

CALICIVIRUS'LAR CALICIVIRIDAE

Tülin GÜZEL (*)

SUMMARY

There were a few a viral diseases upto recent times. However by the development of the technology, there has been an increase in the number of the diseases. As the studies go on new viruses and viral dieases will occur. The viruses which were thought to belong to some other families previ-ovsly have either formed new families or changed their family engagements by the ones found recently.

The caliciviruses are of these kind. In this text, the properties and the diseases which are caused by the calicivirus and calicivirus-like viruses have been explained.

ÖZET

Yakın zamana kadar hayvanlarla ilgili olarak viral hastalıklar az sayıdaydı. Ancak, teknolojinin gelişmesi ile birlikte hastalık sayısında da artışlar olmuştur. Çalışmalar devam ettikçe yeni viruslar ve buna bağlı olarak da daha birçok viral hastalıklar ortaya çıkacaktır. Önceleri başka familyalar içinde değerlendirilen bazı viruslar yeni bulunanlarla ya yeni familyalar oluşturmuş ya da bunların familya bağlantıları değişmiştir.

Calisiviruslar da bunlardan biridir. Bu derlemede Calisivirus ve Calisivirus benzeri virusların genel özellikleri ve oluşturdukları hastalıklardan söz edilmiştir.

Calicivirus Familyası

RNA içeren viruslar uluslararası taxonomi komitesince Picorno, Toga, Flavi, Orthomyxo, Corona, Arena, Bünya, Retro, Rhabdo, Reo, Brina, Filo ve Caliciviridae familyaları adı altında toplanmıştır.

(*) Uzman Veteriner Hekim., Etilik Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsü Kuduz Teşhis Laboratuvarı, Ankara/TÜRKİYE

Önceleri picornoviridae familyası içinde bir grup olarak yer alan Calicivirüs'lar daha sonraları Caliciviridae adı altında ayrı bir familya olarak sınıflandırılmıştır. Bu familyanın Calicivirüs olarak tek bir alt grubu vardır (8). Bu calicivirüs alt grubunu Domuzların veziküler Ekzantem Virüs, San Miguel Deniz Aslanı Virüsü ve önceleri Rhinovirüs olarak sınıflandırılan Feline Calicivirüs'lar teşkil etmektedir (4,8,9,16).

Calicivirüs'lar genel olarak gastroenterik patojenler olarak kabul edilemezler. İshali sığırların, domuzların ve köpeklerin gaitalarında da calicivirüs'lar saptanmıştır (23).

Virüsün Özellikleri : Çapı 35-40 nm civarında olan calicivirüs virionunun kübik yapılı kapsiti tek bir polipeptitten oluşmuştur. Virüs ismini fincan şekline benzeyen yüzey girintilerinden alır (3,8). Molekül ağırlığı 2×10^6 daldondur. Negatif boyanmış preparatlarda izometrik zarsız partiküllerin kübik simetrik 32 kapsomerden oluştuğu görülür (4). Virüs ısıya ve ether'e karşı dayanıklıdır. pH 5'te oldukça dayanıklı olmasına karşın pH 3'te dayanıksızdır (4,8,9).

Virüsün Üretilmesi : Calicivirüs'lar sitoplazmada çoğalırlar ve oldukça sitopatojeniktirler. Kendi konakçalarına ait hücre kültürlerinde iyi ürerler. Virionlar hücre sitoplazmasında, ya tek tek dağılmış parçacıklar veya mikrofibriller boyunca ya da membranöz yapılar içinde parakristalin çizgileri halinde bulunur. İzole edilen RNA virionu enfeksiyözdür (8).

Domuzların Veziküler Ekzantemi

Domuzların ağız, burun ve ayaklarında veziküllerin şekillenmesiyle karakterize akut, ateşli, enfeksiyöz viral bir hastalıktır (4,8,9). İnkubasyon periyodu 72-81 saattir. Morbidite yüksek, mortalite düşüktür. Komplikasyonsuz vakalar 1-2 hafta içerisinde iyileşirler. Veteriner hekimlikteki önemi ise şap, domuz vezikül hastalığı ve veziküler stomatit gibi domuzların diğer üç veziküler hastalığından klinik olarak ayırt edilememesinden ileri gelmektedir (3,4).

Epidemiyoloji : Hastalık ilk defa 1932 yılında Güney California'da bir domuz çiftliğinde görülmüş, şap tanısıyla 18.000 hayvan kesilmesine rağmen hastalık sporadik vakalar halinde çıkmaya devam etmiştir. Yapılan çalışmalarda hastalığın şap olmadığı anlaşılmıştır. Bundan 20 yıl sonra hastalık Nebraska'da görülmüştür; Nebraska pazarlarında satılan bu enfekte hayvanlarla hastalık bir yıl sonra ABD'nin 42 eyaletinde birden ortaya çıkmıştır. 1956 yılında çıkan son salgından sonra hastalığın ABD'den eradike edildiği bildirilmektedir (8,9).

Virusun Özellikleri : Virus partikülleri küme şeklinde ve 35-40 nm çapındadır (4). Gelişmiş virionlar enfekte hücrelerin negatif boyanmış kısımlarında sitoplazma içinde görülürler. Virus tek zincirli RNA içerir ve ağırlığı 2.3×10^6 daltondur. Virus ether, chloroform, deoxycholate ve % 0.3 Tween 80'e dayanıklı olmasına karşın % 2 NaOH ile derhal inaktive olur. Virus pH 3'ten aşağı pH 12'den yukarı H iyon konsantrasyonlarına hassastır. 62°C'de 60 dakika, 64°C'de 30 dakikada inaktive olur. Virus oda derecesinde 6 hafta ve % 50 glycerol içinde +4° de 2 yıl canlı kalır.

Antijenik Özellikleri : Virusun serolojik 13 tipi saptanmıştır. Nötralizasyon, complement fixation, agar jel ve cros immunité test çalışmaları ile bunların immunolojik olarak birbirlerinden farklı olduğu görülmüştür. Serolojik olarak farklı 13 tipin patojenitelerinde farklılık yoktur (9).

Virus domuz böbrek, akciğer, karaciğer, testis ve amnion hücrelerinin monoleyer kültürlerinde CPE meydana getirerek ürer.

Patojenitesi : Veziküler ekzanthem domuzların önemli bir hastalığı olmasına karşın sığır, koyun, keçi ve diğer evcil hayvanlar hastalığa karşı oldukça dayanıklıdır. Morbidite % 5'ten azdır. Hastalığa yakalanan hayvanlar kilo kaybı ile iyileşebilirler. Dişi domuzlarda enfeksiyon abortlara neden olur. Inkübasyon periyodu 18 saat ile 12 gün arasındadır. Hastalığın başlangıcında 40-42°C'ye çıkan ateş, iştahsızlık, ayak tabanında, ayağın interdigital bölgesindeki deride veziküllerin gelişmesine bağlı olarak topallıkların aniden çıkmasıyla karakterizedir. Veziküller, ağız, ağız etrafı, dil ve dudaklarda içleri berrak sıvı ile dolu 5-33 mm çapındadır. Lezyonlar histolojik olarak şap ve veziküler stomatiti'ne çok benzer. Üzerleri epitelle kaplı veziküllerin epitelleri pul pul dökülür, hidroskopik dejenerasyon ve bunları takiben hücre nekrozu, hücre erimesi ve intersellüler ödemle ilgili belirtiler görülür (4).

Bulaşma : Hastalığın bulaşması enfekte hayvanlarla direkt temas ve pişirilmeden ve yıkanmadan verilen kirlı gıdalarla olur.

Tanı : Klinik bulguların başlamasından sonra diğer hastalıklardan ayırt edebilmek için laboratuvar denemelerini yapmak gerekir.

Kontrol : Hastalığa karşı etkili bir aşı yoktur. Sıkı karantina tedbirleri ile hastalığın kontrolunda başarılı sonuçlar alınır. Bu tedbirler içerisinde hastaların sağlam hayvanlarla direkt teması ve gıdalarının pişirilerek verilmesi en geçerli yöntemdir.

Feline Calicivirus Enfeksiyonu

Kedilerin en önemli üst solunum yolu enfeksiyonları iki virus tarafından oluşturulur. Bunlardan birisi Feline herpes virus tip 1, diğeri ise Feline

calicivirüs'tür. Feline herpesvirüs tip 1 kedilerin viral Rhinotracheitis'ine neden olur (21). Virulent Feline calicivirüs enfeksiyonunu, viral rhinotracheitis'ten ayırt etmek oldukça zordur. Son bilgiler virüsün kedilerde benzer klinik belirtilerle seyreden kronik stomatit ve Limbing syndrome ile de ilişkili olabileceğini göstermiştir (12).

Epidemiyoloji : Feline calicivirüs'lar dünyanın her yerindeki kedilerde görülür. Evcil kediler ile çitelerde daha sık bulunur. Solunum bozukluğu olan kedilerle, sağlıklı kedilerin % 4'ünde enfeksiyona rastlanmıştır (8,21).

Virüsün Özellikleri : Feline calicivirüs (FCV) kedilerin üst solunum yolu hastalıklarının en önemli etkenidir (20). Virüs 37-40 nm çapında, kübik simetrik ve 32 kapsomerden oluşmuştur. pH 3'te kısa zamanda inaktive olur, pH 4 ve pH 5'e dayanıklıdır. Isıya karşı oldukça dayanıksızdır; 50°C'de 30 dakika içinde inaktive olur (8,9,19,20). Virüs HBB (Hydroxybenzimidazole), guanidin HCl ve % 0.2 Sodium deoxycholate'a karşı dayanıklıdır.

Virüsün hemaglutinasyon özelliği yoktur. Serolojik testlerde virüsün bir tek serotipi ve bunun da bir varyantı olduğu saptanmıştır (9).

Virüsün Üretilmesi : Virüs primer ve sekonder kedi böbrek ve diploid kedi dil hücrelerinin monoleyer kültürlerinde, kedi timus ve embriyonik kedi akciğerlerinden elde edilen hücre hatlarında 48 saate CPE meydana getirerek çoğalır (4,6,9,12,20). Agar veya methyl cellulose ile kaplanmış hassas hücre kültürlerinde plak meydana getirir ve enfekte hücrelerin sitoplazmalarında çoğalır (9.).

Patojenitesi : Akut ve subakut seyir gösteren hastalık, seröz ve muköz rhinitis, konjunktivitis, tracheitis, pneumonia ve ağız epithelium'unun vezikül ülserasyonu ile karakterizedir (9,12). Diğer yaygın bulgular ise difazik ateş, anorexia, uyuşukluk ve dik yürüyüştür. Hastalığın klinik bulguları deneysel enfeksiyonların bulguları ile aynıdır. Inkubasyon süresi 2-3 gündür. Hastalığa yakalanan ve klinik belirti gösteren kedilerin % 50'si 4-5 gün içinde iyileşir. İyileşen kediler persiste enfekte olarak yaşamlarına devam ederler; bunlar uzun bir süre hatta yaşamları boyunca orofarinksten virüs saçmaya devam ederler (8). Bu taşıyıcı kedilerin enfeksiyonun yayılmasında büyük bir role sahip oldukları görülür (9).

Tanı : Hastalık belirtileri kedilerin diğer solunum yolu enfeksiyonlarında görülen klinik belirtilere benzediği için tanıda güçlük çekilir. Ancak tanı, konjunktival kazıntı veya tonsillerden yapılan biyopsi ile immunofloresan tekniği uygulanarak viral antijenin aranması ile mümkün olur (9). Immunodiffüzyon ve komplement fikzasyon testlerinden de yararlanılabilir.

Akut devrede burun akıntıları, faringial svablar veya konjunktival kazıntılardan kedi orijinli hücre kültürlerine ekim yapılarak virus izole edilebilir. Virus akut dönemde kanda da bulunabilir (6).

İmmünte : Antifenite ve patogenitesi çok az değişen farklı feline calicivirus izolatları vardır. F 19 suşunun 30-32°C gibi düşük ısıda hücre kültürlerinde pasaj edilerek modifiye edilmiş attenuue aşuların 27 gün aralıkla verilmesiyle nötralizan antikorların geliştiği ve eprüvasyona dayanıklı oldukları görülmüştür. Polivalan feline calicivirus aşularının monovalan aşılardan daha iyi bir koruma gösterdiği bildirilmektedir (12).

Kedi populasyonunda hastalığı kontrol ve tedavi etmek oldukça zordur. Taşıyıcıların varlığı kontrolü zorlaştırmaktadır (9).

San Miguel Deniz Aslanı Virus

Calicivirus grubu içinde yer alan San Miguel Sea lion virusu özellikle deniz memelilerinde ve kara memelilerinde hastalığa neden olmaktadır. Etken deniz memelilerinin yüzgeçlerinde vezikül oluşmasına, abortlara ve prematüre doğumlara neden olmaktadır (8,10). Bu virus domuz ekzantem virusunun bilinen 13 serotipinden farklı ise de morfolojik ve fizikokimyasal olarak birbirinden ayırt edilemez. San Miguel Deniz Aslanı Virusuna maruz kalan domuzlarda domuzların veziküler ekzantem hastalığına benzer vezikül hastalığının oluşmasına neden olur (7).

Virus ilk defa 1972 yılında California'da bir deniz aslanının doğuma ilgili hastalıklarının araştırılması sırasında izole edilmiştir (5). Serolojik olarak 14 farklı San Miguel Deniz Aslanı Virus California'da Sea lion, deniz fili, deniz ayı balığı, pasifik mors balığı ve yunus balığı gibi deniz memelilerinden izole edilmiştir (2,7).

Hastalık ençok California sahil şeridinde yaşayan deniz ve kara memelileri arasında görülmektedir. Zira California'nın bazı sahillerinde denizin çekilmesiyle karaya vuran enfekte fok balığı ve deniz aslanlarına ait leşlerin vahşi domuzlar tarafından yenilmesiyle yayılır. Böylece deniz memelileri ile karada yaşayan memeliler arasında bir enfeksiyon zinciri oluşmaktadır (8).

Calicivirus Benzeri Viruslar

İnsan, siğir ve domuzların gaitalarında Caliciviridae familyasındaki viruslara morfolojik olarak benzerlik gösteren küçük viruslar bulunmuştur. Bu viruslar morfolojik olarak calicivirus'lara benzerlik göstermesine rağmen grubun diğer özelliklerine sahip değildir (8).

Calicivirus benzeri partiküller terimi ilk defa 1979 yılında insan gaitasında izole edilen virus için kullanılmıştır. Sonraları sığırların, kuzuların ve domuzların gaitalarından da izole edilmiştir (8).

Tavşanların Hemorrajik Hastalığı

Tavşan Hemorrajik Hastalığı (RHD) ilk olarak 1984 yılında hemorajik septisemi ya da enfeksiyöz nekrotik hepatit olarak Çin'de ortaya çıkmış, Avrupa'nın birçok ülkesinde de görülmüştür (6,11,13,14).

Patojenite : Akut ve perakut seyir gösteren hastalık yetişkin tavşanlarda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (6). Hastalığın inkubasyon süresi 2-3 gündür. Hastalığın klinik belirtileri olarak yüksek ateş, depresyon, dyspne ve kramplar görülür. Krampların görülmesinden sonra tavşan 1-3 gün içerisinde ölür (13,14,15). Hastalığın karakteristik patolojik bulguları, akciğerlerde diffuz kanamalar, trachea ve bronşlarda köpük, böbreklerde koyu kırmızı lekeler, dalakta şişlik ve siyaha yakın renk değişimleridir. Karaciğer çamurumsu kıvamdadır (14).

Virusun Özellikleri : 1987'de Deng ve ark., 1989'da Du gibi bazı araştırmacılar enfekte tavşanların karaciğer, dalak ve akciğerlerinden izole edilen etkenin hemaglutine olduğunu, eter ve kloroforma dayanıklı bulunduğunu ve bunun parvo virus benzeri bir virus olabileceğini vurgulamışlar, protein yapısının yapılan Western blot analizleri ve elektron mikroskop çalışmaları ile Caliciviridae familyası içerisinde yer alabileceğini göstermişlerdir. Virus yuvarlak kübik, 27-35 nm çapında ve zarsızdır (15). İnsanlarda Hepatitis E olarak tanımlanan hastalığın etkeninin de bir calicivirus olabileceği bildirilmektedir (14). Bu virusun primatlara intravenöz enjeksiyonunu takiben şekillenen Hepatit E'nin histopatolojik lezyonları, RHD virus enjeksiyonundan sonra tavşanlarda görülenlere çok benzerlik gösterdiği saptanmıştır (6).

KAYNAKÇALAR

- 1- AKERS, T.G., SMITH, A.W. : Antibodies to marine caliciviruses in the californian grey whales and steller sea lions. Archiv für die gesamte Virusforschung 46, 175-177, 1974.
- 2- BARLOUGH, J.E., et all. : antibodies to marine caliciviruses in the pacific walrus (odobenus rosmarus divergens illiger) Journal of wildlife diseases 22 (2), 165-168, 1986.
- 3- BURGU, I. : Ders Notları.
- 4- BUXTON, A., FRASER, G. : Animal microbiology. vol. 2, Blackwell Scientific Publications Ltd. 1977.
- 5- CRANDEL, R.A. : Isolation and characterization of caliciviruses from dogs with vesicular genital disease. rc Virol 98: 65-71, 1988.

- 6 - DICK, C.P., JOHNSON, R.P. : Sites of persistence of feline calicivirus. Research in veterinary Science 47, 367-373, 1989.
- 7- DOUGLES E., et all. : First isolation of a calicivirus from the steller sea lion (*Eumetopias jubatus*). Journal of wildlife Diseases 23 (4), 534-538, 1987.
- 8- : Veterinary Virology. Academic press, INC London, 1987.
- 9- GILLESPIE, J.H., TIMONEY, J.F. : Hagan and Bruner's infections diseases of domestic animals. Seventh edition, Cornell Uni. Press., 1981.
- 10- JEFREY, E., et all. : Antibodies to marine caliciviruses in the steller sea lion (*Eumetopias jubatus schreber*). Journal of wildlife diseases, 23 (1): 34-44, 1987.
- 11- JEFREY, E., et all. : (Prevalence and distrubition of serum neutralizing antibodies to tilla-mook (bovine) calicivirus in selected populations of marine mammals. Journal of wildlife Diseases 23 (1): 45-51.
- 12- KNOWIES, J.O., et all. : Neutralization patterns among recent British and North American feline calicivirus isolates from different clinical origins. The Veterinary Record, August 11, 125-127, 1990.
- 13- MAESS, J., MATTHES, S., FLASS, G. : Serologische Untersuchungen über das Vorkommen der infektiösen haemorrhagischen Erkrankung der Hauskaninchen (Rabbit Viral Haemorrhagic Disease) in Norddeutschland. Tierarztl. Umschau 44, 423, 425, 1989.
- 14- OHLINGER, V.F., HAAS, B., AHL, R., WEILEND, F. : Die infektiöse haemorrhagische Krankheit der kaninchen-eine durch ein Calicivirus verursachte Tierseuche. Tierarztl. Umschau 44, 284-294, 1989.
- 15- PARRA, F., PRIETO, M. : Purification and characterization of a calicivirus as the causative agent of a lethal hemorrhagic disease in Rabbit. Journal of Virology Aug. 4013-4015, 1990.
- 16- PARVANI, A., et all. : Biochemical characterization of porcine enteric calicivirus: analysis of structural and nonstructural viral proteins. Arch Virol 112: 41-53, 1990.
- 17- SMITH, A.W., et all. : First isolation of calicivirus from reptiles and amphibians. Am. J. Vet. Res. Vol. 47, No. 8, August 1986.
- 18- SMITH, A. : Serology and virology of the bowhead whale (*Baleana mysticelus L.*) Journal of wildlife disesaes, 23 (1), 92-98, 1987.
- 19- TAKAHASHI, E., KONISHI, S., OGATA, M. : Studies on cytopathogenic viruses from cats with respiratory infections. Jap. J. Vet. Sci. 33, 81-87. 1971.
- 20- TOHYA, Y., et all. : Neutralizing epitopes of feline calicivirus. Arch Virol 113 173-183, 1990.
- 21- VALLICEK, L., SMID, B., RODAK, L., KUDRNA, J. : Elektron and immunoelectron microscopy of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) Arch Virol 112: 271-275, 1990.
- 22- WILLIA, T, et all. : Pathogenesis of porcine enteric calicivirus in fourday-old gnotobiotic pigs. Am. J. Vet. Res. Vol. 49, No. 819-824, 1988.
- 23- WILLIAM, T., AIF, L. : Serial propagation of porcine enteric calicivirus-like virus in primary porcine kidney cell cultures. Journal of Clinical Microbiology, Feb. 206-212, 1988.