

Koyun Virusi Abortu ve Mücadelesi

Dr. Salih YILMAZ (*)

Bibliyografya Bilgisi

Koyun abort virusu; Rickettsiyalar gurubundan Chlamydozoaceae familyası ve Miyagawanella türüne aittir. (Philip, 1957). Tür Japon bakteriyologu Miyagawa tarafından adlandırılmıştır. Araştırmacı ilk defa bu tür için ayırıcı özelliği veren Miyagawanella Lymphogranulomatozisi tavuk embriyosunda üretmiştir.

Miyagawanella Türü

Miyagawanella türüne; (Brumpt, 1938) hayvansal hücrelerin dışında üretilemeyen ve sıcak kanlılar için patojen olan Gram negatif mikroorganizmalar dahildir.

Diğer bir çok araştırmacılar gibi Tajima, Nomura, ve Kubota (1957) tarafından da etraflıca tetkik edilen Miyagawanella türü hayvansal hücrelerin protoplazması içinde bir gelişme cycklisu gösterir. İlk gelişme safhası Matrix olarak tavsif edilen ve enfeksiyondan 24 saat sonra hücre plazmasında meydana gelen ince granullu şekilsiz bir küttedir. Matrix'in kenarında ince granullu maddenin kısmen kalınlaşmasıyla ilkin 700 - 1.200 m. mikron büyüklüğünde Einschluss cisimciklerinin tam olmiyan şekillerini teşkil edecek olan çevre membranları teşekkül eder. Membranların devamlı gelişmesiyle birlikte Matrix maddesi bu membranlarla düğümlenir ve bu tarzda zamanla gayrı muntazam bir şekilde 500 - 1000 m. mikron çapında gülle şeklinde olan büyük Einschlusskörperchen'leri meydana gelir. Bu büyük Einschlusskörperchen'leri çevreleyen membranlar kısmen tek katlı ve kısmen de çift katlıdır. Membranlar içe doğru kendi üzerlerine katlanmak suretiyle büyük Einschluss cisimciklerinin devamlı olarak bölünmelerini sağlarlar. Böylece önceleri 300 - 500 m. mikron büyüklüğünde etrafları 2 ilâ 3 katlı çevre membranlarıyla sarılı olabilen Intermediär şekiller ve bunlardan da son gelişme safhası olan yuvarlak veya oval şekilde 240 -

(*) Etlik Vet. Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Virusi Abortuslar Lab. Şefi

300 m. mikron büyüklüğünde belli olan bir membranlı çevrili ve hücre membranlarının kimyevi yapısı Rickettsialarla Gram negatif bakterilerinkine benzeyen (**Jenkin**, 1960) Elementer cisimcikler teşekkül ederler. Bunların iç kısımlarında merkezi olarak Matrix maddesinin yoğunlaştığı aşikâr bir surette belli olur. İki Miyagawanella suşunda, virusun gelişmesi hücrenin bulaşmasından ilk Elementer cisimciklerin teşekkülüne kadar 30-48 saatlik bir zamana ihtiyaç vardır. **Gönnert**'e (1952) göre ilk Elementer cisimcikler enfeksiyonun başlamasından 24 saat sonra meydana gelebilmektedirler.

Elementer cisimciklerin içerisinde DNS ve RNS lerin mevcut olduğu tesbit edilmiştir. Bunların bir kaç nev'inde meselâ Miornit-hesis ve M. meningo - pneumonitis de Elementer cisimcikler hasta ettikleri organizmaların sıvısına hem - aglutine edici bir madde verirler. Bunun sonunda da bu maddeye karşı hasta organizmalarda spesifik antikolar teşekkül eder. (**Benedict** ve **O'Brien**, 1958) Miyagawanella nev'ilerinin tetracycline, penicilline gibi muayyen antibiyotiklere ve hattâ Sulfonamidlere karşı hassas olduklarını söylemektedir. (**Haas**, 1961) Bu ve buna benzer gözlenimler Miyagawanella'ların kendilerine has bir metabolizmaya sahip olduklarını bildirmektedir.

Antijen Yapısı

Miyagawanella nevileri karışık bir antijen yapısına sahip olup bu konu etraflıca (**Jenkin**, **Ross** ve **Moulder**, 1961) tarafından araştırılmıştır. Çeşitli nev'ilerin tefriki teşhisine yardım edebilecek esaslı unsurlar tesbit edilmiştir. Antijenler kısmen Elementer cisimcikler içerisinde bulunurlar ve ısıya karşı olan hassasiyetlerine göre; ısıya dayanıklı ve ısıya dayanıksız antijen olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Isıya Dayanıklı Antijen

Bütün Miyagawanella nev'ileri Complement - fixasyon reaksiyonu ile mevcudiyeti isbat edilebilen ısıya dayanıklı antijen ihtiva ederler. Bunlarda türlere ve nev'ilere mahsus olmak üzere ayrılırlar.

1 — **Türlere Has Antijenler** : Bunlar Elementer cisimciklerden Natrium deoxycholat ile eritilip elde edilenlerdir. Bunlarda kendi aralarında 2 kısma bölünür. Birincisi Perjodat ile tahrip edildiği

halde diğeri bu maddeden müteessir olmaz. Türlerle has olan ve Perjodat'la tahrip edilebilen antijenler Elementer cisimciklerden Eter'le exstre edilebilirler. (**Bedson**, 1936); **Bedson** ve mesai arkadaşı, 1949; **Barwell**, 1952; **Sigel** ve **Pollikoff**, 1953).

2 — Cinse has antijen, Natrium deoxycholot ile eritemeyen ve Peryodat'la tahrip edilemeyen antijen olup Elementer cisimciklerin membranları içinde bulunur. Bu antijenler ilk defa **Jenkin** ve mesai arkadaşı (1961) tarafından kedilerin pneumonie ve Meningopneumonie viruslarında tesbit edilmiştir.

Isıya Dayanıklı Olmıyan Antijenler

Bu türlü antijenler nev'e mahsusturlar. Bunlar proteolitik fermentler ve phenol'le tahrip edilirler. Bunlar aşağıdaki tarzda sıralanabilirler.

1. Elementer cisimciklerin enfeksiyozitesini teşkil eden antijenlerdir. Bunlar virus partiküllerinin membranları içerisinde bulunurlar. Bu türlü antijenler; immun serumlar içerisinde bulunan spesifik antikorlar ve gerekse Elementer cisimciklerin teması ve bunların membranları tarafından absorbe edilebilirler. Bunların nev'e has oluşları **Jenkin** ve mesai arkadaşı (1961) tarafından kedi pneumonie - meningopneumonie viruslarında isbat edilmiştir. Bundan başka (**Hillemann**, 1945; **St. John** ve **Gordon**, 1947) spesifik immun serumla fare neutralisasyon test denemesinde aynı durumu isbatlamışlardır.

2. Antijen; türlere has antijenin tahribi veya uzaklaştırılmasıyla (**Barwell**, 1952; **Sigel** ve **Pollikoff**, 1953; **Ross** ve **Gogolak**, 1957) Elementer cisimciklerden veya immun serumlardan türlere mahsus antikorların absorpsiyonu suretiyle (**Bedson**, **Barwell**, **King** ve **Bishop**, 1949; **Pollikoff** ve **Sigel**, 1953) elde edilmiştir.

3. Toksik maddeler; Bunlar Elementer cisimciklerden ayırt edilemedikleri gibi onlar tarafından da ifraz edilmezler. Bu toksik maddeler gereken konsentrasyonda farelere enjekte edildiği takdirde, onları 2 - 24 saat zarfında öldürürler ve bunlar ancak homolog anti serumlarla neutralize edilirler. (**Rake** ve **Jones**, 1944; **Maire** ve **Meyer**, 1950).

Koyun Abort Virusunun Miyagawanella Türü İçerisindeki Yeri

Aşağıdaki cetvelde işaret edilen nev'iler ve suşlar Miyagawanella türü içerisine girerler. (**Philip**, 1957).

Nev'i — Suş	Hastalık
1. M. lymphogranulomatosis (Brumpt, 1938)	İnsanların inguinal lymphogranulomatozu.
2. M. psittaci (Lillie, 1930)	İnsanların ve papağan kuşlarının Psittakozu.
3. M. nrithosis (K. F. Meyer Eddie u. Yanamura, 1942; Rake, 1948)	İnsanların ve kuşların (papağan kuşu hariç) Ornithozu.
4. M. meningopneumonitis (Francis u. Magill, 1938)	İnsanların Enflenzaya benzeyen hastalığı.
5. M. pneumoniae (Eaton, Beck u. Pearson, 1941; Rake, 1948)	İnsanların akciğer yangısı.
6. M. louisiana (Olson u. Larson 1944, Rake, 1948)	İnsanların akciğer yangısı.
7. M. illini (Zichis u. Shaughnessy, 1945; Rake, 1948)	İnsanların akciğer yangısı.
8. M. bronchopneumoniae (Gönnert, 1941)	Fare Bronchopneumonisi.
9. M. felis (Baker, 1944, 1948)	Kedlerin gençlik hastalığına benzer bir salgını.
10. M. opossumi (Roca-Garcia, 1949)	Sinirsel hastalığı.
11. M. ovis (Stamp, McEwen, Waat u. Nisbeth, 1950)	Koyunların salgın şeklindeki sıkıtları
12. M. bovis (York u. Baker, 1951)	Danaların ishali.
13. M. pecoris (McNutt, 1940)	Sığırlarda Encephalomyelitisi.
14. Stamm ohne Artbezeichnung (Schoop u. Kauker, 1956)	Sığırların salgın halindeki sıkıtları.
15. Stamm ohne Artbezeichnung (Staub, 1959)	Keçilerin salgın halindeki sıkıtları.
16. Stamm ohne Artbezeichnung (Giroud, 1957)	İnsanlarda yavru atma.
17. Stamm ohne Artbezeichnung (McKercher, 1952)	Koyunların pneumonisi.
18. Stamm ohne Artbezeichnung (Mendlowski, Kraybill u. Segre, 1960)	Koyunların mafsallık yangıları.
19. Stamm ohne Artbezeichnung (Kawakami, Kaji, Sugimura, Omori u. Matumoto, 1958)	Koyunların atipik barsak enfeksiyonları.

Nev'i — Suş	Hastalık
20. Stamm ohne Artbezeichnung (Saito, 1954)	Keçilerin pnemonisi.
21. Stamm ohne Artbezeichnung Matumoto, Omori, Harada, Inaba, Morimoto, Ishitani u. Ishii, 1955)	Sığırların Bronchopneumonisi.
22. Stamm ohne Artbezeichnung (Surdan, Sarateanu, Sorodoc u. Fuhrer-Anagnoste, 1961)	Sığırların vulvovajenitleri.
23. Stamm ohne Artbezeichnung (Omori, Morimoto, Harada, Inaba, Ishii u. Matumoto, 1957)	Keçilerin atipik barsak enfeksiyonları.
24. Stamm ohne Artbezeichnung (Guénov, 1961)	Domuz yavrularının Pericarditisi.
25. Stam ohne Artbezeichnung (Storz, 1964)	Kobayların ateşli hastalıkları.

CETVEL : 1 Miyagawanella türünün nev'i ve suşlarını göstermektedir.
Tasnif (Philip, 1957) tarafından yapılmıştır.

Jenkin ve mesai arkadaşı Miyagawanella sınıfının nev'ilerinde ısıya dayanıklı olmıyan antijenlerden başka Complement - fixasyon reaksiyonu ile mevcudiyeti isbat edilen ısıya dayanıklı antijenlerin bulunduğunu gösteren ve nev'ilerin tefrikinde istifade edilebilecek çok kıymetli araştırmaları nazara alınmadan Miyagawanella'lar mustakil olarak tasnif edilmişlerdir.

Önceleri yeni bir nev'in tasnife girebilmesi için Miyagawanella'ların konakçıya has büyük bir özelliğe sahip olması şarttı. Bu husus şüphesiz isabetli değildir. Buna misal olarak konakçı spektrumu nazara alındığında M. psittaci ile M. ornithosis nev'ilerinin ayrılışları gösterilebilir. Bunu müteakip nev'ilerin tefrikinde toxin neutralisasyon deneyleri ve enfeksiyon neutralisasyon test'leri nazarı itibare alınmıştır. Bundan sonra türlerin tefriki teşhisinde toxin neutralisasyon ve enfeksiyon neutralisasyon test'leri kullanılmaya başlanmıştır. Tefriki teşhis metodu olarak toxin neutralisasyon test'i; bir türe ait suşların devamlı olarak ölçülebilen miktarda **toxin** meydana getirmesini şart koşar. Bu hususta çeşitli türlere ait bir çok suşları içine alan esaslı deneyler mevcut değildir. Aslında hiç toxini bulunmayan veya çok zayıf bir toxin çıkaran türler vardır. Meselâ bugüne kadar koyun abort virusunun bir toxini bulunduğu henüz isbat edilememiştir. Bu bakımdan tür-

lerin tefriki teşhisinde enfeksiyon neutralisasyon test'ine daha çok isbatlama kudreti düşmektedir. Genel olarak mütalâa edildiğinde bir numaralı cetvelde gösterilen Miyagawanella familyasının taksemi tabiattaki türlere uyup uymadığı şüpheli gözükmemektedir. Münferit nev'ilerin ve suşların antijen yapıları birbirleriyle genel olarak mukayeseleri yapılmamıştır. Bu bakımdan bir nev'in tasnifi diğer bir başkasının synonymi olması çok muhtemeldir. Koyun virüsü abort etkeni olan *M. ovis*'in Miyagawanella familyasının diğer üyeleriyle aşağıdaki ilişkileri bulunmaktadır.

1. Koyun Abort Virusunun Dokulara Olan Affinitesi

A. Dışı Genital Organlarına ve Yumurta Zarlarına olan Tropismus

Koyun abort virusu gebe koyunlarda fetusun plasentasında toplanır ve bunun sonucunda da embriyonun ölü olarak dışarı atılmasına sebep olabilecek patolojik lezyonlar meydana getirirler. Salgın halindeki sıkıtlar enfeksiyonun klinik semptomlarıdır. Benzeri tropismus başka Miyagawanella nev'ilerinde de müşahade edilir. *M. ornithosis*, **Krüger - Hansen** ve **Wachendörfer** (1962) tarafından iki gebe koyuna intratracheal ve subkutan enjekte edilmiştir. Koyunun bir tanesi enfeksiyonu takip eden 7. günde normal olarak doğurmasına mukabil diğeri 11. günde sıkıt yapmıştır. Virus her iki koyunun kotiladonlarından izole edilmiştir.

Pierce, Moore, Carroll ve **Bridges** (1963) virulent bir ornithose suşu ile 7 adet gebe koyunu enfekte etmişler, enfeksiyon bütün koyunlarda yavru atımı ile sonuçlanmış ve tahribatını en fazla embriyo zarlarında bilhassa plasentada yapmıştır. Virus 6 koyunun uterusundan ve 2 ceninin organlarından tekrar izole edilmiştir.

Studdert ve **Kennedy** (1964) tarafından sığırlarda salgın halinde yavru atımına sebebiyet veren bir Miyagawanella suşu gebe koyunlara enjekte edilmiş ve hayvanlar sıkıt yapmışlardır. Bu kısımda **Giroud** ve **Jadin** (1955) nin mesailerinden bahsetmek icabetmektedir. Araştırmacılar bu mesailerinde Kongo'da bir Miyagawanella nev'i izole etmeye muvaffak olmuşlar ve bu suşun koyun, keçi ve sığırdaki akciğer yangısına ve sıkıtlara, insanlarda encephalitis, pneumonie, Hepatitis ve Nephritis gibi yan etkileri doğuran exantematöz ateş yükselmesi yaptığını bildirmektedirler. **Bannister** ve mesai arkadaşı (1962) Kanada'da çıkan ağır bir sığır Encephalomyelitis'inde (*M. pecoris*) hastalığın çıktığı sürüde enfeksiyona ya-

kalanan danaların 24% nün öldüğü ve aynı yerde bulunan bir koyunun sıkıt yaptığını bildirmişlerdir. **Dungworth** (1963) : Koyunlarda salgın halinde seyreden bir pneumonie vak'asında izole etmiş olduğu bir Miyagawanella suşu ile gebe koyunları enfekte ettiğini fakat bununla Miyagawanella oviş'in embriyo zarlarında görülebilen tipik makroskopik lezyonların teşekkül etmediğini buna mukabil mikroskopikman hafif bir vaskulitis ve lymphozytäre infiltrasyonun tesbit edildiğini, bu durumun izole edilen virusun embriyo zarlarına karşı çok az bir affiniteye sahip olduğunu gösterdiğini, şayet koyunlarda yavru atımına sebep olabilecek diğer başka Miyagawanella nev'ileri mevcutsa, koyun abort virusunun da diğer hayvan nev'ilerinde sıkıt yapabileceğini yazmaktadır.

Stamp ve mesai arkadaşı daha 1950 yılında gebeliğin 6. ayında bulunan bir ineği intravenöz olarak M. ovis ile enfekte edildiğini ve ineğin bu tarihten 10 hafta sonra yavrusunu attığını ve sondaki makroskopik lezyonların Brucelloz'dakine çok benzer bir şekilde olduğunu bildirmişlerdir.

Boulanger ve Bannister (1959) koyun abort virusunu bir ineğin meme kanalına enjekte etmişler, inek çok ağır bir Mastitise yakalanarak enjeksiyondan 75 gün sonra sıkıt yapmıştır. **Beer** (1961) koyun abort virusu ile bulaşmış bir koyun sürüsünde tabii olarak çıkan bir salgında koyunlarla temasda olan keçilerin de yavrularını attıklarını bildirmiştir. **Storz** (1961) gebe kobayları M. psittaci ile deri altı yolla enfekte etmiş ve bunlardan bir kısmı yavrularını atmıştır. Virus atık ceninlerde ve yaşıyan genç yavru kobaylarda tesbit edilmiştir.

Parker ve Younger (1963) M. ovis, M. bovis, M. felis ve M. pecoris suşlarıyla gebe kobayları gebelik sürelerinin yarısında intracerebral olarak enfekte etmişler ve suşlar fetus'ların kotiladonlarına karşı bir affiniteye sahip olduklarını göstermişlerdir.

Bütün Miyagawanella'lar tavuk embriyosu yumurta sarısı zarında üretilebilirler. Ördek ornithozunun yumurta ile gelecek nesillere nakledilmesi bu suretle isbatlanmıştır. (**Illner**, 1962; **Lehnert**, 1962; **Rüffle**, 1962).

Sığırlarda ve keçilerde salgın halinde sıkıt yapan Miyagawanella'larda görüldüğü gibi, M. ovis hakikaten yumurta zarlarında ve dışı genital organlarına karşı özel bir tropismus göstermektedir. Bu enfeksiyonlarda, etkenin aynı olduğu düşünülebilir, fakat

bu tropismus bir çok Miyagawanella nev'ilerinde az veya çok vardır. M. Ovis yalnız koyunlarda değil diğer hayvan nev'ilerinde de sıkıt yapabilir. Bu nev'in koyuna has bir spesifitesi yoktur.

B. Solunum Organlarına Olan Tropismus

Stamp, McEwen, Watt ve Nisbeth (1950) : Yaptıkları deneylerde koyun abort virusunun koyun solunum organlarına karşı hiç bir tropismusu olmadığını tesbite muvaffak olmuşlardır. Buna mukabil **Dungworth ve Cordy (1962)** Stamp tarafından 1950 yılında izole edilen M. ovis suşu ve sağlam kuzuların gaitalarından izole edilmiş olan Miyagawanella suşlarıyla yaptıkları sun'i enfeksiyonlarda bunların kuzularda akciğer iltihabları meydana getirdiklerini tesbit etmişlerdir. Fakat bu etkenler vasıtasıyla teşekkül eden pneumoniler, salgın halinde seyreden koyun pneumonie vak'alarında izole edilen Miyagawanella suşlarının sebep oldukları akciğer iltihablarından henüz tefrik edilememektedir.

Charton, Faye, Parodi, Lecoanet ve Layec (1964) Koyun plasentasından izole etmiş oldukları M. ovis suşu ile kuzularda Aerosol enfeksiyonu aracılığı ile akciğerlerin uç kısımlarıyla kalp lobunda pneumonie meydana getirmeye muvaffak olmuşlardır. **Romváry (1962)** kuzuların pneumonie virusu ile koyun abort virusunun identik olduğunu tahmin etmektedir. Bu konuda enteresan olan hususda **Pan ve Cordy (1962)** tarafından koyun pneumonie virusunun domuzlara intratrechell olarak enjeksiyonu sonucunda bu hayvanlarda akut bir pneumoninin teşekkül edişi kaydedilebilir. Bununla birlikte virulent bir M. ornithosis suşu ile enfekte edilen bir koyunun pneumonieye yakalandığı zikredilebilir. (**Pierce, Moore, Carroll ve Bridges, 1963**).

M. psittaci, M. ornithosis, M. pneumonie, M. lousiana, M. illini, M. bronchopneumonie ve diğerlerinde olduğu gibi bir çok Miyagawanella nev'ilerinde ve suşlarında solunum organlarına karşı bir tropismus vardır. Hattâ beyaz farelere virusun intranasal instilasyonu ile M. ovis'in dahi sınırlı bir derecede bu organlara karşı bir tropismusa sahip olduğu anlaşılmıştır. Mamafih bu durum koyunlardaki tabii salgın vak'alarında çok az derecede olduğundan hayvanlarda hiç bir klinik semptom müşahade edilmediği gibi iktisadi kayıtlara da yol açmaz.

C. Sindirim Organlarına Olan Tropismus

Sığırların, koyunların ve keçilerin gaitalarından izole edilen ve hayvanlarda hiç bir klinik semptom meydana getirmeyen çok sayıda Miyagawanella suşları vardır. (Omori ve mesai arkadaşı, 1957; Kawakami ve mesai arkadaşı, 1958; McKercher ve Wada, 1959; Dungworth ve Cordy, 1962; Ronwary, 1962; Wilson, 1962 ve diğerleri) ile Wilson ve Dungworth (1963) klinikman sağlam olan bir koyunun gaitasından Miyagawanella suşları izole etmişler ve bu suşlardan bir tanesini gebe koyunlara, enjekte etmişler fakat suş hayvanlarda herhangi bir hastalık yapmamıştır. İmmun serumlarla yapılan çapraz neutralizasyon test'iyle bu suş M. ovis'den başka bir suş olduğu anlaşılmıştır. Bu bakımdan araştırmacılar koyunların gaitalarından izole edilebilen Miyagawanella suşlarının enzootik virüsü abortun etkeni olmadığı kanısına varmışlardır. Mevcut literatürlere göre M. ovis sağlam veya enfekte koyunların gaitalarından henüz izole edilememiştir. Mamafih hastalıkla bulaşık sürülerde bu hususda yapılmış araştırmalar henüz noksandır.

D. Merkezi Sinir Sistemine Olan Tropismus

Tabii salgın vak'alarında her şeyden önce sığırların Encephalomyelitis'inin etkeni olan M. pecoris'de tam bir tropismus vardır. M. ovis bu tropismus göstermez. Koyun abort virüsü ile enfekte edilen koyunlar hiç bir merkezi sinir bozukluğu arzı göstermezler. Fakat deneysel olarak etkenin maymunlarda ve farelerde Arachnoidal boşluğa inoküle edilmesiyle virüsün bilhassa maymunların Arachnoidal boşluğunda çoğaldığı görülür. (Roger ve Roger 1958).

2. Koyun Abort Virusunun Antijen Yapısı

Koyun abort virusunun antijen yapısı henüz tam olarak belirtilememiştir. Şimdiye kadar koyun abort virusunun ısıya dayanıksız antijenlerinden familyaya has olanları tanınmaktadır. Koyun kan serumlarının rutin muayenelerinde Complement-fixasyon reaksiyonu ile spesifik antikorlar aramada kullanılan antijenlerde familyaya has olan özellikler mevcuttur. Koyun abort virusunun ısıya dayanıklı ve türe has bir antijene sahip olup olmadığına dair denemeler yapılmamıştır. Adı geçen virüsün yalnız bugüne kadar sıkıt ajanının enfeksiyözitesini sağlayan ısıya dayanıksız olan antijeni elde edilebilmiştir.

Virusun; Complement - fixasyon reaksiyonu ile isbat edilebilen ve nev'e has ısıya dayanıksız bir antijeninin bulunup bulunmadığını ve virusun Elementer cisimciklerinin toksik bir komponent'i haiz olup olmadıklarını gösteren detaylı denemeler noksan bulunmaktadır. Yukarıdaki hususlar gözönüne alınarak Miyagawanella familyasının diğer nev'i ve suşlarında gözüktüğü gibi M. ovis'in de enfeksiyon yapıcı bir antijene sahip olup olmadığı sorusu akla gelebilir. Çünkü bu antijen, enfekte edilmiş bir hayvanda bağışıklığı teşekkülünde büyük bir rol oynamaktadır. Bu antijenlerin isbatlanması çapraz immunizasyon veya virus neutralizasyon test'leriyle mümkündür. **Mitscherlich** (1963) koyun abort virusu aşısıyla aşılanmış bulunan farelerin; koyun sıkıt virusu ile aerogen ve ornithose virusu ile intrrabortinal yolla yapılan enfeksiyona karşı korunduklarını isbatlamıştır. Bundan koyun abort virusunun ornithose de olduğu gibi kısmen enfeksiyon yapıcı bir antijene sahip olduğu sonucu çıkarılabilir.

Hillemann (1945), **St John** ve **Gordon** (1947) ayrıca **Meyer** ve **Eddie** (1951) gibi araştırmacıların denemeleri ornithose ve Meningopneumonie viruslarının enfeksiyon yapıcı aynı antijene sahip olduklarını göstermiştir. Benzer ilişkiler ornithose virusu ile psittakose virusu arasında da mevcuttur. (Wenner 1958).

Özet olarak koyun abort virusunun Miyagawanella familyası içindeki yerinin hiç bir şekilde belirtilemediği söylenebilir. Virusun yumurta zararına, koyunda ve diğer hayvanlarda dışı genital organlarına karşı olan mutlak affinitesi dolayısıyla; bunun şayet Miyagawanella suşlarıyla identik değilse, sığırlarda ve keçilerde salgın halinde sıkıtlar yapan ajanla yakın bir akraba bir virus olduğu tahmin edilebilir.

Hakikat M. ovis'in, M. ornithosis'de olduğu gibi kısmen enfeksiyon yapıcı bir antijene sahip olduğu ve ayrıca M. ornithosis'e yakın akraba olan M. psittaci ve M. meningopneumoniae ile yakın ilişkisi bulunduğudır. Bu ilişkiler aşıların istihsalinde büyük önem kazanmaktadır.

Koyun Abort Virusu

Miyagawanella ovis'in meydana getirdiği koyunlardaki virusu abort ilk defa İskoçya'da **Stamp** ve mesai arkadaşları tarafından tespit edilmiş olup o tarihten bu yana çok sayıda başka memleketlerde de hastalık müşahade olunmuştur. Sardunya'da (**Spanedda**

ve **Medda**, 1951), Fransa'da (**Giroud** ve mesai arkadaşı, 1952), Almanya'da (**Mitscherlich**, 1954), Türkiye'de (**Hakioğlu** ve **Ataman**, 1956), U.S.A. da (**Young** ve mesai arkadaşı, 1958), Macaristan'da (**Romvary**, 1958), Bulgaristan'da (**Ognianof** ve mesai arkadaşı, 1960), Romanya'da (**Popovici**, 1962) ve İsrail'de (**Tamarin** ile **Landau**, 1963).

Epidemiyoloji

Koyunlar çok kolay olarak enfekte materyellerin subkutan veya intravenöz enjeksiyonu ile ve hattâ peros yolla verilmesiyle hastalığa yakalanırlar. Buna mukabil enfeksiyöz materyellerin göz konjunktivasına veya preputiumun mukozasına damlatılmasıyla hastalık husule getirilememiştir. (**Stamp**, **McEwen**, **Watt** ve **Nisbeth**, 1950).

Enfeksiyon; tabiatında her şeyden önce yavrusunu atmış hayvanların sonlarının ve bunun gibi enfeksiyöz materyalle, meselâ embriyo sıvıları, hastalıklı ana koyunların vajen akıntıları ile birleşmiş yem, su ve yataklık ot ve samanların peros yolla alınmasıyla meydana gelmektedir. Subkutan olarak enfekte edilen 16 gebe koyun enjeksiyondan 40-65 gün sonra sıkıt yapmışlardır. (**McEwen**, **Stamp** ve **Littlejohn**, 1951).

Fakat tabii şartlarda durum böyle olmayıp enfeksiyonun başlangıcında sıkıt olaylarının başlamasına kadar bir hayli uzun zamanın geçmesi icabetmektedir. Kuzulama mevsiminin başlangıcında hastaliksız bir sürüden alınıp bulaşık olan ve içindeki gebe koyunların yavrularını attıkları bir sürüye katılan sağlam gebe koyunların o kuzulama mevsiminde sıkıt yapmadıkları tesbit edilmiştir. Bunun aksine kuzulama mevsiminin başlangıcında bulaşık bir sürüden alınıp, o zamana kadar hastalıktan tamamen salim olan bir sürünün içine katılan koyunların salim sürüdeki hayvanlarda ilgili kuzulama mevsiminde yavru atımına sebebiyet vermedikleri müşahade edilmiştir. Bundan dolayı koyunlar tarafından alınan virusun uzun bir süre organizmada tutulduğu ve gelecek gebelik periyodunda sıkıtlar yaptığı hususu kabul edilebilir. (**McEwen**, **Littlejohn** ve **Foggie**, 1951).

McEwen, **Stamp** ve **Littlejohn** (1951) gibi araştırmacılara göre şayet koyunlar tohumlanmadan önce koyun abort virüsü ile enfekte edilecek olurlarsa yavrularını atabilirler. Hattâ bunlara göre kuzular dahi enfeksiyon için mutlak olarak müstaidtirler.

Mitscherlich (1955) çok zayıf doğan ve yavruya ait zarda ileri derecede patolojik lezyonlarla bunlardan yapılan preparatlarda mikroskopikman bol miktarda virus tesbit edilmiş olan bir kuzunun kanında doğumdan 65 gün sonra kültür ve fare denemeleriyle tekrar virusu tesbit etmeye muvaffak olmuştur.

McEwen, Littlejohn ve Foggie (1951) kuzuları doğumdan 14 gün sonra virulent kültürlerle intravenöz olarak enfekte ettiklerini ve bu tarihten 2-3 ay sonra virusu tekrar hayvanların dalaklarında ve lenf yumrularında tesbit etmeye muvaffak olduklarını, hastalıklı bir sürüden alınan ve 8 aylıkken tohumlanmış olan koyunların bulaşık olmıyan bir mer'ada yetiştirildiklerini ve bu koyunların 77% sinin yavrularını attıklarını bildirerek muhtemelén bu hayvanların virusu ya intrauterin yolla veya doğumu müteakip daha küçük yaşta aldıklarını ve bunlardan 27% sinin embriyo zarlarında koyun abort virusunun varlığı tesbit edilmiştir. Bir sürüdeki salgının idamesi devamlı olarak yalnız yetişmekte olan yeni enfekte kuzu nesilleriyle olmamaktadır. Koyuncuların ifadesine göre salgın, sürüye sonradan satın alınan gebe olmıyan koyunlar vasıtasıyla de çıkmaktadır. (**Stamp, McEwen, Watt ve Nisbeth**, 1950). Salgının epidemiyolojisinde koçların ne gibi bir rol oynadığı henüz izah edilememiştir.

Ognianov ve mesai arkadaşı (1962) ve **Popovici** (1962) nin araştırmalarına göre enfekte koçlar ana koyunları bulaştırabilmektedirler. Virusun dış muhitlerde dayanıklılığı sınırlıdır. (**Mitscherlich** (1955) Enfekte yumurta sarısı zarları buyyonla steril bir suspansiyon haline getirilip petri kutularında ince bir tabaka halinde 23°C de kurutulduğunu ve virusun hayatiyetini ancak 1-7 gün kadar muhafaza edebildiğini isbatlamıştır. **Diehl** (1961) virus bir cam veya bir çengel üzerinde kurutulduğu takdirde 15 ilâ 20 gün gibi uzun bir süre aktivitesini muhafaza ettiğini, steril idrarda ise 11 gün kadar canlı kaldığını tesbit etmiştir. Yine **Diehl** (1961) e göre sıkıt yapmış koyunların embriyo zarlarında virus çok çabuk kaybolmaktadır.

Mitscherlich (1955) sıkıttan bir ilâ iki gün sonra muayene için gelen 24 4adet sondan 15 inde (63%), sıkıttan 3 ilâ 4 gün sonra gönderilen marazi maddelerin yalnız 2 sinden virus izole etmeye muvaffak olmuştur.

McEwen, Stamp ve Littlejohn (1951) nun denemelerine göre üzerinde 5-6 ay önce enfekte koyunların sıkıt yapmış olduğu mer'-

alarda sağlam koyunların hastalığa yakalanmadıkları, Şimdiye kadar olan mŐzahadelerden koyun abort virusu enfeksiyonu sonucunda sıkıt yapmış olan koyunların barındığı bir ahırda son yavru atma olayından 5 hafta sonra hiÇ bir dezenfeksiyon tedbirine baŐvurulmadan virusun enfeksiyozitesini tamamen kaybettiği sonucu çıkarılabilir. (Diehl, 1961).

Patojenite

Koyun abort virusu gebe koyunlarda embriyo zarlarında toplanır. Virus bilhassa kotiladonlar civarında çoğalır ve paratolojik lezyonlar meydana getirir. Bu lezyonlar embriyonun aradan gıda teminini önlerler ve sıkıta sebep olurlar. Afettede kotiladonları kenarında sığır Brucelloz'undakine benzer Şekilde ekseriya nekrotik odaklar görülür. Bunlar sarımsı renkleriyle kırmızı kahverengi renkteki sağlam kotiladon kısımlarından gayet bariz olarak ayırt edilirler. Kotiladonlar arasında, chorion - kotiladonlardan baŐlıyan ve ekseriya gri kahverengi renkte kuru tahminen 2 mm. kalınlıkta çok ince çatlakları havi deri tabiatında bir st yüzeye sahip olan ve choriona sıkıca yapıŐıp iltihab odakları bulunur. Ekseriya sonlar açık kahverenginden kirli kırmızı renge kadar deđiŐen lapamsı ve az bir mukozik sekretle kaplıdırlar. Kotiladonların, chorionun afettede kısımlarında veya lapamsı sekretten yapılan sürtme preparatlarda bol miktarda koyun abort virusunun Elementer cisimcikleri görülür. Buna mukabil anaya ait genital organlardaki tahribat ve nekrozlar çok azdır. Ekseriya embriyo zarlarında teşekkül eden nekrotik odaklar, kan dolaŐımında aksaklıklar meydana getirirler ve bunun sonucunda da embriyo zarları ve sonda kalın safra kıvamında demler zuhur edebilir. Aynı Şekilde sonda olduğu gibi atık ceninlerin katılğan dokusunda ve koltuk altlarında demler, karın ve göğüs boŐluklarında kanlı seröz eksudatlar teşekkül edebilir. Ceninlerde bunlardan başka patolojik - anatomik deđiŐimler göze çarpmaz. Histolojikman; **Ogniaovs** ve mesai arkadaşı (1962) na göre atık ceninler ile enfekte kuzuların karaciğerlerinde odak Şekilde intre ve interlobuler lymphoid hücreli ve plazma sellüler infiltrasyon ve aynı Şekilde epitel hücrelerinin diffuz bir tarzda çoğaldıkları tesbit edilebilmektedir. Organda pek ender nekrotik odaklar bulunmaktadır. Yazarlar; beyinde bilhassa beynin beyaz kısmında irinli olmayan lymphozytare Encephalitis tesbit etmişlerdir. Sıkıtlar ekseriya gebeliğin son 2 ilâ 3 nc aylarında vuku bulmaktadır. Sıkıttan önce ana koyunların kuyrukları kirlenir ve

kondüsyonları düşer. Sıkıttan kısa bir müddet önce içinde Elementer cisimciklerin bulunduğu vajen akıntısının aşikâr bir şekilde çoğaldığı müşahade edilir. Atık ceninler çok önder olarak mumu fiye olurlar. Arada sırada hayatiyeti çok zayıf kuzular doğabilir. Sıkıttan sonra vajen akıntısı mevcut son'un durumuna göre devam eder. Şayet son çok çabuk düşerse vajen akıntısı normal bir doğumdakinden daha çok değildir. Fakat koyunda 2 ilâ 3 gün devam eden bir Retentiosekunderyum mevcutsa akıntıda bir kaç gün daha devam eder. Fakat sıkıttan 48 saat sonra akıntı içindeki virüsü Elementer cisimciklerin tesbiti hemen hemen imkânsızdır. Koyunlar uzun bir süre portör olarak kalır. Bu devre içinde sütle ve idrarla virus çıkarabilirler. Bir koyunun; sıkıttan 136 gün sonra kânında, 134 gün sonra sütünde ve 67 gün sonra idrarında virus tesbit edilebilmiştir. Hatta virus sıkıttan 179 gün sonra kesilen ve kesildiği anda gebe olduğu anlaşılan bir koyunun uterusundan izole edilmiştir. (**Mitscherlich**, 1955).

Koyunların abort virusu ile bu virusa çok yakın akraba olan psittakose virusu tarafından insanlarda meydana getirilen papağan hastalığı arasında bir ilgi olduğu gözükmemektedir. **Meyer** ve **Eddie** (1951) adındaki araştırmacılar ağır bir psittakose enfeksiyonu geçiren bir hastanın 10 sene sonra dahi virusu vücudunda taşıdığını ve etrafa yaydığını bildirmektedirler. Bu durum koyun virusu abortunda da düşünülebilir. Çünkü sıkıt yapan bir koyunda özel bir immünite teşekkül etmekte ve o koyun 2. bir defa daha yavru atmamaktadır.

Bazı koyun yetiştiricileri sıkıt yapan koyunların tamamen normal hale dönebilmeleri için 8 hafta kadar bir zamana ihtiyaçları bulunduğu fikrindedirler. Diğer bazıları ise sıkıttan sonra koyunların genel durumlarında önemli bir değişikliğin bulunmadığını söylemektedirler. Şayet bir sürüde salgın ilk defa çıkacak olursa ana koyunların 25 - 64% ü yavrularını atabilirler. Şayet hastalık sürüde kronik bir hale geçerse yerleşirse seneden seneye sıkıt adetleri azalır zira bir kere yavru atan hayvan ikinci bir defa daha sıkıt yapmamaktadır. Fakat bu kaidenin istisnaları vardır. Çok eskidenberi hastalıkla bulaşmış sürülerde kuzulama mevsiminde koyunların tahminen 5% i sıkıt yapabilir. Yavru atanlar ekseriya ilk veya ikinci kuzusuna gebe olan koyunlardır. Sıkıt yapan koyunlar arasındaki mortalitet ender olarak 2 - 3% ü geçmez. Bu da sekonder enfeksiyonlardan ileri gelmektedir. Kaideten ölüm vak'aları olmaz.

Teşhis

Virüsü koyun abortunda sonra teşekkül eden patolojik - anatomik lezyonlar o kadar karakteristik bir şekilde tavsif edilmiştir ki bir çok vak'alarda son'larda yapılacak kaba bir muayene ile muhtemel teşhis konabilir. Fakat en emin teşhis direk veya indirek yolla etkenin tesbitiyle yapılabilir. Endirek teşhis, salgın halinde seyreden kuzu atma vak'alarında uygun muayene metodlarıyla diğer sıkıt etkenlerinin bulunmadığına karar verilmesiyle olur. Sıkıt materyali üzerinde direk virus isbatı ancak mikroskopik, kültürel ve fareler ve hamsterlerde yapılacak hayvan deneyleriyle mümkündür. Bu üç muayene metodundan mikroskopik teşhis diğer usullerden daha emin ve üstündür. Sebepde virusun dış muhitlerde dayanıklılığının çok az oluşundadır. Mikroskopik preparatlar en iyi olarak modifiye Ziehl - Neelsen boyama tekniğiyle boyanırlar. (**Stamp, McEwen, Watt ve Nisbeth, 1950**).

Etkenin indirek yolla isbatı kan nümunelerinin Complement - fixasyon metodu ile muayeneye tâbi tutulmaları ile yapılır. Bu test için lüzumlu olan antijen tavuk embriyolarının enfekte yumurta sarısı zarlarından çeşitli metodlara göre elde edilebilir. (**Stamp, Watt ve Cockburn, 1952**). **Mitscherlich, 1955, Boots ve Rott, 1958, Roots ve Schmittiel, 1961, Beer, 1964**).

Literatürlere göre reaksiyonların değerlendirilmesi birbirine uygun değildir. Muhtelif araştırmacılar aşağıdaki cetvelde gösterilen titrelerde reaksiyonu müsbet olarak değerlendirmektedirler.

1 : 8 ve yüksek titreler	Mitscherlich (1955), Parker ve Younger, (1962), Feja, (1964),
1 : 10 ve yüksek hadlerde	Beer (1961),
1 : 16 ve yüksek hadlerde	Foggie (1954),
1 : 32 ve yüksek hadlerde	Stamp, Watt ve Cockburn (1952), Younger ve Parker (1961),

Bu duruma göre reaksiyonlarda 1 : 8 in şüpheli ve 1 : 16 nın müsbet olarak değerlendirilmesi daha uygun bulunmaktadır.

Enfekte koyunlar etrafa en fazla virus saçtıkları ve sağlam koyunları bulaştırdıkları devre olan sıkıttan önce ve sıkıtı takip eden 10 gün içinde ekseriya menfi reaksiyon vermektedirler. (**Foggie, 1954; Mitscherlich, 1955**).

Kaideten en yüksek titreler yavru atmadan sonraki ilk haftalarda, aylarda müşahade edilir. Sıkıttan 3 ilâ 8 ay sonra reaksiyon titresi yeniden menfi bölgeye düşmüş olur. (Romwary, 1958, Sefner, 1960, Ognianov, 1963).

Enfekte ana koyunların kuzuları; şayet doğumdan sonraki ilk saatlerde analarından kollostrum sütlerini almışlarsa kanlarında yüksek bir antikor titresi taşırlar. Mamafih bu antikor titresi 8 ilâ 12 hafta içerisinde tekrar kaybolmaktadır. (Foggie, 1964; Beer, 1961). Bundan dolayı Complement - fixasyon metodu bir sürüdeki salgının tesbitinde çok faydalı bir test'tir. Mamafih bu test yardımcı ile enfekte hayvanları sıkıttan önce ve sıkıttan kısa bir zaman sonra emin olarak tesbit etmek mümkün olmamaktadır. Bundan ötürü bulaşık bir sürüdeki sağlam hayvanları enfekte olanlardan ayırt etmek için bu test kullanılamaz. (Mitscherlich, 1955).

Koyunların virüsü abort hastalığının teşhisinde allerjik muayene metodlarından hiç bir netice alınmamıştır. (Mitscherlich, 1955; Beer, 1958, 1961).

Salgınla Mücadele

Müssemeier (1957)'e göre aşağıda sıralanan özelliklere sahip hayvan salgınlarıyla genel vasıtalarla mücadele yapılmalıdır.

1. Halk ekonomisinde büyük bir önemi haiz olan,
2. Bir ve üç numaralarda yazılı şartları tam veya hiç haiz olmayan fakat insan sağlığını ciddi şekilde tehdit eden,
3. Hayvan sahipleri veya bakıcılarının kendi imkân ve tedbirleriyle enfeksiyonun zararlarından korunmaya güçleri yetmiyorsa,
4. Koruma ve mücadele tedbirlerinin icrası esnasında meydana çıkacak güçlüklerle, uygun hallerde tanzim edilen tedbirlerin halk ekonomisinde zararlar verdiği salgınlarda genel vasıtalarla mücadele yapılmasını tavsiye etmektedir.

Burada her şeyden önce yukarıda belirtilen talepler karşısında koyunların virüsü abortu hastalığının bir plân dahilinde mücadelesinin yapılıp yapılmaması hususunda bir karara varılması icabetmektedir.

1 : Koyunların virüsü abortu bir çok memleketlerde çok yaygın bir haldedir. Littlejohn (1950)'a göre Güney İskoçya'da muayene

edilen 102 koyun sürüsünden 75.5 % u enfekte çıkmıştır. U.S.A. da **Younger** ve **Parker** (1961) 93 sürünün kan nünunelerinin muayenesinde 42% sinde müsbet ve 9% da da şüpheli reaktör tesbit etmişlerdir. **Beer** (1961) Saksonya Eyaletinde kan muayenesine tâbi tutulan 38 sürüden 68% inde, **Feja** (1964) Güney Almanya'da yapmış olduğu serolojik bir araştırmada 40 sürüden 27.5% inde müsbet ve 9% unda şüpheli reaktör elde edildiğini, **Ognianov** ve mesai arkadaşı (1962) hastalığın Romanya'nın 17 ayrı bölgesinde barındırılan 26 sürüde tesbit olunduğunu bildirmişlerdir.

Yukarıdaki vesikaların şüphesiz ki bir çok boşlukları olmakla beraber bunlardan salgının hüküm sürdüğü bir memlekette çok geniş sahaların yayılabilecek bir karakter arzemesi yönünden çok önemlidir. Salgının seyri esnasında zuhur eden yavru atma hastalığı bir sürünün rantabl olmasını tehlikeye sokar. Bu bakımdan hastalığın halk ekonomisinde önemli bir yeri olduğu kabul edilebilir.

2 : Bu güne kadar elde edinilen tecrübeler koyun abort virusunun insan sağlığını tehdit etmediğini göstermiştir. Literatürlerde yalnız **Barwell** (1955) tarafından bir vak'ada virusun bir insanda enfeksiyona sebebiyet verdiğini ve hastalığın klinikman atipik pneumonie semptomları altında seyrettiği bildirilmiştir.

3 : Salgınlarm bir plân dahilinde mücadelesinden elde edinilen tecrübeler salgına veya salgının zararlarına karşı hayvan besleyicilerinin kendi imkân ve tedbirleriyle korunamayacaklarını göstermiştir.

Mitscherlich (1965)'e göre yukarıdaki husus yerine getirilmiş olarak kabul edilebilir. Çünkü koyun satın alıcılarının hayvanların bulaşık bir sürüden gelmediklerine dair hali hazırda hiç bir garantileri bulunmamaktadır. Kaideten ticarete bulunan koyunlar virus abort yönünden muayeneye tâbi tutulmamaktadırlar. Şayet alıcının talebi üzerine böyle bir muayene yapılacak olursa münferit hayvanlardan elde edilecek menfi reaksiyonlar o hayvanların menşe aldığı sürü muayeneye tâbi tutulmadığı için hiç bir değer taşımaz. Hali hazırda virusi abortun yayılmasını önlemek için gerek ticarete ve gerekse hayvan nakliyatında hiç bir mania bulunmamaktadır.

Atiyel plânlı bir şekilde tertip edilen mücadele tedbirlerinin zarar ve masrafları ölçülü bir şekilde olması gerekmektedir.

Tanzim edilen mücadele tedbirleri iki gayeye hizmet etmelidir.

1 — Hiç hastalık çıkmamış salim bir sürüyü yeni bir salgından koruma,

2 — Salgının bulaşık olan bir sürüden eradike edilmesi.

Her hâli kârda bu tedbirlerin alınmasında ilk şart; salgının tam bir kat'iyetle teşhis edilmesi şartına bağlıdır.

Burada sıkıt materyalinin mikroskopik ve kültürel muayenesinden sarfı nazar edilerek Complement - fixasyon test'iyle kan muayeneleri yapılarak teşhis koymak imkânı vardır. Enfekte hayvanların menfi reaksiyon verebilecekleri gözönüne alınırsa münferit hayvanların kan muayenesiyle salgından salim olduklarına dair hüküm verilmesinin çok şartlı bir değeri vardır. Şayet kan muayeneleri kuzulama mevsiminin bitiminden 2 ilâ 3 ay sonra yapılacak olursa bu test'in sürü teşhisinde çok büyük bir önemi vardır. Bu gibi durumlarda sürünün bulaşmasında rolü olan ve taze bir enfeksiyonun mevcut olduğu şüphesini taşıyan koyunların muayeneden geçirilmesi ekseriya salgının tesbitine kâfi gelmektedir. Bunlar bir önceki kuzulama mevsiminde ilk yavrusunu doğuran veya sıkıt yapan koyunlardır.

Hiç hastalığa yakalanmamış bir sürünün yeni bir salgından korunması: Bir bölgenin sürüleri her kuzulama mevsiminden sonra serolojik muayeneye tâbi tutulmak suretiyle temin edilebilir. Bulaşık sürülerin sahiplerine; sürülerini salim olanlardan uzak tutmaları ve satılık koyunlarını yalnız ve yalnız kasaplık olarak kesime vermeleri hususunda aydınlatıcı bilgi vermek icabeder.

Salim sürü sahiplerine sürülerine ancak muntazam olarak kan muayenesi yaptırılan ve salim çıkan sürülerden koyun satın alıp katmalarını tavsiye etmelidir. Şayet keçiler koyunlarla birlikte barındırılıyorsa onlar için de aynı tedbirler uygulanmalıdır.

Salgının Eradikesi ; En iyi çare hastalıkla bulaşık bir sürüdeki bütün hayvanların kasaplık olarak kesilmesiyle temin edilebilir. Fakat bu usul ekonomik bakımdan hiç de kabili tatbik değildir. Bu gün bulaşık bir sürüdeki enfekte hayvanların hepsini meydana çıkarabilecek mükemmel bir muayene metodu bulunmadığından, hastalıklı hayvanların bertaraf edilmesiyle sürüyü hastalıktan kurtarmak imkânsızdır. Bu güne kadar mevcut araştırmalarda hastalıkla bulaşık sürülerin kimyevi tedavi metodlarıyla salgından kurtarmak mümkün olamamıştır. (**Mitscherlich** ve **Liess**, 1957; **Roger**

ve Roger, 1959, Behrens ve Horn, 1962; Meinershagen, Frank ve Scrivner, 1962).

Burada plânlı bir şekilde aşılama metodunun tatbikiyle bulaşık bir sürünün hastalıktan temizlenmesinin mümkün olup olmadığı sorusu akla gelmektedir. Ayrıca kullanılacak aşıda aşağıda sıralanan vasıfların bulunması gerekmektedir.

1. Aşı koyunlar için zararsız olmalı,
2. Aşı iyi bir bağışıklık verme etkisine sahip olmalı,
3. Aşı; aşılanan hayvanlarda Complement - fixasyonla yapılacak kan muayenelerinde reaksiyonun değerlendirilmesini etkileyecek miktarda kalıcı karakterdeki Complementi fixe eden antikorların teşekkülüne sebebiyet vermemelidir.
4. Aşı ucuza mal edilebilmelidir.

Şayet bu vasıfları haiz olan bir aşı geliştirilebilirse, böylece bulaşık sürülerin aşılama yolu ile hastalıktan kurtarılması ve bir bölgedeki salgının eradike edilmesi imkân dahiline girer.

Önce genel olarak Miyagawanella'lara ve bilhassa koyun virüsü abortuna karşı kısaca literatürlerde hangi aşuların kullanıldığına bir göz atmak ve bunlardan hangi aşı istihsal metodunun yukarıda bahsedilen vasıflara yakın bir özellik taşıdığının belirtilmesi lüzumludur.

Koyunların Virüsü Abortuna Karşı Özel Aşular

Psittakosa, Ornithosa ve Kedilerin pneumonisine karşı hazırlanan ve deneylerle tekemmül ettirilmiş olan aktif ve inaktif aşular henüz pratikte yer bulmadıkları halde, koyunların virüsü sıkıtlarına karşı pratikte başarı ile kullanılan bir sürü aşı geliştirilmiştir.

Koyunların virüsü abortlarına karşı aşulamalarda şimdiye kadar Aliminyumhydroxyd katılmayan formüllü inaktif aşular (Kauker ve Minners, 1956; Seffner, 1960) veya bu şekilde bir ilâve ile (Sarateanu ve mesai arkadaşı, 1961); gümüş nitrattı aşı (Sarateanu ve mesai arkadaşı, 1961; Semerdzhiev ve mesai arkadaşı, 1963) ve prezititan aşular (McEwen, Stamp ve Littlejohn, 1951) tarafından kullanılmıştır.

Kauker ve Minners (1956) kütle halinde sıkıtların vukubulduğu bir sürüde kuzulama mevsimi içinde sıkıt cenin organlarından

hazırlanan formüllü yeni bir aşı kullanmışlar ve aşının tatbikinden sonra aynı kuzulama mevsiminde yavru atma olaylarının azaldığını müşahade etmişlerdir. Aşı tarihinden 30 gün sonra, aşılama ve gebe olmayan koyunlardan alınan kan serumlarının muayenesinde komplementi fixe edici antikolar bulunmuş fakat bunların kalıcı olup olmadıkları hususu araştırılmamıştır.

Seffner (1960) tarafından kullanılan aşı, virus ihtiva eden kuzulama serumu fizyolojik içerisindeki %5 lik homojen süspansiyonuna 0,3% oranında formalin katılmasıyla hazırlanmıştır. Bu aşı ile sıkıtların çıktığı ve devam etmekte olduğu bir sürüde kuzulama mevsiminde 120 koyun aşılamaştır. Aşının çok geç tatbik edilmiş olmasından ötürü kuzulama sonuçlarından aşının etkisi hakkında bir fikir çıkarılamamıştır. Ayrıca aşılama koyunların kanlarında komplementi fixe edici antikoların teşekkülü ve kalıcılığı üzerinde de bir araştırma yapılmamıştır.

Mitscherlich (1963, 1965) sıkıt yapan bir koyunun ceninine ait sonlardan izole ettiği ve tavuk embriyosu yumurta sarısı zarında idame ettirdiği *M. ovis* «P» suşundan hazırladığı canlı bir aşığı koyunların virüsü abortusuna karşı kullanmıştır. Virus, izolasyonundan 3 sene sonra 42. pasajda koyunlarda sıkıt yapma yeteneğini kaybetmiş ve bunu müteakip patojenitesindeki bu azalma dolayısıyla canlı bir aşı istihsalinde kullanılmıştır. Aşı; virus ihtiva eden yumurta sarısı lekelerinin %0,5 lik Streptomycinli - Tyrode eriyiği ile hazırlanan %10 oranındaki süspansiyonundan ibarettir. Aşı, bu laşık sürülerde bulunan koyunlara koç katımından 1,0 ay önce 1,5 ml. dozunda deri altı yolla enjekte edilmiş olup aşının kâfi derecede bağışıklık verdiği ve aşılama koyunların, kuzulama tarihinden 2 - 3 ay sonra complement - fixasyon test'iyle menfi reaksiyon verdikleri tesbit olunmuştur. **Mitscherlich'e** göre patojenitesi zayıflamış *M. ovis* «P» suşu ile hazırlanan canlı aşı ile komplementi fixe eden kalıcı karakterdeki antikoların husulüne meydan vermeksizin koyunlara yeter derecede bir bağışıklık vermek mümkündür.

Yukarıdaki vasıf, mevcut literatürlerdeki koyunların virüsü abortusuna karşı diğer aşılama metodlarında bugüne kadar henüz tesbit edilmemiş olduğundan bu mesaide yalnız «P» suşu ile hazırlanan canlı aşı meşgul olunmuştur. Burada esas gaye, bu aşının daha da tekemmül ettirilip ettirilemeyeceği ve bunun Türkiye'de

kullanılmasının mümkün olup olmadığı hususunun aydınlatılmasıdır.

KİŞİSEL DENEYLER

Bu mesaide tavsif edilen kişisel tecrübevi deneylerde «P» suşu ile hazırlanan canlı aşının dayanıklılığı ile bağışıklık verme kudretinin geliştirilmesi çareleri araştırılmıştır.

Mamafih tekemmül ettirilmiş canlı bir aşının; Complement-fixation test'inin herhangi bir sürüdeki tabii enfeksiyonun tesbitindeki teşhis değerini etkileyecek veya onu tamamen ortadan kaldıracak nitelikte aşılınmış koyunlarda komplementi fixe edici antikorların teşekkülüne sebebiyet vermediği müşahade olunmuştur. Şüphesiz ki kan muayenelerinde Complement-fixation test'ile elde edilen ve tabii bir enfeksiyona işaret sayılan reaksiyon bulgularına bir salgının mücadelesinde büyük değer atfetmek icabeder.

Deneyler birbiri yanında aynı zamanda işlenen iki kısımdan te-rekküp etmektedir.

1. Canlı Aşının Dayanıklılık Deneyleri.
2. Canlı Aşının Bağışıklık Verme Etkisinin Geliştirilmesi Deneyleri.

Canlı Aşının Dayanıklılık Deneyleri

«p» suşu ile hazırlanmış canlı aşılardan etkilerinin, ihtiva ettikleri virus miktarına bağlı oldukları fare aşılama deneylerinden malûmdur. (Mitscherlich, 1953). Bu bakımdan aşılardan virus miktarını hangi şartlar altında ve ne şekilde uzun bir süre konstant tutabilmek sorusu büyük bir önem kazanmaktadır.

İşte bu soruyu açıklığa kavuşturabilmek gayesiyle 5 deneyde yumurta enfeksiyon test'ile çeşitli tarzlarda hazırlanan canlı aşılardan uzun bir zaman içerisinde ihtiva ettikleri virus miktarları yönünden muayene edilmişlerdir. Teknik bakımdan ise aşağıdaki tarzda hareket edilmiştir.

Önce aşılardan onar onar artan dilüsyonlar halinde %0,5 nisbetinde Streptomycin ihtiva eden Tyrode eriyiği ile sulandırılırlar ve her dilüsyondan 6 günlük embriyonlu 5 adet tavuk yumurtasının sarısı içine enjekte edilir. Doz beher Embriyo için 0,5 ml. dir. Embriyonlar enfeksiyon sonucu ölmedikleri takdirde 16. kuluçka günün-

de öldürülürler. Yumurtalar açılarak yumurta sarısı kesesinden preoarar yapılır, **Stamp** ve mesai arkadaşı (1950) usulüne göre boyanır ve mikroskopta virüsü elementer cisimcikler yönünden muayene edilirler. Enfeksiyon dozu 50 (I.D. 50) nun hesaplanması **Reed** ve **Münch** (Zit. n. Klöne, 1953) metoduna göre yapılmıştır.

1, ve 2. deneylerde **Freund**'un Komplett ve Inkomplett Adjuvanları katılan ve katılmayan Tyrode eriyiği içindeki koyun abort virusunun +4°C de dayanıklılığı denenmiştir. 3., 4. ve 5. deneylerde ise çeşitli koruyucu eriyikler içinde lyophilize edilen virusun kurutulmuş durumda dayanıklılığı tetkik edilmiştir.

1. DENEY

Enfekte yumurta sarısı zarlari, içinde cam boncuklar bulunan geniş ağızlı ve cam kapaklı steril bir şişe içinde çalkalamak suretiyle iyice ezilir ve sonra %0,5 Streptomycinli steril Tyrode eriyiği ile birisi %20 ilk diğeri ikisi ise %2,5 Ağır/Hac. yumurta sarısı ihtiva eden 3 ayrı suspansiyon hazırlanır.

Her üç suspansiyonda +4°C de buz dolabında muhafaza edilip 68. güne kadar virus muhteviyatı yönünden tetkik edildi. Dene-me sonuçları 2 numaralı cetvelde görülmektedir.

CETVEL : 2

3 çeşit suspansiyonun +4°C de uzun bir süre muhafazasından sonra I. D. 50/cem. durumu.

Yumurta sarısı kesesi kenzentrasyonu	:	% 20	% 2,5	% 2,5
Muhafaza Süresi				
Gün olarak	0	8x10 ⁻⁹	5x10 ⁻⁹	6x10 ⁻¹¹
	7	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷	—
	14	10 ⁻⁷	—	—
	25	—	5x10 ⁻⁸	10 ⁻⁷
	29	7x10 ⁻⁸	—	—
	35	inaktiv	2,5x10 ⁻⁸	—
	39	—	—	1,8x10 ⁻²
	68	—	inaktiv	inaktiv

2. DENEY

Enfekte yumurta sarısı zarlarının 2 ayrı şarjından %0,5 Streptomycinli steril Tyrode eriyiği ile içerisinde cam boncuklar bulunan ağız geniş şişeler içinde %5 lik iki suspansiyon hazırlandı. Herbir suspansiyon ikiye bölünerek birisine eşit miktarda Komplett diğerine de Inkomplett adjuvan karıştırıldı, (Fa - Difco, Detroit). Aynı miktarlardaki adjuvan ve suspansiyonun karışımının bir emülsiyon haline getirilebilmesi için; Suspansiyon adjuvan içine bir şırınga ile azar azar ilâve edilir ve her defasında karışım şırıngaya çekilip tekrar boşaltılmak suretiyle emülsiyonun iyi bir homojen hale getirilmesi sağlanır. Bu tarzdaki bir işlem sonunda suspansiyonun çok ince damlacıklar halinde adjuvanın içerisinde dağılmış olduğu homojen bir emülsiyon elde edilir.

4 çeşit emülsiyondan 1 ve 3 numaralılar enfekte yumurta sarısı zarlarının bir şarjından, 2 ve 44 numaralılar ise diğer başka bir şarjından hazırlanmıştır. Emülsiyonlar +4°C de buz dolabında muhafaza edilip 73. güne kadar ihtiva ettikleri virus miktarı yönünden muayene edilmişlerdir. Sonuçlar 3 numaralı cetvelde toplanmıştır.

CETVEL : 3

Emülsiyon Nev'i	Komplett Adjuvan	Inkomplett Adjuvan			
Emülsiyon Kr.	1	2	3	4	
	0	5x10 ⁻⁹	6x10 ⁻¹¹	5x10 ⁻⁹	6x10 ⁻¹¹
Muhafaza müddeti	10	3x10 ⁻⁵	—	—	—
gün olarak	16	—	8x10 ⁻¹⁰	—	9x10 ⁻¹¹
	32	—	1,7x10 ⁻⁴	2,2x10 ⁻³	1,9x10 ⁻⁴
	39	—	2,8x10 ⁻³	—	—
	60	—	fazla 5x10 ⁻²	—	5x10 ⁻²
	73	—	—	inaktiv	—

Enfekte yumurta sarısı zarlarının Tyrode eriyiği ile hazırlanan %5 lik suspansiyonundan, aynı nisbette karıştırılmak üzere Freund'un 2 Komplett ve 2 de Inkomplett adjuvanla olmak üzere 4 ayrı emülsiyon elde edilmiş ve bunlar uzun bir süre +4°C de buz do-

bında muhafaza edilmişlerdir. 3 No. lu cetvelde bunlara ait I. D. 50/CCM gösterilmiştir.

3. DENEY

3. Deneyde enfekte yumurta sarısı zarları, içinde cam boncuklar bulunan ağız geniş steril bir şişede sallamak suretiyle parçalandıktan sonra yine steril %7,5 luk Glukozlu - yağsız sütle ince bir süspansiyon haline getirildiler. Süspansiyon 5 ml. lik ampüllere 0,5 ml. miktarında tevzi edilir ve ampuller Metyhlalkol + Karbondioksit buzu karışımı içerisinde döndürülmek suretiyle tevzi edilen süspansiyonun ampüller cıdarında dondurulur ve bunu müteakip liyophilize edilirler. Sonra ampüller havasız olarak eritilmek suretiyle kapatılırlar. Ampüller +4°C de muhafaza edilip 62. güne kadar virus kapasiteleri bakımından kontrol edilirler. Bu maksatla ampüllerin muhteviyatı 0,5 ml. steril distile su ile bir süspansiyon haline getirilir. Muayene sonuçları 4 numaralı cetvelde görülmektedir. Koyun abort virusunun %7,5 luk Glukozlu steril yağsız süt içinde liyophilize edilmesi **Hörter** (1959) tarafından tavsiye edilmiştir.

CETVEL : 4

Muhafaza müddeti gün olarak	I. D. 50
4. gün	5×10^{-7}
10. "	1×10^{-6}
16. "	$2,4 \times 10^{-6}$
36. "	$3,3 \times 10^{-6}$
53. "	$2,1 \times 10^{-4}$
62. "	5×10^{-4}

(Cetbel : 4) Enfekte yumurta sarısı zarlarından %7,5 Glukoz ihtiva eden steril yağsız sütle %20 oranında hazırlanan ve liyophilize edilen virus süspansiyonunun uzun bir süre +4°C de muhafazası sonunda I.D. 50/ccm, ni göstermektedir.

4. DENEY

4. Deneyde, aşağıda liyophilisasyonda kullanılan koruyucu maddelerin virusun dayanıklılığı üzerinde yapmış oldukları etkileri tetkik edildi.

1. Tyrode Eriyiği

2. Annear (1956) ın koruyucu eriyiği

Terkibi : %6 pepton, %2 Dextran ve %5 Glukose.

Bu eriyik bilhassa Vibrio Cholera için çok uygun bulunmuştur.

3. %7,5 Glukose ilâve edilmiş steril sığır serumu.

4. %7,5 Glukozlu steril yağsız süt.

Yukarıdaki 4 çeşit eriyiğin, virusun dayanıklılığı üzerindeki etkilerini mukayese edebilmek için önce enfekte yumurta sarısı zarlarından Tyrode eriyiği ile %20 lik bir ana virus suspansiyonu hazırlandı. Herbir koruyucu eriyiğe aynı miktar virusun isabetini sağlamak gayesiyle; 1 kısım ana virus suspansiyonu + 1 kısım koruyucu eriyikle karıştırıldı.

Liyophilisasyon 3. deneyde tarif edildiği veçhile yapılmıştır. Ampüller oda derecesinde muhafaza edilmişler ve 92. güne kadar virus kapasiteleri yönünden muayeneye tabi tutulmuşlardır. Deney sonucu 5 numaralı cetvelde gösterilmiştir.

CETVEL : 5

Koruyucu Eriyikler :		Tyrode E.	Annear E.	% 7,5 Glukozlu sığır serumu	% 7,5 Glukozlu süt
Muhafaza süresi gün olarak	0	5×10^{-8}	5×10^{-9}	5×10^{-9}	5×10^{-9}
	9	—	—	$1,4 \times 10^{-4}$	—
	16	—	—	—	8×10^{-8}
	20	—	3×10^{-7}	—	—
	36	$1,2 \times 10^{-2}$	—	$2,2 \times 10^{-3}$	—
	42	—	inaktiv	—	$1,2 \times 10^{-4}$
	64	—	—	—	9×10^{-4}
	92	—	—	$1,8 \times 10^{-2}$	1×10^{-3}

Cetvel : 5 de Enfekte yumurta sarısı zarlarından Tyrode eriyiği ile %20 oranında hazırlanan ve sonra 4 çeşit koruyucu eriyikle aa nisbetinde karıştırılarak herbirinden %10 luk bir virus suspansiyonu elde edilip liyophilize edilen ve oda derecesinde tutulan virusun I.D. 50/ccm. sini göstermektedir.

5. DENEY

5. Deneyde, Liyophilisasyon için kullanılan aşağıda adları yazılı koruyucu eriyiklerin virusun dayanıklılığı üzerindeki etkileri incelenmiştir.

1 — %7,5 luk Glukozlu yağsız süt.

2 — Redox System	Terkibi :	Asit askorbik	0,50 g
		Thiokarbamid	0,75 g
		Laktose	5,00 g
		Tryptik sindirilmiş	
		pepton	0,50 g
		NaCl	0,50 g
		Distile su	100,00 ccm

Redox system **Taylor ve Smith** (1946) nın neşriyatlarına dayanıp **Jendrusch** (1958) ve **Roden** (1965) taraflarından geliştirilmiş ve bilhassa Br, abortus - Buck 19 un liyophilizasyonu için tavsiye edilmiştir. Redox System kullanılacağından kısa bir zaman önce neutralize edilmelidir.

3 — 1 ve 2 numaralarda gösterilen eriyiklerin aa oranında karışımı.

Mukayese edilebilir sonuçları elde edebilmek için önce 4. deneyde olduğu gibi enfekte yumurta sarısı zarlarından Tyrode eriyiği ile %20 lik gayet ince bir suspansiyon hazırlanır ve sonra bu suspansiyondan 1 kısım alınarak yukarıda adları yazılı 3 çeşit koruyucu eriyiğin herbiriyle ayrı ayrı 1 : 9 oranında karıştırılır. Böylece aynı virus miktarını havi olan 3 adet %2 lik suspansiyon elde edilmiş dolayısıyla kurutulmuş oldu. Liyophilisasyon 3. deneyde olduğu gibi yapılmıştır. Ampüller —20°C de buzlukta muhafaza edilmişler ve hazırlanışlarından 69 gün sonrasına kadar virus kapasiteleri bakımından tetkik edilmişlerdir. Deney sonucu 6 No. lu cetvelde gösterilmiştir.

C E T V E L : 6

Suspansiyon materyali	Glukozlu yağsız süt	Redex System	aa Glukozlu yağsız süt + Redox System
Muhafaza süresi gün olarak	0	$7,3 \times 10^{-8}$	$7,3 \times 10^{-8}$
8888	69	$7,9 \times 10^{-5}$	inaktiv $2,3 \times 10^{-4}$

(Cetvel : 6) Enfekte yumurta sarısı zarlarından Tyrode eriyiğine %20 oranında hazırlanan ve sonra 1 : 9 nisbetinde 3 çeşit koruyucu eriyikle karıştırılarak elde edilen %2 lik suspansiyonular kurutulmuş ve uzun bir süre -20°C de buzlukta tutuldular. Cetvel : I.D.50/ccm sini göstermektedir.

Deney Sonuçlarının Muhasebesi

1., 2. ve 3. deney sonuçları mukayese edildiğinde, suspansiyonların steril %7,5 luk Glukozlu yağsız sütle hazırlanarak liyophilize edildiği hallerde virus miktarının çok yavaş bir tarzda düştüğü görülür. Bu suspansiyon $+4^{\circ}\text{C}$ de 36 gün muhafaza edildikten sonra virus miktarında ancak 1×10 luk kadar bir düşme olmuştur. (3. Deney). Buna mukabil Tyrode eriyiği ile hazırlanan fakat kurutulmadan $+4^{\circ}\text{C}$ de aynı süre tutulan suspansiyondaki virus miktarında $5 \times 10 = 5$ onluk bir düşme vukubulmuş veya inaktive olmuştur. (1. Deney). Aynı şekilde Freund'un Komplett ve Inkomplett Adjuvanlarile hazırlanan ve $+4^{\circ}\text{C}$ de saklanan emülsiyonlardaki virus miktarında 32 gün sonra 6 ilâ 7 onluk nisbetinde bir düşüş kaydedilmiştir. (2. Deney).

4. ve 5. Deneyler; Lyophilizasyonda çeşitli koruyucu eriyiklerin etkilerinin mukayeseli denemelerine hasredilmiştir. 4. Deney; %7,5 luk Glukozlu yağsız sütün koruyuculu ketkisinde, Tyrode ile Annear'in eriyiklerine çok üstün olduğunu ve hattâ %7,5 Glukoz ihtiva eden steril sığır serumundan da iyi olduğunu göstermektedir. 5. Deneyde %7,5 Glukozlu yağsız sütün, Jendrusch tarafından tavsiye edilen Redoxsystem'den ve adları geçen bu iki eriyiğin karışımından çok iyi olduğunu göstermiştir.

Koyun abort virusunun Lyophilizasyonunda koruyucu eriyik olarak %7,5 luk Glukozlu yağsız sütün çok uygun olduğuna dair elde edilen sonuç Hörter (1959)'in aynı virusla ve Schmittiel (1961)

in Psittakose virusu üzerinde yapmış oldukları denemelerden aldıkları sonuçlara tamamen uymaktadır.

2. Canlı Aşının Bağışıklık Verme Etkisinin Arttırılması Üzerinde Yapılan Denemeler.

Aşağıdaki deneylerle koyun abort virusunun «P» suşu ile nasıl ve hangi şartlarda tesirli canlı bir aşının istihsal edilebileceği hususunun aydınlığa kavuşturulması gerekiyordu.

«P» suşu sıkıt yapan bir koyunun son'undan 1956 yılında izole edilmiş olup o zamandan bugüne kadar tavuk embriyosu yumurta sarısı zarında idame ettirilmişdir. Suş 42. yumurta pasajında izolasyonundan 2 3/4 sene sonra koyunlarda sıkıt yapma yeteneğini kaybetmiştir. (Mitscherlich, 1965).

Deneyler 4 ön (Nr. 1-4) ile bir ana denemeden müteşekkildir.

4 ön deneyde çeşitli canlı aşılarla, Mitscherlich (1965) tarafından bildirilen Tyrode aşısının bağışıklık verme etkileri yönünden birbirile mukayese edilmişlerdir. Tatbikat genel olarak fare aşılama deneylerinde vuku bulmuş ve 3, ön deneyde ilâve olarak koyunlar aşılanmış ve hayvanların kan serumları komplementi fixe ve virusu neutralize eden antikorlar bakımından muayene edilmişlerdir. Ana deney elde edilen deneme sonuçlarının teyidinde hizmet etmiştir. Bu kısımda, ön deneylerde en iyi bağışıklık verdiği tesbit edilen aşılarla Tyrode aşısı bir kere daha mukayese edilmiştir. Bu mukayese 3. ön deneyde olduğu gibi fare aşılama denemeleriyle ve koyunların aşılanmasıyla yapılmıştır.

MATERYAL VE TEKNİK

Fare Aşılama Denemeleri

Hayvan materyali : Deneylerde, Hannover-Linden de bulunan tecrübe hayvanları yetiştirme Merkez Enstitüsünden temin edilen NMRI neslinden 22 - 28 gr. ağırlığındaki beyaz fareler kullanılmıştır.

Test Virusu : Test Enfeksiyonu Krüger-Hansen ve Wachendörfer (1962) taraflarından sahibi hastalanan bir güvercinden Mart 1961 yılında izole edilen ve Prof. Schoop'un 21. Tavuk Embriyosu-Allantois pasajında iken akaten gönderdiği M. ornithosis CH 17

suşu ile yapılmıştır. Suşun farelerde mevcut virulansını muhafaza etmek ve arttırmak gayesiyle o tarihtenberi pasajlarında idamesi sağlanmıştır.

7 numaralı cetvel suşun pasaj durumu hakkında kısa bir bilgi vermektedir. Her pasajdan alınan organ materyalleri -20°C de buzlukta muhafaza edilmiştir.

M. ovisin «P» suşundan hazırlanan canlı aşı ile deney farelerinde sağlanan bağışıklık kontrolünde yukarıda bahsedilen M. ornithosis suşu kullanılmıştır. Çünkü her iki suş arasında çapraz immunité ilişkisi bulunduğu gibi diğer taraftan da M. ornithosis intraabdominal yolla enjekte edildiği aşılammamış fareleri öldürmektedir. Koyun abort virusu suşları beyaz fareler için bu virulansa sahip değildir.

Deneylerin Tertibi : 4 ön ve bir ana deneyde 2 - 6 çeşit canlı aşı birbiriyle mukayese edilmişlerdir. Her bir aşı ile 40 - 50 adet fare intraabdominal veya subkutan olarak bir defa aşılammışlardır. (Doz = 0,5 ml.) dir. Test enfeksiyonu aşılama tarihinden 60 - 69 gün sonra yapılmıştır.

Test enfeksiyonu için; her aşı grubundan ve aynı yaşta, aynı sayıdaki aşılammamış kontrol farelerinden 8 er adetlik alt gruplar teşkil edildi. Sonra M. ornithosis CH 17 suşu ile enfekte edilmiş tavuk embriyosu yumurta sarısı zarlarının ileri derecede virus ihtiva edenlerinden Tyrode eriyiği ile %10 luk bir virus suspansiyonu hazırlanır. Bu suspansiyondan deney farelerin intraabdominal yolla aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi enjekte edilir.

1. Alt grupta bulunan 8 fareden beherine $5,0 \times 10^{-2}$ ccm,
2. » » » » » » $5,0 \times 10^{-3}$ »
3. » » » » » » $5,0 \times 10^{-4}$ »
4. » » » » » » $5,0 \times 10^{-5}$ »
5. » » » » » » $5,0 \times 10^{-6}$ »

Esas deneyde kontrol farelerinin dizisi uygun şekilde düşen enfeksiyon dozlarıyla birlikte 4 alt grup daha uzatılmıştır.

CETVEL : 7

P A S A J L A R

Nr.	Tarih	Deney hayvanlarında	Kullanıldığı bağışıklık denemesi
21.	16.11.62	Tavuk yumurtası - Allanteisi	
22.	15. 2.63	» » sarısı zarı	
23.	10. 6.63	» » » »	
24.	6.10.63	» » » »	
25.	14.10.63	» » » »	
26.	6. 6.64	» » » »	
27.	18. 1.65	Fare intraabdominal	
28.	22. 1.65	» »	
29.	27. 1.65	» »	
30.	3. 2.65	» »	
31.	11. 2.65	Tavuk yumurtası sarısı kesesi	Deney 1, Cetvel 8
32.	20. 4.65	Fare intraabdominal	
33.	28. 4.65	» »	
34.	8. 5.65	Tavuk yumurta sarısı zarı	Deney 2, Cetvel 9
35.	17. 5.65	Fare intraabdominal	
36.	1. 7.65	Tavuk yumurta sarısı zarı	
37.	7. 7.65	Fare intraabdominal	
38.	21. 7.65	» »	
39.	27. 7.65	» »	
40.	31. 7.65	» »	
41.a	4. 8.65	» »	
41.b	16. 9.65	Tavuk yumurtası sarısı zarı	Deney 4, Cetvel 13
42.a	3.12.65	Fare intraabdominal	
42.b	8.12.65	Tavuk yumurtası sarısı zarı	Deney 3, Cetvel 10
43.	23. 3.66	Fare intraabdominal	
44.	29. 3.66	» »	
45.	3. 4.66	» »	
46.	28. 4.66	Tavuk yumurta sarısı zarı	Esas Deney, Cetvel 14

(Cetvel : 7) M. ornithosis CH 17 suşunun pasaj seyrini göstermektedir.

Test enfeksiyonundan 9 gün sonra farelerdeki bağışıklık kontrol deneyine son verilmiş ve o ana kadar ölen farelerin otopsi yapılarak periton exudatlarından sürtme preparatlar hazırlanmış ve bunlar **Stamp** ve mesai arkadaşlarının boyama tekniğine göre boyanmışlardır. Diğer başka sebeplerden ölmeyen ve preparatlarında Elementer cisimcikler tesbit edilen farelerin test enfeksiyonundan öldüklerine karar verilmiş ve bu bir kriter olarak kabul edilmiştir. Bu kriter esas alınarak herbir kontrol grubu ile aşı

grupları için **L.D. 50 Beed** ve **Müñch** (Klöne, 1953) metoduna göre hesaplanmıştır. Test enfeksiyonundan ölmeyen deney fareleri enfeksiyonun yapıldığı tarihten 9 gün sonra öldürülerek yukarıda bildirilen tarzda muayene edilmişlerdir. Bunlardan peritoneal Exudatlarında mikroskopikman Elementer cisimcikler tesbit edilenler, bünyelerinde enfeksiyonu hapsedtikleri kanaatine varılmış ve bu bir kriter kabul edilmiştir. Sonra bu sonuçlardan her bir grup için I. D. 50 (Dosis infect. 50) yine **Reed** ve **Müñch**'e göre hesaplanmıştır.

Virus Neutralize Edici Antikorlar Bakımından Koyun Serumlarının Muayenesi

Koyun serumlarının virus neutralize edici antikorlar yönünden muayeneleri Virus neutralisasyon test'ile (**Mitscherlich**, 1955) yapılmıştır. Önce «P» suşu ile 6 günlük tavuk embiyoları yumurta sarısı kesesi yolu ile enfekte edilir ve embriyonların ölümünden sonra virus ihtiva eden yumurta sarısı zarlarından, içinde cam boncuklar bulunan steril bir şişede %0,5 Streptomycinli Tyrode eriyiği ile 1 : 15 oranında bir suspansiyon hazırlanır ve kaba kısımların uzaklaştırılmasını temin gayesiyle suspansiyon 5 dakika 2000/dk. devirde santrifüje edilir. Üstte biriken mayi kısımdan aynı Tyrode eriyiği ile yeniden 1 : 10 nisbetinde bir suspansiyon hazırlanır ve suspansiyon 10 luk basamaklar halinde sulandırılır. Her bir dilisyondan ikişer tüp içine 1,5 ml. suspansiyon konur ve sonra 1. tüp içine filtre edilmiş steril serumdan 1,5 ml., ikincisine de streptomycinli Tyrode eriyiğinden 1,5 ml. ilâve edilerek tüpler iyice çalkalanır ve oda derecesinde 4 saat müddetle kendi haline terkedilir. Bunu müteakip her bir tüp muhteviyatından 6 günlük Emriyonlu 5 er adet tavuk yumurtası sarısı kesesi içine 0,5 ml. dozunda enjekte edilir. Enfeksiyon sonucu ölmeyen embriyonlar kuluçkanın 16. gününe kadar müşahade edilirler ve sonra öldürülürler. Yumurta sarısı zarlarından preparatlar yapılır, **Stamp** ve mesai arkadaşları usulüne göre boyanarak virusi Elementer cisimcikler bakımından mikroskopikman muayene edilirler.

Test'te; ilki deneyde kullanılan virus suspansiyonunun I. D. 50 si üzerine hiçbir etkisi olmayan serumsuz **kontrol sırası**, diğeri de aynı virus suspansiyonunun I.D. 50 sini serumun neutralize edici kudretine uygun olarak indiren (düşüren) serumlu sıra olmak üzere iki dizi vardır. Her iki dizi arasındaki farktan serum numunelerinin ccm/de I.D. 50 si hesaplanır.

Serumun neutralize edici etkisi aşikâr olarak belirmediğinden Neutralisasyon süresi 4 saatin altına düşürülmemiştir.

Komplementi Bağlayıcı Antikorlar Yönünden Koyun Serumlarının Muayenesi

Koyun serumlarının komplementi bağlayıcı antikorlar yönünden muayenesi **Mitscherlich** (1955) tarafından bildirilen tekniğe göre yapılmıştır. Mamafih reaksiyon için gerekli olan antijen enfekte yumurta sarısı zarlarından değil, bilâkis sıkıt yapan bir koyunun yüksek derecede enfekte Plazenta kotiladonlarından **Beer** (1964) tarafından tavsif edilen tekniğe göre hazırlanmıştır. Çünkü canlı aşılar yumurta sarısı zarları ihtiva ettiklerinden, bu reaksiyonda yumurta sarısı zarlarına karşı aşılı hayvanların kanlarında teşekkül edebilecek antikorları isbatlamak tehlikesine maruz kalmamak için, antijenin enfekte plazenta kotiladonlarından hazırlanması daha uygun görülmüştür.

Ön Deneylelerin Tertibi ve Sonuçları

1. D e n e y

İhtiva ettikleri virus miktarı aynı olan 3 eşit canlı aşı fare aşılama denemelerinde birbirleriyle mukayese edilmişlerdir.

Bunlardan ilki Tyrode eriyiğindeki virus suspansiyonu, ikincisi ve üçüncüsü ise Tyrode eriyiğindeki virus suspansiyonunun (Virus - Tyrode suspansiyonunun) Freund'un komplett ve Inkomplett adjuvanlarıyla yapılan emülsiyonlarından meydana gelmişlerdir.

Her üç aşının istihsalı için önce «P» suşunun 62. pasajında elde edilen yüksek derecede enfekte yumurta sarısı zarlarından 50 Gr. alınarak %0,5 streptomycinli - Tyrode eriyiğinin 200 ml. siyle ağzı geniş ve içinde cam boncuklar bulunan bir şişede sallamak suretiyle çok ince bir ana virus suspansiyonu haline getirilir.

1. Aşının istihsalı için : 1 kısım ana virus suspansiyonuna + 1 kısım Tyrode eriyiği katılır.

2. ve 3. Aşılar ise ;

1 kısım ana virus suspansiyonu içine aynı miktar Komplett veya Inkomplett adjuvanların çok yavaş bir tarzda karıştırılmasıyla elde edilirler. Bu iş bir şırıngaya takılan çok ince kanüllü bir

iğne vasıtasıyla virus suspansiyonunun azar azar adjuvan içine karıştırılmasıyla temin edilir. Gaye, suspansiyonun çok küçük damlacıklar halinde adjuvanın içerisinde dağılmalarını teminden ibarettir. Bu husus adjuvanlı aşılarda bağışıklık verme kudretleri üzerine büyük etki yapmaktadır.

Aşılar farelere 0,5 ml. dozunda inŕaabdominal olarak enjekte edilmiştir.

Ana virus suspansiyonunun, Embriyonlu tavuk yumurtalarının yumurta sarısı zarlarında yapılan titrasyonunda beher aşı dozunun tavuk embriyoları için $4,2 \times 10^{-9}$ I. D. 50 ihtiva ettiği tesbit olunmuştur.

CETVEL : 8

Aynı virus miktarını havi mukayeseli olarak denenen canlı Aşılar	Tavuk Embryoları için I. D. 50 olan ve her fareye verilen M. ovis "P" suşu bir aşı dozundaki canlı virus miktarı	Test Enfeksiyonu M. ornithosis CH1'ı susu ile yapılmıştır aşıdan Pasaj -- gün sonra 31	Test virus süşuna karşı elde edilen immunité yüksekliği Fareler için I. D. 50
Tyrode Eriyiğindeki Suspansiyon	$4,2 \times 10^{-9}$	31 60 gün	448
Freund'un Komplett adjuvanı ile olan Emülsiyon	$4,2 \times 10^{-9}$	31 60 "	1260
Freund'un Inkomplett adjuvanı ile olan Emülsiyon	$4,2 \times 10^{-9}$	31 60 "	637

Deney sonucu mukayeseli olarak 8 numaralı cetvelde gösterilmiştir.

Cetvel : 8 Herbiri birer canlı aşı olarak; Tyrode eriyiğindeki virus suspansiyonu ile Freund'un komplett ve Inkomplett adjuvanları içindeki emülsiyonlarının fare aşılama deneylerinde mukayeseli sonuçlarını göstermektedir. Bu cetvelin tetkikinden Freund'un komplett adjuvanı ile hazırlanan aşının, Tyrode suspansiyonu ve Freund'un Inkomplett adjuvanı ile yapılan aşılarda çok daha yüksek (1260 I. D. 50) bir immunité verdiği anlaşılmaktadır.

2. Dene y

Aynı miktarda virus ihtiva eden birisi Alüminyumhydroxydsiz yalnız Tyrode eriyiğindeki virus suspansiyonundan ibaret olan diğ er 3 tanesi de sırasıyla aynı virus suspansiyonuna %0,1, %0,25 ve %0,05 nisbetinde Alüminyumhydroxyd ilâvesiyle elde edilen 4 çe şit canlı aşı fare aşılama deneyinde mukayese edilmişlerdir.

Aşıların hazırlanması için önce «P» suşunun 64. pasajındaki yüksek derecede enfekte yumurta sarısı zarlarından %7,5 glukozlu steril yağsız sütle %20 nisbetinde virus ana suspansiyonu yapılır. Bu virus ana suspansiyonu eşit miktarlarda aşağıdaki tarzda karış tırılarak istenilen aşılar elde edilir.

1. Aşının hazırlanması için + Tyrode Eriği yi ile,
2. » » » + %2 lik AL (OH)₃ ile,
3. » » » + %0,5 lik AL (OH)₃ ile,
4. » » » + %0,1 lik AL (OH)₃ ile.

Alüminyumhydroxyd %2 lik bir suspansiyon halinde temin edilmiş olup 3. ve 4. aşıların istihsalinde Tyrode eriyiği ile uygun tarzda sulandırılmıştır. İyi bir adsorpsiyon temin gayesiyle AL (OH)₃ li aşılar istihsellerini müteakip 30 dakika müddetle çalkalan mışlardır.

Aşılar, 0,5 ml. dozunda farelere intraabdominal olarak enjekte edilmiştir.

Ana virus suspansiyonunun embriyonlu tavuk yumurtaları yu murta sarısı zarlarında yapılan titrasyonunda herbir aşı dozunun tavuk embriyoları için $5,0 \times 10^5$ I. D. 50 ihtiva ettiği tesbit olunmuş tur. Deney sonucu 9 numaralı cetvelde toplanmıştır.

Cetvel : 9 Tyrode eriyiğindeki virus suspansiyonuna artan nis betlerde ilâve edilen AL (OH)₃ ile elde edilen Alimunyumhydroxydli aşılarla bu adjuvanın katılmadığı Tyrode suspansiyonunun fare aşı lama denemelerindeki sonuçları mukayeseli olarak görülmektedir.

Deney, 25% oranda AL (OH)₃ katılmakla elde edilen aşının diğ er üç aşından daha yüksek bir immünite verdiği ni göstermiştir. (22,9 I. D. 50).

C E T V E L : 9

Mukayeseli olarak denenen aynı virus miktarını havi Canlı Aşılar	Tavuk Embryoları için I. D. 50 olan ve her fareye verilen M. ovis "P" suşunun beher aşı dozundaki canlı virus miktarı	Test Enfeksiyonu M. ornithosis CH17 suşu ile yapılmıştır pasaj 34	Test Enfeksiyonu M. ornithosis CH17 suşu ile yapılmıştır gün sonra	Test virus suşuna karşı elde edilen immünite yüksekliği fareler için I. D. 50
Tyrode Eriyiğindeki Suspensiyon	5,0 x 10 ⁻⁵	34	65 gün	8,5
% 1 lik AL (OH) ₃ li Tyrode Suspensiyonu	5,0 x 10 ⁻⁵	34	65 "	11,5
0,25 % lik AL (OH) ₃ li Tyrode suspensiyonu	5,0 x 10 ⁻⁵	34	65 "	22,9
0,05 % AL (OH) ₃ li Tyrode suspensiyonu	5,0 x 10 ⁻⁵	34	65 "	11,5

3. D e n e y

Bu deneyde, %0,25 oranda ilâve edilen Aluminyumhydroxydin hakikaten adjuvanın optimal konsantrasyonunu teşkil edip etmediği hususunun izahı gerekmektedir. Bunun için bu fare aşılama deneyinde 6 canlı aşı birbirleriyle mukayese edilmiştir.

Bu altı aşından ilki, Aluminyumhydroxydsiz olan Tyrode virus suspansiyonu diğer beş tanesi de bu virus suspansiyonuna sırasıyla %0,5;; %0,1; %0,5; %0,25 ve %1,0 oranında AL (OH)₃ katılmasıyla elde edilen Aluminyumhydroxydli aşılarıdır.

Aşıların istihsal için önce «P» suşunun 72. pasajında toplanan ileri derecede enfekte yumurta sarısı zarlarından %7,5 glukozlu steril yağsız sütle %20 nisbetinde bir ana suspansiyon hazırlanmıştır. Sonra ana suspansiyon eşit miktarlarda aşağıdaki cetvelde gösterildiği tarzda karıştırılarak istenilen aşılar elde edilmiştir.

1. Aşının istihsal için + Tyrode eriyiği ile,
2. » » » + %0,1 lik AL (OH)₃ ile,
3. » » » + %0,25 lik AL (OH)₃ ile,
4. » » » + %0,5 lik AL (OH)₃ ile,
5. » » » + %1 lik AL (OH)₃ ile,
6. » » » + %2 lik AL (OH)₃ ile,

Bütün aşılar farelere 0,5 ml dozunda subkutan olarak enjekte edilmiştir. Bu deneyde ana suspansiyonun embriyonlu tavuk yu-

murtalarındaki titrasyonu teknik sebebler yüzünden yapılamamıştır. Deney sonucu 10 numaralı cetvelde görülmektedir.

CETVEL : 10

Mukayeseli olarak denenen aynı virus miktarını havi canlı aşılar	Test Enfeksiyonu M. ornithosis CH17 suş ile yapılmıştır Pasaj 42.b	Test Enfeksiyonu M. ornithosis CH17 suş ile yapılmıştır Pasaj 42.b	Test virus suşuna karşı elde edilen immünite yüksekliği Fareler için I. D. 50
1 — Tyrode eriyiğindeki suspensiyon % 0,5 AL(OH) ₃ li	42.b	62 gün sonra	7,6
2 — Tyrode suspensiyonu	42.b	62 " "	12,5
3 — % 0,1 AL(OH) ₃ li Tyrode suspensiyonu	42.b	62 " "	12,1
4 — % 0,25 AL(OH) ₃ li	42.b	62 " "	25,7
5 — % 0,5 AL(OH) ₃ li	42.b	62 " "	11,5
6 — % 1 AL(OH) ₃ li Tyrode suspensiyonu	42.b	62 " "	14,5

10 numaralı cetvel; birisi AL (OH)₃ katılmayan diğer 5 i de artan oranlarda AL (OH)₃ katılan Tyrode - virus suspansiyonundan meydana gelen 6 canlı aşının fare aşılama deneyindeki mukayeseli sonuçlarını göstermektedir. Cetvel tetkik edilirse Tyrode - virus suspansiyonuna %0,25 oranda AL (OH)₃ katılarak elde edilen canlı aşının en yüksek koruyucu bir immunitte verdiği görülür. (25,7 I. D. 50).

Aşıların koyunlardaki immunitte etkisi hakkında bir fikir edinmek üzere; hazırlanışlarının aynı gününde Tyrode - virus suspansiyonundan 6 ve 8 ve aynı suspansiyon %0,25 nisbetinde AL (OH)₃ katıldan 4 ve 7 kulak numaralı koyunları 1,5 ml. dozunda subkutan enjekte edilmiştir. Bundan sonra aşılanan koyunlardan muntazam aralıklarla kan alınarak serumlar virus neutralise ve komplementi fixe edici antikorlar yönünden muayene edilmiştir. Virus neutralisasyon test sonuçları 11 numaralı cetvelde. AL (OH)₃ li virus suspensiyonu ile aşılanmış koyunlar diğerlerine nazaran serumlarında biraz daha fazla hacimde virus neutralizan antikorlar göstermektedirler. Mamafih fark beklenildiğinden ne çok fazla ve ne de az olmuştur. Buna sebep te virus suspansiyonunun glukozlu

yağsız sütle yapılmış olmasıdır. Büyük bir ihtimalle süt, Alüminyumhydroxyd'in adjuvan etkisini azaltmaktadır.

1. Deney hariç aşılardan istihsal için kullanılan ana virus suspansiyonu Tyrode eriyiği ile değil bilâkis %7,5 luk glukozlu yağsız sütle hazırlanmıştır. Bu da sırf Lyophilisasyon deneylerinin kurutmada en iyi koruyucu eriyiğin %7,5 glukozlu yağsız süt olduğunu ve bunsuz etkili kuru bir aşımın pek az bir ihtimalle istihsal edilebileceğinin anlaşılması olmasındandır.

Bu bakımdan esas deneyde ana virus suspansiyonu 1. Deneyde olduğu gibi tekrar Tyrode eriyiği ile hazırlanmıştır.

C E T V E L : 11

Canlı Aşı Nev'i	aa oranda karıştırılmış % 7,5 Glukozlu yağsız süt + Tyrode eriyiğindeki Virus suspansiyonu		aa oranda karıştırılmış + 7,5 Glukozlu yağsız sütle + % 0,5 AL(OH) ₃ li Tyrode eriyiğindeki Virus suspansiyonu	
	6	8	4	7
Koyunların numarası				
Aşıdan önce	12	4	28	8
Aşıdan 7 gün sonra	188	276		
Aşıdan 14 » »			320	192
» 21 » »	48	60		
» 28 » »			28	40
» 35 » »	44	44		
» 84 » »			164	184
» 91 » »	184	132		
» 98 » »			184	184
» 112 » »	20	20		

Cetvel 11 : 2 çeşit canlı aşı ile aşılanan dört koyunun serumlarındaki aşıdan önce ve aşılamadan sonraki virus neutralize eden antikor seviyelerini göstermektedir. (D. I. 50/ccm).

Aynı koyunların serumlarının komplemanı fixe edici antikorlar yönünden muayenelerinde; Adjuvasız aşı ile aşılananlarda antikor seviyesi kısa bir yükselişi müteakip 3 hafta sonra tekrar menfi sahaya indiği halde, Alüminyumhydroxydli aşı ile aşılanan koyunlara ait kan serumları aşı tarihinden 98 gün sonra dahi zayıf müsbet reaksiyon vermişlerdir. Cetvel 12 ye bakınız.

CETVEL : 12

Canlı Aşı Nev'i	aa nisbette karıştırılmış % 7,5 Glukozlu yağ sütle + Eriyiğindeki Virus Suspensiyonu		aa oranda karıştırılmış % 7,5 Glukozlu yağsız sütle + % 0,5 AL(OH) ₃ li Tyrod eriyiğindeki virus suspensiyonu	
	6	8	4	7
Koyunların K. numaraları				
Aşıdan önce	altında 1:4	altında :4	altında 1:4	altında 1:4
Aşıdan 7 gün sonra	1:16	1:32		
» 14 » »			1:32	1:32
» 21 » »	1:4	1:4		
» 28 » »			1:32	altında 1:4
» 35 » »	altında 1:4	1:4		
» 42 » »			1:32	1:16
» 49 » »	altında 1:4	1:4		
» 56 » »			1:32	1:32
» 62 » »	altında 1:4	1:4		
» 69 » »			1:32	1:8
» 77 » »	altında 1:4	1:4		
» 84 » »			1:8	1:8
» 91 » »	1:4	1:4		
» 98 » »			1:8	1:16

(Cetvel : 12) 2 çeşit canlı aşı ile aşılanan 4 koyun kan serumunda aşıdan önce ve sonraki komplementi fixe edici antikor seviyesini göstermektedir.

4. Deney

1. Deney, Freund'un komplett adjuvanı ile hazırlanan aşının Tyrode - virus suspansiyonundan daha etkili olduğunu göstermiştir. 2. ve 3. deneylerde Tyrode - virus suspansiyonuna ilâve edilen %0,25 nisbetteki AL (OH)₃ din bu suspansiyonun bağışıklık verme kudretini aşikâr bir surette yükselttiği görülmüştür.

4. Deneyde; %0,25 lik AL (OH)₃ ile veya Freund'un komplett adjuvanı ile hazırlanan aşılarından hangisinin daha iyi bir bağışıklık verme etkisine sahip olduğunun açıklığa kavuşması gerekmektedir.

«P» suşunun 67. pasajında ileri derecede enfekte yumurta sarısı zarlarından %7,5 glukozlu steril yağsız sütle %20 lik bir suspansiyon hazırlandı. Hazırlanan bu ana virus suspansiyonu aşağıda gösterildiği tarzda eşit mikyasta karıştırılarak 3 nev'i aşı elde edildi.

1. Aşının istihsalı için aa oranda Tyrode eriyiği ile,

2. Aşının istihsalı için aa oranda %0,5 lik AL (OH)₃ ile,

3. Aşının istihsalı için aa oranda Freund'un kompleet adjuvanı ile ana virus suspansiyonu karıştırılır.

Sonuncu aşının hazırlanışında; 1. deneyde olduğu gibi suspansiyon damlacıklarının yağlı adjuvan içinde dağılmalarını ve homojen bir emülsiyonun elde edilmesini temin gayesiyle azami dikkat sarfedilmiştir.

Tyrode aşısı intraabdominal ve diğer iki aşı ise subkutan olarak farelere 0,5 ml. dozunda enjekte edilmiştir. Ana virus suspansiyonunun embriyonlu tavuk yumurtaları yumurta sarısı zarlarından yapılan titrasyonunda, tavuk embriyonları için beher aşı dozu'nun ($3,44 \times 10^7$ I. D. 50) lik virus ihtiva ettiği hesaplanmıştır.

4. Deney sonucu 13 numaralı cetvelde görülmektedir.

CETVEL : 13

Mukayeseli olarak denenen aynı virus miktarını havi canlı aşılar	Tavuk embriyoları için I. D. 50 olan ve her fareye verilen M.ovis 'P' suşunda aşı dozunda ki canlı virus miktarı	Test Enfeksiyonu M.grnithosis CH17 ile aşidan pasaj 41.b gün sonra yapılmıştır.	Test virus suşuna karşı elde edilen muafiyet yükseklik derecesi I. D. 50 fareler için	
Tyrode virus suspansiyonu % 0,25 AL(OH) ₃ li	$3,44 \times 10^{-7}$	41.b	69 gün	4,1
Tyrode virus suspansiyonu	$3,44 \times 10^{-7}$	41.b	69 gün	163,4
Freund'un Komplett adjuvanı içindeki Emülsiyon	$3,44 \times 10^{-7}$	41.b	69 gün	47,6

Cetvel 13 : 1. ncisi Tyrode virus suspansiyonundan, 2 ncisi aynı virus suspansiyonuna %0,25 oranda AL (OH)₃ katılmış olan ve 3. de aynı virus miktarını havi Freund'un komplett adjuvanı ile yapılan bir emülsiyondan meydana gelen 3 çeşit canlı aşının mukayeseli deneme sonuçlarını göstermektedir.

1. deneyde olduğu gibi 4. deneyde de Freund'un komplett adjuvanı ile hazırlanan aşının (47,6 I. D. 50), Tyrode - virus suspansiyonundan (4,1 I. D. 50) üstün olduğunu göstermiştir. Fakat Tyro-

de - virus suspansiyonuna %0,25 oranda AL (OH)₃ katılarak elde edilen, Freund'un komplett adjuvanı ile hazırlanandan daha iyi bir sonuç alınmıştır. Bu aşı ile 163,4 I. D. 50 ye karşı bir bağışıklık elde edilmiştir.

Esas Deneyin Tertip ve Sonucu

Ön deneyler; aktif koyun abort virusu «P» suşunun Tyrode eriyiğindeki suspansiyonuna %0,25 oranda AL (OH)₃ katılmakla virus suspansiyonunun bağışıklık verme gücünün oldukça yükseltilebileceğini göstermişlerdi.

Esas deneyin bir taraftan iki aşı ile elde edilen sonuçların tekrar fare aşılama denemeleriyle teyidine diğer taraftan da her iki aşı ile aşılanan ikişer adet koyunda aşılama müteakip ne miktarda ve ne seviyede virusu neutralize ve komplementi fixe edici antikolların teşekkül etmiş olduğunun tesbitine hizmet etmesi gerekiyordu.

Bu iki canlı aşının hazırlanması için, önce «P» suşunun 69. pasajında istihsal edilen ileri derecede enfekte yumurta sarısı zarlarından %0,5 streptomycinli Tyrode eriyiği ile %20 lik homojen bir virus ana suspansiyonu hazırlanır. İki aşının istihsalı için, virus ana suspansiyonu aşağıdaki tarzda aa hacimda karıştırılır.

1. Aşı için Virus ana suspansiyonu + Tyrode eriyiği ile,

2. Aşı için Virus ana suspansiyonu + %0,25 AL (OH)₃ li suspansiyonla karıştırılır.

%0,25 AL (OH)₃ lik suspansiyon %2 lik AL (OH)₃ din uygun nisbette Tyrode eriyiği ile sulandırılmasile temin edilir.

İyi bir adsorpsiyonun sağlanabilmesi için AL (OH)₃ li aşı, istihsalini müteakip 1 1/2 saat müddetle çalkalama cihazı üstünde oda derecesinde çalkalanmıştır.

Her iki aşıda farelere 0,5 ml. dozunda subkutan olarak enjekte edilmiştir.

Virus ana suspansiyonunun embiyonlu tavuk yumurtalarının yumurta zarlarında yapılan titrasyonunda, tavuk embriyoları için her aşı dozunun $5,99 \times 10^7$ I. D. 50 ihtiva ettiği tesbit olunmuştur.

Deney sonucu 14 numaralı cetvelde görülmektedir.

CETVEL : 14

Mukayeseli olarak denenen aynı virus miktarını havi canlı aşular	Tavuk embriyoları için I. D. 50 olan ve her fareye verilen bir aşı dozunda M.ovis 'P' suşunun ihtiva ettiği canlı virus miktarı	Test Enfeksiyonu 46. pasajdaki M. ornithosis CH17 suşu ile aşidan gün sonra yapılmıştır.	Test suşuna karşı elde edilen aşı muafiyet yüksekliği		
			1. D. 50	1. D. 50	
Tyrode virus suspensiyonu % 0,25 AL(OH) ₃ li	5,99 x 10 ⁻⁷	46	62 gün	2.200	26.600
Tyrode virus suspensiyonu	5,99 x 10 ⁻⁷	46	62 gün	3.400	63.300

Cetvel 14 : L. si Tyrode eriyiğindeki virus suspansiyonundan, 2. si aynı suspansiyona %0,25 oranda AL (OH)₃ katılmakla elde edilmiş olan iki çeşit canlı aşının fare aşılama test'lerindeki mukayeseli deneme sonuçlarını göstermektedir. Bu cetvelde, %0,25 AL (OH)₃ li virus suspansiyonundan elde edilen aşı muafiyet derecesinin, bu adjuvanın katılmamış olduğu canlı aşidan temin edilen den çok yüksek olduğu görülmektedir. Bunun dışında 4. (cetvel, 13) ile esas deney sonuçlarının mukayesesi oldukça enteresandır. Her iki deneyde de ihtiva ettikleri virus miktarı yaklaşık olarak aynı olan ($3,44 \times 10^7$ ve $5,99 \times 10^7$) %0,25 lik AL (OH)₃ li canlı aşular değerlendirilmiştir. Yalnız bu iki aşının istihallerinde kullanılan ana virus suspansiyonunun hazırlama usulleri farklıydı. Şöyle ki 4. deneyde ana virus suspansiyonu %7,5 glukozlu steril yağsız sütle, esas deneyde ise yalnız %0,5 streptomycinli Tyrode eriyiği ile hazırlanmıştır.

Koruyuculuk etkileri bakımından; Yyrode eriyiği ile hazırlanan aşı (63.300 I. D. 50), Glukozlu yağsız sütle elde edilen aşidan (163,4 I. D. 50) aşikâr bir surette üstündür.

Esas deneyde denenen her iki canlı aşidan istihsal edildikleri gün, beherinden ikişer koyuna 1,5 ml. dozda subkutan olarak enjekte edilmiştir. Böylece her koyun tavuk embriyoları için $1,0 \times 10^8$ I. D. 50 olan aktif virus almıştır. Abjuvansız aşı ile 803,932 numaralı ve AL (OH)₃ li aşı ile 809,810 numaralı koyunlar aşılanmıştır.

3. Ön deneyde olduğu gibi bütün koyunlardan muntazam aralıklarla kan numuneleri alınarak serumlarında komplementi fixe ve virus neutralize eden antikorlar yönünden muayeneye tabi tutul-

muşlardır. 810 numaralı koyun ani olarak öldüğünden maalesef çok erken olarak deney dışı kalmıştır.

CETVEL : 15

Aşının Nev'i	Tyrode - Susp.		% 0,25 AL(OH) ₃ li Tyrode suspensiyonu	
	803	932	809	810
Aşıdan önce	10	10	3	3
» 13 gün sonra	27			273
» 22 » »		400	588	
» 28 » »	79			786
» 42 » »	178			187
» 49 » »		485	714	
» 56 » »	400			400
» 63 » »		400	1046	
» 70 » »	271		583	
» 77 » »		640	640	
» 135 » »	132	145	132	

CETVEL : 16

Canlı Aşı Nev'i	Tyrode - Suspensiyonu		% 0,25 AL(OH) ₃ li Tyrode Suspensiyon	
	803	932	809	810
Aşıdan önce	—	—	—	—
Aşıdan 13 gün sonra	1:4			1:64
» 22 » »		1:13	1:8	
» 28 » »				1:16
» 35 » »		1:4	1:4	
» 42 » »	1:4			1:8
» 49 » »		1:4	1:4	
» 56 » »	1:4			altında 1:4
» 63 » »		altında 1:4	altında 1:4	
» 70 » »	altında 1:4		» 1:4	
» 77 » »		1:4	» 1:4	
» 84 » »	altında 1:4		» 1:4	
» 91 » »		altında 1:4	» 1:4	

15 numaralı cetvel Virus neutralize eden antikor durumunu göstermektedir. Bu cetvelde; Aluminyumhydroxydli aşının, bu adjuvanın katılmadığı ve aynı virus miktarını havi Tyrode suspansiyonundan çok daha fazla virus neutralize eden antikorların teşekkülüne sebep olduğu görülmektedir. Her iki aşıda, aşıların pratikte kullanılmasına hanel vermeyecek derecede aşılanan hayvanların kan serumlarında komplementi fixe edici antikorlar doğurmaktadır.

Yyrode - virus suspansiyonu ile aşılanan koyunlar aşı tarihinden 35 gün sonra ve Aluminyumhydroxydi aşı ile aşılanan hayvanlar ise aşıdan 56 gün sonra menfi reaksiyon vermişlerdir. (16 numaralı cetvele bakınız).

Cetvel 15 : Aşıdan önce ve sonra; iki canlı aşı ile aşılanan 4 koyun kan serumunda I. D. 50/ccm deki virus neutralize edici antikor seviyesini göstermektedir.

Cetvel 16 : Aşıdan önce ve sonra; iki canlı aşı ile aşılanan dört koyun kan serumundaki komplementi fixe edici antikor seviyesini göstermektedir.

TARTIŞMA

Bu mesainin tecrübevi kısmının gayesi, **Mitscherlich** (1963, 1965) tarafından bildirilmiş olan ve *M. ovis*'in «P» suşu ile hazırlanan canlı aşının dayanıklılığı ile etkisini geliştirmekten ibaretti.

Deneyler; virusun %7,5 glukozlu yağsız sütte suspansiyonu yapıp ampüller içinde lyophilize edilerek vakuum altında kapatıldıktan sonra —20°C de buzlukta muhafaza edildiği takdirde aktivitesinin nisbeten daha uzun bir zaman korunabileceğini göstermiştir.

Aşıların immunité verme kudretleri, onların ihtiva ettikleri virus miktarı ile arttığı bilinmektedir. Mamafih buna bağlı olmıyarak, aşılar %0.25 oranda AL (OH)₃ ilâvesiyle onların bağışıklık verme kudretlerini daha da yükseltmenin mümkün olduğunu deneyler göstermiştir. Burada Tyrode eriyiği ile hazırlanan virus suspansiyonuna katılan Alubinyumhydroxyd'in, Glukozlu yağsız sütle hazırlanan suspansiyonundakinden çok daha etkili olduğu tesbit edilmiştir. Bu mesainin seyri anında, tatbik edileceği yerde %0.25 lik AL (OH)₃ le eritilebilecek ve hemen orada kullanılacak olan %7,5 Glukozlu yağsız sütle hazırlanan ampüllerde veya şişelerde lyophilize edilebilen canlı aşıların istihsali düşünülmüştür. Bu tarzdaki bir aşı, yüksek bir immunité verme kudreti yanında uzun bir süre dayanıklı olma hassasına da sahiptir. Bu ancak, bu mesaideki deneylerde vukubulduğu gibi enfekte yumurta sarısı keselerinden saf bir tarzda ve yüksek konsantrasyonlarda elde edilen virusi elementer cisimciklerin Glukozlu yağsız sütle lyophilize edilmesiyle mümkündür. Bu tarzda lyophilize edilmiş viruslar kullanılacağı yerde Aluminyumhydroxyd eriyiği ile eritilebilir. Burada aşının ba-

ğışıklık verme kudretini yükselten Aluminyumhydroxyd'in etkisine zarar vermeyecek derecede, injektabl suspansiyondaki Glukozlu yağsız süt miktarını düşürmek mümkünse de, bu şekilde pratik aşı istihali için rantabl olabilecek bir metodun şekillendirilmesi şüpheli gözükmektedir.

Bahsi geçen deneylerde; enfekte yumurta sarısı keselerinden %0,25 Aluminyumhydroxyd'li Tyrode eriyiği ile %10 oranında hazırlanan suspansiyondan ibaret olan canlı aşının en iyi bağışıklık verme etkisine sahip olduğu tesbit edilmiştir. Aşı; 1,5 ml. dozunda deri altı yolla aşılana iki koyunda kısa bir süre devam eden komplementi fixe edici antikorların teşekkülüne sebep olmuştur. Bu antikor titresi bir koyunda aşından 35 gün ve diğerinde ise 55 gün sonra tekrar menfi sahaya düşmüştür. Bu şekilde çok kısa bir müddet için komplementi bağlayıcı antikorların teşekkülü, salgın mücadelesinde adı geçen aşının kullanılmasına asla bir mani teşkil etmez. Çünkü koyunların aşılama, koç katımından (sun'i tohumlama yapılan yerlerde, tohumlamanın başlangıç tarihinden) bir ay önce, bir sürüdeki tabii bir enfeksiyonun Complement - fixation test'ile tesbiti için lüzumlu kan numunelerinin alınması ise ancak normal kuzulama periyodunun bitiminden 2 ilâ 3 ay sonra vukubulması gerekmektedir. Aradan geçen bu zaman içerisinde aşılama müteakip teşekkül eden antikorlar titresi çoktan menfi sahaya düşmüş olur.

Ö Z E T

Bu mesaide koyun abort virusunun, Miyagawanella sınıfı içindeki yeri hakkında kısa bir bilgi verilmiş olup, virusun Epidemiyolojisinden, patojenitesinden ve teşhis usullerinden bahsedilmiştir.

Yine bu araştırmada hali hazırda mevcut imkânlarla salgının erodikasyon çareleri araştırılmış ve burada en iyi metodun bir taraftan iyi bir bağışıklık veren diğer taraftan da şaşırtıcı ölçüde komplementi bağlayıcı antikorların teşekkülüne sebep olmayacak bir aşının plânlı şekilde tatbikinün uygun olduğu kanaatine varılmıştır.

Salgın eradikasyonunda, Complement - fixation reaksiyonundan alınacak müsbet sonuçların tabii bir enfeksiyon için kat'i bir delil teşkil etmesi şarttır.

Literatür bölümünde zikredilen belirli şart ve talepleri M. ovis' in «P» suşu le hazırlanan canlı aşı yerine getirmektedir.

Mevzubahis bu mesaide yapılan kişisel deneylerle adı geçen aşının tekemmül ettirilmesine çalışılmıştır. Çok sayıda çeşitli aşı tertipleriyle yapılan mukayeseli denemeler; yüksek derecede enfekte yumurta sarısı keselerinden Tyrode eriyiğinde hazırlanan %10 luk suspansiyona %0,25 oranda AL (OH)₃ katılmakla elde edilen canlı aşının bağışıklık verme yeteneğinin bir hayli yükseltilebileceğini göstermiştir. Ki bu aşı aşılanan koyunlarda yanıtıcı ölçüde komplementi bağlayıcı antikorların teşekkülüne sebep olmamaktadır.

Ayrıca denenen çeşitli metotlarda, virusun dayanıklılığının en iyi olarak %7,5 Glukozlu yağsız süt içinde liyophilize edilmesiyle arttırılabileceği anlaşılmıştır. Ampüller vakuum altında eritmek suretiyle kapatılmalı ve —20°C de buzlukta muhafaza edilmelidirler.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Es wird ein Überblick über die Stellung des Schafabortvirus in der Gattung Miyagawanella gegeben.

Epidemiologie, Pathogenese und Diagnose des Virusabortes der Schafe besprochen.

Es wird auf die zur Zeit gegebenen Möglichkeiten einer Seuchentilgung eingegangen und dabei herausgestellt, dass sich hierfür am besten die planmässige Anwendung einer Vakzine eignet, die einerseits einen guten Impfschutz verleiht und zum anderen nicht zur Ausbildung komplementbindender Antikörper in störendem Ausmasse führt. Bei der Seuchentilgung müssen positive Ergebnisse der Komplementbindungsreaktion ihre uneingeschränkte Beweiskraft für eine natürliche Infektion behalten. Nach dem im Schrifttum niedrgelegten Befunden erfüllt die Lebendvakzine mit dem *M. ovis* Stamm «P» diese Anforderungen.

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten eigenen Versuche befassen sich mit der Verbesserung dieses Impfstoffes. Eine grössere Reihe vergleichender Prüfungen verschiedener Impfstoffansätze ergab, dass die immunisierende Wirkung der Lebendvakzine, die aus einer 10% igen Suspension hochgradig infizierter Dottersäcke in Tyrodelösung besteht, durch Zugabe von 0,25% Aluminiumhydroxyd erheblich gesteigert werden kann, ohne dass es bei den geimpften Schafen zur Ausbildung komplementbindender Antikörper'in störendem Ausmasse kommt.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sich zur Erhöhung der Haltbarkeit des Virus von verschiedenen geprüften Verfahren am besten seine Lyophilisation in 7,5 % iger Glukose-Magermilch bevährt. Die Ampullen sind unter Vakuum abzuschmelzen und bei -20° Grad C aufzubewahren.

BIBLIYOGRAFYA FIHRISTI

- Annear, D. J. (1956)** : The preservation of bacteria by dryin ing peptone plugs
J. Hyg. **54**, 487-508
- Baker, J. A. (1944)** : A virus causing pneumonia in cats and producing elementary bodies J. exper. Med. **79**, 159-172
- Bannister, G. L., P. Boulanger, D. P. Gray, C. H. Chapman, R. J. Avery u. A. H. Corner (1962)** : Sporadic bovine encephalomyelitis in Canada Canad. J. Comp. Med. **26**, 25-32
- Barwell C. F. (1952)** : Some observations on the antigenic structure of psittacosis on lymphogranuloma venereum viruses Brit. J. exper. Path. **33**, 268-279
- Barwell, C. F. (1955)** : Laboratory infection of man with virus of enzootic abortion of ewes Lancet **69**, 1369-1371
- Bates, H. A., Pomeroy, B. S. u. D. P. Reynolds (1965)** : Ornithosis : Immunization of turkeys with Miyagawanella of low virulence Avian Dis. **9**, 220-226
- Bedson, S. P. (1936)** : Observations bearing on the antigenic composition of psittacosis virus Brit. J. exper. Path. **17**, 109-121
- Bedson, S. P. (1938)** : A study of experimental immuinty to the virus of psittacosis in the mouse with special reference to persistence of infection Brit. J. exper. Path. **19**, 353-366
- Bedson, S. P., Barwell, C. F., King, E. J. u. L. W. J. Bishop (1949)** : The laboratory diagnosis of lymphogranuloma venereum J. clin. Path. **2**, 241-249
- Beer, J. (1958)** : Experimentelle Untersuchungen über die Diagnostik des Virusaborts der Schafe mit allergischen Intrakutantesten Arch. exper. Vet. med. **12**, 384-391
- Beer, J. (1961)** : Untersuchungen über die Pathogenese und Epidemiologie des Virusabortes des Schafes 4. int. Kongr. für Fortpflanzung der Haustiere, den Haag
- Beer, J. (1961)** : Der Virusabuort des Schafes Mh. Vet. Med. **16**, 1-5
- Beer, J. (1964)** : Die Diagnostik der Ornithose unter besonderer Berücksichtigung der Serologie Arch. exper. Vet. Med. **18**, 101-113
- Behrens, H. u. M. Horn (1962)** : Behandlung des Virusabortes der Schafe mit Reverin susp. ad. us. vet. Dtsch. teirärztl. Wschr. **69**, 21-23

- Benedicts, A. A. u. E. O'Brien (1958)** : A passive hemagglutination reaction for psittacosis J. Immunol. **80**, 94-99
- Boden, W. (1965)** : Untersuchungen zur Herstellung eines lyophil getrockneten Br. abortus-Lebendimpfstoffes (Buck 19) 1. Mitteilung : Über den Einfluss verschiedener Stabilisatoren auf die Lebendkeimzahl Arch. exper. Vet. Med. **19**, 281-287
- Boulanger, P. u. G. L. Bannister (1959)** : Abortion produced experimentally in cattle with an agent of the psittacosis lymphogranuloma venereum group of viruses Cand. J. compl. Med. **23**, 259-265
- Brumpt, E. (1938)** : zit. n. G. Rake in Breed, R. S., Murray, E. G. D. u. A. P. Hitchens : Bergey's determinative bacteriology 6. Auflage 1948, Williams, Wilkins, Baltimore
- Charton, A., Faye, P., Parodi, A., Lecoanet, J. u. C. Le Layed (1964)** : Study of pneumonia produced experimentally in lambs by a strain of ovine abortion virus Bull. Acad. vét. France **37**, 269-276
- Diehl, K. H. (1961)** : Untersuchungen über die Resistenz des Schafabortvirus Inaug. Dis. Hanno
- Dungworth, D. L. (1963)** : The pathogenesis of ovine pneumonia I. Isolation of a virus of the PLV group II. Isolation of a virus from faeces; comparison of pneumonia caused by faecal, enzootic abortion and pneumonitis viruses J. comp. Path. **72**, 49-79
- Eaton, M. D., Beck, M. D. u. H. E. Pearson (1941)** : A virus from cases of atypical pneumonia (Relation to the virus of meningo-pneumonitis and psittacosis J. exper. med. **73**, 641
- Feja, E. (1964)** : Über das Vorkommen von Schafvirus abortantikörpern in Schafblutseren aus südbayerischen Beständen Tierärztl. Umschau **19**, 392
- Foggie, A. (1954)** : Immunological studies on the infectin of ovine enzootic abortion in young lambs J. comp. Path. a. Ther. **64**, 141-151
- Foggie, A. (1959)** : The duration of the immunity in ewes following vaccination against ovine enzootic abortions virus Vet. Rec. **71**, 741-742
- Fox, J. P. (1949)** : The antibody response of rabbits to rickettsial vaccines in water-in-oil emulsion Amer. J. of Hyg. **49**, 303-311
- Francis, T. jr. u. P. P. Magill (1938)** : An unidentified virus producing acute meningitis in experimental animals J. exp. Med. **68**, 147-160
- Giroud, P. (1957)** : Observations et données expérimentales concernant les avortements chez L'homme et l'animal, rickettsioses, toxoplasmoses, néorickettsioses du group psittacose Arch. Inst. Pasteur Tunis **34**, 187-206
- Giroud, P. u. J. Jadin (1955)** : Le virus des Bashi : systematique, pouvoir pathogène, transmission Ann. Soc. belge mqd. trop. **35**, 9-13
- Giroud, P., Roger, F., Valée, A. u. A. Roger (1952)** : Le virus de l'avortement de la brebis. Premiers isolements en France. Mise au point d'un procédé microscopique rapide de diagnostique. Bull. Acad. vét. France **29**, 393
- Gönnert, R. (1941)** : Die Bronchopneumonie, eine neue Viruskrankheit der Maus Zbl. Bakter. I. Orig. **147**, 3, 161

- Gönnert, R. (1952)** : Die Chemotherapie der Viruserkrankungen und ihre Problematik Fortschr. Med. **70**, 241-242, 311-314, 345-346
- Guènov, I. (1961)** : Etudes sur la péricardite fibrineuse des porcelets due au virus de l'ornithose Bull. Off. int. Epiz. **55**, 1465-1473
- Haas, R. (1961)** : Erkrankungen durch Viren, in Replow, H. u. J. Otte : Lehrbuch der medizinischen Mikrobiologie und Infektionskrankheiten Gustav Fischer - Verlag, Stuttgart
- Hajdu, G., Ratalics, L., Szabo, J. u. Z. Temesi (1958)** : Magy. állatorv. lap. **83**, zit. n. Beer, J. (1961) Der Virusabort des Schafes Mh. Vet. Med. **16**, 1-5
- Hakioğlu, F. ve B. Ataman (1956)** : Eskişehir bölgesinde enzootik koyun virüsü abortusu bakımından araştırmalar Türk. Vet. Hek. Dern, Dergisi **110-111**
- Hepple, J. R. (1952)** : Enzootic abortion in ewes. Field trials of vaccine II. Vet. Rec. **64**, 862-863
- Hilleman, M. R. (1945)** : Immunological studies on the psittacosislymphogranuloma group of viral agents I. inf. dis. **76**, 96-114
- Hörter, R. (1957)** : Überlebensraten von Bakterien nach der Hochvakuumgefrierdrying Zbl. Bakter. I. Orig. **171**, 526-514
- Hörter, R. (1959)** : Die Hochvakuumgefrierdrying des Schafabortvirus unter Berücksichtigung verschiedener Schutzlösungen u. Einfriermethoden Zbl. Bakter. I. Orig. **175**, 356-362
- Hörter, R. (1959)** : Überlebensraten von gefriergetrockneten Bakterien nach zwei jähriger Lagerung Zbl. Bakter. I. Orig. **178**, 363-369
- Illner, F. (1962)** : Ein Beitrag zur Entenornithose und ihrer Epizootologie Mh. Vet. Med. **17**, 141-146
- Jendrusch, H. (1958)** : Untersuchungen zur Herstellung eines wirksamen und standardisierten Br. abortus-B.19- Lebendimpfstoffes mit Hilfe der Gefrierdrying. Arch. Exp. Vet. Med. **12**, 963-997
- Jenkin, H. M. (1960)** : Preparation and properties of cell walls of the agent of meningopneumonitis J. Bacter. **80**, 639-647
- Jenkin, H. M., Ross, M. R. (1961)** : U. J. W. Moulder (1961) : Species specific antigens from the cell walls of the agents of meningopneumonitis and feline pneumonitis J. Immunol., Baltimore **86**, 123-127
- Kawakami, Y., Kaji, T., Sugimura, K., Omori, T. u. M. Matumoto (1958)** : Miyagawanella : psittacosis - lymphogranuloma group of viruses. 5. Isolation of a virus from faeces of naturally infected sheep Jap. J. exp. Med. **28**, 51-58
- Kauker, E. u. P. Minners (1956)** : Virusabort des Schafes und Versuche zur Bekämpfung mittels einer Formol-Vakzine Berl. u. Münchn. tierärztl. Wschr. **69**, 265-267
- Klöne, W. (1953)** : Laboratoriumsdiagnose menschlicher Virus- und Rickettsieninfektionen Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg
- Krüger-Hansen, U. u. G. Wachendorf (1962)** : Experimentelle Untersuchungen mit Ornithosevirus an Schafen Mh. Tierheilkd. **14**, 215-220

- Lehnert, C. (1962)** : Zur Frage der Übertragung des Ornithosevirus über das Brteil Berl. u. Münchn. tierärztl. Wschr. 151-152
- Lillie, R. D. (1930)** : Psittacosis : Rickettsia-like inclusions in man and experimental animals Publ. health rep. 45, 773
- Littlejohn, A. I. (1950)** : Enzootic abortion in ewes. An investigation in the naturally occurring disease Vet. Rec. 62, 571-577
- Littlejohn, A. I., Foggie, A. u. McEwen (1952)** : Enzootic abortion in ewes. Field trials of vaccine. I. Vet. Rec. 64, 858-862
- Manire, G. F. u. K. F. Meyer (1950)** : The toxins of the psittacosis-lymphogranuloma group of agents J. infect. dis. 86, 241-250
- Matumoto, M., Omori, T., Harada, K., Inaba, Y., Morimoto, T., Ishitani, R. u. S. Ishii (1955)** : Studies on the disease of cattle by a psittacosis-lymphogranuloma group virus (Miyagawanella) 6. report. Jap. J. exper. Med. 25, 24-34
- McEwen, A. D. u. A. Foggie (1954)** : Enzootic abortion of ewes, comparative studies of different vaccines Vet. Rec. 66, 393-397
- McEwen, A. D. u. A. Foggie (1956)** : Enzootic abortion in ewes. Prolonged Immunity following the injection of adjuvant vaccine Vet. Rec. 68, 686-690
- McEwen, A. D., Dow, J. B. u. Anderson, R. D. (1955)** : Enzootic abortion in ewes : an adjuvant vaccine prepared from eggs Vet. Rec. 67, 393-394
- McEwen, A. D., Littlejohn, A. I. u. A. Foggie (1951)** : Enzootic abortion in ewes, some aspects of infection and resistance Vet. Rec. 63, 489-492
- McKercher, D. G. (1949)** : Immunization studies in cats against Miyagawanella felis Thesis Cornell, 50 S
- McKercher, D. G. (1952)** : Feline pneumonitis. I. Immunization studies in Kittens Amer. J. Vet. Res. 13, 557-561
- McKercher, D. G. (1952)** : A virus possible related to the psittacosis-lymphogranuloma-pneumonitis group causing a pneumonia in sheep Science N. Y. 115, 543-544
- McKercher, D. G. u. E. M. Wada (1959)** : Studies of the distribution and host range of Miyagawanella bovis Cornell Vet. 49, 233-241
- McNutt, S. H. (1940)** : A preliminary report on an infectious encephalomyelitis Vet. Med. 35, 228-230
- Meinershagen, W. A. Frank, F. W. u. L. H. Scrivner (1962)** : Transmission of ovine viral abortion J. amer. vet. med. Ass. 140, 448-449
- Mendlowski, B., Kraybill, W. H. u. D. Segre (1960)** : Poylarthrititis in sheep. Characterization of the causative virus Amer. J. Vet. Res. 21, 74-80
- Meyer, K. F. u. B. Eddie (1951)** : Human carrier of the psittacosis virus J. infect. dis. 88, 109-121
- Meyer, K. F., Eddie, B. u. H. Y. Yanamura (1942)** : Ornithosis (Psittacosis) in pigeons and its relation to human pneumonitis Poc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 49, 609-615

- Mitscherlich, E. (1954)** : Der Virusabort des Schafes in Deutschland Dtsch. tierärztl. Wschr. **61**, 42
- Mitscherlich, E. (1955)** : Beiträge zum Virusabort des Schafes Vet. Med. Nachr. Behringwk. 1-15, 129-145
- Mitscherlich, E. u. B. Liess (1957)** : Chemotherapie des Virusabortes des Schafes Mh. tierheilkd. **9**, 75-91
- Mitscherlich, E. (1963)** : Vergleichende Prüfung von Impfstoffen gegen den Virusabort der Schafe im Mäusevakzinationsversuch Berl. u. Münchn. tierärztl. Wschr. **76**, 411-415
- Mitscherlich, E. (1965)** : Die Bekämpfung des Virusabortes der Schafe Berl. u. Münchn. tierärztl. Wschr. **78**, 81-88
- Monreal, G. u. K. Fritsche (1956)** : Ein Behandlungsversuch des Virusabortes der Schafe Tierärztl. Umschau **11**, 172-173
- Morillon, P. (1957)** : Avortement à virus de la brebis. Relation de cinq enzooties Rec. Med. Vet. Alfort **133**, 379-389
- Müssemeier, Fr. (1957)** : Grundsätzliches zur Tierseuchenbekämpfung Verlag Paul Parey, Berlin u. Hamburg
- Naylor, H. B. u. P. A. Smith (1946)** : Factors affecting the viability of *Serratia marcescens* during dehydration and storage J. Bacter. **52**, 565-573
- Nicolau ST., S. (1961)** : Vaccin métallisé, nouvelle méthode pour la préparation des vaccins atténués, contre la rage, l'encephalite à tiques, l'herpes, la grippe et l'ornithose Arch. exper. Vet. Med. **15**, 349-384
- Orgianov, D. (1963)** : Viral abortion in ewes in Bulgaria Zooprofilassi **17**, 107-114
- Orgianov, D., Jelev, Wl., Semerdjiev, B., Pawlov, N. u. E. Makaweewa-Simowa (1962)** : Isolierung des Virus und einige Untersuchungen über den Virusabort bei Schafen in Bulgarien Mh. f. Vet. Med. **17**, 890-894
- Orgianov, D., Tatarov, G. u. H. Haralambiev (1960)** : Acta virologica **4**, 494 zit. n. Ognianov, D., Jelev, Wl., Semerdjiev, B., Pawlov, N. u. Ek. Makaweewa-Simowa (1962) Isolierung des Virus und einige Untersuchungen über den Virusabort bei Schafen in Bulgarien Mh. Vet. Med. **17**, 890-894
- Olson, B. J. (1944)** : An epidemic of a severe pneumonitis in the Bayou region of Louisiana Publ. Health Rep. **59**, 1373-1374
- Olson, B. J. u. C. L. Larson (1944)** : An epidemic of a severe pneumonitis in the Bayou region of Louisiana Vir. etiology. U. S. Publ. Health Rep. **60**, 2488-2503.
- Omori, T., Morimoto, T., Harada, K., Inaba, Y., Ishii, S. u. M. Matumoto (1957)** : Miyagawanella : psittacosis Lymphogranuloma group of viruses. I. Excretion of goat pneumonia virus in faeces Jap. J. Exper. Med. **27**, 131-143
- Pan, I. C. u. D. R. Cordy (1962)** : The response of swine to an ovine pneumonia virus. Bull. Inst. Zool., Acad. Sinica, Taiwan **1**, 29-40
- Parker, H. D. u. R. L. Younger (1962)** : Distribution of ovine abortion virus in Experimentally infected ewes and fetuses Amer. J. Vet. Res. **23**, 981-984

- Parker, H. D. u. R. L. Younger (1963)** : The distribution of some psittacosis-lymphogranuloma group viruses in experimentally infected pregnant guinea pigs Amer. J. Vet. Res. 24, 367-370
- Philip, C. B. (1957)** : Microtobiotes Philip. In Bergey's manual of determinative bacteriology. Herausgegeben von Breed, R. S., Murray, E. G. D. u. N. R. Smith, 7. Auflage, Verlag Williams u. Wilkins CO Baltimore, 961-968
- Pierce, K. R., Moore, E. W., Carroll, L. H. u. C. H. Bridges (1963)** Experimental ornithosis in ewes Amer. J. Vet. Res. 24, 1176-1188
- Pollikoff, R. u. M. M. Sigel (1953)** : Studies on the psittacosis-lymphogranuloma group. IV. Demonstration of specific CF antibodies following absorption of serum. J. Immunol. 71, 436-440
- Popovici, V. (1962)** : Virusabort der Schafe in Rumänien I. Vorkommen und Diagnose. II. Epidemiologie Lucr. Inst. Cerc. Vet. Bioprep. Pasteur 1, 339-347, 349-360
- Rake, G. (1948)** : Chlamydozoaceae in Breed, R. S., Murray, E. G. D. u. A. P. Hitchens : Bergey's determinative bacteriology, 6. Auflage. Williams u. Wilkins Co, Baltimore
- Rake, G. u. H. Jones (1944)** : Studies on lymphogranuloma venerum. II. The association of specific toxins with agents of the lymphogranuloma-psittacosis group J. Exper. Med. 79, 463-486
- Rivers, Th. M. u. Fr. F. Schwentker (1934)** : Vaccination of monkeys and laboratory workers against psittacosis J. Exper. Med. 60, 211-238
- Roca-Garcia, M. (1949)** : Viruses of the lymphogranuloma psittacosis group isolated from opossums in Columbia; Opossum Virus J. infect. dis. 85, 275-389
- Roger, Fr. u. A. Roger (1958)** : Le virus de l'avortement de la brebis. Son pouvoir pathogène pour le nevraxe. Sa parente Ann. Inst. Pasteur 94, 379-383
- Romáry, J. (1958)** : Virusabortus-fertözötsé juhállományainkban Mag. állator. Lapja 13, 81-83
- Romváry, J. (1962)** : Pneumonitis in sheep caused by a virus of the psittacosis lymphogranuloma group Mag. állator. Lapja 17, 323-327
- Roots, E. u. E. Schmittziel (1961)** : Herstellung eines komplementbindenden Psittakosevirus-Antigens durch mechanische Auf-schliessung der Elementarkörperchen Zbl. Bakter. I. Orig. 183, 318-324
- Roots, E. u. R. Rott (1958)** : Herstellung hochwertigen komplementbindenden antigens aus gereinigtem Psittakosevirus Zbl. Bakter. I. Orig. 172, 29-36
- Ross, M. R. u. F. M. Gogolak (1957)** : The antigenic structure of psittacosis and feline pneumonitis viruses I. Isolation of complement-fixing antigens with group and species specificity Virology 1, 343-373
- Rudd, G. V. u. Burnet, F. M. (1941)** : Intranasal infection of mice with the virus of psittacosis Austr. J. exp. Biol. Med. Sci. 19, 33-38
- Rüffle, E. (1962)** : Über Funde von Ornithosevirus in Hausenteneiern Mh. Vet. Med. 17, 879-881

- Rudd, G. V. u. Burnet, F. M. (1941)** : Intranasal infection of mice with the virus of psittacosis *Austr. J. exp. Biol. Med. Sci.* **19**, 33-38
- Rüffle, E. (1962)** : Über Funde von Ornithosevirus in Hausenteneiern *Mh. Vet. Med.* **17**, 879-881
- Saito, Y. (1954)** : Pneumonie contagieuse de la chèvre *Bull. Off. intern. epiz.* **42**, 676-685
- Sarateanu, D., Surdan, C., Sorodoc, G. u. B. Anagnoste (1961)** : Pararickettieller abort bei Schafen : Versuche zur Krankheitserzeugung und Vakzination *Stud. Cerc. Inframicr.* **12**, 441-450
- Schoop, G. u. E. Kauker (1956)** : Infektion eines Rinderbestandes durch ein Virus der Psittakose-Lymphogranuloma-Gruppe. Gehäufte Aborte im Verlauf der Erkrankung *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **63**, 233-285
- Schulze, W. (1965)** : Ein Beitrag zur Frage der Verstärkung der immunisatorischen Wirkung von Impfstoffen durch Verwendung verschiedenartiger Ölkomponenten *Arch. exper. Vet. Med.* **19**, 2289-285
- Seffner, W. (1960)** : Erfahrungen zum Virusabort der Schafe unter besonderer Berücksichtigung der Diagnose mittels Komplementbindungsreaktion *Berl. u. München. tierärztl. Wschr.* **73**, 284-287
- Semerdzhiy, B. Ognyanov, D. u. E. Makavèva - Simova (1963)** : Prophylaktische Impfung gegen den Virusabort der Schafe *Vet. Med. Nauki. Sofia* **2**, 181-189
- Sigel, M. M. u. R. Pollikoff (1953)** : Studies on the psittacosis lymphogranuloma group. II. A non-infectious phase in virus development following adsorption to host tissue *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **84**, 517
- Spanedda, A. u. A. Medda (1951)** : Prime Ricerche su di un Virusfiltrabile isolato da aborti ovini *Zoopro lassi* **6**, 263
- Stamp, J. T., McEwen, A. B., Watt J. A. A. u. D. I. Nisbeth (1950)** : Enzootic abortion in ewes I. Transmission of the disease *Vet. Rec.* **62**, 251-254
- Stamp, J. T., Watt, J. A. A. u. R. D. Cockburn (1952)** : Enzootic abortion in ewes. Complement fixation test *J. comp. Path. a. Ther.* **62**, 93-101
- Staub, H. (1959)** : Virusabort in einem Ziegenbestande *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **66**, 98-99
- St. John, E. u. F. B. Gordon (1947)** : Studies on the immunological relationships of the psittacosis lymphogranuloma venereum group of viruses *J. inf. dis.* **80**, 297-306
- Storz, J. (1961)** : The diaplacental transmission of psittacosis-lymphogranuloma group viruses in guinea pigs *J. infect. dis* **109**, 129-146
- Storz, J. (1964)** : Naturel infection in guinea pigs with an agent of the psittacosis-lymphogranuloma group *Zbl. Bakter. I. Orig.* **193**, 432-445
- Studdert, M. J. u. P. C. Kennedy (1964)** : Enzootic abortion in ewes *Nature, London* **203**, 1088-1089
- Surdan, C., Sarateanu, B., Sorodoc, G. u. Fuhrer-Anagnoste (1961)** : Isolierung einer Pararickettsia-art von einer endemisch verbreiteten granulösen Vulvovaginitis des Rindes *Stud. Cerc. Inframicr.* **12**, 373-379

- Tajima, M., Nomura, Y. u. Y. Kubota (1957)** : Structure and development of viruses of the psittacosis-lymphogranuloma group observed in the electronmicroscope *J. Bact.* **74**, 605-620
- Thiel, W. (1952)** : Die Konservierung von Infektionserregern in trockenem Zustand Inaug. Dis. Hannover
- Vargues, R. (1949)** : Intérêt de la technique cutanée dans le dosage comparé des rickettsies *Ann. Inst. Pasteur* **66**, 462-465
- Wagner, J. C., Meiklejohn, G., Kingsland, L. C. u. H. W. Hickish (1946)** : Psittacosis vaccines prepared from chick embryo tissues *J. Immunol. Baltimore* **54**, 35-46
- Wenner, H. A. (1958)** : Psittacosis-lymphogranuloma group of viruses *Advances in virus Res.* **5**, 39-93
- Wilson, M. R. (1962)** : Isolation of psittacosis-lymphogranuloma venereum group viruses from the faeces of clinically normal cattle in Britain *Vet. Rec.* **74**, 1430
- Wilson, M. R., u. D. L. Dungworth (1963)** : Psittacosis lymphogranuloma venereum group viruses in sheep comparison between a faecal and enzootic abortion strain *J. comp. path.*, **73**, 277-284
- Yanamura, H. Y., u. K. F. Meyer (1942)** : Active immunity to the Microbacterium multiforme psittacosis in the mouse *J. Immunol. Baltimore* **43**, 195-209
- Young, S., Parker, H. u. B. D. Firehammer (1958)** : Abortion in sheep due to a virus of the psittacosis-lymphogranuloma group *J. Amer. Vet. Med. Ass.* **133**, 374
- York, Ch. u. J. A. Baker (1951)** : A new member of the psittacosis-lymphogranuloma group of viruses that causes infection in calves *J. exper. Med.* **93**, 587-604
- Younger, R. L. u. H. D. Parker (1961)** : Distribution of ovine abortion in the United States *J. Amer. Med. Vet. Ass.* **139**, 108-110
- Zichis, J. u. H. J. Shaughnessy (1945)** : Isolation of an apparently new virus from two fatal pneumonia cases *Science* **102**, 301-302