



Kanatlı Hayvanlarda Adenovirus Enfeksiyonlarına Genel Bakış: Fowl Aviadenovirus Enfeksiyonları

İsmail Şahindokuyucu^{1*}, Zafer Yazıcı²

¹ Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü, 172/155 Bornova, İzmir, Türkiye

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Ana Bilim Dalı, Atakum, Samsun, Türkiye

*Corresponding Author's E-Mail: sahindokuyucu86@gmail.com

Özet

Adenoviridae ailesi *Mastadenovirus*, *Aviadenovirus*, *Atadenovirus*, *Siadenovirus* ve *Ichadenovirus* olmak üzere 5 farklı genusa ayrılmıştır. *Aviadenovirus* genusunda yer alan önemli kanatlı adenoviruslarını içeren *Fowl aviadenovirus* (FAdV) 5 farklı genotipe (FAdVA-FAdVE) ve 12 farklı serotipe (1-8a, 8b-11) ayrılmıştır. Belirtilen serotipler tarafından kanatlı hayvanlarda İnklüzyon Cisimcikli Hepatit (Inclusion Body Hepatitis-IBH), Hidroperikard Sendromu (Hydropericardium Syndrome-HS) ve Kaslı Mide Erozyonu-Ülser Sendromu (Gizzard Erosions Ulceration Syndrome-GEU) olmak üzere 3 farklı hastalık tablosu oluşturulmaktadır.

Bu derleme FAdV enfeksiyonları hakkında bilgilendirme, klinik olarak oluşan enfeksiyon tablolarının gösterilmesi ve güncel verilerin değerlendirilmesi amacı ile hazırlanmıştır.

Geliş Tarihi 2 Ocak 2019

Revizyondan Geliş Tarihi 5 Şubat 2019

Kabul Tarihi 21 Mart 2019

Anahtar Kelimeler:

Fowl aviadenovirus, *İnklüzyon Cisimcikli Hepatit*, *Hidroperikard Sendromu*, *Kaslı Mide Erozyonu-Ülser Sendromu*.

Cite this article: Şahindokuyucu İ, Yazıcı Z (2019) Kanatlı Hayvanlarda Adenovirus Enfeksiyonlarına Genel Bakış: Fowl Aviadenovirus Enfeksiyonları. Turk Vet J 1(1): 30-41.

An Overview of Poultry Adenovirus Infections: Fowl Aviadenovirus Infections

Abstract

Adenoviridae family is divided into five different genus: *Mastadenovirus*, *Aviadenovirus*, *Atadenovirus*, *Siadenovirus* and *Ichadenovirus*. *Fowl aviadenovirus* (FAdV) which is divided into 5 different genotypes (FAdV A-FAdV E) and 12 different serotypes (1-8a, 8b-11), includes important poultry adenoviruses in *Aviadenovirus* genus. These serotypes cause 3 different disease patterns in poultry, concerning: *Inclusion Body Hepatitis (IBH)*, *Hydropericardium Syndrome (HS)*, *Gizzard Erosions and Ulceration Syndrome (GEU)*.

This review was prepared to provide information about FAdV infections, in order to show the clinical manifestations of infection and to evaluate the current data.

Key words: *Fowl aviadenovirus*; *Inclusion Body Hepatitis*; *Hydropericardium Syndrome*; *Gizzard Erosions Ulceration Syndrome*.

Giriş

Adenoviridae ailesi *Mastadenovirus*, *Aviadenovirus*, *Atadenovirus*, *Siadenovirus* ve *Ichadenovirus* olmak üzere 5 farklı genusa ayrılmıştır (Marek ve ark., 2013). *Aviadenovirus* genusunda yer alan önemli kanatlı adenoviruslarını içeren *Fowl aviadenovirus* (FAdV) 5 farklı genotipe (FAdVA-FAdVE) ve 12 farklı serotipe (1-8a, 8b-11) ayrılmıştır (Harrach ve ark., 2012; Hess, 2000). 1949 yılında ilk defa izole edilen avian adenovirus, ilk teşhisi takip eden yıllar boyunca farklı coğrafik bölgeler başta olmak üzere sağlıklı ve hasta hayvanlardan, kros nötralizasyon testi ile tiplendirilmiştir (Calnek & Cowen, 1975; Kawamura ve ark., 1964; McFerran ve ark., 1972).

Belirtilen serotipler tarafından kanatlı hayvanlarda Karaciğer Hücrelerinde İnklüzyon Cisimcikleri (Inclusion Body Hepatitis-IBH), Hidroperikard Sendromu (Hydropericardium Syndrome-HS) ve Kaslı Mide Erozyonu-Ülser Sendromu (Gizzard Erosions ve Ulceration Syndrome-GEU) olmak üzere 3 farklı hastalık tablosu oluşturulmaktadır.

Kanatlı hayvan yetiştiriciliğinde bakteriyel etkenlere karşı mücadelede, temizlik ve hijyen koşulları, kümes biyogüvenlik seviyeleri büyük öneme sahip olmasına karşın viral etkenlere karşı koruyucu aşılama kanatlı endüstrisi için hayati öneme sahiptir. Yüksek mortaliteye sahip etkenlere karşı aşılama kısmı

Tablo 1. *Adenoviridae* ailesi içerisinde yer alan, kanatlı hayvanları etkileyen adenovirüsler (<https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>).

<i>Adenoviridae</i>		
<i>Atadenovirus</i>	<i>Siadenovirus</i>	<i>Aviadenovirus</i>
<i>Duck atadenovirus A</i>	<i>Great tit siadenovirus A</i>	<i>Duck aviadenovirus B</i>
<i>Psittacine atadenovirus A</i>	<i>Penguin siadenovirus A</i>	<i>Falcon aviadenovirus A</i>
	<i>Raptor siadenovirus A</i>	<i>Fowl aviadenovirus A-E</i>
	<i>Skua siadenovirus A</i>	<i>Goose aviadenovirus A</i>
	<i>Turkey siadenovirus A</i>	<i>Pigeon aviadenovirus A-B</i>
		<i>Psittacine aviadenovirus B</i>
		<i>Turkey aviadenovirus B-C-D</i>

ölçüde başarıya ulaşmış olmasına karşın ekonomik tabanlı verim kaybı sorunları da kanatlı endüstrisi için çok büyük öneme sahiptir.

Bu derleme FAdV enfeksiyonları hakkında bilgilendirme, klinik olarak oluşan enfeksiyon tablolarının gösterilmesi ve güncel verileri değerlendirme amacı ile hazırlanmıştır.

Etiyoloji

Adenoviridae ailesi *Mastadenovirus*, *Aviadenovirus*, *Atadenovirus*, *Siadenovirus* ve *Ichtadenovirus* olmak üzere 5 farklı genusa ayrılmıştır (Marek ve ark., 2013). Her genus aynı morfolojiye sahip olmasına rağmen genomik organizasyon genuslar arasındaki ayrım için belirleyici rol oynamaktadır. *Mastadenovirus* viral DNA'nın hücre çekirdeğine transferinde rol alan protein V ve transkripsiyonel aktivasyonu sağlayan protein IX gibi iki benzersiz proteini içermesine rağmen; *Aviadenovirus* bu iki tip proteini içermez ve *Mastadenovirus* oranla %20-45 oranında daha geniş benzersiz bir genoma sahiptir (Fenner's Veterinary Virology Fifth Edition, 2017).

Aviadenovirus genusunda yer alan önemli kanatlı adenovirüslerini içeren *Fowl aviadenovirus* (FAdV) 5 farklı genotipe (FAdVA-FAdVE) ve 12 farklı serotipe (1-8a, 8b-11) ayrılmıştır (Harrach ve ark., 2012; Hess, 2000). Genotip A FAdV-1, genotip B FAdV-5, genotip C FAdV-4 ve FAdV-10, genotip D FAdV-2, FAdV-3, FAdV-9 ve FAdV-11, genotip E FAdV-6, FAdV-7, FAdV-8a ve FAdV-8b serotiplerini içermektedir (Adair and Fitzgerald, 2008). Şu ana kadar FAdV-A (CELO virus), FAdV-D (A-2A suşu), FAdV-C (ON1 ve KR5 suşları) ve FAdV-E (HG suşu) genomlarının tam nükleotid sekansları gerçekleştirilmiş olup, ayrıntılı filogenetik çalışmalar ile farklı türler arasındaki

nükleotid benzerliğin %52-72 oranında değişiklik gösterdiği ortaya konmuştur. Her tür ayrıca kros nötralizasyon testi sonucuna göre veya genom tiplerine göre alt serotiplere ayrılmıştır (Diseases of Poultry 13th. edition, 2013).

Tablo 2. *Fowl aviadenovirus* (A-E) genuslarında yer alan serotipler.

Genotip A	FAdV-1
Genotip B	FAdV-5
Genotip C	FAdV-4, FAdV-10
Genotip D	FAdV-2, FAdV-3, FAdV-9, FAdV-11
Genotip E	FAdV-6, FAdV-7, FAdV-8a FAdV-8b

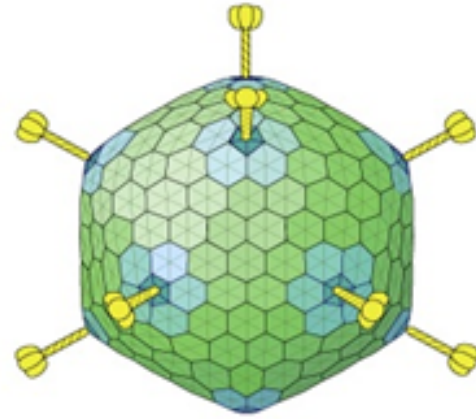
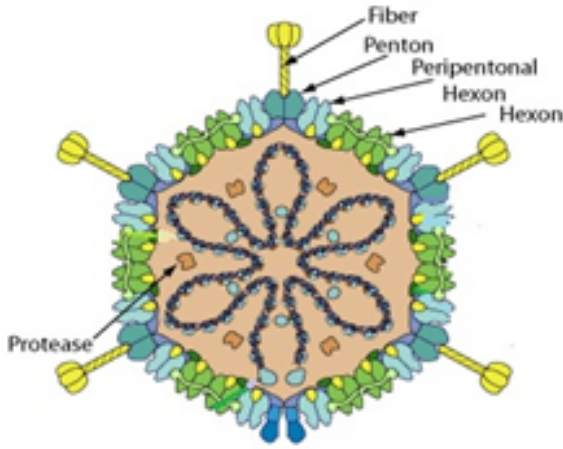
Morfoloji

Adenovirus genomu lineer çift zincirli DNA'ya sahip olup 26-48 kbp. büyüklüğündedir. Viral genom yaklaşık olarak 40 adet proteini kodlamaktadır. Bu proteinlerin yaklaşık üçte biri yapısal proteinler olmak üzere, bazı prekürsör proteinlerin işlenmesinde gerekli olan sistein-proteaz gibi proteinleri içermektedir. Yapısal proteinler hekzon, penton, penton fiberleri ve diğer virion çekirdeği ile ilgili proteinleri içermektedir (Fenner's Veterinary Virology Fifth Edition, 2017).

Virion 90-95 nm. çapında zarfsız, ikozahedral ve çift zincirli DNA yapısındadır. 252 kapsomerden oluşan 60-65 nm. çapındaki bölüm virionu çevreler. Kapsomerler üçgensel yüzeylere sahip olup her kenar 6 adet kapsomerden oluşur. Virion, 240 adet 8-9.5 nm. çapında vertex olmayan kapsomer (hekzon) ve 12 adet vertex kapsomer (penton bazları) içerir. Vertex kapsomerler fiber olarak adlandırılan protein çıkıntıları taşırlar (Russell, 2009). Memeli adenovirüsleri her penton bazının üzerinde bir adet fiber proteinine

sahipken FAdV her penton bazını üzerinde iki adet fiber proteinine sahiptir (Gelderblom v& Maichle-Lauppe, 1982). Fiber proteinleri FAdV-1 serotipinde kantlandığı gibi virus hücre bağlanmasında çok büyük öneme sahiptir (Tan ve ark., 2001).

Eter ve kloroform gibi lipid çözücülere, sodyum deoksikolik asit, tripsin, %2'lik fenol ve %50'lik alkole ve 3-9 arasındaki pH değişimlerine dayanıklıdır (Diseases of Poultry 13th. edition, 2013). Virus inaktivasyonu 60°C'de 1 saat, 80°C'de 10 dk., 100 °C'de 5 dk. veya %5-10'luk kloroform ile muamele edilerek gerçekleştirilebilir (Afzal ve ark., 1991).



Şekil 1. Virion Yapısı (https://viralzone.expasy.org/184?outline=all_by_species)

Suş Sınıflandırması

Hekzon proteini ana kapsid proteini olarak adlandırılır ve antikor üretimine karşı tip, grup ve alt grup spesifik antijenik belirleyici faktör olarak görev alır (Harrach ve ark., 2012; McFerran & Adair, 1977). Viral enfeksiyonu nötralize eden antikor üretimi, tip spesifik belirleyici faktör tarafından belirlendiği için serotip-izolat ayırımında nötralizasyon testleri yoğun olarak kullanılır (Hess, 2000; McFerran & Adair, 1977).

Restriksiyon enzim analizi (REA) 5 (A-E) farklı genotipe ait 12 farklı serotipin ayırımında kullanılmaktadır (Zsak & Kisary, 1984). FAdV teşhisinde hekzon proteininin tespitine dayalı PCR temelli teşhis metodu yaygın olarak kullanılmaktadır (Diseases of Poultry 13th.edition, 2013). Hekzon geninin değişken bölgesinin (loop 1-L bölgesi) sekansı ile A-E genotiplerinin ayırımı yapılabilmektedir (Marek ve ark., 2010; Meulemans ve ark., 2001).

Virus Replikasyonu

Virus replikasyonu hücre çekirdeğinde gerçekleşmekle beraber 5 adet erken ünite (E1A, E1B, E2, E3 ve E4), 2 adet ara ünite (IX ve IVa2) ve 5 farklı genusa ait geç ünite (L1-L5) olarak mRNA transkripsiyonu gerçekleşir. E1A olarak adlandırılan viral genom bölgesi adenovirus transkripsiyonu için gerekli olan proteinleri kodlar ve bunlar üç önemli görevi yerine getirirler. Bu görevler; hücre siklusunu başlatmak yani optimal koşulda DNA sentezini başlatarak viral replikasyonun başlamasını sağlamak, enfekte edilen hücrelerin sitokin kaynaklı apoptozisine karşı korunmasını sağlamak ve viral DNA

replikasyonu için gerekli olan viral proteinlerin sentezini sağlamaktır. E1A ve E1B gen ürünleri ayrıca bazı adenovirusların (deneysel olarak) hücre transformasyonundan ve dolayısıyla onkojenliğinden sorumludurlar. Her iki protein de *p53* olarak adlandırılan hücresel tümör baskılayıcı geni inaktive ederek hücrenin normal siklus döngüsünü bozarlar.

E3 bölgesi adenovirusların vektör olarak kullanılmasında yabancı DNA'nın insersiyonu açısından önemlidir. E3 proteinleri ayrıca adenovirus enfeksiyonlarında konakçı immün savunma mekanizmasını ve cevabını değiştirir. E3/19K proteini Sınıf-I Major histokompatibilite kompleksini inhibe ederek enfekte olan hücrelerin sitotoksik T lenfositler ve doğal katil hücreler tarafından tanınmalarını da önler. E3/14.7K proteini tümör nekrozis faktör reseptör 1'in hücresel sinyalizasyonunu bloklayarak tümör nekrozis faktör tarafından gerçekleşen apoptozisin önlenmesini sağlar. Viral DNA replikasyonundan sonra geç mRNA'ların transkripsiyonu gerçekleşir ve bunlar da

Tablo 3. Yapısal olmayan proteinlerin adenovirus replikasyonunda görevi.

E1A	Viral replikasyonun başlaması, enfekte edilen hücrelerin sitokin kaynaklı apoptozisine karşı korunması, viral DNA replikasyonu için gerekli olan viral proteinlerin sentezi, onkojenite oluşturma bakımından hücre transformasyonu (<i>p53</i> olarak adlandırılan hücrel tümör baskılayıcı genin inaktive edilmesi)
E1B	Onkojenite oluşturma bakımından hücre transformasyonu (<i>p53</i> olarak adlandırılan hücrel tümör baskılayıcı genin inaktive edilmesi)
E3	Adenovirusların vektör olarak kullanılmasında yabancı DNA'nın insersiyonu, konakçı immün savunma mekanizmasını ve cevabını değiştirmesi (E3/19K proteini Sınıf-I Major histokompatibilite kompleksini inhibe ederek enfekte olan hücrelerin sitotoksik T lenfositler ve doğal katil hücreler tarafından tanınmalarının önlenmesi, E3/14.7K proteini tümör nekrozis faktör reseptör 1'in hücrel sinyalizasyonunu bloklayarak tümör nekrozis faktör tarafından gerçekleşen apoptozisin önlenmesi)
L	Yapısal proteinlerin translasyonu

yapısal proteinlere tercüme edilir. Virionlar hücrede toplanarak kristal diziler oluşturur. Pek çok adenovirus hücrede kümeleşerek hücrenin anormal görünmesine ve adenoviruslar için karakteristik olan inklüzyon cisimciklerinin oluşmasına neden olur. Virionlar hücrenin lize olması ile saçılırlar (Fenner's Veterinary Virology Fifth Edition, 2017).

Bulaşma

FAdV'un yayılımında vertikal bulaşma önemlidir (Toro ve ark., 2001). Embriyolu tavuk yumurtasının sarı kesesi ve allantoik sıvısında viral antijen tespit edilebilir ve genellikle virus, enfekte embriyo ve civcivlerden yapılan hücre kültürlerinde aktive edilebilir (McFerran & Adair, 1977; Saifuddin & Wilks, 1991). Virusun inkubasyon periyodu doğal yollar ile bulaşma sonrası enfeksiyonu takip eden 24-48 saat arasında gerçekleşmektedir (Diseases of Poultry 13th. edition, 2013).

FAdV enfeksiyonunu takip eden birinci gün virus izole edilmesine rağmen, normal olarak üçüncü haftadan sonra etrafa saçılmaya başlar. Broylerlerde ise bu süre 4-6 hafta arasında bulmaktadır (McFerran, 1981). Yumurtacı tavuklarda virusun etrafa saçılımı enfeksiyonu takiben 5-9 hafta arasında maksimum seviyeye ulaşır. Fakat yapılan bir çalışmaya göre 14. haftadan sonra da dört adet kümeden 6 adet FAdV serotipi tespit edildiği bildirilmiştir (Yates ve ark., 1976). Yapılan bir diğer çalışmaya göre ise enfeksiyonu takip eden 8-14 hafta arasında toplam 7 adet kümeden alınan örneklerden 8 farklı FAdV serotipi izole edilmiştir (Cowen ve ark., 1978).

Virus; dışkıda, trakeal ve nazal mukozada bulunduğundan dolayı horizontal bulaşma önemlidir (Clemmer, 1972). Genel olarak direkt dışkı teması ile

bulaşma söz konusu olmasının yanında kısa mesafeler için aerosol yolla bulaşma da söz konusu olabilmektedir (Cook, 1974). Çeşitli damızlık sürülerden elde edilen broyler piliçlerin aynı kümeşte yetişmesi durumunda farklı FAdV serotipleri izole edilebilir. Ayrıca bulaşmada personel ve nakliye araçları da (yumurta taşıma trolleyleri, tavuk taşıma kutuları) önemli yer tutmaktadır (Diseases of Poultry 13th. edition, 2013).

Patogenez ve İmmünite

Aviadenovirus genusu tavukları, kazları, ördekleri, güvercinleri ve hindileri enfekte etme yeteneğine sahiptir. Genel olarak konakçı spesifitesi göstermelerine rağmen tavuklarda görülen bazı *Avidenoviruslar* farklı kanatlı türlerinden de izole edilmiştir (McFerran, 1997). Memeli hayvanlarda kanatlı adenoviruslarını çoğaltma teşebbüsü çok sınırlı olmak koşuluyla başarıya ulaşmıştır. FAdV-1 serotipi hamster'a inokule edildiğinde fibrosarkom, hepatom, ependimom ve adenokarsinom olguları görülmüştür (McFerran, 1981).

Virus replikasyonunda viral DNA sentezi, virusun konak hücre reseptörüne en az bir fiber proteini bağlandıktan sonra yaklaşık olarak on saat içerisinde başlar. Viral partikül endozom içerisinde konak hücre çekirdeğine taşınır ve çekirdekte eozinofilik ve bazofilik inklüzyon cisimcikleri meydana getirir (Matthews, 2005).

Enfeksiyonu takiben nötralizan (tip spesifik) antikorlar 1 hafta içerisinde tespit edilebilir ve yaklaşık olarak 3 hafta sonra maksimum seviyeye ulaşır. Primer enfeksiyonu takiben 45 güne kadar aynı enfeksiyona karşı koruma devam eder. Aynı serotip tarafından ilk enfeksiyonu takip eden 8 hafta sonunda sekonder olarak tekrar enfeksiyon başarılı bir şekilde oluşturulmuş ve antikor varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca humoral antikor varlığında da virus saçılımının gerçekleştiği

görülmüştür. Bu kanatlı hayvanların 2.5, 4.5 ve 7.5 aylık yaşlarda virus saçılımını maksimum düzeyde gerçekleştirdikleri görülmüş ve bu durum lokal immunitenin yaklaşık olarak 8 hafta içerisinde sonlandığı teorisi ile de uyumluluk göstermiştir (Diseases of Poultry 13th. edition, 2013).

FAdV enfeksiyonlarında dalak ve timusta CD4+ (yardımcı T lenfositler) ve CD8+(sitotoksik T lenfositler) hücrelerinde azalma bildirilmiştir. İmmunohistokimyasal metod ile bursa fabriciusta bulunan lenfositlerde aşırı düzeyde düşüş olduğu ortaya konmuştur. Öncelikle dalakta lenfosit düzeyi azalır ve bursa fabriciusta oluşan atrofiden sonra timusta atrofi oluşur. Timusta meydana gelen atrofi immunitenin açısından büyük önem taşır (Kataria ve ark., 2013).

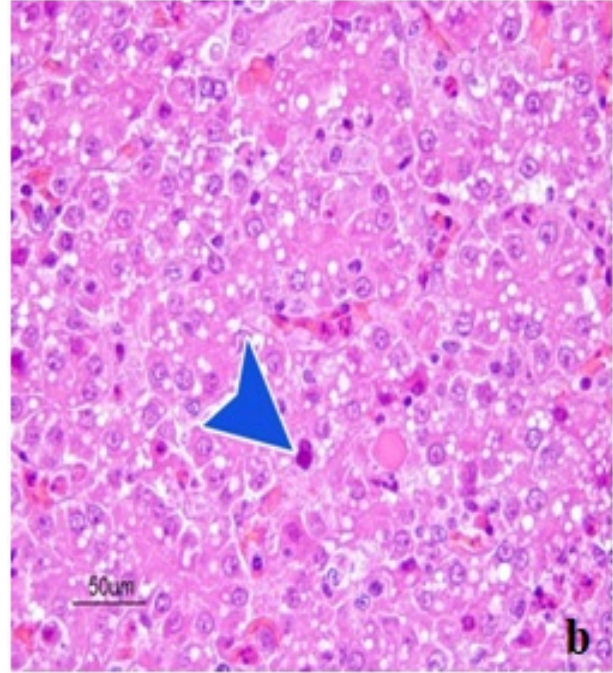
Klinik Bulgular

İnklüzyon Cisimcikli Hepatit (Inclusion body Hepatitis-IBH): IBH ilk defa 1963 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde tanımlanmıştır (Helmboldt ve Frazier, 1963). Hastalık pek çok ülkede raporlanmış ve farklı FAdV serotipleri ile ilişkili olarak sporadik seyir gösterdiği bildirilmiştir (Fitzgerald, 2008; Smyth ve McNulty, 2008). IBH genel olarak broyler piliçlerde 7 günlük yaştan itibaren görülmekle beraber bazı damızlık kümeslerde de hastalığa rastlanmıştır (Macpherson ve

ark., 1974). Ani mortalite ile başlayan ve 3-4 gün içerisinde mortalite oranının en yüksek değere ulaşması ile şekillenen ve 5. gün itibarı ile genel olarak mortalite vakalarının yavaşladığı bir hastalıktır. 2-3 hafta boyunca mortalitenin şekillendiği durumlar söz konusu olabilmektedir. Mortalite oranı %10-30 arasında değişmektedir. Hastalığa yakalanma oranı ise düşüktür. Klinik olarak hayvanlar çömelme pozisyonunda ve tüylerin kabarması ile karakterize bulgular gösterir (Howell ve ark., 1970; Macpherson ve ark., 1974; McFerran ve ark., 1976; Diseases of Poultry 13th. edition, 2013).

IBH hastalığı son yıllarda farklı coğrafik bölgelerden yapılan laboratuvar teşhisleri sonucunda FAdV-D ve FAdV-E genotiplerine ait olan 2, 3, 6, 7, 8a, 8b, 9 ve 11 serotipleri ile ilişkilendirilmiştir (Diseases of Poultry 13th. edition, 2013).

Avustralya'da 1980'li yıllarda IBH salgınları görülmüş ve 3 haftalık yaştan küçük broylerler de mortalite oranı %30'ları bulmuştur. E genotipine ait (serotip 6, 7 ve 8) serotipler 1 günlük civcivlere nazal ve oral yol ile verilerek tekrar virusun replikasyonu gerçekleştirilmiştir (Erny ve ark., 1991). Aynı zaman dilimi içerisinde Yeni Zelanda'dan aynı serotipler izole edilmiş ve Restriksiyon Enzim Analizi (REA) ile Avustralya izolatlarından farklılıkları ortaya konmuştur (Saifuddin ve ark., 1992). Oral yol ile verilen izolatlar 2 günlük



Şekil 2. a. Nekropsi bulgusu olarak rengi solgun, gevrek ve peteşiyel hemorajik karaciğer (<http://www.poultrymed.com/Poultrymed/Templates/showpage.asp?DBID=1&LNGID=1&TMID=103&FID=1518>)
b. Histopatoloji bulgusu olarak hepatositlerde eozinofilik intranükleer inklüzyon cisimcikleri (<http://www.cresa.cat/blogs/sesc/hepatitis-per-cossos-dinclusionio/?lang=en>)



Şekil 3. FAdV-4 serotipinin Dünya üzerindeki dağılımı. Kırmızı renk FAdV-4 serotipinin endemik veya epidemik olduğu ülkeleri göstermektedir (Li ve ark., 2017).

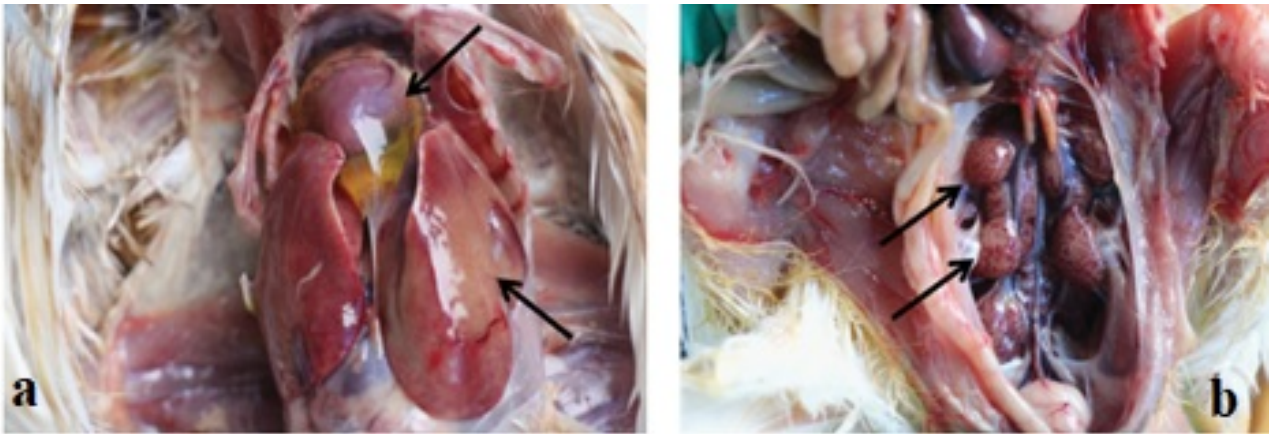
civcivlerde fokal hepatitis bulgusu oluşturmuştur. Temas içerisinde olan diğer tavuklarda IBH olgusu görülmemiş fakat ciddi büyüme geriliği tespit edilmiştir (Saifuddin ve Wilks, 1990).

İlk yapılan çalışmalarda IBDV gibi immunosupresyon oluşturan hastalıklarda adenovirusların daha kolay çoğaldığı, ayrıca kanatlılarda CIAV ve adenovirus ile birlikte enfeksiyon oluşumunda hepatit ve ölüm oranlarının arttığı belirtilmiştir. Yeni Zelanda'da ilk IBDV tespitinden önce IBH olgusuna rastlanmış olup, Dünyanın farklı bölgelerinde de son yıllarda çıkan salgınlar ile IBH hastalığının primer etkeninin FAdV olduğu kabul edilmiştir (Diseases of Poultry 13th. edition, 2013).

IBH hastalığında karaciğer; solgun, gevrek ve şişmiş bir görünüm ile karakterize olabilir. Karaciğer ve çizgili

kaslar üzerinde küçük beyaz renkli odaklar ile peteşiyel veya ekimotik hemorajiler görülebilir (Howell ve ark., 1970; Macpherson ve ark., 1974; McFerran ve ark., 1976). Hepatositlerde inklüzyon cisimcikleri görülür. Bu cisimcikler eozinofilik, büyük, yuvarlak veya düzensiz şekilli solgun halka şeklinde olmakla beraber nadiren bazofilik cisimcikler de görülebilir (Grimes ve ark., 1977; Itakura ve ark., 1974; Shivaprasad ve ark., 2001). Histomorfometrik değerlendirme sonucu IBH hastalığında glomerulonephritis olgusu da saptanmıştır (Wilson ve ark.,2010).

Hidroperikard Sendromu (Hydropericardium Syndrome-HS): Hidroperikard sendromu veya Angara disease olarak adlandırılan hastalık ilk olarak 1987 yılında Pakistan'ın Karaçi şehrinde bulunan Angara



Şekil 4. a. Nekropsi bulgusu olarak perikardial kesede berrak, açık sarı renkli sıvı birikimi ve büyümüş karaciğer. **b.** Böbreklerde ödem ile beraber ürik asit birikimi (Li ve ark., 2017).

bölgesinde görülmüştür; ve bir yıl içerisinde ulusal broyler endüstrisini büyük bir tahribata uğratmıştır (Anjum ve ark.,1989; Jaffrey 1988; Li ve ark., 2017). Bu tarihten itibaren hastalık çıkışı Irak, Hindistan, Japonya, Meksika, Şili, Ekvador, Peru, Rusya, Slovakya, Bangladeş, Kore ve Çin'de yapılmıştır. Sıcak ve nemli sezonlarda endemik olarak görülmekle beraber diğer sezonlarda sporadik olarak seyretmektedir (Li ve ark., 2017).

FAdV-4 serotipin sebep olduğu HS; broyler piliçlerde yüksek oranda mortaliteye neden olan perikartta şeffaf açık sarı renkli sıvı birikimi ile karakterize ve nefritis, hepatitis olgularını da içeren bir hastalıktır. Mortalite oranı %30-70 aralığında değişmektedir (Cheema ve ark., 1989; Mansoor ve ark., 2011; Zhao ve ark., 2015; Shah ve ark., 2016). Çin'de ortaya çıkan bir salgında mortalite oranı %40 civarında olmuş ve bazı bölgelerinde %90 dolaylarına kadar yükselmiştir (Li ve ark., 2016).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda FAdV-4 serotipinin HS ile ilişkili olarak ördeklerde, kazlarda ve deve kuşlarında da tespiti ve izolasyonu yapılmıştır. 25-40 günlük ördek sürülerinde teşhisi yapılmış ve broylerlerde görülen benzer semptomlarla karakterize olarak bir haftadan küçük ördek yavrularında %15-30 aralığında mortaliteye sebep olmuştur (Chen ve ark., 2016). Kaz palazlarında ise morbidite ve mortalite 8-9. günlerde başlamakta ve 24-25. günlere kadar devam etmekte olup HS hastalığının tipik semptomları görülmüştür (Vera-Hernandez ve ark., 2016). Hastalığa

yakalanan deve kuşlarında ise ayakta duramama, iştahsızlık ve HS semptomları görülmüştür. Yavru deve kuşlarında mortalite oranı %15-30 aralığında değişmiştir (Li ve ark., 2016). HS ayrıca güvercinlerde ve bıldırcınlarda görülmüştür (Naeem & Akram, 1995; Roy ve ark., 2004). Her iki olguda da virusun FAdV-4 serotipinde olduğu tespit edilmiş ve enfekte güvercin ve bıldırcınların karaciğerlerinden hazırlanan süspansiyonlar broyler piliçlerde çoğaltılmıştır. Güvercinlerdeki yayılım kümes hayvanları için kullanımda olan aşı ile kontrol altına alınmıştır (Diseases of Poultry 13th. edition, 2013).

Kaslı Mide Erozyonu ve Ülser Sendromu (Gizzard Erosions ve Ulceration Syndrome-GEU): İlk olarak 1930'lu yıllarda tanımlanan hastalığın kaynağı erken dönem yapılan çalışmalarda besin yetersizliği ve yüksek yoğunlukta çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu olduğu düşünülmekteydi. 1970 ve 1980'li yıllarda hastalığın yemlerde meydana gelen toksik etki ile oluştuğu düşünülmüştür (Gjevre ve ark., 2013).

Son yıllarda Japonya ve Avrupa ülkeleri tarafından broyler piliçlerde GEU hastalığı mihrak'larına yönelik pek çok bildirim yapılmıştır. Bu bildirimlere göre GEU hastalığına sebep olarak FAdV-1 serotipi ve sadece bir raporlamada da FAdV-8 serotipi tespit edilmiştir. Ağırlık artışında azalma ve ölüm ile kendini gösteren hastalık genelde kesimhanelerde teşhis edilmektedir (Diseases of



Şekil 5. a. 41 günlük yaştaki yarka piliç taşlığında koilin katmanında oluşan erozyonlar (beyaz oklar) (Grafl ve ark., 2017). **b.** Deneysel olarak enfekte edilmiş SPF broylerde GEU (Hess M, 2000).

Poultry 13th. edition, 2013). Kaslı midede hemorajik sıvı birikimi ve koilin katmanında farklı sayılarda siyah renkli erozyon bulguları ile karakterize tablolar görülmektedir (Abe ve ark., 2001). Koilin katmanındaki nekroz ile ilişkili olan bez epitel hücrelerinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri görülebilir ve bu cisimcikler adenovirus antijeni içerirler. Lamina propria, submukoza ve kas katmanında makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu şekillenebilir (Diseases of Poultry 13th. edition, 2013).

Teşhis

Virus izolasyonu için örnek seçiminde dışkı, sekal tonsiller, farenks, böbrek, karaciğer ve makroskopik bakıda patolojik bulgu gösteren organlar kullanılabilir. %10 olarak hazırlanan doku süspansiyonu primer civciv karaciğer hücre kültürü, primer civciv böbrek hücre kültürü ve LMH (chicken leghorn male hepatoma cell line-chicken hepatocellular carcinoma cell line) hücre hatlarında izole edilebilir. Diğer kanatlı türlerinden teşhis edilen adenoviruslar için teşhis edildikleri türün doku kültürlerinde izole edilmesi tercih edilmelidir; yalnız civciv hücre kültürleri de izolasyon için kullanılabilir. Primer olarak virus izolasyonunda embriyolu tavuk yumurtaları çoğu aviadenovirus serotipleri için duyarlı olmamakla beraber, hücre kültüründen yoksun laboratuvarlar tarafından bazı serotipler için alternatif metot olarak embriyolu tavuk yumurtalarının sarı kesesi ve koriyoallantoik membranları (CAM) kullanılabilir (Diseases of Poultry 13th. edition, 2013).

Virus nötralizasyon testinde, izolasyonu gerçekleştirilen virusun serotipini belirlemek için bilinen tüm standart referans antiserumlar ile muamele edilmesi gerekmektedir (Hess, 2000). Zaman ve iş kaybına neden olan bu teknik günümüzde yerini PCR temelli testlere bırakmıştır. Hekzon proteininde yer alan değişken bölgenin (loop 1-L bölgesi) her genotip için farklı nükleotid dizilimlerine sahip olmasından dolayı bu bölge serotip tayini için kullanılmaktadır (Diseases of Poultry 13th. edition, 2013). Nested ve real time PCR virus izolasyonu ile karşılaştırıldığında daha hassas ve yararlı bulunmuştur (Romanova ve ark., 2009).

FAdV antikorlarını tespit etmek için indirekt immunflorasan testi (IIFA), enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), Dot ELISA ve double immunodifüzyon (DID) testleri kullanılabilir. Yalnız bu testler sağlıklı ve hasta hayvanların ayrımı konusunda yorum yapma açısından zorluk yaratmakla beraber

hassasiyeti ve spesifitesi az olan testlerdir (Shamim ve ark., 2009).

Histopatolojik olarak karaciğerde bulunan mononükleer hücrelerde diffuz dejenerasyon ile karakterize multifokal ve sentrilobular nekroz olguları görülebilir. Genel olarak hepatosit hücrelerinde bazofilik intranükleer inklüzyon cisimcikleri görülür (Kataria ve ark., 2013). Karakteristik morfolojisinden dolayı adenoviruslar elektron mikroskopunda kolayca teşhis edilebilirler. Virus purifikasyonu gerçekleştirilmez ise virusun alt serotipi belirlenemez (Hess, 2000).

Koruma, Kontrol ve Aşılama

Aviadenovirus'lar inaktivasyona karşı dayanıklı olmalarına rağmen çevresel kontrollü olan su geçirmez taban ve hava geçirmez duvarlara sahip kümeslerde virüsü elimine etmek mümkündür. FAdV yumurtalara vertikal olarak bulaştığından, etkin bir kontrol mekanizması ilk olarak damızlık kümeslerden başlamalıdır. Bunun yanı sıra horizontal bulaşma da büyük bir problem olduğu için etkili bir kontrol yöntemi uygulamak çok önemlidir (Diseases of Poultry 13th. edition, 2013). Kümes ve ekipmanların temizliğinde uygun dezenfeksiyon kullanımı, ziyaretçiler için gerekli şartların uygulanması, aşılama amacıyla kümese giren ekibin kontrolü, kümesin yeterince havalandırması ve yeterli ışık gibi faktörler hastalıktan korunmada kritik rol oynarlar (Kataria, 2013).

Primer patojen olduğu kanıtlanmış olan genotiplere yönelik aşılama daha uygun olabilir. Vertikal bulaşma söz konusu olduğu için damızlık hayvanların aşılanmaları düşünülebilir ve bu damızlıklardan elde edilen yavrularda koruma sağlanması için antikor titre düzeyleri belirli bir limitin üzerinde olmalıdır (Saifuddin ve Wilks, 1990). FAdV-D ve FAdV-E genotiplerine ait izolatlardan hazırlanan inaktif aşılar, 10 ve 17 haftalık yaşlarda damızlık hayvanlarda uygulanmış ve bu damızlıklardan elde edilmiş olan yavrularda 50 haftalık yaşa kadar IBH hastalığına karşı tam bir koruma sağlanmıştır (Alvarado ve ark., 2007). Avustralya'da FAdV-8b serotipi ile hazırlanan canlı aşı damızlık hayvanlara uygulanmış ve yavrularda koruma sağladığı bildirilmiştir (Takase ve ark., 1990).

HS'nun ilk bildiriminden kısa bir süre sonra, Pakistan'da enfekte kanatlıların karaciğer homojenatından inaktif aşı hazırlanmış ve HS'lu hayvanlarda başarılı bir şekilde uygulanarak hastalık kontrol altına alınmıştır (Afzal & Ahmad, 1990; Anjum, 1990). Aşılar hücre kültürü ve embriyolu tavuk yumurtasında hazırlanmış ve

geliştirilmiştir. Virulent FAdV-4 izolatu QT35 hücre hattına (Japanese quail fibrosarcoma hücre hattı) adapte edilerek attenuasyonu gerçekleştirilmiş ve ardından kanatlı hayvanlar aşılanarak koruma sağlanmıştır (Schonewille ve ark., 2010).

IBH ve HS'nun aksine GEU'da broyler piliçlerde maternal antikorların koruyuculuk düzeyi düşük bulunmuş ve 1 haftalık yaşta enfekte edildiğinde şiddetli lezyonlar görülmüştür (Ono ve ark., 2003).

FAdV-1 (CELO), FAdV-C ve FAdV-E genotiplerine ait serotipler yabancı DNA gen dizilimlerinin insersiyonları için çok önemli kapasiteye sahiptirler. Bu durum memeli ve kanatlı hayvan türlerinde kullanılmak üzere bazı viruslar için vektör aşı geliştirme çalışmalarında çok önemli ve dikkat çekici olmaktadır (Diseases of Poultry 13th. edition, 2013). Herpes simplex virus tip 1 timidin kinaz geninin FAdV-1 genomuna yerleştirilmesiyle beraber insan hücrelerinde kansere karşı aktivite oluşturduğu gösterilmiştir (Shashkova ve ark., 2005). Yapılan deneysel bir çalışmada IBD virusunun VP2 geninin FAdV genomuna yerleştirilmesiyle eprüve edilmiş kanatlılarda daha etkin bir koruma sağladığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise IB virusunun S1 geni ve chicken interferon gama başarılı bir şekilde FAdV genomuna yerleştirilerek vektör aşı oluşturulmuştur. Bu gelişmelerin hepsi değerlendirildiğinde FAdV genomu geniş bir aralıkta yüksek patojen primer etkenlere vektör görevi görmektedir (Diseases of Poultry 13th. edition, 2013).

Sonuç ve Öneriler

FAdV hakkında virusun yapısı, bulaşma yolları, patogenez ve immunitesi, kronolojik olarak dünya üzerindeki coğrafik dağılımı, klinik semptomları, laboratuvar teşhisi, koruma-kontrol ve aşılama hakkında bilgilendirme yapılmıştır.

Kanatlı endüstrisinde damızlıklardan düzenli ve yüksek verimde dömlü yumurta alımı ekonomik açıdan hayati öneme sahiptir. Bu nedenle yumurta veriminde ve dolayısıyla kanatlı eti üretiminde oluşacak en ufak hastalık veya soruna karşı en yüksek performans ile mücadele edilmesi gerekmektedir.

Kanatlı hayvan yetiştiriciliğinde bakteriyel etkenlere karşı mücadelenin yanı sıra viral etkenlere karşı koruyucu hekimlik çok büyük önem taşımaktadır. Yüksek mortaliteye sahip etkenlere karşı aşılama kısmi ölçüde başarıya ulaşmış olmasına karşın ekonomik tabanlı verim kaybı sorunları da kanatlı

endüstrisi için çok büyük öneme sahiptir. Günümüzde kanatlı adenovirusları açısından düşünüldüğünde ülkemizde sadece "Egg Drop Syndrome (EDS-76)" olarak adlandırılan hastalığa karşı aşılama yapılmaktadır. *Fowl aviadenovirus* grubuna ait aşılama yurtdışında uygulanmakta ve damızlıklarda başarı elde edilmektedir. Şu an için FAdV grubunun meydana getirdiği hastalıkların ülkemizdeki durumu bilinmediği ve varlığı ortaya konmadığı için verim kaybına yönelik tespiti yapılamamakta ve aydınlatılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Bu nedenle sahanın-sektörün beklentisine yanıt olarak anlatılan klinik semptomları gösteren ve dolayısıyla verim kaybıyla beraber mortaliteye de sebep olan FAdV viral etkeninin varlığının araştırılması, serotip tayininin gerçekleştirilmesi ve bu enfeksiyonlar için gerekli biyogüvenlik önlemleriyle beraber öncelikli olarak aşı uygulamalarının kazanımı ülke ekonomisi açısından önemlidir.

Kaynaklar

- Abe** T, Nakamura K, Tojo T, Yuasa N (2001) Gizzard erosion in broiler chicks by group I avian adenovirus. *Avian Dis* 45(1): 234-9.
- Adair** B. McC, Fitzgerald SD (2008) Group I Adenovirus infections. In: Saif YM, Fadly AM, Glisson JR, McDougald LR, Nolan LK, Swayne DE (editors). *Diseases of Poultry*. 12th Ed., Blackwell Publishing Professional, Ames, IA., pp 252-266.
- Afzal** M, Muneer R, Stein G (1991) Studies on the aetiology of hydropericardium syndrome (Angara disease) in broilers. *Vet Rec* 128:591-593.
- Afzal** M, ve Ahmad I (1990) Efficacy of an inactivated vaccine against hydropericardium syndrome in broilers. *Vet Rec* 126(3):59-60.
- Alvarado** IR, Villegas P, El-Attrache J, Jensen E, Rosales G, Perozo F, ve Purvis LB (2007) Genetic characterization, pathogenicity, and protection studies with an avian adenovirus isolate associated with inclusion body hepatitis. *Avian Dis* 51(1):27-32.
- Anjum** AD, Sabri MA, Iqbal Z (1989) Hydropericarditis syndrome in broiler chickens in Pakistan. *Vet Rec* 124(10): 247-248.
- Anjum** AD (1990) Experimental transmission of hydropericardium syndrome and protection against it in commercial broiler chickens. *Avian Pathol* 19:655-60.
- Calnek** BW, Cowen BS (1975) Adenoviruses of chickens: serologic groups. *Avian Dis* 19(1):91-103.

- Cheema A, Ahmad J, Afzal M** (1989) An adenovirus infection of poultry in Pakistan. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz* 8:789–795.
- Chen H, Dou Y, Zheng X, Tang Y, Zhang M, Zhang Y, Wang Z, Diao Y** (2016) Hydropericardium hepatitis syndrome emerged in cherry valley ducks in China. *Transbound. Emerg. Dis.* doi 10.1111/tbed.12500.
- Clemmer DI** (1972) Age-associated changes in fecal excretion patterns of strain 93 chick embryo lethal orphan virus in chicks. *Infect Immun* 5(1):60–4.
- Cowen B, Mitchell GB, Calnek BW** (1978) An adenovirus survey of poultry flocks during the growing and laying periods. *Avian Dis* 22(1):115–21.
- Diseases of Poultry, Thirteenth Edition. David E. Swayne. © 2013 John Wiley & Sons, Inc. Published 2013 by John Wiley & Sons, Inc.
- Erny KM, Barr DA, Fahey KJ** (1991) Molecular characterization of highly virulent fowl adenoviruses associated with outbreaks of inclusion body hepatitis. *Avian Pathol* 20(597):606.
- Fenner's Veterinary Virology Fifth Edition. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800946-8.00001-5> ©2017 Elsevier Inc.
- Fitzgerald SV** (2008) Adenovirus Infections. In: *Diseases of Poultry*, 12th Ed, Saif YM, AM Fadly, J R G l i s s o n , L R McDougald, LK Nolan and DE Swayne, eds. Iowa State University Press, Iowa, USA, pp: 251-266.
- Gelderblom H, Maichle-Lauppe I** (1982) The fibers of fowl adenoviruses. *Arch Virol* 72(4):289–98.
- Gjevre AG, Kaldhusdal M, Eriksen GS** (2013) Gizzard erosion and ulceration syndrome in chickens and turkeys: a review of causal or predisposing factors. *Avian Pathol* 42(4):297-303. doi: 10.1080/03079457.2013.817665.
- Grafl B, Garcia-Rueda C, Cargill P, Wood A, Schock A, Liebhart D, Schachner A, Hess M** (2017) Fowl aviadenovirus serotype 1 confirmed as the aetiological agent of g i z z a r d erosions in replacement pullets and layer flocks in Great Britain by laboratory and in vivo studies. *Avian Pathol* 4:63-72. <https://doi.org/10.1080/03079457.2017.1367364>
- Grimes TM, King DJ, Kleven SH, Fletcher OJ** (1977). Involvement of a type-8 avian adenovirus in the etiology of inclusion body hepatitis. *Avian Dis.* 21(1):26–38.
- Harrach B, Benkö M, Both GW, Brown M, Davison AJ, Echavarría M, Hess M, Jones MS, Kajon A, Lehmkuhl HD, Mautner V, Mittal SK, Wadell G** (2012) Family Adenoviridae. In: *Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, 9th ed. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz, eds. Elsevier Academic Press, New York pp:125-41
- Helmboldt CF, Frazier MN** (1963) Avian hepatic inclusion bodies of unknown significance. *Avian Dis* 7:446-450.
- Hess M** (2000) Detection and differentiation of avian adenoviruses: A review. *Avian Pathol* 29:195–206.
- Howell J, MacDonald DW, Christian RG** (1970) Inclusion body hepatitis in chickens. *Can Vet J* 11(5):99–101.
- Itakura C, Yasuba M, Goto M** (1974) Histopathological studies on inclusion body hepatitis in broiler chickens. *Nihon Juigaku Zasshi* 36(4):329–40.
- Jaffery MS** (1988) A treatise on Angara disease (hydropericardium-pulmonary oedema hepatonephritis syndrome). *J Pakistan Vet Med Assoc* 34:1-34.
- Kataria JM, Dhama K, Nagarajan S, Chakraborty S, Kaushal A and Deb R** (2013) Fowl adenoviruses causing hydropericardium syndrome in poultry. *Adv Anim Vet Sci* 1(4):5-13.
- Kawamura H, Shimizu F, Tsubahara** (1964) Avian adenovirus: Its properties and serological classification. *Natl Inst Anim Health Q (Tokyo)*. 4:183–93.
- Li CJ, Li HY, Wang DD, Wang JJ, Wang YM, Wang SH, Li JD, Liu P, Wang JL, Xu SZ, Cui SJ, Zhang Y, Yin YB** (2016) Characterization of fowl adenoviruses isolated between 2007 and 2014 in China. *Vet Microbiol* 197:62–67.
- Li PH, Zheng PP, Zhang TF, Wen GY, Shao HB, Luo QP** (2017). Fowl adenovirus serotype 4: Epidemiology, pathogenesis, diagnostic detection, and vaccine strategies. *Poul Sci* 96:2630–2640
- Macpherson I, McDougall JS, Laursen-Jones AP** (1974) Inclusion body hepatitis in a broiler integration. *Vet Rec* 95(13):286–9.
- Mansoor MK, Hussain I, Arshad M, Muhammad G** (2011) Preparation and evaluation of chicken embryo-adapted fowl adenovirus serotype 4 vaccine in broiler chickens. *Trop. Anim. Health. Prod.* 43:331–338.
- Marek A, Gunes A, Schulz E, Hess M** (2010) Classification of fowl adenoviruses by use of phylogenetic analysis and high-resolution melting-curve analysis of the hexon L1 gene region. *J Virol Methods* 170(1-2):147-54.
- Marek A, Kosiol C, Harrach B, Kaján GL, Schlotterer C. & Hess M** (2013) The first whole genome sequence of a Fowl adenovirus B strain enables interspecies comparisons within the genus Aviadenovirus. *Vet Microbiol* 166: 250-256.

- Matthews TD** (2005) Protection of Broiler Breeders Against a Strain of Fowl Adenovirus and Characterization of Several Fowl Adenovirus Serotypes. Thesis submitted to the Graduate Faculty of The University of Georgia in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree. B.S.A., The University of Georgia, 2003.
- McFerran JB, Adair BM** (1977) Avian adenoviruses-a review. *Avian Pathol* 6(3):189–217.
- McFerran JB, Clarke JK, Connor TJ** (1972) Serological classification of avian adenoviruses. *Arch Gesamte Virusforsch* 39(1):132–9.
- McFerran JB, McCracken RM, Connor TJ, Evans RT** (1976) Isolation of viruses from clinical outbreaks of inclusion body hepatitis. *Avian Pathol* 5(4):315–24.
- McFerran JB** (1981) Adenoviruses of vertebrate animals. In: *Comparative Diagnosis of Viral Diseases III*. E. Kurstak and C. Kurstak, eds. Academic Press, New York. 102–65.
- McFerran JB** (1997) Group I adenovirus infections. In: *Diseases of Poultry*. Calnek BW, Barnes HJ, Beard CW, McDougald LR ve Saif YM. eds. Iowa State University Press, Ames, IA. pp. 608-620. 1997.
- Meulemans G, Boschmans M, Berg TP, Decaesstecker M** (2001) Polymerase chain reaction combined with restriction enzyme analysis for detection and differentiation of fowl adenoviruses. *Avian Pathol* 30(6):655–60.
- Naeem K, Akram HS** (1995) Hydropericardium syndrome outbreak in a pigeon flock. *Vet Rec.* 136(12):296–7.
- Ono M, Okuda Y, Yazawa S, Imai Y, Shibata I, Sato S, ve Okada K** (2003). Adenoviral gizzard erosion in commercial broiler chickens. *Vet Pathol* 40(3):294–303.
- Romanova N, Corredor J.C ve Nagy E.E** (2009) Detection and quantitation of fowl adenovirus genome by a real-time PCR assay. *J Virol Methods* 159(1):58–63.
- Roy P, Vairamuthu S, Sakthivelan SM, Purushothaman V** (2004). Hydropericardium syndrome in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Vet Rec* 155(9):273–4.
- Russell WC** (2009) Adenoviruses: update on structure and function. *J Gen Virol* 90(Pt1):1–20.
- Saifuddin M, Wilks CR, Murray A** (1992) Characterisation of avian adenoviruses associated with inclusion body hepatitis. *N Z Vet J* 40(2):52–5.
- Saifuddin M, Wilks CR** (1990) Reproduction of inclusion body hepatitis in conventionally raised chickens inoculated with a New Zealand isolate of avian adenovirus. *NZ Vet J* 38(2):62–5.
- Saifuddin M, Wilks CR** (1991) Vertical transmission of avian adenovirus associated with inclusion body hepatitis. *N Z Vet J* 39(2):50–2.
- Schonewille E, Jaspers R, Paul G, ve Hess M** (2010) Specific-pathogen-free chickens vaccinated with a live FAdV-4 vaccine are fully protected against a severe challenge even in the absence of neutralizing antibodies. *Avian Dis* 54(2):905–10.
- Shah MS, Ashraf A, Khan MI, Rahman M, Habib M, Qureshi JA** (2016) Molecular cloning, expression and characterization of 100 K gene of fowl adenovirus-4 for prevention and control of hydropericardium syndrome. *Biologicals* 44:19–23.
- Shamim S, Rehmani SF, Siddiqi AA, Qureshi MA ve Khan TA** (2009) Characterization of avian adenovirus type-4 causing hydro-pericardium syndrome in broilers in Karachi, Pakistan. *Iranian J. Vet. Res., Shiraz University.* 1: 38–43.
- Shashkova EV, Cherenova LV, Kazansky DB, ve Dronin KK** (2005) Avian adenovirus vector CELO-TK displays anticancer activity in human cancer cells and suppresses established murine melanoma tumors. *Cancer Gene Ther* 12:617-26.
- Shivaprasad HL, Woolcock PR, McFarland MD** (2001) Group I avian adenovirus and avian adeno-associated virus in turkey poults with inclusion body hepatitis. *Avian Pathol* 30(6):661–6.
- Smyth JA, McNulty MS** (2008) Adenoviridae. In: *Poultry Diseases*. 6th Ed, Pattison M, PF McMullin, JM Bradbury and D Alexander (eds), Butterworth Heinemann-Elsevier, pp: 367-381.
- Takase K, Yoshinaga N, Egashira T, Uchimura T, ve Yamamoto M** (1990) Avian adenovirus isolated from pigeons affected with inclusion body hepatitis. *Nippon Juigaku Zasshi* 52(2):207–15.
- Tan PK, Michou AI, Bergelson JM, Cotten M** (2001) Defining CAR as a cellular receptor for the avian adenovirus CELO using a genetic analysis of the two viral fibre proteins. *J Gen Virol* 82(Pt 6):1465–72.
- Toro H, Gonzalez O, Escobar C, Cerda L, Morales MA, Gonzalez C** (2001) Vertical induction of the inclusion body hepatitis/hydropericardium syndrome with fowl adenovirus and chicken anemia virus. *Avian Dis* 45(1):215–22.
- Vera-Hernandez PF, Morales-Garzon A, Cortes-Espinosa DV, Galiote-Flores AL, Garcia-Barrera J, Rodriguez-Galindo ET, Toscano-Contreras A, Lucio-Decanini E, Absalon AE** (2016) Clinicopathological characterization and genomic sequence differences observed in a highly virulent fowl Aviadenovirus serotype 4. *Avian Pathol* 45:73–81.
- Wilson FD, Wills RE, Senties-Cue CG, Maslin WR, Stayer PA, Magee DL** (2010) High incidence of glomerulonephritis

associated with inclusion body hepatitis in broiler chickens: routine histopathology and histomorphometric studies. *Avian Dis.* 54(3):975–80.

Yates VJ, Rhee YO, Fry DE, El Mishad AM, McCormick KJ (1976) The presence of avian adenoviruses and adeno-associated viruses in healthy chickens. *Avian Dis.* 20:146–52.

Zhao J, Zhong Q, Zhao Y, Hu YX, Zhang GZ (2015) Pathogenicity and complete genome characterization of fowl adenoviruses isolated from chickens associated with inclusion body hepatitis and hydropericardium syndrome in China. *PLoS One* 10:e0133073.

Zsak L, Kisary J (1984) Grouping of fowl adenoviruses based upon the restriction patterns of DNA generated by BamHI and HindIII. *Intervirology* 22(2):110–4.