

Mavidil (Bluetongue) Hastalığı

Erdal Polat¹

Ayfer Fındık Pakrooh²

Özet

Mavidil (Bluetongue) hastalığı, sokucu sinekler (*Culicoides spp.*) ile taşınan, hayvandan hayvana doğrudan temasla bulaşmayan ve özellikle geviş getiren hayvanları etkileyen viral bir enfeksiyondur. Hastalık etkeni Bluetongue virüsü (BTV), Orbivirus cinsinden, çift sarmallı RNA içeren segmentli bir virüstür ve dünya genelinde farklı bölgelerde 29'ya kadar serotipi tanımlanmıştır; ayrıca son yıllarda tespit edilen atipik serotiplerle toplam tür sayısının 36'ya ulaştığı bildirilmektedir. Hastalık çoğu hayvanda belirti vermeden seyretse de özellikle koyunlarda ve bazı yabancı ruminantlarda ağır klinik tablolar ve ölümler görülebilir. Klinik belirtiler arasında ateş, ağız ve burun mukozasında yangı ve yaralar, yüz ve dilde ödem (ileri vakalarda dilin morarması, “mavi dil”), aşırı salya, topallık ve solunum güçlüğü yer alır. BTV'nin epidemiyolojisi, vektör konakçıları olan *Culicoides* türlerinin coğrafi yayılımı ve iklim koşulları ile yakından ilişkilidir. Hastalık vektörün bulunduğu Afrika, Asya, Amerika, Avustralya ve Avrupa gibi bölgelerde görülür. Patogenez temelinde virüsün damar endotelinde hasar yapmasıyla gelişen yaygın ödem ve kanamalar vardır. Patoloji incelemesinde özellikle solunum yolları ve kalpte karakteristik lezyonlar görülür. Klinik bulgular en belirgin koyunlarda olup sığırlarda ve keçilerde çoğunlukla hafif seyrederek; ancak BTV-8 gibi bazı suşlar sığırlarda dahi ciddi hastalığa yol açmıştır. Bağışıklık cevabı serotip-spesifik nötralizan antikorlarla uzun süreli olsa da farklı serotiplere karşı çapraz koruma zayıftır. Virüsün mevsimsel olarak kışlama (vektörsüz dönemde hayatta kalma) mekanizmaları arasında latent enfeksiyonlar, transplasental geçiş ve enfekte vektör erginlerinin korunaklı ortamlarda kışı geçirmesi sayılmaktadır. Teşhis için moleküler yöntemler (RT-PCR) ve virüs izolasyonu ile serolojik testler (ELISA, VN, AGID) kullanılır. Bu derlemede mavidil hastalığının etiyolojisi, epidemiyolojisi, patogenezi, klinik ve patolojik bulguları, bağışıklığı, kışlama stratejileri, teşhisi ve kontrol önlemleri güncel bilimsel veriler ışığında ele alınmaktadır.

- 1 Arş. Gör., Siirt üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, erdal.polat@siirt.edu.tr, ORCID No: 0000-0003-3234-2083
- 2 Dr. Öğr. Üyesi, Siirt üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, dr.findik@gmail.com ORCID No: 0009-0000-5929-9594

1. GİRİŞ

Mavidil (Bluetongue, BT), başlıca koyunlar olmak üzere evcil ve yabani geviş getiren hayvanlarda görülen, vektör kaynaklı viral bir hemorajik hastalıktır (Maclachlan ve ark., 2011). Hastalığa adını veren “mavi dil” belirtisi, ağır vakalarda dilde siyanoz oluşmasından kaynaklanır ancak bu bulgu her zaman görülmez. Mavidil ilk kez 19. yüzyılda Güney Afrika’da Merinos koyunlarında tanımlanmış ve etkenin süzgeçten geçebilen bir ajan (virüs) olduğu 1906’da Theiler tarafından gösterilmiştir (Thabet ve Lajnef, 2024). Tarihsel olarak hastalık tropikal ve subtropikal bölgelerle sınırlı kalmıştır; ancak 2000’li yıllardan itibaren iklim değişikliği, vektör yayılımı ve uluslararası hayvan hareketleri nedeniyle coğrafi sınırlarını genişleterek Avrupa’nın kuzeyi gibi daha önce görülmediği bölgelere de ulaşmıştır (Alkhamis ve ark., 2020; Bellone ve ark., 2023; Barua ve ark., 2024) Özellikle 2006 yılında Kuzey Avrupa’da ortaya çıkan BTV-8 serotipi salgını, daha önce mavidil virüsüne maruz kalmamış sığır ve koyun popülasyonlarında yüksek morbiditeye ve ekonomik kayıplara yol açmıştır (Darpel ve ark., 2007). Bu gelişmeler, mavidil hastalığının Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (WOAH, eski adı OIE) listesinde zorunlu bildirim gereken bir hastalık olarak önemini pekiştirmiştir. Mavidil insanlara bulaşmaz (zoonoz değildir) ve doğrudan temasta yayılmaz; enfeksiyonun yayılımı yalnızca *Culicoides* cinsi kan emici vektörlerle olmaktadır (Gould ve Higgs, 2009). Bu nedenle mavidil ile mücadelede vektör kontrolü ve aşılama temel önlemlerdi. Bu derlemenin amacı, mavidil virüs hastalığını etiyolojiden teşhise kadar kapsamlı biçimde ele almaktır.

2. ETİYOLOJİ

Bluetongue virüsü (BTV), *Reovirales* takımında *Sedoreoviridae* familyası içinde *Orbivirus* cinsinde bir virüstür (Matthijnsens ve ark., 2022). BTV, zarfsız, ikozahedral simetrik bir virüstür ve genomu 10 segmentli, çift sarmallı RNA’dan (dsRNA) oluşur. Her bir virion, dış kapsid tabakasında VP2 ve VP5 proteinlerini, iç çekirdekte ise VP7 ve VP3 proteinlerini barındırır; bunlar virüsün grup-spesifik ve tip-spesifik antijenitesini belirler (Eaton ve ark., 1990; Saminathan ve ark., 2020; Maan ark., 2020; Sung ve Roy 2021; Rojas ve ark., 2021; El-Sebelgy ve ark., 2021; Thabet ve Lajnef, 2024; Gondard ve ark., 2024). BTV’nin farklı suşları, bu segmentlerden özellikle Segment-2 üzerindeki VP2 genindeki farklılıklara göre serotip olarak sınıflandırılır. Uzun yıllar 24 klasik serotipi tanımlı olan BTV’nin, 2000’li yıllardan sonra keşfedilen ‘atipik’ serotiplerle birlikte toplam serotip sayısı 36’ya ulaşmıştır. (Van Rijn ve ark., 2016; Yang ve ark., 2020; Thabet ve Lajnef, 2024). Bu atipik serotipler geleneksel serotiplerden farklı

olarak *Culicoides* vektörlerinde çoğalamama veya zayıf çoğalma neden olup doğrudan temas veya aerosol ile bulaşabilmeleri gibi sıra dışı özelliklere sahiptir (Chaignat ve ark., 2009; Bumbarov ve ark., 2019). Ancak bu atipik suşlar genellikle hafif seyirli enfeksiyonlar yapmakta ve şimdiye kadar klasik BTV serotipleri kadar büyük salgınlara yol açmamıştır.

BTV, antijenik değişkenlik potansiyeli yüksek bir virüstür. Reassortment ve nokta mutasyonlar sayesinde yeni serotip veya varyantlar ortaya çıkabilir (Clavijo ve ark., 2000). Farklı BTV serotipleri aynı konakçıda veya vektörde eş zamanlı enfeksiyon yaptığında genom segmentlerini takas ederek antijenik kayma oluşturabilir. Örneğin, Avrupa’da 2008 yılında BTV-1 ve BTV-8’in reassortment ile melez bir suş oluşturduğu rapor edilmiştir (Pozzo ve ark., 2009; Thabet ve Lajnef, 2024). Bu durum, saha suşları ile canlı aşı suşları arasında da gerçekleşebilir; nitekim attenüe BTV-6 ve BTV-11 aşı viruslarının Avrupa’da sirkülasyona girerek hastalık yaptığı gözlenmiştir (Zientara ve ark., 2010). Farklı coğrafi kökenlere göre BTV genotipleri de “topotip” olarak ayrılır; doğu (Avustralya, Asya) ve batı (Afrika, Amerika) topotipleri aynı serotip içinde genetik farklılık gösterebilir. Tüm bu genetik çeşitlilik, BTV’nin evrimsel uyum yeteneğini ve yeni ortamlarda ortaya çıkabilme potansiyelini artırmaktadır (Carpi ve ark., 2010).

3. EPİDEMİYOLOJİ

3.1. Coğrafi Dağılım

Mavidil hastalığı, vektörlerinin bulunabildiği tüm kıtalarda (Antarktika hariç) görülmektedir (Samyve ark., 2016). Küresel dağılımı, *Culicoides* cinsi sokucu sineklerin yayılış alanlarıyla örtüşür (Coetzee ve ark., 2012). Afrika kıtası, özellikle Sahra altı bölgeler, BTV’nin tarihsel olarak endemik olduğu alanlardır ve burada çoğunlukla yerel yaban hayatında enzootik olarak sirküle olur. Avrupa’da ise hastalık uzun yıllar yalnızca Akdeniz havzasıyla sınırlıyken, 2006 sonrası Kuzey ve Orta Avrupa’ya da yayılmıştır. Benzer şekilde, Asya’nın güneyi, Orta Doğu ve Amerikan kıtalarında BTV çeşitli serotiplerle yerleşiktir. Türkiye de dahil olmak üzere Akdeniz çevresindeki ülkelerde başlıca BTV-4 ve BTV-1 gibi serotipler dönemsel salgınlar yapmıştır. İklim ve mevsimsellik, mavidil epidemiyolojisinde kritik rol oynar: Vektörlerin üreme ve kan emme faaliyetleri sıcak ve yağışlı mevsimde zirve yapar, soğuk aylarda ise aktivite durur (Karaoğlu ve ark., 2012; Belbis ve ark., 2017). Salgınlar (epizootiler) genellikle ilkbahar sonu ve yaz aylarında başlayıp sonbahar başına dek sürer; ilk donlar ile vektör popülasyonu azalır ve bulaşma geçici olarak kesilir (Carpenter ve ark., 2024). Tropikal bölgelerde ise yıl boyu vektör aktivitesi olduğundan BTV sürekli döngüde

kalabilir (Carpenter ve ark., 2024). Rüzgârla taşınan enfekte *Culicoides*ler, virüsün kısa sürede yüzlerce kilometre ötede yeni bölgelere taşınmasına neden olabilir. Ayrıca enfekte hayvanların ticareti de virüsü yeni coğrafyalara taşıyan bir etkidir.

3.2. Konakçı Spektrumu

Mavidil başta koyun olmak üzere, keçi, sığır, manda, deve ve çeşitli yabani ruminant türlerini (geyik, antilop, ceylan vb.) etkiler (Muntzer, 2017; Bréard ve ark., 2018; Valéria , 2019; Cappai ve ark., 2019; Medrouh ve ark., 2024). Koyunlar, özellikle Avrupa ırkları, hastalığa en duyarlı türdür; morbidite %100'e, mortalite ise %30'lara ulaşabilir, bazı şiddetli salgınlarda ölüm oranı %70'e yaklaştığı da kaydedilmiştir (Filho ve ark., 2019). Sığırlar genellikle enfekte olduğunda klinik belirti göstermeden atlatır ve virüse uzun süreli taşıyıcı (rezervuar) olarak hizmet eder (Van Den Brom ve ark., 2024). Sığırlarda BTV'ye bağlı belirgin hastalık tablosu nadir olmakla birlikte, BTV-8'in 2006 Avrupa salgınında sığırlarda da ciddi klinik bulgular görülmüştür (Pozzo ve ark., 2009; Sailleau ve ark., 2017). Keçiler ve develer çoğunlukla subklinik enfeksiyon geçirirler. Yabani gevişgetirenler arasında geyik ve ceylan türleri bazı BTV serotiplerine karşı çok hassastır ve Amerika'da beyaz kuyruklu geyiklerde BTV nedeniyle %90'a varan ölümler bildirilmiştir (Efrain, 2019). Afrika antilopları ise virüsle tarihsel uyum sonucu genelde hastalanmadan enfeksiyonu taşır. Etçil hayvanlar BTV'den etkilenmez, ancak gebe köpeklerin enfekte plasenta yemesi sonucu yavrularında anomali vakaları nadiren rapor edilmiştir (Hanekom ve ark., 2024).

3.3. Bulaşma ve Vektörler

BTV'nin doğadaki dolaşımı, *Culicoides* cinsi sokucu vektörler yoluyla gerçekleşir. Bu çok küçük (1-3 mm) kan emici sineklerin dişileri, enfekte bir hayvandan kan emerken virüsü alır ve midelerinde çoğalan virüsü sonraki kan emmelerinde sağlıklı hayvanlara aktarır (Dik ve ark., 2006). Doğrudan hayvandan hayvana bulaşma olağan koşullarda olmaz; aynı sürüdeki hayvanlar arasında temas, solunum, süt veya çiftleşme yoluyla yayılım ihmal edilebilir düzeydedir (Burgin ve ark., 2013). Ancak transplasental geçiş mümkündür: Özellikle BTV-8 enfeksiyonunda gebe hayvanların fetuslarına virüsü aktardığı ve ölü doğumlar ile beyin anomalilerine neden olduğu gösterilmiştir (Thabet ve Lajnef, 2024). Diğer taraftan, BTV-25, 26 gibi atipik suşların direkt temasla veya aerosol ile bulaşabileceği deneysel olarak saptanmıştır (Belbis ve ark., 2017). Virus, enfekte boğaların menisinde de bulunabilmektedir; suni tohumlama ile venereal bulaş nadir de olsa rapor edilmiştir (Bowen ve ark., 1983).

3.4. Başlıca Vektör Türleri ve Bölgeler

Dünyada 1.300'den fazla *Culicoides* türü tanımlanmışsa da bunların yalnızca yaklaşık 30 kadarı BTV'yi bulaştırabilen kompetan vektörler olarak kabul edilir (Calvete ve ark., 2008; Maclachlan ve ark., 2013). Önemli vektör türler ve coğrafi dağılımları Tablo 1'de özetlenmiştir (Borkent ve Dominiak, 2020).

Tablo 1: Önemli vektör türler ve coğrafi dağılımları

Bölge	Culicoides Türleri	Notlar
Afrika ve Orta Doğu	<i>C. imicola</i> , <i>C. bolitinos</i> , <i>C. milnei</i>	En yaygın Afrika vektörü <i>C. imicola</i> ; Sahra-altı bölgede başlıca sorumlu türdür. <i>C. bolitinos</i> gibi türler de Güney Afrika'da etkindir.
Avrupa (Akdeniz)	<i>C. imicola</i> , <i>C. obsoletus</i> kompleksi, <i>C. pulicaris</i> kompleksi	Güney Avrupa'da Afro-Asyatik kökenli <i>C. imicola</i> hakimdir. Kuzey ve Orta Avrupa'da <i>C. obsoletus</i> / <i>C. scoticus</i> ve <i>C. pulicaris</i> grubu lokal vektörler önemli rol oynar. 2006 salgınında <i>C. obsoletus</i> grubu BTV-8'i yaymıştır.
Asya (Güney ve Okyanusya)	<i>C. imicola</i> , <i>C. brevitarsis</i> , <i>C. wadai</i>	Orta ve Güney Asya'da <i>C. imicola</i> etkindir. Avustralya'da <i>C. brevitarsis</i> ve <i>C. wadai</i> BTV'nin başlıca vektörleridir.
Kuzey Amerika	<i>C. sonorensis</i> , <i>C. insignis</i>	ABD'nin çoğu bölgesinde BTV'nin başlıca vektörü <i>C. sonorensis</i> 'tir. <i>C. insignis</i> Florida ve Karayiplerde BTV ve EHDV taşıyıcısıdır.
Orta/Güney Amerika	<i>C. insignis</i> , <i>C. pusillus</i> ve diğerleri	Latin Amerika'da çeşitli <i>Culicoides</i> türleri (örn. <i>C. insignis</i>) lokal olarak bulaşmada rol oynar ancak veri sınırlıdır.

Culicoides vektörleri genellikle alacakaranlıkta (gün batımı ve şafak) aktiftir ve nemli, rüzgârsız ortamlarda yoğun bulunurlar (Tabachnick, 2004; Groschupp ve ark., 2023). Ahır ve ağılların içine de girebildiklerinden, sadece hayvanları kapalı tutmak tam koruma sağlamaz (Meiswinkel ve ark., 2008). BTV, kanda yüksek düzeyde ve uzun süre viremi yaptığından (özellikle sığırlarda 9 hafta) bir enfekte hayvan birçok vektörü enfekte edebilir. Sığırlarda uzun süreli viremi, klinik belirti göstermeseler bile, salgınların sürmesi için kritik kabul edilir; bu nedenle sığırlar “sessiz rezervuar” rolüyle bölgesel virüs devamlılığını sağlarlar (Hourrigan ve Klingsporn, 1975; Liendo ve Castro 1981; Ferrara ve ark., 2023; Van Den Brom ve ark., 2024). Endemik bölgelerde koyun dışındaki türlerde hastalık genelde fark edilmeyecek kadar hafif seyrettiği halde, daha önce BTV ile karşılaşmamış popülasyonlarda yeni bir serotip ortaya çıktığında yüksek morbidite ve mortaliteyle seyredebilen

ciddi salgınlar görülebilir (Mintiens ve ark., 2008; Elbers ve ark., 2008; Liu ve ark., 2021).

4. PATOGENEZ

BTV enfeksiyonunun patogenezi, virüsün konağın damar endoteli ve immün hücrelerini hedef alarak yaygın vasküler hasara yol açmasıyla şekillenir (MacLachlan ve ark., 2013). Enfekte vektör sineğin ısırmasıyla virüs deri altına bırakılır ve drene olan lenf düğümlerinde ilk replikasyonunu gerçekleştirir. Burada başlıca dendritik hücreler, makrofajlar ve lenfositlerde çoğalan virüs, kısa sürede primer viremi ile kana karışır. Virüsün endotel hücrelerine tropizmi sonucunda, özellikle ağız, burun, sindirim sistemi ve ekstremitelerdeki küçük damarlar zarar görür; damar geçirgenliğinin artması ve damar duvarında iltihaplanma neticesinde plazma sızıntısı ve kanamalar meydana gelir (Forzan ve ark., 2007; Schwartz-Cornil ve ark., 2008). Bu patolojik süreç, klinikte görülen ödem, kızarıklık, peteşi ve ekimozlarla kendini gösterir. Yaygın vaskülit tablosu nedeniyle organ ve dokular oksijenlenemez, en uç noktalarda siyanoz gelişir. Patogenezin önemli bir yönü de BTV'nin bağışıklık sistemiyle etkileşimidir; virüs, konak savunmasını zayıflatmak için NS1, NS2, NS4 gibi non-structure(yapısal olmayan) proteinleri aracılığıyla hücresel süreçleri manipüle edebilir (örn. interferon yanıtını baskılaması) (Thabet ve Lajnef, 2024).

4.1. Persistans ve Kışlama Mekanizmaları

BTV'nin konakçı vücudunda kalıcı enfeksiyon oluşturmaları klasik serotiplerde nadir olmakla birlikte, bazı mekanizmalar virüsün uzun süreli varlığını mümkün kılar. Özellikle sığırlarda 2 aya kadar canlı virüs, 4 aya kadar viral RNA kanda saptanabilmektedir (Aguilar-Vega ve ark., 2020; Thabet ve Lajne 2024). Bu durum, enfeksiyonun vektör mevsimi ötesine sarkmasına katkı sağlar. Öte yandan 2006-2007 Kuzey Avrupa BTV-8 deneyimi, virüsün sert kış koşullarında da sonraki yıla aktarılabilirdiğini gösterdi. “Kışlama” olarak adlandırılan bu olgu için birkaç olası mekanizma ileri sürülmüştür.

4.2. Kışlama

Mavidil virüsünün vektörlerin aktif olmadığı kış dönemlerinde hayatta kalma stratejileri, hastalığın epidemiolojisi açısından kritik ve aynı zamanda tam olarak açıklığa kavuşmamış bir konudur. Ilıman iklimli bölgelerde *Culicoides* sinekleri sonbahar sonunda ortadan kaybolur ve ilkbahara kadar ortamda bulunmazlar; bu durumda virüsün sonraki baharda tekrar ortaya çıkması için bir “köprü” mekanizması gereklidir. Yukarıda Patogenez

bölümünde tartışılan bazı mekanizmalar (persistan enfeksiyon, transplasental bulaş, vb.) bu açıdan önem kazanır. Tablo 2 de bu mekanizmalar özetlenmiştir (Takamatsu ve ark., 2003).

Tablo 2: Önemli bulaşma mekanizmaları.

Başlık / Mekanizma	Açıklama
Enfekte ergin vektörlerin kışı geçirmesi	Bazı ergin <i>Culicoides</i> dişileri barınaklarda veya uygun mikroiklimlerde kışı atlatabilir. Mavidil virüsünün kış döneminde devamlılığında en olası nedenin bu enfekte sinekler olduğu bildirilmiştir. İlkbaharda kan emerek yeniden bulaştırabilirler.
Persistan enfeksiyon (gizli enfeksiyon)	BTV, koyunlarda gama-delta T lenfositlerini in vitro kalıcı olarak enfekte edebilir (Takamatsu ve ark., 2003). Bu hücreler virüsü uzun süre barındırıp bağışıklık sisteminden saklayabilir. Aktivasyon (ör. yara, vektör ısırığı) sonrası virüs tekrar çoğalabilir. Atipik serotiplerde uzun taşıyıcılık görülmüştür.
Transplasental ve neonatal taşıyıcılık	Gebelikte enfeksiyonla yavruya virüs geçebilir. Erken gebelikte beyin anomalileri (hidranensefali) görülebilir. BTV pozitif yavrular kısa süre viremi taşıyabilir. Transplasental geçiş salgınlarda ikincil önemdedir.
Atipik direkt bulaşma yolları	Bazı atipik BTV'ler (örn. BTV-26, BTV-27) vektörsüz sınırlı bulaşma gösterebilir. Kışın kapalı ahırlarda yakın temasla ağız salgıları veya aerosol ile bulaşma mümkün olabilir. Vektör aracılı yayılıma kıyasla çok nadirdir.

5. KLİNİK BULGULAR

Mavidil hastalığının klinik seyri, hayvan türüne, virüs serotipine ve virülansına bağlı olarak hafif ateşli hastalıktan perakut ölüme kadar geniş bir yelpazede değişir. En belirgin klinik belirtiler koyunlarda gözlenmiştir. Diğer evcil türler genellikle ya hiç belirti vermez ya da hafif seyreder. Temel bulgular türlere göre Tablo 3 te gösterilmiştir (Caporale ve ark., 2014; Herder ve ark., 2024).

Tablo 3: Hayvan türlerine göre klinik belirtiler.

Tür	Duyarlılık / Genel Özellik	Klinik Bulgular	Hastalık Seyri / Sonuç
Koyun	En duyarlı evcil tür; kuluçka süresi 4-7 gün	Yüksek ateş (40-42°C), iştahsızlık, depresyon, salya ve burun akıntısı, yüz-dudak ödemi, ağız lezyonları, dil şişmesi/mavi dil, ülserler, konjunktivitis, solunum güçlüğü, öksürük, tortikollis, ayak ve tırnak lezyonları, topallık, kambur duruş, memede kabuklanma, nadiren kanlı ishal/hematüri	Perakut (7-48 saatte ölüm), akut (1-2 haftada iyileşme), kronik (uzamış topallık, zayıflama, yapağı dökülmesi, geçici infertilite, yavru anomalileri)
Sığır	Genelde subklinik; naif popülasyon veya yüksek virulensli suşlarda klinik hastalık	Ateş, iştahsızlık, süt veriminde azalma, hafif ağız yaraları, dudak/dil/çene ödemi, burun akıntısı, göz yaşarması, nadiren dil lezyonları, deri nekrotik plakları (pseudo-LSD benzeri), topallık, tırnak lezyonları, memede ödem, genç buzağılarda yüksek ateş ve depresyon.	Düşük mortalite (%0 civarı), 1-2 haftada iyileşme, diş eti nekrozu ve diş dökülmesi görülebilir
Keçi	Genelde belirtisiz; atipik serotiplerde dahi klinik bulgu nadir	Nadir vakalarda hafif ateş, iştahsızlık, ağız lezyonları, süt veriminde azalma, salya akıntısı, arka bacak topallığı	Çoğunlukla asemptomatik, antikor gelişimi; rezervuar rolü
Deve / Alpaka / Lama	Genelde subklinik; bazı raporlarda hafif klinik bulgular	Nadir olarak yüksek ateş, ağız lezyonları	Genellikle asemptomatik; bazı serotiplerde (BTV-25) klinik yok
Yaban Hayatı (Geyik, Antilop vb.)	Türlere göre değişken duyarlılık	Bazı türlerde (Avrupa alageyiği, mouflon) ağır tablo ve ölüm; beyaz kuyruklu geyik, pronghorn antilobu toplu ölümler; Afrika yaban hayvanları genelde asemptomatik	Epidemiyolojik olarak evcil popülasyonlarla bağlantılı; taşıyıcı rolü
Etçiller	BTV hastalık yapmaz; çok nadir özel durumlar	Kontamine aşı veya enfekte fetus yeme sonrası hastalık (nadiren fatal)	2008'de bir köpekte BTV-8 sonrası ciddi hastalık (Oura & El Harrak, 2011)

6. PROGNOZ

Koyunlarda ciddi vakalarda ölüm oranı %30'lar civarında seyretse de daha hafif suşlarla enfeksiyon veya kısmen bağışık popülasyonlarda ölüm %2-5 düzeyinde kalabilir (Jahanroshan ve ark., 2023). Koyunlar için ortalama ölüm oranı %2-30 arası verilmiştir fakat duyarlı ırklarda kötü koşullarda %70'e varabilir (Kirkland ve ark., 2023). Sığırlarda ölüm nadirdir ($\% < 1$) (Gasparini ve ark., 2021; Zhigailov ve ark., 2022). Yaban geyik popülasyonlarında ise virüs yeni girdiyse yüksek kayıplar görülebilir. İyileşen koyunlarda kondüsyon kaybı birkaç hafta sürebilir, yapağı kaybı ekonomik değeri etkiler (Efrain, 2019). Genç hayvanlar ve zayıf bireyler hastalığa karşı daha hassastır. Bu nedenle, sürü bazında BTV salgını verim kayıpları ve üreme performansında düşüş şeklinde indirekt etkiler de oluşturur.

7. İMMÜNİTE

BTV enfeksiyonuna karşı gelişen bağışıklık yanıtı, humoral (antikor aracılı) ve hücrel immünitenin kombinasyonu ile şekillenir. Nötralize edici antikorlar, özellikle virüsün dış kapsid proteini VP2'ye yönelik olarak enfeksiyonu takiben 1-2 hafta içinde üretilmeye başlar. Bu antikorlar enfeksiyonu kontrol altına almada kritik olup hayvanın iyileşmesini sağlar. Oluşan bağışıklık tip-spesifiktir. Bir serotipe karşı gelişen antikorlar, aynı serotipte uzun süreli (muhtemelen ömür boyu) bağışıklık bırakırken, diğer serotiplere karşı genellikle koruma sağlamaz (Xie ve ark., 2018). Örneğin BTV-4 geçiren bir koyun, tekrar BTV-4'e dirençli olur fakat BTV-1 veya BTV-8'e karşı duyarlı kalır. Az da olsa bazı yakın serotipler arasında kısmi çapraz koruma rapor edilmiştir (Bissett ve Roy, 2024). Kolostral antikorlar, doğan kuzulara/buzağılara birkaç ay süreyle pasif bağışıklık kazandırır; yaklaşık 2-3 ay anneden gelen maternal antikorlar yavruyu korur ancak bu süreden sonra yavru duyarlı hale gelir (anne antikorları bu sürede düşerken aktif aşılardan da bu dönemde yapılması planlanır). Maternal antikorların varlığında yapılacak aşılamalarda bu antikorların nötralizasyon testiyle takip edilmesi önerilir, zira yüksek maternal antikor varlığı aşı virüsünü etkisiz hale getirip etkin bağışıklık oluşmasını engelleyebilir (Fukusho ve ark., 1987; Bhattacharya ve ark., 2007).

7.1. Hücrel Bağışıklık

Hücrel bağışıklık da BTV'ye karşı önemli rol oynar. CD8+ sitotoksik T lenfositleri, BTV ile enfekte hücreleri öldürerek virüsün yayılımını sınırlar. Ayrıca, geviş getiren hayvanlarda bol bulunan gama-delta T hücreleri, BTV enfeksiyonunda hem kalıcı enfeksiyon deposu olma potansiyeli nedeniyle hem de enfeksiyonun kontrolünde interferon- γ üretimiyle önemli görülmektedir.

Deneyisel çalışmalarda, BTV'ye karşı interferon tipi I salgısının erken evrelerde virüs replikasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. NK (Doğal öldürücü) hücreler de enfekte hücreleri tanıyıp yok eder (Utrilla-Wheat ve ark., 2020).

8. TEŞHİS

Mavidil hastalığının teşhisi, klinik şüphe ile başlayan ve laboratuvar yöntemleriyle doğrulanan bir süreçtir. Klinik olarak, özellikle endemik bölgelerde yaz-sonbahar döneminde koyunlarda ateş, ağız lezyonları, topallık ve yüz ödemi görülmesi mavidil hastalığından şüphelendirmelidir (Piramanayagam ve ark., 2000). Ancak kesin tanı için etkenin veya bağışıklık yanıtının laboratuvarında gösterilmesi şarttır. Teşhis yaklaşımları aşağıda kategorize edilmiştir:

8.1. Laboratuvar Tanı Yöntemleri

Mavidil hastalığının tanısı, klinik bulgulara ek olarak laboratuvar testlerine dayanır. Çünkü enfeksiyon çoğu zaman subklinik seyreder ve benzer semptomlara sahip diğer hastalıklarla karışabilir. Doğru ve hızlı tanı, hastalığın kontrolü ve hayvan ticareti açısından kritik öneme sahiptir. Tablo 4 te serolojik ve moleküler tanı yöntemleri özetlenmiştir (Afshar,1994; Rao ve ark., 2017; Saminathan ve ark., 2020).

Tablo 4: Serolojik ve moleküler tanı yöntemleri.

Kategori	Yöntem / Teknikler	Notlar / Avantaj & Dezavantajlar
Viral antijen veya genomun gösterilmesi	RT-PCR, RT-qPCR (pan-BTV ve serotip-spesifik), Antijen ELISA (VP7), Viral izolasyon (Vero, BHK, KC hücreleri, embriyolu tavuk yumurtası), AGID doğrulama, PCR/sekanslama (Segment-2 VP2 geni)	Yüksek duyarlılık (PCR), antijen ELISA daha az duyarlı, izolasyon 7-10 gün sürebilir, atipik BTV izolasyonu zor, serotip tayininde VP2 geni altın standart
Serolojik testler (Antikor tespiti)	cELISA (grup-spesifik antikor), Monoklonal antikor bazlı rekabetçi ELISA (BTV/ EHDV ayrımı), AGID, Virüs nötralizasyon testi (VN), Hızlı immunokromatografik kitler	cELISA yüksek duyarlılık/ özgüllük, AGID düşük duyarlılık ve EHDV ayrımı yapmaz, VN altın standart (serotip tayini) ancak zahmetli/pahalı, hızlı testler arazi taramalarında kullanılabilir

8.2. Örneklem ve Zamanlama

Mavidil hastalığından şüphelenmesi durumunda, hastalık belirtilerinin başladığı ilk hafta kan örnekleri (EDTA'lı tam kan) alınması idealdir; çünkü viremi en yüksektir ve PCR/izolasyon şansı yüksektir. Ateş düşüp iyileşmeye döndükten sonra viremi azalır, 14-21 gün sonra genelde virüs kanda bulunmaz (bazı sığırlarda daha uzun sürebilir). Ölü hayvanlardan dalak, lenf bezleri, akciğer, kalp, karaciğer örnekleri virolojik inceleme için alınabilir. Dalak, virüs tespiti için en uygun organdır. Fetüslerde ise beyin ve dalak gibi organlar önemlidir. Serolojik testler için, şüpheli temas veya aşılama sonrası 14 günden itibaren serumda antikor aranabilir; 28. günde antikor titresi zirve yapar. Bu nedenle, sürü bazında son 1 ay içinde ateşli hastalık geçiren hayvanlarda serum ELISA taraması mavidil hastalığına maruziyetini ortaya koyabilir. Çift serum örneği (akut ve konvelesan dönemde, 21 gün arayla) alıp antikor titre artışını göstermek de tanıda faydalıdır (Ambagala ve ark., 2017; Holwerda ve ark., 2024).

8.3. Ayırıcı Tanı

Mavidil, özellikle koyunlarda, benzer klinik belirtilere yol açabilen diğer hastalıklarla karıştırılmamalıdır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken başlıca hastalıklar Tablo 5'te gösterilmiştir (Bates, 2007; Bexiga ve ark., 2008; Williamson ve ark., 2008).

Tablo 5: Mavidil ile karışabilen hastalıklar.

Hastalık	Belirtiler	Mavidil ile Farklar / Ayırıcı Özellikler
Şap Hastalığı	Ağızda vezikül ve yaralar, topallık, çok bulaşıcı, doğrudan temasla yayılır, sığırlarda ağır lezyonlar	Mavidilde ağız lezyonları hemorajik/crozyon tarzında, sığırlarda hafif; RT-PCR ile ayrılır
EHD (Epizootic Hemorrhagic Disease)	BTV ile yakın akraba orbivirus, geyiklerde ve sığırlarda benzer klinik tablo	Klinik olarak ayırt edilemez; cELISA BTV/EHD ayrımı veya RT-PCR ile kesin tanı
PPR (Küçük Ruminant Vebası)	Koyun-keçide ağız yaraları, göz-burun akıntısı, nekrotik ağız lezyonları, kötü kokulu ishal, zatürre	Mavidilde ishal nadir, dilde siyanoz olmaz; PCR ile ayrılır
Enterotoksemi (Clostridial enfeksiyonlar)	Ani ölümler, hemorajik bağırsak lezyonları	Genelde ateşsiz, çok perakut; mavidilden farklı
Zehirlenmeler / Fotodermatitis	Yüzde ödem, toksik etkenlere bağlı durumlar	Sistemik enfeksiyon bulgusu (ateş vb.) olmadığından ayrılır
LSD (Lumpy Skin Disease)	Sığırlarda deri nodülleri, yüksek ateş, yaygın nodüller	BTV'de hafif pseudolumpy skin benzeri nodüller olabilir ancak yaygın değil; LSD'den klinik olarak ayrılır

8.9.Bağışıklık Suresi

Dođal enfeksiyonu atlatan hayvanlarda serotip-spesifik bağışıklık genellikle yıllarca devam eder. Bazı çalışmalarda koyunların en az 3-4 yıl koruyucu titrede antikor taşıdığı belirlenmiştir. Bu kalıcı bağışıklık, aynı serotiple yeniden enfeksiyonu engeller. Ancak antikor düzeyleri zamanla dűřebilir; yine de hafıza bağışıklığı sayesinde tekrar aynı virűsle karşılaşınca hastalık gelişmez veya çok hafif seyrederek (Zhugunissov ve ark., 2018).

8.10.Aşılar ve Yapay Bağışıklık

Mavıdil hastalıđına karřı mevcut ařılar bađıřıklık sađlamada önemli araçlardır. Canlı attenűc (zayıflatılmıř) ařılar, tek dozla uzun süreli (yıllarca) koruma sađlayabilmektedir ancak dezavantajları vardır: Ařı virűsű kanla vektörlere bulařabilir, imműn yetmezlik durumu olan hayvanlarda hastalıđa yol açabilir ve gebelerde fűtal enfeksiyon yapabilir (Bamouh ve ark., 2021). Bu nedenle birçok bűlgede inaktif (űldürűlműř) ařılar tercih edilmektedir. İnaktif ařılar, genellikle 2 doz uygulamayı takiben 1 yıl kadar süren koruma sađlar ve güvenli'dir ancak bunlarda da korunacak serotiplerin hepsini içermek önem tařır. Ařılamayla oluřan imműnite de serotip-spesifiktir; bu nedenle bűlgede hangi serotipler varsa ona yűnelik ařı kullanılmalıdır (Eschbaumer ve ark., 2009). Yeni nesil ařı çalıřmalarında, BTV'nin tüm serotiplerinde ortak olan NS1 gibi kor proteinlerini hedefleyen evrensel ařı adayları arařtırılmaktadır (Thabet ve Lajnef, 2024). Bűylece apraz koruma sađlanması amaçlanmaktadır. Henűz ticari olarak bűyle bir ařı bulunmasa da deneysel sonuçlar umut vericidir (Jimenez-Cabello ve ark., 2020).

BTV enfeksiyonuna karşı kazanılan doğal bağışıklık uzun öműrlű ve güçlü'dür ama yalnız enfeksiyonun serotipine özğű'dür. Bu durum, mavıdil hastalığın kontrolűnde çok sayıda serotip için ayrı ayrı aşıların geliştirilmesini zorunlu kılar. Enfeksiyonu geçiren hayvanların aynı serotiple yeniden enfekte olmayışı, saha gözlemleriyle de doğrulanmıştır; örneğin Güney Afrika'da bir bűlgedeki sürű BTV-4 salgınını atlattıktan sonra yıllarca BTV-4 yeniden klinik hastalık yapmamıştır. Fakat BTV'nin global çeşitliliği, her yıl yeni salgınlarda farklı serotiplerin ortaya çıkmasına neden olmakta; bu da sürű bağışıklığının her yeni serotiple kırıldığı anlamına gelmektedir (Steyn ve ark., 2016).

BTV'nin kışlama mekanizması muhtemelen çok faktörlű'dür ve her bűlgede farklılık gösterebilir. ılıman kış şartları virűsűn atlatmasını kolaylaştırırken, çok sert kışlar viral varlığı ciddi ölçűde azaltır. Ancak günümüzde ılıman kuşakta artan sıcaklıklar ve vektörlerin kuzeye doğru yayılması ile mavıdil hastalığının kışlaması daha sık gözlenen bir olgu haline gelmiştir. Bu nedenle, vektör mevsimi dışında da sürűlerin izlemi (sentinel hayvan takibi, PCR taramaları) önerilir (Foxi ve ark., 2016). Kışlamanın

anlaşılması, hastalığın eradikasyonu açısından da önem taşır; zira kışı atlatan virüs odakları, kapsamlı aşılama kampanyalarına rağmen enfeksiyonun tekrar baş göstermesine yol açabilir. Aşılama yapılsa dahi BTV'nin tamamen eradike edilemeyebileceğini, kışlama mekanizmaları nedeniyle yeniden ortaya çıkabileceğini vurgulamıştır (Kundlacz ve ark., 2019). Bu bağlamda, mavidil kontrol stratejileri kışlama olgusunu da dikkate almalıdır.

9. SONUÇ

Mavidil (Bluetongue) virüs hastalığı, çok sayıda serotipi ve vektör aracılığıyla yayılması nedeniyle küresel hayvancılık için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Elde edilen veriler, BTV'nin tamamen ortadan kaldırılmasının zorluğunu ortaya koymaktadır. Bu zorluk, virüsün kışlama yeteneği, rezervuar konakçıların varlığı ve vektör popülasyonlarının geniş coğrafi yayılımı gibi etkenlerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, hastalığa karşı mücadele stratejileri, tam eradikasyondan ziyade, hastalığın ekonomik etkilerini ve yayılımını kontrol altına almaya odaklanmaktadır.

Mücadele stratejilerinin başında, mevcut epidemiyolojik duruma uygun aşılamanın etkin bir şekilde uygulanması gelmektedir. Özellikle endemik bölgelerde canlı attenüe aşılar ve salgın durumlarında inaktive aşılar önemli başarılar sağlamıştır. Ancak, virüsün sürekli evrim geçirmesi ve yeni serotiplerin ortaya çıkması, DIVA (Aşılı/Enfekte Ayrımı) yeteneğine sahip yenilikçi aşı teknolojilerinin (viral vektör aşıları, mRNA aşıları) geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Aşılamaya ek olarak, vektör kontrolü ve hayvan hareketlerinin kısıtlanması gibi tamamlayıcı önlemler, salgın yönetimi için kritik öneme sahiptir.

Uluslararası iş birliği ve sürveyans, hastalığın küresel yayılımını yönetmek için temel bir unsurdur. Vaka bildirimleri, bölgesel erken uyarı sistemleri ve entomolojik/serolojik izleme ağları, salgınların erken tespiti ve hızlı müdahalesi için hayati bir rol oynamaktadır. İklim değişikliğinin vektör coğrafyasını genişletmesi riski göz önüne alındığında, gelecekteki yayılım senaryolarını öngörmek amacıyla yapılan modelleme çalışmaları büyük önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, mavidil hastalığının yönetimi, çok disiplinli bir yaklaşım gerektirmektedir. Sürveyans, etkili aşılama programları ve uluslararası iş birliğinin güçlendirilmesi, hastalığın etkilerinin en aza indirilmesi için elzemdir. Tek Sağlık (One Health) konsepti çerçevesinde, hayvancılık, ekosistem ve iklim arasındaki dinamik ilişkinin anlaşılması, gelecekteki salgın risklerine karşı proaktif önlemler alınmasına olanak tanıyacaktır. Mavidil, muhtemelen daima mevcut bir risk olarak kalmaya devam edecek olsa da güncel bilimsel bilgi ve saha uygulamalarının entegrasyonu ile yönetilebilir bir tehdit haline getirilebilir.

10. Kaynakça

- Afshar, A. (1994). Bluetongue: laboratory diagnosis. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 17(3-4), 221-242.
- Aguilar-Vega, C., Fernández-Carrión, E., Lucientes, J., & Sánchez-Vizcaíno, J. M. (2020). A model for the assessment of bluetongue virus serotype 1 persistence in Spain. *PLoS One*, 15(4), e0232534.
- Alkhamis, M. A., Aguilar-Vega, C., Fountain-Jones, N. M., Lin, K., Perez, A. M., & Sánchez-Vizcaíno, J. M. (2020). Global emergence and evolutionary dynamics of bluetongue virus. *Scientific Reports*, 10(1), 21677.
- Ambagala, A., Pahari, S., Fisher, M., Lee, P. Y., Pasick, J., Ostlund, E. N., ... & Lung, O. (2017). A rapid field-deployable reverse transcription-insulated isothermal polymerase chain reaction assay for sensitive and specific detection of bluetongue virus. *Transboundary and Emerging Diseases*, 64(2), 476-486.
- Bamouh, Z., Es-Sadeqy, Y., Safini, N., Douieb, L., Tadlaoui, K. O., Martínez, R. V., ... & Elharrak, M. (2021). Safety and efficacy of a Bluetongue inactivated vaccine (serotypes 1 and 4) in sheep. *Veterinary Microbiology*, 261, 109212.
- Barua, S., Rana, E. A., Prodhan, M. A., Akter, S. H., Gogoi-Tiwari, J., Sarker, S., ... & Uddin, J. M. (2024). The global burden of emerging and re-emerging orbiviruses in livestock: An emphasis on Bluetongue virus and epizootic hemorrhagic disease virus. *Viruses*, 17(1), 20.
- Bates, P. (2007). Sheep nasal bot fly and differential diagnosis of bluetongue. *The Veterinary Record*, 160(19), 671.
- Bellone, R., Lechat, P., Mousson, L., Gilbert, V., Piorkowski, G., Bohers, C., ... & Failloux, A. B. (2023). Climate change and vector-borne diseases: a multi-omics approach of temperature-induced changes in the mosquito. *Journal of Travel Medicine*, 30(4), taad062.
- Bexiga, R., Guyot, H., Saegerman, C., Mauroy, A., Rollin, F., Thiry, E., ... & Ellis, K. (2007). Clinical differentiation of malignant catarrhal fever, mucosal disease and bluetongue. *The Veterinary Record*, 161(25), 858.
- Gray, L., Churchill, M. J., Sterjovski, J., Witlox, K., Learmont, J. C., Sullivan, J. S., ... & Gorry, P. R. (2007). Phenotype and envelope gene diversity of nef-deleted HIV-1 isolated from long-term survivors infected from a single source. *Virology journal*, 4(1), 75.
- Bibard, A., Martinetti, D., Giraud, A., Picado, A., Chalvet-Monfray, K., & Porphyre, T. (2025). Quantitative risk assessment for the introduction of bluetongue virus into mainland Europe by long-distance wind dispersal of *Culicoides* spp.: A case study from Sardinia. *Risk Analysis*, 45(1), 108-127.

- Bissett, S. L., & Roy, P. (2024). Impact of VP2 structure on antigenicity: Comparison of BTV1 and the highly virulent BTV8 serotype. *Journal of virology*, 98(10), e00953-24.
- Borkent, A. R. T., & Dominiak, P. (2020). Catalog of the biting midges of the world (Diptera: Ceratopogonidae). *Zootaxa*, 4787(1), 1-377.
- Bowen, R. A., Howard, T. H., Entwistle, K. W., & Pickett, B. W. (1983). Seminal shedding of bluetongue virus in experimentally infected mature bulls. *American journal of veterinary research*, 44(12), 2268-2270.
- Bréard, E., Schulz, C., Sailleau, C., Bernelin-Cottet, C., Viarouge, C., Vitour, D., ... & Beer, M. (2018). Bluetongue virus serotype 27: Experimental infection of goats, sheep and cattle with three BTV-27 variants reveal atypical characteristics and likely direct contact transmission BTV-27 between goats. *Transboundary and emerging diseases*, 65(2), e251-e263.
- Bumbarov, V., Golender, N., Jenckel, M., Wernike, K., Beer, M., Khinich, E., ... & Erster, O. (2020). Characterization of bluetongue virus serotype 28. *Transboundary and emerging diseases*, 67(1), 171-182.
- Calvete, C., Estrada, R., Miranda, M. A., Borrás, D., Calvo, J. H., & Lucientes, J. (2009). Ecological correlates of bluetongue virus in Spain: predicted spatial occurrence and its relationship with the observed abundance of the potential Culicoides spp. vector. *The Veterinary Journal*, 182(2), 235-243.
- Caporale, M., Di Gialleonardo, L., Janowicz, A., Wilkie, G., Shaw, A., Savini, G., ... & Palmarini, M. (2014). Virus and host factors affecting the clinical outcome of bluetongue virus infection. *Journal of virology*, 88(18), 10399-10411.
- Carpenter, M., Kopanke, J., Lee, J., Rodgers, C., Reed, K., Sherman, T. J., ... & Mayo, C. (2024). Evaluating temperature effects on bluetongue virus serotype 10 and 17 coinfection in Culicoides sonorensis. *International journal of molecular sciences*, 25(5), 3063.
- Carpi, G., Holmes, E. C., & Kitchen, A. (2010). The evolutionary dynamics of bluetongue virus. *Journal of molecular evolution*, 70(6), 583-592.
- Chaignat, V., Worwa, G., Scherrer, N., Hilbe, M., Ehrensperger, F., Batten, C., ... & Thuer, B. (2009). Toggenburg Orbivirus, a new bluetongue virus: initial detection, first observations in field and experimental infection of goats and sheep. *Veterinary microbiology*, 138(1-2), 11-19.
- Clavijo, A., Heckert, R. A., Dulac, G. C., & Afshar, A. (2000). Isolation and identification of bluetongue virus. *Journal of virological methods*, 87(1-2), 13-23.
- Coetzee, P., Van Vuuren, M., Stokstad, M., Myrmel, M., & Venter, E. H. (2012). Bluetongue virus genetic and phenotypic diversity: towards identifying the molecular determinants that influence virulence and transmission potential. *Veterinary Microbiology*, 161(1-2), 1-12.

- Darpe, K. E., Batten, C. A., Veronesi, E., Shaw, A. E., Anthony, S., Bachanek-Bankowska, K., ... & Oura, C. A. L. (2007). Clinical signs and pathology shown by British sheep and cattle infected with bluetongue virus serotype 8 derived from the 2006 outbreak in northern Europe. *Veterinary Record*, 161(8), 253-261.
- Dik, B., Yağci, Ş., & Linton, Y. M. (2006). A review of species diversity and distribution of Culicoides Latreille, 1809 (Diptera: Ceratopogonidae) in Turkey. *Journal of Natural History*, 40(32-34), 1947-1967.
- Eaton, B. T., Hyatt, A. D., & Brookes, S. M. (1990). The replication of bluetongue virus. *Bluetongue Viruses*, 89-118.
- Efrain, L., Cláudia, R., & Deonísio, D. (2019). Observations on blue-tongue virus infection in deer.
- El-Sebelgy, M., Madbouly, H., Tamam, S., Ata, N., & Zaher, K. (2021). Studies on Bluetongue Virus (BTV) Isolated from Clinical Field Specimens of Ruminants during 2016 in Egypt. *Journal of Veterinary Medical Research*, 28(2), 76-89.
- Eschbaumer, M., Hoffmann, B., König, P., Teifke, J. P., Gethmann, J. M., Conraths, F. J., ... & Beer, M. (2009). Efficacy of three inactivated vaccines against bluetongue virus serotype 8 in sheep. *Vaccine*, 27(31), 4169-4175.
- Ferrara, G., Improda, E., Piscopo, F., Esposito, R., Iovane, G., Pagnini, U., & Montagnaro, S. (2024). Bluetongue virus seroprevalence and risk factor analysis in cattle and water buffalo in southern Italy (Campania region). *Veterinary Research Communications*, 48(1), 579-584.
- Filho, L. F. C. D. C., Sbizzera, M. C. R., Barreto, J. V. P., Pituco, E. M., Lorenzetti, E., Lunardi, M., ... & Matias, B. F. (2019). Bluetongue disease in sheep: a review. *Arquivos do Instituto Biológico*, 86, e1342018.
- Forzan, M., Marsh, M., & Roy, P. (2007). Bluetongue virus entry into cells. *Journal of virology*, 81(9), 4819-4827.
- Foxi, C., Delrio, G., Falchi, G., Marche, M. G., Satta, G., & Ruiu, L. (2016). Role of different Culicoides vectors (Diptera: Ceratopogonidae) in bluetongue virus transmission and overwintering in Sardinia (Italy). *Parasites & Vectors*, 9(1), 440.
- Fukusho, A., Ritter, G. D., & Roy, P. (1987). Variation in the bluetongue virus neutralization protein VP2. *Journal of general virology*, 68(11), 2967-2973.
- Gasparini, M., Laguardia-Nascimento, M., Sales, É. B., Oliveira, A. G. G., Lobato, Z. I., Camargos, M. F., & Fonseca Júnior, A. A. (2021). Study of molecular diagnosis and viremia of bluetongue virus in sheep and cattle. *Brazilian Journal of Microbiology*, 52(3), 1623-1626.
- Gethmann, J., Probst, C., & Conraths, F. J. (2020). Economic impact of a bluetongue serotype 8 epidemic in Germany. *Frontiers in veterinary science*, 7, 65.

- Gondard, M., Postic, L., Garin, E., Turpaud, M., Vorimore, F., Ngwa-Mbot, D., ... & Bréard, E. (2024). Exceptional bluetongue virus (BTV) and epizootic hemorrhagic disease virus (EHDV) circulation in France in 2023. *Virus research*, 350, 199489.
- Gould, E. A., & Higgs, S. (2009). Impact of climate change and other factors on emerging arbovirus diseases. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(2), 109-121.
- Groschupp, S., Kampen, H., & Werner, D. (2023). Occurrence of putative *Culicoides* biting midge vectors (Diptera: Ceratopogonidae) inside and outside barns in Germany and factors influencing their activity. *Parasites & Vectors*, 16(1), 307
- Herder, V., Caporale, M., MacLean, O. A., Pintus, D., Huang, X., Nomikou, K., ... & Palmarini, M. (2024). A Machine Learning Framework to Identify the Correlates of Disease Severity in Acute Arbovirus Infection. *bioRxiv*, 2024-02.
- Holwerda, M., Santman-Berends, I. M., Harders, F., Engelsma, M., Vloet, R. P., Dijkstra, E., ... & van Rijn, P. A. (2024). Emergence of bluetongue virus serotype 3, the Netherlands, September 2023. *Emerging Infectious Diseases*, 30(8), 1552.
- Hourrigan, J. L., & Klingsporn, A. L. (1975). Bluetongue: the disease in cattle. *Australian veterinary journal*, 51(4), 170-174.
- Jahanroshan, N., Dalir-Naghadeh, B., Lotfollahzadeh, S., Abdollahi, M., Azarmi, S., & Moosakhani, F. (2023). Bluetongue outbreak in a sheep flock from Iran. *Veterinary Medicine and Science*, 9(6), 2791-2795.
- Karaoğlu, T., Özgünlük, İ., Yıldırım, Y., Güngör, E., Oğuzoğlu, Ç., Dağalp, S., Özkul, A., Alkan, F., Akça, Y. ve Burgu, I. (2012). Kuzeydoğu ve Güneydoğu Anadolu'da mavi dil virüsü enfeksiyonunun seroepidemiolojisi, Türkiye. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* , 59, 289-294. http://doi.org/10.1501/VETFAK_0000002540 .
- Kirkland, P. D., Finlaison, D. S., Biddle, A., Parsons, M., Austin, H., Boland, S., ... & Britton, S. (2024). Bluetongue disease in sheep in New South Wales–April 2023. *Australian Veterinary Journal*, 102(1-2), 26-29.
- Kundlacz, C., Caignard, G., Sailleau, C., Viarouge, C., Postic, L., Vitour, D., ... & Breard, E. (2019). Bluetongue virus in France: An Illustration of the European and Mediterranean Context since the 2000s. *Viruses*, 11(7), 672.
- Liendo, G., & Castro, A. E. (1981). Bluetongue in cattle: diagnosis and virus isolation. *The Bovine Practitioner*, 87-95.
- Liu, F., Gong, Q. L., Zhang, R., Chen, Z. Y., Wang, Q., Sun, Y. H., ... & Du, R. (2021). Prevalence and risk factors of bluetongue virus infection in

- sheep and goats in China: a systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis*, 161, 105170.
- Maan, S., Belaganahalli, M. N., Maan, N. S., Attoui, H., & Mertens, P. P. (2020). Orbiviruses. In *Emerging and Transboundary Animal Viruses* (pp. 161-214). Singapore: Springer Singapore.
- Maclachlan, N. (2011). Mavi dil: tarih, küresel epidemiyoloji ve patogenez. *Önleyici Veteriner Hekimliği*, 102 2, 107-111 . <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.04.005> .
- Maclachlan, N. J., & Mayo, C. E. (2013). Potential strategies for control of bluetongue, a globally emerging, Culicoides-transmitted viral disease of ruminant livestock and wildlife. *Antiviral Research*, 99(2), 79-90.
- Matthijnssens, J., Attoui, H., Bányai, K., Brussaard, C. P. D., Danthi, P., Del Vas, M., ... & Duncan, R. (2022). Fāng (方勤) Q, Johne R, Mertens PPC, Mohd Jaafar F, Patton JT, Sasaya (笹谷孝英) T, Suzuki (鈴木信弘) N, Wei (魏太云) T. 2022. ICTV virus taxonomy profile: Sedorecoviridae 2022. *J Gen Virol*, 103(10).
- Medrouh, B., Abdelli, A., Belkessa, S., Ouinten, Y., Brahimi, M., Hakem, A., ... & Pasolli, E. (2024). Seroprevalence and risk factors of bluetongue virus in domestic cattle, sheep, goats and camels in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Veterinary Quarterly*, 44(1), 1-12.
- Meiswinkel, R., Goffredo, M., Leijts, P., & Conte, A. (2008). The Culicoides 'snapshot': a novel approach used to assess vector densities widely and rapidly during the 2006 outbreak of bluetongue (BT) in The Netherlands. *Preventive Veterinary Medicine*, 87(1-2), 98-118.
- Mintiens, K., Meroc, E., Mellor, P. S., Staubach, C., Gerbier, G., Elbers, A. R., ... & De Clercq, K. (2008). Possible routes of introduction of bluetongue virus serotype 8 into the epicentre of the 2006 epidemic in north-western Europe. *Preventive veterinary medicine*, 87(1-2), 131-144.
- Muntzer, A. A. (2017). *Tropism of bluetongue virus in Culicoides midges* (Doctoral dissertation, University of Glasgow).
- Napp, S., Gubbins, S., Calistri, P., Allepuz, A., Alba, A., García-Bocanegra, I., ... & Casal, J. (2011). Quantitative assessment of the probability of bluetongue virus overwintering by horizontal transmission: application to Germany. *Veterinary research*, 42(1), 4.
- Piramanayagam, S., Subramanian, K. S., Balachandran, S., Chellapandian, M., & Balakrishnan, G. (2000). Some Observanons On The Clinical Symptoms Of Bluetongue In Sheep. *Indian Journal of Small Ruminants*, 6(2), 98-99.
- Dal Pozzo, F., Saegerman, C., & Thiry, E. (2009). Bovine infection with bluetongue virus with special emphasis on European serotype 8. *The Veterinary Journal*, 182(2), 142-151.

- Rao, P. P., Hegde, N. R., Singh, K. P., Putty, K., Hemadri, D., Maan, N. S., ... & Mertens, P. P. (2017). Bluetongue: Actiology, epidemiology, pathogenesis, diagnosis and control. In *Emerging and Re-emerging Infectious Diseases of Livestock* (pp. 3-54). Cham: Springer International Publishing.
- Rojas, J. M., Avia, M., Martín, V., & Sevilla, N. (2021). Inhibition of the IFN response by bluetongue virus: the story so far. *Frontiers in microbiology*, 12, 692069.
- Sailleau, C., Breard, E., Viarouge, C., Vitour, D., Romey, A., Garnier, A., ... & Zientara, S. (2017). Re-emergence of bluetongue virus serotype 8 in France, 2015. *Transboundary and emerging diseases*, 64(3), 998-1000.
- Saminathan, M., Singh, K. P., Khorajiya, J. H., Dinesh, M., Vincetha, S., Maity, M., ... & Dhama, K. (2020). An updated review on bluetongue virus: epidemiology, pathobiology, and advances in diagnosis and control with special reference to India. *Veterinary Quarterly*, 40(1), 258-321.
- Saminathan, M., Singh, K. P., Khorajiya, J. H., Dinesh, M., Vincetha, S., Maity, M., ... & Dhama, K. (2020). An updated review on bluetongue virus: epidemiology, pathobiology, and advances in diagnosis and control with special reference to India. *Veterinary Quarterly*, 40(1), 258-321.
- Steyn, J., Venter, G. J., Labuschagne, K., Majatladi, D., Boikanyo, S. N., Lourens, C., ... & Venter, E. H. (2016). Possible over-wintering of bluetongue virus in Culicoides populations in the Onderstepoort area, Gauteng, South Africa. *Journal of the South African Veterinary Association*, 87(1), 1-5.
- Sung, P. Y., & Roy, P. (2021). RNA origami: packaging a segmented genome in orbivirus assembly and replication. *Viruses*, 13(9), 1841.
- Tabachnick, W. J. (2004). Culicoides and the global epidemiology of bluetongue virus infection. *Vet Ital*, 40(3), 144-50.
- Takamatsu, H., Mellor, P. S., Mertens, P. P. C., Kirkham, P. A., Burroughs, J. N., & Parkhouse, R. M. E. (2003). A possible overwintering mechanism for bluetongue virus in the absence of the insect vector. *Journal of general Virology*, 84(1), 227-235.
- Thabet, S., & Lajnef, R. (2024). Potential mechanisms underlying bluetongue virus emergence and spread. *Frontiers in Virology*, 4, 1448192.
- Utrilla-Trigo, S., Jiménez-Cabello, L., Alonso-Ravelo, R., Calvo-Pinilla, E., Marín-López, A., Moreno, S., ... & Ortego, J. (2020). Heterologous combination of chAdOx1 and MVA vectors expressing protein NS1 as vaccination strategy to induce durable and cross-protective CD8+ T cell immunity to bluetongue virus. *Vaccines*, 8(3), 346.
- Valeria, F., Antonio, S., & Lúcia, F. (2019). Molecular detection of bluetongue virus in cattle and sheep.

- van den Brom, R., Santman-Berends, I., van der Heijden, M. G., Harders, F., Engelsma, M., van Gennip, R. G., ... & Holwerda, M. (2025). Bluetongue virus serotype 12 in sheep and cattle in the Netherlands in 2024–A BTV serotype reported in Europe for the first time. *Veterinary Microbiology*, 301, 110365.
- Van Rijn, P. A., Van de Water, S. G., Maris-Veldhuis, M. A., & Van Gennip, R. G. (2016). Experimental infection of small ruminants with bluetongue virus expressing Toggenburg Orbivirus proteins. *Veterinary Microbiology*, 192, 145-151.
- Williamson, S., Woodger, N., & Darpel, K. (2008). Differential diagnosis of bluetongue in cattle and sheep. *In Practice*, 30(5), 242-251.
- Xie, S., Shi, Y., Gong, R., Cui, W., Jiang, Y., Liu, M., ... & Tang, L. (2018). Identification of antigenic epitopes of monoclonal antibodies against the VP2 protein of the 25 serotype of bluetongue virus. *Veterinary microbiology*, 219, 136-143.
- Zhigailov, A. V., Perfilyeva, Y. V., Maltseva, E. R., Ostapchuk, Y. O., Cherusheva, A. S., Naizabayeva, D. A., ... & Mamadaliyev, S. M. (2022). Identification and characterization of bluetongue virus in *Culicoides* spp. and clinically healthy livestock in southeastern Kazakhstan. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 90, 101895.
- Zhugunissov, K., Bulatov, Y., Taranov, D., Yershebulov, Z., Koshemetov, Z., Zhunushov, A., ... & Abduraimov, Y. (2018). Beta-propiolactone inactivated bivalent bluetongue virus vaccine containing Montanide ISA-71VG adjuvant induces long-term immune response in sheep against serotypes 4 and 16 even after 3 years of controlled vaccine storage. *Veterinary microbiology*, 226, 23-30.
- Zientara, S., MacLachlan, N. J., Calistri, P., Sanchez-Vizcaino, J. M., & Savini, G. (2010). Bluetongue vaccination in Europe. *Expert review of vaccines*, 9(9), 989-991.