

## Sığırlarda BVDV enfeksiyonları

Gizem Karadağ<sup>1\*</sup>, Aysun Yılmaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kırklareli İl Tarım ve Orman Müdürlüğü, Merkez, Kırklareli, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Hadımköy, Büyükçekmece, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 05.12.2024, Kabul Tarihi / Accepted: 20.12.2024

**Özet:** Bovine Viral Diyarre Virus (BVDV) olarak da bilinen Pestivirus enfeksiyonları, günümüzde özellikle süt sığırcılığı endüstrisinde yatırımcı ve yetiştiriciler için ağır ekonomik kayıplara sebep olan viral bir hastalıktır. İlk defa ilan edildiği 1946 yılından bugüne dek gerek Türkiye’de gerekse Dünya’da birçok farklı araştırmacı tarafından farklı genotip ve subgenotipleri olduğu keşfedilen BVDV hala sığır sağlığını etkilemektedir. Ülkemizde koruma ve kontrol yöntemlerine dair çok fazla çalışma olmamasına karşın, farklı ülkelerde çeşitli eradikasyon programları uygulanmaktadır. Fakat buna rağmen BVDV kontrolünde sorunlar devam etmektedir. Bu nedenle bu derlemede BVDV enfeksiyonlarındaki son durum ve gelişmeler hakkında bilgiler sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** Bovine Viral Diyarre Virus, BVD, MD, Pestivirus, Sığır

### BVDV infections in cattle

**Abstract:** Bovine Viral Diyarre Virus (BVDV), also known as Pestivirus infections, is a viral disease that causes significant economic losses to investors and farmers, particularly in the dairy cattle industry. Since its first identification in 1946, BVDV has been found to have various genotypes and subgenotypes, discovered by many researchers both in Türkiye and globally, and continues to affect cattle health. Although there have been few studies on protection and control methods in Türkiye, and despite the implementation of various eradication programs in other countries, challenges in controlling BVDV persist. Therefore, this review provides information on the current status and developments regarding BVDV infections.

**Keywords:** Bovine Viral Diyarre Virus, BVD, Cattle, MD, Pestivirus

### Giriş

Sığırlarda Bovine Viral Diyarre Virus (BVDV), akut ya da persiste enfeksiyonlara sebep olan; solunum, sindirim ve reproduktif sistem bozukluklarına yol açabilen endemik bir enfeksiyondur. *Flaviviridae* familyasına mensup *Pestivirus* genusunda bulunan BVDV, Dünya’da ilk kez 1946 yılında yapılan bir çalışmada keşfedilmiştir. Sonraki yıllarda Dünya genelinde yapılan çalışmalarda hastalığın endemik bir enfeksiyon olduğu anlaşılmıştır. Küresel anlamda birçok ülkede Bovine Viral Diyarre (BVD) hastalığına sebep olan varyant genotip ve subgenotip Pestivirus suşları mevcuttur. Bu nedenle kontrol ve eradikasyon çalışmaları ile ilgili hem ülkeler arası hem de bölgesel farklılıklar yaşanmaktadır. Türkiye’de 1990’lı yıllardan beri çeşitli bölgelerde BVD ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Hastalığın akut formunda enfekte hayvanlarda şiddetli verim kayıpları görülmektedir. Morbiditesi yüksek bir enfeksiyon olduğundan dolayı, hastalık kısa süre içinde sürüde yayılmakta ve bireysel kayıpların yanı sıra sürü bazında da bu verim kayıpları etkili olmaktadır. Hastalığın persiste formunda (Pİ)

virusun sürü içinde sirkülasyonu ve devamlılığı söz konusu olduğundan, koruma ve kontrol noktasında her çiftliğin kendi kontrol programını oluşturması gerekmektedir. Kontrol programlarının eksik ya da yanlış uygulandığı durumlarda sürü içerisinde buzağı ölümleri, kongenital anomaliler, reproduktif bozukluklar, süt veriminin azalması gibi önemli ekonomik kayıplar görülmektedir.

Bu derlemede, BVD ile ilgili gelişmeler ve koruma, kontrol ve eradikasyon stratejilerinin etkin bir biçimde ortaya konulmasıyla ilgili bilgilerin sunulması ve sığır sağlığı ile sığircılık endüstrisine fayda sağlamak hedeflendi.

### Etiyoloji

Hastalığa ilişkin yapılan ilk çalışmalar 1946 yılında akut gelişen bir hastalığın görülmesi sonucu başlamış olup başlarda hastalığın toksikasyon sebebi olabileceği düşünülse de yapılan analizler sonucunda hastalığın zehirlenme kaynaklı olmadığı anlaşılmış ve hastalığın bir etken kaynaklı olabileceği

belirtilmiştir (Olafson ve ark., 1946). Sonraki yıllarda hastalığın sürü içi yayılımı daha düşük fakat daha şiddetli seyreden bir formu ortaya konulmuş ve hastalığın bu formu Mukozal hastalık (Mucosal disease-MD) olarak adlandırılmıştır (Ramsey ve Chivers, 1957). BVD ve MD hastalıklarının aynı etkenlerden dolayı olduğu ise 1961 yılında yapılan bir çalışmada tespit edilmiştir (Kniazeff ve ark., 1961). BVD ile MD arasındaki bu farklılık hastalık etkenlerinin farklı biyotiplere sahip olması ile açıklanmıştır.

BVD, deneysel olarak sitopatik ve nonsitopatik olarak 2 biyotipe ayrılmıştır. Nonsitopatik viruslar, hücrelerde dejeneratif etkilere sebep olmazlar. Buna karşın sitopatik viruslar hücre morfolojilerinde çeşitli değişikliklere ve nihayetinde apoptozise neden olurlar (Lee ve Gillespie, 1957). Nonsitopatik tipte bir virus ile enfekte bir fetüsün, doğumu takiben sitopatik tipte bir virus ile süperenfeksiyonu neticesinde MD şekillenmektedir (Brownlie, 1990).

**Tablo 1.** Hafif ve Şiddetli Seyirli BVD/MD İnfeksiyonları ile Persiste İnfeksiyonlarda Sitopatik ve Nonsitopatik Virusların Etkileri (Deregt ve Loewen, 1995)

Hastalığın Seyri	NCP <sup>a</sup>	CP <sup>b</sup>	Olası Sonuçlar
Hafif seyirli BVD <sup>c</sup>	+	+	Ateş, ishal, iyileşme
Pİ <sup>d</sup>	+	-	MD, Pİ enfekte hayvanlar
MD <sup>e</sup>	+	+	Ölümcül akut/kronik sonuçlar
Trombositopeni <sup>f</sup>	+	-	Hemoraji, ölüm/iyileşme
Şiddetli seyirli BVD <sup>f</sup>	+	-	MD benzeri semptomlar, ölüm ya da iyileşme

<sup>a</sup>Nonsitopatik

<sup>b</sup>Sitopatik

<sup>c</sup>NCP ya da CP viruslar hafif seyirli olabilir

<sup>d</sup>Persiste İnfeksiyon, Fetüsün gebelik sürecinde olan enfeksiyonu

<sup>e</sup>Hem NCP hem de CP biyotipteki viruslar MD ile ilişkilidir. Sadece Pİ hayvanlar MD olabilir.

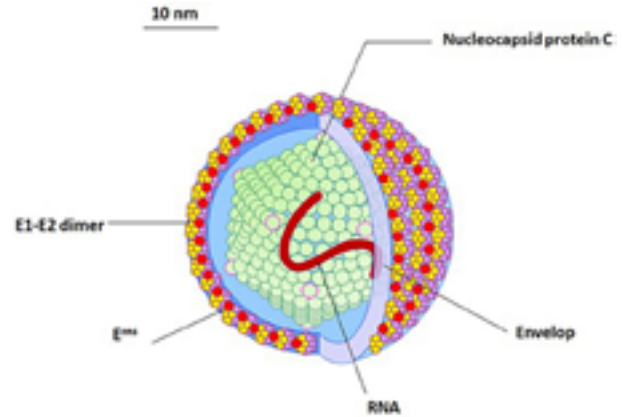
<sup>f</sup>Virülansı yüksek NCP viruslar şiddetli seyreden BVD enfeksiyonlarına ve trombositopeniye sebep olabilir.

## Etken

BVDV, 12.3–16.5 kilobaytlık (kb) genom büyüklüğünde, zarflı ve tek iplikli, (+) polariteye sahip bir RNA virusudur (Şekil 1) (Chi ve ark., 2022). BVD/MD'ye sebep olan etkenler *Flaviviridae* ailesine mensup *Pestivirus* genusunda yer almaktadır. *Pestivirus* genusunda yer alan ve BVDV olarak adlandırılan virus, BVDV-1, BVDV-2 ve BVDV-3 olarak üç genotipe ayrılmıştır. Güncel taksonomiye göre BVDV-1 *Pestivirus bovis* olarak, BVDV-2 ise *Pestivirus tauri* ola-

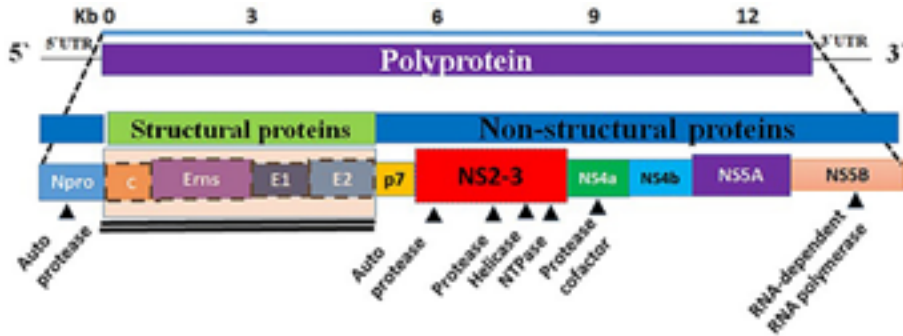
rak yeniden adlandırılmıştır. Fakat güncel yayınlarda araştırmacılar sıklıkla, söz konusu genotiplerden BVDV-1 ve BVDV-2 olarak bahsetmektedir. BVDV-3 ise günümüzde *Pestivirus Braziliense* ya da Hobi-Like virus olarak tanımlanmaktadır. Bu genotipler ile ilgili yapılan çalışmalar neticesinde, virusun farklı subgenotiplere ayrıldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalar sonucu günümüzde, 24 adet BVDV-1 (1a–1x), beş adet BVDV-2 (2a–2e) ve beş adet BVDV-3 (a–e) olmak üzere toplam 34 subgenotip ortaya çıkmıştır. (Anonim, 2023 ; Baumbach ve ark., 2023 ; Yeşilbaş ve ark., 2024). Türkiye'de 3 genotipin de varlığı bilinmektedir. Bunlar arasında en yaygın olarak BVDV-1 genotipi görülmektedir. BVDV-1 subgenotiplerinden BVDV-1I ve BVDV-1r subgenotipleri diğerlerine göre daha yaygındır. Bunların yanında BVDV-1a, 1b, 1c, 1d, 1f ve 1h subgenotipleri de Türkiye'de sirkülasyonda olan subgenotiplerendir (Cagırgan ve ark., 2022 ; Yılmaz ve ark., 2022). BVDV-3'ün varlığı ilk kez Erzurum ve Elazığ'da yapılan bir çalışmada, 2019 yılında bildirilmiştir (Timurkan ve Aydın, 2019).

Virusun yapısal proteinleri E<sup>ns</sup>, E1, E2 ve C proteindir (Şekil 2). Yapısal olmayan proteinleri ise N<sup>pro</sup>, p7, NS2/3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B'dir (Neill, 2013).



**Şekil 1.** Pestivirus Şematik Yapısı (Al-Kubati ve ark., 2021)

BVDV genomu 5' ve 3' bölgelerinde bulunan bilgi kodlamayan alanlar (Untranslated regions-UTRs) ile çevrili tek bir açık okuma alanından (open reading frame-ORF) oluşur (Kokkonos ve ark., 2020). RNA, yaklaşık 3900 amino asitlik bir polipeptid kodlayan uzun bir protein sentezleme yeteneği olan bölgeyi (ORF) içerir (Goga ve ark., 2014). Virusun genomlarını oluşturan yapısal ve yapısal olmayan proteinler 5'UTR ile 3'UTR bölgesi arasında dizili halde bulunmaktadır (Al-Kubati ve ark., 2021).



**Şekil 2.** Bovine Viral Diyare Virusu Genomu: Yapısal Ve Yapısal Olmayan Proteinleri Kodlayan Genlerin Organizasyonu (Al-Kubati ve ark., 2021)

Viral replikasyon, lipid metabolizması ve birçok faktörle ilişkili karmaşık bir süreçtir (Stapleford ve Miller, 2010). Replikasyonun başlaması için virus, konak hücrenin yüzey lipidleri ile etkileşime girer (Martín-Acebes ve ark., 2011). Sığırlardaki hücre reseptörlerinden CD46, tip-1 transmembran glikoproteinidir (Maurer ve ark., 2004 ; Krey ve ark., 2006 ; Riedel ve ark., 2020). BVDV replikasyonu, viral membran proteininin CD46 reseptörüne bağlanması yoluyla endositoz ile başlar (Iqbal ve ark., 2000 ; Rodenhuis-Zybert ve ark., 2010). BVDV zarf proteinleri E1, E2 ve E<sup>ns</sup> bu süreçte önemli rol oynarlar. BVDV E2 proteini konak hücre yüzeyindeki lipoproteinlere bağlanır ve böylece BVDV'nin hedef hücrelere girişi tamamlanır. Daha sonra BVDV RNA'sı üretim süreci başlar. Viral genomik RNA paketleme ve virus fragmentlerinin salınması sürecinde, C protein, endoplazmik retikulum boşluğundaki viral genomik RNA'ya bağlanır ve BVDV virionları hücre içi organelere ait veziküllerde olgunlaşır. Daha sonra replikasyon tamamlanarak virionlar hücreden dışarı salınır (Ma ve ark., 2022). BVDV yapısında bulunan poliproteinlerde, CP ve NCP biyotipleri arasında farklılıklar vardır. NCP biyotipte NS2/3 şeklindeki protein, CP biyotipte NS2 ve NS3 olmak üzere 2 farklı protein olarak bulunmaktadır (Behrens ve ark., 1998) Hücre kültüründe NS2/3'ün, enfeksiyonun erken evresinde parçalandığı görülür. İleri evrelerde ise parçalanamayan NS2/3 proteini birikmeye başlar. BVDV enfeksiyonunda, parçalanmamış NS2/3, virion oluşumu için önemlidir (Klemens ve ark., 2015) Hücre kültüründe, NS2/3 parçalanması, enfeksiyonun erken evresinde gözlenir (Lackner ve ark., 2004) Bu birikmenin persiste enfeksiyonlara sebep olabileceği bildirilmiştir (Klemens ve ark., 2015)

### Fiziksel ve kimyasal özellikler

Pestiviruslar, yapılarında bulunan lipid özellikli zarf sebebiyle alkol ve deterjan gibi çeşitli maddelerle hızlıca inaktive olurlar (Depner ve ark., 1992). Buna karşın stabilitelelerini geniş bir pH aralığında (5.7 ile 9.3 pH) koruy-

abilirler. Aynı zamanda pestiviruslar, 40 °C ve daha fazla sıcaklığa maruz kaldığında etkinlikleri büyük ölçüde azalır. Dondurma işlemine tabi tutulmaları ise enfektivitelelerinde değişiklik meydana getirmez (Ridpath, 2005).

### Konak duyarlılığı

Pestiviruslar pek çok hayvan türünü etkilemektedir (Riedel ve ark., 2020). Virusun ilk tanımlanmasından bu zamana kadar keçi, koyun, deve ve lama gibi pek çok hayvan türünde virus tespit edilmiştir (Evans ve Reichel, 2021).

Koyunlarda BVDV enfeksiyonlarının etkilerinin, BVDV ile enfekte sığırlarda görülen etkilere benzediği rapor edilmiştir (Scherer ve ark., 2001). Gebe olmayan koyunlarda önemli klinik semptomlar görülmezken (Evans ve ark., 2015), gebe koyunlarda akut enfeksiyonlar ciddi klinik belirtilere yol açabilir (Evans ve Reichel, 2021). Gebe keçilerde ise BVDV enfeksiyonunun sığır ve koyunlarda olduğu gibi, abortus ve reproduktif sistem semptomlarına sebep olduğu bilinmektedir (Broaddus ve ark., 2009).

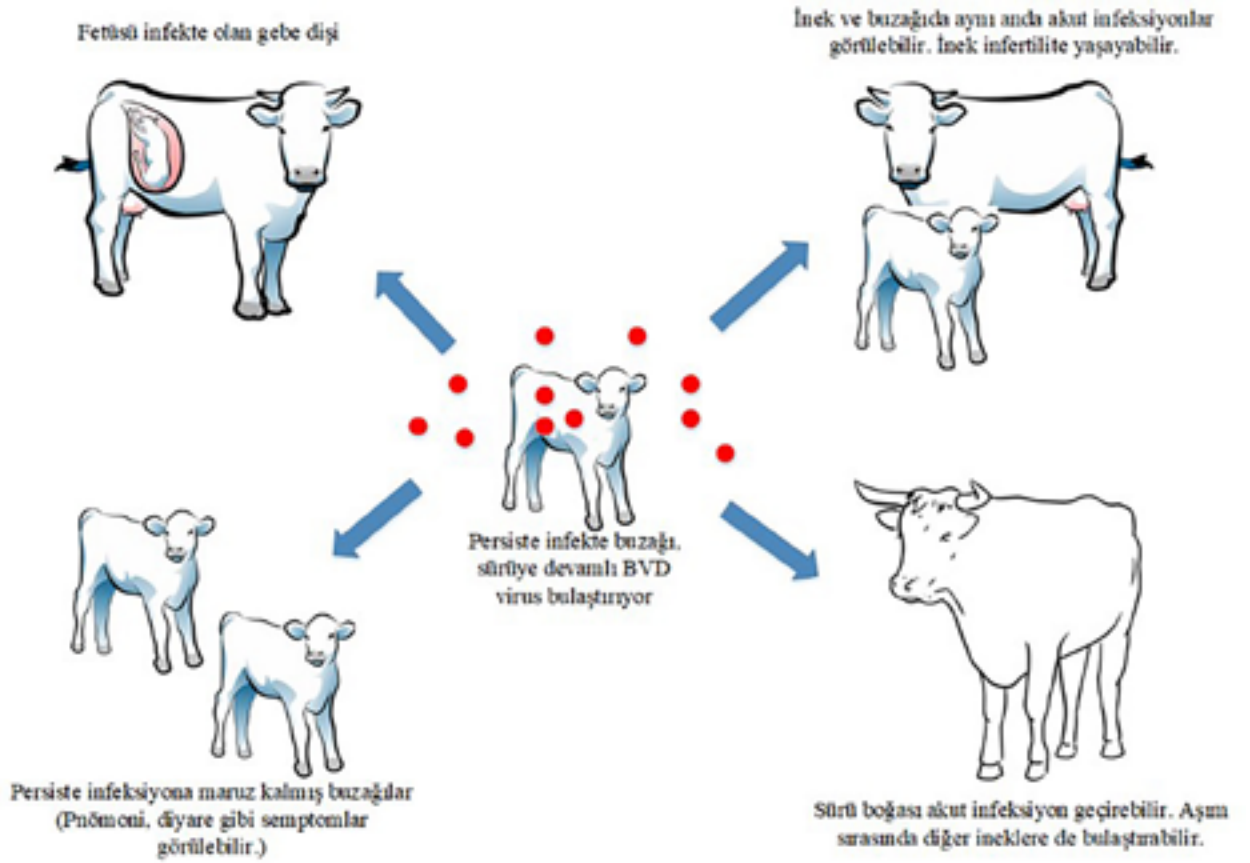
### Bulaşma

BVDV hem vertikal hem de horizontal olarak bulaşabilir. Virusun vetrikal olarak anneden fetüse geçmesi ile hastalık için çok önemli olan persistentlik mekanizması gelişir (Şekil 3) (Schweizer ve Peterhans, 2014). Gebe hayvanlarda henüz fetüsün immun sistemi gelişmediği bir dönemde (gebeliğin ilk 100 günü), nonsitopatik biyotipteki virusa maruz kalınması durumunda, fetusta immun tolerans gelişir ve doğum sonrası da mevcut antijene karşı bağışıklık tepkisi görülmez (Walz ve ark., 2020). Bu hayvanlar Pİ olduklarından dolayı yaşamları boyunca antijen yönünden pozitif olmalarına karşın antikor yönünden negatiftirler. Dolayısıyla ömür boyu virus saçarak sürülerde virusun sürekli olarak sirküle olmasına sebep olurlar. Bu durum hastalığın yayılımının ve dolayısıyla kontrol edilmesinin zorluğunun en büyük sebeplerindedir. Ayrıca Pİ hayvanların sadece sürüdeki yayılımların sebebi olmakla kalmayıp, virusun varyasyo-

nuna katkı sağladığı yönünde önemli veriler mevcuttur (Neill ve ark., 2012).

Akut enfeksiyonlu hayvanlar ise virüsü devamlı saçmazlar. Virusun virulansı ve konağın direncine bağlı olarak bu süre yaklaşık 2-3 hafta olmasına karşın, bu hayvanların daha uzun sürelerde virus saçabildiği de bildirilmiştir (Brownlie ve ark., 1987; Goto ve ark., 2021).

Genel olarak BVDV'nin sürü içinde yayılmasına sebep olan etkenler Pİ hayvanlar, akut enfekte hayvanlar, vektörler, aerosol olarak bulaşma ve kontamine ekipmanlardır. Ayrıca semen, embriyo ve iatrojenik yolla bulaşma da hastalığın önemli bulaşma yollarındandır (Gunn, 1993; Niskanen ve ark., 2002 ; Niskanen ve Lindberg, 2003).



**Şekil 3.** BVDV'nin Vertikal Yolla Bulaşma Ve Yayılması (Khodakaram-Tafti ve Farjanikish, 2017)

### Patogenez

BVDV enfeksiyonları birçok farklı sistemde patolojik değişimlere sebep olabilir. Sindirim sistemi, solunum sistemi, reproduktif sistem, immun sistem ve sinir sisteminde oluşabilecek tüm patolojik etkiler birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Hayvanın gebe olup olmadığı, gebelik dönemi, hayvanın bağışıklık durumu, virusun biyotipi ve enfeksiyonun şiddeti gibi etkenler patogenezde farklılıklara sebep olur (Grooms, 2004 ; Al-Kubati ve ark., 2021).

BVDV ilk olarak sindirim sistemi veya solunum sistemi vasıtası ile orofarengeal mukozaya ulaşır. Daha sonra, epitel hücrelerde ilk replikasyon aşaması meydana gelir. Bu replikasyonu takiben vi-

ruslar ekzositoz ile serbest bırakılır. Serbest kalan virüsler, direkt kan serumu veya enfekte lökositler ile sistemik olarak yayılabilir. Ek olarak virus, erkek sığırlarda seminal veziküller ve prostat bezinde de çoğalabilir. BVDV, hayvanlarda akut bir enfeksiyonla seyredebileceği gibi, persiste enfeksiyonlara, fetal enfeksiyonlara ve MD'ye de sebep olabilir. Akut enfeksiyonlarda virusa maruz kaldıktan yaklaşık 3 gün sonra iştahsızlık, ateş, burun akıntısı ve ishal gibi semptomlar görülebilir ve yaklaşık 2 hafta sonra iyileşme gerçekleşir. Enfeksiyonun şiddetine ve hayvanın bağışıklık durumuna göre immunsupresyon oluşursa, sekonder enfeksiyonlar gelişebilir (Meyling ve ark., 1990 ; Potgieter, 1997 ; Khodakaram-Tafti

ve Farjanikish, 2017). Hastalığın epidemiyolojisinde çok önemli olan persiste enfeksiyonlar ise, gebe hayvanların gebeliğin ilk trimesterinde virusa maruz kalması durumunda oluşur (Peterhans ve ark., 2003). Fetüs, virusu kendi yapısının bir parçası olarak tanımladığından dolayı, doğan buzağılarda yaşamları boyunca antijen bulunmasına karşın antikor bulunmaz. Bu hayvanlar, virus rezervuarı olarak sürülerde BVDV'nin sürdürülmesi konusunda çok önemli role sahiptir (Smirnova ve ark., 2008). Bununla birlikte virus sebebiyle intrauterin enfeksiyonların şekillenmesi de mümkündür (Khodakaram-Tafti ve Farjanikish, 2017). Gebeliğin ilk 45 gününde virusa maruz kalınması durumunda genellikle embriyonik ölüm gerçekleşir. Gebe hayvanın 45-145. günler arasında enfekte olması durumunda ise BVDV'ye veya farklı etkenlere bağlı abort şekillenmezse fetüs Pİ olarak doğar. Ayrıca gebeliğin 100-150. günleri arasındaki fetal enfeksiyonlarda, serebellar hipoplazi, ensefalopati, retinal dejenerasyonlar, büyüme geriliği ve iskelette çeşitli malformasyonlar gibi kongenital anomaliler şekillenebilir. Fetal enfeksiyon, gebeliğin 150. gününden sonra meydana geldiğinde ise, fetüs genellikle antikor geliştirme mekanizmasına sahiptir. Doğan yavrular klinik olarak sağlıklı ve antikor yönünden de pozitifdir (de la Concha-Bermejillo ve Romano, 2021).

MD ise Pİ hayvanların BVDV'nin CP biyotipi ile süperenfeksiyonu sonucunda oluşur; yüksek ateş, şiddetli ishal ve dehidrasyon gibi semptomlarla birlikte çoğunlukla ölümle sonuçlanır (Wilhelmsen ve ark., 1991 ; Kelling, 2004).

Kuzey Amerika'da araştırmacılar tarafından BVDV'nin klinik semptomlarının çok şiddetli olduğu hastalık salgınları ortaya konuldu. Bu salgınlar; solunum sisteminde bozukluklar, ishal, abort, multisistemik kanamalarla birlikte seyreden trombositopeni ve ani ölümle karakterize edildi. Etkilenen sığırlarda MD'yi düşündüren klinik semptomlar mevcut olmasına rağmen, MD oluşumu için gerekli olduğu bilinen, aynı anda her iki BVDV biyotipi ile (CP-NCP) enfeksiyon oluşmadığı görüldü. Yapılan tanı testleri ile enfeksiyonun BVDV-2 genotipi tarafından oluştuğu tespit edildi. Daha sonra yapılan deneysel çalışmalar BVDV-2 genotipinin benzer şekilde şiddetli bir hastalığa sebep olduğunu doğruladı. Farklı bölgelerde de farklı araştırmacılar tarafından şiddetli klinik tablo ve hemorajik sendrom semptomları görülen sığırlarda BVDV-2 genotipinin tanımlanması, araştırmacıların BVDV-2 genotipinin BVDV-1 genotipine kıyasla virulansının daha yüksek olduğunu düşünmesine sebep olmuştur (Walz ve ark., 2020)

## Tanı

BVD, hayvan sağlığı bakımından oldukça önemli bir hastalıktır ve erken tanı, kontrol programları hastalıkla mücadelede oldukça etkilidir (Qi ve ark., 2022). Hastalığın tanısı, dışkı svabı, burun svabı, doku parçaları ve iç organlar gibi örnekler kullanılarak moleküler, serolojik ve virusun saptanmasına yönelik çalışmalar ile ortaya konulabilmektedir (Wang ve Pang, 2024). Ayrıca hastalığın tanısında kan ve süt de dahil olmak üzere çok çeşitli örnekler kullanılmaktadır. BVDV'ye özgü antijen ve antikorların tespit edilmesi hastalığın tanısında çok önemlidir (Lanyon ve ark., 2014). Virusun saptanmasına yönelik olarak virus izolasyonu, immunohistokimya testi ve immunofloresan testlerinden faydalanılmaktadır (Sandvik, 2005 ; Piña ve ark., 2022 ; Harms ve ark., 2023). Tanı için serolojik yöntemlerden ELISA Testi (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) oldukça sık kullanılmaktadır. BVDV antijeni veya antikorunun tespiti için hızlı ve spesifik bir yöntemdir. Virus nötralizasyon testi ise daha çok aşı çalışmalarında tercih edilmektedir (Wang ve Pang, 2024). Moleküler yöntemlerden Ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve Real-time RT-PCR (Quantitative RT-PCR-RT-qPCR), BVDV teşhisi için kullanılan yöntemlerdendir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda klinik vakaların tanısında RT-qPCR'in kullanılması önerilmiştir (Wernike ve Beer, 2024). RT-PCR testi sonucunda elde edilen ürünlerin sekans analizleri ve filogenetik çalışmaları yapılarak BVDV genotiplerinin tespit edilmesi ve virüslerin sınıflandırılması oldukça önemlidir (Flores ve ark., 2002). Aynı zamanda filogenetik ağaç oluşturulması ve genotipler arasındaki benzerlikler ve farklılıkların ortaya konulması hem moleküler epidemiyoloji hem de aşılama stratejilerinde koruma ve kontrol açısından önemlidir (Xia ve ark., 2007 ; Kapli ve ark., 2020). Sürü ve sürüler arasındaki bulaşmanın ana kaynağı olan Pİ hayvan varlığının tespit edilebilmesi çok önemlidir. Pİ hayvanlardaki virus yükünün fazla olması, çeşitli tanı yöntemleriyle antijen tespitini kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte şiddetli bulgularla seyreden MD'nin varlığının ortaya konulabilmesi için de etkilenen hayvandan BVDV'nin hem CP hem de NCP biyotipi izole edilebilmelidir. Ancak etkilenen hayvanda Pİ teşhisiyle birlikte MD semptomlarının görülmesi tanıyı doğrulamaya yardımcı olur (Lanyon ve ark., 2014).

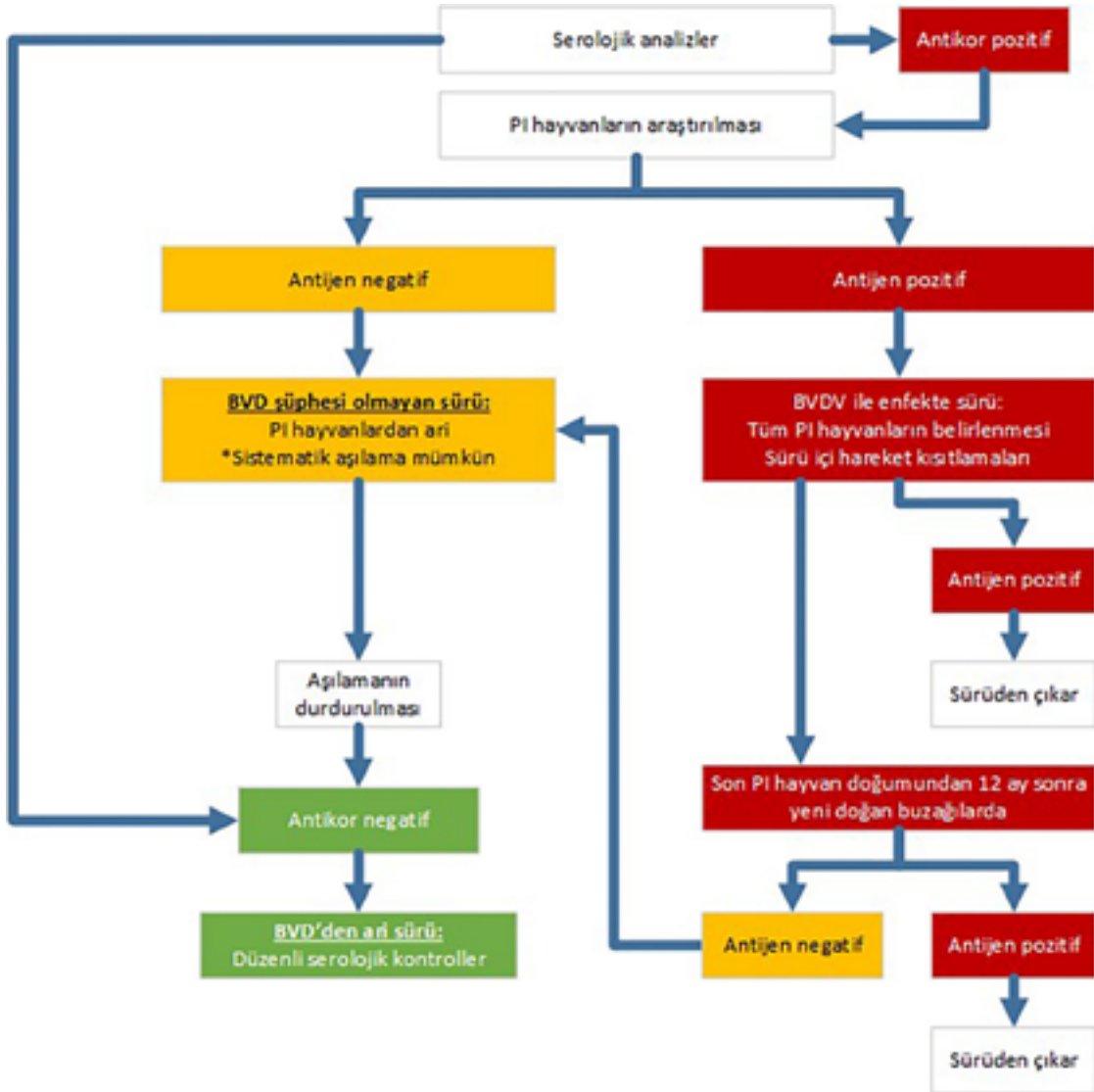
## Koruma, kontrol ve eradikasyon

BVDV, sürü bazında genel olarak verimin azalması gibi doğrudan veya koruma ve kontrol programları için yapılan harcamalar gibi dolaylı yollarla sığırlar endüstrisinde büyük ekonomik kayıplara neden

olur (Pinior ve ark., 2017). Hastalık için risk faktörleri değerlendirildiğinde vertikal, direkt ve indirekt bulaşmaların tümü ele alınmalıdır. Pİ hayvanlar, klinik semptom göstermediğinden dolayı hastalığın yayılması açısından en büyük risk teşkil eden faktördür. Dolayısıyla Pİ hayvanların sürüden uzaklaştırılması çok önemlidir. Bununla birlikte hayvan hareketlerinin izlenmesi, çiftlik çalışanlarının, ziyaretçilerin ve taşıma araçlarının kontrol çalışmaları da oldukça önemlidir (Rossi ve ark., 2017). Tüm risk faktörleri ele alındığında hastalığın yayılımının önlenmesi için 6 kategori üzerinde çalışmaların yapılması önerilmiştir. Bunlar hayvan hareketlerinin kontrolü, insan kaynaklı bulaşmaların önlenmesi, işletme araçları ve ekipmanların kontrolü, karantina ve izolasyon uygula-

maları, sıhhi önlemler alınması ve çiftlik yönetiminin önleyici tedbirlerini kapsar (Ferreira ve ark., 2024).

Pİ hayvanlar, BVDV'nin sürü içindeki yayılımında en önemli sebep olduğundan, hastalığın eradikasyonu açısından birincil hedef bu hayvanların teşhisi olmalıdır (Lanyon ve ark., 2014). Bir sürüye yapılacak olan gebe düve alımlarında ve işletmede sürüye katılacak tüm hayvanlar için bir veteriner hekim otoritesinin gözetiminde izolasyon uygulanması ve karantina uygulamasının yapılması yerinde olacaktır. Bu uygulama en az üç hafta sürmeli, süreç boyunca diğer hayvanlarla doğrudan ya da dolaylı olarak temas engellenmeli ve tanı çalışmaları yapılmalıdır (Walz ve ark., 2010 ; Ferreira ve ark., 2024).

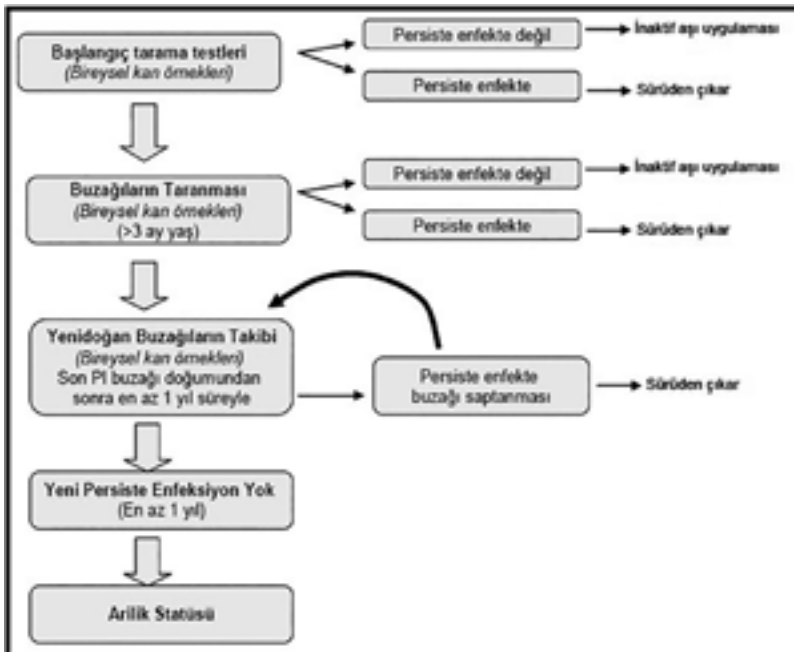


**Şekil 4.** BVDV Koruma Kontrol Ve Eradikasyon Çalışmalarında Almanya'da Bir Çiftlikte Yapılan Uygulamalar (Moennig ve ark., 2005)

Hayvan nakilleri esnasında taşıma araçları da hastalığın yayılması açısından risk oluşturabilmektedir (Şekil 4) (Benavides ve ark., 2021). Yapılan çalışmalarda virusun 1-2 saat süreyle metal yüzeylerde canlı kalabildiği belirtilmiştir (Stevens ve ark., 2011). Hayvan taşıma araçları dışında işletmede kullanılan diğer araçlar ve yem taşıma araçları ile ilgili de riskler mevcuttur. Özellikle küçük ölçekli işletmelerde aynı araçlar farklı işletmeler tarafından kullanılabilir. Bu paylaşım direkt olarak bulaşmada risk teşkil edebileceği gibi araç şoförlerinin de, enfeksiyonu duyarlı sürülere taşıyabileceği unutulmamalıdır (Benavides ve ark., 2021). Bununla birlikte hastalığın bulaşmasında özellikle meslek grupları olarak veteriner hekimlerin, teknisyenlerin, teknikerlerin ve çiftlikte çalışan işçilerin çok fazla etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Çiftliklerde kullanılan çizmelerin ahırlara yapılan ziyaretlerden sonra dezenfekte edilmesi, dışarıdan ziyaretçi kabul edilmemesi, dışarıdan çiftliğe sağlık personeli gelmesi durumunda tek kullanımlık galoş, önlük, bone kullanılması enfeksiyonun duyarlı sürülere bulaşmasının önlenmesi açısından önem arz etmektedir (Hoe ve Ruegg, 2006). Diğer bir risk faktörü ise hayvancılık işletmelerinde hayvan besleme sırasında ve atık bertarafında aynı makine, alet, ekipman kullanılmasıdır. Dolayısıyla alet, ekipman ve araçların düzenli olarak dezenfeksiyonu, hastalık bulaşmasını önemli ölçüde engeller. Hastalığın bulaşma yöntemleri göz önünde bulundurulduğunda gübre ve atık yönetimi de hastalığın bulaşmasının engellenmesi açısından alınacak tedbirler arasında yer almaktadır.

Tüm bu programlar devlet ve çiftlik yönetimi tarafından belirlenen ve önerilen yöntemler doğrultusunda yapılmalıdır. Eradikasyon ve kontrol çalışmaları, izolasyon ve biyogüvenlik uygulamalarının yanında aşı uygulamalarını da kapsamalıdır (Şekil 4) (Ferreira ve ark., 2024). Nitekim ülkelerin BVD ile mücadelede farklı yaklaşımları mevcuttur. Bazı ülkelerde kontrol ve eradikasyon programları uygulanmakta ve başarılı sonuçlar alınmaktadır. Bazı Avrupa ülkelerinde persistent enfeksiyon oranlarında ciddi oranlarda düşüş görülmekte iken, İsveç, Norveç ve Finlandiya'da hastalığın eradike edildiğine yönelik raporlar bulunmaktadır (Scharböck ve ark., 2018).

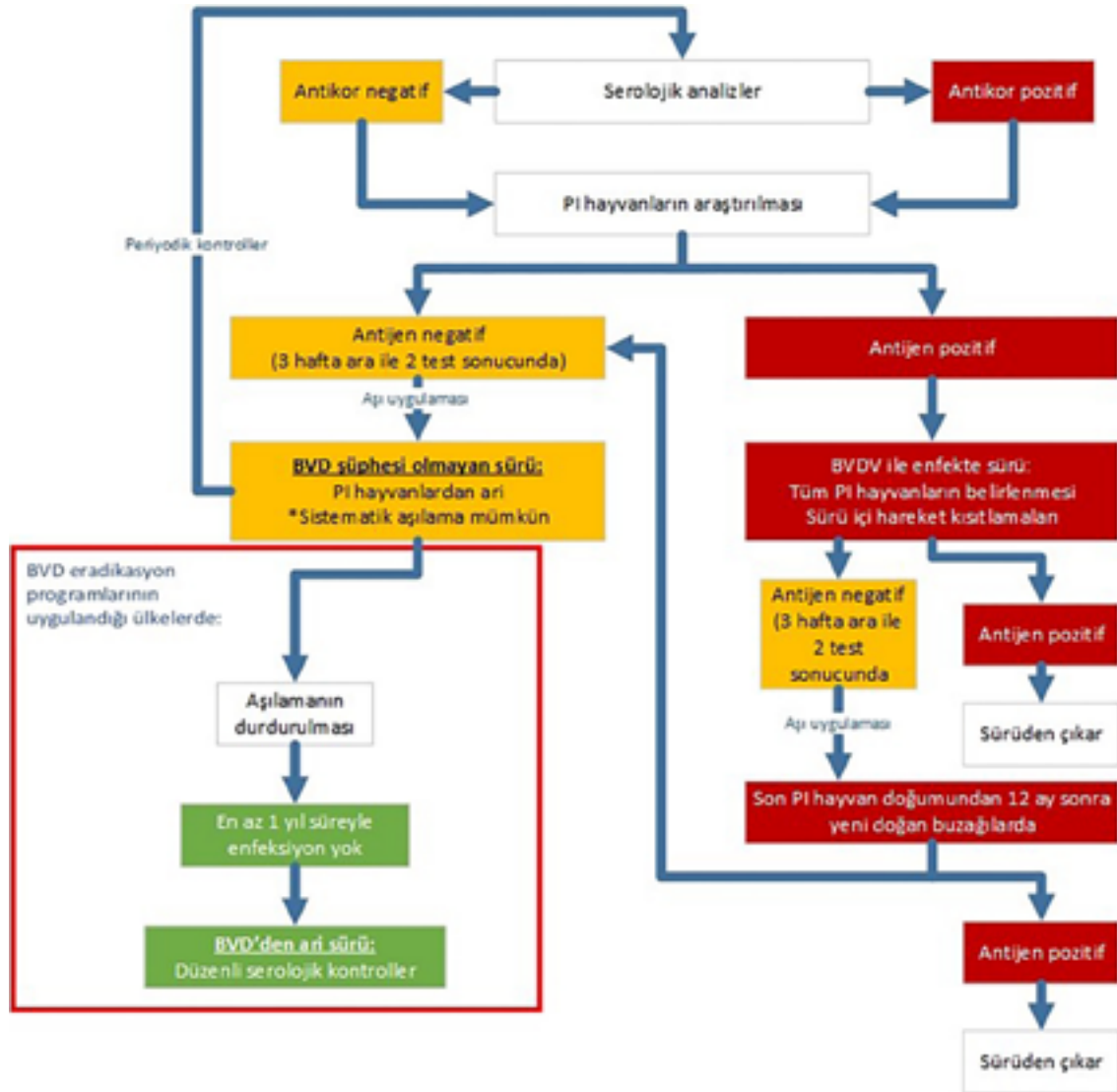
Ülkemizde direkt olarak BVDV ile ilgili kontrol ve eradikasyon programı olmamasına karşın, bulaşıcı hastalıkların yayılmasının önlenmesi amacıyla taşıma araçlarının nakil öncesi dezenfeksiyonu gibi kanuni yükümlülükler şart koşulmuştur (Anonim, 2022). Mevzuat gereği yapılan uygulamaların yanında çiftlik bazlı kontrol ve eradikasyon programları uygulanmaktadır. Ulusal ve bölgesel bazda bir kontrol ve eradikasyon programı bulunmaması dolayısıyla tanı ve aşılama yöntemlerinin ciddiyetle uygulanması önemlidir. Tanıda tespit edilen BVDV pozitif hayvanların yanında mutlaka Pİ hayvanlara karşı tarama yapılmalı ve Pİ olduğu tespit edilen hayvanlar sürüden çıkarılmalıdır. Şekil 5'te 2012 yılında Bursa'da kurulan bir çiftlikte uygulanan kontrol programı neticesinde uygulamadan olumlu sonuçlar alınabileceği bildirilmiştir.



**Şekil 5.** Bursa'da Bir Çiftlikte Uygulanan Kontrol ve Eradikasyon Şeması (Yeşilbağ ve ark., 2012).

BVDV ile mücadelede, sürüdeki Pİ hayvanların teşhisi ve sürüden çıkarılmalarını takiben yapılacak aşı uygulamaları hastalığın sürü içindeki varlığını önemli ölçüde azaltacaktır. Bunun yanında yıllık yapılacak kontrollerde yine Pİ hayvanlara yönelik tanı

çalışmalarının sürdürülmesi ile düzenli yıllık kontrol ve aşı çalışmaları yapılmasıyla birlikte, hastalığın sürüden eradikasyonu mümkün olabilmektedir. Şekil 6'da yapılabilecek örnek kontrol şeması verilmiştir.



Şekil 6. Ülkemizde uygulanabilir bir kontrol ve eradikasyon şeması

### Aşılama çalışmaları

BVDV aşıları inaktif aşılar ve modifiye canlı aşılar olmak üzere 2 şekilde bulunmaktadır. Son yıllarda attenüe delesyon aşıları üretilmiş ve ülkemizde de kullanıma başlamıştır. İnaktif aşılar sıcaklık ve kimyasallardan dolayı oluşabilecek deaktivasyona karşı dirençli ve bağışıklık tepkisi oluşturmak için güvenilir bir yöntem olsa da aktif bağışıklığı sağlamak için tek uygulama yapılması yeterli olmaz. Modifiye canlı

aşılar ise uzun süreli bir bağışıklık tepkisini tetikler ve tek bir doz kullanımından sonra immunité sağlama avantajına sahiptir. Fakat uygulama öncesi nakliye esnasında soğuk zincirin sağlanamaması riskine karşı stratejik önlemler gerektirir. Bunun yanında canlı aşıların yapımında kullanılan fetal sığır serumunun kontamine olma olasılığı göz ardı edilmemelidir. Yapılan çalışmalarda canlı aşıların kontaminasyonunun çoğunlukla NCP bir suş sebebiyle olabileceği bildi-



rilmiştir (van Oirschot ve ark., 1999). Günümüzde, Türkiye’de inaktif kombine aşı uygulaması yaygındır (Woolums ve ark., 2013 ; Newcomer ve ark., 2017 ; Yılmaz ve ark., 2022).

Virus iki biyotipe ve birden fazla genotip ve subgenotipe ayrıldığı için, değişik monovalan ve multivalan aşı formülasyonları mevcuttur. NCP biyotip sığır popülasyonlarında daha yaygın görülse de BVDV’nin CP suşlarının persiste enfeksiyona yol açmadığı düşünüldüğünden dolayı güvenlik tedbirleri sebebiyle aşı formülasyonlarının büyük kısmında CP biyotip kullanılır. NCP biyotip içeren aşılardan kullanılması, iyi bir bağışıklık tepkisi oluşturabilir. Ancak, NCP biyotipin Pİ oluşturma etkisinin dikkate alınması ve sürü sağlığının etkin olarak korunabilmesi amacıyla aşı seçimini belirlemek için her aşı tipinin avantajları ve dezavantajları ile önerilen aşılama zamanlamasının değerlendirilmesi gerekir. Bunların dışında BVDV’nin E proteininin virustan çıkartılmasıyla elde edilen attenué bir aşı olan delesyon aşılardan da immunitiyi yeterli miktarda uyardığı ve canlıda aktif bir enfeksiyon geliştirmedeği bildirilmiştir. Maternal antikorların azalmaya başladığı dönem itibarıyla aşının bir kez uygulanmasını takiben yıllık olarak aşılama devam edilmesi uygun görülmüştür (Woolums ve ark., 2013 ; Newcomer ve ark., 2017 ; Rajput ve ark., 2020 ; Yılmaz ve ark., 2022).

## Sonuç

Sığırların uluslararası ve yurt içinde nakliyesinin sık olması birçok ülkede BVDV’nin endemik hale gelmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Hastalık sığır endüstrisinde çok büyük ekonomik kayıplara sebep olduğundan, enfeksiyona sebep olan etkenin bilinmesi ve hastalığın risk faktörlerinin anlaşılması, çiftlik bazında ve ulusal bazda koruma, kontrol ve eradikasyon programları yaklaşımlarını yönlendirecektir. Özellikle persiste enfeksiyonların hastalığın yayılmasındaki öneminin bilinmesi ve persiste enfekte hayvanların sürülerden uzaklaştırılması çok önemli olmakla birlikte kontrol programlarındaki nihai başarı için biyogüvenlik stratejilerin doğru şekilde belirlenerek uygulanması gerekmektedir. Ayrıca virusun fazla sayıda genotip ve subgenotipe sahip olması aşılama stratejilerinin bölgesel olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucunu doğurmaktadır. Bölgelerde sirküle olan genotip ve subgenotipler kullanılarak aşılama programları yapılmasında yarar vardır. Özetle BVDV enfeksiyonlu tek bir hayvanın dahi duyarlı bir sürüye girmesi sonucunda virus sürüye ve bölgeye yayılıp yıllarca kalabilir. Dolayısıyla enfeksiyonun özelliklerinin bilinmesine ek olarak ekonomik kayıpların en aza indirilebilmesi ve hayvan sağlığı

stratejilerinde önemli bir adım atılabilmesi için, Devlet tarafından yetiştiricilere ve işletme çalışanlarına hastalıkla ilgili eğitim-yayım faaliyetleri yapılmasında, eradikasyon programları geliştirilmesinde ve aşı programları oluşturulmasında yarar vardır.

**Deney Hayvanları Kullanımı, Etik Kurulu ve Diğer Etik Kurul Kararları:** Çalışmada canlı örnek kullanılmamasından dolayı etik kurul kararı bulunmamaktadır.

**Maddi destek ve çıkar ilişkisi:** Bu derleme İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa BAP birimi tarafından desteklenen tez projesi kapsamında yapılmıştır. (Tez No: 2702170422 BAP proje no: 35677)

**Teşekkür:** Katkılarından dolayı İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsüne, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Viroloji Anabilim Dalına ve Kırklareli İl Tarım ve Orman Müdürlüğüne teşekkür ederim.

**Yazarların Katkı Oranı:** Bu derlemede GK sorumlu yazar olarak derlemenin hazırlanmasına, ana metin, tabloların ve şekillerin oluşturulmasına, Prof. Dr. AY derlemenin hazırlanması ve incelenmesi süreçlerine katkı sağlamıştır.

## Kaynaklar

- Al-Kubati, A. A. G., Hussen, J., Kandeel, M., Al-Mubarak, A. I. A., and Hemida, M. G. (2021). Recent Advances on the Bovine Viral Diarrhea Virus Molecular Pathogenesis, Immune Response, and Vaccines Development [Review]. *Frontiers in Veterinary Science*, 8(475). <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.665128>
- Anonim. (2022). Yurt İçinde Canlı Hayvan ve Hayvansal Ürünlerin Nakilleri Hakkında Yönetmelik. Erişim adresi: <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/yonetmelik/7.5.15603.pdf>. Erişim tarihi: 04.09.2024
- Anonim. (2023). Visual Taxonomy Browser. Erişim adresi: [ictv.global/taxonomy/visual-browser](https://ictv.global/taxonomy/visual-browser). Erişim tarihi: 12.09.2024
- Baumbach, L. F., Mósena, A. C. S., Alves, R. S., Camargo, L. J., Olegário, J. C., Lobraico, L. R., Costa, J. M. N., Borba, M. R., Baumermann, F. V., Weber, M. N., and Canal, C. W. (2023). HoBi-like Pestivirus Is Highly Prevalent in Cattle Herds in the Amazon Region (Northern Brazil). *Viruses*, 15(2), 453. <https://www.mdpi.com/1999-4915/15/2/453>
- Behrens, S. E., Grassmann, C. W., Thiel, H. J., Meyers, G., and Tautz, N. (1998). Characterization of an autonomous subgenomic pestivirus RNA replicon. *J Virol*, 72(3), 2364-2372. <https://doi.org/10.1128/jvi.72.3.2364-2372.1998>
- Benavides, B., Casal, J., Diéguez, J., Yus, E., Moya, S., and Allepuz, A. (2021). Quantitative risk assessment of introduction of BVDV and BoHV-1 through indirect contacts based on implemented biosecurity measures in dairy farms of Spain. *Preventive Veterinary Medicine*, 188(105263).
- Broaddus, C., Lamm, C., Kapil, S., Dawson, L., and Holyoak, G. (2009). Bovine viral diarrhoea virus abortion in goats housed

- with persistently infected cattle. *Veterinary Pathology*, 46(1), 45-53.
- Brownlie, J. (1990). Pathogenesis of mucosal disease and molecular aspects of bovine virus diarrhoea virus. *Vet Microbiol*, 23(1-4), 371-382. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(90\)90169-v](https://doi.org/10.1016/0378-1135(90)90169-v)
- Brownlie, J., Clarke, M., Howard, C., and Pocock, D. (1987). Pathogenesis and epidemiology of bovine virus diarrhoea virus infection of cattle. *Annales de Recherches Veterinaires, Liège*.
- Cagırgan, A. A., Kaplan, M., Pekmez, K., Van Schalkwyk, A., Arslan, F., and Timurkan, M. O. (2022). The status of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) in western Türkiye: detection of three subtypes. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 28(6), 709.
- Chi, S., Chen, S., Jia, W., He, Y., Ren, L., and Wang, X. (2022). Non-structural proteins of bovine viral diarrhoea virus. *Virus Genes*, 58(6), 491-500. <https://doi.org/10.1007/s11262-022-01914-8>
- de la Concha-Bermejillo, A., and Romano, J. (2021). Pregnancy loss in cattle. *Clinical Theriogenology*, 13(3), 167-180. <https://doi.org/10.58292/ct.v13.9334>
- Depner, K., Bauer, T., and Liess, B. (1992). Thermal and pH stability of pestiviruses. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 11(3), 885-893.
- Deregt, D., and Loewen, K. G. (1995). Bovine viral diarrhoea virus: biotypes and disease. *The Canadian Veterinary Journal*, 36(6), 371.
- Evans, C. A., Lanyon, S. R., Sims, S. K., and Reichel, M. P. (2015). Reproductive performance in experimentally BVDV infected ewes and seroconversion rates in sheep co-mingled with BVDV PI calves. *Small Ruminant Research*, 123(2-3), 314-319.
- Evans, C. A., and Reichel, M. P. (2021). Non-bovine species and the risk to effective control of Bovine Viral Diarrhoea (BVD) in Cattle. *Pathogens*, 10(10), 1263.
- Ferreira, J. S., Baccili, C. C., Nemoto, B. S., Vieira, F. K., Sviercoski, L. M., Ienk, T., Pagno, J. T., and Gomes, V. (2024). Biosecurity practices in the dairy farms of southern Brazil. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1326688.
- Flores, E. F., Ridpath, J. F., Weiblen, R., Vogel, F. S., and Gil, L. H. (2002). Phylogenetic analysis of Brazilian bovine viral diarrhoea virus type 2 (BVDV-2) isolates: evidence for a subgenotype within BVDV-2. *Virus research*, 87(1), 51-60.
- Goga, I., Berxholi, K., Hulaj, B., Sylejmani, D., Yakobson, B., and Stram, Y. (2014). Genotyping and phylogenetic analysis of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) isolates in Kosovo. *Vet Ital*, 50(1), 69-72. <https://doi.org/10.12834/VetIt.1304.11>
- Goto, Y., Yaegashi, G., Fukunari, K., and Suzuki, T. (2021). Clinical Analysis for Long-Term Sporadic Bovine Viral Diarrhoea Transmitted by Calves with an Acute Infection of Bovine Viral Diarrhoea Virus 2. *Viruses*, 13(4), 621. <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/4/621>
- Grooms, D. L. (2004). Reproductive consequences of infection with bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 20(1), 5-19.
- Gunn, H. (1993). Role of fomites and flies in the transmission of bovine viral diarrhoea virus. *The Veterinary Record*, 132(23), 584-585.
- Harms, P. W., Frankel, T. L., Moutafi, M., Rao, A., Rimm, D. L., Taube, J. M., Thomas, D., Chan, M. P., and Pantanowitz, L. (2023). Multiplex immunohistochemistry and immunofluorescence: a practical update for pathologists. *Modern Pathology*, 36(7), 100197.
- Hoe, F., and Ruegg, P. L. (2006). Opinions and practices of Wisconsin dairy producers about biosecurity and animal well-being. *Journal of dairy science*, 89(6), 2297-2308.
- Iqbal, M., Flick-Smith, H., and McCauley, J. W. (2000). Interactions of bovine viral diarrhoea virus glycoprotein Erns with cell surface glycosaminoglycans. *Journal of General Virology*, 81(2), 451-459.
- Kapli, P., Yang, Z., and Telford, M. J. (2020). Phylogenetic tree building in the genomic age. *Nature Reviews Genetics*, 21(7), 428-444.
- Kelling, C. L. (2004). Evolution of bovine viral diarrhoea virus vaccines. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 20(1), 115-129.
- Khodakaram-Tafti, A., and Farjanikish, G. H. (2017). Persistent bovine viral diarrhoea virus (BVDV) infection in cattle herds. *Iran J Vet Res*, 18(3), 154-163.
- Klemens, O., Dubrau, D., and Tautz, N. (2015). Characterization of the determinants of NS2-3-independent virion morphogenesis of pestiviruses. *Journal of virology*, 89(22), 11668-11680.
- Kniazeff, A., Huck, R., Jarrett, W., Pritchard, W., Ramsey, F., Schipper, I., Stober, M., and Liess, B. (1961). Anti-genic relationship of some bovine viral diarrhoea-mucosal disease viruses from the United States, Great Britain, and West Germany. *Veterinary Record*, 73, 768-769.
- Kokkonos, K. G., Fossat, N., Nielsen, L., Holm, C., Hepkema, W. M., Bukh, J., and Scheel, T. K. H. (2020). Evolutionary selection of pestivirus variants with altered or no microRNA dependency. *Nucleic Acids Research*, 48(10), 5555-5571. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa300>
- Krey, T., Himmelreich, A., Heimann, M., Menge, C., Thiel, H.-J. r., Maurer, K., and Rümenapf, T. (2006). Function of bovine CD46 as a cellular receptor for bovine viral diarrhoea virus is determined by complement control protein 1. *Journal of virology*, 80(8), 3912-3922.
- Lackner, T., Muller, A., Pankraz, A., Becher, P., Thiel, H.-J., Gorbalenya, A., and Tautz, N. (2004). Temporal modulation of an autoprotease is crucial for replication and pathogenicity of an RNA virus. *Journal of virology*, 78(19), 10765-10775.
- Lanyon, S. R., Hill, F. I., Reichel, M. P., and Brownlie, J. (2014). Bovine viral diarrhoea: pathogenesis and diagnosis. *The Veterinary Journal*, 199(2), 201-209.
- Lee, K., and Gillespie, J. (1957). Propagation of virus diarrhoea virus of cattle in tissue culture. *American Journal of Veterinary Research*, 18(69), 952-953.
- Ma, Y., Wang, L., Jiang, X., Yao, X., Huang, X., Zhou, K., Yang, Y., Wang, Y., Sun, X., and Guan, X. (2022). Integrative transcriptomics and proteomics analysis provide a deep insight into bovine viral diarrhoea virus-host interactions during BVDV infection. *Frontiers in Immunology*, 13, 862828.
- Martín-Acebes, M. A., Blázquez, A.-B., Jiménez De Oya, N., Escríbano-Romero, E., and Saiz, J.-C. (2011). West Nile virus replication requires fatty acid synthesis but is independent on phosphatidylinositol-4-phosphate lipids. *PLoS one*, 6(9), e24970.
- Maurer, K., Krey, T., Moennig, V., Thiel, H.-J. r., and Rümenapf, T. (2004). CD46 is a cellular receptor for bovine viral diarrhoea virus. *Journal of virology*, 78(4), 1792-1799.
- Meyling, A., Houe, H., and Jensen, A. (1990). Epidemiology of bovine virus diarrhoea virus. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 9(1), 75-93.
- Moennig, V., Houe, H., and Lindberg, A. (2005). BVD control in Europe: current status and perspectives. *Animal Health Research Reviews*, 6(1), 63-74.

- Neill, J. D. (2013). Molecular biology of bovine viral diarrhoea virus. *Biologicals*, 41(1), 2-7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2012.07.002>
- Neill, J. D., Newcomer, B. W., Marley, S. D., Ridpath, J. F., and Givens, M. D. (2012). Greater numbers of nucleotide substitutions are introduced into the genomic RNA of bovine viral diarrhoea virus during acute infections of pregnant cattle than of non-pregnant cattle. *Virology journal*, 9(1), 1-8.
- Newcomer, B. W., Chamorro, M. F., and Walz, P. H. (2017). Vaccination of cattle against bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary Microbiology*, 206, 78-83.
- Niskanen, R., Alenius, S., Belák, K., Baule, C., Belák, S., Voges, H., and Gustafsson, H. (2002). Insemination of susceptible heifers with semen from a non-viraemic bull with persistent bovine viral diarrhoea virus infection localized in the testes. *Reprod Domest Anim*, 37(3), 171-175. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0531.2002.00353.x>
- Niskanen, R., and Lindberg, A. (2003). Transmission of bovine viral diarrhoea virus by unhygienic vaccination procedures, ambient air, and from contaminated pens. *The Veterinary Journal*, 165(2), 125-130.
- Olafson, P., Mac, C. A., and Fox, F. H. (1946). An apparently new transmissible disease of cattle. *Cornell Vet*, 36, 205-213.
- Peterhans, E., Jungi, T. W., and Schweizer, M. (2003). BVDV and innate immunity. *Biologicals*, 31(2), 107-112. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1045-1056\(03\)00024-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1045-1056(03)00024-1)
- Piña, R., Santos-Díaz, A. I., Orta-Salazar, E., Aguilar-Vazquez, A. R., Mantellero, C. A., Acosta-Galeana, I., Estrada-Mondragon, A., Prior-Gonzalez, M., Martinez-Cruz, J. I., and Rosas-Arellano, A. (2022). Ten approaches that improve immunostaining: a review of the latest advances for the optimization of immunofluorescence. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1426.
- Piniór, B., Firth, C. L., Richter, V., Lebl, K., Trauffer, M., Dzieciol, M., Hutter, S. E., Burgstaller, J., Obritzhauser, W., and Winter, P. (2017). A systematic review of financial and economic assessments of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) prevention and mitigation activities worldwide. *Preventive Veterinary Medicine*, 137, 77-92.
- Potgieter, L. N. J. V. C. o. N. A. F. A. P. (1997). Bovine respiratory tract disease caused by bovine viral diarrhoea virus. 13(3), 471-481.
- Qi, S., Wo, L., Sun, C., Zhang, J., Pang, Q., and Yin, X. (2022). Host cell receptors implicated in the cellular tropism of BVDV. *Viruses*, 14(10), 2302.
- Rajput, M. K., Darweesh, M. F., Braun, L. J., Mansour, S. M., and Chase, C. C. (2020). Comparative humoral immune response against cytopathic or non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus infection. *Research in Veterinary Science*, 129, 109-116.
- Ramsey, F., and Chivers, W. (1957). Symposium on the mucosal disease complex. II. Pathology of a mucosal disease of cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 130(9), 381-383.
- Ridpath, J. F. (2005). Classification and molecular biology. *Bovine Viral Diarrhoea Virus: Diagnosis, Management and Control*. Goyal, SM and Ridpath, JF Ames, IA, Blackwell Publishing, 65-89.
- Riedel, C., Chen, H.-W., Reichart, U., Lamp, B., Laketa, V., and Rümmer, T. (2020). Real time analysis of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) infection and its dependence on bovine CD46. *Viruses*, 12(1), 116.
- Rodenhuis-Zybert, I. A., Wilschut, J., and Smit, J. M. (2010). Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. *Cellular molecular life sciences*, 67, 2773-2786.
- Rossi, G., De Leo, G. A., Pongolini, S., Natalini, S., Zarengi, L., Ricchi, M., and Bolzoni, L. (2017). The potential role of direct and indirect contacts on infection spread in dairy farm networks. *PLoS computational biology*, 13(1), e1005301.
- Sandvik, T. (2005). Selection and use of laboratory diagnostic assays in BVD control programmes. *Preventive Veterinary Medicine*, 72(1-2), 3-16.
- Scharnböck, B., Roch, F.-F., Richter, V., Funke, C., Firth, C. L., Obritzhauser, W., Baumgartner, W., Käsbohrer, A., and Piniór, B. (2018). A meta-analysis of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) prevalences in the global cattle population. *Scientific reports*, 8(1), 1-15.
- Scherer, C., Flores, E., Weiblen, R., Caron, L., Irigoyen, L., Neves, J., and Maciel, M. (2001). Experimental infection of pregnant ewes with bovine viral diarrhoea virus type-2 (BVDV-2): effects on the pregnancy and fetus. *Veterinary Microbiology*, 79(4), 285-299.
- Schweizer, M., and Peterhans, E. (2014). Pestiviruses. *Annu. Rev. Anim. Biosci.*, 2(1), 141-163.
- Smirnova, N. P., Bielefeldt-Ohmann, H., Van Campen, H., Austin, K. J., Han, H., Montgomery, D. L., Shoemaker, M. L., van Olphen, A. L., and Hansen, T. R. (2008). Acute non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus infection induces pronounced type I interferon response in pregnant cows and fetuses. *Virus research*, 132(1-2), 49-58.
- Stapleford, K. A., and Miller, D. J. (2010). Role of cellular lipids in positive-sense RNA virus replication complex assembly and function. *Viruses*, 2(5), 1055-1068.
- Stevens, E. T., Thomson, D. U., Wileman, B. W., O'Dell, S., and Chase, C. C. (2011). The survival of bovine viral diarrhoea virus on materials associated with livestock production. *The Bovine Practitioner*, 118-123.
- Timurkan, M. Ö., and Aydın, H. (2019). Increased genetic diversity of BVDV strains circulating in Eastern Anatolia, Turkey: first detection of BVDV-3 in Turkey. *Tropical Animal Health and Production*, 51(7), 1953-1961. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-01901-6>
- van Oirschot, J. T., Brusckhe, C. J., and van Rijn, P. A. (1999). Vaccination of cattle against bovine viral diarrhoea. *Vet Microbiol*, 64(2-3), 169-183. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(98\)00268-5](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(98)00268-5)
- Walz, P. H., Chamorro, M. F., S, M. F., Passler, T., van der Meer, F., and A, R. W. (2020). Bovine viral diarrhoea virus: An updated American College of Veterinary Internal Medicine consensus statement with focus on virus biology, hosts, immunosuppression, and vaccination. *J Vet Intern Med*, 34(5), 1690-1706. <https://doi.org/10.1111/jvim.15816>
- Walz, P. H., Grooms, D. L., Passler, T., Ridpath, J. F., Tremblay, R., Step, D. L., Callan, R. J., and Givens, M. D. (2010). Control of bovine viral diarrhoea virus in ruminants. *J Vet Intern Med*, 24(3), 476-486. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0502.x>
- Wang, Y., and Pang, F. (2024). Diagnosis of bovine viral diarrhoea virus: an overview of currently available methods. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1370050.
- Wernike, K., and Beer, M. (2024). Comparison of bovine viral diarrhoea virus detection methods: results of an international proficiency trial. *Veterinary Microbiology*, 290, 109985.
- Wilhelmsen, C. L., Bolin, S. R., Ridpath, J. F., Cheville, N. F., and Kluge, J. P. (1991). Lesions and localization of viral antigen in tissues of cattle with experimentally induced or naturally acquired mucosal disease, or with naturally acquired chronic bovine viral diarrhoea. *American Journal of Veterinary Research*, 52(2), 269-275.

- Woolums, A. R., Berghaus, R. D., Berghaus, L. J., Ellis, R. W., Pence, M. E., Saliki, J. T., Hurley, K. A., Galland, K. L., Burdett, W. W., and Nordstrom, S. T. (2013). Effect of calf age and administration route of initial multivalent modified-live virus vaccine on humoral and cell-mediated immune responses following subsequent administration of a booster vaccination at weaning in beef calves. *American Journal of Veterinary Research*, 74(2), 343-354.
- Xia, H., Liu, L., Wahlberg, N., Baule, C., and Belák, S. (2007). Molecular phylogenetic analysis of bovine viral diarrhoea virus: A Bayesian approach. *Virus research*, 130(1), 53-62. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.05.017>
- Yeşilbağ, K., Alpay, G., and Tuncer, P. (2012). Bir Süt Sığırcılığı İşletmesinde Bovine Viral Diarrhoea (BVD) Virus Enfeksiyonunun Kontrol ve Eliminasyonu [Control and Elimination of Bovine Viral Diarrhoea Virus in a Dairy Herd]. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 37(1), 11-17. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/uluvfd/issue/13518/163518>
- Yeşilbağ, K., Aytoğu, G., Kadiroğlu, B., Ateş, Ö., Toker, E. B., and Yaşar, M. (2024). Pathogenicity assessment of a bovine viral diarrhoea virus type 1 (BVDV-1) strain in experimentally infected calves. *Veterinary Microbiology*, 289, 109945. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2023.109945>
- Yılmaz, A., Umar, S., Turan, N., Kayar, A., Richt, J. A., and Yılmaz, H. (2022). Current scenario of viral diseases and vaccination strategies of cattle in Turkey. *J Infect Dev Ctries*, 16(8), 1230-1242. <https://doi.org/10.3855/jidc.14767>