

TÜRKİYE'DE KLİNİK OLARAK SAĞLIKLI KOYUNLARDAN  
İZOLE EDİLEN KOYUN ADENOVİRUS TİP 3 (OA<sub>3</sub>)  
ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR\*

*Researches on Ovine Adenovirus Type Three (OA<sub>3</sub>) Isolated  
from Clinically Healthy Sheep in Turkey*

Feridun ÖZTÜRK<sup>1</sup>

*Summary* : A cytopathogen virus isolated by means of MDBK (Madin Darby Bovine Kidney) and primary lamb kidney tissue cultures from the faeces of clinically healthy sheep brought to Meat and Fish Organization Ankara.

Isolated virus was also able to multiply in cattle originated cells besides the sheep originated ones and the type of its nucleic acid was DNA. According to measurements made by electronmicroscope its length was about 100 milimicron. It was resisted against fat solubles such as ether and chloroform and also trypsin enzyme. It lost infectiousness at 56°C in 120 minutes and at 60°C in 30 minutes. In between 3.0 and 4.0 pH degrees its infectiousness estimated to be decreased. It gave heamagglutination with rat erythrocytes and no clinical symptoms estimated in rabbit, quinea pig and mice, but neutralizing antibodies were estimated in rabbit and quinea pig.

Neutralisation estimated with OA<sub>3</sub> by means of cross neutralisation.

It is concluded that the isolated virus was ovine adenovirus type 3 (OA<sub>3</sub>) in accordance to the characteristics mentioned above.

*Özet* : Ankara Et Balık Kurumu Mezbahasına gelen klinik olarak sağlıklı koyunlardan toplanan gaita numunelerinden hazırlanan süspanyonların, MDBK ve primer kuzu böbrek doku kültürlerine ekimleri sonunda, sitopatojen bir virus izole edildi. İzole edilen virusun koyun orijinli hücreler dışında, sığır orijinli hücrelerde de ürediği, nükleik asit türünün DNA olduğu, elektronmikroskopta yapılan ölçümlerde, büyüklüğünün yaklaşık 100 milimikron olarak ölçüldüğü, yağ eriticilerinden eter

(\*) Bu çalışma, aynı başlıklı doçentlik tezinden özetlenmiştir.

(1) Doç. Dr., S. Ü. Veteriner Fakültesi Viroloji Bilim Dalı, Konya.

ve kloroforma karşı dayanıklı bulunduğu, tripsin enziminden etkilenmediği, 56°C da 120 dakika ve 60°C da 30 dakika bekletilmekle enfeksiyözitesini kaybettiği, pH 3.0 ve 4.0 değerleri arasında enfeksiyözitesinde azalma meydana geldiği, rat eritrositleri ile hemaglutinasyon verdiği, tavşan, kobay ve farelerde klinik olarak hastalık oluşturmadığı fakat tavşan ve kobayda nötralizan antikörlerin meydana geldiği ve çapraz nötralizasyon testleri sonunda, Koyun Adenovirus Tip 3 (OA<sub>3</sub>) ile nötralizasyon oluşturduğu saptandı.

İzole edilen virus, bu özelliklerinden dolayı Koyun Adenovirus Tip 3 (OA<sub>3</sub>) olarak idantifiye edildi.

### Giriş

1964 yılında Darbyshire ve Pereira (8), koyun kan serumlarında grup spesifik adenovirus antikörlerinin varlığını tesbit etmelerine rağmen, 1969 yılına kadar bu grup viruslar koyunlardan izole edilememiştir. İlk olarak McFerran ve ark. (16), Kuzey İrlanda'da koyunlardan adenovirusları izole etmişlerdir. Aynı araştırmacılar (15), daha sonraki yıllarda yaptıkları çalışmalarda, koyunlardan izole ettikleri adenovirusları çapraz nötralizasyon testleri uygulamak suretiyle Koyun Adenovirus Tip 1 (OA<sub>1</sub>), Koyun Adenovirus Tip 2 (OA<sub>2</sub>) ve Koyun Adenovirus Tip 3 (OA<sub>3</sub>) olarak adlandırmışlardır. Sonraki yıllarda İskoçya'da (22) ve Türkiye'de (3) koyunlardan, farklı adenoviruslar izole edilmiş, ve sırasıyla Koyun Adenovirus Tip 4 (OA<sub>4</sub>) ve Koyun Adenovirus Tip 5 (OA<sub>5</sub>) olarak isimlendirilmiştir.

Koyunlardan izole edilen bu 5 tip adenovirusun sığır ve domuz adenoviruslarından farklı olduğu gösterilmiştir (1). Daha sonraki yıllarda Yeni Zellanda'da (24) kuzulardan 2 adenovirus suşu (WV 419/75 ve WV757/75) izole edilmiş ve bunların çapraz nötralizasyon testleri ile birbirinden farklı olduğu ortaya çıkarılmış, fakat diğer memeli adenovirusları ve koyun adenovirusları ile mukayese edilmemiştir (9). Adair ve ark. (2), Yeni Zellanda'da (24) kuzulardan izole edilen 2 adenovirus suşu (WV419/75 ve WV757/75) ile bilinen koyun, sığır ve domuz adenoviruslarını çapraz nötralizasyon testi kullanarak mukayese etmişler, WV419/75 adenovirus suşunun bu virusların hiçbirisi ile çapraz reaksiyon vermediğini, bu nedenle WV419/75 suşunun yeni bir adenovirus tipi olduğunu ortaya çıkarmışlar ve Koyun Adenovirus Tip 6 (OA<sub>6</sub>) olarak adlandırmışlardır.

Bu çalışmada Türkiye'de klinik olarak sağlıklı koyunlardan alınan gaita numunelerinden izole edilen virusun özellikleri ve koyun adenovirusları ile mukayesesi araştırılmıştır.

### *Materyal ve Metot*

Virus izolasyonu için Ankara Et - Balık Kurumu Mezbahasına getirilen klinik olarak sağlıklı koyunlardan gaita numuneleri toplandı. On koyundan alınan gaitalar 1 numune olarak değerlendirildi. Böylece 20 numune işlendi. Gaita numunelerinin hazırlanışında Wittmann'ın (26) bildirdiği teknikten yararlanıldı. Virus izolasyonu için, bu numunelerden MDBK (Madin Darby Bovine Kidney - Sığır Böbreği Hücresi) doku kültürlerine ekimler yapıldı. Her bir numuneden 3 kör pasaj yapılarak CPE (sitopatolojik efekt) meydana getirmeyen numuneler denemeden çıkarıldı. Üçüncü pasaj sonunda, %50'den yukarı CPE oluşturan 13 numune idantifikasyon için toplandı. Bu numuneler denemeye alınana kadar  $-60^{\circ}\text{C}$ 'da saklandı. İzole edilen virusun üretilmesi için MDBK doku kültürlerine ekimler yapıldı. Virus titresi MDBK doku kültürlerinde yapılan 10 passajdan sonra düşük olduğu için, virus primer kuzu böbrek doku kültürlerinde 3 kez passajlandı. Bu passajlar sonunda, primer kuzu böbrek doku kültürlerinde üreyen virus, yeniden MDBK doku kültürlerine ekilerek, 4 kez passajlandı. Bu passajlar sonunda virusun titresinin yükseldiği görüldü.

Araştırmada tip tayini için koyun adenovirusları (OA<sub>1</sub>, OA<sub>2</sub>, OA<sub>3</sub>, OA<sub>5</sub>) kullanıldı.

Çapraz nötralizasyon denemeleri için izole edilen virus ile koyun adenoviruslarına (OA<sub>1</sub>, OA<sub>2</sub>, OA<sub>3</sub>, OA<sub>5</sub>) karşı tavşanlarda hazırlanan hiperimmün serumlar kullanıldı. Hiperimmün serumların serum nötralizasyon değerleri (SN<sub>50</sub>) mikronötralizasyon yöntemi ile saptandı.

İzole edilen virusla yapılan doku kültürlerinde üretme denemelerinde, kuzu ve danalardan hazırlanan primer ve sekonder testis ve böbrek doku kültürleri, civciv fibroblast kültürü ile MDBK, MS<sub>21</sub> (Monkey Stable - Maymun Böbrek Epitel Hücresi), BHK (Baby Hamster Kidney - Yavru Hamster Böbrek Epitel Hücresi) devamlı doku kültürleri kullanıldı.

İzole edilen ve araştırmada kullanılan virusların enfeksiyözite güçlerinin saptanmasında, Frey ve Liess'in (12) bildirdikleri teknikten yararlanıldı ve sonuçlar Kaerber'e (14) göre hesaplandı.

Virusun biyolojik özelliklerini saptamak amacı ile yapılan çalışmalarda; izole edilen virusun nükleik asit tipi, 5-Iodo-desoxyüridin (IUDR) ile tesbit edildi. Plak meydana getirme ve plak karakterinin tayininde Dulbecco'nun (10) bildirdiği yöntem uygulandı. İnklüzyon cisimciği oluşturup oluşturmadığı, kobay, beyaz fare, rat, tavşan, at, sığır, koyun, tavuk ve insan 0 grubu eritrositleri ile hemaglutinasyon ve hemadsorbsiyon özelliği olup olmadığı araştırıldı.

Virusun fiziksel ve kimyasal özelliklerinin araştırılması amacıyla eter ve kloroform hassasiyet testi, tripsin duyarlılık testi, pH duyarlılık testi, değişik ısı derecelerinde ısı duyarlılık testi yapıldı. Ayrıca ısıdan etkilenen virusların iki değerli katyonlarla karşı karşıya getirildiğinde, duyarlılıklarının ortadan kalkıp kalkmadığını saptamak amacıyla iki değerli katyonların ısı duyarlılığı üzerine etkisi (25) araştırıldı. İzole edilen virusun morfolojik yapısı, elektronmikroskopla kontrol edilerek tesbit edildi.

İzole edilen virusun laboratuvar hayvanlarında eksperimental enfeksiyon denemeleri sonunda, aynı virusun bu hayvanlardan tekrar izolasyon kobay ve farelerde patojenite denemeleri yapıldı. Eksperimental enfeksiyon denemeleri sonunda, aynı virusun bu hayvanlardan tekrar izolasyon çalışmaları yapıldı.

### *Bulgular*

İzole edilen virus, OA<sub>1</sub>, OA<sub>2</sub>, OA<sub>3</sub>, ve OA<sub>5</sub>'e karşı tavşanlardan hazırlanan testis ve böbrek doku kültürlerinde, devamlı doku kültürlerinden yalnızca MDBK doku kültürlerinde 3-5. günlerde sitopatolojik değişikliklerle karakterize üreme gösterdiği, virusun ürettiği doku kültürlerinde mikrotitrasyon yöntemi ile yapılan titrasyonlarında MDBK, primer ve sekonder kuzu böbrek doku kültürlerinde en yüksek, primer ve sekonder dana böbrek doku kültürlerinde en düşük enfeksiyözite gücü oluşturduğu saptandı (Tablo 1).

İzole edilen virus OA<sub>1</sub>, OA<sub>2</sub>, OA<sub>3</sub>, ve OA<sub>5</sub>'e karşı tavşanlardan hazırlanan hiperimmün serumların mikronötralizasyon yöntemiyle hesaplanan serum nötralizasyon değerleri, sırasıyla SN<sub>50</sub>=1/64, 1/32, 1/16, 1/32, 1/52.2 olarak saptandı.

İzole edilen virus ve kendisine karşı hazırlanan hiperimmün serumla, OA<sub>1</sub>, OA<sub>2</sub>, OA<sub>3</sub>, ve OA<sub>5</sub> ile ve bu viruslara karşı hazırlanan hiperimmün serumlarla yapılan çapraz nötralizasyon testleri sonunda, izole edilen virusla hiperimmün serumunun, OA<sub>3</sub> ve hiperimmün serumu ile karşılıklı nötralizasyon oluşturduğu, diğerleri ile oluşturmadığı saptandı (Tablo 2).

İzole edilen virusun biyolojik özelliklerini saptamak amacıyla uygulanan yöntemlerde alınan sonuçlar şu şekilde tesbit edildi. Virusun nükleik asit tipi, Dezoksiribonükleik asit (DNA) olarak saptandı.

Virusun plak oluşturup oluşturmadığını saptamak amacıyla primer kuzu böbrek doku kültürlerinde yapılan plak test denemesi sonunda, virusun plak oluşturmadığı belirlendi.

Virusun primer kuzu böbrek doku kültürlerinde yapılan inklüzyon cisimciği oluşturma denemeleri sonunda, inklüzyon cisimciği tesbit edilemedi.

İzole edilen virusla kobay, beyaz fare, rat, tavşan, at, sığır, koyun, tavuk ve insan 0 grubu eritrositleri arasında oda ısısı ve +4°C'da yapılan hemaglutinasyon denemeleri sonunda, virusun sadece rat eritrositleriyle hemaglutinasyon verdiği saptandı. Virusun yukarıda belirtilen eritrosit türleri ile primer kuzu böbrek doku kültürlerinde yapılan hemadsorbsiyon testi denemelerinde, hemadsorbsiyon meydana getirmediği tesbit edildi. İzole edilen virusun fiziksel ve kimyasal özellikleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda şu sonuçlar alındı.

Virusun gerek eter ve gerekse kloroforma karşı dayanıklı olduğu bulundu.

Tripsin ile muamele sonunda tripsin enziminin virusun enfeksiyözite gücünde logaritma  $10^{0.75}$  değerinde önemsiz bir titre kaybına neden olduğu saptandı. Böylece tripsine dayanıklı olduğu ortaya çıkarıldı.

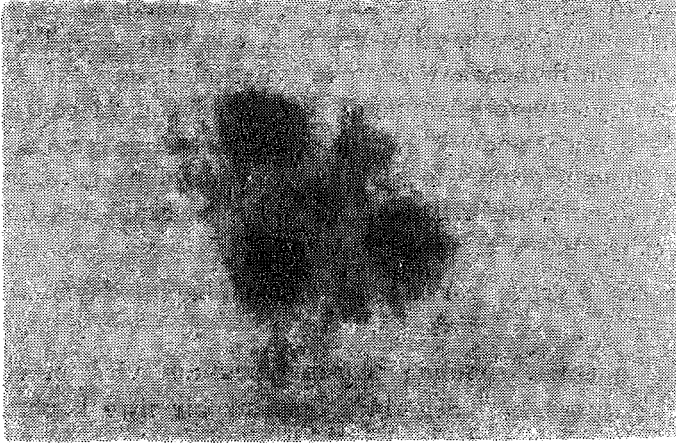
Çeşitli pH değerleri arasında kontrol edilen virusun enfeksiyözite gücünü, pH 3.0 ve 4.0 değerlerinde logaritma  $10^3$  değerinde kaybettiği, dolayısıyla bu değerler arasında önemli ölçüde etkilendiği, buna karşılık pH 6.0 ve 8.0 değerlerinde bu etkilenme gücünün logaritma  $10^1$  kadar olduğu, pH 7.0 değerinde ise virusun enfeksiyözite gücünün sabit kaldığı gözlemlendi. Virusun ısı duyarlılık testi sonunda, farklı ısı derecelerinde 30 dk., 120 dk. ve 4 saat sürelerde tutulduktan sonra, -60°C, -20°C, +4°C, 22°C, 37°C'da virusun enfeksiyözite gücünü koruduğu, 56°C ve 60°C'da enfeksiyözite gücünü kaybettiği tesbit edildi.

İki değerli katyonların ısı duyarlılığı üzerine etkisini saptamak amacıyla ile virusun 2M  $MgCl_2$  ile muamelesinden sonra, 50°C da 1 saat bekletilmekle aktivitesini kaybetmediği saptandı.

Elektronmikroskop ile yapılan incelemede, 27.000 büyütmede virusun yaklaşık olarak 100 milimikron büyüklükte olduğu belirlendi (Resim 1).

Patojenite denemeleri sonunda; intraperitoneal olarak virus verilen tavşan ve kobaylarda ve intranasal olarak virus verilen farelerde önemli klinik bulgulara rastlanmadı. Virus verildikten 14 gün sonra bu hayvanlardan alınan kan serumları ile yapılan nötralizasyon testleri sonunda, bir tavşanda  $SN_{50}=1/6.61$  ve bir kobayda  $SN_{50}=1/13.2$  değerlerinde nötralizan antikorlar tesbit edildi. Farelerde nötralizan antikorların varlığı saptanamadı. Virus verildikten sonra 21. günde öldürülen bu hayvanlarda makroskopik önemli bozukluklar bulunamadı. Histopatolojik bulgulara tavşanlarda karaciğer ve akciğerlerde, kobaylarda akciğerler,

dalak ve karaciğerde ve farelerde akciğerlerde rastlandı. Virus inokule edilen tavşan, kobay ve farelerin iç organlarından yapılan virus izolasyon denemelerinde, negatif sonuç alındı.



Fesim 1. İzole Virusun Zeiss EM - 9S elektron mikroskobu ile görünümü (Phosphor Wolfram asidi ile boyama x 135.000).  
Figure 1. Electronmicroscopic (Zeiss EM - 9S) appearance of the isolated virus (stained with Phosphor Wolfram x 135.000).

Tablo 1: İzole edilen virusun doku kültürlerinde üretilme denemeleri ve ürettiği doku kültürlerinde mikrotitrasyon yöntemi ile saptanan enfeksiyözite değerleri

Doku kültürleri		CPE	Üreme süresi (gün)	Enfeksiyözite değerleri (DKİD <sub>50</sub> /0.1 ml)
Devamlı Doku Kültürü	MDBK	+	4	10 <sup>5</sup>
	BHK	—	—	—
	MS <sub>21</sub>	—	—	—
Primer Doku Kültürü	Dana Böb.	+	4	10 <sup>3</sup>
	Dana Tes.	+	4	10 <sup>3,5</sup>
	Kuzu Böb.	+	3	10 <sup>5</sup>
	Kuzu Tes.	+	3	10 <sup>4</sup>
	Civciv Fib.	—	—	—
Sekonder Doku Kültürü	Dana Böb.	+	5	10 <sup>3</sup>
	Dana Tes.	+	5	10 <sup>3,25</sup>
	Kuzu Böb.	+	3	10 <sup>5</sup>
	Kuzu Tes.	+	4	10 <sup>4</sup>

(+) : CPE Pozitif, (—) : CPE Negatif

DKİD<sub>50</sub> : Doku Kültürü İnfektif Doz 50

Tablo 2. Çapraz - nötralizasyon test sonuçları

Viruslar	İzolat	Hiperimmün Serumlar (SN <sub>50</sub> )			
		OA <sub>1</sub>	OA <sub>2</sub>	OA <sub>3</sub>	OA <sub>5</sub>
İzolat	CPE(-)	CPE(+)	CPE(+)	CPE(-)	CPE(+)
OA <sub>1</sub>	CPE(+)	CPE(-)	CPE(+)	CPE(+)	CPE(+)
OA <sub>2</sub>	CPE(+)	CPE(+)	CPE(-)	CPE(+)	CPE(+)
OA <sub>3</sub>	CPE(-)	CPE(+)	CPE(+)	CPE(-)	CPE(+)
OA <sub>5</sub>	CPE(+)	CPE(+)	CPE(+)	CPE(+)	CPE(-)

Viruslar, 100DKİD<sub>50</sub>/0.1 ml., Hiperimmün serumlar, SN<sub>50</sub> değerleri hesabıyla teste alınmışlardır.

CPE(-) : Nötralizasyon pozitif, CPE(+) : Nötralizasyon negatif

İzolat : İzole edilen virus

### Tartışma ve Sonuç

Koyun adenovirusları bugüne kadar yapılan çalışmalarla, klinik olarak hastalık belirtisi gösteren ve göstermeyen koyunların gaita ve burun akıntılarında izole edilebilmiştir (3, 4, 5, 9, 15, 16, 21, 22).

Bu çalışmada klinik olarak sağlıklı koyunların gaita numunelerinden, MDBK ve primer kuzu böbrek doku kültürlerine yapılan ekimler sonunda, bir virus izole edilmiş ve idantifikasyon çalışmaları bulgularına göre, koyun adenovirus tip 3 (OA<sub>3</sub>) olarak adlandırılmıştır.

Öztürk (19), OA<sub>5</sub> ile yaptığı çalışmada, bu virusun sığır orijinli doku kültürlerinde (MDBK, primer ve sekonder dana testis, primer dana böbrek) üretilebildiğini bildirmiştir. Yapılan çalışmada OA<sub>3</sub> olarak idantifiye edilen virusun ilk izolasyonu, sığır orijinli devamlı hücrelerden MDBK doku kültürlerinde ve primer kuzu böbrek doku kültürlerinde yapılmış, çeşitli doku kültürlerinde yapılan virus üretme denemelerinde, izole edilen virus koyun orijinli hücreler dışında, sığır orijinli hücrelerde de üretilmiştir. Bu güne kadar Öztürk'ün (19) OA<sub>5</sub> ile yaptığı çalışma dışında, koyun adenoviruslarının sığır orijinli doku kültürlerinde üretilmesine dair bir literatüre rastlanamamıştır.

Bauer ve ark. (3), McFerran ve ark. (15), koyunlardan izole ettikleri adenovirusları 5-Iodo-2-deoxyüridin ile muamele etmişler ve kuzu böbrek hücrelerinde virus üremesinin önlendiğini bildirmişlerdir. İzole edilen virusun nükleik asit tipini belirlemek için yapılan çalışmada, virus 5-Iodo-2-deoxyüridin ile muamele edilerek MDBK doku kültürle-

rine ekilmiş, bu kültürlerde virusun üremediği gözlenmiş ve bu nedenle virusun nükleik asit tipi DNA olarak saptanmıştır.

Adenovirusların ortak özelliklerinden biriside yağ eriticilerinden eter ve kloroforma dayanıklı olmalarıdır. Çeşitli araştırmacılar (3, 15, 16, 18) yaptıkları çalışmalarda, koyun adenoviruslarının eter ve kloroforma dayanıklı olduklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada da izole edilen virusun eter ve kloroforma karşı dayanıklı olduğu tesbit edilmiştir.

McFerran ve ark. (16), koyunlardan izole ettikleri adenovirusların pH 3.0 değerinde stabil olduklarını, Müller (18) OA<sub>3</sub> ile yaptığı çalışmada, virusun pH 3.0 değerinde logaritmanın 0.2 değeri kadar bir enfeksiyözite kaybı gösterdiğini, dolayısıyla asit ortama dayanıklı olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada izole edilen virusun pH 3.0 ve 4.0 değerlerinde belirgin bir enfeksiyözite kaybına uğradığı saptanmıştır.

Şimdiye kadar koyun adenoviruslarının tripsin enziminden etkilenip etkilenmediğine dair bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Sığır ve at adenovirusları ile yapılan çalışmalarda, bu virusların tripsinden etkilenmedikleri bildirilmiştir (17, 23). Yapılan çalışmada koyunlardan izole edilen adenovirusun tripsine dayanıklı olduğu belirlenmiştir.

Adenovirusların hemaglutinasyon özelliği üzerinde yapılan çalışmalarda, bu virusların rat eritrositleriyle hemaglutinasyon verdikleri bildirilmiştir (6, 7, 11, 13, 16, 17, 20). İzole edilen virusla rat eritrositleri arasında yapılan hemaglutinasyon denemesinde, virusun rat eritrositleriyle hemaglutinasyon verdiği saptanmıştır.

Ayrıca izole edilen virusun hemadsorbsiyon özelliği ve plak karakterleri üzerinde yapılan çalışmada negatif sonuç alınmıştır. Adenovirusların hemadsorbsiyon ve plak özellikleri üzerinde çalışmaya rastlanılmadığı için değerlendirme olanağı bulunamamıştır.

McFerran ve ark. (16), koyunlardan izole ettikleri adenovirusların elektronmikroskopik ölçümlere göre, 90 - 100 milimikron büyüklükte olduklarını bildirmişlerdir. Elektronmikroskopta yapılan ölçümlerde izole edilen virusun büyüklüğü yaklaşık 100 milimikron olarak belirlenmiştir.

Çeşitli araştırmacılar (1, 2, 3, 15) koyunlardan izole ettikleri adenovirusların tip ayrımlarında, çapraz nötralizasyon testlerinden yararlanmışlardır. Bu çalışmada, izole edilen virusun tip tayini çapraz nötralizasyon testleri ile yapılmış ve virus, koyun adenovirus tip 3 (OA<sub>3</sub>) olarak tanımlanmıştır.

Bauer ve ark. (3) koyunlarda ve laboratuvar hayvanlarında, Müller



(18) laboratuvar hayvanlarında OA<sub>5</sub> ile yaptıkları enfeksiyon denemelerinde, enfeksiyon meydana getirilemediğini belirtmişlerdir. İzole edilen virusla kobay, tavşan ve farelerde yapılan enfeksiyözite denemelerinde, klinik olarak bir enfeksiyon tablosuna rastlanmamıştır. Buna karşılık virus verildikten 14 gün sonra tavşanlarda SN<sub>50</sub>=1/6.61, kobaylarda SN<sub>50</sub>=1/13.2 değerinde nötralizan antikörlerin varlığı tesbit edilmiştir. İzole edilen virus üzerinde yapılan fiziksel, kimyasal, biyolojik ve morfolojik çalışmalar ve çapraz nötralizasyon testi sonuçları, bu virusun koyun adenovirus tip 3 (OA<sub>3</sub>) olduğunu ortaya koymaktadır.

Türkiye'de koyunlardan izole edilen ilk OA<sub>3</sub> olması nedeniyle ülkemizde bu virus ile daha geniş çalışmalar ve seroepidemiolojik taramalar yapılması gerekli görülmektedir.

#### Kaynaklar

1. Adair, B. M. and McFerran, J. B. (1976). Comparative serological studies with mammalian adenoviruses. Arch. Virol., 51, 319 - 325.
2. Adair, B. M., McFerran, J. B. and McKillop, E. R. (1982). A sixth species of ovine adenovirus isolated from lambs in New Zealand. Arch. Virol., 74, 269 - 275.
3. Bauer, K., Müller, H. and Gürtürk, S. (1975). Isolierung eines virus von schafen und seine einordnung als neuer serotyp oviner adenoviren. Zbl. Vet. Med., 22, 656 - 665.
4. Belak, S. and Palfi, V. (1974). Pneumoenteritis of lambs caused by adenoviruses. Acta Vet. Hung., 24, 327 - 328.
5. Belak, S., Palfi, V. and Palya, V. (1976). Adenovirus infection in lambs. I. Epizootiology of disease. Zbl. Vet. Med., 23, 320 - 330.
6. Clarke, M. C., Sharpe, H. B. A. and Darbyshire, J. B. (1967). Some characteristics of three porcine adenoviruses. Arch. ges. Virusforsch., 21, 91 - 97.
7. Coria, M. F., McClurkin, A. W., Cutlip, R. C. and Ritche, A. E. (1975). Isolation and characterisation of bovine adenovirus type 5 associated with «weak calf syndrome» Arch. Virol., 47, 309 - 317.
8. Darbyshire, J. H. and Pereira, H. G. (1964). An adenovirus precipitating antibody present in some sera of different animal species and its association with bovine respiratory disease. Nature (Lond.), 201, 895 - 897.
9. Davies, D. H. and Humpreys, S. (1977). Characterisation of two

- strains of adenovirus isolated from New Zealand sheep. *Vet. Microbiol.*, 2, 97 - 107.
10. Dulbecco, R. (1952). Production of plaques in monolayer tissue culture by single particles of an animal viruses. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 38, 747 - 752.
  11. Eisa, M. (1973). Isolation of bovine adenovirus type 1 in the Sudan. *Bull. Epizoot. Dis. Afr.*, 21, 411 - 415.
  12. Frey, H. R. and Liess, B. (1971). Vermehrungskinetik und verwendbarkeit einer stark zytopathogenen VD - MD - Virus - stammes für diagnostische untersuchungen mit der mikrotiter - methode. *Zbl. Vet. Med.*, 18, 61 - 71.
  13. Inaba, Y., Tanaka, Y., Sato, K., Ito, H., Ito, Y., Omori, T. and Matumoto, M. (1968). Bovine adenoviruses. II. A serotype, Fukuroi, recovered from Japanese cattle. *Jap. J. Microbiol.*, 12, 219 - 229.
  14. Kaerber, G. (1964). In diagnostic procedures for virus and rickettsial disease. *Public Health Assn. (Newyork)*, 3, 48 - 50.
  15. McFerran, J. B., Nelson, R. and Knox, E. R. (1971). Isolation and characterisation of sheep adenoviruses. *Arch. ges. Virusforsch.*, 35, 232 - 241.
  16. McFerran, J. B., Nelson, R., McCracken, J. M. and Ross, J. G. (1969). Viruses isolated from sheep. *Nature (Lond.)*, 221, 194 - 195.
  17. Moorthy, A. R. S. and Spradbrow, P. B. (1978). Adenoviral infection of Arab foals with respiratory tract disease. *Zbl. Vet. Med.*, 25B (6), 469 - 477.
  18. Müller, H. (1974). Charakterisierung und typisierung eines aus schafen isolierten Adenovirus. *Dissertation, Giessen*.
  19. Öztürk, F. (1977). Yurdumuz koyunlarında adenovirus enfeksiyonu üzerinde araştırmalar. *Doktora tezi, Ankara Üniv. Vet. Fak.*
  20. Rosen, L. (1958). Hemagglutination by adenoviruses. *Virology*, 5, 574 - 577.
  21. Russo, P., Lambert, M. and Giauffret, A. (1978). Isolation of an adenovirus from a lamb with enteritis. *Vet. Bull.*, 49 (1), 1979.
  22. Sharp, J. M., McFerran, J. B. and Rae, A. (1974). A new adenovirus from sheep. *Res. Vet. Sci.*, 17, 268 - 269.
  23. Tanaka, Y., Inaba, Y., Ito, Y., Omori, T. and Matumoto, M. (1968).

- Bovine adenovirus. I. Recovery of a serotype Nagano from Japanese cattle. *Jap. J. Microbiol.*, 12 (1), 77 - 95.
24. Thurley, D. C., Boyes, B. W., Davies, D. H., Wilkins, M. F., O'Connell, E. and Humphreys, S. (1977). Subclinical pneumonia in lambs. *N. Z. Vet. J.*, 25, 173 - 176.
25. Wallis, C. and Melnick, J. L. (1962). Cationic stabilisation a new property of enteroviruses. *Virology*, 16, 504 - 506.
26. Wittmann, G. (1959). Selektion einer thermoresistenten variante des Maul und Klauenseuchevirus. *Zbl. Vet. Med.*, 4, 1 - 7.

