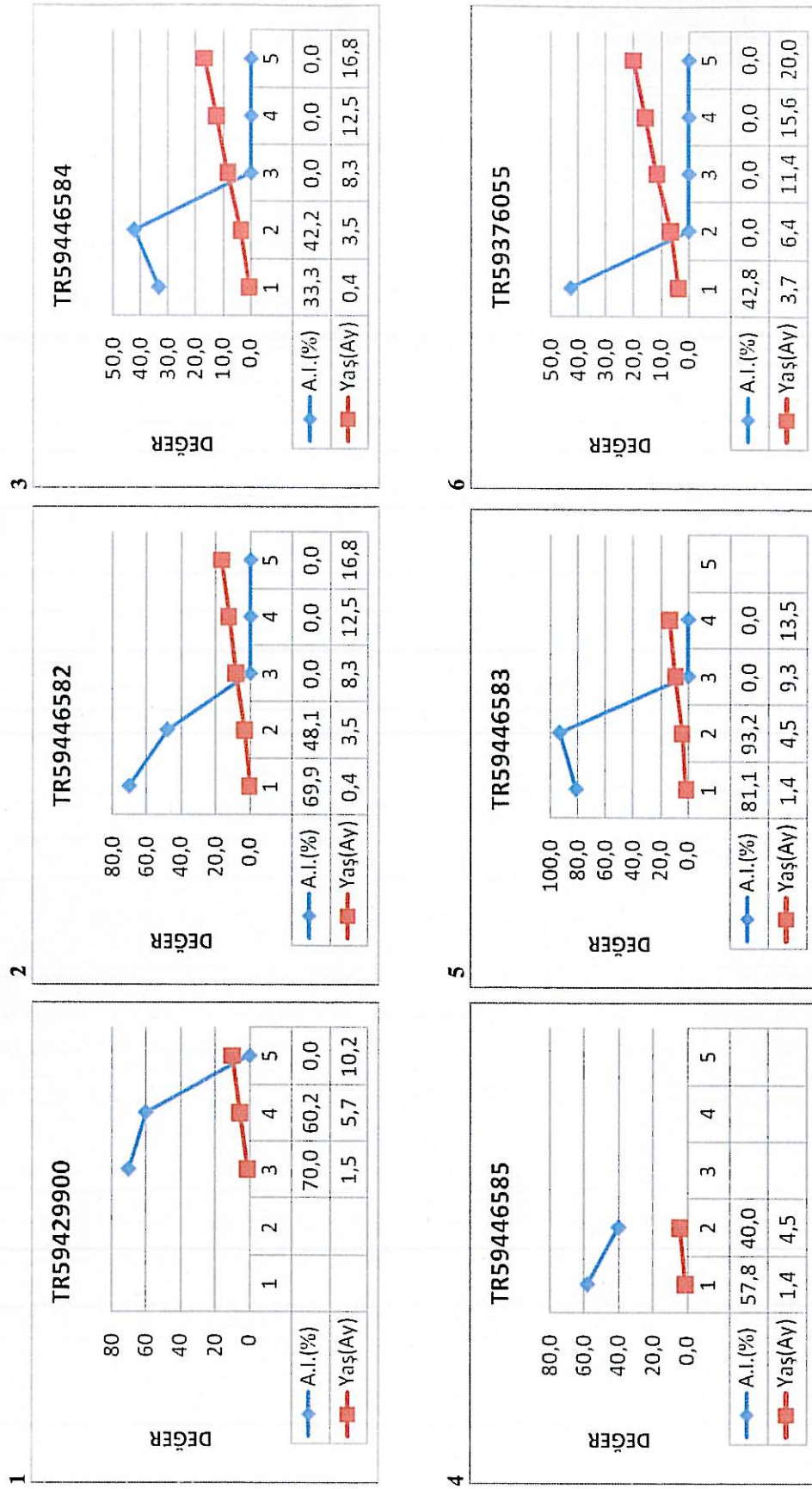
Tüm işletmelerde maternal antikör yanıtı alınan hayvanlara ait, kulak numaraları, A.I. değerlerinin örneklemeler ve yaşlarına bağlı olarak değişimi Çizelge 3.11. ve Şekil 3.2. (1-16) da sunuldu.

Çizelge 3.11. Tüm işletmelerde bulunan buzağılara ait A.I. zaman içindeki değişimi

Kulak No	1.Örn. Yaş (Gün)	1.A.I. (%)	2.Örn. Yaş (Gün)	2.A.I. (%)	3.Örn. Yaş (Gün)	3.A.I. (%)	4.Örn. Yaş (Gün)	4.A.I. (%)	5.Örn. Yaş (Gün)	5.A.I. (%)
TR59429900	YOK	-	YOK	-	46	70,0	172	60,2	305	NEG
TR59446582	11	69,9	104	48,1	249	NEG	374	NEG	504	NEG
TR59446584	11	33,3	104	42,2	249	NEG	374	NEG	504	NEG
TR59446585	42	57,8	135	40,0	ÇIKTI	-	-	-	-	-
TR59446583	42	81,1	135	93,2	280	NEG	405	NEG	ÇIKTI	-
TR59376055	110	42,8	192	NEG	342	NEG	468	NEG	601	NEG
TR59378687	123	40,5	205	NEG	ÇIKTI	-	-	-	-	-
TR59378686	139	40,9	221	NEG	ÇIKTI	-	-	-	-	-
TR59381537	144	58,0	226	32,7	376	NEG	502	NEG	635	NEG
TR59430654	YOK	-	11	41,0	170	16,1	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI	-
TR59359772	YOK	-	YOK	-	YOK	-	70	29,0	ÇIKTI	-
TR59359771	YOK	-	YOK	-	YOK	-	77	17,6	ÇIKTI	-
TR59465509	YOK	-	YOK	-	YOK	-	54	47,0	174	NEG
TR59359773	YOK	-	YOK	-	YOK	-	81	50,0	ÇIKTI	-
TR59471017	YOK	-	YOK	-	YOK	-	49	60,3	ÇIKTI	-
TR59479166	YOK	-	YOK	-	-	-	YOK	-	13	32,8

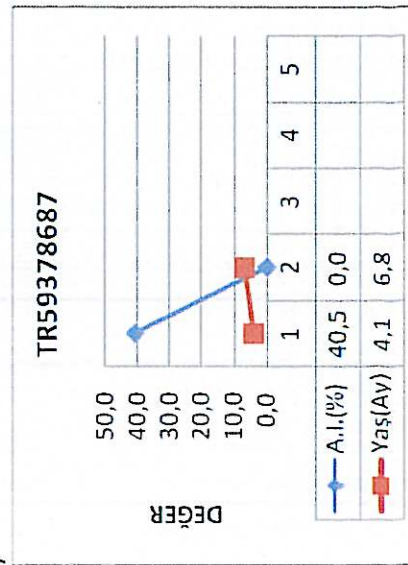
Pozitif hayvanların yaşı ve A.I. değişimleri bakımından yapılan değerlendirme; çalışma kapsamında farklı sürülerde olmak üzere doğumdan itibaren örnekleme dönemine denk gelen yaşlarda alınan kan numunelerinden elde edilen seropozitiflik durumları, maternal antikör kaynaklı olduğu tespit edilen 16 hayvanın, seropozitifliklerinin en az 226. güne kadar devam ettiği gözlemlendi.

Şekil 3.2. Örneklemeler itibarıyla maternal antikor yanıtı alınan hayvanlara ait A.I. değerleri (1-6)

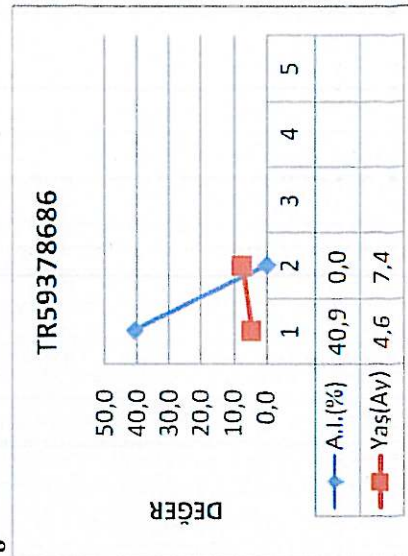


Şekil 3.2. Devam (7-12)

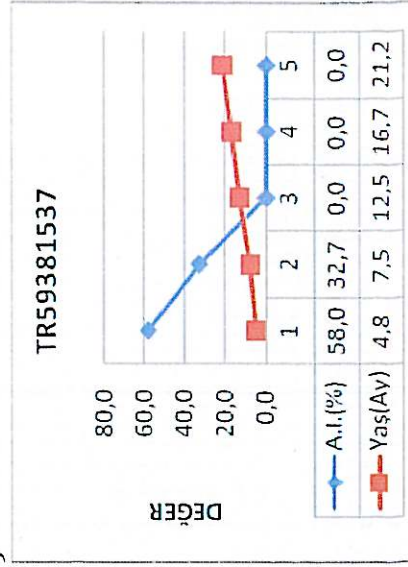
7



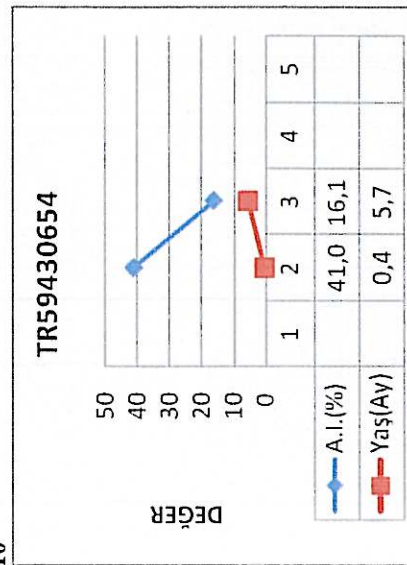
8



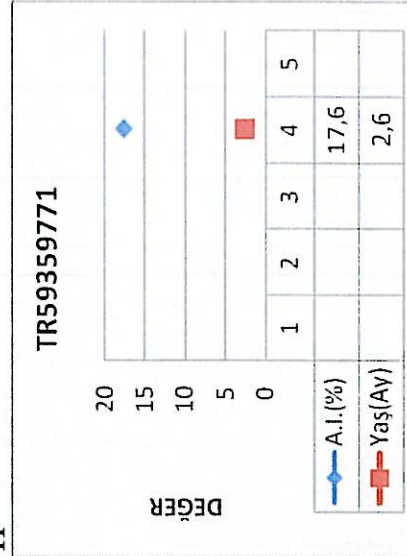
9



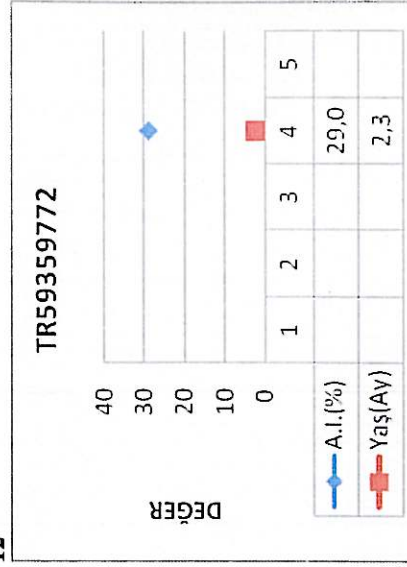
10



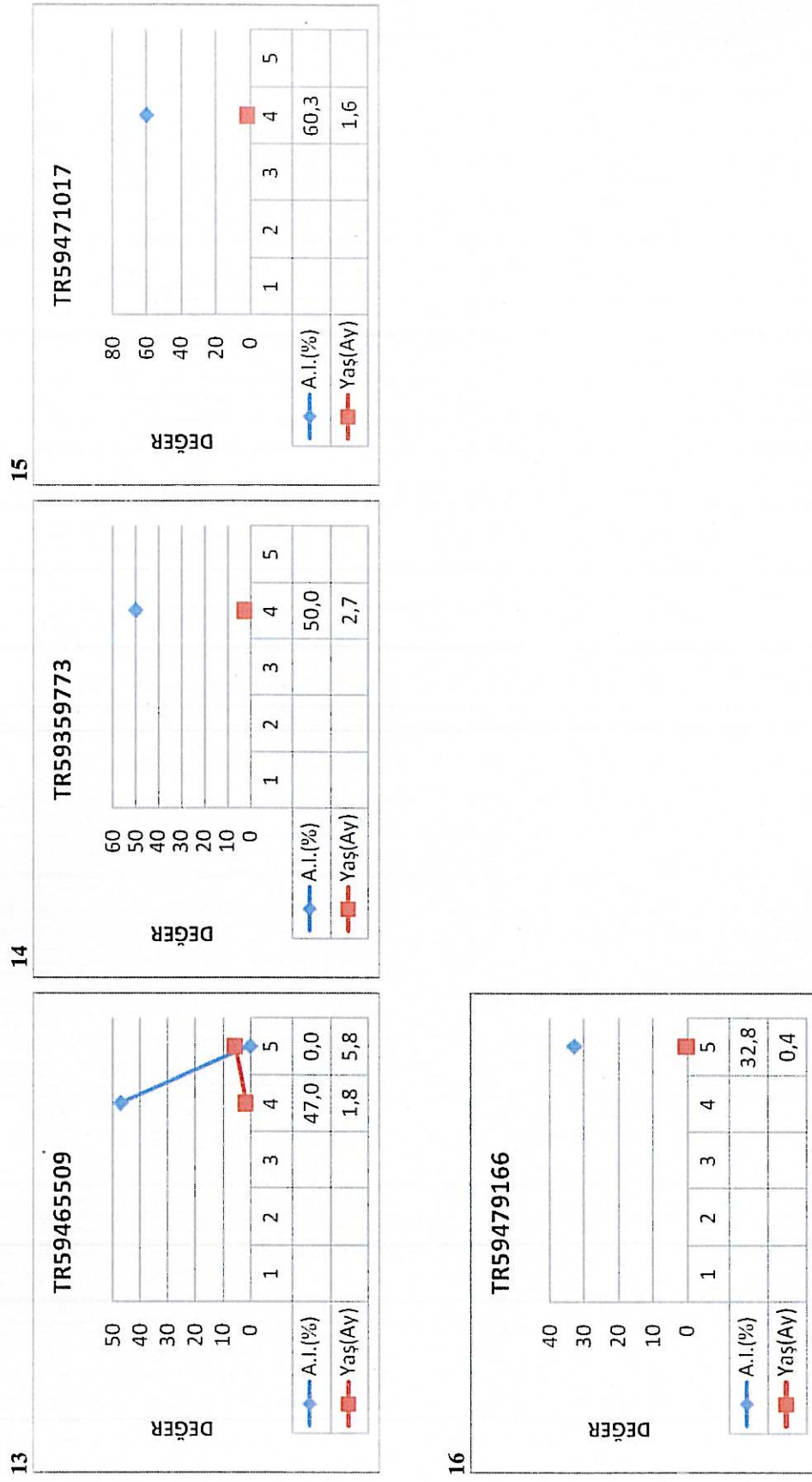
11



12

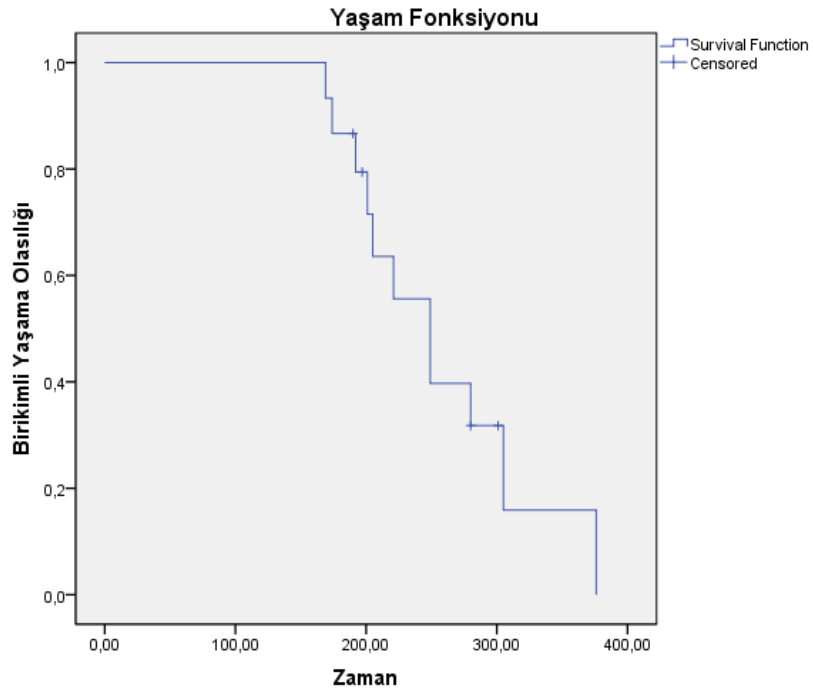


Şekil 3.2. Devam (13-16)



İncelenen hayvanlarda, maternal antikor yanıtı için ortalama seropozitifliğin sonlanması için Kaplan-Meier Analizi yapıldı. Buna göre ortalama seronegatifliğin görülme süresi $256,5 \pm 20,3$ gün olarak hesaplandı. Seronegatifliğin görülmemesi olasılığı 169.güne kadar %93,3; 205. güne kadar ise %63,6 olarak bulundu (Şekil 3.3. ve Çizelge 3.12.)

Şekil 3.3. Seropozitifliğin görülme olasılığı ve tahmini sonlanması



Çizelge 3.12. Seropozitifliğin Yaşam Analizi tahminleri

	Zaman	Durum	Zamana Göre Birikimli Yaşama Oranı	
			Tahmin	Std.Hata
1	169,000	1,00	,933	,064
2	174,000	1,00	,867	,088
3	192,000	1,00	,794	,106
4	201,000	1,00	,715	,122
5	205,000	1,00	,636	,132
6	221,000	1,00	,556	,137
7	249,000	1,00	,397	,136
8	280,000	1,00	,318	,130
9	305,000	1,00	,159	,130
10	376,000	1,00	,000	,000

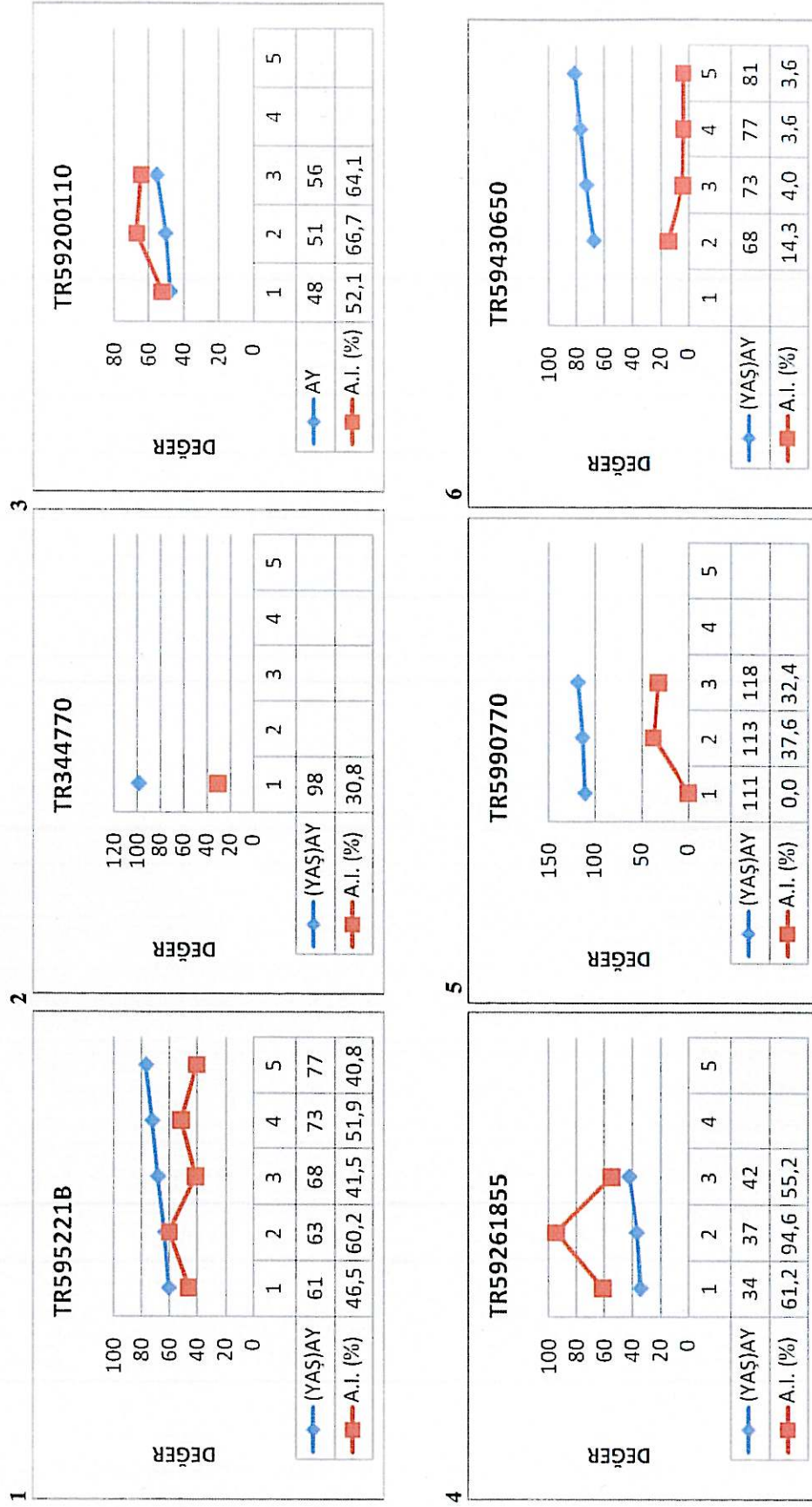
Yapılan örneklemler itibariyle A.I. seyri ve yaşı itibariyle yapılan değerlendirmede latent enfekte olduğu tespit edilen hayvanların A.I. değerleri, yaşları itibariyle Çizelge 3.13 de sunuldu.

Çizelge 3.13. Tüm işletmelerde yetişkin seropozitif hayvanlara ait örneklemler itibariyle A.I. değerleri

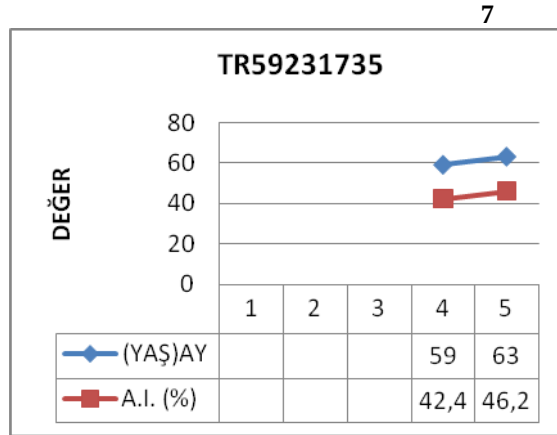
Kulak No	1.Örn. Yaş (Gün)	1.A.I. (%)	2.Örn. Yaş (Gün)	2.A.I. (%)	3.Örn. Yaş (Gün)	3.A.I. (%)	4.Örn. Yaş (Gün)	4.A.I. (%)	5.Örn. Yaş (Gün)	5.A.I. (%)
TR595221B	1819	46,5	1901	60,2	2051	41,5	2177	51,9	2310	40,8
TR344770	2953	30,8	ÇIKTI	-	-	-	-	-	-	-
TR59200110	1438	52,1	1520	66,7	1670	64,1	ÇIKTI	-	-	-
TR59261855	1030	61,2	1112	94,6	1262	55,2	ÇIKTI	-	-	-
TR59430650	YOK	-	2031	14,3	2190	4,0	2321	3,6	2441	3,6
TR5990770	3318	NEG	3400	37,6	3550	32,4	ÇIKTI	-	-	-
TR59231735	YOK	-	YOK	-	YOK	-	1773	42,4	1893	46,2

Örneklemler itibariyle tüm sürülerde latent enfekte olduğu belirlenen 7 hayvanın A.I. değerlerinin %3,6-94,6 arasında değiştiği görüldü. Her bir hayvan için örneklemler itibariyle A.I değerlerinin değişimi Şekil 3.4. (1-7) de sunuldu.

Şekil 3.3.Örneklemler itibariyle latent enfekte olduğu tespit edilen hayvanların A.I. değerleri

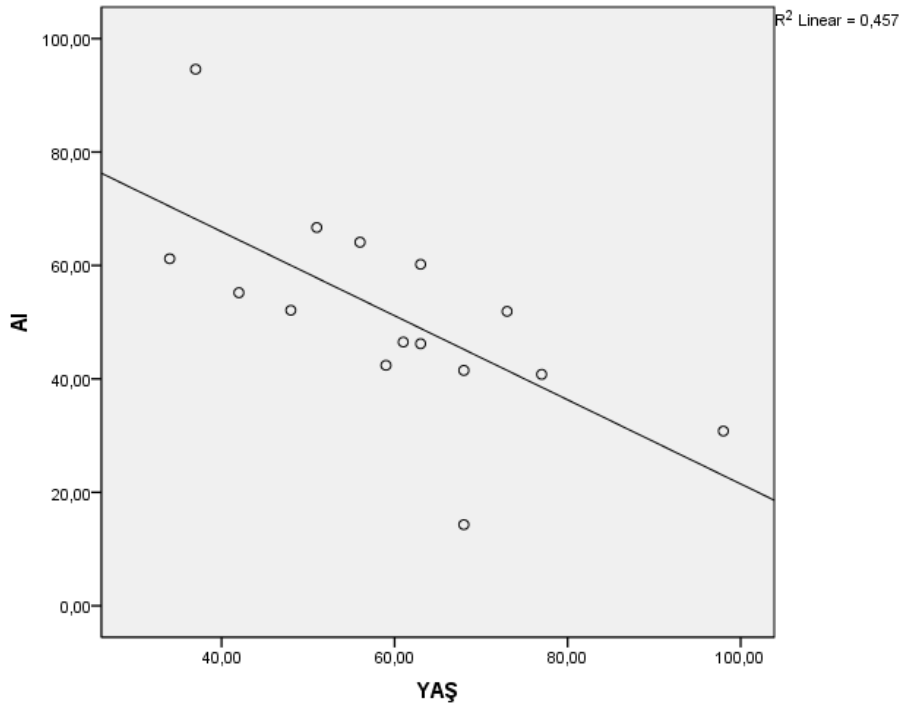


Şekil 3.3. Devam



İncelenen latent enfekte hayvanlarda yaş ve A.I.değerleri aralarında bir ilişki olup olmadığına Pearson korelasyon testi ile bakıldı. Buna göre yaş ve A.I. arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönlü ve kuvvetli bir ilişki bulundu ($r= 0.68$, $p<0.01$) (Şekil 3.5.).

Şekil 3.5. A.I. yaşıya bağlı değişimi



Sürüler ayrıca, satın alınan hayvan girişine bağlı olası enfeksiyon girişi yönünden de takip edildi. Buna göre; I., II., III., VI. ve VII. işletmelere çalışma boyunca hayvan girişi olmadı. 3. örneklemede, IV. işletmeye 3, V. işletmeye 5, 4. örneklemede VIII. işletmeye 4, 5. örneklemede IX. işletmeye 1 hayvan girişi oldu.

Sürülere dışarıdan katılan bu hayvanlarda seropozitiflik saptanmadı. Bunun yanında, X. işletmeye 2., 3. ve 4. örneklemelerde sırasıyla 11, 7 ve 13 hayvan girişi olduğu saptandı. X. işletmeye 2. örneklemede girdiği belirlenen 11 hayvandan 1 tanesi seropozitif bulunurken, bu hayvanın latent enfekte olduğu, 3. örneklemede girdiği belirlenen 7 hayvanın seronegatif olduğu, 4. örneklemede girdiği belirlenen 13 hayvandan 8'inin seronegatif, 5'sinin seropozitif olduğu ve seropozitif hayvanların 1 tanesinin latent enfekte diğer 4'ünün ise maternal antikora bağlı seropozitif olduğu belirlendi. Her bir örnekleme döneminde sürüye giriş yapan hayvanlar serolojik durumları ile birlikte Çizelge 3.14. de sunuldu.

Çizelge 3.14. Örneklemeler arasında sürülere dışarıdan giren hayvan sayıları ve serolojik durumları

İşletme No	İşletmeye Dışarıdan Giren Hayvan Sayısı											
	2. Örneklemeye			3. Örneklemeye			4. Örneklemeye			5. Örneklemeye		
	Neg.	Poz.	Toplam	Neg.	Poz.	Toplam	Neg.	Poz.	Toplam	Neg.	Poz.	Toplam
I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
III	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IV	0	0	0	3	0	3	0	0	0	0	0	0
V	0	0	0	5	0	5	0	0	0	0	0	0
VI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VII	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VIII	0	0	0	0	0	0	4	0	4	0	0	0
IX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
X	10	1	11	7	0	7	8	5	13	0	0	0

Yine örneklemeler itibariyle işletmelerine dışarıdan hayvan satın alarak sürülerine katan IV., V., VIII., IX ve X. işletmelere giren hayvan kulak numaraları, işletmeye giriş yaşları, cinsiyetleri ve BoHV-1 seropozitiflik durumları Çizelge 3.15. de sunuldu.

Çizelge 3.15. Sürüler bazında yeni giriş yapan hayvanların kulak numaraları, doğum tarihleri (yaşları), cinsiyetleri ve serolojik durumu

İşletme No	Doğum Tarihi	Kulak No	Cinsiyet	Sürüye giriş yaşı	1.AI	2.AI	3.AI	4.AI	5.AI
V.	02.06.2006	TR590000397219	Dişi	28,1	YOK	YOK	NEG	GİDİLMEDİ	NEG
	20.12.2006	TR590000317979	Dişi	21,4	YOK	YOK	NEG	GİDİLMEDİ	ÇIKTI
	01.03.2006	TR590000326027	Dişi	31,2	YOK	YOK	NEG	GİDİLMEDİ	ÇIKTI
	16.03.2007	TR590000395952	ERKEK	18,5	YOK	YOK	NEG	GİDİLMEDİ	ÇIKTI
	24.02.2007	TR590000317014	Dişi	19,2	YOK	YOK	NEG	GİDİLMEDİ	NEG
IV.	07.04.2008	TR340000300986	Dişi	5,6	YOK	YOK	NEG	NEG	NEG
	23.04.2008	TR590000430522	Dişi	5,1	YOK	YOK	NEG	NEG	NEG
	20.04.2008	TR340000302400	Dişi	5,2	YOK	YOK	NEG	NEG	NEG
VIII.	28.08.2008	TR590000431171	ERKEK	5,0	YOK	YOK	GİDİLMEDİ	NEG	ÇIKTI
	16.09.2008	TR590000445874	ERKEK	4,3	YOK	YOK	GİDİLMEDİ	NEG	ÇIKTI
	15.07.2008	TR590000429895	ERKEK	6,4	YOK	YOK	GİDİLMEDİ	NEG	ÇIKTI
	20.07.2008	TR590000429891	ERKEK	6,3	YOK	YOK	GİDİLMEDİ	NEG	ÇIKTI
IX	20.10.2004	TR590000252453	Dişi	56,3	YOK	YOK	YOK	GİDİLMEDİ	NEG
X.	20.04.2004	TR590000430649	Dişi	48,8	YOK	NEG	NEG	NEG	ÇIKTI
	01.10.2005	TR590000159637	Dişi	31,2	YOK	NEG	NEG	NEG	NEG
	05.04.2003	TR590000430650	Dişi	61,5	YOK	14%	4%	3,6%	3,6%
	20.04.2003	TR590000430648	Dişi	61,0	YOK	NEG	NEG	NEG	NEG
	28.06.2006	TR590000362159	Dişi	22,2	YOK	NEG	NEG	NEG	NEG
	15.04.2004	TR590000430651	Dişi	49,0	YOK	NEG	NEG	NEG	NEG
	12.06.2005	TR590000236714	Dişi	34,9	YOK	NEG	ÇIKTI	ÇIKTI	ÇIKTI
	02.05.2005	TR590000430652	Dişi	36,2	YOK	NEG	NEG	NEG	NEG
	15.06.2007	TR390000502910	Dişi	10,4	YOK	NEG	NEG	NEG	NEG
	02.07.2007	TR390000502911	Dişi	9,9	YOK	NEG	NEG	NEG	NEG
	20.05.2007	TR390000502912	Dişi	11,3	YOK	NEG	NEG	NEG	NEG
	10.05.2005	TR390000384838	Dişi	41,3	YOK	YOK	NEG	ÇIKTI	ÇIKTI
	14.03.2006	TR220000540216	Dişi	31,0	YOK	YOK	NEG	NEG	NEG
	Bilinmiyor	TR390000506646	Dişi	Bilinmiyor	YOK	YOK	NEG	ÇIKTI	ÇIKTI
	24.04.2008	TR390000524485	Dişi	5,3	YOK	YOK	NEG	ÇIKTI	ÇIKTI
	01.03.2006	TR590000353509	Dişi	31,4	YOK	YOK	NEG	47,0%	NEG
	23.07.2006	TR590000353508	Dişi	26,6	YOK	YOK	NEG	ÇIKTI	ÇIKTI
	Bilinmiyor	TR590000128371	Dişi	Bilinmiyor	YOK	YOK	NEG	NEG	NEG
	29.11.2008	TR590000359772	Dişi	2,3	YOK	YOK	YOK	29%	ÇIKTI
	Bilinmiyor	TR220000694204	Dişi	Bilinmiyor	YOK	YOK	YOK	NEG	NEG
	11.11.2008	TR590000359771	Dişi	2,9	YOK	YOK	YOK	17,6%	ÇIKTI
	10.05.2008	TR590000429899	ERKEK	9,1	YOK	YOK	YOK	NEG	NEG
	04.02.2007	TR590000359776	ERKEK	24,5	YOK	YOK	YOK	NEG	ÇIKTI
	Bilinmiyor	TR590000425916	ERKEK	Bilinmiyor	YOK	YOK	YOK	NEG	ÇIKTI
	20.11.2008	TR590000359773	Dişi	2,6	YOK	YOK	YOK	50%	ÇIKTI
	20.12.2008	TR590000471017	Dişi	1,6	YOK	YOK	YOK	60,3%	ÇIKTI
	29.06.2006	TR590000358422	Dişi	31,8	YOK	YOK	YOK	NEG	NEG
	01.01.2004	TR590000231735	Dişi	62,1	YOK	YOK	YOK	42,4%	46,2%
	01.01.2007	TR590000397685	Dişi	25,6	YOK	YOK	YOK	NEG	NEG
	15.03.2006	TR390000427497	Dişi	35,3	YOK	YOK	YOK	NEG	NEG
	13.03.2006	TR590000295713	Dişi	35,4	YOK	YOK	YOK	NEG	NEG

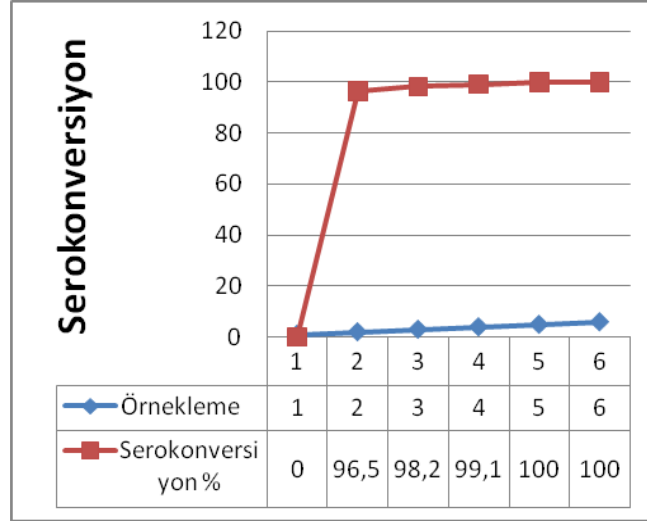
Çalışma boyunca, sürüye hayvan girişleri meydana geldiği halde enfeksiyon girişi yaşanmayan IV., V., VIII. ve IX. işletmelerde, yıllık satın alınan hayvan sayısı 1-5 arasında değişirken, sürüye hayvan girişi ile enfeksiyonun girişinin şekillendiği X. işletmede bu sayının 31 olduğu tespit edildi. Ayrıca, satın alınan hayvanların yaş ve cinsiyetleri itibarıyla, enfeksiyonun sürüye giriş yaptığı işletmede, satın alınan 31 hayvandan, 4 hayvanın yaşı bilinmezken, 7 tanesinin 10 ay'dan küçük, 20 tanesinin 10 aydan büyük olduğu, bunun yanında hayvanlardan 3 tanesinin erkek, diğerlerinin dişi olduğu tespit edildi. Dışarıdan hayvan satın almasına karşın enfeksiyon girişi olmayan 4 işletmede ise, toplam 13 hayvan satın alındığı, bu hayvanlardan 7 tanesinin 10 ay altı yaşta, 6 tanesinin de 10 ay üstü yaşta olduğu ve 5 tanesinin erkek, 8 tanesinin dişi olduğu kaydedildi.

3.4. Matematiksel Modellere İlişkin Hesaplamalar

Anabilim dalımızda Güngör (2003) tarafından yapılan tez çalışması kapsamında takip edilen hayvanların örneklemeler bazında sayısal dağılımları, serolojik statüleri ve her bir örneklemede elde edilen serokonversiyon oranları Çizelge 3.16. ve Şekil 3.6. da sunuldu.

Çizelge 3.16. Takip sürüsündeki hayvanlarda örnekleme dönemlerinde tespit edilen seropozitiflik oranları

Örnekleme No	Hayvan Sayısı			Serokonversiyon %
	Örneklenen	Seropozitif	Seronegatif	
1	127	0	127	0
2	117	113	4	96,5
3	117	115	2	98,2
4	112	111	1	99,1
5	100	100	0	100
6	98	98	0	100



Şekil 3.6. Örneklemeler itibariyle takip sürüsünde tespit edilen serokonversiyon oranları

Söz konusu çalışmada, ilk örnekleme döneminde seronegatif olan bu hayvanların ikinci örnekleme sırasında serokonverte oldukları, bunu takip eden örneklemelerde serokonversiyonun artarak devam ettiği tespit edilmiştir.

Sürü kayıtlarından elde edilen bilgiler ışığında, birinci örneklemeden hemen sonra, işletmedeki diğer hayvanlardan ayrı bir bölümde tutulan takip sürüsü içine, enfeksiyöz bir hayvanın giriş yaptığı tespit edildi.

İlk örnekleme döneminde seronegatif olan ve ikinci örnekleme sırasında serokonverte oldukları tespit edilen sürü için, çizelgede sunulan veriler ile BoHV-1 salgını için R_0 değeri 3,3 olarak tespit edildi.

Çalışma kapsamında takip edilen sürüler içinde bir salgın meydana gelmediği için R_0 değeri hesaplanamadı. Ayrıca, sürüler arası R_h değerinin hesaplanması için bölgedeki, toplam enfeksiyöz sürü sayısı, enfekte sürü ile karşılaştığında enfeksiyondan kaçan duyarlı sürü sayısı ve salgın bölgesindeki sürülerin toplam sayısının bilinmesi gerekmektedir. Çalışma kapsamında takip edilen sürüler için bu bilgiler mevcut değildir. Bu nedenle sürüler arası R_h değeri hesaplanamamıştır.

4. TARTIŞMA

Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR), dünya genelinde sığır endüstrisinde önemli ekonomik kayıplara neden olan yaygın viral bir enfeksiyondur. Primer enfeksiyon esnasında temas yolu ile kolaylıkla yayılabilmektedir (Vonk Noordegraff, 2002; Özkul ve ark, 2008).

Primer solunum yolu enfeksiyonu takiben etken trigeminal ganglionlarda latent fazda kalır ve enfeksiyonu geçiren hayvan ömür boyu virus taşıyıcısıdır. Latent virus, çeşitli stres faktörleri ile herhangi bir klinik semptom göstermeden reaktif olabilir. Bu şekilde, enfeksiyöz virusu saçan konakçı, enfekte olmayan sığırlar için risk teşkil etmektedir (Kaashoek ve ark., 1996; Vonk Noordegraff, 2002; Özkul ve ark, 2008).

Bu nedenle, BoHV-1 için eradikasyon programlarında, BoHV-1 ile bir kez enfekte olmuş bütün sığırların saptanması ve sürüden çıkarılması önemlidir. Enfeksiyonun akut fazından sonra, latentlik boyunca, BoHV-1 enfekte sığırlar başlıca BoHV-1 spesifik antikorların varlığı ile belirlenir. Enfeksiyon sonrasında yaşam boyu BoHV-1 spesifik antikorların varlığı, latent enfekte hayvanların belirlenmesinde yardımcıdır (Kaashoek ve ark., 1996).

BoHV-1 saçan bir sığır çok kısa bir süre içerisinde öksürme ve hapşıрма ile damlacık enfeksiyonu şeklinde ve direk burun teması ile sürü içindeki diğer sığırlara hastalığı bulaştırabilir. BoHV-1'den ari bir sürüye, enfekte bir hayvanın girişinin, sıklıkla birkaç hafta içerisinde tüm sürünün enfeksiyonu ile sonuçlanacağı bildirilmiştir. BoHV-1'in sürüler arasında yayılımının, başlıca, enfeksiyonun akut fazında olan sığırlar ile latent enfekte sığırların sürüye girişinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Kontamine semen, insan, kontamine materyal ve hava yolu ile yayılım gibi indirek temas yolları da enfeksiyonun yayılımında rol oynayabilmektedir (Vonk Noordegraff, 2002).

İlk orijinal IBR olgusu, 1950 yılında Colorado'da bir besi çiftliğinde bildirilmiştir ve IBR salgınlarının kısa sürede Dünya çapında yaygın hale geldiği gözlemlenmiştir. BoHV-1 prevalansında ülkeler arasında görülen farklılıklar, BoHV-1

kontrol stratejileri ve çiftlik üretim sistemlerinin farklılaşması ile sonuçlanmıştır. Enfeksiyondan ari ülkelere virusun girişi, büyük salgınlara ve ciddi ekonomik kayıplara neden olacağı için, BoHV-1'den ari ülkeler sığır ve sığır ürünlerinin ülkeye girişinde sınırlamalar getirebilmektedir. Bu kısıtlamalar, 1994 yılında, Dünya Ticaret Örgütü tarafından kabul edilen ve SPS Sözleşmesi (Agreement on the Application of Sanitary and Phytosanitary Measures) olarak adlandırılan anlaşma ile uluslar arası ticaret kuralları haline gelmiştir (Vonk Noordegraaf, 2002).

Avrupa Birliği direktifleri içerisinde de, üye ülkelerin sığır, semen ve embriyo ithalatında kısıtlamalar getirilmiştir. Bunun da ötesinde, 1999 yılından bu yana Avrupa Birliği ülkeleri, suni tohumlama istasyonlarında sadece BoHV-1'den ari boğaların bulundurulmasına izin vermektedir. Avrupa Birliği ülkelerinden, Danimarka, Finlandiya, İsveç, Avusturya, İtalya'nın Bolzano bölgesi, Avrupa Birliği kanunları çerçevesinde BoHV-1'den ari olduklarını onaylamışlardır (Vonk Noordegraaf, 2002). İsviçre, Norveç ve Almanya'nın bir bölümünde de enfeksiyonun eradikasyonu tamamlanmıştır (OIE, 2010). Diğer Avrupa Birliği ülkelerinde BoHV-1 için kontrol programları başlatılmış, ancak ülkeler hatta şehirlerarasında bile uygulanan kontrol programları arasında farklılıklar gözlenmiştir (Vonk Noordegraaf, 2002). Hastalığın hayvan sağlığı ve çiftlik ekonomisine olan etkilerinden dolayı, Avrupa ülkeleri BoHV-1 enfeksiyonunun eradikasyonu veya kontrolü için birlikte hareket etmek için çaba sarf etmektedir (Hage ve ark., 1998).

Salgınlara insidensinin azaltılması için kontrol ölçütlerinin, enfekte olmayan sürüler ile enfekte olanlar arasında temas risk ve sayısının azaltacak önleyici eylemler üzerine yoğunlaştırılması gerekmektedir. Sürüler arası temas risk ve sayısı, biyogüvenlik önlemleri ile birlikte daha kapalı çiftlik sistemlerinin uygulanması ile azaltılabilmektedir. Eradikasyonlarda diğer önemli bir araç ise aşılama. Patojenlerin eradikasyonunda, aşılama sürü bağışıklığını arttırabilmelidir. Sürü bağışıklığı, enfeksiyona karşı bireylerin duyarlılığının azaltılmasında ve enfeksiyonun şekillenmesinden sonra enfektivitenin azaltılmasında etkili olabilmektedir. Saha çalışmalarının, canlı marker ve ölü aşıların önemli derecede bulaşma oranı R_0 'ı azalttığı ancak, sürü içindeki büyük salgınlara önlenmesinde yeteri kadar başarılı olmadığı bildirilmiştir (Vonk Noordegraaf, 2002).

Kan ve süt numunelerinden BoHV-1 antikorlarının belirlenmesi için yüksek sensivite ve spesifiteye sahip metotlar vardır. Enfeksiyon prevalansının düşük olduğu, Danimarka ve İsviçre gibi bazı ülkeler, serolojik taramanın ardından sığır popülasyonu içerisinde bulunan enfekte sığırları tespit ederek sürüden çıkarma yöntemi ile virüsü eradike etmişlerdir. Prevalansın yüksek olduğu ülkelerde ise, test et ve sürüden çıkar stratejisi ekonomik açıdan uygun olmadığı gibi etik açıdan kabul edilebilir değildir. Bu nedenle, salgınların insidensini ve bu şekilde enfeksiyonun prevalansını düşürecek kontrol ölçütleri ile birlikte, daha esnek ve uygulanabilir BoHV-1 eradikasyon programlarına ihtiyaç duyulmuştur (Vonk Noordegraaf, 2002).

Bu bağlamda, ya-ise (What-if) senaryoları keşfetmek için, epidemiyolojik ve ekonomik bilgilerin kombinasyonu olan bir model geliştirmek, sahadaki etkinliklerinin değerlendirilmesi yapılamayan ve uygulanamayan hastalık kontrol stratejilerinin, karar verme sürecinin desteklenmesinde kullanışlı bir araçtır. Simülasyon modeller, hem ulusal düzeyde bölgesel hem de bireysel bazda çiftlikler için hastalıkların kontrolünde karar vermeyi desteklemek için sıklıkla kullanılmaktadır. Simülasyonlar, gerçek Dünya sistemlerin imitasyonu olarak tanımlanabilir ve genellikle suni tarihsel sistemlerin analizi ve geliştirilmesini içermektedir (Vonk Noorgegraaf, 2002).

Matematik ve simülasyon modellerin enfeksiyöz hastalıkların dinamikleri (sürü içi ve sürüler arası bulaşma) ve olası kontrol stratejilerinin belirlenmesinde getirmiş olduğu bu avantajlar son yıllarda birçok çalışma ile BoHV-1 enfeksiyonu için de modellerin kullanılabilirliğinin gösterilmesini sağlamıştır.

Bununla birlikte Türkiye’de, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığının, 2011/6 sayılı Hayvan Hastalıkları ile Mücadele Genelgesinde, İhbarı Mecburi Olmayan Bazı Hastalıklar bölümünde yer alan IBR enfeksiyonunun yayılımını engellemek için alınan tedbirler arasında, tabii tohumlama boğalarının, hastalıktan korunması için mutlaka inaktif marker IBR aşısı ile aşılması, inaktif marker aşılarının seronegatif hayvanlara yapılması, 6 ayda bir rutin olarak IBR yönünden kontrol edilmesi ve seropozitif boğaların kesinlikle damızlıkta kullanılmaması, 2003 yılından itibaren özel ve kamuya ait damızlık sığırlarda inaktif marker IBR aşısı uygulamasına geçilmesi, besi hayvanlarına ise inaktif konvansiyonel veya inaktif marker IBR aşı

uygulanmasının kontrollü yapılması için besicilerin teşvik edilmesi, hastalıktan arı işletme oluşturmak amacıyla gönüllü yetiştiricilerin taleplerine ilişkin projelerin desteklenmesi, suni tohumlama boğa adaylarında ve suni tohumlama boğalarında Bakanlık talimatında yer alan testlerinin yapılması, suni tohumlama boğalarına IBR aşısı uygulanmaması, stok spermalarda virus izolasyonu yapılması ve sonucun negatif çıkması halinde spermaların piyasaya sunulması, seropozitif boğaların damızlıktan çıkarılarak kesime sevk edilmesi gerektiği bildirilmiştir (Anonim, 2011).

Bu araştırmada, Damızlık nitelikli sığır işletmelerinde BoHV-1 enfeksiyonunun sürü genel özellikleri ile BHV-1 oluşum sıklığı arasındaki korrelasyonun tespit edilmesi, bu enfeksiyonun çıkışına etki etmesi olası faktörlerin belirlenmesi ve tüm bu bulguların değerlendirilmesiyle benzer yapıdaki işletmeler açısından BoHV-1 enfeksiyonu statüsündeki değişiklikleri takip edebilecek mevcut modellemelerin kullanım olasılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

Matematiksel Modelleme Çalışmaları:

Hage ve ark. (1996), saha koşullarında, kapalı bir süt sığırcılığı işletmesinde BoHV-1 enfeksiyonunun popülasyon dinamiğinin tespiti ve enfeksiyon için R_0 değerinin hesaplanması için deneysel olarak yaptıkları bir çalışmada, sadece 3 seropozitif hayvanın dexamethazone ile immünsüprasyonu neticesinde, sürü içindeki tüm seronegatif hayvanların seropozitif hale geçtiğini ve antikor yanıtına sahip hayvanlarda önemli titre artışlarının şekillendiğini tespit etmişlerdir. Çalışma boyunca sürüye hayvan girişine izin verilmemiştir. Ayrıca, incelenen sürünün BoHV-1 yönünden popülasyon dinamiği de ortaya çıkarılmıştır. BoHV-1'in sürü içindeki dolaşımının, seropozitif hayvanların immun supresyonunu izleyen 5. günde başladığı ve 49. gün civarında da tamamlandığı tespit edilmiştir. Bu süreç içerisinde seropozitif ve seronegatif hayvanların sayılarındaki değişimin 3-4. haftalarda değiştiği görülmüş ve 7. hafta sonunda tüm hayvanların seropozitif olduğu belirlenmiştir. Bu veriler ışığında BoHV-1 enfeksiyonun seyri en az 7 hafta olarak bildirilmiştir. R_0 değeri martingale metodu ile 6,3 (haftalık 2,6-9,9 arasında değişen), linear metod ile 7,2 (haftalık 6,3-8,0 arasında değişen) olarak hesaplanmıştır. Bu şekilde, sütçü sığır sürülerinde R_0 değerinin en az 7 olduğu tahmin edilmiştir (Hage ve ark., 1996).

Çalışma kapsamında takip edilen 10 işletme içerisinde enfeksiyonun sürü içi yayılım dinamiğini ölçmeyi sağlayacak bir salgın meydana gelmedi. Ancak, Anabilim dalımızda yapılan bir tez çalışmasında (Güngör, 2003) gözlemlenen BoHV-1 salgınına ilişkin olarak, ilk örnekleme döneminde seronegatif olan ve ikinci örnekleme sırasında serokonverte oldukları tespit edilen sürüde, BoHV-1 salgını için R_0 değeri martingale olasılık hesabı ile 3,3 olarak tahmin edildi.

Virusun girişinin her zaman büyük salgınlar ile sonuçlanmadığı, belli varsayımlarla, yalnızca bir bölüm girişin $(1-1/R)$ büyük salgınlara neden olduğu ve bunun anlamının ise, eğer bir sürü BoHV-1'den ari ise, R_w 5,6 değeri için, BoHV-1 girişlerinin %82'sinin büyük salgınlar ile sonuçlanacağı bildirilmiştir (Gratt ve ark., 2001).

Hage ve ark. (1996) tarafından tahmin edilen en az R_0 değeri (7) için, küçük salgınlarında meydana gelebileceği ve %15'e kadar olan virus girişlerinin küçük salgınlar ile sonuçlanacağı hesaplanmıştır.

Çalışmada, 3,3 olarak tahmin edilen R_0 değeri için, sürüye virus girişin % 31'inin küçük salgınlar ile sonuçlanacağı tahmin edilmiştir.

R_0 değerinin 1'in altına çekilebilmesi için daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır. Aşılamanın etkinliğinin ölçülmesinde, klinik semptomların önlenmesi üzerine yoğunlaşmanın yanında, aşılamanın popülasyon için R değerinin de tahmin edilmesi gerekmektedir (Hage ve ark., 1996).

Hage ve ark. (1996) tarafından, aşı etkinliğinin çok iyi olduğu varsayımı ile, popülasyonun en az %86'sının aşılama ile R_0 değerinin 1'in altına düşürülebileceği tahmin edilmiştir. Bunun yanında, aşılamanın tek başına R değerinin düşürülmesinde yeterli olmayacağı ve planlanan eradikasyon programlarında BoHV-1'den ari olup olmadığı bilinmeyen hayvanlar ile temasın engellenmesi, saha virusu ile enfekte hayvanların sürüden çıkarılması ve hijyenik tedbirlerin alınmasının gerektiği bildirilmiştir.

Çalışmada, popülasyonda en az aşılama gereken bölümün % 70 olduğu tahmin edilmiştir.

Hage ve ark. (2003) tarafından yapılan başka bir çalışma ile BoHV-1 enfeksiyonu için kontrol altında olan bir bölge içinde enfeksiyonun olası girişi sonrası sürü içi ve sürüler arası yayılımına ilişkin dinamikleri için R_0 değerlerinin hesaplanması amaçlanmıştır. Kontrol programı kapsamında olan bölgede, salgınların yakından takip edilebildiği ve enfeksiyon kaynağının belirlenebildiği belirtilmiştir. Çalışma kapsamında, 50 sürü ve 3300 hayvandan oluşan sığır popülasyonu, sadece negatif hayvan bulunan sürüler, seronegatif ve aşılama ile seropozitif hayvanların olduğu sürüler ve sadece aşılanmış hayvanların olduğu sürüler olarak 3 grupta sınıflandırılmıştır. Görüntülenen çiftlik sahiplerine ada dışından hayvan satın alıp almadıkları sorularak takip edilmiştir. BoHV-1'den ari olduğu bilinen sürülerde, enfeksiyonun sürüye ilk girişinden önceki 2 yıl boyunca virusun olmadığına çalışma öncesinde tespit edildiği, çalışma boyunca gözlemlenen 4 salgınında, sürülere BoHV-1'in girişi için muhtemel en büyük risk olan direk hayvan teması ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir. 4 yıl süren çalışmada; grup 1 ve 2 içerisinde yer alan 23 sürünün tamamı görüntülenmiş ve enfeksiyöz sığır girişi ile meydana gelen 3 büyük BoHV-1 salgının gözlemlendiği bildirilmiştir. Çalışmada, gözlemlenen salgınların, kontrol programı dışındaki bölgelerden virusun girişine bağlanabileceği ve bununda enfeksiyon kaynağı için en büyük kaynak olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, BoHV-1'in eradikasyonu için yapılacak bir programın taslağında, BoHV-1'den ari olduğu onaylanmamış sürülerdeki hayvanlarla direk temasından kaçınılması gerektiği belirtilmiştir. Bunların yanında, kaynağı bilinmeyen bir salgın, BoHV-1 latent enfekte reaktivasyonu ile açıklanmıştır. Aşılama ile seropozitif olan ve 4 yıl boyunca gözlemlenen 11 sürü ile virusun var olduğu ve gD subunit aşı ile aşılanmış 3 yıl boyunca gözlemlenen 20 sürüde enfeksiyonun yayılımına neden olan yalnızca bir olgu tespit edilmiştir. Bu durumun da, aşılanmış sığırlarda virus reaktivasyonunun kapalı sürülerde, bir BoHV-1 enfeksiyon salgınına neden olmasında major role sahip olmadığının kanıtı olabileceği belirtilmiştir. Bu veriler ışığında, sürü içi R değeri en az 4 olarak tahmin edilmiştir. Tahmin edilen $R_{0,within}$ değerlerinin, büyük örnekleme aralıklarından dolayı (belirlenen 4 salgın için bu süreler 2-4 ay arasında), duyarlı hayvan sayısının bilinmediği en son enfeksiyöz dalganın büyüklüğünden sonraki gerçek $R_{0,within}$ değerinin muhtemelen altında

kaldığı ve daha önceden 7 olarak tahmin edilen (Hage ve ark., 1996) değere yakın 4'den daha büyük bir değer olmasının muhtemel olduğu bildirilmiştir.

Çalışmada, takip sürüsünde benzer şekilde, iki örnekleme arası geçen sürenin 3 ay olduğu göz önünde tutulduğunda, enfeksiyonun gerçek zamanlı takip edilememesinden dolayı, tahmin edilen R değeri, gerçek R değerinin altında kalmıştır.

Sürü içi yayılım yüksek olsa dahi, yeterli bir kontrol programı içinde bulunan alanda sürüler arası yayılım düşük olabilmektedir. BoHV-1'in eradikasyonu, virusun girişinin engellenmesi ve sürü içindeki reaktivasyonun miktarına bağlıdır. Geniş ölçekli planlanan bir eradikasyon programı, büyük ölçüde sürüler arası yayılıma bağlıdır. Hage ve ark. (2003) tarafından yapılan çalışmada aynı zamanda, sürüler arası yayılımın gözlemlenmesinin beklendiği 3km mesafedeki tüm BoHV-1 gB seronegatif sürülerin takip edilmesi sonucu, sürü içi meydana gelen 4 salgından yalnızca 1'inin, tamamıyla seronegatif hayvanların bulunduğu sürülerde, 3 sekonder salgına neden olduğu bildirilmiştir. Bu salgınlarında büyük ihtimalle, sırasıyla, direk hayvan teması, insan vasıtasıyla taşıma ve aorejenik yayılım yolu ile meydana geldiği belirtilmiştir. Sürüler arası R_h değeri de 0,6 olarak tahmin edilmiştir. Diğer bir değişle, enfeksiyöz bir sürü, tamamen duyarlı bir popülasyonda 0,6 yeni enfeksiyon olgusuna neden olmaktadır denmiştir.

Çalışma kapsamında takip edilen sürüler için sürüler arası yayılım dinamiğini ölçmeye izin verecek parametreler olmadığı için R_h değeri hesaplanamamıştır.

Graat ve ark. (2001) tarafından, BoHV-1'den ari olan 50 başlık bir sürüde, sürüdeki hayvanların yılda 1 kez süt veya kan serumu örneklerinin alınarak örnekleme ile sürüler arası enfeksiyonun yayılımının önlenebileceği, daha büyük sürülerde veya daha fazla temasın olduğu sürülerde ise örnekleme yılda iki kez yapılmasına ihtiyaç duyulacağı bildirilmiştir. Ayrıca, sürüler arası R değerinin, başlıca aşılama durumu, örnekleme sıklığı ve sürüler arası temastan etkilendiği, sürü büyüklüğünün orta derecede etkili olduğu, bununla birlikte, test sensitivitesi ve örnek sayısının bu noktada en az etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.

Sürüye BoHV-1 girişinden sonra sürü içinde olası bir salgının ardından, enfekte olmuş olan bu sürünün hemen tespit edilmesine ve dolayısıyla bu sürü tarafından diğer sürülerin enfeksiyonunun engellenmesine olanak sağlayacak serolojik tarama programının belirlenmesi için geliştirilen yukarıdaki modelde, R_h 'ın hesaplanmasında girdi parametre değeri olarak verilen, v (sürülerde yılda yer değiştiren hayvan sayısı) ve **mult** (diğer sürülerden enfeksiyon girişine neden olacak pozitif hayvanların oluşturduğu bölüm) değerleri çalışma kapsamında takip edilen sürüler ve bölge açısından bilinmeyen değerler olması nedeniyle modeli kullanmak mümkün olmamıştır. Ancak v ve **mult** değerlerinin benzer olduğu düşünüldüğünde, sürü büyüklüğü itibarıyla modelde elde edilen sonuçlar, çalışma kapsamında takip edilen sürülerdeki hayvan sayısı ile benzer şekilde 50 baş ve altında hayvan sayısına sahip sürülerin yılda bir kez serolojik olarak kan ve süt örnekleri ile örneklenmesinin olası bir enfeksiyonun diğer sürülere bulaşmadan tespit edilebileceğine imkan tanıyacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte, çalışma kapsamında sürüler yaklaşık 4 ay aralıklarla örneklenmiş ve 1,5 yıl boyunca bir salgın gözlenmemiştir. Bu durumda, ileride planlanan ve sadece ari sürüler arası hayvan alış verişine izin veren, tespit edilen pozitif hayvanların direk kesime gönderildiği bir eradikasyon programı için, sürülerin bölgede eşit şekilde yayıldıkları, enfeksiyon yayılımının sürü büyüklüğüne bağlı olmadığı, bütün sürülerin eşit şekilde duyarlı ve enfeksiyondan sonra eşit şekilde enfeksiyöz olduğu ve sürüler arası temasın rastlantısal olduğu varsayımları ile birlikte, bölgede enfeksiyonun kesin olarak belirlenemeyen ancak düşük olduğu öngörülen prevalansından dolayı, ari işletmelerin bu statülerini koruyacak serolojik tarama programının sıklığının en az 1 yıl olması öngörüsüne de sahip olunmuştur.

Modelleme Çalışmalarına Kaynak Teşkil Edecek Epidemiyolojik Değerlendirmeler:

Yetiştirme tipi, sürü büyüklüğü, hayvanların yaşı, coğrafik yerleşim ve uygulanan kontrol önlemleri gibi faktörlerin seroprevalans değerleri üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Alkan ve ark., 2005).

Alkan ve ark.(1997) tarafından yapılan çalışma ile 10 farklı sürüde 480 hayvanda yapılan serolojik tarama sonucu, BoHV-1 için seropozitiflik oranının

%59.7 olduğu ve sürüler arasında seropozitifliğin %4-98 arasında değiştiği bildirilmiştir.

Bilge (1998) tarafından yapılan bir başka çalışma ile yine 10 farklı sürüde 486 hayvanda yapılan serolojik tarama sonucu, seropozitiflik oranının %74 olduğu ve sürüler arasında seropozitifliğin %27-96 arasında değiştiği bildirilmiştir.

Alkan ve ark. (2005) tarafından yapılan başka bir çalışmada, Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde yer alan ve Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğüne ait 31 işletmede, 13011 hayvanda yapılan serolojik örnekleme sonucu sürülerin %97'sinin seropozitif olduğu ve seropozitif sıklığının da % 0,5-79 arasında değiştiği bildirilmiştir. Ayrıca bölgeler bazında seropozitiflik oranları, en fazla seropozitifliğin saptandığı Güneydoğu bölgesinde %73.8, Ege bölgesinde % 69.2, Akdeniz bölgesinde % 62.9, İç Anadolu'da % 55.5, Karadeniz bölgesinde %48.3, Marmara bölgesinde %40.4 ve Doğu Anadolu bölgesinde %23.8 olarak verilmiştir. Ayrıca, BoHV-1 için küçük sürülerde (99-256) gözlemlenen prevalans değerlerinin (%0.5-4) büyük sürülerde gözlemlenen prevalans değerlerinden daha düşük olduğunun tespit edildiği bildirilmiştir. Çalışmada, Marmara bölgesinde, 7 farklı sürüde yapılan taramada, hayvan sayısı 99-198 arasında değişen 3 sürüde seropozitiflik oranları %0,9-1 arasında değişirken, hayvan sayısı 281-1416 arasında değişen 4 sürüde, seropozitiflik oranının %17,3-73,6 arasında değiştiği tespit edilmiştir.

Bu çalışmada; 4 köyde, 10 farklı damızlık nitelikli sığır işletmesinde yapılan 5 örneklemede, hayvan sayıları 7-63 arasında değişen 10 işletmeden 3'ünde seropozitiflik gözlemlendi. Sürüler bazında örneklemeler itibariyle elde edilen serokonversiyon oranları, VII. işletme için 1. ve 2. örneklemede % 14, 3. örneklemede % 20, 4. örneklemede % 5.9, 5. örneklemede % 6.7 bulunurken, X. işletmede; 1. örneklemede % 0, 2. örneklemede % 2.6, 3. örneklemede % 1.8, 4. örneklemede % 1.6, 5. örneklemede % 3.2 olarak bulundu.

VII. işletmede, 3. örnekleme döneminde serokonversiyondaki artış, sürüden hayvan çıkışına bağlı olarak, 4. ve 5. örneklemelerdeki serokonversiyondaki azalış ise, sürüden latent enfekte hayvanların çıkarılmasına bağlı olarak değişti. Sonuç itibariyle, VII. işletmedeki serokonversiyonda gözlemlenen bu değişimlerin latent

enfekte hayvan sayısındaki değişime bağlı olarak değil, sürüdeki hayvan sayısındaki değişimlere bağlı olarak latent enfekte hayvanların oranındaki göreceli değişime bağlı olduğu tespit edildi.

X. işletmede, 2. örnekleme döneminde şekillenen serokonversiyon sürüye seropozitif latent enfekte bir hayvanın girişi ile meydana gelirken, 3. ve 4. örnekleme dönemlerindeki serokonversiyonda gözlemlenen düşüş sürüdeki hayvan sayısının artması ile 5. örneklemedeki artış ise sürüye yeni bir latent enfekte hayvanın satın alınması ile gerçekleşti.

Belçika’da sığır popülasyonunun serolojik taramasına dayalı olarak, BoHV-1 seropozitifliği için risk faktörlerinin belirlenmesi üzerine yapılan ve 1998 yılında yürütülen bir çalışma ile rastlantısal olarak seçilen 309 aşısız sürüde (sütçü, karışık, etçi) yer alan tüm sığırlar (11,284) örneklenmiştir. Sürüler, 10 şehirden toplam popülasyonun % 1’ini oluşturacak şekilde ulusal tanımlama sisteminden rastlantısal olarak seçilmiş ve serolojik tarama veritabanına, ulusal tanımlama sistemi olan SANİTEL’den yaş, cinsiyet satın alma durumu bilgileri ile örnekleme esnasında, sürü tipi ve sürü büyüklüğü bilgileri kayıt altına alınarak eklenmiştir. Sürülerin BoHV-1’e karşı aşılama durumları bilinmezken, örnekleme yapılan belediyelerdeki sürü ve sığır yoğunlukları hesaplanmıştır. Risk faktörlerinin belirlenmesi için analizler Stata®, Version 8.0/SE ile gerçekleştirildiği belirtilmiştir. Çalışmada en önemli bulgunun, risk faktörleri arasında yer alan sürü büyüklüğü ve satın alma durumu arasındaki etkileşim olduğu belirtilmiş ve daha yaşlı olan hayvanlar ile erkek sığırların yüksek seropozitifliğe sahip olduğu, hayvan orjininin (sürü içinde yetiştirilmiş veya dışarıdan satın alınmış) ve sürü büyüklüğünün etkileşimi sonucu; ≤ 50 hayvana sahip olan nispeten daha küçük sürüler için, satın alma durumu ve daha büyük sürüler risk faktörü iken, bu etkilerin daha büyük sürülerde gözlemlenmediği belirtilmiştir. Sürü büyüklüğünün de seropozitiflik için risk faktörü olduğu, daha küçük sürülerde, duyarlı hayvan sayısı da az olacağı için enfeksiyonun yayılımının olmayacağı, ancak büyük sürülerde daha sıkı bir barınma ortamından dolayı duyarlı ve enfekte hayvanlar arası temasın sığırlar arası BoHV-1 yayılımı için risk teşkil edeceği belirtilmiştir. Sonuç olarak; BoHV-1 seropozitifliğinin engellenmesi için,

sürü içine virusun direk girişini sağlayacak dışarıdan hayvan satın alınmasına odaklanılması gerektiği bildirilmiştir (Boelaert ve ark., 2005).

Hollanda’da, sığırlarda BoHV-1 spesifik antikorların varlığı için rapor edilen risk faktörleri arasında, sürülerin büyüklüğü, etçi sığırlarla birlikte sütçü sığırların oluşturduğu sürüler (karışık sürüler), sürü yoğunluğunun yüksek olması, satın alınan sığırlar, koruyucu çiftlik kıyafetleri giymeyen profesyonel ziyaretçiler ve sürülerin diğer BoHV-1 pozitif sürülere olan uzaklığı (çiftlikler arası mesafe) yer almaktadır. Belçika’da ise seropozitiflik; artan sığır yaşı ve sürü büyüklüğü ile satın alınan hayvanların enfekte olma olasılığının daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir (Woodbine ve ark., 2009).

Woodbine ve ark. (2009) tarafından yapılan bir çalışma ile İngiltere’de BoHV-1 enfeksiyonunun sığır yaşı, doğum yeri, sürü tipi ve sürü büyüklüğü ile olan ilişkisi üzerine yapılan bir seroepidemiolojik çalışmada, 2002-2004 yıllarında, 114 sürüden, 15.736 sığırdan alınan 29.782 kan numunesinin test edildiği, çiftlik yönetimine ilişkin bilgilerin örneklemeler esnasında, sürü büyüklüğü ve sığır hareketlerine ilişkin bilgilerin ise sığır tüberküloz testi veri tabanı olan British Vattle Movement Service’ten alındığı, sürüler, sığırlar ve aşısız sürülerden elde edilen ELISA testine ait PP (Continious Outcome Percentage Positive) değerleri arasındaki ilişkinin tespit edilmesi için hiyerarşik yapıdaki istatistiksel modelin kullanıldığı belirtilmiştir. Aşılı 7sürünün tamamında, aşısız sürülerin ise % 82,2’sinde en az 1 seropozitif hayvan olduğu, sığır ve sürü BoHV-1 seroprevalansının da, sırasıyla % 42,5 ile % 43,1 olduğu bildirilmiştir. Serolojik statü ile sığır yaşı, sürü büyüklüğü, sürü tipi, genç hayvanların varlığı arasındaki ilişkilerin sürüler arasındaki farklılığın belirtisi olduğu ve bu durumun BoHV-1 enfeksiyonun yayılımı için potansiyel teşkil ettiği bildirilmiştir.

Sütçü sürülerde, daha kapalı çiftlik sistemleri enfeksiyöz hastalıkların girişini engelleyebilmektedir. Hollanda’da aşılınmamış sütçü çiftliklerinde BoHV-1 antikorlarının varlığı için risk faktörlerinin belirlenmesi üzerine yapılan bir çalışma ile BoHV-1 pozitif çiftliklerin, negatif çiftliklere oranla daha sıklıkla sığır satın alarak sürülerine kattıkları, yine pozitif çiftliklere çiftlik kıyafeti giymeyen

profesyonel ziyaretçi sayısının fazla olduğu ve bu çiftliklerin diğer çiftliklere olan mesafesinin daha kısa olduğu bildirilmiştir (Schaik ve ark., 1998).

Graat ve ark. (2001) tarafından yapılan bir çalışma ise, sığırlarda BoHV-1 enfeksiyonu için uygulanacak eradikasyon kampanyalarında sürüler arası enfeksiyonun yayılımını engelleyecek en uygun serolojik tarama programının belirlenmesi için geliştirilen matematiksel model ile sürüler arası yayılıma (R_h) etkisi olan faktörlerin (test sensitivitesi, sürü büyüklüğü, aşılama durumu ve sürüler arası temas) olası etkileri hesaplanmıştır. Buna göre, ari bir sürüye enfeksiyonun girişine neden olacak pozitif hayvanların oranındaki artışın, sürüler arası enfeksiyonun yayılımındaki artışı da beraberinde getireceği tespit edilmiştir. Ayrıca, aşısız ve 50 başlık ari sürüler için; enfeksiyon girişine neden olacak pozitif hayvan oranları için hesaplanan R_h değerlerinin sırasıyla, 0.04 için 0.75, 0.08 için 1.5 olarak tespit edilmiştir.

Çalışma boyunca bütün örnekleme dönemlerinde, seronegatif olduğu tespit edilen I., II., III. ve VI. işletmelere dışarıdan hayvan satın alınmadığı kaydedildi. Bunun yanında, IV. işletmeye 2.-3. örnekleme döneminde 3, V. işletmeye yine 2-3. örnekleme dönemi arasında 5, VIII. işletmeye 3-4. örnekleme dönemi arasında 4, IX. işletmeye 4-5. örnekleme dönemi arasında 1 hayvanın sürüye giriş yaptığı ve bu hayvanların seronegatif olduğu tespit edildi. Çalışma boyunca, bu şekilde IV., V., VIII. ve IX. işletmelerin dışarıdan hayvan satın alarak sürülerine katmalarına rağmen seronegatif statülerini koruduğu belirlendi. Ancak, ilk örnekleme döneminde seronegatif olan X. işletmeye; 1.-2. örnekleme dönemi arasında, dışarıdan satın alınan 11 hayvandan 1'inin seropozitif olduğu ve seropozitif yanıtın latent enfeksiyondan ileri geldiği tespit edildi. Bu şekilde 1 latent enfekte hayvanın sürüye girişi ile 2. örnekleme döneminde enfeksiyonun sürüye giriş yaptığı belirlendi. Bunun yanında; yine X. işletmeye, 2-3. örnekleme dönemi arasında sürüye dışarıdan alınan 7 hayvanın hepsinin seronegatif olduğu, 3-4. örnekleme dönemi arasında sürüye dışarıdan satın alınan 13 hayvandan 5'inin seropozitif olduğu, bu hayvanlardan 1 tanesinin latent enfekte diğer 4'ünün ise maternal antikor taşıdığı tespit edildi.

Bu şekilde, seronegatif olan ve sürüye dışarıdan hayvan satın almayan 5 işletmenin 1,5 yıl boyunca seronegatifliğini koruduğu, yine seronegatif olan ve dışarıdan hayvan satın alan 4 işletmenin de seronegatif statüsünü koruduğu, bunun yanında, seronegatif olup, dışarıdan hayvan satın alarak sürüsüne katan bir işletmeye enfeksiyonun giriş yaptığı tespit edildi.

Çalışma boyunca takip edilen sürülerde, dışarıdan hayvan satın alınarak enfeksiyonun sürüye giriş yapması dışında diğer temas yolları (cansız materyal ile taşıma, diğer türle aracılığı ile indirek temas, hava yolu ile yayılım ve hastalığın yayılımında küçük etkisi olan iatrojenik ve venereal yayılım) ile enfeksiyonun sürüye girişi saptanmadı.

Bununla birlikte; sürüye hayvan satın aldığı halde seronegatif statüsünü koruyan 4 işletme ile hayvan satın alma yolu ile enfeksiyon girişine maruz kalan bir işletme arasında, çalışma boyunca satın alınan hayvan sayısı, cinsiyetleri ve hayvanların yaşları itibarıyla yapılan değerlendirmede; enfeksiyonun sürüye giriş yaptığı işletmede, 31 hayvanın satın alındığı, satın alınan bu hayvanlardan, 4 hayvanın yaşı bilinmezken, 7 tanesinin 10 ay'dan küçük, 20 tanesinin 10 aydan büyük olduğu, satın alınan hayvanlardan 3 tanesinin erkek diğerlerinin dişi olduğu tespit edilirken, dışarıdan hayvan satın almasına karşın enfeksiyon girişi olmayan 4 işletmenin toplam 13 hayvan satın aldığı, bu hayvanlardan 7 tanesinin 10 ay altı yaşa, 6 tanesinin de 10 ay üstü yaşta olduğu ve 5 tanesinin erkek, 8 tanesinin dişi olduğu kaydedildi.

Bu şekilde, çalışma kapsamında değerlendirildiğinde, takip edilen 10 işletme ve seçilmiş olan bu işletmelerin bölge genel çiftlik yapısını temsil ettiği düşünüldüğünde, işletmesine 5< hayvan satın alan sürülerin, 5 hayvan satın alan sürülere nazaran enfeksiyona yakalanma riskinin daha yüksek olduğu, aynı zamanda satın alınan hayvanların yaşları nispetinde enfeksiyonun sürüye giriş riskinin de arttığı teyit edilmiştir.

Çalışmada, her ne kadar prevalans değerleri seropozitif olduğu belirlenen 2 sürü için % 1.6-20 arasında değişse de, prevalans değeri yüksek görülen VII. işletmede gözlemlenen değerlerin (%5,6-20) sürüde hayvan sayısındaki değişimlere

bağlı olarak yükseldiği tespit edildi. Diğer taraftan, farklı örnekleme noktalarında hayvan sayıları 7-63 arasında değişen bütün sürüler dikkate alındığında prevalans değeri % 1,5-2,4 arasında bulundu. Bunu yanında, satın alınan tüm hayvanlar hesaba katıldığında alınan hayvanlardaki gB seropozitif oranı % 4,5 olarak hesaplandı.

BoHV-1 enfeksiyonu için sürülere olası giriş yolları olan direk hayvan teması ile diğer temas yolları karşılaştırıldığında, diğer temas yollarının bulaşmadaki rolünün daha düşük olduğu gözlemlendi. Çalışma boyunca takibi yapılan, hayvan giriş-çıkışı olmadan seronegatifliğini devam ettiren, dışarıdan hayvan satın almasına rağmen seronegatifliğini koruyan, hayvan alımı ile arılığını kaybettiği belirlenen ve sürüde enfekte hayvan bulunmasına rağmen sürü içi enfeksiyonun yayılımı olmayan farklı statüdeki sürüler için, bölgede BoHV-1 enfeksiyonunun prevalansının düşük olması hem direk hayvan teması ile hem de diğer temas yolları ile sürülere enfeksiyon giriş riskini düşüren en önemli faktör olarak nitelendirildi. Bunun yanında, enfeksiyonun yayılımı için olası yollar olan direk temas ve diğer temas yolları karşılaştırıldığında, sürülere enfeksiyonun girişinde en büyük riskin dışarıdan kontrolsüz hayvan satın alınması olduğu ve satın alınan hayvan sayısı ile alınan hayvanların yaşlarının büyüklüğü nispetinde bu riskin arttığı teyit edildi.

Çalışmada, BoHV-1 enfeksiyonun başlangıç döneminde ve ilerleyen dönemlerdeki antikor düzeyleri ile aviditelerini ayrıca, primer ve sekonder enfeksiyonlar ile reaktivasyonların antikor aviditesinde oluşturduğu değişimleri belirlemek için, antikor pozitif bulunan hayvanlara ait örnekler BoHV-1 IgG Avidite ELISA testine tabi tutuldu ve elde edilen avidite indeks değerleri bireysel ve sürü bazında değerlendirildi. Buna göre;

IV., VII. ve X. İşletmelerde, seropozitif olarak tespit edilen hayvanların; yaşları, örneklemeler itibarıyla A.I. değişimleri ve aynı sürüde var ise anne-yavru ilişkisi bakımından değerlendirilen 16 hayvanın seropozitifliğinin maternal antikordan, 7 hayvanın ise latent enfeksiyondan kaynaklı olduğu kanaatine varıldı.

VII. işletmede; latent enfekte olduğu belirlenen 3 hayvanın, 2. örneklemede A.I. değerinde artış tespit edilirken, 1. örnekleme dönemi negatif yanıt verdiği halde, 2. ve 3. örnekleme dönemlerinde pozitif bulunan ve A.I. değeri hesaplanan 1

hayvanın, pozitif yanıtın alındığı iki örneklemede elde edilen A.I. değerinin birbirine çok yakın olduğu tespit edildi. Bu hayvanın iki örnekleme arasındaki bir zamanda primer enfeksiyona maruz kaldığı ve primer enfeksiyon sonucu oluşan antikor yanıtının tespit edildiği sonucuna varıldı.

Dağalp ve ark. (2001) tarafından, maternal antikorların kan serumunda kalma süresi ve düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışma ile bir yaşından küçük sığırlarda seropozitifliğin 6-7 aya kadar uzayabilen bir sürede varlığını koruyabildikleri bildirilmiştir.

Woodbine ve ark. (2009) tarafından yapılan bir çalışma ile 6 aylıktan küçük buzağılarda BoHV-1 spesifik antikorların, kolostrum alımı ile şekillenen maternal immuniteden ileri geldiği, 1 yaşında bunun düşmeye başladığı ve 2 yaşında aktif enfeksiyondan dolayı artmaya başladığı bildirilmiştir.

Yine, Hage ve ark. (2003), tarafından yapılan bir çalışmada; BoHV-1 maternal antikorlarının 9. aya kadar belirlenebildiği, 10 aylıktan küçük seropozitif sığırlardan elde edilen sonucun, BoHV-1 ile enfekte latentlikten daha çok maternal antikordan kaynaklı bir yanıt olduğunun göz önünde tutulduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda, 10 aylıktan büyük seropozitif olan bütün hayvanların BoHV-1 ile enfekte latent hayvanlar olarak kabul edildiği bildirilmiştir.

Bu çalışmada, sürüler bazında, bireysel kan serum örneklerinden elde edilen pozitif yanıtlar ile anne-yavru ilişkisi, yaş ve A.I. değerindeki seyir itibarıyla yukarıda belirtilen değerlendirmeler sonucu, 10 aylıktan küçük yaşta olan hayvanlardan elde edilen yanıtın maternal antikorlardan kaynaklı olduğu, BoHV-1 pozitif olduğu tespit edilen 10 aylıktan büyük hayvanların da latent enfekte olduğu kabul edildi.

Ayrıca, gözlemlenen 16 hayvan için maternal antikor yanıtın en az 7,5 aya kadar devam ettiği kaydedildi ve Kaplan-Meier Analizi ile ortalama seronegatifliğin görülme süresi $256,5 \pm 20,3$ gün olarak hesaplandı. Seronegatifliğin görülmemeye olasılığı 169.güne kadar %93,3; 205. güne kadar ise %63,6 olarak bulundu. Diğer bir değişle latent enfekte bir anneden doğan ve kolostrum alımı ile pasif bağışıklık

kazanan bir buzağının maternal antikorlarının en az 169. güne (5,5 ay) kadar %93,3 oranında korunacağı tespit edildi.

Çalışma kapsamında yer alan işletmelerin ulusal tanımlama ve takip sistemlerinde takip edilmesinde aksaklıklar ve gecikmeler tespit edilmiştir. Nitekim IV. işletme için, yaşları itibariyle maternal antikordan kaynaklı pozitif yanıt verdiği düşünülen 4 hayvanın sistemde kayıtlı görülen ve aynı sürüde olan annelerinin negatif sonuç verdiği tespit edilmiş olup, söz konusu durum, dışarıdan satın alma yolu ile çalışma sürecinden kısa bir zaman öncesinde hayvanların sürüye alındığını düşündürmüştür. VII. ve X. işletmelerde, yaşları itibariyle maternal antikordardan kaynaklı pozitif yanıt alındığı düşünülen hayvanların annelerinin de aynı sürüde olduğu ve pozitif yanıt verdiği tespit edildi. X. işletmedeki bazı hayvanların ise annelerinin sürüde olmadığı ve maternal antikor yanıtı alınan bu hayvanların sürüye dışarıdan satın alma yolu ile katıldığı tespit edildi.

Seropozitif sonuç alınarak aralarında anne-yavru ilişkisi olan hayvanlar için, anneden alınan A.I. değerine bağlı olarak elde edilen A.I değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı yönünden değerlendirme yapılmak istense de, örnekleme dönemleri itibariyle yavrular için doğumdan hemen sonra örnekleme imkanı bulunmadığı için anne A.I. değerine bağlı maternal antikor A.I. değerlerinde anlamlı olabilecek bir ilişki tespit edilemedi.

Inouye ve ark., (1984) tarafından, IgG avidite prosedürünün, geç geçirilmiş (kısa dönem) ve eski (uzun dönem) viral enfeksiyonların ayrımının yanı sıra reenfeksiyon (yüksek antikor titres, yüksek avidite) ile primer enfeksiyonu (yüksek antikor titres, düşük avidite) ayırt etmede yararlı olduğu bildirilmiştir.

Demir (2006) tarafından yapılan 8 örnekleme noktasında BoHV-1'in varlığı ve takibinin A.I değerinin ölçümü ile yapılmasına ilişkin tez çalışması ile 4. örnekleme döneminde A.I. değerinde yükselme olmasına rağmen antikor düzeyinde görülen düşmenin, 4. örnekleme kadar olan dönemde sürü genelinde 2. örneklemede varlığı saptanan primer enfeksiyonun ilerleyen dönemi (eski enfeksiyon) olabileceği, 5. ve sonraki örnekleme dönemlerinde hem A.I. hem de antikor düzeylerinin artışının

bu dönemlerde meydana gelmiş olası bir reenfeksiyon veya reaktivasyon kaynaklı olduğunu düşündürdüğü bildirilmiştir.

VII. işletmede, A.I. değeri ve yaşı itibarıyla yapılan değerlendirmede latent enfekte olduğu belirlenen hayvanların A.I. değerlerindeki artışın, sürü kayıtlarından elde edilen bilgiler ışığında ilkbahar dönemi Şap aşılması sezonu sonrası yapılan döneme (2. ve 3. örnekleme dönemlerinde) denk geldiği tespit edildi. Ayrıca, 1. örnekleme döneminde negatif yanıt verdiği halde, 2. ve 3. örnekleme dönemlerinde pozitif bulunan 1 hayvanın (TR5990770) latent enfekte olan hayvanlar ile aynı sırada bağlı olduğu kaydedildi. Bu şekilde, 2. örnekleme döneminde 3 latent enfekte hayvanın A.I. değerindeki artış ve daha önceden negatif olduğu tespit edilen bir hayvanın seropozitif hale gelmesi, iki örnekleme periyodu arasında olası bir virus sirkülasyonu ile ilişkilendirildi. Bu sirkülasyonun da, latent enfekte hayvanlarda aşı stresine bağlı rekürrensten kaynaklı olduğu kanaatine varıldı.

Tuokko (1995), düşük aviditeli kızamık antikorlarının akut enfeksiyon sonrası 7 haftaya kadar tespit edildiğini ve 17-20 hafta içerisinde kızamık IgG antikorlarının yüksek aviditeye ulaştığını öne sürmüştür.

Düşük ve yüksek aviditeli antikorların oranlarındaki farklılıkların, bireysel heterojenite, kan alımı sırasındaki immün statü, enfeksiyon başlangıcına göre kan alım zaman, test tekniği, antijen hazırlanması, denatüran ajanın türü ve konsantrasyonu ve antikor aviditesinin hesaplanmasında kullanılan metot gibi bir çok faktöre bağlı olabileceği düşünülmüştür (Souza ve ark., 2003).

Demir (2006) tarafından tez çalışmasında; 8 M üre çözeltisi, 5-10 dakika arasında değişen sürelerde uygulanmış, düşük ve yüksek aviditeli antikorların en iyi ayrımının 8 M ürenin 7 dakika uygulanması ile yapılabileceği tespit edilmiş ve araştırmada, düşük ve yüksek antikor aviditesi sırası ile A.I. < % 65 ve A.I. > %75 olarak, % 65-75 aralığı ise şüpheli aralık (orta düzeyde avidite) olarak belirlenmiştir.

Güngör ve Özkul (2007) tarafından yapılan çalışmada; bazı çalışmalarda 4 katlı antikor artışının her zaman reenfeksiyon veya reaktivasyonun habercisi olmayacağının belirtilmesine karşın, çalışmada 8 ay ara ile yapılan örneklemelerde

elde edilen 4 katlı antikor artışının, aynı dönemde sürüden virus izolasyonun elde edilmesinden dolayı rekürrensten kaynaklı olduğu belirtilmiştir.

Özkul ve ark. (2008), tarafından inaktif gE(-) BoHV-1 marker aşısının immunglobulin G avidite maturasyonunun belirlenmesi üzerine yapılan bir çalışmada, ayrışmayı sağlayan ajan ve ajan konsantrasyonu kullanılmış (çalışmada 8 M üre), insan herpesvirus enfeksiyonları üzerine yapılmış benzer çalışmalardan elde edilen datalar temel alınmıştır. Buna göre, % 60 index, yüksek IgG avidite göstergesi için taban değer olarak kabul edilmiştir. Ayrıca çalışmada, 7 dakika, 8 M üre tedavisi sonucu primer immun yanıtta (< %60) meydana gelen ayrışmanın sekonder immun yanıtta (> %80) daha iyi olduğu bulunmuştur.

Blackburn ve ark. (1991) tarafından, IgG antikor avidite testinin güvenilirliğinin oldukça yüksek olduğu, yanlış pozitif ve negatif sonuçların ise eski enfeksiyon veya reaktivasyon gösteren bireylerde immatür antikor persistensi, primer enfeksiyona sahip bireylerde antikor aviditesinin hızlı matürasyonu ve kullanılan ticari antijenlerdeki problemler gibi nedenlerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir.

Bu çalışmada, latent enfekte olarak kabul edilen hayvanların yaşları 3-10 yaş arasında değişirken, A.I. değerlerinin, %3,6 – 94,6 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Benzer çalışmalar itibariyle de yüksek A.I. değeri olarak kabul edilen %60'ın üzerindeki değer yalnızca, 2. örnekleme sonucunda elde edilen sonuçlar itibariyle, 1.-2. örneklem arası olası bir reaktivasyondan söz edilen VII. işletmedeki hayvanlar için; 1. örnekleme zamanında da pozitif oldukları saptanan ve A.I değerleri hesaplanan 3 hayvan da % 60,2, % 66,7 ve % 94,6 olarak belirlendi. VII. işletmede 1.örneklemede negatif olduğu halde 2. örneklemede serokonverte olan 1 hayvan için ölçülen % 37,6 ve takip eden örneklemede elde edilen % 32,4'lük A.I. değeri, bu hayvan için 2. örnekleme döneminden önceki bir zamanda primer enfeksiyonu doğrulayan ve primer enfeksiyonun belirtisi olarak kabul edilen düşük avidite değeri olan % 60'ın altında bir değer tespit edildi. Benzer şekilde, diğer latent enfekte hayvanlardan 3 tane hayvan için elde edilen A.I değerleri primer enfeksiyon sonrası elde edilen % 60 A.I. değeri altında tespit edildi.

Genel anlamda A.I. değerlerinin yaşa bağlı değişimi incelendiğinde, Pearson korelasyon testi ile yaş ve A.I. arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönlü ve kuvvetli bir ilişki bulundu.

BoHV-1'in eradikasyonuna dair, farklı sürü tipleri eradikasyonu nasıl etkilemektedir, aşılamanın etkisi nedir, vahşi sürülerin tedavisi yapılmaz ise, BoHV-1 vahşi sürülerde persiste olarak kalabilir mi? sorularının cevaplarını arayarak, elde edilen bilgilerin pratikte kullanılmasının araştırılmasına yönelik olarak yapılan bir çalışma ile Herpesvirusların ortadan kaybolması için beklenen zamanın tespiti için; yayılım, reaktivasyon ve enfeksiyöz ajanın gözden kaybolmasını içine alan basit popülasyon dinamiği modeli ile hesaplanmıştır. Ortadan kayboluş için beklenen zamanı etkileyen dört faktör; R (Reproduction Ratio), reaktivasyon oranı, popülasyon büyüklüğü ve konakçı popülasyonun nüfus değişimi olarak belirtilmiştir. Çalışmada, reaktivasyon oranının çok yüksek olduğu durumlarda (yaşam boyu reaktivasyonun bir defadan fazla olması) beklenen ortadan kayboluş zamanının oldukça uzun olduğu bulunmuş, bunun yanında, küçük popülasyonlarda enfeksiyöz ajanların daha çabuk ortadan kaybolacağı hesaplanmıştır. Bulunan metot, sığırlar için BoHV-1 virusu için uygulandığında, aşısız büyük sürülerde BoHV-1'in persiste olarak kalacağı, uygun aşılarla, sürüden enfeksiyonun eradikasyonunun birkaç 10 yılda gerçekleşeceği bildirilmiştir (De Koeijer ve ark., 2008).

Latentlik ve reaktivasyon olgusu, herpesvirusların küçük konakçı popülasyonlarında uzun süre persiste olarak kalmasına imkan sağlamaktadır. Yapılan bir çalışma ile persistensin reaktivasyon üzerine etkisinin ölçülmesi için, kapalı küçük sığır popülasyonlarında BoHV-1'in zaman içindeki kayboluşu hesaplanmıştır. Hesaplama için kullanılan modelde reaktivasyon olasılığı yılda 0,09 olarak alınmıştır. Ortadan kaybolma süresinin, gerçekçi parametreler ile 10 hayvandan oluşan bir popülasyonda 10 yıldan fazla olduğu, 20 hayvanlık bir popülasyonda bu sürenin yaklaşık 2000 yıl olduğu tespit edilmiştir. Sonuçların, kısmen kısa zamanda (60 yıl) medyana gelecek kayboluşun, R_1 ve R_0 değerlerinin 1'in altına düşürülmesi ile yapılabileceğini işaret ettiği bildirilmiştir. Aşılamanın persistens üzerine olan etkisi de çalışılmış ve popülasyonun tamamı aşılandığında eradikasyonun çok daha hızlı olacağı gösterilmiştir (Mollema ve ark., 2005).

Çalışmada, ilk örneklemeden itibaren seropozitif olduğu belirlenen ve kapalı yetiştiricilik yapılan VII. işletmede, 1 ve 5. örneklemeler arasında sırasıyla 4, 4, 4, 1 ve 1 latent enfekte inek olduğu tespit edildi. 18 ay boyunca, 2. örneklemede kaydedilen A.I. değerindeki artışın ilkbahar dönemi Şap aşılması uygulamasının ardından şekillendiği düşünülen reaktivasyondan kaynaklı olabileceği ancak bu reaktivasyonun sürünün tamamına enfeksiyonun yayılımı için yeterli olmadığı sonucuna varıldı.

Primer enfekte seronegatif hayvanlar, reenfekte seropozitif hayvanlardan daha uzun süre ve daha yüksek seviyede virus saçmaktadırlar (Hage ve ark., 1996). Hage ve ark. (1996) tarafından deneysel olarak latent enfekte hayvanların immünsüpresyonu ile başlatılan sürü içi bir salgında, hayvanların serolojik ve virolojik taranması ile sürü içi BoHV-1 sirkülasyonun, seronegatif primer enfekte hayvanlar tarafından başlatıldığına gözlemlendiği bildirilmiştir. Ayrıca, salgın boyunca, sürüde bulunan 52 seropozitif hayvandan yalnızca 6'sında önemli titre artışı gözlemlendiği belirtilmiştir.

Benzer şekilde, VII. işletmede gözlemlenen reaktivasyon sonrasında sürü içi enfeksiyonun etkili bir şekilde yayılmaması, sürüde yer alan latent enfekte hayvanlar için önceden oluşmuş primer enfeksiyonun ardından oluşan nötralizan antikor seviyesinin rekürrens sonrası virus saçılımını engelleyecek düzeyde olabileceğini akla getirmiştir.

X. işletmede, 2. ve 4. örneklemelerinde sürüye giriş yaptığı tespit edilen 2 latent enfekte hayvanın, takip edilen süre içinde A.I. değerleri stabil kalmış ve bir reaktivasyon ile enfeksiyonun sürüye yayılımı tespit edilmemiştir.

1,5 yıl süresince, VII. işletmede 1. örneklemeden itibaren bulunan ve sayısı 4. örneklemeler döneminde 1'e düşen 4 latent enfekte hayvan ile X. işletmede 2. örneklemede döneminde sürüye giriş yapan 1 latent enfekte hayvan ile 4. örneklemeler döneminde sürüye giriş yapan 1 latent enfekte hayvanda, enfeksiyonu sürülere yayabilecek düzeyde bir rekürrens tespit edilmemiştir. Bu durum, BoHV-1 enfeksiyonu için reaktivasyon olasılığının De Koeijer ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmada ortaya konulduğu gibi düşük olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Woodbine ve ark. (2009) tarafından, yetişkin sığırlarda BoHV-1'in sero-epidemiolojisi üzerine, 2 yıl boyunca 114 sürünün takibinin yapıldığı bir çalışmada, yapılan serolojik taramalarda 700 sığırın yanlış negatif, 2046 sığırın ise yanlış pozitif sonuç verdiği tahmin edilmiştir. Yine, 124 sığırın, bir ziyarette pozitif sonuç verirken bir sonraki ziyarette negatif olduğu, 85 sığırın serolojik statülerinin iki kez değiştiği (25 sığır, pozitif-negatif-pozitif; 60 sığır negatif-pozitif-negatif) saptanmıştır. Antikor pozitif yanıtın enfeksiyondan sonra yaşam boyu kaldığı kabul edildiğinde, zaman içinde azalan titrenin, yanlış test sonucundan daha çok gerçek durumun yansıması olduğu varsayılmıştır.

Çalışmada, ilk örneklemede pozitif çıktığı halde takip eden süreçte negatif çıkan 1 hayvan ile serolojik statüsünde iki kez değişiklik saptanan (negatif-pozitif-negatif) 4 hayvanın ELISA testi tekrar edildi ve negatif oldukları saptandı. İlk testlerinde saptanan pozitif sonuç, yanlış test sonucu olarak kabul edildi.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmada, damızlık nitelikli sığır işletmelerinde sürü genel özellikleri ile BoHV-1 oluşum sıklığı arasındaki korrelasyonun tespit edilmesi, sürüde BoHV-1'in tespiti ve dinamiğinin takibi, enfeksiyonun çıkışına etki etmesi olası faktörlerin belirlenmesi ve tüm bu bulguların değerlendirilmesiyle benzer yapıdaki işletmeler açısından BoHV-1 enfeksiyonu statüsündeki değişiklikleri takip edebilecek mevcut matematiksel modellemelerin kullanım olasılıklarının araştırılması amaçlanmıştır. Yapılan araştırma sonucunda elde edilen veriler değerlendirildiğinde;

1- BoHV-1'den ari bir sürüye virusun girişinde en büyük risk faktörünün, başka bir sürüden kontrolsüz olarak hayvan satın alınması ve yıllık ortalama satın alınan hayvan sayısı ve satın alınan hayvanların yaşlarının büyüklüğü nispetinde direk temas ile enfeksiyon girişinin çok daha muhtemel olduğu,

- Sürülere diğer sürülerden enfeksiyon bulaştırma potansiyeline etki eden bölge enfeksiyon prevalans değerinin düşük olmasının hem direk temas ile hem de diğer temas yolları ile enfeksiyonu ari sürülere bulaşma riskini azalttığı,
- Seronegatif olup, dışarıdan hayvan satın almayan kapalı işletmeler için diğer temas yolları ile enfeksiyonun sürüye giriş riskinin düşük olduğu,
- Sürü içi enfeksiyonun yayılımında reaktivasyonların payının düşük olduğu ve latent enfekte hayvanların ekonomik ömürlerini tamamlamaları ile sürülerden çıkarılıyor olması nedeniyle, enfeksiyonun belli bir seviyenin üstüne çıkamadığı,
- Kaba bir hesaplama, araştırmanın yapıldığı bölge için, çalışılan işletmeler benzeri ve büyüklüğü yaklaşık 70 başın altında olan sürülerde enfeksiyon seroprevalansının en fazla % 2 olacağı,
- Bu tip sürülerde maternal antikorların 7,5 ay-yaşa kadar tespit edilebileceği,

- Bu sürülerde, enfeksiyonun takibi açısından, 4 ayda bir ve modellemelerden elde edildiği üzere, ortalama 1 yıl süreyle örneklemenin de yeterli olduğu,
- Yapılan hesaplamalar neticesinde, modelin kullanımına olanak sağlayan işletmede, doğal yollarla başlayan bir BoHV-1 enfeksiyonu için R_0 değeri 3.3 olarak tahmin edilmiştir.

2- Matematiksel modellemelerin kullanımının enfeksiyöz hastalıkların dinamiği hakkında çok önemli bilgiler vermesi nedeniyle, özellikle ekonomik anlamda hayvancılık sektöründe önemli kayıplara neden olan hayvan hastalıklarının sürü içi ve sürüler arası yayılımları hakkında tahminlerde bulunarak, bölgesel ve ülkesel bazda politika yapıcılara hastalıkların kontrol ve eradikasyonu için karar verme sürecinde elde edilen önemli bilgiler ışığında farklı stratejilerin hem ekonomik hem de epidemiyolojik anlamda sonuçlarının bilinmesi ile doğru karar vermelerini sağlaması açısından çok önemli olduğu ve Dünya’da yaygın olarak bu sistemin kullanılmaya başlandığı noktasından hareketle;

- Matematik ve simülasyon modellemelerin kullanılarak sahaya en uygun çıktıların elde edilmesi açısından, araştırılan enfeksiyona dair, başta prevalans olmak üzere, inkübasyon periyodu, enfeksiyöz periyot, bağışıklık gibi enfeksiyon etkenine ait bilgiler ile enfeksiyonun seyrettiği bölgedeki çiftliklere ilgili, sürü sayısı, sürü tipi, ortalama sürü büyüklüğü, sürü tipleri ve büyüklükleri paralelinde yıllık satın alınan hayvan sayısı, çiftlikler arası mesafe gibi değişkenlerin tanımlanmasının çok önemli olduğu,
- Model girdi değerleri belirlenirken, yukarıda sayılan bilgilerle birlikte uzman tahminleri ve deney sonuçlarının yetersiz olduğu yerlerde varsayımların kullanımının gerektiği,
- Modellemeler için kullanılan en temel verilerin, ulusal düzeyde hayvan popülasyonun ve hastalıkların kayıt ve takibini yapan veri tabanı sistemlerden alınması gerektiği ve bu nedenle de söz konusu kayıtların çok ciddi tutulmasının bir zorunluluk olduğu,

- Hem araştırmada çalışılan enfeksiyonun ajanı (başta bölgedeki yaygınlığı) hem de enfeksiyon ajanının hedef aldığı ve bölgesel farklılıklar gösteren popülasyon hakkında detay ve sağlıklı bilgilerin olmayışı, tanımlanmış modellemelerin kullanım olanaklarını kısıtlamış olsa dahi, modellemeler ile elde edilen sonuçların araştırma boyunca elde edilen bilgiler ile uyum gösterdiği,
- Modellemelerde kullanılan, enfeksiyon etkenine dair olan genel sabitlerin kullanılabilir nitelikli olmasının yanında, bölgesel farklılıkların ayrıca tespit edilmesi gerektiği,
- Bu tespitlerin yanında, matematiksel modellemelerin kullanımının ülkemizde veteriner hekimliği alanında olduğu kadar tıp alanında da henüz uygulanmamış olmasının yanında, gerek mevcut modellerin kullanımı gerekse bu modellemeler üzerinde değişiklik yapabilecek uzman yetersizliği olduğu,
- Sahaya dair belirtilen bu eksikliklerin giderilmesi ile mevcut modellemelerin, hatta bölgesel bazda enfeksiyona etki eden faktörlerin mevcut modellemeler içine adapte edilmesi ile elde edilecek yeni modellerin, gerek BoHV-1 gerekse önemli diğer enfeksiyonların seyri hakkında önceden tahminlerde bulunmamızı sağlayarak, bölge için en uygun kontrol ve eradikasyon stratejisinin belirlenmesini sağlayacağı sonuçlarına varıldı.

ÖZET

Damızlık Sığır Yetiştiriciliklerinde BoHV-1 Epidemiyolojisi için Simülasyon ve Matematik Modelleme Çalışmaları

Bu çalışmada, Tekirdağ İli Çorlu İlçesine bağlı dört köyde 10 farklı damızlık sığır yetiştirici işletmesinde sürü genel özellikleri ile BoHV-1 oluşum sıklığı arasındaki korrelasyonun tespit edilerek, bu enfeksiyonun çıkışına etki etmesi olası faktörlerin belirlenmesi ve tüm bu bulguların değerlendirilmesiyle benzer yapıdaki işletmeler açısından BoHV-1 enfeksiyonu statüsündeki değişiklikleri takip edebilecek mevcut modellemelerin kullanım olasılıkları araştırılmıştır.

Bu amaçla, 10 işletme, 1,5 yıl boyunca yaklaşık 4 ay aralıklarla 5 kez örneklenmiş ve 383 farklı hayvandan, toplam 1006 kan serumu numunesi toplandı. Çalışma boyunca, sürülerde meydana gelen hayvan hareketleri (hayvan giriş ve çıkışı) ile virus enfeksiyonuna etki edebilecek her türlü değişiklikler (aşı uygulaması, doğum vb) izlenerek kayıt altına alındı.

IBR gB ELISA testi ile kontrol edilen ve seropozitif oldukları tespit edilen numuneler, IgG Avidite testine tabi tutuldu. Her bir örneklemede pozitif bulunan örneklerin A.I. değişimleri takip edildi. Buna göre, çalışma kapsamına alınan 10 işletmeden 3'ünde değişik zamanlarda seropozitiflik gözlemlendi.

Elde edilen verilerin değerlendirilmesi ile BoHV-1 enfeksiyonunun sürüye girişindeki en büyük risk faktörünün, dışarıdan hayvan satın alınması olduğu, bunun yanında, diğer temas yolları ile enfeksiyonun sürüye giriş riskinin ve sürü içi latent enfekte hayvanların reaktivasyon olasılığının düşük olduğu sonucuna varıldı.

Sürünün idari/fiziki özellikleri ile BoHV-1 enfeksiyonuna ilişkin verilerin daha önce bildirilen matematik modelleme teknikleri ile kullanılabilirliği sorgulandı. Yapılan değerlendirmelerde **R** değeri olarak ifade edilen “*hastalığın meydana geliş oranı*” bir başka çalışma verileri de kullanılarak hesaplanmasına rağmen, olası veya mevcut kontrol programı kapsamındaki sürülerde sürü içi bulaşmaların en erken sürede tespitine ve benzer yapıli sürüler arası bulaşma oranı tespitine yönelik değerlendirmeler verilerin yetersizliği nedeniyle yapılamamıştır. Diğer taraftan, hastalığın kontrol altına alınması ve matematik modellemelerin kullanımına olanak sağlayacak bilinmeyen parametrelerin neler olabileceği ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Süt sığircılığı, BoHV-1, enfeksiyon dinamiği, matematik modelleme

SUMMARY

Studies of Simulation and Mathematical Modeling for BoHV-1 Epidemiology in Breeding Dairy Cattle Herds

In this study, we aimed to possibility of use of present modeling's that might follow BoHV-1 status in 10 dairy herds located in Corlu County, Tekirdag province, by detection of correlation between BoHV-1 occurrence frequency and herds' general conditions, by detecting factors triggering occurrence of the infection and finally assessment of all these data fort he herds under similar circumstances.

For this purpose, a total of 1006 serum samples from 383 different animals were collected by samplings in 4 month intervals during the 1.5 years from 10 dairy cattle herds. During the study, herds in the animal's movements (entry and exit of animals) and any changes that may affect virus infection (vaccination, birth, etc.) were recorded for the monitoring.

Samples that are determined to be seropositive for BoHV-1 using IBR gB ELISA test were retested for IgG avidity. AI changes of positive samples were monitored in each sampling. Accordingly, the study covered seropositivity in 3 of 10 herds in different samplings.

Evaluation of the data obtained revealed that purchased animals from the other herds is the biggest risk factor at the acquiring BoHV-1 by the herd. On the other hand, risk of the infection occurrence was found lower via other ways of contact and/or virus reactivation from latently infected animals within herds.

The herd's administrative and physical characteristics besides of BoHV-1 infection previously reported data were questioned on the availability for application of mathematical modeling techniques. Although R value, expressed as a "**rate of occurrence of the disease**", of the assessments has been calculated using data received from another study, assessments for detection of transmissions at the earliest time within the herd and/or spreading of the disease between herds having similar structure in many herds within the scope of potential or existing control program can not be made due to lack of data. On the other hand, the unforeseen parameters that would allow determining to take the disease under control and the use of mathematical modeling have been identified.

Keywords: Dairy cattle, BoHV-1, infection dynamics, mathematical modeling

KAYNAKLAR

- ALLEN, L.J.S., BAUCH, C.T., CASTILLO-CHAVEZ, C., EARN, D.J.D., FENG, Z., LEWIS, M.A., LI, J., MARTCHEVA, M., NU'NO, M., WATMOUGH, J., WONHAM, M.J., YAN, P., (2008). Mathematical Epidemiology. Eds. Morel J.-M., Cachan, F. Takens, Groningen, B. Teissier, Paris. 2008 Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Part I, pp. 6-8.
- ALKAN, F., ÖZKUL, A., KARAOĞLU, T., BİLGE, S., AKÇA, Y., BURGU, İ., YEŞİLBAĞ, K., OĞUZÖĞLU, Ç., (1997). Sığırlarda viral nedenli solunum sistemi enfeksiyonlarının seroepidemiolojisi. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.* **44**:73-80
- ALKAN, F., BURGU, İ., BİLGE-DAGALP, S., YILDIRIM, Y., GENÇAY, A., GÜNGÖR, B., ATASEVEN, V.S., AKÇA, Y., (2005). The seroprevalence of BHV-1 infection on selected dairy cattle herds in Turkey. *Revue Med. Vet.* **156**:166-169
- ANONİM (2011). Hayvan Hastalıkları ile Mücadele ve Hayvan Hareketleri Kontrolü Genelgesi. İhbarı Mecburi Olmayan Bazı Hastalıklar. Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR/IPV) Hastalığı. Tarım, Gıda ve Hayvancılık Bakanlığı, Ankara [URL: <http://www.kkgm.gov.tr/mev/genelge.html>].
- BABIUK, L.A., VAN DRUNEN LITTEL-VAN DEN HURK S., TIKOO, S.K., (1996). Immunology of bovine herpesvirus 1 infection. *Veterinary Microbiology* **53**: 31-42
- BİLGE, S., (1998). Kan ve süt serumlarında IBR-IPV antikorlarının nötralizasyon testi ile saptanması ve süt örneklerinden virus izolasyonu. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.* **45**:313-321.
- BİLGE-DAĞALP, S., YILDIRIM, Y., ALKAN, F., (2001). Buzağılarda maternal BoHV-1 antikor düzeylerinin belirlenmesi. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.* **48**:117-122.
- BLACBURN, N.K., BESSELAAR, T.G., SCHOUB, B.D., O'CONNELL, K.F., (1991). Differentiation of Primary Cytomegalovirus Infection From Reactivation Using the Urea Denaturation Test for Measuring Antibody Avidity. *J.Medical Virol.***33**:6-9
- BOELAERT, F., SPEYBROECK, N., DE KRUIF, A., AERTS, M., BURZYKOWSKI, T., MOLENBERGHS, G., BERKVEN, D., (2005). Risk factors for bovine herpesvirus-1 seropositivity. *Preventive Veterinary Medicine.* **69**:285-295.
- BOSCH, J.D., KAASHOEK M.J., KROESE, A.H., VAN OIRSCHOT, J.T., (1997). An attenuated bovine herpesvirus 1 marker vaccine induces a better protection than two inactivated marker vaccines. *Veterinary Microbiology.* **52**:223-234.
- BOSCH, J.D., KAASHOEK, M.J., VAN OIRSCHOT, J.T., (1997). Inactivated bovine herpesvirus 1 marker vaccines are more efficacious in reducing virus excretion after reactivation than a live marker vaccine. *Vaccine.* **5**:1512-1517.
- CAN, M.F., (2009). Hayvan Sağlığı Ekonomisi alanında kullanılan modelleme teknikleri ve çeşitli modelleme çalışmaları. *Review. Vet. Hekim. Der. Derg.* **80**(3):7-12.
- CHERRY, B.R., REEVES, M.J., SMITH, G., (1998). Evolution of bovine diarrhea virus control using a mathematical model of infectious Dynamics. *Preventive Veterinary Medicine.* **33**:91-108.

- COLLINS, J.K. AYERS, V.K., CARMAN, J., (1988). Evaluation of an antigen capture ELISA for the detection of bovine herpesvirus type 1 shedding from feedlot cattle. *Vet. Microbiology*. **16**:101-107.
- ÇETİN, E., KİREMİTÇİ, B., YURT, İ.D., (2009). Matematiksel Epidemiyoloji: Pandemik A/H1N1 Gribi Vakası. *Istanbul University Journal of the School of Bussiness Administration*. **38**:197-209.
- DE JONG, M.C.M., (1995). Mathematical modelling in veterinary epidemiology: why model building is important. *Preventive Veterinary Medicine*. **25**:183-193
- DE KOEIJER, A.A., DIEKMANN, O., DE JONG, M.C.M., (2008). Calculating the time to extinction of a reactivating virus, in particular bovine herpes virus. *Mathematical Biosinces*. **212**:111-131.
- EDWARDS, S., CHASEY, D., WHITE, H., (1983). Experimental Infectious bovine rhinotracheitis:comprasion of four antijen detection methods. *Res. Vet. Sci*. **34**:42-45
- ENGELS, M., ACKERMANN, M., (1996). Pathogenesis of Ruminant herpesvirus infectious. *Veterinary Microbiology*. **53**: 3-15
- FENNER, F., BACHMANN, P. A., GIBBS, E. P. J., MURPHY, F. A., STUDDERT, M. J., WHITE, D. O., (1987). Veterinary Virology. Herpesviridae. Acedemic Press Inc.
- FERRARI, M. J., BJORNSTAD, O. N., DOBSON, A. P., (2005). Estimation and inference of R0 of an infectious pathogen by a removal method. *Mathematical Biosciences*. **198**:14-26
- GRAAT, E.A.M., M.C.M. DE JONG, B, K. FRANKENAA, P. FRANKENC. (2001). Modelling the effect of surveillance programmes on spread of bovine herpesvirus 1 between certified cattle herds. *Veterinary Microbiology*. **79**. 193-208
- GIBBS, E.P.J., RWEYYEMAMU, M.M, (1977). Bovine herpesviruses part I, Bovine herpesvirus 1. *Vet Bull*. **47**:317-343
- GÜNGÖR, B., ÖZKUL A., (2007). Dynamics of natural bovine herpesvirus-1 (BoHV-1) infection in a dairy herd. *Trop Anim Health Prod*. **39**:13–20.
- HAGE, J.J., SCHUKKEN, Y.H., BARKEMA, H.W., BENEDICTUS, G., RIJSEWIJK, F.A., WENTINK, G.H., (1996). Population dynamics of bovine herpesvirus 1 infection in a dairy herd. *Vet. Microbiol*. **53**:169–180.
- HAGE, J.J., SCHUKKEN, Y.H., DIJKSTRA, Th., BARKEMA, H.W., VAN VALKENGOED, P.H.R., WENTINK, G.H., (1998). Milk Production and reproduction during a subclinical bovine herpesvirus 1 infection on a dairy farm. *Prev. Vet. Med*. **34**:97-106
- HAGE, J.J., SCHUKKEN, Y.H., SCHOLS, H., MARIS-VELDHUIS, M.A., RIJSEWIJK F.A.M., KLAASSEN C.H.L., (2003). Transmission of bovine herpesvirus 1 within and between herds on an island with a BoHV-1 control programme. *Epidemiol Infect*. **130**:541-552.
- HARLOW, E., LANE, D., (1988). Antibodies. Cold Spring Harbor Laboratory
- HARTEMINK, N.A., PURSE, B.V., MEISWINKEL, R., BROWN H.E., DE KOEIJER, A., ELBERS, A.R.W., BOENDER, G.-J., ROGERS, D.J., HEESTERBEEK J.A.P., (2009). Mapping the basic raproduction number (R_0) for vector-borne disease: A case study on bluetongue virus. *Epidemics*. **1**:153-161.

- HEDMAN, K, LAPPALAINEN, M., SÖDERLUND, M., HEDMAN, L., (1993). Avidity of IgG in serodiagnosis of infectious disease. *Rev. Med. Microbiol.* **4**:123-129
- INOUE, S., HASEGAWA, A., MATSUNO, S., KATOW, S., (1984). Changes in Antibody Avidity After Virus Infections: Detection by an immunosorbent Assay in which a Mild Protein-Denaturing Agent is Employed. *J. Clin. Microbiol.* **20**(3):525-529
- KAASHOEK, M.J., MOERMAN, A., MADIC, J., RUSEWIJK, F.A., QUAK, J., GIELKENS, A.L., VAN OIRSCHOT, J.T., (1994). A conventionally attenuated glycoprotein E-negative strain of bovine herpesvirus type 1 is an efficacious and safe vaccine. *Vaccine.* **12**:439-444
- KAASHOEK, M.J., RIJSEWIJK, F.A.M., VAN OIRSCHOT, J.T., (1996). Persistence Antibodies Against BHV-1 and Virus Reactivation Two to Three Years (Bovine Herpesvirus 1). *Veterinary Microbiology.* **53**:103-110
- MOLLEMA, L., DE JONG, M.C.M., BOVEN, M.V., (2005). Prolonged persistence of bovine herpesvirus in small cattle herds: a model based analysis. *Epidemiol. Infect.* **133**:137-148.
- MUYLKENS, B., THIRY, J., KIRTEN, P., SCHYNTS, F., THIRY, E., (2007). Bovine Herpesvirus 1 Infection and Infectious Bovine Rhinotracheitis. Review Article. *Virus Res.* **38**:181-209
- NUOTIO, L., E., NEUVONEN AND HYYTIÄINEN, (2007). Epidemiology and eradication of infectious bovine rhinotracheitis/infectious pustular vulvovaginitis (IBR/IPV) virus in Finland. *Acta Veterinaria Scandinavica.* **49**:3.
- OIE, (2010). Infectious Bovine Rhinotracheitis/Infectious Pustular Vulvovaginitis. Chapter 2.4.13. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2010. OIE Terrestrial Manual. Office International des Epizooties.
- OLI, M.K., VENKATARAMAN, M., KLEIN, P. A., WENDLAND, L. D., BROWN, M. B., (2006). Population dynamics of infectious disease: A discrete time model. *Ecological Modelling.* **198**:183-194
- ÖZKUL, A., DEMİR, B., KARAOĞLU, T., ALKAN, F., DİNCER, E., ÖNCEL, T., BURGU, İ, (2008). Maturation of immunoglobulin G avidity after inactive gE deleted bovine herpesvirus type 1 (BHV-1) marker vaccine. *Viral Immunology.* **21**:3-11.
- PFEIFFER D.U., (2002). Veterinary Epidemiology-An Introduction. Epidemiology Division. Department of Veterinary Clinical Sciences. The Royal Veterinary College of London. [URL: <http://www.vetmed.wisc.edu/education/courses/epi/Pfeiffer.pdf>]
- ROLA, J., LARSKA M., POLAK M.P., (2005). Detection of bovine herpesvirus 1 from an outbreak of infectious bovine rhinotracheitis. *Bull. Vet. Inst. Pulawy.* **49**:267-271.
- SEVGİ L., (2004). Bilim ve Teknolojinin Toplumsal Algılanması: Rakamlarla konuşmak ve Bilimde okur/yazarlı,(Çağrılı Konuşma) ELECO 2004 Ulusal Sempozyumu, BURSA, [URL: http://www.emo.org.tr/ekler/f014b914ea5e7c0_ek.pdf.]
- SCHWYZER, M., ACKERMAN, M., (1996). Molecular virology of ruminant herpesviruses. *Veterinary Microbiology.* **53**:17-29
- SOUZA, S., BONAN, S.H.A., COSTA, S.C.B., ROSSI, C.L., (2003). Evolution of an in-house specific immunoglobulin G (IgG) avidity ELISA for distinguishing recent primary from long-term human cytomegalovirus (HCMV) infection. *Rev. Inst. Med. Trop. S.Paulo.* **45**(6):323-326.

STROUB, O.C., (1990). Infectious Bovine Rhinotracheitis. Virus Infectious of Ruminants. Elsevier of publishers, Amsterdam. Oxford, New York, Tokyo, pp.71-108.

Thrusfield M., (2005). Veterinary Epidemiology. Third Edition. By Blackwell Science Ltd., a Blackwell Publishing Company, UK. Chapter 19. pp.340-356

TUOKKO, H., (1995). Detection of acute measles infections by indirect and u-capture enzyme immunoassays for immunoglobulin M antibodies and measles immunoglobulin G antibody avidity enzyme immunoassay. *J. Med. Virol.* **45**:306-311

VAN DRUNEN LITTEL-VAN DEN HURK S., (2006). Rationale and perspectives on the success of vaccination against bovine herpesvirus-1. *Veterinary Microbiology.* **113**:275-282.

VAN OIRSCHOT J.T., KAASHOEK M.J., MARIS-VELDHUIS M.A., WEERDMEESTER K., RIJEWIJK F.A.M., (1997). An enzyme-linked immunosorbent assay to detect antibodies against glycoprotein gE of bovine herpesvirus 1 allows differentiation between infected and vaccinated cattle. *J. Virol. Methods.* **67**:23-34

VAN OIRSCHOT, J.T., (1999). Bovine viral vaccines, diagnostics, and eradication.: past, present, and future. *Adv. Vet Med.* **41**:197-216.

VAN SCHAIK, G., DIJKHUIZEN, A.A., HUIRNE, R.B.M., SCHUKKEN, Y.H., NIELEN, M., HAGE, H.J., (1998). Risk factors for existence of Bovine Herpes Virus 1 antibodies on nonvaccinating Dutch dairy farms. *Preventive Veterinary Medicine.* **34**:125-136.

VAN SCHAIK, G., SHOUKRI, M., MARTIN, S.W., SCHUKKEN, Y.H., NIELEN, M., HAGE, J.J., DIJKHUIZEN, A.A., (1998). Modelling the Effect of An Outbreak of Bovine Herpesvirus Type 1 on Herd-Level Milk Production of Dutch Dairy Farms. *J. Dairy Sci.* **82**:944-952

VONK NOORDERGRAFF, A. (2002). Simulation modelling to support national policy making in the control of bovine herpesvirus 1. PhD-thesis Wageningen University.

WOODBINE, K.A., MEDLEY, G.F., MOORE, S.J., RAMIREZ-VILLAESCUSA A.M., MASON, S., GREEN, L.E., (2009). A four year longitudinal sero-epidemiological study of bovine herpesvirus type-1 (BHV-1) in adult cattle in 107 unvaccinated herds in south west England. *BMC Veterinary Research.* **5**:5

WYLER, R., ENGELS, M., SCHWYZER M., (1989) Infectious Bovine Rhinotracheitis/Vulvovaginitis. *Advances in Virology.* 1-72

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı : Fahriye
 Soyadı : Saraç
 Doğum Yeri ve Tarihi : Ankara, 1979
 Uyruğu : T.C.
 Medeni Durumu : Evli
 İletişim Adresi ve telefonu : Vukela cad. Teyyareci Resmi sok. Dinçer Apt.
 A Blok No:12 Bostancı Kadıköy/İstanbul

II- Eğitimi

Lisans : Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi (1998-2003)
 Lise : M.R.Uzel Kimya Meslek Lisesi, Ankara (1993-1996)
 Ortaokul : Mimar Kemal Lisesi, Ankara (1990-1993)
 İlkokul : Sakalar İlköğretim Okulu, Ankara (1985-1990)

Yabancı Dil : İngilizce

III- Meslek Deneyimi

Tarım Bakanlığı, Tekirdağ Çorlu İlçe Tarım Müdürlüğü, Veteriner Hekim,
 (06.02.2007-20.07.2009)
 Tarım Bakanlığı, Teftiş Kurulu Başkanlığı, Müfettiş Yardımcısı,
 (20.07.2009-07.03.2011)
 Tarım Bakanlığı, Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Veteriner Hekim,
 (07.03.2011-)

IV- Bilimsel İlgi Alanları

Yayımları:

- Erturk,A., **Kutsal, F.**, Gungor, E., Ceylan, C., Mertens, P., Kabakli, O., Dincer, E., Cizmeci, S.G., Ozkul, A. Segment 10 based Molecular Epidemiology of Bluetongue Virus Isolates from Turkey: 1999-2001. Virus Res, 2009 Jun;142(1-2):134-9
- **Sarac, F.**, Ozkul A. Prevalance Of BoHV-1 Infection In Small Scale Breeding Cattle Herds. 4. Avrupa Viroloji Kongresi, 7-11 Nisan 2010 Cernobbio İtalya. Poster Sunumu.

V- Bilimsel Etkinlikleri

- Özkul, A., Bozoğlu F., Halloran, M., Ertürk, A., Güngör, E., **Sarac, F.** Türkiye’de Mavdil Virusunun Moleküler Epidemiyolojisi ve Profilaktik yaklaşımlar: Farklı İnaktivasyon Yöntemlerinin Kapsid Proteini Üzerine Etkisi. Proje No: TOVAG-1050241. Başlangıç ve bitiş tarihi: 2005-2007
- 4. Ulusal Veteriner Hekimliği Öğrencileri Araştırma Kongresi (9-11 Mayıs 2002 İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi)
- IUMS, 14. Uluslararası Viroloji Kongresi (10-15 Ağustos 2008, İstanbul)
- 4. Avrupa Viroloji Kongresi (7-11 Nisan 2010, Cernobbio, İtalya)