

Koronavirüs salgın kaynağına farklı bir bakış: domuz ve ürünleri vektör olabilir mi?

A different vision into the coronavirus outbreak: could pigs and its products be the vectors?

Sefa DEREKÖY¹*

¹ Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

sefaderekoy@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 12.04.2021

Bölüm/Section: Sağlık Bilimleri/Kulak Burun Boğaz

Kabul Tarihi/Accepted: 28.04.2021

Araştırma Makalesi/Research Article

Özet

Koronavirüs küresel salgını bir zoonoz olarak tüm şiddetiyle devam ederken virüsün insan türüne geçmesine yol açan hayvan (ara konak) kesin olarak belirlenmemiştir. Teknolojinin çok ileri düzeyde olduğu çağımızda güvenilirliği düşük bir PCR testi ile hastalığın tanısı konmaya çalışılmaktadır. Bir salgının tanı, tedavi ve kontrolünde izlenecek temel ilkeler yıllarca önce açıkça ortaya konmuştur. Bu prensipler temelinde salgının etyolojisinde farklı bir suş, birlikte bulunan farklı bir ajan patojen veya farklı bir bulaşma yolunun rolü göz önünde bulundurulmalıdır. Zoonotik enfeksiyonlarda mikrobiyal ajanı taşıyan hayvana maruziyet dışında hayvanlara yapılan aşılarda ve aşı yapılan hayvanlara maruziyet durumları değerlendirilmelidir. Geçen yıllarda Çin’de ve birçok ülkede yaşanan çok sayıda domuz salgını nedeni ile ilgili hastalıklar için Çin’de yoğun biçimde aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. İnsana yakın genetik yapısıyla ve yoğun sürü nüfusu ile domuzların bu salgında vektör olabilecekleri göz önüne alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Domuz, Aşı, Hastalık Vektörleri

Abstract

The animal (intermediate host) from which spilled over human has not been yet defined while Coronavirus infection outbreak has continued with all severity. The diagnosis of the disease is done by a low-reliabled PCR test in this very high technology age. Basic principles for the diagnosis, treatment, and the control of the outbreak was presented many years ago. On the basis of those principles, the roles of a different species and a different pathogen being together or a different transmission route are considered. In addition to the exposure to the sick animals, exposures to the vaccinated animals and to the vaccines applied to the animals should be evaluated in zoonotic infections. Researches of vaccine production for related diseases have continued intensely in China because of many swine infection outbreaks in China and many other countries. It should be considered that the pigs in a huge herd may be vectors for that outbreak due to the similarity with human genetics.

Keywords: COVID-19, Swine, Vaccine, Disease Vectors

1. Giriş

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) küresel salgını tüm Dünya insanlarını etkileyerek yoğun bir şekilde devam etmektedir. Şimdiye kadar 100 milyondan fazla insan hastalanmışken bunun yaklaşık 3 milyonu hayatını kaybetmiştir. Daha önce Şiddetli Akut Respiratuar Sendrom’da (SARS) ve Middle East Respiratuar Sendromu (MERS) olarak bilinen salgınlarla insanlarda hayatı tehdit eden ve zoonotik hastalıklara neden olan Korona virüslerin insanlara geçiş ve bulaşma yolları halen araştırılmaktadır. İnsana has yedi Korona virüs saptanmıştır ve bu zoonotik virüslerin hepsi yaras, fare ve evcil hayvanlardan insana geçiş yapmaktadır [1]. COVID-19 enfeksiyonunun da doğada yarasada bulunduğu ve bir ara konak canlı ile insana geçtiği belirtilmektedir. Daha önceki SARS ve MERS salgınlarında kanatlılar ve develer suçlanırken hali hazırdaki COVID-19 salgını için bir ara konak saptaması yapılmamıştır. Bu tür salgın hastalıklarının yayılmasının önlenmesi, tedavisinin gerçekçi olarak bulunması ve ileride yaşanacak benzer salgınlara karşı tedbir

* Yazılan yazar/Corresponding author: Sefa DEREKÖY

¹ orcid.org/0000-0002-7037-8901

alınması açısından ilk bulaşma mekanizmasının ortaya konması gerekmektedir. Mortimer bu tür salgın tehditleri ile karşılaşıldığında temel ilkeler olarak Koch postulatlarına dönülüp yeni teknoloji araçlarının bu ilkeler ışığında uygulanmasını önermektedir [2]. Salgınla ilgili mikroorganizmanın ilk kaynağının kontrol altına alınması veya tamamen bertaraf edilmesi halinde salgının küçüleceğini vurgulayan yazar salgınların sanılandan daha farklı bir kaynak ve daha farklı bir patojenden kaynaklanabileceğini de savunmaktadır. Salmonella Typhi ile Salmonella Paratyphi'nin aynı salgında simültane olarak yer alabileğini hatırlatırken, bir patojenin farklı suşlarının birlikte bir enfeksiyon yapabileğini de ifade etmektedir. İnsanda görülen Kampylobakteriosis'in hiperendemisinde aynı tavuk, domuz veya diğer çiğ et kaynaklarındaki etken patojenin farklı virulan suşlarının bir araya gelmesi sorumlu tutulmaktadır. Jalava ise COVID-19 pandemisini gıdadan kaynaklanma olasılığı olan ve insana solunum yoluyla bulaşan tarihteki ilk salgın olarak tarif etmektedir [3]. Yazara göre salgın, Çin'de yoğun viremi halindeki hayvanların üzeri kapalı ve hava sirkülasyonu bozuk canlı hayvan pazarında işlenmesi sırasında, virüsün damlacık veya aerosol etkisiyle çevreye yayılması sonucu başlamış olabilir. Rezervuar görevi yapan bu viremik hayvanların hasta olmayabileceğini de belirten yazara göre büyük gıda işletmelerinde kontamine hayvan ve gıda ile temas sonucu virüs yayılabilmektedir. Enfekte deniz ürünleri, balık tankları ve canlı hayvanların yaşadığı ortam havasına solunum yolu maruziyeti salgında rol oynayabilir. Bu hipotez son aylarda Avrupa'da Almanya başta bazı ülkelerde ve ABD'deki özellikle domuz türü et işleme tesislerinin koronavirüs salgınlarının en yoğun kaynağı haline gelmesini açıklamaktadır [4]. Berkelman da bir zoonozla karşılaşıldığında hekimlerin hasta hayvanlara maruziyeti sorgulamak dışında canlı hayvan aşısına maruziyeti, canlı aşı uygulanan hayvanlara maruziyeti ve canlı aşının uygulandığı ortamı araştırmaları gerekliliğine vurgu yapmaktadır [5].

Küresel çapta ölümlere yol açan COVID-19'u bu ilkeler ışığında incelediğimizde ve özellikle Koch postulatını uyguladığımızda karanlıkta kalan bazı sorular akla gelmektedir: Salgının ana kaynağı neresidir?, Salgından sorumlu hayvan nedir?, Salgına yol açan hatalı davranış nedir?, Bulaşma yolu nedir?, Maske kullanım nedeni atmosferin kirlenmesi mi?, Salgın kaynağına maruz kalmayanlarda nasıl görülebiliyor?, Salgının etken patojeni doğru olarak tanımlanabilmiş midir ve birden fazla suş veya mikrop sorumlu olabilir mi?, Salgının kaynağını kurutmak için bir çaba gösterilmekte midir?, Salgının etken ajanının tedavisi ile salgının g kaybedeceği göz önüne alınmakta mıdır?

Bugünkü laboratuvar teknolojisinin geldiği düzeyle salgının etken patojeni tam tanımlanamıyorsa bir sorun var demektir. COVID-19'da klinik tanı PCR yöntemi ile nazofarengeal ve orofarengeal örneklerde nükleik asidin saptanmasıyla konulmaktadır. Küresel anlamda piyasaya tanı testi olarak sunulan yaklaşık 350 PCR kiti mevcut olup bunların arasında son çalışmalarda sensitivitelerinin %75-100 oranında bulunanları vardır [6]. Bu kadar ciddi etkileri olan bir salgında tanı tetkiki olan PCR yönteminin %63'lere varan yalancı negatiflikleri bildirilirken halen günlük uygulamalardaki testin gerçek sensitivite ve spesifitesi kesinleşmemiştir [7]. Ülkemizde 498 Covid hastasının dahil edildiği bir çalışmada PCR testinin sensitivitesi %69 olarak bulunmuştur [8]. Bu yönüyle PCR testinin hastalığı ayırt edici özelliğinin test kitinden diğerine değiştiği anlaşılmaktadır. Virste görülen mutasyonlar nedeniyle PCR testinin güvenilirliğinin yeniden gündeme gelmesi doğaldır. Antikor bağlı serolojik testlerin de güvenilir olmadığı bilinmektedir. Tanıda Toraks BT'den de yararlanılmaktadır. Hastalığın bulaşması solunum sekresyonları, aerosol etkisi ve yüzeylerden kontaminasyonla gerçekleşmektedir. Virüs yüklü aerosollerin çevredeki objeleri kontamine ederek fomit haline getirdiği anlaşılmıştır. Ancak Korona virüs enfeksiyonlarının genelinde virüslerin boğaz ya da idrardan ziyade intestinal ve fekal örneklerde yüksek oranlarda saptandığı bilinmektedir. COVID-19 enfeksiyonunda kandan, idrardan ve gaitadan canlı virüs geçişinin saptanmadığı bildirilse de fekal oral yoldan geçiş potansiyel olarak göz önünde tutulmaktadır [9]. Song ve ark. SARS'lı hastaların solunum sekresyonlarında, idrar ve gaitalarında, terlerinde enfektif viral partikülleri saptandığını bildirmişlerdir [10]. Hatta hastanın solunum yolu semptomlarının sona ermesine rağmen virüs barsak ve gaitada bulunmaya devam ettiği anlaşılmıştır. Bunlar çevreyi kontamine edebilmekte ve hastalığın canlılara geçiş yollarını çeşitlendirmektedir. Bu takdirde bu yeni hastalığın kaynağını, etkenini ve bulaşma yollarını gözden geçirmek gerekmektedir. Bu derleme yazısında ilgili literatür incelenmiş ve insan COVID-19 salgını ile birlikte aslında domuzlarda da küresel anlamda pek çok enfeksiyonunun simültane olarak yaşandığı açıkça ortaya konmuştur. Ülkemizde genel olarak domuz etinin başta dini gerekçelerle yenmemesi ve ilgili ürünlerin kullanılmaması nedeniyle son yıllarda domuzlarda yaşanan salgınlar ve Korona virüs ile enfeksiyonlarını konu alan makaleler göz ardı edilmiş olabilir. Bu raporda Korona virüslerinin domuz eti ve ürünlerinden insanlara taşınabileceğine dair gtl kanıtlar sunulmaktadır.

2. Domuzlarda görülen küresel enfeksiyonlar

Reuters Haber Ağansı'nın hazırladığı bir raporda Aralık 2019'da Çin'de ortaya çıkan ve řu sıralar küresel çapta yüzbinlerce insanı lme sürükleyen COVID-19 hastalığı öncesinde Çin'de milyonlarca domuzun ölümüyle sonuçlanan bir epidemi yaşandığı ortaya konmuştur [11]. Rapora göre 2018 Ağustos'unda başlayıp geçen 19 ay süresince bir DNA virüsünün neden olduğu Afrika Domuz Ateşi salgını Çin'deki domuz üreticilerini büyük lde etkilemişti ve yaklaşık 440 milyonluk domuz sürüsünün yarısından fazlası kaybedilmişti. Çin hkmetince bir domuz itlaf kampanyası düzenlenmiş olsa da birçok hastalıklı domuzun küresel düzeyde uluslararası ticarete girişi söz konusu olmuştur.

Sınırları açan bu tür hayvan hastalıkları, birçok ülkeye yayılmak suretiyle ekonomik, ticari ve gıda güvenliğinde sorunlara yol açmaktadır. 2007'den bu yana giderek artan Afrika Domuz Ateşi salgınları ile bu endüstride büyük sıkıntılar ortaya çıkmıştır. Domuzlarda ve yaban domuzlarında %100 fatal seyreden Afrika Domuz Ateşi'nin dalak ve lenf nodlarına

büyüme, kalp ve böbrek başta olmak üzere vücutta kanamalara ve ciltte kızarma ile renk değişikliklerine yol açtığı bilinmektedir. Hemoraji, ödem, asit ve şokla seyreden hemodinamik ve hemodinamik dengeleri bozan ve damar içi pıhtılaşmalara yol açan Afrika Domuz Ateşi hastalığında mononükleer fagositik sistem hücreleri tutulmaktadır [12]. İlginç olarak bu hastalıkta mikrobiyal ajan ve konak faktörleri, hastalıkta ortaya çıkan klinik sonuçların farklı olmasına yol açmaktadır. Bu hastalık temas, yeme içme ve keneler vasıtasıyla domuz ve yaban domuzları arasında yayılabilmektedir. 2018'de Avrupa Birliği-Çin arasında yayılan bu Afrika Domuz Ateşi salgınının en az etkilediği Macaristan, Romanya, Bulgaristan ve Belçika kendi olgularının kaynağını dahi tanımlayamamışlardır. Bu tür büyük salgınlar yüzünden hayvandan elde edilen ürünlerin kalite ve sayısında azalma olduğu bilinmektedir. Bu sonuç yalnızca sürü sahiplerini değil, halkın sosyoekonomik düzeyinde de başta Avrupa'da et enflasyonuna yol açan majör etkiler göstermiştir.

Literatür incelendiğinde domuz enfeksiyonlarına bağlı pek çok küresel salgının meydana geldiği görülmektedir. Sınır aşırı domuz hastalıkları Afrika Domuz Ateşi, Klasik Swine Ateşi (CSF), Porsin Reprodüktif Respiratuar Sendrom (PRRS) ve Ayak Ağız Hastalığı (FMD) olarak sıralanabilir. Dünya et tüketiminin büyük bir payını oluşturan domuz ve ürünleri bu konuda bir vektör olabilir mi? Uluslararası tarım müteşebbislerinin yayınladıkları ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından kredilendirilen Grain dergisinde COVID-19 salgınının çıkış kaynağı domuz olarak belirtilmiştir [13]. Grain'in ileri sürdüğü bu görüşün temelinde domuzun bağışıklık sisteminin insan çok benzemesi, 1998'de Malezya'da rastlandığı şekilde domuzlarda rastlanılan Nipah virüsünün diğer tür olarak insanlara geçiş göstermesi ve Çin'de çok sayıda bulunan domuzların yoğun enfeksiyonlar geçirmesi gibi faktörler sayılmıştır.

Domuzun birçok Korona virüs tipiyle enfeksiyon geçirdiği bilinmektedir. Aslında tüm hayvan türleri içinde domuzlar Korona virüsün en sık üreyerek geliştiği hayvanlardır [14]. Bu korona virüslerin içinde Porsin (domuz eti) geçişli Gastroenterit virüsü, Porsin Enterik Diyare virüsü ve son zamanlarda türeyen Swine Enterik Diyare virüsü (SADS-CoV) yer alır. Son zamanlarda SADS-CoV'ün yine bir türden yani yarasadan diğer tür domuza geçiş yaptığı gözlenmiştir. Domuzlardaki korona virüslerin 1960'larda Amerikan domuzunda gastroenterit yaptığından beri bilinmektedir. Sonraki on yıllarda Kuzey Amerika ve Avrupa'da kusmayla birlikte ensefalomyelite neden olan bir başka domuz enfeksiyon ajanı bulundu: Hemaglutine eden ensefalomyelit korona virüs. 1970'lerde ise İngiltere ve Avrupa'da üçüncü bir korona virüsü porsin epidemik diyare virüsü bulundu. Son olarak 1986'da Belçika'da ve Büyük Britanya'da hafif solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan porsin respiratuar koronavirüs bulundu. Garwes'e göre bu virüsün ortaya çıkış nedeni, diğer bir korona virüsle rekombinasyonu, nonenterik bir suşa mutasyonu veya domuzlarda attenüe aşı hazırlanması sırasında serbestleşmesiydi [14]. Porsin respiratuar koronavirüs oronazal yol ve aerosollerle yayıldığı ortaya kondu. Porsin respiratuar koronavirüs hastalığında iştahsızlık, halsizlik, nefes darlığı prodromu bir iki gün içinde başlamakta ve sekizinci gün ortaya çıkan öksürük onuncu günde hafifleyerek geçmektedir. Çoğu olguda on beş gün içinde iyileşme görülürken, bazı domuzlarda pnömoni ile ölümler görülmektedir. Ağır olguların patolojisinde nekrotizan proliferatif bronkoenteriyel pnömoni saptanmıştır. Bazı olgularda virüsün gastrointestinal sisteme ulaştığı belirlenmiştir. Porsin respiratuar virüsün konakta ikinci bir hastalık varsa daha ağır bir klinik tablo yaptığı bilinmektedir. Gerds aynı hastada respiratuar virüsle simültane olarak reprodüktif respiratuar virüs de varsa pnömositlerin tutulumu ile daha ağır bir enfeksiyon gelişebileceğini bildirmektedir [15]. Ensefalit de yapan reprodüktif virüsün solunum yolu ve tonsilla palatina ile hastaya bulaştığı saptanmıştır. Gastroenterite de yol açan bu virüslerin türler arasında geçiş yapabildiği bilinmektedir. Boniotti ve ark. domuzlarda ortaya çıkan ve sulu diyare ile mortalitesi yüksek enfeksiyonlara yol açan bu yeni Korona virüslerin insanlarda da potansiyel tehdit oluşturduğunu bildirmişlerdir [16]. Korona virüslerin hayvan ve insanlarda hem respiratuar hem de gastrointestinal enfeksiyonlara yol açabildiği bilinmektedir [17].

3. Covid, Sars ve Mers'de ara konak

COVID-19 hastalığının etyolojisinde zarflı RNA tipi betakorona virüse bulunmaktadır. 14 günlük (sıklıkla 3-7 gün) kuluçka dönemini takiben ateş, halsizlik, kuru öksürük, baş ağrısı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, kas ve eklem ağrıları ile seyretmektedir. Bazı hastalarda şiddetli pnömoni tabloları görülmekte ve fatal sonuçlanabilmektedir. Çocuklarda ve bazı erişkin hastalarda gastrointestinal semptomlara yol açabilmekte ve %40 oranında bulantı, kusma ve diyare ile görülebilmektedir. Ayrıca hastalık sırasında hepatik, renal ve nörolojik patolojilere de rastlanmaktadır. Hiperkoagülopati, venöz tromboemboli ve kanamalarla seyredebilmektedir. Hafif solunum yolu hastalığı gibi başlayıp vücuda yayılan sistemik bir enflamasyon sonucu santral sinir sistemi ve kalp başta multiorgan tutulumları görülebilmektedir. 2002 ve 2003'te Çin'in Guandong eyaletinde SARS saptanana kadar Korona virüslerin insanlarda şiddetli hastalık yaptığı bilinmiyordu. Bu hastalıkta dünya çapında 8096 kişi enfekte oldu ve %9.5 ölüm oranı ile 774 kişi hayatını kaybetti [18]. Aynı makalede insan Corona virüslerinin feçesten izole edilebildiği ifade edilmiştir. Yalnızca bağışıklığı düşenlerde hafif enfeksiyon yaptığı sanılan virüs, bu tarihten 10 yıl kadar sonra, Ortadoğu ülkelerinde görülen MERS ile ortaya çıktı. SARS Korona virüsü ACE-2'yi bir reseptör olarak kullanmakta ve başlıca silli bronşial epitel hücrelerini ve tip II pnömosit'leri enfekte etmektedir. MERS korona virüsü ise CD26 olarak bilinen dipeptidilpeptidaz reseptörünü tutmakta ve silyasız epitelleri ve yine tip II pnömosit'leri enfekte etmektedir. Her iki Korona virüsünün market ve pazar gibi kalabalık yaşam ortamlarından insanlara geçtiği ve yarasalardan kaynaklandıkları ileri sürülmüştü.

İnsanda saptanan Korona virüs enfeksiyonlarının kaynağı olarak memeli Korona virüs konakları göz önüne alındığında, halen bazı noktaların karanlıkta kaldığı ve cevap beklediği anlaşılmaktadır [19]. SARS ve MERS'deki korona virüsünün yarasa kaynaklı olması ya da pangolin gibi ara konaktan insana geçmesi halen tartışmalıdır. Bunları sorgulayan noktalardan ilki şudur: İnsana benzer maymun neslinde kendilerine özgün Korona virüs bulunamamıştır. Yani insandan başka diğer primatlara herhangi bir kabul edilen meşru Korona virüs bulaşması söz konusu değildir. İkinci nokta, yarasa virüslerinden SARS, MERS ve diğer insan Korona virüsleri için insanlara ya da diğer memelilere adapte edebileceğimiz ara konak, kesin biçimde henüz bulunmamıştır. Yani kanatlılar tavuk ve develerin ara konak olması ispatlı değildir. SARS-CoV'e karşı Çinli hayvan ürünleri işleyicilerinde yüksek seroprevalans bulunurken misk kedilerinin SARS-CoV'ünü insanlarda enfeksiyon için geçişe neden oldukları tam olarak kanıtlı değildir. Benzer olarak MERS-CoV'e karşı develerde yüksek düzeyde bulunan seroprevalans sonuçları, bu hayvanların virüsü insan nüfusuna sunumunda potansiyel bir kaynak olabileceğini düşündürmekteydi. Bununla birlikte MERS-CoV genomik dizilişinin henüz tam olarak belirlenememesi bu kabul edilen senaryonun kesinleşmesini engellemektedir. Üçüncü nokta pek çok memeli hayvanda virüsün genetik sıralaması henüz daha çokça çalışılmamıştır. Tavşan ve kemirgenlerde sayılı virüs izolasyonu yapılmıştır. Diğer memeli konaklarda Korona virüs varlığı olup olmadığı ve bu virüslerin kendi Korona virüs oluşumuna ne ölçüde katkı verdiği halen belirgin değildir. Son olarak Nidovirüslerin son zamanlarda haşerelede bulunması ile Korona virüs neslinin haşere kaynaklı olabileceği hipotezi gündeme gelmiştir. İlginç olarak haşere ile beslenen yarasalardan çok sayıda Korona virüs türü belirlenmiştir. Yine haşere ile beslenen karpillerde son zamanlarda betakoronavirüsler belirlenmiştir.

SARS epidemisinin başlangıcında hemen tüm hasta insanların hastalanmadan önce hayvanla teması görülmüştür. SARS bulunduktan sonra SARS-CoV ve onun antikoru misk kedilerinde ve pazar tipi alışveriş merkezlerindeki hayvanla uğraşanlarda saptanmıştır. 2005'te insanla ilgili SARS-CoV'ün yeni keşfedildiği dönemde bu korona virüslerin doğal konağının yarasa, ara konakçının ise misk kedileri olduğu düşünölmüştü. Çin, Avrupa ve Afrika'da daha sonraları bu virüsle ilgili değişik pek çok değişik tip bulundu. Fekal-oral yolla kedilere ve memelilere geçen bu virüsün mutasyonu sonrası insanlara da geçiş sağladığı gösterilmiştir. Kedideki SARS-CoV ile insandaki virüsün genomunun hemen hemen benzer olduğu bilinmektedir. Domuzun SARS-CoV'ü ile enfekte olabileceği ve antikor geliştirebildiği ve ayrıca MERS-CoV'ünü de amplifiye edebileceği gösterilmiştir [17].

4. Domuz Covid-19'da vektör olabilir mi?

Küresel çiftlik hayvanları içinde domuz sektörü, hayvan proteini üretimi ve birçok tıbbi ürün imali için önemli bir anahtar role sahiptir. Dünya et tüketiminin %36'sını domuz ve ürünleri oluşturmaktadır ve dünya domuz üretiminin %49'unu elinde tutan Çin'deki çiftlik hayvanı sistemlerinin biyo güvenilirliğinin düşük seviyesi genel olarak bilinmektedir [20]. 2006'da İngiltere'de yapılan bir araştırmada kaçak domuz etlerine bağlı gelişen hastalıklar ortaya konmuş ve kaçak et ürününün tipine göre gelişen hastalık türleri sınıflandırılmıştır [21]. İngiltere'de domuzlarda yaşanan Ağız Ayak Hastalığı'nda bulaşmaya yol açan rezervuar hayvanlar içinde %96 oranında riskin domuzlar olduğu anlaşılmıştır. Makalede domuzla bağlı bu hastalıkların geçiş yolları anlatılmış ve insan, market, restoran, alt yapı ve kedi/köpek gibi evcil (pet) hayvanların gıdalarına kadar fomit ilişkileri ortaya konmaya çalışılmıştır. Aynı yazarlar hava ve deniz yolu taşımacılığı, yolcuların bagajı, bavulları, kuryeler ve et artıklarının bulaşmalarda önemli rol oynadığını bildirmişlerdir. Küresel anlamda canlı hayvanlarla domuzdan domuzla geçiş İtalya, İspanya ve Hollanda'dan bildirilmiştir. Canlı hayvan dışında bu hastalıklar domuzdan yapılan her tür üründen, gübre, meni, embryo ve deri gibi her hayvanın üründen geçebilmektedir. Domuz ürünlerinden hastalıkların geçişinin uçaklar, gemiler ve trenlerle olabileceği gösterilmiştir. 2013'te böyle bir Corona virüsün kontamine (bulaşık) gıda vasıtasıyla ABD'ye girişi, 2014'te gıda desteği olarak kullanılan kurutulmuş domuz plazması ile Kanada'ya girişi bildirilmiştir. İlegal ticaretin bu konuyu daha da vahimleştirdiği kesindir. Bu tür gayrimeşru ticaret alanlarının ABD, Avustralya, Fransa, Polonya ve Bulgaristan'da varlığı bildirilmiştir. Deniz, tren ve uçak taşımacılığında kaçak et ürünlerine konteynerlerden kişisel bavullara kadar rastlanabilmektedir. Enfeksiyon taşıyan materyellerin hepsi fomit olarak adlandırılmaktadır: Araçlar, elbiseler, ayakkabılar, gıda ve aşı bile bu domuz enfeksiyonlarının geçişi için fomit olmuştur. Domuzları pazar yerlerine ve marketlere taşıyan her tür araç fomit ilan edilmiştir. Yaban domuzunun da bu konuda önemli bir risk olduğu bilinmektedir. Hasta hayvanlarla bulaşan elbiseler kıyafetler ve eşyalar fomit görevi görür. Yaban domuzunun gezdiiği ormanlık ve kırsal alanlarda doğa yürüyüşüne çıkanlar, ormancılar, avcılar, mantar toplayıcılar süper bulaştırıcı olabilirler. ABD'nin ithal ettiği domuz içerikli bazı ürünlerde hatta gıda ve ilaçlarda bu virüslerin yaşamını sürdürdüğü bilinmektedir: Soya fasülyesi, kanatlılar başta hayvanların protein ve vitamin takviyesinde kullanılan lizin hidroklorit ile kolinklorit, vitamin D ve domuz sosisi.

Miller ve ark. son yıllarda vahşi doğa, evcil hayvanlar ve insanlar arasında karşı türe hastalık geçişinin arttığını ve toplum sağlığını ciddi olarak tehdit ettiğini bildirmişlerdir [22]. Özellikle yaban domuzları ile ilgili 84 patojeni araştırdıkları çalışmalarında bu hayvanların taşıdıkları virüslerin %39'nun insanlarda klinik hastalık yaptıklarını saptamış ve yaban domuzunun halk sağlığı için çok önemli bir risk oluşturduğunu vurgulamışlardır.

Pappas ise Kur'an'dan alıntı yaparak başladığı makalesinde yıllık 51.7 milyon ton domuzun işlendiği Çin'de enfeksiyon sonucu ölen ve nehirlere düşen domuzların halk tarafından toplanıp işlenerek piyasaya sürüldüğünü bildirmektedir [23]. Küresel anlamda bu yoğun endüstriyel faaliyetlerin veteriner otoritelerin kontrolünün dışına taşığını ifade eden yazar,

kırsal alanlarda enfekte yaban domuzlarının atıklarıyla kontamine olanların taşıyıcı olabileceğine dikkat çekmektedir. Domuzların Bacillus Antracis, Salmonella, Stafilococcus ve Yersinia gibi bakterileri, Hepatit E, İnfluenza Nipah ve Rota gibi virüsleri ve Tenya, Toxoplasma ve Trişinella gibi parazitleri insana bulaştırdığını ifade eden yazar, son yıllarda geometrik olarak artarak piyasaya giren domuz eti ve ürünlerinin insanda önemli bir zoonoz kaynağı olabileceğini vurgulamaktadır. Wentao ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları bir makalenin önemi bugünlerde daha iyi anlaşılmaktadır [24]. Dünyadaki ikinci büyük sürü olan domuzların zoonotik virüsler için ara konak görevi yapabileceğini ve insanlarda salgın için potansiyel rezervuar haline gelebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu virüs 2009'de Asya'da domuz feçeslerinde saptanmış ancak önemi anlaşılamamıştı. 2012'de ilk kez Çin domuzlarında keşfedilen Porsin Deltakorona Virüsü daha sonra 2014'te Ohio'daki domuzlarda ölümcül seyreden diyare (ishal) salgınlarına yol açmıştı. Ohio State Üniversitesi ve Hollanda'dan Utrecht Üniversitesi araştırmacılarının bu ortak çalışmasında Porsin Deltakorona Virüsü'nün laboratuvarında insan, kedi ve tavuk hücrelerini enfekte edebildiği gösterildi. Böylelikle ilk kez virüsün insan hücrelerindeki reseptörlere bağlanabildiği ve türler arasında yani domuzdan insana çapraz geçiş yapma kabiliyeti gösterilmiş oldu. Virüsün hücreler içinde replike olması halinde insan ve hayvanlarda da hastalıklar yapabileceği anlaşılmış oldu. Sonuç olarak bu makalede bu virüs nedeniyle hastalanmış domuzların virüsü direk olarak tavuklara ve insanlara geçerek onları da hastalandırabileceğini kanaatine varmışlardır.

Raymond ve ark. Domuz endüstrisinde son derece önemli olan porsin reproduktif ve respiratuar sendrom virüsünün enfekte etin oral tüketimiyle geçiş yapabileceğini ve -20 derecede haftalarca gıdada kalabileceğini göstermişlerdir [25]. İnsanda ortaya çıkan COVID-19 hastalığının ağır formlarında bu şekilde birden fazla korona ya da başka bir virüsle tutulum ihtimali göz önüne alınmalıdır. Bu durumda hem solunum hem de oral-enteral yolla yani beslenme sırasında Korona virüse maruz kalan insanlarda daha ağır bir klinik tablo gelişebilir mi sorusu akla gelmektedir. PCR ya da serolojik testin tam tanı sağlayamaması çalışmanın başında da vurgulandığı gibi enfeksiyonda birkaç farklı suşun ya da ajan patojenin rol alabildiğine ve farklı bulaşma yollarına işaret olabilir.

2007'den bu yana Rusya, Baltık, Polonya, Ukrayna ve Batı Avrupa'daki domuzları tehdit eden Afrika Domuz Ateş'i'ne karşı aşı çalışmaları yoğun biçimde devam etmektedir. Küresel anlamda tıp alanında yoğun olarak kullanılan enoksaparin gibi ilaçların ve domuzdan üretilen kalp kapakçığı gibi pek çok malzemenin eksikliği baş göstermektedir. Bu yüzden domuzun sağlığı ticari anlamda büyük öneme haiz olup Çin'den yoğun bir biçimde Afrika Ateş'i hastalığına karşı acil aşı üretmesi beklenmektedir [26]. Açık kalp ameliyatları, hemodiyaliz ve cerrahi girişimlerde vazgeçilmez olarak kullanılan Enoksaparin sodyum, domuz barsak mukozasından elde edilen heparin benzil esterden üretilmektedir [27]. Dünya çapında %80'ini Çin'in ürettiği kan sulandırıcı etkili Enoksparin ABD'de kullanılan preparatların da %70'ini oluşturmaktadır. Aynı makalede daha önce bir aşının laboratuvarından kaçması ve domuzları enfekte etmesi nedeniyle Çinli bilim insanlarının canlı virüs ile çalışmalarının yasaklandığı bildirilmiştir. Atenüe canlı aşı ile birçok ters olayın gerçekleşeceği tahmin edilmektedir. Buna karşılık teknolojik olarak bilinen her tür yenilik domuzlara aşı geliştirmek amacıyla kullanılmaktadır [28]. Virüs türü partiküller denemekte ve domuzlarda aşının etkinliğini artırmak için BCG ve infleunza A suşları da aşıya katılmaktadır. Veteriner aşıları küresel düzeyde hayvan sağlığının korunması için giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. İnsanların mesleki olarak ya da bir başka biçimde bu aşılarla maruz kalması ters etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Canlı hayvan aşılarına maruziyet sonrasında bağışıklığı düşük insan gruplarında, kemoterapi alanlarda, organ transplantasyon ameliyatı geçirenlerde zoonotik enfeksiyon riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir [5]. Bu aşıların hazırlanması sırasında başka mikroorganizmalarla kontaminasyon olasılığı da yüksektir. Hastalığın dünya çapında kontrolü için üretilen aşılar da ayrı bir öneme sahiptir. SARS döneminde korona virüse karşı aşı bulma çalışmaları yürüten Shibo, COVID-19'da aşı ve tedavi için ilaç uygulamaları çabasında çok acele edilmemesi gerekliliğini başından beri vurgulamakta ve koronavirüsün çok sayıda mutasyon geçirdiğini bildirmektedir [29].

Sonuç olarak küresel anlamda insanlarda ve domuzlarda simültane bazı enfeksiyonlar yaşandığı anlaşılmaktadır. Genetik olarak yakınlık gösteren iki türün enfeksiyonunu birbirinden bağımsız olarak düşünmek yanlış olur. SARS, MERS, COVID-19 ve kenelerle geçiş yapan Kırım Kongo Hastalığı salgınlarının kronolojisi ile domuzlarda küresel anlamda yaşanan enfeksiyonların korelasyonu araştırılmalıdır. Pazarlı ve ark. Toraks BT çalışmalarında COVID-19 ve Kırım Kongo hastalarının tomografi kesitlerindeki buzlu cam manzaralarının benzerlik gösterdiklerini ortaya koymuşlardır [30]. Drexler büyük salgınlarda tanı ve tedavinin araştırılması sırasında gerçekleştirilen laboratuvar deneylerinde bazı virüslerin izole edildiğini veya sentetik olarak tekrar yapılandırıldığını hatırlatarak endemilerin etyolojisinde yeni virüslerin söz konusu olabileceğini ileri sürmektedir [18]. Mortimer ve Berkelman'ın önerdiği gibi COVID-19 salgın patogenezinin Koch postulatlarına göre anlaşılabilmesi için Dünya'da ve Çin'de devam eden domuz salgınlarının ve aşı çalışmalarının gözden geçirilmesi gerekmektedir [2,5]. Yaşanan koronavirüs salgınının kontrolü açısından enfekte domuzlardan üretildiği düşünülen her tür gıda ve malzemenin korunma tedbirlerine eklenmesi planlanabilir. Bunlara evcil hayvanlar için üretilen beslenme katkıları ve mamaları da dahildir. Enfekte domuzlardan üretilen ilaç, kozmetik ve tıbbi malzemenin hastadaki varlığı klinik tabloyu ağırlaştırabileceği varsayımı göz önünde tutulmalıdır. Bu nedenle Avrupa ve ABD'de hastaların klinik olarak daha yüksek morbidite ve mortalite ile karşılaşması söz konusu olabilir. Kırsal alanda yaban domuzları ile ilgili tedbirler önemli sayılmalıdır. Özetle COVID-19 salgınında farklı bir patojenin de varlığı ve farklı bir bulaşma yolunun da söz konusu olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Aksi halde önümüzdeki yıllarda yeni patojenlerle ortaya çıkacak yeni salgınlar devam edip gidebilir.

5. Sonuçlar

Sonuç olarak COVID-19 pandemisinde halen enfeksiyonun çıkış merkezi ve bu yeni Korona virüsün ara konağının belirlenememiş olduğu anlaşılmaktadır. Özetle COVID-19 salgınında farklı bir patojenin de varlığı ve farklı bir bulaşma yolunun da söz konusu olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu makalede sunulan literatürlerin ışığında, domuzlarda devam eden küresel salgınlardaki bulaşma yolları ve klinik tabloların COVID-19’da insanlarda görülenlere benzer olduğu ortaya konmuştur. Özellikle 2000’li yıllardan sonra Domuz ve ürünlerinin insan hayatına her alanda girdiği görülmektedir. İnsan ve diğer hayvanların hayatında kullanımına giren bu domuz ürünlerinin ölü, hasta veya aşılı domuzlardan elde edildiği göz önüne alınırsa SARS ve COVID-19 gibi pandemilerin orijinine farklı bir bakış açısı sağlanabilir. Genetik olarak insana çok benzeyen domuzlardaki salgınlara ve onlarda gelişen hastalıkların önlenmesi için üretilen aşı uygulamaları yakından izlenmelidir. Aksi halde literatürde belirtildiği gibi fark edilmeyen domuz kökenli birçok yeni patojen ya da yeni virüs insanlık hayatında periyodik salgınlara yol açabilecektir.

6. Kaynaklar

- [1] Ye Zi-Wei, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan CP and Jin D-Y. “Zoonotic origins of human coronaviruses”. *International Journal of Biological Sciences*, 16 (10), 1686-1697, 2020.
- [2] Mortimer PP. “Five postulates for resolving outbreaks of infectious disease”. *Journal of Medical Microbiology*, 52, 447-451, 2003.
- [3] Jalava K. “First respiratory transmitted food borne outbreak?”. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 226, 113490, 2020.
- [4] Gavin L. “Coronavirus: What went wrong at German’s Gütersloh meat factory?”. BBC News, (25 June 2020).
- [5] Berkelman RL. “Human illness associated with use of veterinary vaccines”. *Clinical Infectious Diseases*, 37, 407-414, 2003.
- [6] Garg A, Ghoshal U, Patel SS, Singh DV, Arya S, Vasanth S, Pandey A, Srivastava N. “Evaluation of seven commercial RT-PCR kits for COVID-19 testing in pooled clinical specimens”. *Journal of Medical Virology*, 1–6, 2020.
- [7] Cevik M, Bamford CGG, Ho A. “COVID-19 pandemic- a focused review for clinicians”. *Clinical Microbiology and Infection*, 26, 842-847, 2020.
- [8] Tanyeri A. “Covid 19 şüphesiyle Yozgat şehir Hastanesine yatırılan olgularda RT-PCR sonuçları ve Toraks BT görüntüleme özellikleri”. *Ankara Medical Journal*, 1, 99-114, 2021.
- [9] Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. “A novel coronavirus outbreak of global health concern”. *Lancet*, 395 (10223), 470-473, 2020.
- [10] Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yi P et al. “From SARS to MERS, thrusting Coronaviruses into the spotlight”. *Viruses*, 14(1): 59 (1-28), 2019.
- [11] Dominique P. “Special Report: Before coronavirus, China bungled swine epidemic with secrecy”. *Reuters*, March 5, 2020 World News.
- [12] Rock DL. “Challenges for African Swine Fever vaccine development- perhaps the end of the beginning”. *Veterinary Microbiology*, 206, 52-58, 2016.
- [13] Grain. “New research suggests industrial livestock, not wet markets, might be origin of COVID-19”, <https://grain.org/en/article/6437-new-research-suggests-industrial-livestock-not-wet-markets-might-be-origin-of-covid-19> (30 March 2020).
- [14] Garwes DJ. The Coronaviridae, In: Stuart G., Siddell, editör, New York: Plenum Press, 1995.p.377-378, 386.
- [15] Gerdts V, Zackhaartchouk A. “Vaccines for porcine epidemic diarrhea virus other swine coronaviruses”. *Veterinary Microbiology*, 206, 45-51, 2017.
- [16] Boniotti MB, Papetti A, Lavazza A, Alborali G, Sozzi E, et al. “Porcine epidemic diarrhea virus and discovery of a recombinant swine enteric coronavirus”. *Emerging Infectious Disease*, 22 (1), 83-87, 2016.
- [17] Cui J, Fang L, and Zheng-Li S. “Origin and evolution of pathogenic coronaviruses”. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3): 181-192, 2019.
- [18] Drexler JF, Corman MC, Drosten C. “Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS”. *Antiviral Research*, 101, 45-56, 2014.
- [19] Opriessnig T, Huang Y-W. “Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak: Could pigs be vectors for human infections?”. *Xenotransplantation*, 7(2), 1-3, 2020.
- [20] Beltran-Alcrudo D, Falco JR, Raizman E, Dietze K. “Transboundary spread of pig diseases: the role of international trade and travel”. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 1-14, 2019.
- [21] Wooldridge M, Hartnett E, Cox A, Seaman M. “Quantitative risk assessment case study: smuggled meats as disease vectors”. *Revue Scientifique Et Technique-Office International Des Epizooties*, 25(1), 105-117, 2006.
- [22] Miller RS, Sweeney SJ, Sloomaker C, Grear DA, DiSalvo PA et al. “Cross-species transmission potential between wild pigs, livestock, poultry, wildlife, and humans: implications for disease risk management in North America”. *Scientific Reports*, 7(1), 7821 (1-14), 2017.
- [23] Pappas G. “Socio-economic, industrial, and cultural parameters of pig-borne infections”. *Clin. Microbial Infect*, 19, 605-610, 2013.

- [24] Wentao L, Ruben JGH, Scott PK, Ivy W, Kwonil J, Moyasar A.A, Brenda van D, Frank J. M. van Kuppeveld, Linda JS, and Berend-Jan B. “Broad receptor engagement of an emerging global coronavirus may potentiate its diverse cross-species transmissibility”. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(22), E5135-E5143, 2018.
- [25] Raymond P, Bellehumeur C, Nagarajan M, Longtin D, Ferland A et al. “Porcine reproductive and respiratory syndrome virüs in pig meat”. *Canada Journal of Veterinary Research*, 81(3), 162-170, 2017.
- [26] Mallapaty S. “Spread of deadly pig virüs in China hastens vaccine work”. *Nature*, 569(7754):13-14, 2019.
- [27] Fareed J, Jeske W, Ramacciotti E. “Porcine mucosal heparin shrotage crisis! What are the options?”. *Clin Appl Thromb Hemost.*, 25, 1-3, 2019.
- [28] Dhakal S, Renukaradhya GJ. “Nano-particle-based vaccine development and evaluation against viral infections in pigs”. *Veterinary Research*, 50, 90 (1-14), 2019.
- [29] Schibo J. “Don’t rush to deploy COVID-19 vaccines and drugs”. *Nature*, 579(7799), 321, 2020.
- [30] Pazarlı AC, Parlak Z, Ekiz T. “Covid-19 and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: similarities and differences”. *Heart Lung*, 49(6), 892-893, 2020.