

## Viruslar ve Teratogenez

Cüneyt Tamer, Semra Okur Gümüşova

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji AD.*

**Geliş Tarihi** / Received: 05.01.2017, **Kabul Tarihi** / Accepted: 17.10.2017

**Özet:** Hayvancılıkta reproduksiyon sorunları işletmelerin mücadele edeceği önemli sorunlardan birisi olarak kabul edilir ve erken teşhisi edilmesi önem taşır. Teratojen ajanlar ise, gebelik döneminde gelişimsel bozukluklara neden olarak reproduktif sorunlar oluşturan önemli etkenlerdendir. Enfeksiyöz teratojen ajanlar içerisinde sınıflandırılan viral etkenler de reproduktif sorunların önemli nedenlerinden birisi olarak kabul edilir. Teratojen virusların birçoğu gebelik döneminde asemptomatik seyrederek ve latentlik periyodu nedeniyle teşhisi zordur. Bu durum virusların saçılmasını kolaylaştırdığından sürü sağlığını tehdit etmektedir. Bu derleme ile önemli viral teratojenler hakkında yapılmış çalışmaların verileri toplanıp özetlenerek bu konudaki bilgilerin güncellenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Patogenez, teratogenez, virus,

### Teratogenesis and Viruses

**Abstract:** Reproduction problems is one of the important problem for dairy farming and early diagnosis is important. Teratogen agents are creates reproductive problems as the cause of developmental disorders in the pregnancy period. Also, viruses classified as teratogen infectious agent are considered to be one of the major causes of reproductive problems. Many teratogen viruses are asymptomatic and is difficult to diagnose due to the latency period. This situation is threatens herd health. In this review, we aimed to update the datas of the studies about the important viral teratogens.

**Key Words:** Pathogenesis, teratogenesis, virus.

### Giriş

Teratojenite, gebelik süresince yavruda meydana gelen gelişimsel bozuklukları (malformasyonları) ifade ederken, teratojen terimi ise bu bozuklukları meydana getiren etkenleri tanımlamaktadır. Hayvanlarda teratojenik olguların önlenmesi reproduksiyonun sorunsuz devam edebilmesi için gereklidir.

Malformasyonlar etiyolojilerine göre; kendiliğinden veya genetik olarak gelişen kromozomal bozukluklara bağlı şekillenen farklı protein kodlanmalarının neden oldukları gelişim bozuklukları ile transplasental olarak yavruyu etkileyen enfeksiyonlar ve toksik kimyasallar gibi teratojenlerin oluşturduğu gelişim bozuklukları olarak ikiye ayrılır. Viral etkenler, teratojen enfeksiyöz ajanlar içerisinde sınıflandırılırlar ve daha çok sinir ve iskelet kas sistemini etkileyerek malformasyonlar meydana getirdikleri ortaya konmuştur [20].

**Föetal Sinir Sistemi Gelişimi ve Viral Teratojenlerin Etki Mekanizmaları:** Embriyogenezisin erken dönemlerinde ektodermin üst orta kısımları

kalınlaşıp içeri doğru çökerek mezodermden ayrılıp nöral tüpü şekillendirirken, nöral tüpü şekillendiren nöroektodermal hücreler ise dışa doğru göç ederek serebral ve serebellar dokuları şekillendirmektedir. Daha sonra, nöral tüpün rostral kısmından serebrum ve serebellum oluşurken, kaudal kısmı ise, omuriliği oluşturmak için farklılaşarak, ventrikuluslara ve kanalis spinalise dönüşmektedir [13]. Her hayvan türünde nöral tüpün gelişimi, myelinizasyonu ve sinir hücrelerinin göçü farklılık göstermektedir. Bu nedenle sinir sistemi gelişimini koyun, sığır, at ve domuzlarda prenatal dönemde tamamladığı, kedi ve köpekte ise postnatal dönemde de gelişimin devam ettiği bilinmektedir. Dolayısı ile teratojenlerin hedef aldığı hücrelerin, hayvan türlerine göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir [20]. Enfeksiyöz etkenlerin gebelik sırasında fötusa bulaşmasından sonra, yavrunun nötralizan antikorları üretebilme ya da aneden alabilme durumuna bağlı olarak teratojenik defektin büyüklüğünün şekillenebildiği de bilinmektedir. Bazı hayvan virusları bovine viral diyare (BVD), border disease (BD) ve klasik domuz vebası (CSF), sinir sistemi dokularındaki teratojenik etki-

lerini genellikle selektif hücre ölümü ile gerçekleştirmektedir. Bu mekanizma, virusun hücreyi nekroza uğratarak nonspuratif yangı oluşturarak hücrelerin göçünü engellenmesi ve nekroza uğrayan dokuda boşluklar oluşması sonucu porensafali şekillenmesi ile açıklanmıştır. Hidranensefali gibi malformasyonların ise zamanla bu boşlukların beyin sıvısıyla dolması sonucu şekillendiği bildirilmiştir. Viral etkenler sinir sisteminde en çok hidranensefali, porensafali, hipomiyelinogenezis, demiyelinogenezis, serebellar hipoplazi, serebellar displazi ve hidrosefalusa, iskelet kas sisteminde ise nöral tüp defektine bağlı oluşan iskelet kası atrofisine ve artrogrippoizis sendromuna sebep olmaktadır. Teratojen viruslar hücre ölümü olmadan da hücrenin fonksiyonunu bozabilmektedirler. Örneğin BVD, BD ve CSF hücrelerde yetersiz miyelin sentezlemesine neden olarak hipomiyelinogenezis oluşturdukları bildirilmiştir [13].

## Hayvanlar İçin Önemli Teratojen Virus Aileleri

**1. Bunyaviridae ailesi:** Bunyaviridae ailesi içinde sınıflandırılan iki genusta önemli teratojen viruslar yer alır. Bunlar; *phlebovirus* genusuna ait rift vadisi humması virusu (RVFV) ile *orthobunyavirus* genusuna ait *akabane virus* (AKAV), *cache vadisi virusu* (CVV), *aino virus* (AIV) ve *schmallenberg virus* (SMBV) olarak bildirilmiştir [7, 12] Bunlardan, akabane virus enfeksiyonlarının sıklıkla kuzu, buzağı ve oğlaklarda, aino virus enfeksiyonlarının daha çok buzağılarda, *cache vadisi virusu*'nun neden olduğu enfeksiyonların ise daha çok kuzularda meydana geldiği belirlenmiştir [12]. 2011 yılından itibaren bir çok avrupa ülkesinde enfeksiyonlara neden olan *schmallenberg virusun* ise sığır, koyun ve keçilerde non spesifik semptomlarla seyrederek abort ve anormal doğumlara sebep olmaktadır [7].

Akabane virusun sığırda gebeliğin ikinci yarısında (3 - 6. ay arasında), koyun ve keçilerin ise gebeliğin erken dönemlerinde (30 - 50. gün arasında) alınması durumunda, virusun subventriküler çizgilerde nekroza yol açtığı ve ölen nöronların gebeliğin ilerleyen döneminde beyinin gri madmesine doğru göç edememesi nedeniyle de beyin dokusunun tamamı ya da tamamına yakınının ortadan kalkarak sadece zarla çevrili içi sıvı dolu bir kese-

ye dönüşerek hidranensefaliye neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, gebeliğin daha geç döneminde şekillenen enfeksiyonlarda beyindeki lezyonların şiddetinin azaldığı ve porensafali şekillendiği, geç şekillenen enfeksiyonlar sırasında ise mikroensefali ve serebellar hipoplazinin meydana gelebileceği de bildirilmiştir [13].

*Schmallenberg virus* enfeksiyonlarında ise transplental enfeksiyona az rastlandığı, sığırda immun sistemi gebeliğin 40 - 170. günleri arasında geliştiğinden merkezi sinir sistemi lezyonlarının genellikle gebeliğin 60 - 180. günleri arasında oluştuğu belirlenmiştir [6]. Ayrıca, gebeliğin erken dönemindeki enfeksiyonlarda şiddetli merkezi sinir sistemi bulgularının, geç dönemindeki enfeksiyonlarda ise ensefalomiyelitisin meydana geldiği de bildirilmiştir [17]. *Akabane virus* ile birlikte *schmallenberg virusu*'nun oluşturduğu önemli başka bir sendrom ise virusun nöral tüpün kaudal kısmındaki bozukluklarının (Disrafizm) sebep olduğu artrogrippoizistir. Artrogrippoizis hayvanlarda omurgada kifozis, lordozis ya da tortikolliz şekillendiği ve ayak eklemlerinin ise fleksiyon durumunda kaldığı belirlenmiştir. Ayrıca medulla spinalisin ventral kollarındaki nöronların ölümünün sebep olduğu denerveyasyona bağlı iskelet kası atrofisinin meydana geldiği ve kas dokusunun yerini yağ ve fibröz dokunun doldurduğu da bildirilmiştir [3].

**2. Flaviviridae ailesi:** Flaviviridae ailesinin *pestivirus* cinsine ait ve birbiri ile genetik yakınlığa sahip 3 önemli virus olan BVDV, BDV ve CSFV'nin ve *flavivirus* cinsinde yer alan *wesselbron virus* (WBV)'un da teratojenik etkiye sahip viruslar olduğu bilinmektedir. Sığırda gebeliğin yaklaşık 100. gününe kadar şekillenen BVDV enfeksiyonlarında mumifikasyon veya abortlar şekillenir. 100 ile 125. günler arası şekillenen BVDV enfeksiyonlarında ise immun sistem gelişmesini henüz tamamlamadığı için, yavru doğsa bile zayıf ve immun tolere persiste enfeksiyon ile doğmaktadır. Malformasyonların ise gebeliğin yaklaşık olarak 6. ayından sonraki BVDV enfeksiyonunu takiben ortaya çıktığı belirlenmiştir. BDV ve CSFV enfeksiyonlarındaki malformasyonların ise, sırasıyla küçük ruminantların ve domuzların gebeliklerinin geç döneminde (özellikle 30-80. günde) oluşan enfeksiyonlar sonucu şekillendiği tespit edilmiştir [12]. Bu ailedeki viruslar diğer teratojenik viruslara benzer malformasyonlara da sebep

olmaktadırlar. Örneğın, BVDV sığırlarda, hastalık için karakteristik olan serebellar hipoplazinin yanı sıra hidranensefali, hidrosefalus, microensefali, perosomus elumbus, kistik septum pellisidum, hipomiyelinogenezis ve retinopatiye sebep olabildiğı belirlenmiştir [2, 10, 13]. Koyunlarda BDV enfeksiyonunda ise bunlara ek olarak vertebra defektleri tespit edilmiştir [12].

**3. Reoviridae ailesi:** Bluetongue virusu (BTV), ruminantlarda, özellikle koyun ve keçilerde vaskülitis, oral kavitede hiperemi, perikarditis, abort ve anomali doğumlara sebep olan *Orbivirus* genusuna ait bir virusdur. Virus, sığırlarda ve vahşi ruminantlarda genelde asemptomatik seyrederek [12]. Virusun dış kapsit proteini-2 (VP2)'nin yapısına bağılı olarak 27 farklı serotip tespit edilmiştir [9]. BTV saha suşlarının çok az bir kısmının transplental enfeksiyona yol açtığı bildirilse de laboratuvar koşullarında hazırlanan canlı attenüe aşuların ve virusun bazı suşlarının (özellikle serotip 8) fetal enfeksiyona neden olduğu bilinmektedir [12]. Sığırlarda gebeliğın ilk yarısında (70 - 130. günler arasında) oluşturulan deneysel enfeksiyonlar sonucunda buzağılarda malformasyonlar gözlemlenirken [11], yine koyunlarda 50 ile 55. günler arasında oluşturulan deneysel enfeksiyon sonucu, ensefalopati ve retinopati şekillendiğı saptanmıştır. Ayrıca virusun neden olduğu beyin lezyonlarının hemen hepsinde serebellar hipoplazi de bildirilmiştir [22]. BTV ile enfekte olan gebe hayvanlarda beyindeki öncü glia hücrelerinin ve nöronların enfeksiyonu sonucu hidranensefali ve poreensefali şekillenmektedir. Çalışmalar porenselinin hidranensefaliye göre daha az şekillendiğini de ortaya koymuştur [11]. Ayrıca virusun sebep olduğu vaskülitisin beyin lezyonlarını arttığı ve geç dönemdeki enfeksiyonların herhangi bir malformasyon yapmadan sadece ensefalitise neden olduğu saptanmıştır [21]. BTV ile enfekte gebe hayvanlarda bas-

kın semptom olarak ise hidranensefali görülmekle birlikte periventriküler doku kaybının olduğu bazı olgularda hidrosefalus da bildirilmiştir [18]. Şuana kadar saptanan BTV-8' in neden olduğu enfeksiyonlarda ise beyin sapı, medulla ve spinal kord boyunca bir bulgu saptanmamış ve bu enfeksiyonlar da artrogrippozis ve vertebral kanal malformasyonları gibi iskelet kas sistemini etkileyen lezyonlar belirlenmemiştir [1].

**4. Parvoviridae ailesi:** *Feline Panlökopeni virus* (FPV), Parvoviridae ailesinin Parvovirinae alt ailesinin *Parvovirus* cinsinde yer alır [8]. FPV, çok bulaşıcı ve tüm dünyada oldukça yaygın enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Hastalık direk kontak yolla bulaşır. İnsan ve fomitlerin ise enfeksiyonun taşınmasında mekanik vektör rolü oynayabildikleri bildirilmiştir [12].

*Parvoviruslar* enfekte ettikleri hücreleri bölünmesini S fazında yakaladıklarından yüksek mitotik aktivite gösteren hücrelere tropizmleri oldukları düşünülmüştür [4]. Karnivorların sinir sistemi gelişimi doğumdan sonra da devam ettiği için, daha önce bu virusla perinatal dönemde enfekte olan kedilerde serebellar hipoplazi lezyonları ve beyindeki nöronlarda virusun varlığı immunohistokimyasal yöntemlerle tespit edilmiştir [5]. Gebelik süresince plentayı geçen virus, fötusun serebellumdaki extragranüler tabakada nekroz oluşturup serebellar hipoplaziye sebep olmaktadır Ayrıca, serebellumdaki purkinje hücrelerinde de virus tespit edilmiş ve enfekte fötsularda hafif derecede renal hipoplazi şekillendiğı de bildirilmiştir [16]. FPV ile enfekte kedi yavrularında kifozis de tespit edilmiştir ama bunun virus enfeksiyonu ile ilgili olup olmadığı tam olarak ortaya konulamamıştır [13]. Tablo 1' de hayvanlar için teratojen olan viruslar ve neden oldukları malformasyonlar gösterilmiştir

**Tablo 1.** Teratojen virusların fötusta meydana getirdiğı malformasyonlar.

	BVDV	BDV	AKAV	BTV	SMBV	FPV
Hidranensefali	+	+	+	+	+	+
Porensesefali	+	+	+	+	+	
Hidrosefali	+	+		+	+	
Microensefali	+	+	+	+	+	
Serebellar hipoplazi	+	+		+	+	+
Vertebra defektleri		+			+	+
Arthrogrippozis			+		+	

## Bulaşma

Teratojen viruslar genel olarak vertikal bulaşmaya sahip olsalar da horizontal olarak bireyden bireye farklı şekilde bulaşabilmektedirler. Flaviviridae ve Bunyaviridae ailesine ait teratojenler birer arbovirustur. AKAV, SMB ve BTV sokucu sineklerle aktarıldığı bildirilmiştir. BTV için özellikle sulak bölgelerde, bahar aylarında sokucu sineklerin (*Culicoides* spp.) artmasıyla birlikte hayvanlar için risk artmaktadır. BTV özellikle ruminantların haricinde, son yıllarda köpek gibi diğer memelilerde de bildirilmiştir [12, 15]. Bu yüzden bu virusun rezervuar hayvan türünün arttığı göz önünde bulundurulmalıdır. BVDV, BDV, CSFV, FPV ve AEV ise direk kontak yolu ile bulaşmaktadır. Sığırlarla koyunlar arasında BVDV ve BDV enfeksiyonlarının türler arası nakli gözlemlenmiştir ama keçilerden diğer hayvan türlerine aktarım tespit edilememiştir [12].

## Teşhis

BTV virusunun damar endotel duyarlılığından dolayı direk teşhisin de, kandan, yüksek oranda Polimaraz zincir reaksiyonu (PCR) ile virus tespit edilebilir. Ayrıca yine dalak, akciğer, lenf yumrularından antijen tespiti yapılabilir. BTV, indirek olarak ise antikor ELİSA kitleri ile de tespit edilebilir [12]. BVDV, BDV ve CSFV virusları hücre kültüründe sitopatojenik etki yapmadan da üreyebileceği için identifikasyonda immunperoksidaz ve immunfloresan testleri hala "gold" yöntem olarak kabul edilmektedir [19]. Bununla birlikte antijen ELİSA kitleri ile de virus tespiti yapılmaktadır. Antikor tespitinde ise en sık serum nötralizasyon ve antikor ELİSA testleri kullanılmaktadır [12].

SMBV ve AKAV enfeksiyonlarının yavru atıkları, amniyon sıvısı ve kandan tespitinde real-time ve konvansiyonel PCR teknikleri kullanılabilir. AKAV için ayrıca virus nötralizasyon ve ELİSA testleri sayesinde antikor tespiti de yapılabilir. SMBV için ise yine ELİSA, virus nötralizasyon ve immunfloresan antikor tekniği ile antikor varlığı saptanmaktadır [14].

## Korunma ve Mücadele

Türkiye'de BVDV ve BDV hastalığı ile mücadele için üretilen aşı bulunmamakla birlikte iki hastalığa karşı da ithal inaktif aşılar kullanılmaktadır.

Sığırlarda BVD hastalığı için uygulanan aşı takvimi, gebelikten 2 ay önce, kuru dönemde bir doz ve antikor titresinin gebelikte koruyucu seviyeye gelebilmesi için ise birinci dozdan 4 hafta sonra rapel doz uygulanmasıdır. BDV aşısı ise Türkiye'de rutin olarak gebelikten önce uygulanmaktadır. Koyunlar yılda iki defa gebelik oluşturulabileceği için birinci gebelikte aşılama uygulandıysa, ikinci gebelikten önce serum antikor titresi ölçülerek aşı uygulamasına buna göre karar verilmelidir.

Türkiye'de görülen ve vektörler aracılığı ile aktarılan diğer teratojen viruslar için ise korunmada mevsimsel aşılama önemli yer tutmaktadır. SMBV ve AKAV'a karşı da ithal ya da yerli bir aşı bulunmazken, BTV ile mücadele için Türkiye'de üretilen serotip 4'e karşı canlı aşı bulunmaktadır. Koyunlarda BTV aşılmasının yılda bir kez ilkbahar aylarında koç katımından 1 ay önce uygulanması uygundur.

Ülkemizde kedilerde görülen FPV için korunma ise, uygulanmakta olan karma aşılarla sağlanabilmekte ve enfeksiyonla mücadelede başarı şansını arttırmak için aşılamanın sokakta ve barınakta yaşayan kedilerde uygulanması önerilmektedir.

## Sonuç

Hayvancılıkta özellikle süt ve damızlık işletmelerde, anaçlardan düzenli yavru alımı önemli bir konudur. Bu nedenle reproduksiyon sorunları işletmelerin mücadele edeceği en önemli sorunlardan birisi olarak kabul edilir.

Teratojen virusların birçoğunun annelerde asemptomatik seyretmesi ve bu enfeksiyonlardaki latentlik periyodu nedeniyle hasta hayvanların yetişkin dönemlerinde teşhis edilememeleri bu virusların saçılmasını kolaylaştırıp sürü sağlığını tehdit etmelerine neden olmaktadır. Bu nedenle gebelikten önce viral teratojenlerin teşhisi ve bunlardan korunmanın sağlanması ve enfekte hayvanların tespit edilip sürüden çıkartılması bu viruslar ile mücadele için önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra viral teratojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar ortak semptomlarla seyrettiğinden malformasyonlu doğan yavrulara ve virusun neden olduğu makroskobik lezyonlara bakarak enfeksiyonun etiyolojisi hakkında tahmin yürütmek zordur. Bu nedenle sürülerde belirli aralıklarla viral teratojenlerin varlığının araş-

tırılması ve bu enfeksiyonlar için etkili yerli aşların geliştirilmesi de teratojen viruslar ile mücadele ve ülke ekonomisi açısından önem taşmaktadır.

## Kaynaklar

1. Agerholm JS, Hewicker-Trautwein M, Peperkamp K, Windsor PA, (2015) *Virus-induced congenital malformations in cattle*. Acta Vet Scand. 57: 54.
2. Bahr C, Kuiper H, Distl O, (2003) *Bilateral anophthalmia associated with further anomalies of the head in German Holstein calves*. Dtsch Tierarztl Wochenschr. 110 (11): 454-456.
3. Bayrou C, Garigliany MM, Sarlet M, Sartelet A, Cassart D, Desmecht D, (2014) *Natural intrauterine infection with Schmallenberg virus in malformed newborn calves*. Emerg Infect Dis. 20: 1327-1330.
4. Deleu L, Pujol A, Faisst S, Rommelaere J, (1999) *Activation of promoter P4 of the autonomous parvovirus minute virus of mice at early S phase is required for productive infection*. J Virol. 73:3877-3885.
5. Garigliany M, Gilliaux G, Jolly S, Casanova T, Bayrou C, Gommeren K, Fett T, Mauroy A, Lévy E, Cassart D, Peeters D, Poncelet L, Desmecht D, (2016) *Feline panleukopenia virus in cerebral neurons of young and adult cats*. BMC Vet Res. 12(1):28.
6. Herder V, Hansmann F, Wohlsein P, Peters M, Varela M, Palmarini M, Baumgartner W, (2013) *Immunophenotyping of inflammatory cells associated with Schmallenberg virus infection of the central nervous system of ruminants*. PLoS One. 8(5):1-11.
7. Hoffmann B, Scheuch M, Hoper D, Jungblut R, Holsteg M, Schirmer H, Eschbaumer M, Goller KV, Wernike K, Fischer M, Breithaupt A, Mettenleiter TC, Beer M, (2011) *Novel orthobunyavirus in Cattle, Europe*. Emerg Infect Dis. 18(3):469-479.
8. International Committee on Taxonomy of Viruses. (2012). [http://www.ictvonline.org/taxonomyHistory.asp?taxnode\\_id=20142920&taxa\\_name=Parvoviridae](http://www.ictvonline.org/taxonomyHistory.asp?taxnode_id=20142920&taxa_name=Parvoviridae) Erişim tarihi: 03.04.2016.
9. Jenckel M, Bréard E, Schulz C, Sailleau C, Viarouge C, Hoffmann B, Höper D, Beer M, Zientara S, (2015) *Complete coding genome sequence of putative novel bluetongue virus serotype 27*. Genome Announc. 3(2):1-2.
10. Karakaya E, Alpay G, Yilmazbas-Mecitoglu G, Alasonyalilar-Demirer A, Akgöl B, Inan-Ozturkoglu S, Ozyigit MO, Seyrek-Intas D, Seyrek-Intas K, Yesilbag K, Gumen A, Keskin A, (2013) *Perosomus elumbis in a Holstein calf infected with bovine viral diarrhoea virus*. Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere. 41(6):387-391.
11. MacLachlan NJ, Conley AJ, Kennedy PC, (2000) *Bluetongue and equine viralarteritis viruses as models of virus-induced fetal injury and abortion*. Anim Reprod Sci. 60-61: 643-651.
12. MacLachlan NJ, Dubovi EJ, (2011) *Fenner's Veterinary Virology*. 4. Baskı, Kaliforniya. Elsevier. 62-380
13. Maxie MG, (2015) *Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals*, 6. Baskı, Ontario, 3:283-432.
14. OIE, Bunyaviral Diseases of Animals. [http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health\\_standards/tahm/2.09.01\\_bunyaviral\\_diseases.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/2.09.01_bunyaviral_diseases.pdf) Erişim Tarihi: 07.05.2016
15. Oura CA, E Harrak M, (2011) *Midge-transmitted bluetongue in domestic dogs*. Epidemiol Infect. 139 (9): 1396-1400.
16. Parrish CR, (1995) *Pathogenesis of feline panleukopenia virus and canine parvovirus*. Baillieres Clin Haematol. 8:57-71.
17. Peperkamp NH, Lutikholt SJ, Dijkman R, Vos JH, Junker K, Greijden S, Roumen MP, van Garderen E, Meertens N, van Maanen C, Lievaart K, van Wuyckhuise L, Wouda W, (2015) *Ovine and Bovine Congenital Abnormalities Associated With Intrauterine Infection With Schmallenberg Virus*. Vet Pathol. 52(6):1057-1066.
18. Peters M, Mösenfechtel S, Jacobsen B, Beineke A, Wohlsein P, (2008) *Bluetongue virus serotype 8 (BTV-8)-associated brain malformations in two calves*. Dtsch Tierarztl Wochenschr. 115(8):298-303.
19. Schelp C, Greiser-Wilke I, (2003) *BVD diagnosis: an overview*. Berl Munch Tierarztl Wochenschr. 116:227-233.
20. Vandevelde M, Higgins RJ, Oevermann A, (2012) *Veterinary Neuropathology*. 1. Baskı, Oxford. 92-94.
21. Williamson SM, Scholes SF, Welchman D. de B, Dennison M, Batten CA, Williams DL, Mertens PPC, Mellor PS, (2010) *Bluetongue virus serotype 8-associated hydranencephaly in two calves in south-eastern England*. Vet Rec. 167:216-218.
22. Wouda W, Peperkamp NH, Roumen MP, Muskens J, van Rijn A, Vellema P, (2010) *Epizootic congenital hydranencephaly and abortion in cattle due to bluetongue virus serotype 8 in the Netherlands*. Tijdschr Diergeneeskd. 134:422-427.





