



TIBBİ DENEYSEL UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
Medical Experimental Application and
Research Center

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ / ATATÜRK UNIVERSITY
LABORATUVAR HAYVANLARI BİLİMİ VE UYGULAMALARI DERGİSİ
JOURNAL OF LABORATORY ANIMAL SCIENCE AND PRACTICES

Tavşanların önemli bir viral hastalığı: Tavşanların hemorajik hastalığı

Gülizar ACAR^{1a✉}, Mehmet Özkan TİMURKAN^{1b}, Hakan AYDIN^{1c}, Seval Bilge DAĞALP^{2a}

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

2. Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID: 0000-0002-0800-1564^{1a}, 0000-0002-0458-7887^{1b}, 0000-0003-2200-1744^{1c}, 0000-0002-1116-721X^{2a}

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
14.06.2021	13.09.2021	17.09.2021

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Acar G, Timurkan M.Ö, Aydın H, Dağalp S.B: Tavşanların önemli bir viral hastalığı: Tavşanların hemorajik hastalığı. Lab Hayv Bil & Uyg Derg, 1(1): 26-34, 2021.

Öz: Tavşan hemorajik hastalığı (Rabbit Hemorajik Disease-RHD), Dünya çapında tavşanların en önemli hastalıklarından biri olarak kabul edilir ve tavşan yetiştiriciliği endüstrisi üzerinde ciddi bir ekonomik etkiye sahiptir. Hastalık ilk kez Çin Halk Cumhuriyeti'nin Jiangsu eyaletinde tespit edilmiş ve kısa sürede Dünya çapında yayılmıştır. Meksika RHD'yi başarılı bir şekilde eradike etmiştir. Ayrıca Avusturalya ve Yeni Zelanda'da Tavşanların Hemorajik Hastalık Virüsü (Rabbit Hemorajik Disease Virus-RHDV) biyolojik kontrol ajanı olarak kullanılmaktadır. RHDV, Caliciviridae ailesi-Lagovirus cinsinin bir üyesidir. Genel olarak Avrupa yabani tavşanlarını (*Oryctolagus cuniculus*) etkileyen akut, oldukça bulaşıcı ve sıklıkla ölümlü sonuçlanan bir enfeksiyondur. Hastalığın başlangıcında yüksek ateş, taşipne, anoreksi, siyanoz gibi klinik belirtiler görülürken ileri dönemlerde apati, letarji, dispne, spazmlar, konvulsiyonlar, opistotonus ve ölüm görülebilmektedir. RHDV'nin inkubasyon süresi 16-48 saat arasındadır ve bir popülasyondaki morbidite-mortalite oranları %90-100 kadar yüksek olabilmektedir. Genç tavşanlarda maternal antikorlar koruma sağladığı için özellikle yetişkin tavşanlar hastalıktan daha çok etkilenmektedir. Evcil ve yabani tavşan popülasyonları arasında yayılımın kolay olması göz önüne alınarak uygun biyogüvenlik ve immunoprofilaktik önlemlerin alınmasıyla hastalık sınırlandırılabilir. Bu derlemede, tavşanların hemorajik hastalığı üzerine genel bir bilgi sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Caliciviridae, hemorajik hastalık virüsü, tavşan.

An important viral disease of rabbits: Rabbit hemorrhagic disease

Abstract: Rabbit hemorrhagic disease (RHD) is considered one of the most important diseases of rabbits worldwide and has a serious economic impact on the rabbit breeding industry. The disease was first detected in the Jiangsu province of the People's Republic of China and rapidly spread around the world. Mexico has successfully eradicated the RHD. It is also used as a Rabbit Hemorajik Disease Virus (RHDV) biological control agent in Australia and New Zealand. RHDV is a member of the Caliciviridae family-Lagovirus genus. It is an acute, highly contagious and often fatal infection that generally affects European hares (*Oryctolagus cuniculus*). In the beginning of the disease, clinical symptoms such as high fever, tachypnea, anorexia, and cyanosis are observed, while apathy, lethargy, dyspnea, spasms, convulsions, opistotonus and death can be seen in the later stages. The incubation period of RHDV is between 16-48 hours and morbidity-mortality rates in a population can be as high as 90-100%. Since maternal antibodies provide protection in young rabbits, especially adult rabbits are more affected by the disease. Considering the ease of spread between domestic and wild rabbit populations, the disease can be limited by taking appropriate biosecurity and immunoprophylactic measures. In this review, general information on the hemorrhagic disease of rabbits is presented.

Keywords: Caliciviridae, hemorrhagic disease virus, rabbit.

✉ Gülizar ACAR

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı

e-posta: gulizarracar@gmail.com

GİRİŞ

Rabbit hemorrhagic disease (RHD), yabani ve evcil tavşanları enfekte eden, akut hepatik nekroz, yaygın intravasküler pıhtılaşma ve hemorajilerle karakterize, yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip viral bir hastalıktır. Hastalık ilk olarak 1984 yılında Çin'de tanımlanmış ve sonrasında Asya, Avrupa, Avustralya ve Amerika'da tavşan popülasyonlarına hızla yayılıp milyonlarca yabani ve evcil yetişkin tavşanın ölümüne yol açmıştır. Bu hastalık Avrupa'da ve Asya'nın bazı bölgelerinde enzootik olarak kabul edilmekle birlikte, 1992 yılında Meksika'da eradike edildikten sonra Batı Yarımküre'de nadiren görülmektedir (Belz, 2004; Guo ve ark., 2016; Zhu ve ark., 2017).

Tarihçe

1984 yılında Çin Halk Cumhuriyeti'nin Jiangsu eyaletinde bulunan tavşanlarda solunum sistemi organları, karaciğer, dalak, kalp kası ve böbreklerde görülen kanamalarla karakterize yeni bir viral hastalık salgını gözlenmiştir (Parra ve Prieto, 1990). RHD olarak tanımlanan hastalığın, Almanya'dan ithal edilip ticari amaçlı yetiştirilen Angora tavşanlarından kaynaklandığı ve hem evcil hem de yabani Avrupa tavşanlarının (*Oryctolagus cuniculus*) hastalıktan etkilendiği görülmüştür. (Liu ve ark., 1984; Abrantes ve ark., 2012). Çin'den sonra Kore RHD salgınlarını bildiren bir diğer ülke olmuştur. Hastalık daha sonra Avrupa'da ortaya çıkmış ve ilk olarak 1986 yılında İtalya'da tespit edilmiştir. Sonrasında Avrupa'nın geri kalanına yayılmış ve birçok ülkede endemik hale gelmiştir. Avrupa tavşanlarının köken aldığı ve ekosistemin önemli bir bölümünü oluşturduğu İber Yarımadası'ndaki ilk salgınlar ise İspanya'da 1988 yılında, Portekiz'de 1989 yılında ortaya çıkmış, yabani tavşan popülasyonlarında ciddi oranda azalmaya neden olmuştur. Aynı yıllarda Kuzey Afrika'nın çeşitli ülkelerinde de RHD salgınları görülmüştür (Abrantes ve ark., 2012).

Amerika'daki ilk salgınlar ise 1988 yılında Meksika'da bildirilmiştir. Salgına, Çin'den yapılan tavşan eti ithalatının neden olduğu tespit edilmiş ve

hastalık tavşan popülasyonlarına hızla yayılmıştır. Daha sonra salgını kontrol etmek ve eradikasyonunu sağlamak amacıyla etkilenen bölgelerdeki tüm tavşan ve tavşan ürünlerinin satış ve hareketi durdurulmuştur. Hastalıktan etkilenmeyen popülasyonları korumak için yetiştiriciler bilgilendirilmiş, etkilenen bölgelerde 110.000'den fazla tavşan ölmüş ya da imha edilmiştir. Tavşanlarda serokonversiyona neden olup serolojik takibi engelleyeceği için RHD'yi kontrol etmek amacıyla aşı kullanılmamış ve 1992 yılında meydana gelen salgından sonra RHD'nin başarılı bir şekilde eradikasyonu sağlanmıştır (Gregg ve ark., 1991; Abrantes ve ark., 2012). Kuzey Amerika'da ise ilk salgın 2000 yılında başlamıştır. Sonrasında ise Küba, Uruguay ve Reunion Adası gibi coğrafik olarak uzak bölgelerde de salgınlar bildirilmiştir (Abrantes ve ark., 2012).

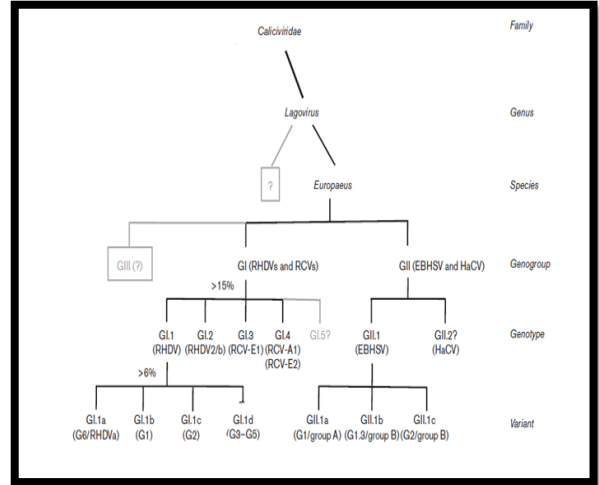
RHD'nin Avrupa'daki yabani tavşan popülasyonları üzerindeki etkisi, 19. yüzyılda tavşanların yerli bitkilerin ve yaban hayatının korunmasına yönelik bir tehdit olarak görüldüğü Avustralya ve Yeni Zelanda'da büyük bir ilgi uyandırmıştır. Bu nedenle 1991 yılında, RHD Çek referans suşunun (Çek V351) biyolojik kontrol ajanı olarak konakçı spesifikliğini ve etkinliğini değerlendirmek amacıyla Güney Avustralya'nın Spencer Körfezi'ndeki Wardang Adası'nda bir çalışma başlatılmıştır. Sıkı karantina önlemlerine rağmen 1995 yılında RHD, Güney Avustralya'da anakarada saptanmış ve ilk yayılmanın haftada 50 km olduğu tahmin edilmiştir. Bu durum önceleri ciddi bir sorun gibi algılansa da özellikle daha kurak bölgelerde, yabani tavşan popülasyonlarında çok büyük bir oranda azalma gözlenmiş ve virusun etkili bir biyolojik kontrol ajanı olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle önce Avustralya'da daha sonra Yeni Zelanda'da RHDV biyolojik kontrol ajanı olarak kullanılmaya başlanmıştır (Cooke, 2002; Cooke ve Fenner, 2002; Abrantes ve ark., 2012).

Etiyoloji

RHDV, Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses-

ICTV) tarafından Caliciviridae ailesinin Lagovirus cinsi içinde sınıflandırılmaktadır (Abrantes ve ark., 2012). Lagoviruslar, lagomorfları etkileyen RHDV ve Avrupa kahverengi tavşan sendromu virusu (European brown hare syndrome virus-EBHSV) olmak üzere iki türden oluşmaktadır. Genellikle RHDV'nin *Oryctolagus cuniculus*, EBHSV'nin *Lepus europaeus* türü Avrupa tavşanlarını etkilediği görülmektedir. Evcil bir tavşanda tespit edilen, apatojen ve genetik olarak RHDV'den farklı olan bir Tavşan Calicivirusu (Rabbit Calicivirus-RCV) varlığı da bildirilmiştir (Capucci ve ark., 1996; Kinnear ve Linde, 2010). EBHSV'nin, klinik bulgular, patolojik ve histopatolojik değişiklikler, mortalite oranları, virion morfolojisi ve antijenitesi açısından RHD ile yakından ilişkili olduğu tespit edilmiş, ancak türler arası çapraz enfeksiyon ve bağışıklık tekrarlanabilir şekilde elde edilememiştir. Benzer özelliklere ve benzer hastalıklara neden olmalarına rağmen, RHDV ve EBHSV, farklı türleri enfekte eden farklı ajanlar olarak tanımlanmıştır (Abrantes ve ark., 2012).

RHDV, 1989 ve 1990 yılları arasında Çek Cumhuriyeti, İspanya, İtalya ve Almanya'da neredeyse aynı zamanlarda bir calicivirus olarak tanımlandığı için tür adının Lagovirus europaeus olması önerilmiş ve RHDV ile EBHSV olarak iki genogruba ayrılmıştır. Genogrular sırasıyla Genogrup1 (G1) ve Genogrup 2 (G2) olarak adlandırılmış olup, filogenetik analizlerle desteklenerek varyantlara da ayrılabilen genotiplere bölünmüştür (Le Pendu ve ark., 2017). RHDV suşlarının tümü tek bir serotip olarak sınıflandırılmaktadır (Mahar ve ark., 2018). Filogenetik olarak dört RHDV genotipi tanımlanmıştır. Klasik form olarak adlandırılan GI.1, genellikle dünya çapında karakterize edilen ilk suşları içine alır ve GI.1a-d olmak üzere dört varyanttan oluşmaktadır. GI.2, 2010 yılında Fransa'da tespit edilmiş ve Avrupa tavşanı populasyonlarında büyük oranda azalmalara neden olduğu bildirilmiştir. Farklı olarak, iki aylıktan küçük genç tavşanlarda ve *Lepus europaeus*, *L. timidus*, *L. corsicanus* ve *L. capensis* gibi tavşan türlerinde ölüme neden olabilmektedir. GI.3 ve GI.4 genotipleri ise RHDV'nin patojenik olmayan suşlarından oluşmaktadır (Abrantes ve Lopes, 2021). Lagovirusların sınıflandırılması Şekil 1'de verilmiştir.

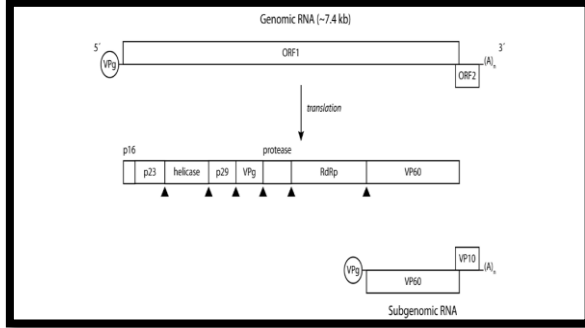


Şekil 1. Lagovirusların sınıflandırılması (Le Pendu ve ark., 2017).

Figure 1. Classification of lagoviruses (Le Pendu ve ark., 2017).

RHDV, iki açık okuma çerçevesi (Open Reading Frame-ORF) içeren 7,4 kb, tek iplikçikli pozitif polariteli RNA genomuna (gRNA) sahiptir (Mahar ve ark., 2018). RHDV virionları, dış çapı 32-44 nm arasında değişen ve yapısı karakteristik olarak fincan şeklindeki çöküntülerle tanımlanan, T = 3 ikozahedral simetrik kapside sahip, küresel, zarfsız partiküllerdir (Wang ve ark., 2013). Genomun 5' ucuna kovalent olarak bağlanmış genom bağımlı virion proteini (VPg) bulunur ve 3' ucu poliadenile edilmiştir (Wirblich ve ark., 1996). ORF1, 10-7044 arası nükleotidleri içerir ve çeşitli yapısal olmayan (NS) proteinler, major kapsid proteini ile VP60'ı (veya VP1'i) oluşturmak için viral proteaz tarafından bölünen büyük bir polipeptid kodlar. ORF2 ise 7025-7378 arası nükleotidleri içerir ve küçük bir yapısal protein olan VP10'u (veya VP2'yi) kodlar. Viral partiküller ayrıca VP60 ve VP10 kodlama dizilerini içeren bol miktarda subgenomik RNA'yı (sgRNA) paketler. RHDV gRNA'da olduğu gibi, sgRNA'larda VPg'ye bağlıdır ve poliadenile edilmiştir (Lee ve ark., 2021). VP60, RHDV kapsidini oluşturmakta görev alırken, VP10 işlevi tam olarak belirlenmemiştir (Mahar ve ark., 2018). RHDV'nin kodlama bölgelerinin yanında, sırasıyla 5' ucunda 9 nükleotidlik bir kodlamayan bölge ve 3' ucunda 59

nükleotidlik bir kodlamayan bölge bulunur (Abrantes ve ark., 2012). RHDV'nin genomik organizasyonu Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. RHDV'nin genomik organizasyonu (Abrantes ve ark., 2012).

Figure 2. Genomic organization of RHDV (Abrantes ve ark., 2012).

RHDV'nin hücre kültüründe üretilmemesi nedeniyle virusun patogenezi, translasyon ve replikasyon mekanizmalarına yönelik araştırmaların ilerlemesi büyük ölçüde engellenmiştir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda iki aminoasit değişikliği içeren bir mutant RHDV'nin üretildiği ve tavşan böbrek epitel hücrelerine (RK-13) verilerek hücrelerin enfekte edildiği bildirilmiştir (Zhu ve ark., 2017).

Epidemiyoloji

Avrupa yabani tavşanlarını (*Oryctolagus cuniculus*) etkileyen RHDV, akut, oldukça bulaşıcı ve genellikle ölümlü sonuçlanan bir enfeksiyondur. Enfeksiyonun inkubasyon süresi 16-48 saat arasındadır ve bir populasyondaki morbidite ve mortalite oranları %90-100 kadar yüksek olabilmektedir. Hastalık genellikle 2 ayıktan büyük hayvanları etkilemekte ve daha genç tavşanlar maternal antikor ile korunmaktadır. Yoğun bir hastalık salgınının odağında bulunan kediler haricinde, kobra, tavuk, kaz, ördek, domuz, sığır ve köpek gibi serolojik olarak kontrol edilen hayvan türlerinde RHDV'ye karşı antikor tespit edilememiştir (Mitro, 1993; Chasey, 1997; Campagnolo ve ark., 2003).

RHDV, direkt veya indirekt olarak bulaşabilmektedir. Doğal enfeksiyon genellikle

hayvandan hayvana direkt temas yoluyla meydana gelmekte olup, enfekte tavşanların sekret ve ekskretleriyle saçılan virus partikülleri oral veya aerosol yollarla alınmaktadır. Aerosol yolla meydana gelen bulaşma özellikle birbirleriyle yakın temas halinde olan tavşanlar arasında önem taşımaktadır (Chasey, 1997; Campagnolo ve ark., 2003). Doğal koşullar altında virus oldukça dirençlidir. Bir organ süspansiyonu içerisinde 40°C'de 225 gün, kuru halde oda sıcaklığında en az 105 gün ve 60°C'de 2 gün enfektif halde kalabilmektedir. Enfektivitenin, 37°C'de 1 saat veya 4°C'de 12 saat bekletildikten sonra %0,4 oranında formalin ile muamele edilmesiyle ortadan kaldırılamadığı ve virusun hemagglütinasyon aktivitesinin birkaç ay 4°C'de stabil kaldığı gözlemlenmiştir (Mitro, 1993). Virusun bu stabilitesinin bir sonucu olarak kontamine olmuş kafesler, yemler, giysiler, ayakkabılar ve ekipmanlar gibi fomitler yoluyla indirekt olarak bulaşma sözü konusu olabilmektedir. Kemirgenler ve insanlar da virusun mekanik vektörleri olabilmektedir (Chasey, 1997; Campagnolo ve ark., 2003; Abrantes ve ark., 2012). Bununla birlikte Gehrman ve Kretzschmar (1991), laboratuvar koşullarında bazı sinek türlerinin hastalığı aktarabildiklerini göstermiştir. Ayrıca deneysel olarak tavşanların konjunktivasına inokule edilen az sayıda virus partikülünün hastalığa neden olabildiği tespit edilmiştir (Asgari ve ark., 1998).

Tavşan karkaslarında RHDV'nin en az 3 ay enfektif kalabildiği, kuru ortamda doğrudan çevresel koşullara maruz kalan virus partiküllerinin ise 1 aydan daha kısa bir süre enfektivitesini koruduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle ölü hayvanların dokuları önemli bir virus rezervuarı olarak görülmektedir (Henning ve ark., 2005). Ayrıca tavşanların kürkleri de potansiyel bir enfeksiyon kaynağıdır. Bunun yanında özellikle martılar gibi uzak mesafelere uçabilen ve tavşan avlayan yırtıcı kuşlar da hastalığın bulaşmasında ve yayılmasında etkili olabilmektedir. Tilkilerin virusla enfekte olduktan sonra seropozitif olduğunu gösteren bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Bu hayvanlarda virus replike olup klinik hastalık oluşturmada da, daha önce RHDV'ye maruz kalmamış yabani tavşan popülasyonlarına hastalığın

yayılmada etkili olabilecekleri düşünülmüştür (Chasey, 1997).

Çevresel faktörler tavşan populasyonlarındaki RHDV'nin etkinliği ile ilişkili olup sıcaklık ve nem en önemli iklim değişkenleri olarak görülmektedir (Abrantes ve ark., 2012). Avusturalya'da hastalık salgınları genellikle sonbahar ve kış aylarında, üreme döneminin başlamasından bir iki ay sonra başlayıp, ilkbaharda zirveye ulaşmaktadır; yaz aylarında ise görülmemektedir. Üreme mevsimi boyunca RHD, tavşan sayılarını ciddi şekilde baskılamaktadır. İlkbaharın sonlarına doğru (üreme mevsimi sonlarında) salgınlar sona ermekte ve yavrular maternal antikorlarla korundukları için tavşan sayılarında artış gözlemlenmektedir. Yaz aylarında ise maternal antikorların etkinliği kaybolmakta ve tavşan populasyonları RHDV'ye duyarlı hale gelmektedir (Mutze ve ark., 2002). Ayrıca iklim değişkenlerinin, RHDV'nin yayılması ve bulaşmasında etkili olan vektörlerin sayısı ve aktivitesini de etkilediği görülmektedir (Abrantes ve ark., 2012).

Klinik bulgular ve patoloji

RHD tavşanlarda çeşitli klinik bulgulara neden olabilmesine rağmen bu belirtiler tüm tavşanlarda görülmemektedir. Tavşanların hastalığa duyarlılığı 5-6 haftalıkken başlamakta ve 8-9 haftalık olduklarında artmaktadır. Genellikle kısa bir inkubasyon süresinden sonra 400C'yi geçen yüksek ateş, taşipne, anoreksi ve siyanoz görülebilmektedir. Hastalığın ilerleyen aşamalarında ise apati, letarji, dispne, spazmlar, konvulziyonlar, opistotonus ve ölüm görülebilmektedir. Ölüm genellikle ateşin başlamasından 24-72 saat sonra olmaktadır. Ancak klinik belirti görülmeden ani ölümler de olabilmektedir. Etkilenen tavşanların yaklaşık %20'sinde burun delikleri ve vajinada köpüklü kanlı akıntı olabilmekte, bazen ishal veya kabızlık görülebilmektedir (Chasey, 1997; Campagnolo ve ark., 2003; Le Gall-Reculé ve ark., 2013). RH ve DV'nin P. multocida gibi mikroorganizmalarla koenfeksiyonu da bildirilmiştir. Böyle durumlarda hastalığın seyri farklılaşabilmekte ve daha ağır klinik bulgular görülebilmektedir (Lee ve ark., 2021).

RHD'nin klinik gelişimine bağlı olarak perakut, akut ve subakut form olmak üzere genel anlamda üç farklı klinik form tanımlanmıştır. Perakut formda, enfeksiyon bir tavşan populasyonuna girdikten sonra hastalanan tavşanlar genellikle çok az klinik belirti gösterip aniden ölmektedir. Akut formda, hastalanan tavşanlar ölmeden önce daha belirgin klinik belirtiler göstermektedir. Subakut formda ise tavşanlarda yine klinik belirtiler görülmekte ancak bu tavşanların birçoğu hayatta kalmaktadır (Chasey, 1997). Bu klinik formlara ek olarak, bir RHD salgını sırasında, tavşanların şiddetli ve jeneralize ikterus, anoreksi ve letarji gibi semptomlarla kronik bir hastalık formu yaşayabileceği de bildirilmiştir (Capucci ve ark., 1991; Abrantes ve ark., 2012). Doğal ve deneysel olarak enfekte olan tavşanlarda genellikle tanımlanan RHD klinik formlarından ilk ikisi gözlemlenmiştir (Chasey, 1997). Hastalıktan etkilenen tavşanlar özellikle karaciğer disfonksiyonu nedeniyle 1-2 hafta içinde ölmekte veya enfeksiyonu elimine ederek güçlü bir serokonversiyon sergilemektedirler (Le Gall-Reculé ve ark., 2013). Hastalığı atlatan tavşanlar ise enfeksiyona dirençli hale gelebilmekte ve virüsü yaklaşık 1 ay boyunca taşıyıp saçabilmektedir (Campagnolo ve ark., 2003)

RHD nedeniyle ölen tavşanlarda vücut genellikle iyi durumdadır. Tavşanların sindirim sistemi genellikle normaldir ve mideleri doludur. Karaciğer ve dalak, RHDV'nin birincil hedef dokularıdır. Karaciğerde akut nekrotik hepatit, intralobüler kanama odakları ve multifokal nekroz görülmektedir. Dalak genellikle koyu renklidir ve splenomegali görülmektedir. Bazı vakalarda belirgin bir ikterus tespit edilmektedir. Nekropside tipik bulgular arasında yaygın intravasküler pıhtılaşma (disseminated intravascular coagulation-DIC) ve çeşitli organlarda kanamalar gözlenmektedir. Ancak RHD için karakteristik bir belirti olmasına rağmen akut RHD vakaları başta olmak üzere her zaman kanama görülmemektedir. Bunların yanında RHD, fibrin trombusünün oluşumu, lenfopeni, trombositlerde azalma ve diğer kan pıhtılaşma faktörlerinin işlevini yerine getirememesinden kaynaklanan genel dolaşım disfonksiyonu nedeniyle çoklu organ yetmezliğine de yol açmaktadır (Chasey,

1997; Campagnolo ve ark., 2003; Le Gall-Reculé ve ark., 2013).

Tanı

Genellikle karakteristik semptomlar ve patolojik lezyonlar tanıya yardımcı olmaktadır. Ölen tavşanlardan alınan dokulardan virus veya viral antijen saptanmasıyla tanı konulabilmektedir. Başta karaciğer olmak üzere ince bağırsak, akciğer, dalak ve böbrek gibi organlardan alınan dokular virus tespiti için kullanılabilir. Karakteristik Calicivirus partikülleri direkt olarak elektron mikroskopıyla tespit edilebilmektedir. Virusun koyun, kümes hayvanları ve insan (tip 0) eritrositlerini aglutine etme özelliğinden faydalanarak hemaglutinasyon testleriyle tanı konulabilmektedir. Virusa özgü poliklonal/monoklonal antikorları tespit edebilmek amacıyla ELISA tekniği kullanılmaktadır. Bunun yanında immunflorasan ve agar-jel immunodifüzyon testleri de RHDV tespiti için kullanılabilir. Virusa özgü nükleik asidin saptanması amacıyla Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) yapılabilmektedir. RT-PCR yönteminin ELISA'dan 104 kat daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir (Mitro, 1993; Chasey, 1997; Asgari ve ark., 1998; Belz, 2004). RHDV için bir in vitro kültür sistemi olmaması nedeniyle daha detaylı ve yüksek verimli tanı testleri veya bu testlerin kombinasyonlarını içeren farklı tanı yöntemleri de kullanılmaktadır (Abrantes ve Lopes, 2021).

Korunma ve kontrol

Enfekte hayvanlar arasında yüksek morbidite/mortalite ve yaygın histopatolojik lezyonlara neden olmasının yanı sıra oldukça immunojenik olan RHDV nedeniyle ölen tavşanların genellikle yetişkin tavşanlar olduğu görülmüştür. Yapılan deneysel çalışmalarda enfekte olan 5-8 haftalık genç tavşanların %40'ı hayatta kalırken, 9 haftalıktan büyük tavşanların yalnızca %10'u hayatta kalmıştır. Bu durumun genç hayvanların maternal antikorlar ile korunmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Öncesinde RHDV'ye maruz kalan dişi tavşanlarda, immunoglobulin G (IgG) antikorlarının,

plasenta yoluyla yavrulara kolaylıkla aktarıldığı ve geç evre embriyolardaki antikor titrelerinin annenin antikor titrelerine yakın olduğu görülmüştür (Capucci ve ark., 1996; Cooke, 2002). Ayrıca kolostrum yoluyla antikorların yeni doğan tavşanlara geçtiği gösterilmiş ve yavru tavşanların en az 50 gün kolostral antikorlarla korunduğu tespit edilmiştir (Mitro, 1993).

Maternal antikorların yaşa bağlı koruyuculuğu deneysel olarak analiz edilmiş ve annenin antikor titresine bağlı olarak bu koruyuculuğun 5-12 hafta sürdüğü görülmüştür. Maternal antikorlarla korunurken RHDV ile enfekte olan ve hastalığı atlatan yetişkin tavşanların genç tavşanlardan 10 kat daha yüksek oranda IgG antikor titresine sahip olduğu bildirilmiştir (Cooke, 2002). Hiperimmün serum ile pasif immunizasyonun acil durumlarda tehlike altındaki tavşanlara kısa vadeli koruma sağladığı ve subklinik enfekte tavşanlarda tedavi edici olduğu görülmüştür (Huang, 1991; Abrantes ve ark., 2012). Ayrıca doğal yollardan hasta olup, hastalığı atlattığı tavşanlarda enfeksiyondan sonra en az 1 yıl koruma sağlayan yüksek titrelerde antikor varlığı tespit edilmiştir (Capucci ve ark., 1991).

RHD için etkili olan ve hastalığın endemik olduğu bölgelerde kullanılan aşilar bulunmaktadır. Genellikle aşılama birkaç gün sonra bağışıklık gelişmeye başlamakta ve bağışıklık süresi 6 ay ile 1 yıl arasında değişmektedir. Bu nedenle yıllık aşılama, RHD'nin endemik olduğu bölgelerde üreme mevsiminde olan ve kürk üretimi amacıyla yetiştirilen tavşanlar için şiddetle tavsiye edilmektedir. Aşiların nispeten güvenli olduğu kabul edilse de aşılama yapılan bölgelerde hastalanan ve ölen tavşanların olduğu rapor edilmiştir. 6 haftalık yaştan itibaren tavşanlara aşılama yapılabilir. Tavşanlar ilk aşılama 10 haftalık yaştan küçükse, 4 hafta içinde ikinci bir aşılama yapılması önerilmektedir. Herhangi bir hastalık belirtisi gösteren tavşanlara aşılama yapılmaması gerekmektedir (Campagnolo ve ark., 2003; Belz, 2004). Yabani tavşan popülasyonlarında ise aşının uygulama gücü, her yıl tekrarlanma ihtiyacı ve ekonomik olarak yüksek maliyetler gerektirmesi gibi nedenlerle etkin bir aşılama yapılamamaktadır (Abrantes ve ark., 2012).

Ortaya çıkan salgınlarda genel olarak et ve kürk endüstrisinde kullanılan tavşanların hastalıktan daha çok etkilendiği tespit edilmiştir (Xu, 1991). Bu durum RHD'nin, dünya çapında tavşan yetiştiriciliği ve tavşan ürünleri endüstrisi üzerinde ciddi bir ekonomik etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Cheng ve ark., 2013; Guo ve ark., 2016). Ayrıca RHD salgınlarının olduğu bölgelerde azalan tavşan popülasyonları nedeniyle büyük oranda tavşanlarla beslenen yırtıcıların başka hayvan türlerini avlamaya yönelmesi ekosistemin de olumsuz etkilenmesine neden olmuştur (Delibes-Mateos ve ark., 2007).

Biyogüvenlik ve aşılama gibi immunoprofilaktik önlemler yoluyla hastalığın kontrolü sağlanarak, tavşan popülasyonları arasındaki hastalık geçişleri önemli ölçüde azaltılabilmektedir. Bu durum özellikle tavşan ürünleri endüstrisinde hastalığın yayılmasını sınırlandırmak açısından da büyük önem taşımaktadır. Ayrıca RHDV'nin yabancı tavşan popülasyonlarındaki sirkülasyonunun yoğun olduğu bölgelerde bu önlemler sayesinde enfeksiyon yayılımı büyük oranda engellenebilmektedir. Dolayısıyla, RHDV salgınlarının dikkatli ve doğru bir şekilde yönetilmesi gerekmektedir. Salgınların meydana geldiği bölgelerde viral evrimin sürekli olarak izlenmesinin, uygun önlemlerin alınmasında belirleyici olabilecek yeni genetik ve antijenik varyantların hızlı tespiti açısından büyük önem taşıdığı tespit edilmiştir (Abrantes ve ark., 2012).

SONUÇ

RHDV'nin evcil ve yabancı tavşanların en önemli patojenlerinden biri olduğu görülmektedir. Virus tavşan popülasyonları arasında çok hızlı yayılabilmekte ve bulaşma yolları çok çeşitli olabilmektedir. Bu durum hastalıkla mücadeleyi zorlaştırmaktadır. Ayrıca RHD'nin tavşan ürünleri endüstrisini olumsuz olarak etkilemesi nedeniyle hastalığın ekonomik önemi de bulunmaktadır. Maternal antikörlerin ve profilaktik olarak kullanılabilecek aşuların yüksek koruma sağlayabildiği tespit edilmiştir. Hastalık uygun korunma-kontrol önlemlerinin alınması ve özellikle salgınlarda ilgili varyantların tespit edilmesiyle etkili bir şekilde sınırlandırılabilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Abrantes J., Van Der Loo W., Le Pendu J., Esteves PJ., 2012. Rabbit haemorrhagic disease (RHD) and rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV): A review. *Vet Res*, 43, 12.
2. Abrantes J., Lopes AM., 2021. A Review on the Methods Used for the Detection and Diagnosis of Rabbit Hemorrhagic Disease Virus (RHDV). *Microorganisms*, 9, 972.
3. Asgari S., Hardy JRE., Sinclair RG., Cooke BD., 1998. Field evidence for mechanical transmission of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) by flies (Diptera: Calliphoridae) among wild rabbits in Australia. *Virus Res*, 54, 123–132.
4. Belz K., 2004. Rabbit hemorrhagic disease. *Semin Avian Exot Pet Med*, 13, 100–104.
5. Campagnolo ER., Ernst MJ., Berninger ML., Gregg DA., Shumaker TJ., Boghossian AM., 2003. Outbreak of rabbit hemorrhagic disease in domestic lagomorphs. *J Am Vet Med Assoc*, 223, 1151-1155.
6. Capucci L., Fusi P., Lavazza A., Pacciarini ML., Rossi C., 1996. Detection and preliminary characterization of a new rabbit calicivirus related to rabbit hemorrhagic disease virus but nonpathogenic. *J Virol*, 70, 8614–8623.
7. Capucci L., Scicluna MT., Lavazza A., 1991. Diagnosis of viral haemorrhagic disease of rabbits and the European brown hare syndrome. *Rev Sci Tech*, 10, 347–370.
8. Chasey D., 1997. Rabbit haemorrhagic disease: The new scourge of *Oryctolagus cuniculus*. *Lab Anim*, 31, 33–44.
9. Cheng Y., Chen Z., Li C., Meng C., Wu R., Liu G., 2013. Protective immune responses in rabbits induced by a suicidal DNA vaccine of the VP60 gene of rabbit hemorrhagic disease virus. *Antiviral Res*, 97, 227–231.
10. Cooke BD., 2002. Rabbit haemorrhagic disease:

- Field epidemiology and the management of wild rabbit populations. *OIE Rev Sci Tech*, 21, 347–358.
11. Cooke BD., Fenner F., 2002. Rabbit haemorrhagic disease and the biological control of wild rabbits, *Oryctolagus cuniculus*, in Australia and New Zealand. *Wildl Res*, 29, 689–706.
 12. Delibes-Mateos M., Redpath SM., Angulo E., Ferreras P., Villafuerte R., 2007. Rabbits as a keystone species in southern Europe. *Biol Conserv*, 137, 149–156.
 13. Gregg DA., House C., Meyer R., Berninger M., 1991. Viral haemorrhagic disease of rabbits in Mexico: Epidemiology and viral characterization. *Rev Sci Tech*, 10, 435–451.
 14. Guo H., Zhu J., Tan Y., Li C., Chen Z., Sun S., Liu G., 2016. Self-assembly of virus-like particles of rabbit hemorrhagic disease virus capsid protein expressed in *Escherichia coli* and their immunogenicity in rabbits. *Antiviral Res*, 131, 85–91.
 15. Henning J., Meers J., Davies PR., Morris RS., 2005. Survival of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) in the environment. *Epidemiol Infect*, 133, 719–730.
 16. Huang HB., 1991. Vaccination against and immune response to viral haemorrhagic disease of rabbits: A review of research in the People's Republic of China. *Rev Sci Tech*, 10, 481–498.
 17. Kinnear M., Linde CC., 2010. Capsid gene divergence in rabbit hemorrhagic disease virus. *J Gen Virol*, 91, 174–181.
 18. Lee YC., Oh Y., Choi SH., Chae MK., 2021. Simultaneous infection with rabbit hemorrhagic disease virus and *Pasteurella multocida* in rabbits. *Korean J Vet Serv*, 44, 35–43.
 19. Le Gall-Reculé G., Lavazza A., Marchandeu S., Bertagnoli S., Zwingelstein F., Cavadini P., Martinelli N., Lombardi G., Guérin JL., Lemaitre E., Decors A., Boucher S., Le Normand B., Capucci L., 2013. Emergence of a new lagovirus related to rabbit haemorrhagic disease virus. *Vet Res*, 44, 1–13.
 20. Le Pendu J., Abrantes J., Bertagnoli S., Guitton JS., Le Gall-Reculé G., Lopes AM., Marchandeu S., Alda F., Almeida T., Célio AP., Bárcena J., Burmakina G., Blanco E., Calvete C., Cavadini P., Cooke B., Dalton K., Mateos MD., Deptula W., Eden JS., Wang F., Ferreira CC., Ferreira P., Foronda P., Gonçalves D., Gavier-Widén D., Hall R., Hukowska-Szematowicz B., Kerr P., Kovaliski J., Lavazza A., Mahar J., Malogolovkin A., Marques RM., Marques S., Martin-Alonso A., Monterroso P., Moreno S., Mutze G., Neimanis A., Niedzwiedzka-Rystwej P., Peacock D., Parra F., Rocchi M., Rouco C., Ruvoën-Clouet N., Silva E., Silvério D., Strive T., Thompson G., Tokarz-Deptula B., Esteves P., 2017. Proposal for a unified classification system and nomenclature of lagoviruses. *J Gen Virol*, 98, 1658–1666.
 21. Mahar JE., Read AJ., Gu X., Urakova N., Mourant R., Piper M., Haboury S., Holmes EC., Strive T., Hall RN., 2018. Detection and circulation of a novel rabbit hemorrhagic disease virus in Australia. *Emerg Infect Dis*, 24, 22–31.
 22. Mitro S., 1993. Rabbit hemorrhagic disease: A review with special reference to its epizootiology. *Eur J Epidemiol*, 9, 70–78.
 23. Mutze G., Bird P., Kovaliski J., Peacock D., Jennings S., Cooke B., 2002. Emerging epidemiological patterns in rabbit haemorrhagic disease, its interaction with myxomatosis, and their effects on rabbit populations in South Australia. *Wildl Res*, 29, 577–590.
 24. Parra F., Prieto M., 1990. Purification and characterization of a calicivirus as the causative agent of a lethal hemorrhagic disease in rabbits. *J Virol*, 64, 4013–4015.
 25. Wang X., Xu F., Liu J., Gao B., Liu Y., Zhai Y., Ma J., Zhang K., Baker TS., Schulten K., Zheng D., Pang H., Sun F., 2013. Atomic Model of Rabbit Hemorrhagic Disease Virus by Cryo-Electron Microscopy and Crystallography. *PLoS Pathog*, 9.
 26. Wirblich C., Thiel HJ., Meyers G., 1996. Genetic map of the calicivirus rabbit hemorrhagic disease

- virus as deduced from in vitro translation studies. *J Virol*, 70, 7974–7983.
27. Xu WY., 1991. Viral haemorrhagic disease of rabbits in the People's Republic of China: Epidemiology and virus characterisation. *Rev Sci Tech*, 10, 393–408.
28. Zhu J., Miao Q., Tan Y., Guo H., Liu T., Wang B., Chen Z., Li C., Liu G., 2017. Inclusion of an Arg-Gly-Asp receptor-recognition motif into the capsid protein of rabbit hemorrhagic disease virus enables culture of the virus in vitro. *J Biol Chem*, 292, 8605–8615.