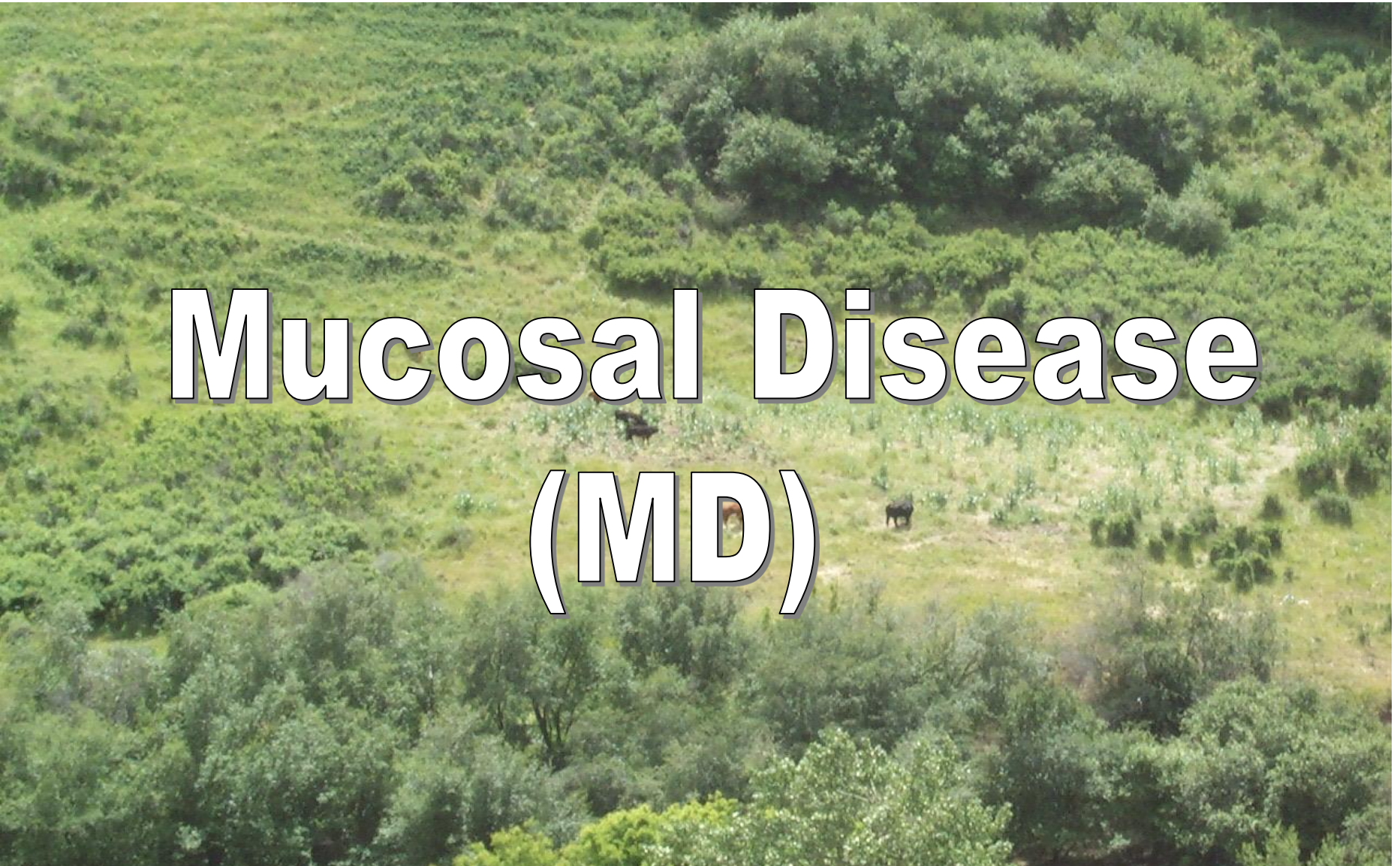


Bovine Viral Diarrhea

(BVD) دکتر محمد نوری

An aerial photograph of a lush green field with several cows grazing. The field is surrounded by dense green trees and bushes. The text "Mucosal Disease (MD)" is overlaid on the image in a large, white, bold font with a black outline.

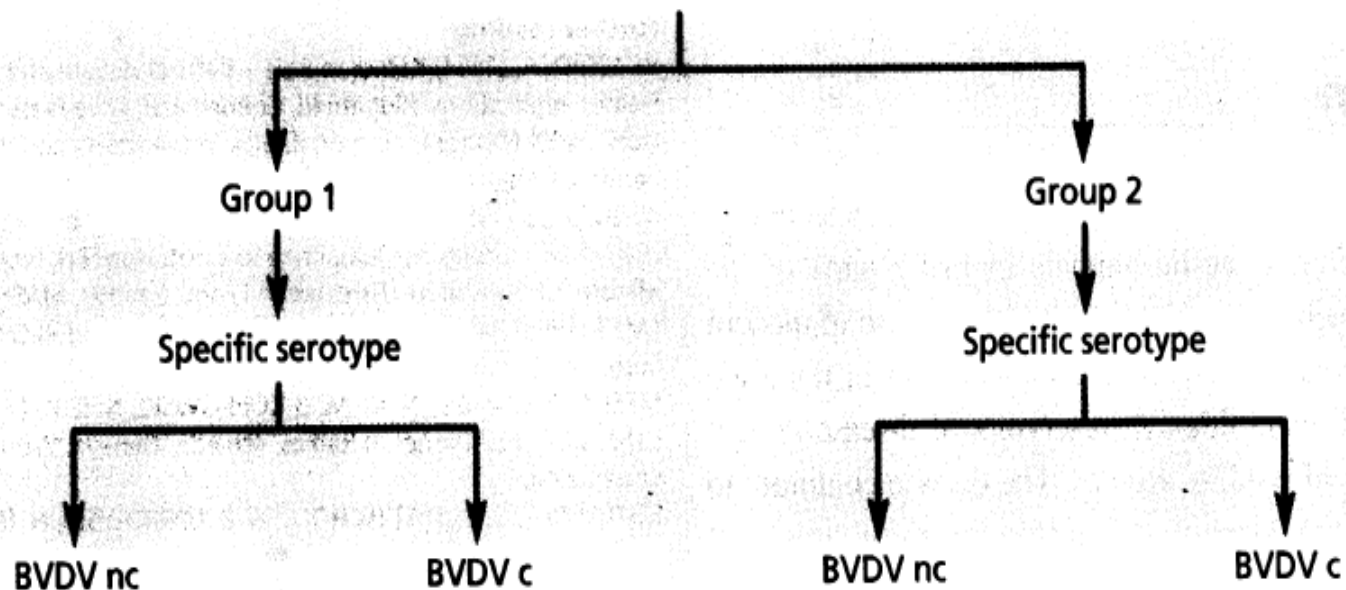
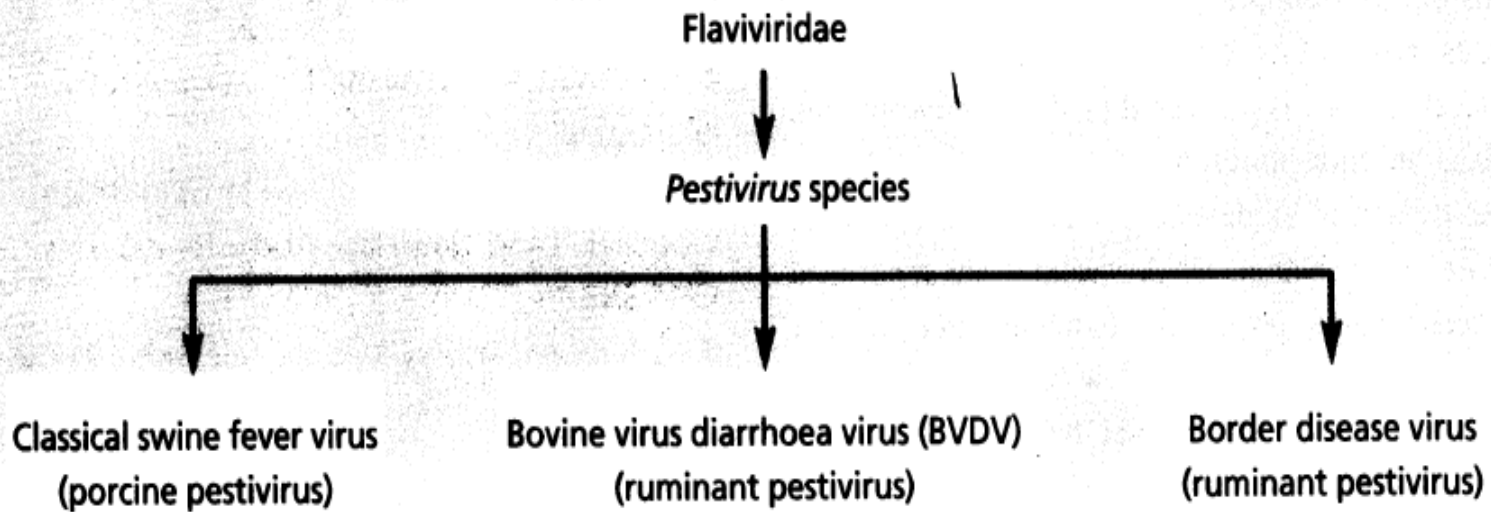
Mucosal Disease
(MD)

BVD

- **BVD. بیماریست که سبب نقص سیستم ایمنی میشود و بیشترین علت بیماریزائی آن بدین دلیل است. ویروس BVD عمدتاً حیوان رابه سایر عوامل بیماریزا مستعد میکند خسارت سالیانه ویروس در آمریکا ۳ میلیارد دلار است. مطالعات جهانی نشان داده که ۶۰ تا ۸۵ درصد گاوها با ویروس برخورد نموده اند و ۱ تا ۲ درصد PI میباشند و سالیانه ۱۰ تا ۱۵ درصد افزایش آلودگی وجود دارد.**

ویروس BVD

- ویروس BVD یک RNA ویروس کوچک (12.5 kb genome) از جنس *Pestivirus* و فامیل *Flaviviridae* میباشد. از زمان کشف ویروس در سال های ۱۹۴۰ بیشترین توجه را به خود اختصاص داده است. ویروس در طبیعت دارای ۲ ژنوتیپ (BVDV-1 and BVDV-2) بوده که هر یک دارای ۲ بیوتیپ و تعدادی تحت بیوتیپ میباشد. ۱. بیوتیپ آسیب رسان سلولی (cp = cytopathic) و ۲. غیر آسیب رسان سلولی (ncp = noncytopathic). فرم ncp در گوساله ها آلودگی دائم ایجاد میکند و فراوانترین تیپ در طبیعت میباشد. هردوی این بیوتیپ ها از طریق جفت به جنین میرسند و بر حسب سن جنین علائم متفاوتی ایجاد میکند. ابتلاء در اوایل آبستنی با سقط همراه است ، ابتلاء در انتهای آبستنی منجر به مثبت بودن تیتراژ خون قبل از خوردن آغوز میشود و گوساله ظاهرا سالم میباشد. ابتلاء گاو آبستن از بعد از ماه ۴ آبستنی منجر به ایجاد گوساله های Pi میشود.



c Cytopathogenic biotype, **nc** Non-cytopathogenic biotype

TABLE 1. BVD Types

Type 1				Type 2	
Subtype 1a		Subtype 1b			
CP	NCP	CP	NCP	CP	NCP

TABLE 2. Protecting Against NCP is Essential

	NCP	CP
Major field isolate	X	
Cause of persistent infection	X	
Present in mucosal disease	X	X
Virus used in most vaccines		X

FIGURE 1.
Incidence of
BVD Genotypes

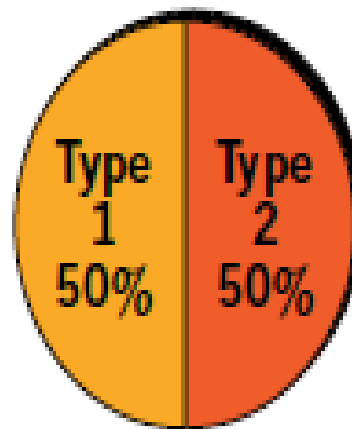
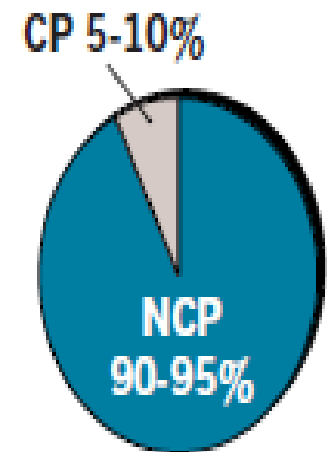


FIGURE 2.
NCP vs. CP
Biotype
Prevalence

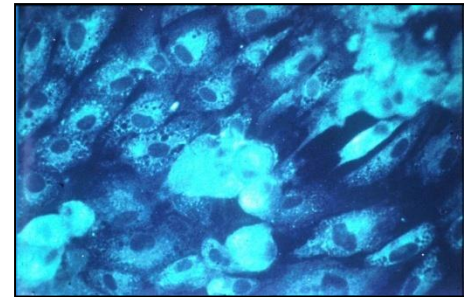
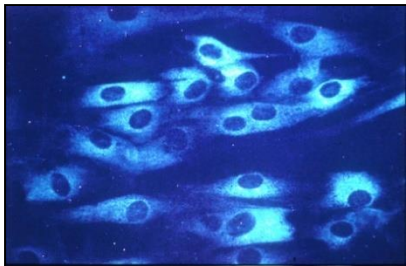


BVDV

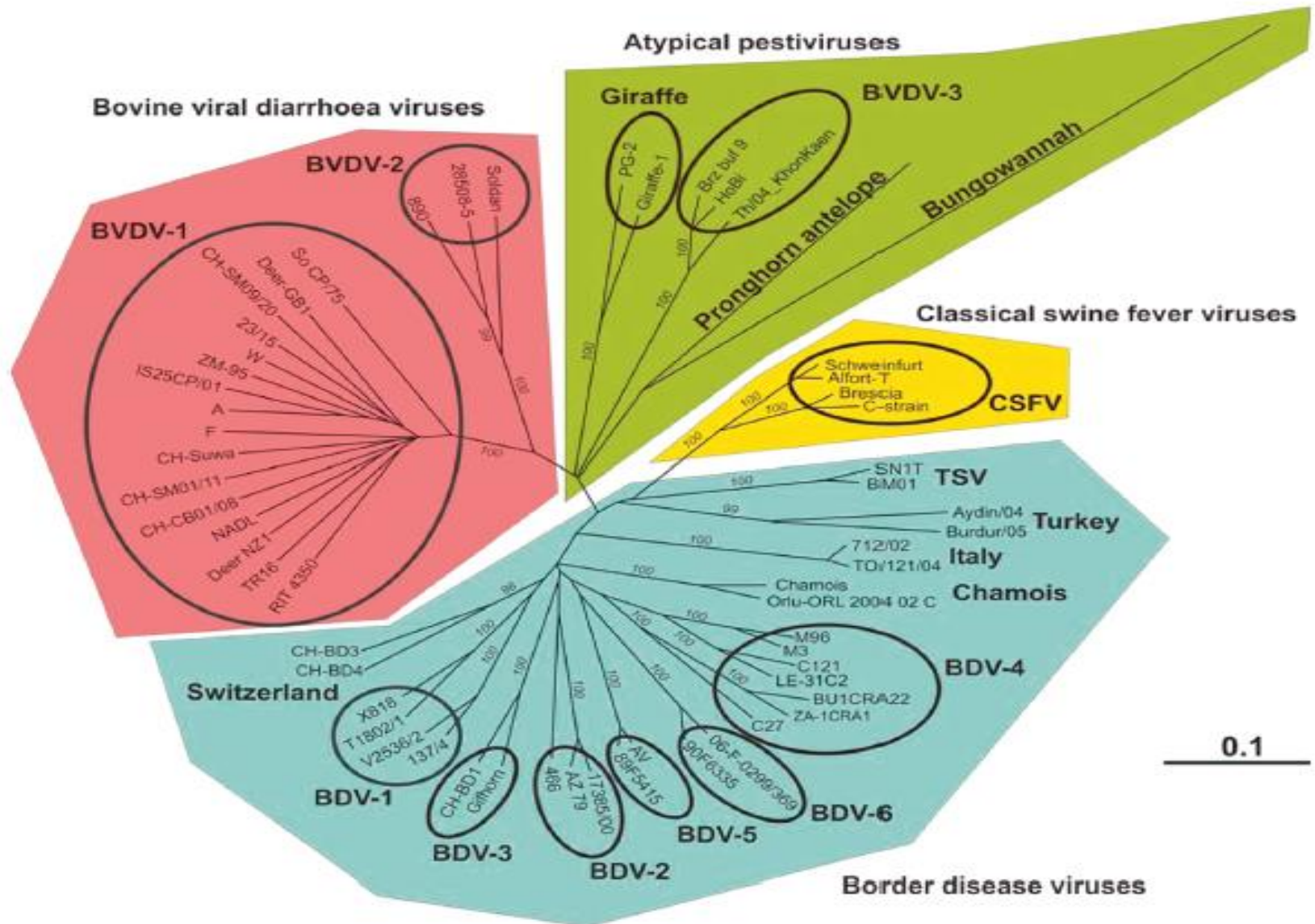
Two biotypes

NON-CYTOPATHOGENIC

CYTOPATHOGENIC



دسته بندی پستی ویروسها



انتقال ویروس

- ابتلاء به ویروس میتواند اشکال مختلفی از بیماری را ایجاد نماید. اگر گاوی سالم در برابر ویروس قرار گیرد انتی کر تولید نموده و بعد از ویروس پاک میشود.
- ویروس بصورت افقی از راه دهانی و تنفسی و از راه عمودی سبب آلودگی میشود. مهمترین منبع آلودگی در یک گاوداری انتقال توسط حیوانات PI میباشد که از فاصله ۲۰ تا ۴۰ متری صورت میگیرد. ورود یک حیوان PI به گله پاک در ظرف کمتر از ۶ ماه بیشتر حیوانات را مبتلا میسازد. وقتی در یک گله تعداد دامهای تیترا مثبت زیاد باشد نشاندهنده وجود ۱ یا چند Pi در گله میباشد. با واکسیناسیون، آن میزان بالای تیترا مثبت میسر نمیشود. در گله های واکسینه که با حیوان PI تماس نداشته اند تعداد کمی از گاوهای گله را با تیترا پایین میتوان مشاهده نمود. گاهی پس از واکسیناسیون با سوشهای زنده تخفیف حدت یافته تیترا سرمی بالای ۱۰۰۰ در گله دیده میشود. البته این امری غیر معمول بوده و تیترا سرمی بیشتر حیوانات گله متوسط میباشد. بنابراین در یک گله که تعداد زیادی تیترا مثبت وجود داشته باشد نشاندهنده تماس اخیر حیوانات گله با ویروس بوده است. گله ای که با Pi تماس داشته است را میتوان با تست ۵ راس گاو مشخص نمود. این تست در گله هاییکه از واکسن کشته استفاده میکنند میسر است در این گله ها ماگزیمم تیترا سرمی بیشتر از 1:128 و کمترین تیترا 1:64 میباشد. در گله های واکسینه شده با واکسن کشته اگر ۳ تا از ۵ تا گوساله ۶ تا ۱۲ ماهه تیترا بیشتر از 1:128 در گله Pi وجود دارد دارد و اگر ۳ تا از ۵ تا تیترا کمتر از 1:64 داشته باشند در گله PI وجود ندارد.

انتقال ویروس

هر دو بیوتیپ دستگاه تناسلی را آلوده نموده و از جفت عبور مینمایند ولی اثراتشان روی جنین متفاوت است ولی آسیب وارده به جنین تازه تشکیل از طرف بیوتیپ cp به مراتب بیشتر از ncp میباشد. بیوتیپ غیر پاتوژن بعلت ایجاد وقفه در تولید انترفرون تیپ I که یک ترکیب ضد ویروسی است در ماکروفاژها باعث ایجاد فرم PI میگردد. هر دو بیوتیپ میتوانند از جفت عبور کنند و حتی همزمان جنین را در گیر نمایند. برخی مطالعات تجربی نشان داده است ویروس cp به جنین تازه تشکیل شده نمیرسد و ایجاد سقط نمیکند. ولی جنینهای بعد از ۴ ماه را بصورت TI در میآورد.

در گوساله های تازه متولد شده چند ساعت پس از تولد و مصرف آغوز آنتی کر های مادری در خون قابل کاوش است و هر ۲۱ روز یکبار به نصف مقدار موجود میرسد. ایمنی مادری بسته به مقدار آنتی کر دریافتی از آغوز است و تا ۴ الی ۶ ماه پس از زایش قابل کاوش است. ایمنی پاسیو مادری با واکسیناسیون تداخل مینماید. باید صبر کرد تا ایمنی به حداقل برسد آن وقت واکسن تجویز نمود. باید آنتی کر مادری به زیر 1:96 to 1:20 برسد آنگاه واکسن زد.

اشکال بیماری

۱. فرم حاد یا عفونت گذرا (**transient infection=TI**) یا اولیه شکلی از بیماریست که جنین بعد از ۴ ماهگی و همچنین بعد از تولد دچار آن میشود و میتواند به ویروس پاسخ ایمنولوژیک نشان دهد. منبع اصلی آلودگی به فرم حاد اشکال PI میباشد ولی بعداً خود این TI ها برای مدتی کوتاه میتوانند منشأ آلودگی باشند. اصولاً این ویروس در گاوهای سرونگاتیو و سالم بیماری خفیفی تولید میکند. ۳ تا ۴ هفته پس از آلودگی تیتر آنتی کر در خون بالا میرود. گاوهای مبتلا بصورت تحت کلینیکی و یا کلینیکی به ویروس پاسخ نشان میدهند. شکل تحت کلینیکی با یک تب خفیف، لکوپنی گذرا و بالا رفتن تیتر آنتی بادی در خون و فرم کلینیکی با تب، بی اشتها، لتارژی و اختلالات گوارشی، اسهال، لکوپنی و تخلیه لمفو سیتها تظاهر مینماید. گاو هایی که بفرم گذرای بیوتیپ BVDV2 مبتلا میشوند دچار لکوپنی و تخلیه شدید لمفوئیدی (lymphoid depletion) و ترومبوسیتوپنی میشوند. ویروس BVD بصورت مستقل و بشکل ثانویه به همراه ویروس سنسیشیال تنفسی، ویروس IBR، میکوپلاسما و منهیمیا ایجاد اختلالات تنفسی مینماید.

اشکال بیماری

- ۲. فرم مزمن. ابتلاء گاو آبستن در روز ۴۰ تا ۱۲۰ آبستنی سبب آلودگی جنین برای تمام عمر میشود و فرم دائمی **Persistent** ("PI") **(chronic) infection** ایجاد میشود. انتقال ویروس از طریق جفت بخصوص وقتی **PI** ایجاد میشود اثرات عمیقی روی جنین میگذارد نظیر: اختلالات عضلانی-استخوانی (براکینگناتیسیم، کاهش رشد و استئوپورز)، اختلالات پوستی (hypotrichosis, alopecia, perivascular dermatitis)، اختلالات چشمی (microphthalmia, cataracts, retinal degeneration, optic neuritis))
- بیماریهای قلبی-تنفسی (pulmonary hypoplasia, myocarditis)، نقص سیستم ایمنی (thymic aplasia and atrophy, pulmonary lymphoid hyperplasia)، و اختلالات عصبی (cerebellar hypoplasia, hydrancephaly, hydrocephalus, hypomyelination, microencephaly)

اشکال بیماری

- ۳. ۷ درصد گوساله های **PI** از مادران **PI** و ۳۹ درصد دیگر بهنگام آبستنی مادران سرونگاتیو و برخورد آنها با ویروس متولد میشوند

نکته: حیوان **TI** تا ۱۴ روز پس از آلودگی انتی ژن مثبت بوده ولی بعدانتی کر مثبت وانتی ژن منفی میگردد. در اینحالت برای تفریق از فرم **PI** باید ۲۱ تا ۲۸ روز بعد تست تکرار شود در صورت مثبت بودن انتی ژن احتمال **PI** میرود.

- شاید مهمترین راه ورود بیماری در یک گاو داری خرید گاوهای آبستن گوساله های **PI** باشد

چگونگی آلوده شدن جنین به ویروس

- انتقال ویروس از راه جفت عمدتاً در گاووان سرونگاتیو صورت میگیرد و در گاوهای که تیترا انتیکر بالائی دارند ویروس توانائی استقرار در واحد جفتی-جنینی را ندارد.
- انتقال ویروس از طریق جفت به عوامل چندی از جمله حدت ویروس، بیوتیپ و مرحله ای از آبستنی بهنگام آلودگی بستگی دارد. برای رسیدن ویروس به جنین ابتدا باید جفت آلوده شود و اگر میبینیم که آلودگی جنین زیر ۳۰ روز معمولاً اتفاق نمی افتد بواسطه نارس بودن جفت در این مقطع زمانی میباشد.

چگونگی آلوده شدن جنین به ویروس

- امروزه نشان داده شده است انتقال ویروس به جنین هماتوژن می باشد. وقتی یک گاو به ویروس آلوده میشود ۲ روز بعد ویروس وارد خون میشود و ویرمی در روز ۷ به پیک خود میرسد. حدود ۱۴ روز پس از ابتلاء مادر انتی ژنهای ویروس وارد خون جنین میشوند. ویروس در خون جنین بین روزهای ۲۲ تا ۱۱۹ آلودگی مادر به پیک میرسد و سپس شروع به کاهش مینماید (شاید بواسطه تکامل ایمنی ذاتی در جنین بعد از روز ۱۲۰). اگر چه جنین بعد از روز ۱۲۰ به ویروس پاسخ نشان میدهد ولی این جنین های سروپوزتیو ۲ برابر به بیماریهای بعد از تولد حساس میباشند. بنظر میرسد آلودگی به ویروس در دوره جنینی سبب تغییرات اپیژنتیک (epigenetic) گشته که سلامت جنین را بعد از تولد همواره مورد تهدید قرار میدهد.

تفاوت علائم کلینیکی type 1 and type 2 BVD

SIGNS OF TRANSIENT TYPE 1 AND TYPE 2 INFECTION

Type 1 BVD

Type 2 BVD

Both types: Increased respiratory disease (discharge from eyes and nose, raised temperature, fast breathing)

Both types: Immune suppression (higher levels of other diseases, for example pneumonia or scours)

Abortion

Abortion

Diarrhoea

Diarrhoea – usually severe and bloody

Weakness

Sores or ulcers in the mouth and gums

Poor fertility performance (poor conception rates/ poor bulling behaviour)

Can lead to haemorrhagic syndrome (bleeding internally or from external wounds)

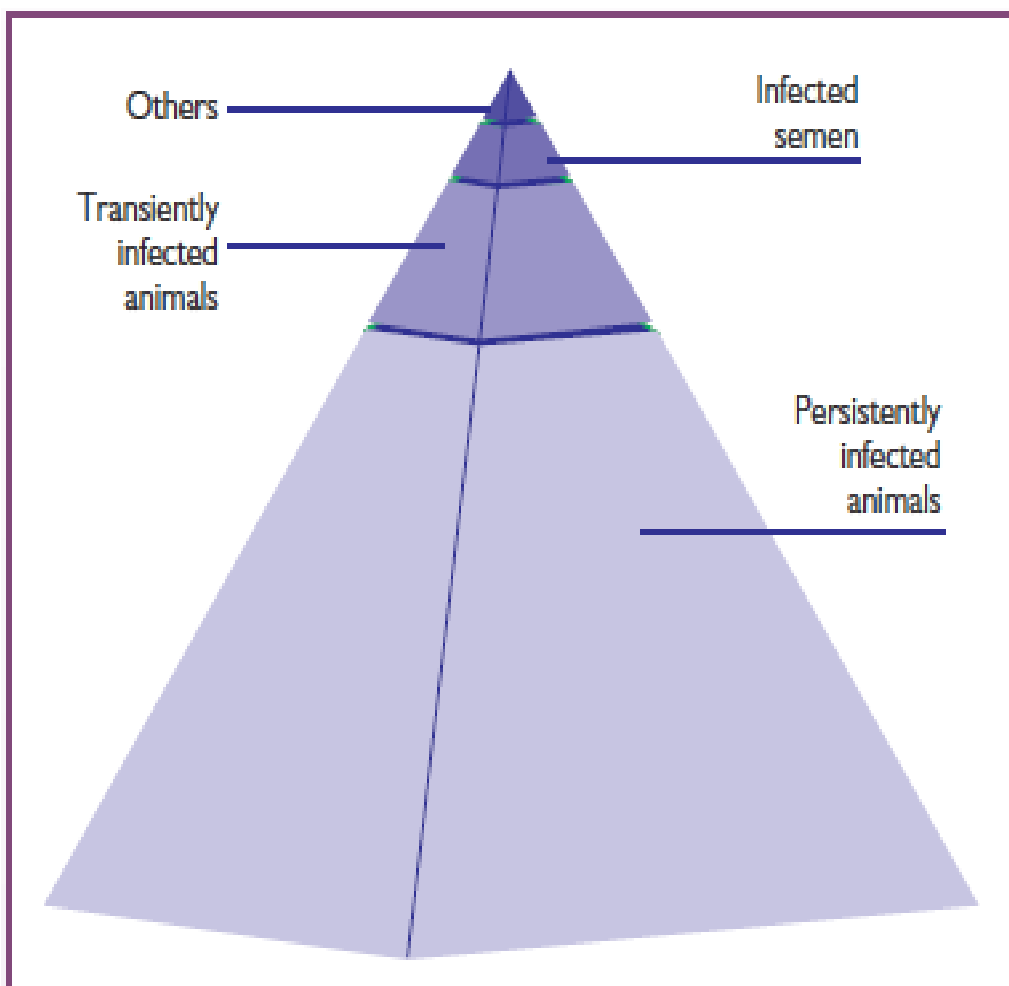
Birth deformities – for example, cataracts or fluid in the brain

Death

Stillbirths or weak calves at birth

Source: Mike Kerby

منشاء آلودگی در گله



برخورد گاو ها با ویروس

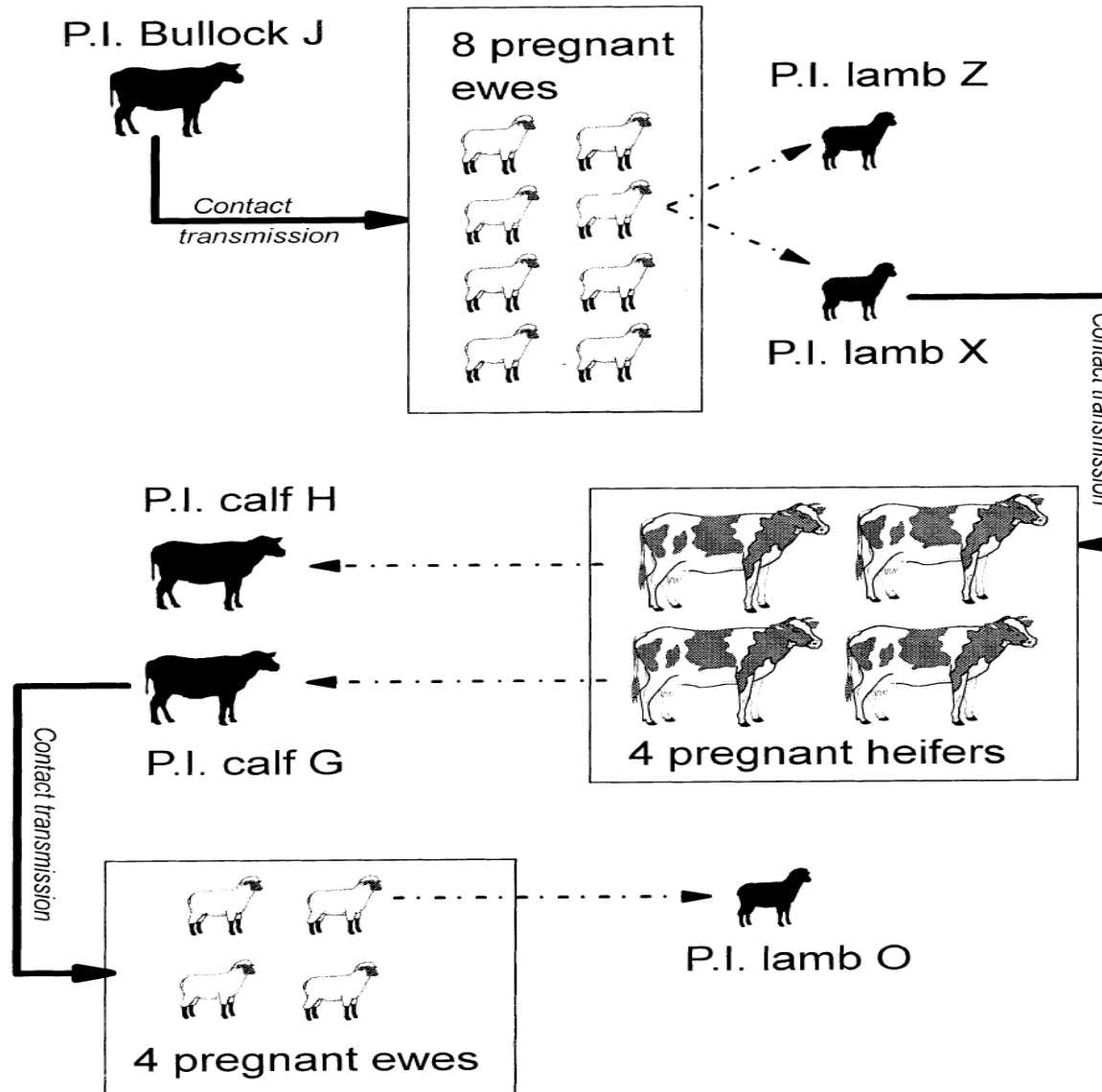
- وقتی یک دام در معرض ویروس قرار میگیرد تیتر انتی کر در خون او پیدا میشود که برای ۴ سال یا بیشتر میزان بالائی از آن در خون دیده میشود بطوریکه اگر در این مدت حیوان مجدداً به ویروس آلوده شود احتمال رسیدن ویروس به جنین ناچیز است. عقیده بر این است که پس از بالا رفتن تیتر انتی کر در خون حیوان برای تمام عمر ایمن میشود (After seroconversion, the animals are protected from re-infection for life)

..تقریباً از روز ۱۴ آلودگی به ویروس دفع آن بویژه از طریق بینی کاهش میابد و حیوان بهبود میابد. تا ۳ ماه پس از ابتلاء تیتر انتی کر سیر صعودی دارد سپس بصورت پلاتیو در آمده کم کم کاهش میابد و دو باره بالا میرود که احتمالاً بدلیل آلودگی مجدد است. این بیماری عکس بیماری یون و IBR بوده که در آنها حیوانات سروپوزتیو برای همیشه آلوده میباشند. ویروس ندرتا جنین را در حیوانات سروپوزتیو در گیر میکند.

برخورد گوسفند و بز با ویروس BVD

- ویروس BVD در میشها با سقط، مرده زائی و ایجاد بزه های PI همراه است. ابتلاء در اوایل آبستنی باعث مرگ و میر و سقط و تولید بزه های ویرمیک (PI) میشود. در صورتیکه آلودگی در آخر آبستنی با تولید بزه های سالم سروپوزتیو همراه است. اگر میشها در اوایل آبستنی (۲۴ تا ۴۵ روزگی) به ویروس **CP** مبتلا شوند در صد بالائی از آنها با سقط روبرو میشوند. ابتلاء در مراحل بعد (۵۰ تا ۷۵ روزگی) به ترتیب با ۷۳ تا ۶۲ درصد سقط همراه است. علائم مشابهی نیز با ابتلاء به سوش **nep** نیز گزارش شده است. ابتلاء میشهای آبستن ۳۸ تا ۷۸ روزه منجر به تولید بزه های **PI** میشود. ابتلاء بزه ها در داخل رحم منجر به ایجاد ضایعه در مغز بواسطه هیپومیلناسیون میشود. هیپوپلازی مغز و تجمع آب در آن از دیگر علائم است. ابتلا جنین در سن ۱۲۰ تا ۱۲۵ روزگی تولید شکل **TI** مینماید.
- بزها کمتر از گوسفندان درگیر میشوند و **PI** تولید میکنند. در یک مطالعه بز آبستنی که در جوار گوساله ای **PI** نگاهداری میشد بزغاله ای **PI** متولد نمود. وقتی این بزغاله در جوار بزهای آبستن قرار گرفت منجر به ایجاد بزغاله های **PI** گردید. بنابراین در حیواناتی مثل گوسفند و بز ویروس میتواند در غیاب گاوهای **PI** در چرخش باشد. بزغاله های مبتلا از رشد کمی برخوردارند و آنمیک میباشند.

چرخش بین گونه ای ویروس BVD



ابتلاء به ویروس در زمانهای مختلف

- . ابتلاء به ویروس ncp در سه ماهه اول و دوم آبستنی سبب سقط و یا مومی شدن جنین میشود. مرگ جنین بواسطه حمله ویروس به آن صورت میگردد. ویروس همچنین پلاستوم را نیز تخریب میکند. ابتلاء جنین در این دوره با ۳۰ درصد سقط همراه است. ابتلاء جنین با ویروس cp در ابتدای آبستنی با سقط همراه است و بعد از ماه ۴ با تولد جنین سروپازتیو. بنظر میرسد اگر جنین بین ۳۰ تا ۹۰ روزگی بوسیله سوش **ncp** آلوده شود به صورت PI در میآید و هرچه به روز ۱۲۵ آبستنی نزدیک میشویم از درصد ابتلاء به این شکل از بیماری کاسته میشود. حدود ۵۰ درصد PI ها تا قبل از ۱ سالگی تلف میشوند و ۵۰ درصد باقی ضمن انتشار ویروس ممکن است آبستن گشته و گوساله های PI تولید نمایند.

The effects of BVD infection

BVD NAIVE



NATURALLY IMMUNE

Transient Infection

Month of Gestation

Insemination



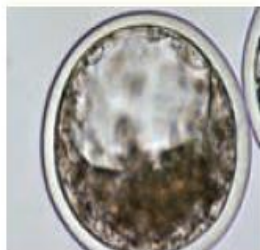
Calving



Month 1

Month 2-4

Month 5-9



Foetal Death



Persistent infection



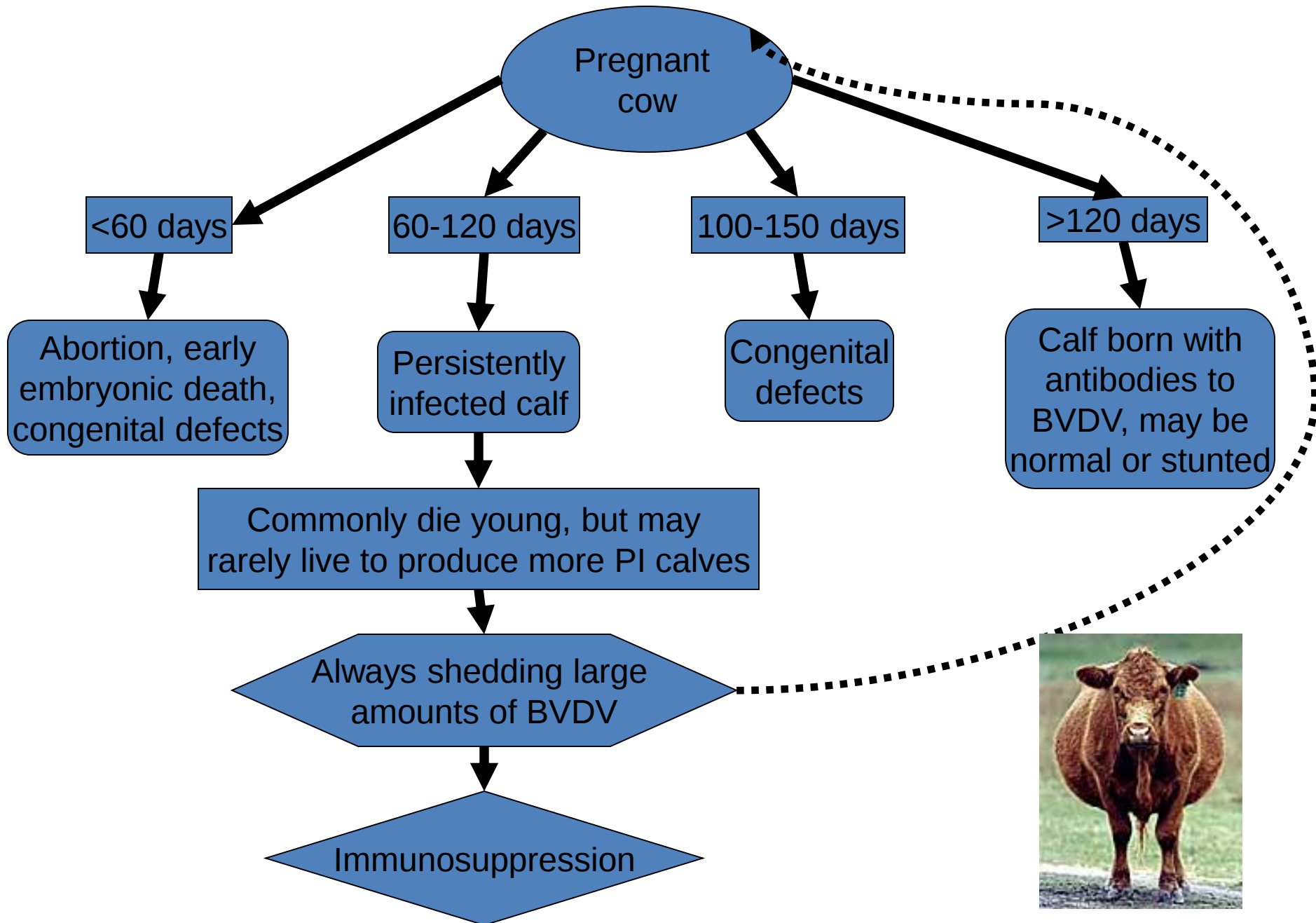
Abortion

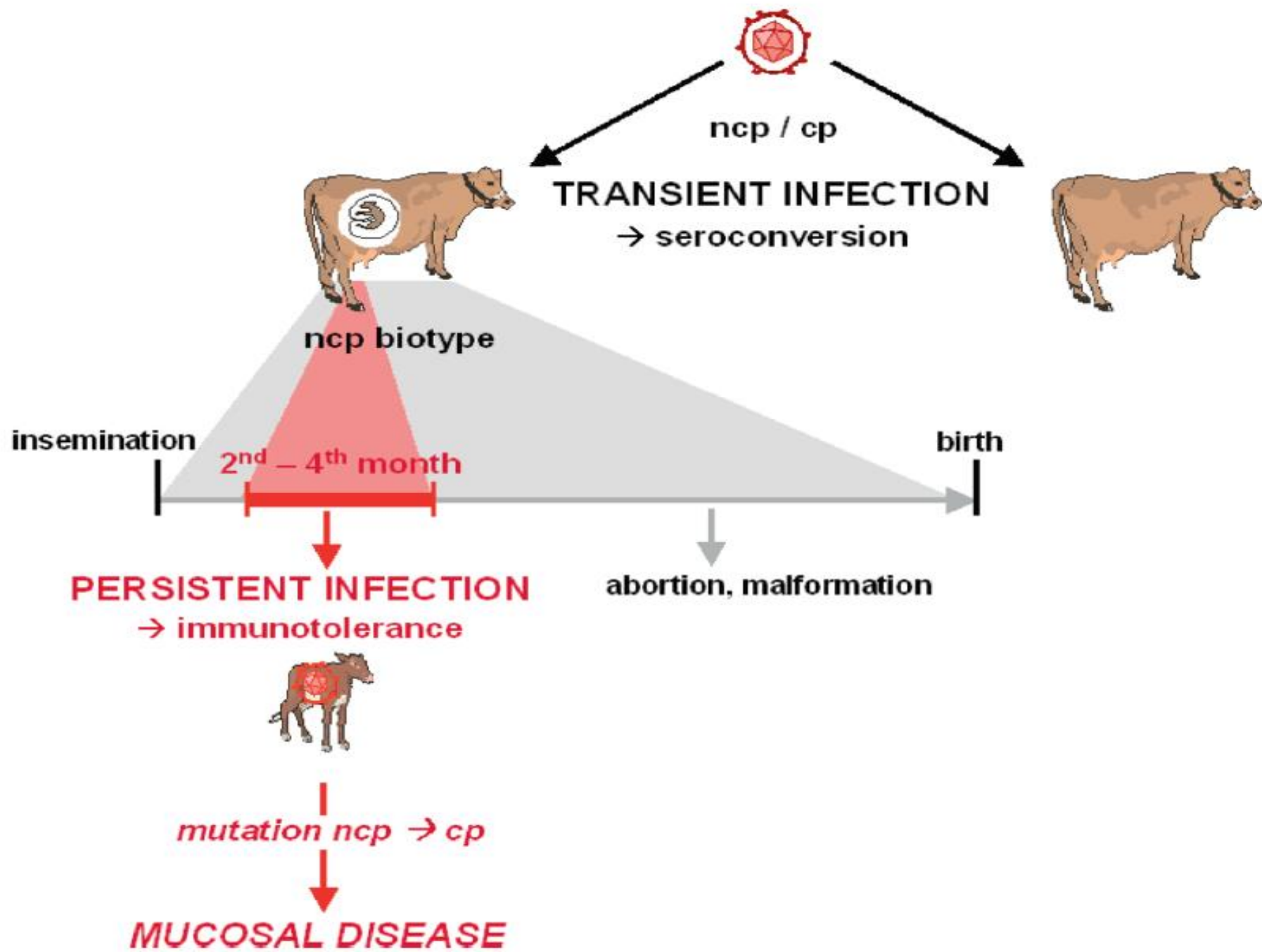


Deformities



Apparently Normal

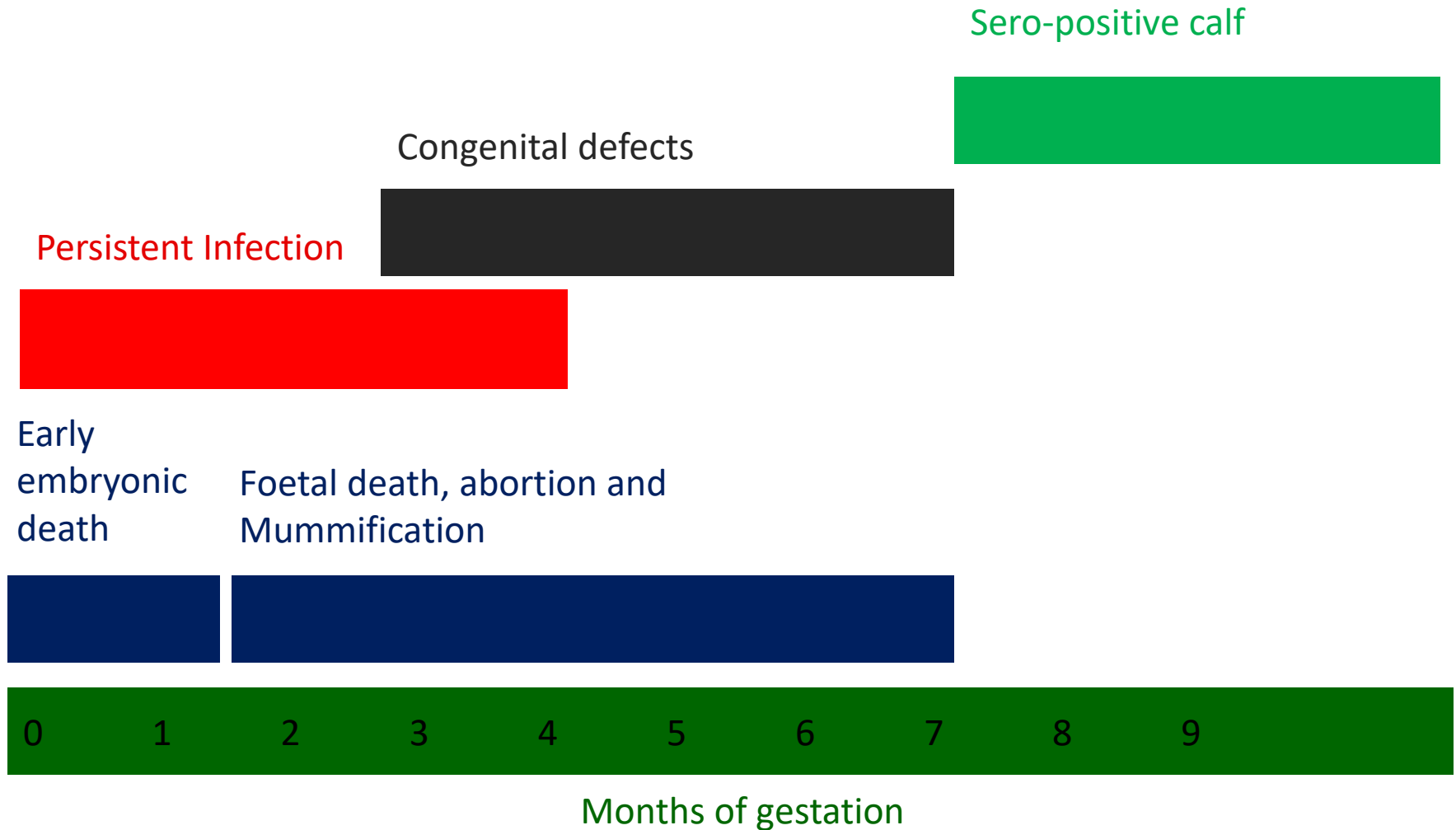




Possible outcomes of exposure to BVD virus at different stages of gestation

Days of gestation	Early embryonic death	Abortion	Birth defects	Persistently infected	Normal calf
1 to 30	XXX				
40 to 120		X	X	XXX	
120 to 180		XX	XXX		X
>180		X			XXX

BVDV - effects on pregnancy



Birth of a PI calf

BVDV
in early
pregnancy



Cow and
calf
infected

Only dam
becomes
immune



Calf born
persistently
infected (PI)



بیماری‌زایی

- ویروس در اسپرم ۲ دسته از گاوان دیده میشود یکی در گاوهای **PI** ویکی ابتلاء بعد از بلوغ (فرم **TI**). در گاو نر در شکل گذرا بافتها پاک میشوند ولی اسپرم تا مدتها آلوده است. اگر آمبریو تشکیل شده باشد و ویروس وارد رحم شود به آمبریو راه نمیابد (بواسطه سد زوناپلوسیدا) ولی با افزایش سن جنین بر حساسیت آن به ویروس افزوده میشود. ویروس ندراتا جنین مادران سروپوزتیورا در گیر میکند و عمدتا مادران سرو نگاتیو جنینشان در گیر میشود.
- حجم بالائی از ویروس در دستگاه تناسلی گاوهای نر وجود دارد ولی با این وجود گاوهای **PI** میتوانند اسپرم قابل قبولی تولید کنند.
- تشخیص **PI** قبل از تولد تقریبا در حال حاضر میسر نیست ولی گاوهای حامله گوساله های **PI** بطور اکسپوننشیال بر میزان تیتر انتی کر خونشان افزوده میشود.

The effects of BVD on your farm

Main effects of BVD

- Depressed herd reproductive performance.
- More cases of general disease in cows and calves (mastitis, scouring, pneumonia etc).
- Reduced milk production.
- Reduced growth rates in young stock.

اثر روی جفتگیری و آبستنی

- ۱. افزایش تعداد جفتگیری برای ایجاد آبستنی
- ۲. پائین آمدن میزان آبستنی.
- ۲. طولانی نمودن زمان بین دو آبستنی را افزایش میدهد
- ۳. افزایش تعداد حیوانات غیر آبستن در گاو داری
- ۴. سرکوب سیستم ایمنی باعث ظهور برخی از بیماریهای نهفته نظیر نئوسپورا در گله میشود.
- ۵. عقیمی موقت در گاو های نر بهنگام ابتلا بشکل گذرا (TI).

BVDV: Effects on Reproduction

Infection during early pregnancy
(Day 1-24)

Embryonic Mortality

Expt 1

- 22% conception in infected heifer
 - 79% conception in uninfected heifers
- (Virakul 1988)

Expt 2

- 33% pregnancy rate in infected cattle
 - 79% pregnancy rate in un-infected cattle
- (McGowan 1993)

اثر روی تولید شیر

- ۱. کاهش تولید شیر و وزن
- ۲. افزایش ورم پستان بواسطه ضعف سیستم ایمنی

اثر روی زایمان و بعد از آن

- ۱. بعلت ناتوانی در آبستن شدن و یا ازدست دادن جنین فاصله دو آبستنی افزایش میابد.
- ۲. افزایش تعداد گاو های غیر آبستن بواسطه سقط یا جذب جنین.

اثر روی گوساله های تازه متولد شده و جوان

- ۱. سقط، تولد زود رس، مرده زائی، تولد گوساله های ضعیف تولد گوساله های PI، کاهش باروری در گوساله هایی که در آخر آبستنی در رحم آلوده شده اند. تولد گوساله های با بد شکلی های عضوی.

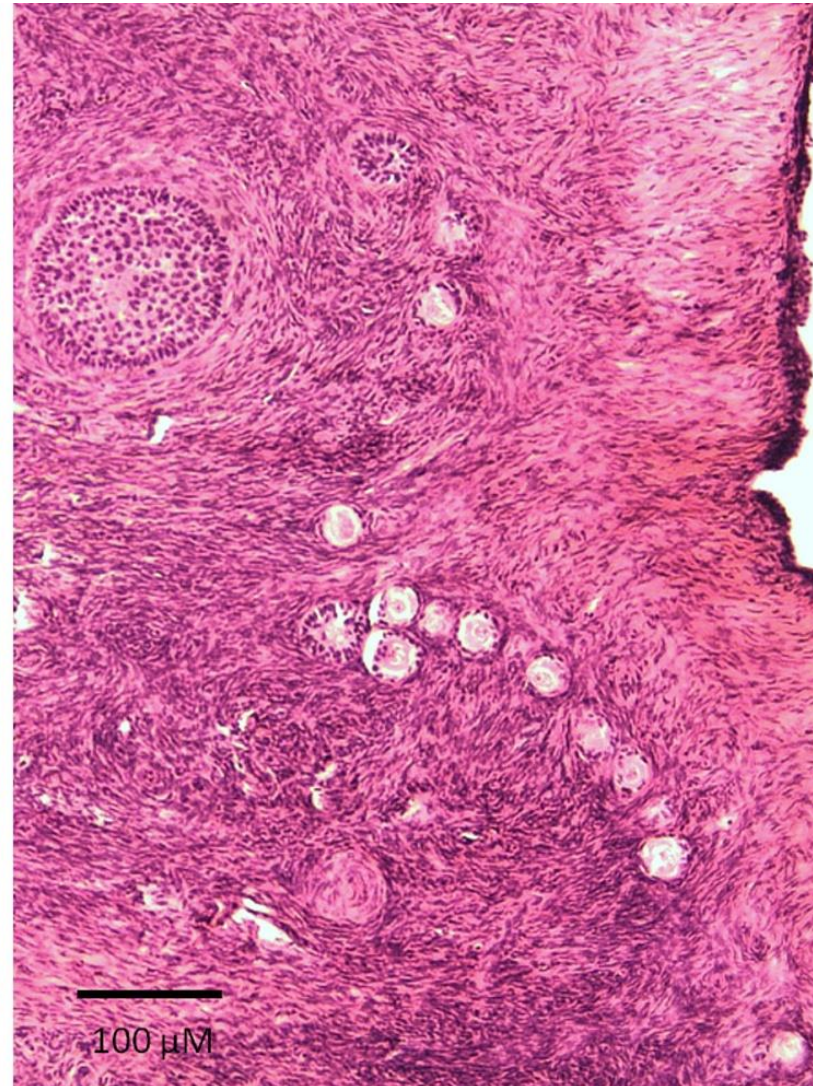
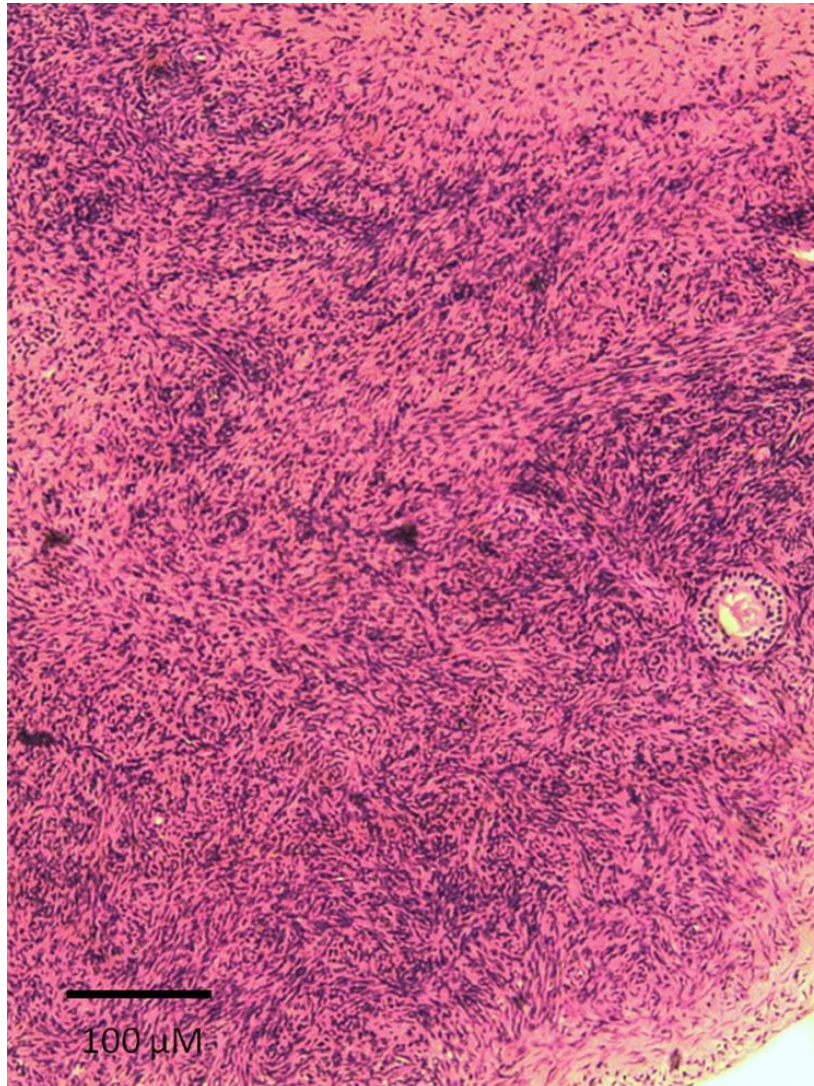
• اثر آلودگی در گوساله های جوان

- ۲. کاهش اشتها، اسهال، پوشش خشن (Rough coat) و کاهش وزن، کاهش رشد، سرفه، وجود زخم در دهان و مرگ زود رس در PI ها. گوساله های آلوده همواره نسبت به هم سنهای خود کاهش وزن دارند.

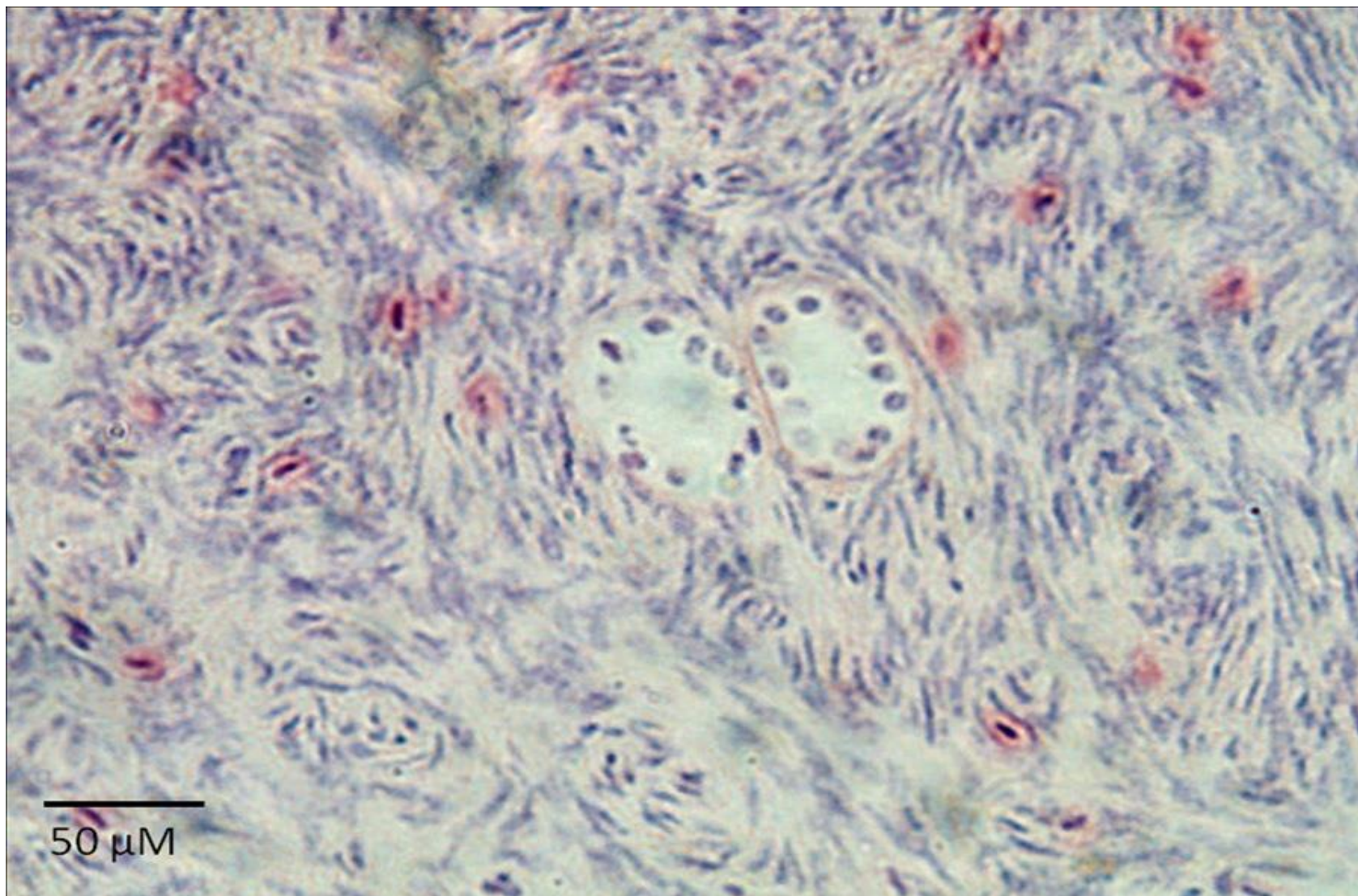
بیماری زائی BVD

- ۱. هر دوسوش ویروس میتواند سبب آلودگی شوند.
- ۲. ویروس در محیط خارج زود از بین میرود بنابراین تماس نزدیک برای ایجاد بیماری از ضروریات است. ویروس از تمام ترشحات و مدفوع حیوان دفع میشود. ویروس از جفت عبور نموده جنین را آلوده میکند.
- ۳. آلودگی در مراحل مختلف اتفاق میافتد:
- الف. آلودگی قبل از اولاسیون. آلودگی قبل از تلقیح سبب کاهش درصد آبستنی، عدم اولاسیون و التهاب تخمدان میشود. آلودگی قبل از اولاسیون سبب ویرمی شده از درصد باروری میکاهداگر در این حالت آبستنی اتفاق افتدگوساله سالم و سرونگاتیو است. ویروس های **cp** و **nep** هر دو تخمدان را میتوانند آلوده نمایند. ویروس را میتوان ۸ تا ۲۰ روز پس از آلودگی در سلولهای گرانولوزا و استرومای تخمدان پیدا نمود که سبب نکروز در آنها میشود که حاصل آن کاهش هورمونهای جنسی، کاهش رشد فولیکولها و میزان اولاسیون و در جمع کاهش باروری است. ویروس سبب هیپوپلازی تخمدان میشود. از تعداد اووسیست ها میکاهد.
-

شکل چپ کورتکس تخمدان در گاو PI و سمت راست همان ناحیه در حیوان سالم را نشان میدهد تعداد فولیکولها در PI بطور چشمگیر کاهش یافته در حالیکه در تخمدان گاو سالم فولیکولهای اولیه و ثانویه بوضوح دیده میشوند



نواحی انتی ژنیک BVDV در ایمنو هیستوکیستری تخمدان



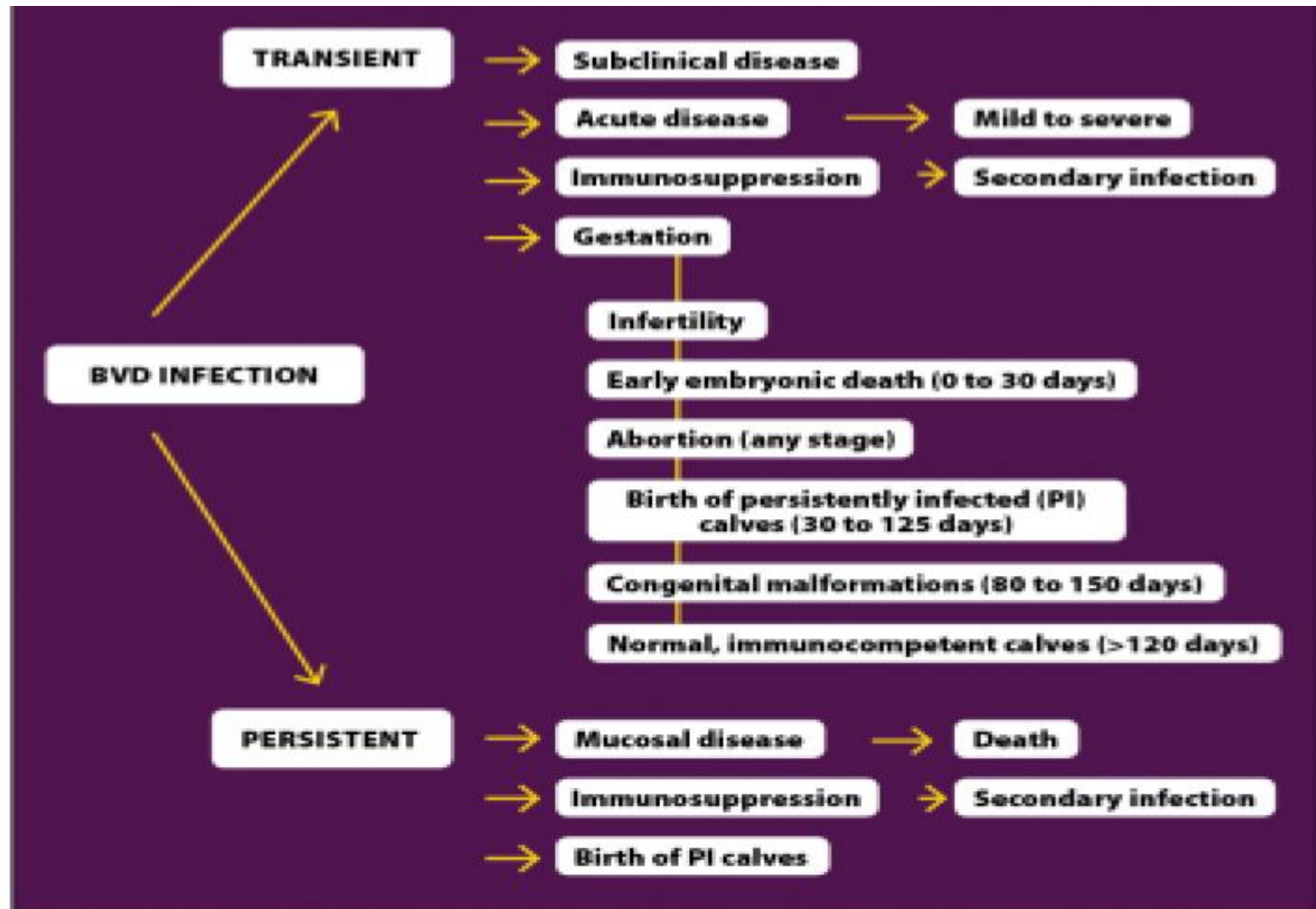
بیمارizائی

- بدکاری تخمدان یکی از دلایل کاهش آبستنی میباشد. آلودگی تخمدان کانونی بوده و همه تخمدان را در برنمیگیرد بطوریکه علیرغم آلودگی تخمدان به ویروس گاهی از مواقع اووسیت های سالم بارور شده و گوسالهای طبیعی، سرونگاتیو و بدون ویرمی متولد میشود. حدود ۵۸ درصد آمبریوهائی که از رحم گاوهای آلوده برداشته میشوند آلوده بوده که پس از تلقیح زنده مانی کمی دارند. ابتلاء رحم بوسیله اسپرمهای آلوده بهنگام تلقیح در گاوهای غیر ایمن با عدم آبستنی همراه بوده ولی درگاوهای سروپازتیو آبستنی طبیعی ادامه میابد. **در گاوهای سرونگاتیو که با اسپرم آلوده تلقیح میشوند معمولاً در تلقیح اول و دوم آبستن نمیشوند و در تلقیهای بعدی که آبستن شدند سروپازتیو میباشند**
- این گاوها گوساله های سالمی متولد میکنند

نکات قابل توجه در رابطه با بیماری‌زائی

- فقط بیو تیپ **nep** ایجاد فرم **PI** مینماید. این تفاوت بواسطه اختلاف در پاسخ سیستم ایمنی به این دو ویروس است. بیو تیپ **nep** توان تحریک سیستم ایمنی به تولید **Interferon (IFN) type-I** را که عامل اصلی پاسخ ذاتی سیستم ایمنی به ویروس‌هاست ندارد در صورتیکه آلودگی به بیو تیپ **cp** پاسخ ایمنی را سریعاً به تولید **IFN** بر میانگیزد. گوساله‌های **PI** از رشد خوبی در گله برخوردار نبوده و زیاد به بیماری‌های مختلف مبتلا میشوند ولی برخی از آنها تا چند شکم هم زایمان نموده ولی همواره گوساله‌های **PI** تولید میکنند. هرگاه گوساله‌های **PI** به ویروس **cp** آلوده شوند دچار موکوزال دیزیز میشوند. گاهی ویروس **nep** به **cp** موتاسیون میدهد و بیماری **MD** را ایجاد میکند.
- نکته: تمام سندروم‌های تخریبی بوسیله سوش **nep** صورت میگیرد. برخی از سوش‌های **nep** بیو تیپ **BVDV-2** تولید شکل هموراژیک بیماری را که واگیری و مرگ و میر بالائی را به همراه دارد ایجاد میکند.
- ابتلاء بین ۱۲۵ تا ۱۸۰ روزگی سبب ایجاد بیماری متعددی در جنین میشود نظیر:
 - alopecia, pulmonary hypoplasia, retarded growth, thymic aplasia, ataxia, cerebellar hypoplasia and other CNS defects and a range of ocular lesions
- ابتلا در آخر آبستنی منجر به تولید جنین‌های سالم با تیترا بالائی از آنتی‌کدر در خون میشود. گاهی آلودگی کمی قبل از زایش با سقط و غیرطبیعی‌های مادرزادی و کاهش فعالیت سیستم ایمنی همراه است.

Summary of the clinical presentations of bovine viral diarrhoea



علائم کلینیکی

- هرگاه گوساله های Pi در معرض ویروس nc قرار گیرند و یا اینکه موتاسیون در ویروس ncp در آنها اتفاق افتد بیماری موکوزال دیزیز در موارد اول پس از واکسیناسیون با ویروس زنده nc و یا اینکه ویروس های منتشره در محیط مشاهده میگردد. امروزه اعتقاد بر این است که بیماری عمدتاً بواسطه موتاسیون در ویروس حادث میشود. در مواردی که ویروس nc همولوگ ncp است (یعنی از موتاسون ncp ایجاد شده باشد) بیماری بصورت حاد و در زمانی که ویروس nc هترولوگ باشد یعنی از محیط آنرا اخذ نموده باشد بیماری بشکل مزمن تظاهر میکند که با علائم:
 - anorexia, weight loss, diarrhea, chronic bloat, alopecia, erosive lesions on the mouth and skin, and lameness.
 - مشخص میشود.

علائم کلینیکی

- اکثراً علائم کلینیکی بیماری در گله از نظرها دور میماند چرا که ۷۰ تا ۹۰ درصد مبتلایان بفرم تحت کلینیکی گرفتار اند. وقتی در یک گله BVD وجود داشته باشد با علائم اختلالات تولیدمثلی نظیر سقط، مرده زائی، درصد پائین باروری و وجود گوساله های با رشد ضعیف همراه است. چون ویروس بیماری سبب ضعف سیستم ایمنی میشود حساسیت به ابتلاء به سایر امراض نظیر به

Pasteurella multocida

- *and Mannheimia(Pasteurella) haemolytica*

- افزایش میابد. در این گله ها تلفات گوساله ها بالا بوده و وزن بهنگام از شیر گرفتن کم است. همچنین این ویروس میتواند اشکال تنفسی، اسهال، ایجاد زخم در دهان و اختلالات خونی را باعث شود.

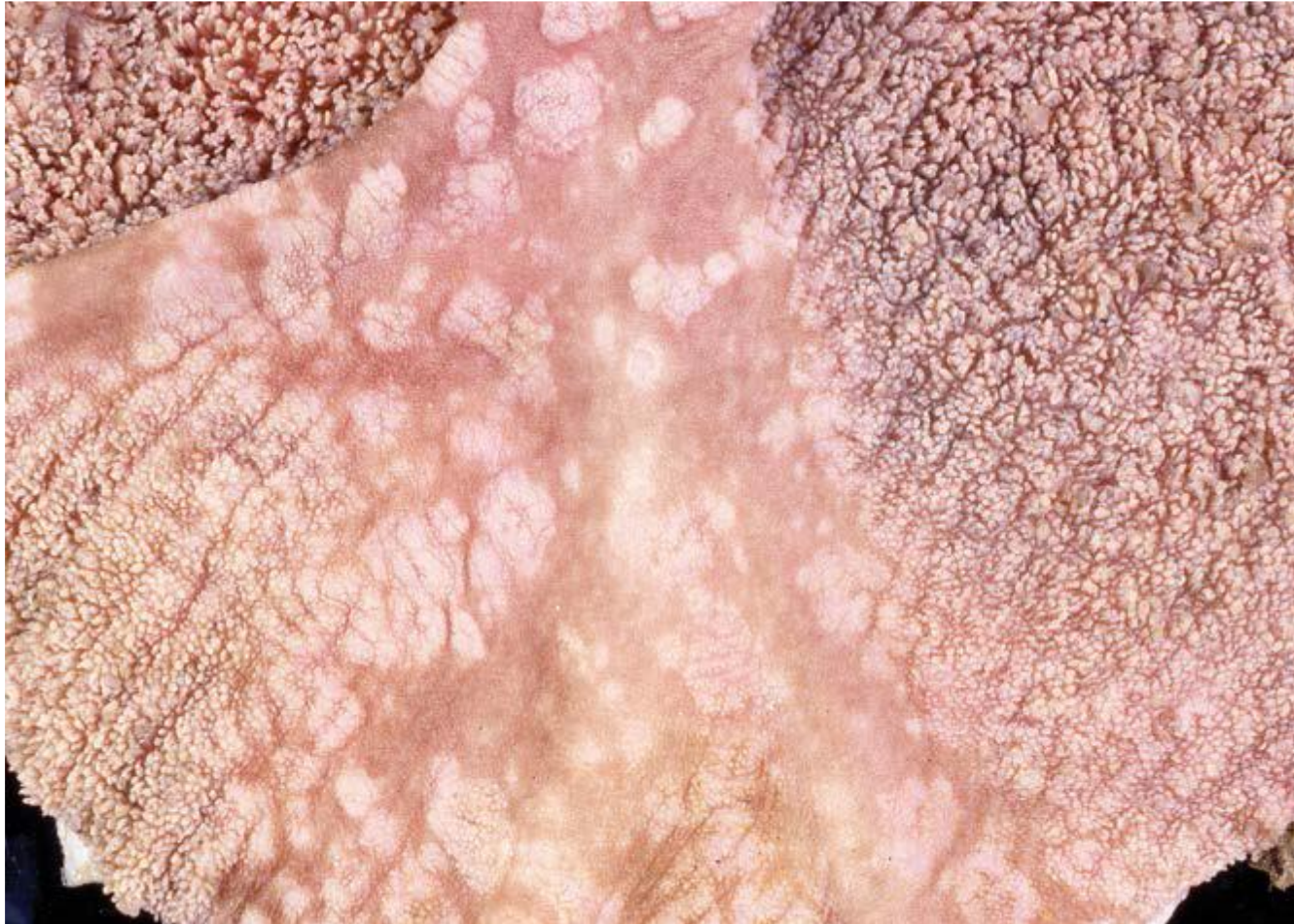
- poor conception rates, an increase in the number of abortions, stillbirths and deformities, calf ill-thrift, an increase
- in the level of retained afterbirth, and occasionally, a reduction in milk yield

علائم کلینیکی

- علائم کلینیکی در وقت ابتلاء به وضعیت ایمنی حیوان بستگی دارد. کمون ۳ تا ۴ روز است. اگر حیوان غیر واکسینه به سوش ویرولانت ویروس گرفتار شود بیماری بشکل حاد تظاهر میکند
- فرم حاد یا **TI** با علائم تب، بیحالی، ترشحات چشم، بینی، اسهال، ظهور ضایعات روزیونی در دهان و سوراخهای بینی، نتروپنی، اختلالات تنفسی و کاهش تولید شیر تظاهر میکند. ویروس به مخاطات، دستگاه گوارش و تنفس و پوست حمله میکند. در شکال حاد برخی مبتلایان تلف میشوند در صورتیکه برخی دیگر با درمانهای حمایتی پس از ۲ تا ۳ هفته بهبود مییابند. اگر گاوهای واکسینه در معرض ویروس قرار گیرند بیماری بشکل خفیف و باسقطهای پراکنده همراه است. اگر گاوهای آبستن واکسینه بین روزهای ۶۰ تا ۱۲۰ آبستی به ویروس آلوده شوند باز ممکن است PI تولید نمایند.



Depigmented rumen pillars exhibit multiple white erosions and plaques in BVD

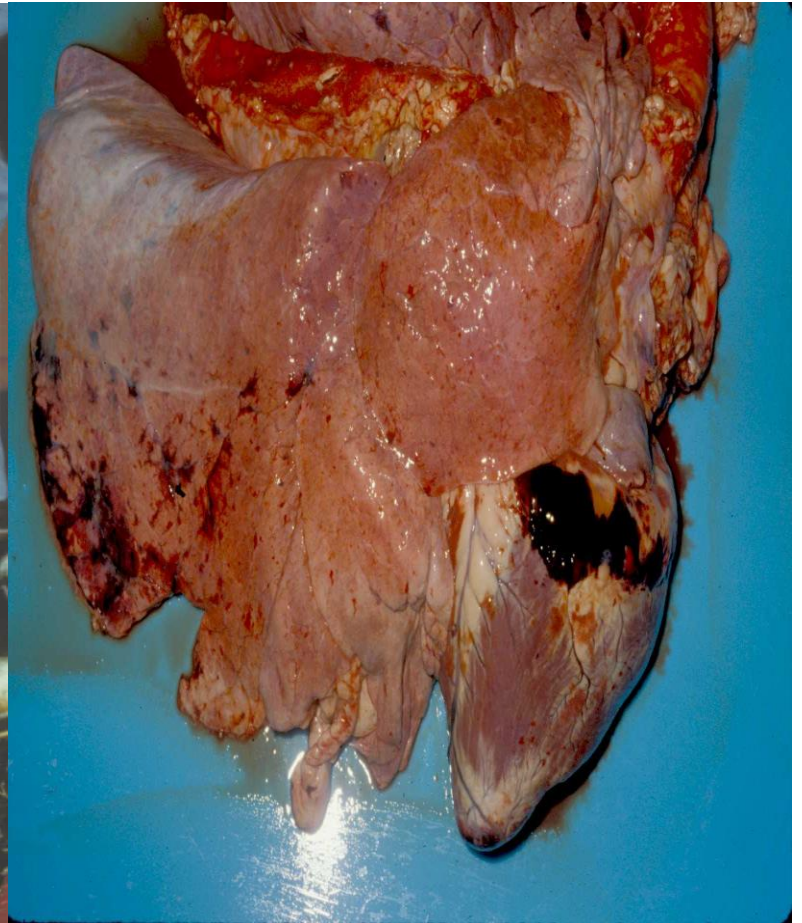


علائم کلینیکی

- ترومبوسیتوپنی و سندروم خونریزی دهنده (*Thrombocytopenia/hemorrhage syndrome*)
- از دیگر اشکال فرم حاد اند. ویروس با تغییرات در مگاکاریوسیتها باعث کاهش پلاکتها شده سبب خونریزی در بافتها و خون دماغ میشود. خونریزی از دستگاه گوارش و محل تزریق اتفاق میافتد. سوش BVDV2 سبب این شکل میشود.
ترومبوسیتوپنی



thrombocytopenia and hemorrhagic diathesis related to BVDV2 type



Thrombocytopenia
(echymosis - heart)

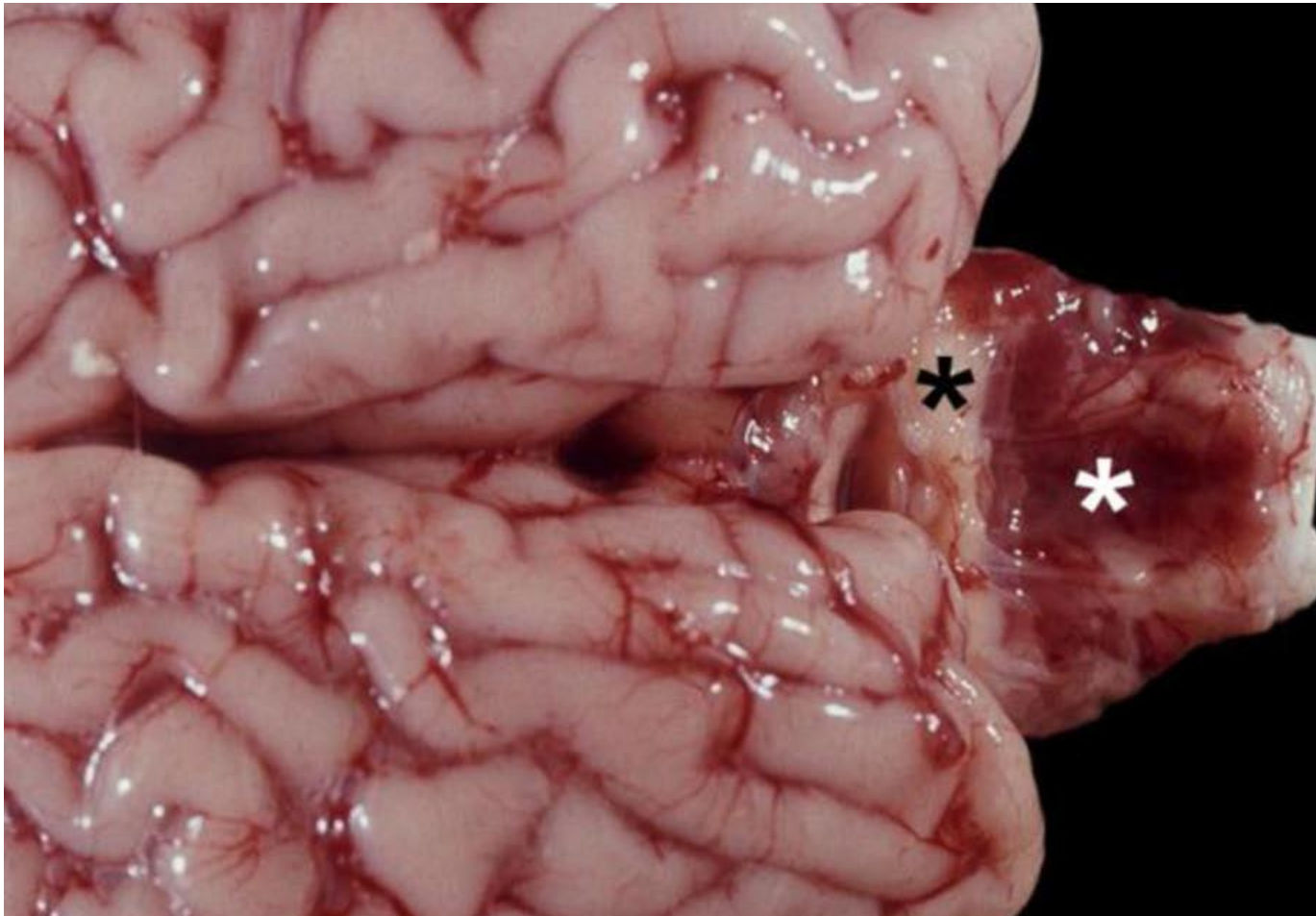
Signs of low head carriage, ataxia and wide-based stance are commonly seen in congenital BVDv infection



هپوپلازی مخچه بواسیطه ویروس BVD



هیپو پلازی شدید مخچه در BVD



Young calf with underdeveloped cerebellum **Note the wide-based stance**

نقص مادرزادی سیستم عصبی سر روبه پائین و پاها با فاصله



اختلال عصبی گشاد ایستادن در گوساله PI



دو گوساله هم سن، گوساله سمت چپ دچار کاهش
رشد حاصله از **BVD** است

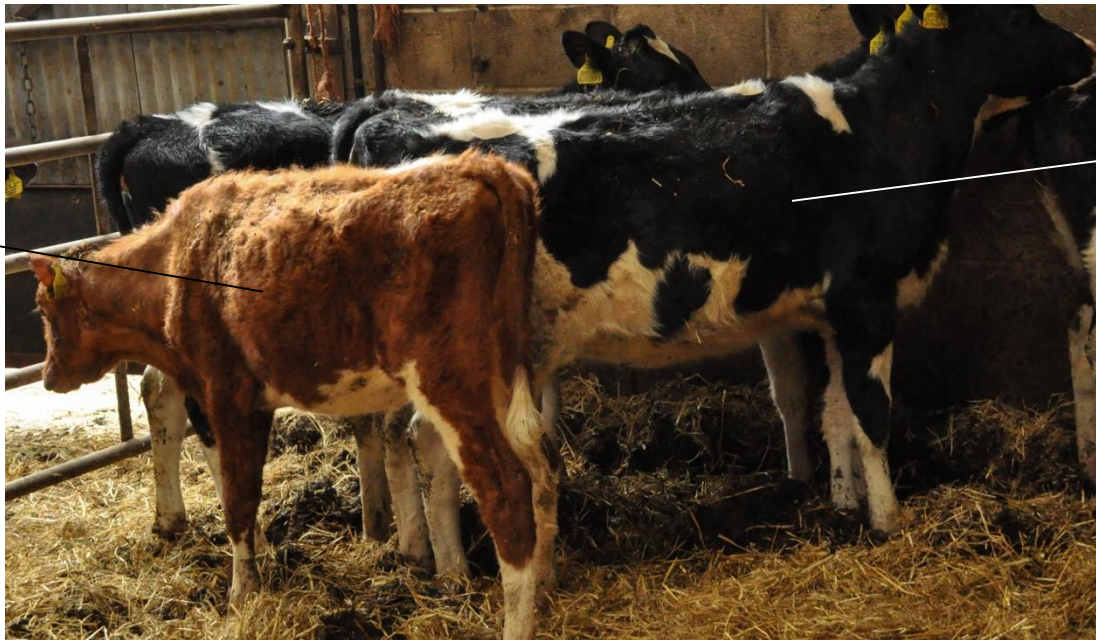


گوساله های هم سن سمت چپ سالم و طرف راست PI



Persistently infected calves are often stunted

PI calf



Aged-
matched
BVDV-
free
calves

Poorly-thriven yearling persistently infected with BVD virus (far left) compared to herd mates



Poorly grown persistently-infected BVDv calf



BVD star gazer



Poorly-thriven yearling persistently infected with BVD virus (far left) compared to herd mates



مشخص کردن بیماری در گله

- هدف اینستکه وجود بیماری در گله مشخص گردد. ساده ترین کار بررسی انتی کر در شیر مخزن است.
- اگر میزان انتی کر مخزن بالا بود نشاندهنده اینستکه بیماری بطور فعال در گله وجود دارد یا اینکه اخیرا وارد گله شده است. و اگر میزان انتی کر کم یا متوسط بود نشاندهنده اینستکه در حال حاضر گله در معرض نمیباشد. و بنظر میرسد از ویروس عاری باشد.
- اگر آگاهی از وجود PI مد نظر است باید تست PCR روی شیر مخزن صورت گیرد.

Biosecurity

- هدف اینست که از ورود بیماری و اشاعه آن در گله جلوگیری شود. موارد ذیل باید مورد توجه قرار گیرد:
- گاوآستن از کجا وارد گاو داری شده، افرادی که در گاوداری تردد مینمایند و همچنین لوازم آلوده و وسائط نقلیه در تردد در گاوداری، تماس با گاو های همسایه، تردد گوسفند یا بز در گاوداری یا اطراف آن.

برنامه ریزی برای کاهش و تخفیف مخاطرات بیماری

- هدف اینستکه اقداماتی بعمل آید که گاو های آبستن به PI تبدیل نشوند. چون حیوانات PI مهمترین منبع تولید ویروس اند بنا براین حذف آنها و گاو هائیکه تولید PI میکنند و جلوگیری از ورود حیوانات آلوده به گاوداری مهمترین اولویت میباشد. ۳ قدم مهم میتوان برداشت که از تولد Pi ها و ورود آن ها به گله جلوگیری نمود.
- ۱. مشخص نمودن Pi ها و حذف آنها در گله ۲. واکسیناسیون گاو ها و تلیسه ها قبل از جفتگیری ۳. تجدید نظر در مدیریت.

ارزیابی

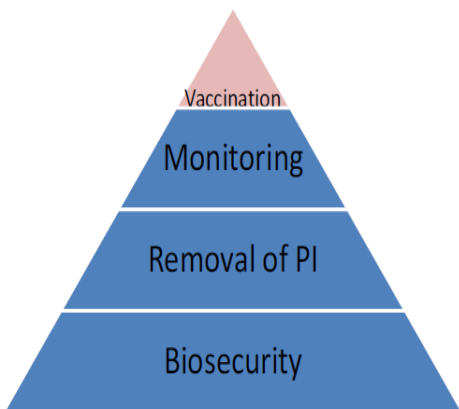
- در جریان مبارزه با بیماری باید بطور ممتد گله مورد ارزیابی قرار گیرد و مشخص شود که اقدامات موثر بوده و در اسرع وقت ورود ویروس در گله تحت کنترل مشخص شود. ۲ راه وجود دارد: ۱. سالیانه انتی کر و در صورت نیاز PCR تانک شیر مشخص شود. ۲-گوساله های جایگزین از نظر ویروس ارزیابی شوند. انتی بادی در شیر بصورت S/P ratio نشان میدهد که هرچه این نسبت بیشتر باشد انتی بادی بیشتری در مخزن وجود دارد و حیوانات سرو پازتیو بیشتری در گله وجود دارد. رابطه مستقیمی بین نسبت حیوانات تیترا مثبت و PI در گله وجود دارد.

ارزیابی

- اگر در تانک شیر نسبت S/P انتی کر بیشتر از ۰/۷۵ بود نشاندهنده آلودگی در حال حاضر و یا آلوده شدن اخیر گله بوده است.
- اگر نسبت S/P (S/P ratio) کمتر از ۰/۷۵ باشد نشان دهنده عاری بودن گله از ویروس در حال حاضر و حتی چند سال گذشته است. در این حالت لازم نیست دنبال PI گشته شود چرا که کمتر از ۱ درصد است.
- **S/P ratio 0.75-0.99**
- اگر در تانک شیر نسبت S/P بیشتر از ۰/۷۵ بود حدود ۱۰ درصد این گله ها دارای تانک شیر مثبت از نظر PCR میباشد که این احتمالاً بواسطه گاوهای TI میباشد (نه گاوهای PI). در این حالت جهت آگاهی از PI در گله PCR روی شیر تانک صورت گیرد. اگر PCR منفی بود مبین عدم وجود گاو شیری PI در گله میباشد ولی اگر مثبت بود تست ۴ هفته بعد تکرار شود. صرف نظر از این نتایج گوساله ها از نظر PI باید چک شوند.
- **S/P ratio ≥ 1**
- در ۴۰ درصد این گله ها حد اقل ۱ دام PI وجود دارد. در این حالت با تکرار PCR تانک شیر و چک گوساله ها برای مشخص نمودن PI ها.

پیشگیری و کنترل

- **کنترل بر سه اصل بیوسکیوریتی، حذف PI و مونیتهوریگ** استوار است و بر حسب مورد واکسیناسیون را میتوان به آن اضافه کرد.



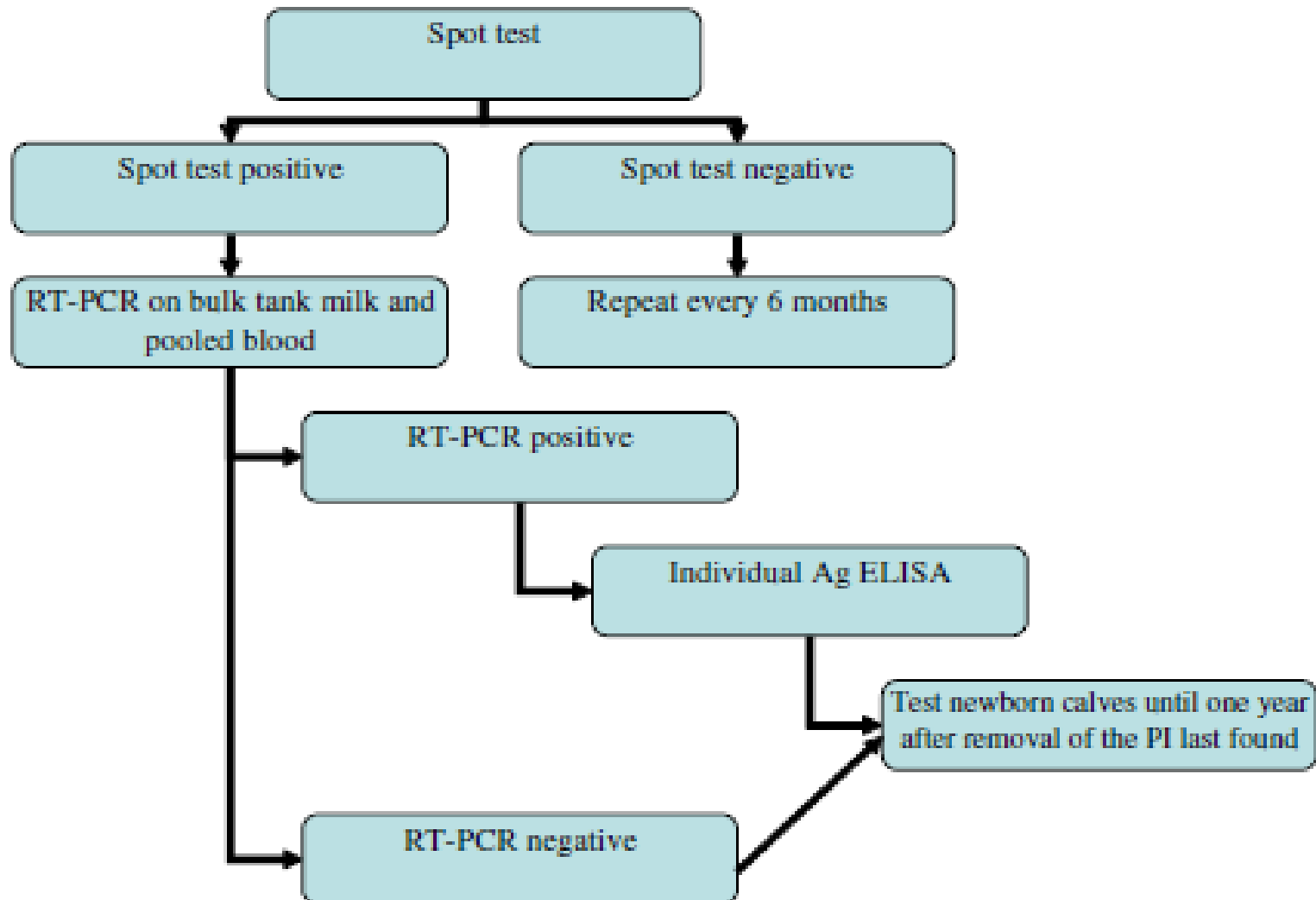
حذف PI ها مهمترین هدف در کنترل بیماریست. در وهله نخست باید از وجود بیماری در گله آگاه شد. برای اینکار :

وجود انتی کر ضد ویروس در شیر مخزن بررسی میشود.

همزمان با تست شیراننتی بادی در خون گوساله های ۹ تا ۱۲ ماهه واکسن نخورده نیز بررسی شود.

این نشان میدهد که در سال جاری آیا ویروس در دامداری در حال چرخش بوده یا خیر. اگر چنین بوده باشد میزان بالائی از انتی کر در شیر و تعداد بالائی گوساله سرم مثبت را باید انتظار داشت. در گله های کوچک حداقل ۵ راس و در گله های بزرگتر تعداد بیشتری گوساله باید از هر گروه مورد آزمایش قرار گیرند. در یک گاوداری ویروس ممکن است در گروه خاصی در گردش باشد. در بلژیک برای آگاهی از وضعیت بیماری در گله از ۵ تا ۱۰ گوساله ۸ تا ۱۲ ماهه جهت آگاهی از انتی بادی خونگیری بعمل میآید. اگر بیشتر از ۶۰ درصد نمونه ها در spot test مثبت بود حداقل ۱ PI در گله وجود دارد زیر ۶۰ درصد امکان وجود PI در گله خیلی کم است. در اینگونه موارد تست ۳ ماه بعد تکرار میشود.

روش تشخیص در گاوداری در BVD در بلژیک



تشخیص

- ویروس را میتوان در گاو های PI از خون کامل (buffy coat) و بافتهای مختلف جدا نمود. در گوساله های نوزاد که تیترا خون حاصله از خوردن آغوز بالائی دارند تیترا ویروس کمی را میتوان در خون کاوش نمود. در حضور ایمنی بالای پاسیو جدا کردن ویروس از سرم و خون گوساله های PI میسر نمیشد ولی بعد از محو شدن انتی کر های مادری ویروس کاملاً قابل ارزیابی است. بعضی از گوساله های PI اگر در برابر ویروس هتروژن قرار گیرند تولید انتی کر های خنثی کننده (neutralizing antibodies) را مینمایند که با ویروس PI واکنش متقاطع نشان میدهند که ویروس را از سرم پاک مینماید بطوریکه در بعضی از PI ها ویروس را فقط میتوان از گلبولهای سفید جدا نمود و سرم ایندسته از گوساله ها برای جدا نمودن ویروس مناسب نیست. گوساله های PI بعد از محو شدن انتی بادی های بدست آمده از آغوز سرو نگاتیو میشود ولی اگر آنها با ویروس هتروژن تماس داشته باشند سروپازتیو میگردند. این حالت هم در زمان تماس با ویروس هتروژن در طبیعت و هم در زمان استفاده از واکسن هتروژن دیده میشود.

تشخیص و کنترل

- استفاده از PCR روشی سریع تر از جدا نمود ویروس میباشد. نکته اینست که در حیوانی که PCR مثبت باشد مشخص نمیشود که آلودگی بعد از تولد اتفاق افتاده و یا اینکه در داخل رحم بواسطه ایجاد PI میباشد زیرا در PCR فقط ذره ویروس مشخص میشود. میتوان از گوساله بلافاصله پس از زایش و قبل از خوردن آغوز خون گیری نمود و از ۱۵ تا ۲۰ نمونه Pool سرمی تهیه نمود و RT-PCR روی آنها انجام داد در صورت مثبت بودن تک سرم های Pool را جهت مشخص نمودن حیوان ویرمیک الیزا آنتی ژن نمود. در نمونه از تانک شیر هم میتوان RT-PCR نمود و در صورت مثبت شدن از تک تک گاو های دخیل در تانک خونگیری نموده و پس از اجرای الیزا آنتی ژن در صورت مثبت بودن جهت مشخص نمودن حیوان ویرمیک (PI) ۳ هفته بعد تکرار مینمائید.

تشخیص و کنترل

- از روزی که تست روی گله شروع شد تک تک گوساله ها نیز باید تست شوند واینکار باید تا ۱ سال پس از حذف آخرین PI انجام شود. بمجردیکه اولین PI حذف شد تمام گاوهای بالای ۱ سال را واکسینه نمائید. هر ۶ ماه یکبار انجام شود. Spot test انجام شود.

تفسیر آزمایشها

- ۱. اگر PCR در جمع ۳۶ نمونه منفی بود در این جمع PI وجود ندارد
- ۲. اگر PCR در جمع ۳۶ نمونه مثبت بود در این جمع ممکن است حیوانات BVD-PI or BVD-TI وجود داشته باشد. در این حالت روی تک تک نمونه ها تست antigen-capture ELISA صورت میگیرد.
- ۳. اگر نمونه ای antigen-capture ELISA در آن مثبت بود تا ۹۸ درصد Pi است. اگر حیوان ارزشمند است آزمایش ۲ تا ۳ هفته بعد تکرار میشود.

واکسیناسیون

- One of the preferred methods for the control of infectious diseases is vaccination, since it is relatively inexpensive and effective.
- از سوش CP با ویرو لانس کم جهت تولید واکسن استفاده میکنند. این سوشها دارای انتی ژن مشترک با NCP بوده و PI تولید نمینمایند.
- ۱. حتی در بهترین شرایط واکسیناسیون ۱۰۰ درصد موثر نیست. واکسیناسیونهای ممتد نیز توان حذف کامل بیماری را از گله ندارد و بطور کلی ریشه کنی بیماری فقط با واکسیناسیون میسر نمیشود. اگر ریشه کنی مد نظر است باید حذف Pi ها اولین اولویت باشد.
- ۲. ورود گاوهای جدید باید با دقت کامل صورت گیرد.
- ۳. واکسن به دوشکل کشته و زنده وجود دارد. واکسن زنده را در حیواناتی استفاده میکنند که قبلاً توسط واکسن کشته واکسینه شده اند، این واکسن دارای معایبی نظیر آلوده نمودن جنین در اوایل آبستنی میباشد، شبیه ویروس وحشی عمل نموده و از طریق جفت به جنین میرسد و کلیه عوارض یک آلودگی طبیعی را به همراه دارد از مزایای این واکسن های زنده تخفیف حدت یافته اعطای ایمنی طویل المدت نظیر آنچه پس از یک آلودگی طبیعی روی میدهد. در عوض واکسنهای کشته بی خطر بوده ولی توان جلوگیری از آلوده گی جنین توسط آنها محدود است. برای اینکه از بی خطر بودن واکسنهای کشته و ایمنیت بالای واکسن های زنده بهره برده شود عده ای واکسینه نمودن اولیه با واکسنهای کشته و بوستر آنها ۴ هفته بعد با زنده تخفیف حدت یافته توصیه مینمایند. گوساله ها را میتوان از ماه ۸ بعد از زایمان واکسینه نمود و چند هفته مانده به جفتگیری یک بوستر به آنها تزریق کرد.
- واکسیناسیون با ویروس زنده تخفیف حدت یافته و غیر فعال سوش BVDV-1 جنین را در برابر هر دو سوش ایمن مینماید.

Table 1: BVD vaccines

	Bovela	Bovidec	Bovilis BVD
Contains	Live BVD vaccine virus type one and type two	Inactivated BVD virus type one and adjuvant	Inactivated BVD virus type one and adjuvant
Dose	2ml IM	4ml SC	2ml IM
Duration of immunity	12 months	12 months	Six months
Primary course	One dose at least three weeks pre-service	Two doses spaced three weeks apart completed at least one week pre-service	Two doses spaced four weeks apart completed at least four weeks pre-service
Booster	One shot every 12 months	One shot each year one week prior to service	One shot each year one month prior to service or for all year round herds boost every six months
Age of administration	Can be used from three months of age	Can be used from four months of age once maternal antibody has declined	Can be used from eight months of age
Use during pregnancy	Can be used as recommended by vet	Can be used	Can be used
Use with other vaccines	No information - decide on a case-by-case basis	No information - decide on a case-by-case basis	Can be used on the same day as Bovilis IBR marker live or Leptavoid H
Use in bulls	Not licensed	Not licensed	Not licensed
Vaccine virus spread to in-contact animals	No	No	No