

JOURNAL OF ADVANCES IN  
VETBIO SCIENCE AND TECHNIQUES



E-ISSN: 2548 - 1150 - Period: Tri-annual



J Adv VetBio Sci Tech - Volume 5(1) - April 2020



Year 2020

Volume 5

Issue 1

**EDITORIAL ARCHIVE**

**Editors-in-Chiefs**

Hikmet Ün, *University of Aksaray (ASU)*  
İlker Camkerten, *ASU*

**Managing Editors**

Hasan Erdoğan, *University of Adnan Menderes*

**Section Editors**

Güzin Camkerten, *ASU, Basic Sciences*  
Suat Dikel, *University of Çukurova, Fisheries*  
Tuğçe Karaduman, *ASU, Biology*  
Erdoğan Uzlu, *Balıkesir University, Wildlife Sciences*

**Statistics Editor**

Osman Karabulut, *ASU*

**English Editor**

Burcu Menekşe BALKAN, *Burdur Mehmet Akif Ersoy Uni*

**Editorial Board Members**

Bestami Yılmaz, *University of Harran, Türkiye*  
Caner Öztürk, *ASU, Türkiye*  
Deniz Aliç Ural, *University of Adnan Menderes, Türkiye*  
Deva Başak Boztok-Özgermen, *ASU, Türkiye*  
Duygu Budak, *ASU, Türkiye*  
Gaye Bulut, *ASU, Türkiye*  
Hesham A. El Enshasy, *Universiti Teknologi Malaysia, Malaysia*  
Hilal Karagül, *University of Ankara, Ankara, Türkiye*  
Ilia Tshacev, *University of Stara zagora, Bulgaria*  
Katarzyna Żarczyńska, *University of Warmia-Mazury, Poland*  
Kerem URAL, *University of Adnan Menderes, Türkiye*  
Koycho Koev, *University of Stara zagora, Bulgaria*  
Mehmet Avcı, *University of Harran, Şanlıurfa, Türkiye*  
Mehmet Çabalar, *University of Harran, Türkiye*  
Muhammed Katica, *University of Srajevo, Bosnia&Herzegovina*  
Otilia Bobis, *University of Agricultural Sciences and Veterinary  
Medicine of Cluj-Napoca, Romania*  
Özcan Ereli, *Yıldırım Beyazıt University, Ankara, Türkiye*  
Przemysław Sobiech, *University of Warmia-Mazury, Poland*  
Tevhide Sel, *University of Ankara, Türkiye*  
Zbigniew Adamiak, *University of Warmia-Mazury, Poland*

e-mail: [ejavst@gmail.com](mailto:ejavst@gmail.com)

Web Page: <http://dergipark.gov.tr/vetbio>

Phone: 05536203468

Names are listed alphabetically

April 30, 2020 / Copyright© VetBio

Journal of Advances in VetBio Science and Techniques is aimed to serve as scientific research journal.

VetBio is a triannual (April, August, and December), open access, and fully refereed international journal.

VetBio is to publish high-quality scientific research articles on animal-related fields including science branches such as veterinary medicine, fisheries, food science, biological sciences, and zoology. In addition, short communications and reports, case reports, letter to the editor and reviews are also accepted. Publishing languages are Turkish and English. The editorial policy of the journal is based on independent, unbiased, and double-blind peer-review. The VetBio does not charge submission, processing or publication fee.

VetBio has been indexed by CAB International (CABI) index, Index Copernicus International (ICI) World of Journals, Google Scholar, Academic Research Index (Research Bib), Root Society for Indexing and Impact Factor Service (Rootindexing), Eurasian Scientific Journal Index (ESJI), Cosmos Impact Factor, Scientific Indexing Services (SIS), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), and OpenAIRE databases.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



DergiPark  
AKADEMİK



CONTENTS

	<b>Pages</b>
<b>Editorial</b>	<b>1-12</b>
<b>Coronaviridae virus ailesi: Genel bir değerlendirme</b> Coronaviridae virus family: an overall assessment ✉ Hikmet Ün (Chief Editor)	
<b>Research Article</b>	
<b>Prenatal developmental study of the ovaries of the Egyptian Baladi rabbits (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)</b> ✉ Reda Mohamed	<b>13 -19</b>
<b>Case Reports</b>	
<b>Cerebellar hypoplasia in an Azawakh dog: A case report</b> Azawakh ırkı bir köpekte Cerebellar Hypoplasia: Olgu sunumu ✉ Pelin Fatoş Polat, Gürbüz Aksoy, Rabia Altunbaş, İsmail Çetintaş	<b>20 - 26</b>
<b>Kedide notoedrik uyuzun teşhisinde temizleyici bant uygulaması</b> Clear up strips application for diagnosing notoedric scabies in a cat ✉ Kerem Ural, Serdar Paşa, Mehmet Gültekin, Hasan Erdoğan, Adnan Ayan, Songül Erdoğan	<b>27-32</b>
<b>Erratum</b>	<b>33</b>

## Coronaviridae virus ailesi: Genel bir değerlendirme

### Coronaviridae virus family: an overall assessment

#### ÖZET

Coronavirüsler 30 kB genom büyüklüğüne sahip segmentsiz pozitif polariteli RNA virüslardır, kendilerine has replikasyon stratejileri elektron mikroskop altındaki corona veya taç benzeri görüntüleri isimlendirilmelerine neden olmuştur. Coronavirüsler memeliler, kemirgenler ve kanatlılarda hafiften şiddetliye kadar değişen oranlarda enterit, pnömoni, ensefalit ve sistemik hastalık ile karakterize çeşitli hastalıklar oluşturur. Dünyada milyonlarca insan coronavirüslerin zoonotik taşınmasından dolayı risk altındadır. Bu makalede literatür gözden geçirilerek coronavirüslerin genel bir değerlendirmesi yapılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Nidovirales; coronavirus; positive polariteli RNA virüsleri; hayvan coronavirüsleri; insan coronavirüsleri.

#### ABSTRACT



Coronaviruses (CoVs) are non-segmented, enveloped positive-sense RNA viruses, with a genome of approximately 30 kb and a unique replication strategy named after their corona-like or crown-like surface projections seen on electron microscopy. Coronaviruses cause a variety of diseases in mammals, rodents and birds ranging from mild to severe enteritis, pneumonia, encephalitis and systemic diseases. Millions of people are at severe risk due to zoonotic transmission of CoVs in the World. In the present article, it has been reviewed the literature on the overall assessment of coronaviruses.

**Keywords:** Nidovirales; coronavirus; positive-sense RNA viruses; animal coronaviruses; human coronaviruses.

## GİRİŞ

Coronavirüsler insan ve hayvanlarda solunum, sindirim ve merkezi sinir sisteminde etkili olan farklı hastalıklardan sorumludurlar. İnsanlarda gözlenen enfeksiyonlar çoğunlukla mevsimsel grip, soğuk algınlığı ve bir dizi solunum yolu enfeksiyonu şeklindedir. Bu etkenler HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU-1 olarak sıralanabilir. Hayvanlarda etkili olan hastalıkların ekonomik etkileri çoğu zaman yıkıcıdır (Mac-Lachlan ve Dubovi, 2017).

İkibinli yıllardan itibaren insanlarda yüksek mortalite oranları ile seyreden Coronavirus kaynaklı salgınların şekillenmesi tüm dikkatleri bu virus ailesi üzerinde toplamaktadır. Bu salgınlarda etkili olan Coronavirus türlerinin zoonotik özellikte olmaları konusunda yeterli deliller bulunmaktadır (Hu ve ark., 2015; Dudas ve ark., 2018; Leopardi ve ark., 2018).

#### How to cite this article

Ün, H. (2020). Coronaviridae virus ailesi: Genel bir değerlendirme. *J Adv VetBio Sci Tech*. 5(1): 1-12.

#### Editorial

Hikmet Ün  
Baş Editör

Aksaray University, Faculty  
Veterinary of Medicine, Department  
of Virology, Aksaray, Turkey

ORCID - 0000-0003-2054-7823

**Correspondence**  
**Prof Dr. Hikmet Ün**  
Aksaray University, Faculty of  
Veterinary Medicine, Department of  
Virology, Aksaray, Turkey  
[hikmetun@aksaray.edu.tr](mailto:hikmetun@aksaray.edu.tr)

**Article info**  
**Editorial**

This work is licensed under a Creative  
Commons Attribution 4.0 International  
License



e-ISSN: 2548-1150

website: <http://dergipark.gov.tr/vetbio>

doi prefix: [10.31797/vetbio](https://doi.org/10.31797/vetbio).

Coronavirüslerin farklı memeli ve kanatlı hayvan rezervuarlarının olması, bu rezervuarlardan tür bariyerini aşarak insanlarda salgınlar tarzında enfeksiyonlar şekillendirmeleri çok önemlidir. Bu salgınlar sonucunda hastalık etkenleri çok iyi bir şekilde tanımlanmakta ve klasifiye edilmektedir. Halen hayvanlarda çok sayıda bu tür bir klasifikasyon ile sınıflandırılmamış ve yaygın kullanılan teşhis mekanizmalarından kaçan coronavirus türleri bulunmaktadır (Phan ve ark., 2018). Tüm Coronavirus soylarının doğal konaklarının yarasalar olduğu son yıllarda kabul görmüş bir tespittir (Vijaykrishna ve ark., 2007; Wertheim ve ark., 2013; Hu ve ark., 2015). Her ne kadar tüm dikkatler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından COVID-19 olarak adlandırılan (etken uluslararası virus taksonomi komitesi (ICTV) tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırılmaktadır (Gorbalenya ve ark., 2020) günümüzdeki son salgına toplanmış olsa da Coronaviruslar ile ilgili tarihsel olarak hayvanlardan insanlara bulaş ile şekillenen önemli epidemiler kayıt altına alınmıştır (URL2). Yapılan moleküler epidemiyolojik analizlere göre HCoV-NL63 1100 lü yıllarda yarasalardan, HCoV-OC43 1800 lü yıllarda sığırlardan, SARS-CoV 2003 yılında civetlerden (*Paguma lavata*), MERS-CoV 2012 yılında develerden insanlara tür bariyerini aşmak sureti ile şekillenen salgınlardır (URL2; Vijgen, 2005; Wertheim, 2013). SARS-CoV2 ile şekillenen son salgında tür bariyerinin nasıl şekillendiği henüz açıklık kazanmamıştır. Virusun kökeni ile ilgili olarak, yapılan filogenetik çalışmaların sonuçlarına göre, yarasaların en olası hayvan rezervuarı olduğu ileri sürülmektedir. Genom dizilimine dayanarak, SARS-CoV2 virusunun, yarasalardaki SARS benzeri virus ile yaklaşık % 89, insan SARS-CoV ile % 82 ve MERS-CoV ile yaklaşık % 50 özdeş olduğu tespit edilmiştir bildirilmektedir. Bir diğer çalışmada SARS-CoV ile SARS-CoV2 arasında genom

homolojisi %79,5 iken yarasalardan izole edilen SARS benzeri viruslar ile SARS-CoV2 arasındaki homoloji % 96 dır (Wang ve ark., 2020; Zhou ve ark., 2020). SARS (2002) ve MERS (2012) salgınlarında virusun arakonakçı kullandığı (misk kedisi, *Paguma lavata* ve deve, *Camelus dromedarius*) dikkate alınırsa yine bu salgında en olası arakonakçının pangolinler (*Manis javanica*) olabileceği ileri sürülmektedir. Pangolinlerden (*Manis javanica*) izole edilen SARS benzeri virus ile SARS-CoV2 arasında 85.5%-92.4% oranında benzerlik bulunması pangolinlerin (*Manis javanica*) arakonakçı olabileceği yönünde kuvvetli şüphe oluşturmaktadır (Xie ve Chen, 2020; Lam ve ark., 2020).

Coronaviruslar, mutasyon ve rekombinasyon olasılığı çok yüksek bir virus ailesi olarak bilinir. RNA genomlarının yüksek mutasyon oranı (yaklaşık  $10^{-4}$  nükleotid değişimi/site/yıl) ve yüksek rekombinasyon frekansları ile değişen ekolojik durumlara hızla uyum sağlamak için iyi bir viral yapı gösterirler, bu durum bu aile bireyleri için tür bariyerini aşarak yeni konakçılara adapte olma yolunu açar (Vijgen ve ark., 2015).

Sıcakkanlı uçan omurgalılar (Mac-Lachlan ve Dubovi, 2017; Decaro ve ark., 2020) ve muhtemelen rodentler (Decaro ve ark., 2020), coronavirus gen havuzunu barındıran kesin konakçılar olarak hizmet eder, bunlardan yarasalar alfa ve beta coronaviruslara ve kuşlarda gamma ve delta coronaviruslar için köken oluşturur (Mac-Lachlan ve Dubovi, 2017; Decaro ve ark., 2020). Halen bir çoğu tanımlanabilmiş değildir (Phan ve ark., 2018). Bu durum insan ve / veya hayvan hastalığının gelecekteki salgınlarının kaynağı olabileceğine bir işaret olarak yorumlanmaktadır (Mac-Lachlan ve Dubovi, 2017).

Bu derleme makalesinde hedeflenen amaç, paydaşların COVID-19 salgınına neden olan

SARS-CoV-2 virusunun ait olduğu *Coronaviridae* virus ailesini geniş bir şekilde tanınması, bu virus ailesi tarafından oluşturulan hastalıklarla mücadele edilebilmesi için yardımcı olunması ve gelecekteki çalışmalar için referans materyalin sağlanmasıdır.

## ETİYOLOJİ

*Coronaviridae* virus ailesi, uluslararası virus taksonomi komitesi (ICTV) tarafından son yapılan düzenlemelere göre *Riboviria* aleminde, *Nidovirales* takımı, *Cornidovirineae* alttakımı içerisinde yer almaktadır. Bu aile içerisinde iki alt aile, beş cins, 26 alt cins ve 46 virus türü bulunmaktadır (URL 1). *Orthocoronavirinae* aile altına mensup insan ve hayvanların patojeni olan viruslar zarflı, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA genomuna sahiptir (URL 3). Genom büyüklüğü 32 kb'a kadar çıkabilmektedir. Bu aile altı içerisinde *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* ve *Deltacoronavirus* cinsleri içerisinde toplanan, kuşlar ve memelileri enfekte eden viruslar klasifiye edilmiştir. *Alfacoronavirus* ve *Betacoronavirus* memelileri, *Gammacoronavirus* kanatlıları ve *Deltacoronavirus* memelileri ve kanatlıları enfekte eden virusları içerir (de Groot, 2012; Drexler, Corman ve Drosten, 2014; Gorbalenya ve ark., 2020). İnsan ve hayvanlarda hastalık oluşturan bu ailedeki bazı viruslar Tablo 1'de verilmiştir.

Coronavirüsler zarflı, pozitif polariteli, segmentsiz oldukça büyük viruslardır. Helikal simetri morfoloji gösteren virion yaklaşık 125 nm çapındadır. En önemli özellikleri virion yüzeyinde yer alan spike proteinleridir. Elektron mikroskoptaki özel görünüşleri isimlendirilmelerine kaynak oluşturmaktadır (Fehr ve Perlman, 2015). Viral genomun 3' ucunda kodlanmış dört yapısal proteini vardır; spike (S), membran (M), zarf (E) ve nucleocapsid (N). Virionda yaklaşık 150 kDa miktarında bulunan S proteini, konak hücre reseptörlerine tutunmadan sorumludur.

Virusun tür ve doku spesifitesinden sorumludur (Delmas ve Laude, 1990). Bu protein virusun patojenitesini belirleyen ana etmenddir (Cavanagh, 2005). M proteini enfekte hücrelerde en çok bulunan yapısal protein olup virionda yaklaşık 25-30 kDa yer kaplar. Virionun kapsit oluşumunda görev almasından dolayı oluşan şekilden sorumludur (Armstrong ve ark., 1984). E proteini virionda küçük miktarlarda (yaklaşık 8-12 kDa) bulunur. Fonksiyonları halen tam olarak çözümlenememekle birlikte membran geçiş aktivitelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Nieto-Torres ve ark., 2014). N proteini sadece nükleokapsitte bulunur, fosfoprotein yapısındadır, RNA bağlanması, kapsit oluşumu ve paketlenmeden sorumludur. HE (hemagglutinin-esterase) proteini betacoronavirüslerde bulunan bir yapısal proteindir. Yüzeyde yer alan sialik asit reseptörlerine tutunmadan sorumlu olup acetyl-esterase aktivitesine sahiptir (Fehr ve Perlman, 2015). Yapısal olmayan proteinler de virion yapısında bulunmasına rağmen görevlerinin ne olduğu konusu hala açıklanabilmiş değildir (Cavanagh, 2005).

Birçok coronavirus, peptidazları hücresele reseptör olarak kullanır. Virusun hücreye girişi, bu proteinlerin enzimatik alanının yokluğunda bile gerçekleştiği için peptidazların neden kullanıldığı hala belirsizdir. Bilinen coronavirus reseptörlerinin listesi tablo 2'de verilmiştir. Virusun hücreye girişi çoğunlukla füzyon ile şekillenir. Virusun reseptöre bağlanmasının ardından, virus konakçı hücre sitozolüne erişir ve cathepsin, TMPRSS2 ya da başka bir protease vasıtası ile S proteini açılır. Sonrasında viral replikasyon, enfekte hücrenin sitoplazmasında şekillenir ve ardından olgun virionlar veziküllerde hücre yüzeyine taşınır ve ekzositoz ile salınır (Fehr ve Perlman, 2015; Thiel, 2007).

Coronavirüslerin replikasyonu konakçı hücre sitoplazmasında şekillenir. Pozitif polariteli

*Coronaviridae virus ailesi*

olan genomik RNA enfeksiyonun başlangıcında konak hücreye girişi takiben mRNA gibi davranış sergiler. Bu şekilde gen 1'in translasyonu şekillenerek polimerazlar üretilmiş olur. Üretilen bu polimerazlar

mRNA olarak davranış sergiler ve gerekli diğer proteinler sentezlenir. Bu şekilde şekillenen virionlar yalnızca yapısal proteinleri içerir.

**Tablo 1.** Coronaviridae ailesinde yer alan, insanlar ve hayvanlar için önemli bazı virus türleri (URL4; Cavanagh, 2005; Mac-Lachlan ve Dubovi, 2017)

Cins	Virus	Ana Konakçı	İkincil Konakçı	Başlıca Klinik Bulgular	Coğrafi Dağılım
Alphacoronavirus	Canine coronavirus (CCoV)	Köpek	Kedi, domuz	Hafif seyirli gastroenterit ve ishal	Tüm dünyada yaygın
	Feline enterik coronavirus (FCoV) ve Feline enfeksiyöz peritonitis virusu (FIPV)	Kedi	Köpek, domuz	Peritonit, pnömoni, meningoensefalit, oftalmik, anoreksi, kronik ateş, keyifsizlik hali, kilo kaybı, karında şişlik, MSS semptomları	Tüm dünyada yaygın
	Porcine respiratory coronavirus (PRCoV)	Domuz		Pnömoni, subklinik veya hafif solunum sistemi enfeksiyonu	Tüm dünyada yaygın
	Transmissible gastroenteritis virus (TGEV)	Domuz		Gastroenterit, ishal, kusma, dehidrasyon	Tüm dünyada yaygın
	Porcine epidemik diarrhea virus (PEDV)	Domuz		Enterik enfeksiyon	Avrupa, Asya
	İnsan coronavirus, HCoV-229E	İnsan		Üst solunum yolu enfeksiyonu	Tüm dünyada yaygın
	İnsan coronavirus, HCoV-NL63	İnsan		Üst solunum yolu enfeksiyonu	Tüm dünyada yaygın
Betacoronavirus	Bovine coronavirus (BCoV)	Sığır	Hindi, insan	Gastroenterit, kış dizanterisi, shipping fever, kanlı ishal, dehidrasyon, süt veriminde düşüklük, solunum sistemi hastalığı	Tüm dünyada yaygın
	Domuzların hemaglutine edici ensefalomyelitis virusu (PHEV)	Domuz		Kusma, zayıflama, ensefalomyelit, anoreksi, aşırı duyarlılık, kas titremesi, bitkinlik hali	Tüm dünyada yaygın
	Mouse hepatitis virus (MHV)	Fare		Enterit, hepatit, encefalomyelit	Tüm dünyada yaygın
	Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)	İnsan	Yarasa, civet kedisi, rakun köpeği, makak maymunu Diğer?	Pnöymöni, ateş, kas ağrısı, ishal, solunum güçlüğü (hastaların %10'unda çok ciddi bulgular)	Güney Çin, Hong Kong; buradan diğer bölge ve ülkelere yayılmış
	Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)	İnsan	Diğer?	Pnöymöni, ateş, solunum güçlüğü (belirli yaş grubunda bulunan hastalarda çok ciddi bulgular)	Çin (Wuhan), buradan diğer bölge ve ülkelere yayılmış
	Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)	İnsan	Yarasa, deve	Akut pnömoni, solunum sistemi hastalığı	Orta Doğu ülkeleri, buradan diğer bölge ve ülkelere yayılmış
	İnsan coronavirus, HCoV-OC43	İnsan		Üst solunum yolu enfeksiyonu	Tüm dünyada yaygın
İnsan coronavirus, HCoV-HKU1	İnsan		Üst solunum yolu enfeksiyonu	Tüm dünyada yaygın	
Gammacoronavirus	Avian enfeksiyöz bronşitis virus (IBV)	Tavuk		Trakebronşit, nefrit, yumurta verim ve kalitesinde düşme	Tüm dünyada yaygın
	Turkey coronavirus (TCoV)	Hindi	Tavuk	Enterit, ishal, depresyon hali, epitel dokularda mavilik (özellikle mavi ibik)	ABD, Kanada, Brezilya, İngiltere, Avustralya, İtalya
Deltacoronavirus	Domuzların coronavirusu HKU-15 (PoCoV-HKU15)	Domuz		Enterik ve solunum kanalı enfeksiyonu	ABD, Uzak Asya
	Wigeon coronavirus HKU20 (WiCoV-HKU20)	Ördek	Tavuk		

**Not:** Tabloda yarasaların coronaviruslarına yer verilmemiştir.

**Tablo 2.** Bilinen coronavirus reseptörleri (Fehr ve Perlman, 2015; Li, 2015; Li, 2016)

Cins	Virus	Reseptör
Alphacoronavirus	HCoV-NL63	ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) APN (aminopeptidase N)
	HCoV-229E	APN (aminopeptidase N)
	TGEV	APN (aminopeptidase N), N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac), N-glycolylneuraminic acid (Neu5GC)
	PEDV	APN (aminopeptidase N), N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac)
	FIPV	APN (aminopeptidase N)
	CCoV	APN (aminopeptidase N)
Betacoronavirus	MHV	CEACAM (carcinoembryonic antigen-related adhesion molecule 1)
	BCoV	N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac)
	SARS-CoV	ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2)
	SARS-CoV2	
	MERS-CoV	DPP4 (dipeptidyl peptidase 4)
Gammacoronavirus	IBV	N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac)

## EPİDEMİYOLOJİ

SARS salgını 2002 yılında şekillenmeden önce insanlarda etkili olan coronavirus türleri ile ilgili bilinenler çok azdı. Bununla beraber hayvanlarda etkili olan coronaviruslar uzun yıllardan bu yana bilinmekteydi. Örneğin kanatlıların Infectious bronchitis virusu (IBV) ve kedilerin infectious peritonitis virus (FIPV) 1900'lü yıllardan bu yana bilinmektedir. Hayvanları etkileyen coronaviruslarla yapılacak deneysel çalışmalar ve epidemiyolojik gözlemler insanları etkileyen coronavirus türleri ile mücadele açısından ve olası aşı üretim çalışmaları için önemli kazanımlar ortaya koyabilir (Decaro ve ark., 2020). Tablo 1'de hayvanlarda etkili olan önemli coronaviruslar verilmiştir.

Domuzlarda etkili olan iki coronavirus yakın zamanlarda ortaya çıktı. Porcine epidemik diarrhea virus (PEDV) ve şiddetli akut ishal sendromu virusu (SADS-CoV) yarasalarda sirküle olan virüslardan kaynak almaktadır. Yine bir alphacoronavirus olan domuzların transmissible gastroenteritis virusunun (TGEV) büyük bir olasılıkla köpeklerin coronaviruslarından (CCoV) köken aldığı iddia edilmektedir. Domuzların hemaglutine edici ensefalomyelitis virusunun (PHEV) sığırların coronavirusundan (BCoV) dönüştüğü, bu virüsünde yarasalarda etkili

olan bir virüsün rodentleri arakonakçı olarak kullanmak sureti ile sığırlara bulaştığı ifade edilmektedir (Decaro ve ark., 2020). Çok yakınlarda Kuzey Amerika ve Asya'da şiddetli ishal salgınları oluşturan domuzların deltacoronavirusunun (PDCoV) kanatlıların deltacoronavirusundan şekillendiği bildirilmektedir (Wang ve ark., 2019). Köpeklerin coronavirusları (CCoV) çoğunlukla sindirim kanalını etkileyen bir ajan olarak bilinmesine rağmen son yıllarda sistemik enfeksiyonlara yol açan yeni pantropik varyantların şekillendiği bildirilmektedir (Licitra ve ark., 2014).

Hayvanlarda etkili olan coronaviruslar tüm yaş gruplarını etkileyebilmektedir, ancak yeni doğanlar en çok zarar gören yaş grubunu oluşturmaktadır. Bulaş (virus türüne bağlı olmakla beraber) çoğunlukla damlacık enfeksiyonu, kontamine yem ve materyal teması, gaita ve enfekte bireylerin kontrolsüz hareketi ile olmaktadır. İlk tespit edildikleri 1930 lu yıllardan itibaren tüm dünyaya hızla yayılım gösterme özelliğine sahiptirler. Örneğin IBV ve PEDV ilk tespit edildikleri yıldan itibaren kısa sürede tüm kıtalara yayılım gösterebilmiştir. Yine bu virüslerin başka konakçıları etkileyebilme ve adapte olabilme özelliğinin olması doğada bu virüslerin devamlılığı açısından önemli bir



özellik olarak karşımıza çıkmaktadır. Benzer şekilde konakçı değişimi olmaksızın aynı konakçıda farklı bir sistemi etkileyebilen farklı varyantların şekillenebilme özelliği (CCoV) bu virüslere müthiş bir güç vermektedir (Mac-Lachlan ve Dubovi, 2017).

Coronavirüslerin SARS, MERS ve COVID-19 salgınları öncesinde insanlarda ciddi salgınlar oluşturduğu bilinmemekle birlikte, veteriner hekimler bunların uzun süredir hayvanlarda ölümcül enfeksiyon üretme potansiyellerinin farkındaydı. Bu nedenle, insanlarda etkili olan coronavirüslerin yaşam döngüsünü ve patojenitesini anlamak için hayvan coronavirüsleri üzerinde yapılan kapsamlı çalışma ve araştırmaların sonuçlarına dikkat etmekte fayda var. Hayvan modellerinden elde edilen sonuçların, SARS ve benzeri diğer zoonozlar hakkında umut verici çözüm önerileri sunduğu açıkça ortadadır (Decaro ve ark., 2020).

İnsanlarda tespit edilen doğrulanmış Coronavirus vakalarının tümünde direkt veya endirekt olarak enfekte birey ya da bölgelerle bağlantı gözlenmektedir. Damlacık ve direkt hasta teması en olası bulaş yolu olarak düşünülmektedir (Lu ve ark., 2012; Assiri ve ark., 2013, Lau ve Chan, 2015). Kontrol edilemeyen bulaş ve yayılmada özellikle “süper yayılma” ya da “süper bulaştırıcılar” üzerinde durulmaktadır. Bu enfekte bireyler virüsün kontrolsüz bir şekilde ülkeler, bölgeler ve kıtalar arasında yayılmasına neden olmaktadır (Hilgenfeld ve Peiris, 2013). SARS ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda elde edilen bulgulara göre, Çin’de canlı hayvan pazarlarındaki bazı satıcıların salgından önce SARS-CoV enfeksiyonunun klinik bulgularını göstermedikleri ancak bu bireylerin virüsü taşıdıkları serolojik testlerle kanıtlanmıştır. Bu tespitler, bu pazarlarda birkaç yıl boyunca sirküle yakından ilişkili bir virüsün olmasını olası kılmaktadır, nihayetinde salgın birçok

farklı faktörün de etkisiyle şekillenmiş ve yayılmıştır (Fehr ve Perlman, 2015).

2002 yılında Çin’in Guangdong şehrinde başlayarak tüm dünyayı etkileyen SARS salgınında 9 ay içerisinde 37 ülke ve bölgede virüs tespit edilmiştir. Toplamda 8273 kişide tanı konulmuş ve 775 ölüm olayı (% 9) kayıtlara geçmiştir. 2012 yılında Suudi Arabistan’ın Cidde şehrinde başlayan MERS salgınında ise 2015 yılının sonuna kadar doğrulanmış 1621 vaka kayıt altına alınmış ve bunların 584 tanesinde maalesef ölüm (% 36) şekillenmiştir. Halen vaka bildirimlerinin devam ettiği MERS birçok ülke veya bölgede etkili olmuştur. HCoV-229E (alfacoronavirus) ilk olarak 1966 yılında üst solunum yolu enfeksiyonlarında tespit edilmiştir. HCoV-OC43 1967 yılında mevsimsel grip olgularından izole edilmiştir. HCoV-NL63 (alfacoronavirus) 2004 yılında Hollanda’da mevsimsel grip vakaları sırasında şekillenen solunum kanalı enfeksiyonlarından izole edilmiştir. Bu üç virüs halen tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. HCoV-HKU1 (betacoronavirus) 2005 yılında Hong Kong’da tespit edilmiş ve halen sınırlı bir yayılım göstermektedir. Bu virüs zaman içerisinde Asya dışında Avustralya, Kuzey-Güney Amerika ve Avrupa’da tespit edilmiş olup global yayılma eğilimindedir (Su ve ark., 2016).

Hızlı kentleşme ve nüfusun belirli alanlarda aşırı yoğunlaşması nedeni ile vahşi yaşam alanlarına insanların artan baskısı farklı hayvan türleri ile insanların daha sık karıştırılmasına neden olmaktadır. Bu durum virüslerin bazılarının ortaya çıkmasını ve/veya yeniden ortaya çıkmasını kolaylaştırmış olabilir. Öte yandan, coronavirüslerin yüksek mutasyon ve rekombinasyon oranlarına sahip oldukları bilinmektedir, bu da tür bariyerlerini geçmelerine ve yeni konakçılara adapte olmalarına izin verebilir (Lau ve Chan, 2015). Yapılan laboratuvar çalışmaları ve deneysel saha çalışmalarında coronavirüslerin doğal

konakçılarını, patojenitelerini ve bulaş şekillerini değiştirebilme kapasitesinde oldukları kanıtlanmıştır (Vijgen ve ark., 2015).

Epidemiyolojik açıdan Dünya Sağlık Örgütü'nün koordinasyon ve yönlendirme görevini üstlenmesi şekillenen salgınlarla mücadele açısından oldukça etkili görünmektedir (WHO Multicentre Collaborative Network for SARS Diagnosis, 2003; URL5).

## PATOGENEZ VE PATOLOJİ

Hayvanlarda etkili olan coronaviruslar domuz, sığırlar, kanatlı, köpek ve kedilerde çok çeşitli ve ciddi hastalıklara neden olur (Tablo 1). Domuzların bulaşıcı gastroenterit virüsü (TGEV) ve domuz epidemik diyare virüsü (PEDV), genç domuzcuklarda ciddi gastroenterite neden olarak önemli morbidite, mortalite ve sonuçta ekonomik kayıplara yol açar. PEDV son zamanlarda Kuzey Amerika'da ilk kez ortaya çıktı ve genç domuz yavrularında önemli kayıplara neden oldu. Domuz hemaglutine edici ensefalomyelit virüsü (PHEV) çoğunlukla enterik enfeksiyona yol açar, ancak sinir sistemini enfekte ederek ensefalite, kusmaya ve sonuçta ekonomik kayıplara neden olabilir (Fehr ve Perlman, 2015).

IBV epitelial hücelere affinite gösterir (Fehr ve Perlman, 2015). Solunum dokularında olduğu gibi böbrekler, gonadlar ve bursa fabricius dâhil olmak üzere diğer epitel dokularında replike olabilir (Cavanagh, 2007). TGEV sindirim kanalı hüceleri ile birlikte böbrek ve akciğerlerde de replike olabilir. MHV barsaklarla birlikte merkezi sinir sistemi ve karaciğer hücelerinde replikasyonunu gerçekleştirir. FCoV sindirim kanalı hüceleri ile birlikte peritoneal yüzeyleri tercih eder. Domuzların hemaglutine edici ensefalomyelit virüsü (PHEV) öncelikle solunum kanalı ve bu kanalda yer alan lenf yumrularında replike olduktan sonra MSS hücelerine affinite gösterir (Fehr ve

Perlman, 2015). Kedilerin enterik coronavirusları (FCoV) öncelikle enterositleri enfekte eder ve monositlerle ilişkili viremi ile bağırsaktan yayılır (Kipar ve ark., 2005). Virus sağlıklı hayvanların monosit ve makrofajlarında da replike olabilir. Persiste enfekte hayvanlar ana bulaş kaynağıdır (Dye ve ark., 2008). Benzer şekilde CCoV replikasyon için epitelyal hüceleri tercih eder, replikasyonu sırasında villi hücelerinde büyük tahribata yol açar. Panrtropic varyantla (CCoV-IIa) enfeksiyon durumunda ise şekillenen sistemik enfeksiyonda haemorajik gastroenterit, sinirsel semptomlar ve lenfopeni tabloya hakimdir (Decaro ve ark., 2008). Benzer çoğalma stratejisi TCoV için de geçerlidir.

İnsanlarda etkili olan coronaviruslar incelenecek olursa; ikibinli yıllardan önce insanlarda etkili olan coronavirusların yalnızca hafif seyirli solunum sistemi enfeksiyonlarına yol açtığı düşünülürdü (Fehr ve Perlman, 2015). Etkili olan bu virusların iki tanesi alfacoronavirus (HCoV-229E ve HCoV-NL63) ve iki tanesi de betacoronavirus (HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1) cinsinde sınıflandırılmaktadır (Ziebuhr ve ark., 2019).

SARS-CoV öncelikle akciğerdeki epitel hücelerini enfekte eder. Virus makrofajlar ve dendrit hücelerine de girebilir, ama bu şekilde enfeksiyon şekillenmez. Bu hücre tiplerinin enfeksiyonu, hastalıkla ilişkili olabilecek sitokinlerin salınmasına neden olabilir. İnsanlarda akciğerlerde oluşan şiddetli hasarın kesin mekanizması ve nedeni henüz belirlenmemiştir. Hasta bireylerde ve deneysel hayvan modellerinde şiddetli klinik hastalık şekillendikten sonra virus titresi azalmaktadır. Ayrıca, kemirgenlere adapte SARS-CoV suşları ile enfekte olmuş hayvanlar, hastalık şiddetinde insanlarda gözlenen yaşa bağlı bir artış da dâhil olmak üzere insanlarda görülen hastalığına benzer klinik özellikler gösterir. Bu hayvanlar ayrıca yüksek seviyelerde proenflamatuar sitokinler ve düşük seviyede T

hücresi tepkileri gösterir ve bu da hastalığın olası bir immünopatolojik mekanizmasını gösterir (Fehr ve Perlman, 2015). MERS-CoV solunum kanalı hücrelerinde özellikle alveolar epitel hücreleri ile kan damarı endotel hücrelerinde replike olur. Replikasyon sırasında interferon oluşumunu uyarmaktan kaçınmaktadır (Hilgenfeld ve Peiris, 2013).

SARS veya başka bir HCoV kendi rezervuarından insanları enfekte edebilecek mi? Literatür verileri, SARS-CoV "S" proteininin sadece birkaç mutasyonla insanlara adapte olduğunu göstermektedir. Yarasalara ait SARS benzeri çok sayıda virusun tanımlanması ve misk kedisi gibi hayvanlarda SARS benzeri virusun bulunması göz önüne alındığında, bunun tekrarlanabileceği görülüyor (Weiss ve Leibowitz, 2011).

## **KLİNİK BULGULAR**

Hayvanlarda coronavirus kaynaklı hastalıklarda solunum, sindirim ve merkezi sinir sistemi en çok etkilenmektedir (Mac-Lachlan ve Dubovi, 2017). Her bir hastalıkla ilgili olarak ayrı ayrı değerlendirme yapılması doğru bir yaklaşımdır.

Kedilerin enfeksiyöz peritonitisi (FIPV) evcil ve vahşi tüm kedilerin ölümcül bir hastalığıdır. Etkilenen kedilerde anoreksi, kronik ateş, halsizlik ve kilo kaybı dikkati çeker. Bazı bireylerde oküler ve nörolojik belirtiler birlikte veya ayrı ayrı ortaya çıkar. Hastalığın klasik ıslak formunda, bu klinik belirtiler ile birlikte karın boşluğunda aşırı visköz sıvı birikimi dikkat çeker. CCoV olgularında iştah kaybı, kusma ve ishale kadar varabilen yumuşak kıvamlı gaita, dehidrasyon ve bazen ölüm sıklıkla rastlanan klinik bulgulardır. BCoV birkaç farklı şekilde sığırları etkiler. Üç aylıktan küçük yaşta kilerde gözlenen yaygın ishallere, çoğunlukla kış aylarında gözlenen ergin sığırları etkileyen kış dizanterisi ve 2-6 aylık yaş grubunda etkili olan solunum kanalı enfeksiyonları ve hayvan nakilleri sırasında

gözlenen nakil hastalığı (shepping fever) olgularına katılım sıklıkla rastlanan hastalık formlarıdır. IBV olgularında solunum kanalını etkileyen şiddetli bir hastalık tablosu kendini gösterir; nefes almada güçlük, öksürük, hırıltılı solunum, hapşırma, burundan eksüdat çıkışı, göz yaşarması ve solunum güçlüğü dikkati çeken bulgulardır. TCoV'dan etkilenen hayvanlarda gözlenen en belirgin klinik bulgular olarak sarkık kanatlar, depresyon, su tüketiminde ani bir düşme, iştah kaybı, kloakal bölgede bulunan tüylerin gaita ile bulaşık şekilde bulunması, özellikle kafa bölgesinde renk değişimi ve kararmalar, kilo kaybı, oldukça sulu bir ishal, dehidrasyon ve Burca Fabriciusta şekillenen atrofi dikkat çeker. Domuzların coronavirusları farklı klinik seyirli enfeksiyonlara neden olurlar. Bunlar, bulaşıcı gastroenteritis virus enfeksiyonu, domuzların respiratorik coronavirus enfeksiyonu, domuzların hemaglutine edici ensefalomyelitis virus enfeksiyonu ve domuzların epidemik diyare virusu enfeksiyonu olarak sıralanabilir (Mac-Lachlan ve Dubovi, 2017).

İnsanlarda gözlenen HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 kaynaklı enfeksiyonlar çoğunlukla soğuk algınlığı ve bir dizi solunum yolu enfeksiyonu şeklindedir (Mac-Lachlan ve Dubovi, 2017). SARS-CoV1, SARS-CoV2 ve MERS-CoV tarafından oluşturulan son salgınlarda ise çocuklarda, yaşlılarda ve kronik bir hastalığı olanlar gibi özel hasta gruplarında daha ağır seyirli solunum yolları enfeksiyonları ve göreceli olarak yüksek mortalite şekillenmektedir (Lu ve ark., 2012). Hastalık başlangıçta üşüme, titreme, ateş, öksürük, miyalji, artralji gibi semptomlarla kendini gösterir. Ardından dispne gelişir. Klinik tablo hızla solunum desteği gerektiren ağır pnömoniye ilerler. Bazı ağır MERS vakalarında solunum yetmezliğine renal yetmezlik eşlik edebilir (Assiri ve ark., 2013). SARS-CoV-2 tarafından oluşturulan son

COVID-19 salgını ise Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (URL5).

## TEŞHİS

Hayvanlarda etkili olan coronaviruslar çoğunlukla yerleştiği türe özgü hastalık tablosu oluşturur. Veteriner hekimlik uygulamaları, klinik araştırmalar ve bir etiyolojik ajanın tanımlanması için epidemiyolojik çalışmalarda teşhis önem taşır. Yine aktif olarak insanlarda salgın şeklinde coronaviral hastalıkların devam ettiği, hastalık etkeni virüslerin doğada sirküle olduğu olgu ve yerlerde teşhis çok önemlidir. Hayvanları etkileyen salgınlarda (özellikle PEDV ve IBV gibi ciddi ekonomik kayıp oluşturan hastalık etkenleri), patojenleri kontrol etmek ve gıda kaynaklarını yok etmek erken teşhis önem taşımaktadır (Fehr ve Perlman, 2015). Teşhiste moleküler yöntemlerin özellikle RT-PCR'ın kullanımı son yıllarda giderek önem kazanmakta ve artmaktadır (Gaunt ve ark., 2010).

İnsanlarda klinik şüpheli durumlarda üst ve alt solunum kanalı örnekleri ile kan serumu en iyi teşhis materyali olarak düşünülmelidir (Poutanen, 2018). Tüm dünyada yaygın bulunan coronavirus türleri olan HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 için geliştirilmiş ve çok iyi çalışan RT-PCR ve real time RT-PCR protokolleri vardır. Bu testlerin en önemli avantajı yeni varyantların ortaya çıkması durumunda kolayca adaptasyonlarının yapılabilir olmasıdır (Gaunt ve ark., 2010). SARS-CoV, SARS-CoV2 ve MERS-CoV teşhisi için Dünya Sağlık Örgütü her türlü yönlendirme ve yardımı yapmaktadır. Bu etkenlere ilişkin şüpheli klinik bulgu saptanması durumunda laboratuvar teşhisi kesinlikle yetkili otorite tarafından belirlenen halk sağlığı laboratuvarlarında yapılmalı veya doğrulanmalıdır. Kontrolsüz yapılan testlerden, bunlarla ilgili yanlış pozitif sonuçlar ve sonuçta olası halk sağlığı problemi

yaratma potansiyeli nedeniyle kaçınılmalıdır (Poutanen, 2018). Erken ve doğrulanmış teşhis, vakaların tanımlanması, salgınları kontrol etmek için halk sağlığı önlemlerinin geliştirilmesine rehberlik etmesi açısından önem taşımaktadır. Bu tür durumlarda serolojik metotlar epidemiyolojik çalışmalarda hala önemini korumaktadır (Fehr ve Perlman, 2015).

## İMMUNOLOJİ, TEDAVİ, KORUNMA VE KONTROL

Coronaviral enfeksiyonlarda S proteini koruyucu bağışıklığın oluşmasından sorumlu gendir. Ayrıca N proteininin de bu kapsamda görev aldığına dair bildirimler bulunmaktadır (Cavanagh, 2005).

Hayvanları etkileyen coronaviruslardan IBV, TGEV ve Canine CoV için aşı seçenekleri vardır, bununla beraber bu aşular her zaman kullanılamazlar. Çok etkili olmadıkları ya da bazı durumlarda sirküle patojen coronaviruslarla rekombine olarak yeni varyantların oluşumuna neden oldukları iddia edilmektedir (Fehr ve Perlman, 2015).

İnsanlarda coronaviral enfeksiyonlara karşı henüz başarılı bir aşı ve aşılama çalışması yoktur. Doğal enfeksiyonlar sonucu şekillenen bağışıklık ise kısa sürelidir. HCoV serotipleri ile şekillenen enfeksiyonu takip eden dördüncü ayda aynı serotiplerle enfeksiyon şekillenebilmektedir. Hayvanlarda ise IBV, TGEV, CECoV, FCoV ve BCoV ile oluşan enfeksiyonlara karşı aşılama yapılmaktadır. Bu etkenlerden IBV için uzun bir süredir yaygın ve başarılı şekilde aşı uygulaması bulunmaktadır (Cavanagh, 2005). Halen, özellikle insan coronaviruslarını hedefleyen anti-viral terapötikler yoktur, bu nedenle olası tedavi sadece destekleyicidir. Interferon ve Ribavirin kombinasyonu SARS ve MERS salgınlarında denenmiş, kısıtlı başarı kazanılmıştır. SARS salgınından sonra çeşitli aşular geliştirilmesine karşın başarısı kabul

edilmiş ve onaylanmış bir aşı henüz yoktur (Fehr ve Perlman, 2015).

## SONUÇ

Son yirmi yılda hem insanlarda ve hem de hayvanlarda çok şiddetli hastalıklara neden olan farklı coronavirus tür ve varyantları tespit edilmiştir. Bu virusların, birden fazla canlı türü ve farklı hücre tipini enfekte edebilme, rekombine olabilme ve mutasyona uğrama yetenekleri nedeniyle hem insanlarda hem de hayvanlarda salgınlara neden olmaya ve doğada kendi devamlılıklarını sürdürmeye devam etmesi muhtemeldir. Dolayısıyla bu viruslarla birlikte yaşamamız, onlardan etkilenmemiz kaçınılmazdır. Onların viral replikasyonları ile patogenez mekanizmalarını tam anlamıyla çözümüleme/anlamaya çalışmamız en az zararı görmemiz açısından en mantıklı yol olacaktır. Öncelikle bu virusların; 1) türler arasında geçiş yapma, yeni bir konakta enfeksiyon oluşturma eğiliminin anlaşılması, 2) önemli coronavirus rezervuarlarının ve potansiyel arakonakçılarının belirlenmesi, 3) bütün coronavirus soylarının ana rezervuarlarının yarasalar olmasına rağmen nasıl bu canlılarda hastalık yada klinik bulgu oluşturmada persiste kalabilme mekanizmalarının anlaşılması, 4) bu viruslar tarafından kodlanan yapısal olmayan ve yardımcı proteinlerin işlev ve mekanizmalarının açıklanması ile replikasyon ve patogenez mekanizmasının ortaya konulması, 5) özellikle yarasalarda sirküle olan tüm coronavirus türlerinin belirlenerek olası salgınlara hazırlıklı olmak için teşhis mekanizmasına kazandırılması, 6) hastalıkların epidemiyolojik ve moleküler epidemiyolojik yöntemlerle izlenmesi, gerekli modellemelerin yapılması, 7) coronavirusların hastalığa nasıl yol açtığına tanımlanması ve konakçı immüno-patolojik yanıtın açıklanması bir gerekliliktir. Bu şekilde aşı tasarlama, hastalıkla mücadele ve potansiyel salgınlara yeri-zamanını tahmin etme yeteneğimiz önemli ölçüde gelişecektir.

Coronavirusların hayvanlarda (PEDV, CCoV-II) ve insanlarda (SARS, MERS ve COVID-19) son yirmi yılda oluşturduğu salgınlara verilen küresel tepki, bulaşıcı hastalık sorunlarına yönelik ulusal ve uluslararası kapasitelerde güçlü ve zayıf yanlar göstermiştir. Bu salgınlara ortaya çıkışı, yayılması ve kontrolünün hikayesi, oldukça bağlantılı ve birbirine bağımlı bir dünyada beklenmedik bir salgının halk sağlığı üzerine yaptığı yıkıcı etki ile beraber ekonomik, politik ve psikolojik etkilerini de göstermektedir. Burada özellikle belirtilmesi gereken husus veteriner hekimlerin, daha önce coronavirusların hayvanlarda ölümcül enterik veya solunum yolu enfeksiyonlarına neden olma potansiyelini ve yeni CoV suşlarının bilinmeyen rezervuarlardan ortaya çıkma potansiyelini tanımış olmaları ve bunu ilan etmeleri hususudur. Bu durumdan “tek sağlık” konseptine göre yeterince yararlanılmadığı açıkça ortadadır. Hastalıklarla mücadele açısından özellikle “süper bulaştırıcılar” öncelikle belirlenmeli ve filyasyon tam olarak ortaya konulmaya çalışılmalıdır.

## AÇIKLAMALAR

Yazar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

## KAYNAKLAR

- Armstrong, J., Niemann, H., Smeekens, S., Rottier, P., Warren, G. (1984). Sequence and topology of a model intracellular membrane protein, E1 glycoprotein, from a coronavirus. *Nature*, 308(5961):751-752.
- Assiri, A., Al-Tawfiq, J.A., Al-Rabeeh, A.A., Al-Rabiah, F.A., Al-Hajjar, S., Al-Barrak, A., Flemban, H., Al-Nassir, W.N., Balkhy, H.H., Al-Hakeem, R.F., Makhdoom, H.Q., Zumla, A.I., Memish, Z.A. (2013). Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*, 13(9):752-61.
- Cavanagh, D. (2005). *Coronaviridae: a review of coronaviruses and toroviruses*, *Coronaviruses with Special Emphasis on First Insights Concerning SARS*, ed. by A. Schmidt, M.H. Wolff and O. Weber, Birkhäuser Verlag Basel/Switzerland.
- Cavanagh, D. (2007). Coronavirus avian infectious bronchitis virus. *Veterinary Research*, 38:281-297.

- Decaro, N., Campolo, M., Lorusso, A., Desario, C., Mari, V., Colaianni, M.L., Elia, G., Martella, V., Buonavoglia, C. (2008).** Experimental infection of dogs with a novel strain of canine coronavirus causing systemic disease and lymphopenia. *Vet. Microbiol*, 128:253-260.
- Decaro, N., Martella, V., Saif, L.J., Buonavoglia, C. (2020).** COVID-19 from veterinary medicine and one health perspectives: What animal coronaviruses have taught us, *Research in Veterinary Science*, 131:21-23.
- de Groot, R.J. (2012).** Family Coronaviridae. *Virus Taxonomy, ICTV*, 806-820.
- Delmas, B., Laude, H. (1990).** Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. *Journal of virology*, 64(11):5367-5375.
- Denison, M.R. (2004).** Coronavirus Research: Keys To Diagnosis, Treatment, and Prevention Of Sars. In: Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats; Knobler S, Mahmoud A, Lemon S, et al., editors. *Learning from SARS: Preparing for the Next Disease Outbreak: Workshop Summary*. Washington (DC): National Academies Press (US); Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92477/>
- Drexler, J.F., Corman, V.M., Drosten, C. (2014).** Ecology, Evolution and Classification of Bat Coronaviruses in the Aftermath of SARS, *Antiviral Research*, 101: 45–56.
- Dudas, G., Carvalho, L.M., Rambaut, A., Bedford, T. (2018).** MERS-CoV Spillover at the Camel-Human Interface, *Elife*, 7: pii: e31257. doi: 10.7554/eLife.31257.
- Dye, C., Helps, C.R., Siddell, S.G. (2008).** Evaluation of real-time RT-PCR for the quantification of FCoV shedding in the faeces of domestic cats, *J.Feline Med. Surg*, 10 (2):167-174.
- Fehr, A.R., Perlman, S. (2015).** Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis *Methods Mol Biol*, 1282: 1–23, doi:10.1007/978-1-4939-2438-7\_1.
- Gaunt, E.R., Hardie, A., Claas, E.C., Simmonds, P., Templeton, K.E. (2010).** Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *Journal of clinical microbiology*, 48(8):2940–2947.
- Gorbalenya, A.E., Baker, S.C., Baric, R.S., de Groot, R.J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A., Haagmans, B.L., Lauber, C., Leontovich, A.M., Neuman, B.W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L.L.M., Samborskiy, D.V., Sidorov, I.A., Sola, I., Ziebuhr, J. (2020).** Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus—The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>.
- Hilgenfeld, R., Peiris, M. (2013).** From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human Coronaviruses, *Antiviral Research*, 100:286–295.
- Hu, B., Ge, X., Wang, L., Shi, Z. (2015).** Bat Origin of Human Coronaviruses, *Virology Journal*, 12:221, DOI 10.1186/s12985-015-0422-1.
- Kipar, A., May, H., Menger, S., Weber, M., Leukert, W., Reinacher, M. (2005).** Morphological features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis. *Vet. Pathol*, 42:321-330.
- Lam, T.T., Shum, M.H., Zhu, H.C., Tong, Y.G., Ni, X.B., Liao, Y.S., Wei, W., Cheung, W.Y., Li, W.J., Li, L.F., Leung, G.M., Holmes, E.C., Hu, Y.L., Guan, Y. (2020).** Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins, *Nature*, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>. 2020 Mar 26.
- Lau, S.K.P., Chan, J.F.W. (2015).** Coronaviruses: emerging and re-emerging pathogens in humans and animals, *Virology Journal*, 12:209, DOI 10.1186/s12985-015-0432-z.
- Li, F. (2015).** Receptor recognition mechanisms of coronaviruses: a decade of structural studies. *Journal of Virology*, 89(4), 1954–1964. <https://doi.org/10.1128/JVI.02615-14>.
- Li, F. (2016).** Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins, *Annu Rev Virol*, 3(1): 237-261. doi:10.1146/annurev-virology-110615-042301.
- Licitra, B.N., Duhamel, G.E., Whittaker, G.R. (2014).** Canine Enteric Coronaviruses: Emerging Viral Pathogens with Distinct Recombinant Spike Proteins, *Viruses*, 6:3363-3376; doi:10.3390/v6083363.
- Lu, R., Yu, X., Wang, W., Duan, X., Zhang, L., Zhou, W., Xu, J., Xu, L., Hu, Q., Lu, J., Ruan, L., Wang, Z., Tan, W. (2012).** Characterization of human coronavirus etiology in Chinese adults with adults with acute upper respiratory tract infection by real-time RT-PCR assays. *PLoS One*;7(6):e38638.
- Leopardi, S., Holmes, E.C., Gastaldelli, M., Tassoni, L., Priori, P., Scaravelli, D., Zamperin, G., De Benedictis, P.. (2018).** Interplay between co-divergence and cross-species transmission in the evolutionary history of bat coronaviruses. *Infect. Genet. Evol*, 2018;58:279–289. doi: 10.1016/j.meegid.2018.01.012.
- Mac-Lachlan, N.J., Dubovi, E.J. (2017).** Coronaviridae, Chapter 24, *Fenner’s Veterinary Virology*, 5th ed., pp: 435-461. Academic Press, London, UK., doi.org/10.1016/B978-0-12-800946-8.00024-6.
- Nieto-Torres, J.L., Dediego, M.L., Verdia-Baguena, C., Jimenez-Guardeno, J.M., Regla-Nava, J.A., Fernandez-Delgado, R., Castano-Rodriguez, C., Alcaraz, A., Torres, J., Aguilera, V.M., Enjuanes, L. (2014).** Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS pathogens*, 10(5):1004077.
- Phan My, V.T., Tri, T.N., Anh, P.H., Baker, S., Vizions Consortium, Kellam, P., Cotten, M. (2018).** Identification and characterization of Coronaviridae genomes from Vietnamese bats and

- rats based on conserved protein domains, *Virus Evolution*, 4(2): vey035, doi: 10.1093/ve/vey035.
- Poutanen, SM. (2018).** Human Coronaviruses. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 1148–1152.e3. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00222-X>.
- Siddell, S.G., Walker., P.J., Lefkowitz, E.J., Mushegian, A.R., Adams, M.J., Dutilh, B.E., Gorbalenya, A.E., Harrach, B., Harrison, R.L., Junglen, S., Knowles, N.J., Kropinski, A.M., Krupovic, M., Kuhn, J.H., Nibert, M., Rubino, L., Sabanadzovic, S., Sanfaçon, H., Simmonds, P., Varsani, A., Zerbini, F.M., Davison, A.J. (2019).** Additional changes to taxonomy ratified in a special vote by the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Arch Virol*, 164:943-946. <https://doi.org/10.1007/s00705-018-04136-2>.
- Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A.C.K., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., Gao, G.F. (2016).** Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses *Trends in Microbiology*, Vol. 24, No. 6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>.
- Thiel, V. (2007).** Coronaviruses : molecular and cellular biology. Caister Academic Press, Norfolk, UK.
- URL1.** <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>, erişim tarihi: 03.03.3020.
- URL2.** <https://www.wsj.com/articles/what-we-know-about-the-wuhan-virus-11579716128>, erişim tarihi: 08.03.3020.
- URL3.** Coronavirinae in *ViralZone*, <https://viralzone.expasy.org/785>, erişim tarihi: 08.03.3020.
- URL4.** <https://talk.ictvonline.org>, erişim tarihi: 08.03.3020.
- URL5.** <https://www.who.int/csr/sars/en/>, erişim tarihi: 11.04.3020.
- Vijaykrishna, D., Smith, G.J., Zhang, J.X., Peiris, J.S., Chen, H., Guan, Y. (2007).** Evolutionary insights into the ecology of coronaviruses. *Journal of Virology*, 81(8):4012-4020. <https://doi.org/10.1128/JVI.02605-06>
- Vijgen, L., Keyaerts, E., Moës, E., Thoelen, I., Wollants, E., Lemey, P., Vandamme, A.M., Van Ranst, M. (2005).** Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *Journal of Virology*, 79(3):1595-1604. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.3.1595-1604.2005>.
- Wang, Q., Vlasova, A.N., Kenney, S.P., Saif, L.J. (2019).** Emerging and re-emerging coronaviruses in pigs. *Curr. Opi. Virol*, 34:39-49.
- Wang, L., Wang, Y., Ye, D., Liu, Q. (2020).** A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence, *International Journal of Antimicrobial Agents*, Available online 19 March 2020, 105948, [doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948).
- Weiss, S.R., Leibowitz, J.L. (2011).** Coronavirus Pathogenesis, *Advances in Virus Research*, Volume 81: 86-136. DOI: 10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2
- Wertheim, J.O., Chu, D.K., Peiris, J.S., Kosakovsky Pond, S.L., Poon, L.L. (2013).** A case for the ancient origin of coronaviruses. *Journal of Virology*, 87(12):7039-7045. <https://doi.org/10.1128/JVI.03273-12>.
- WHO Multicentre Collaborative Network for SARS Diagnosis. (2003).** A multicentre collaboration to investigate the cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, 361:1730-1733.
- Woo, P.C.Y., Lau, S.K.P., Yuen, K.Y. (2006).** Infectious diseases emerging from Chinese wet-markets: zoonotic origins of severe respiratory viral infections, *Current Opinion in Infectious Diseases*, 19(5):401-407.
- Woo, P.C.Y., Lau, S.K.P., Huang, Y., Yuen, K.Y. (2009).** Coronavirus Diversity, Phylogeny and Interspecies Jumping. *Experimental Biology and Medicine*, 234:1117-1127.
- Xie, M., Chen, Q. (2020).** Insight into 2019 novel coronavirus — an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV, *International Journal of Infectious Diseases*, [doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.071](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.071).
- Ziebuhr, J., Baric, R.S., Baker, S., de Groot, R.J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A., Haagmans, B.L., Neuman, B.W., Perlman, S., Poon, L.L.M., Sola, I., Gorbalenya, A.E. (2018).** Proposal 2017.013S.A.v1. Reorganization of the family Coronaviridae into two families, Coronaviridae (including the current subfamily Coronavirinae and the new subfamily Letovirinae) and the new family Tobaniviridae (accommodating the current subfamily Torovirinae and three other subfamilies), revision of the genus rank structure and introduction of a new subgenus rank. <https://talk.ictvonline.org/ICTV/proposals/2017.001S.012-017S.R.Nidovirales.zip>.
- Ziebuhr, J., Baker, S., Baric, R.S., de Groot, R.J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A., Haagmans, B.L., Neuman, B.W., Perlman, S., Poon, L.L.M., Sola, I., Gorbalenya, A.E. (2019).** Proposal 2019.021S.Ac.v1. Create ten new species and a new genus in the subfamily Orthocoronavirinae of the family Coronaviridae and five new species and a new genus in the subfamily Serpentovirinae of the family Tobaniviridae. (ICTV, 2019); <https://ictv.global/proposal/2019.Nidovirales/>.
- Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.L., Chen, H.D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.D., Liu, M.Q., Chen, Y., Shen, X.R., Wang, X., Zheng, X.S., Zhao, K., Chen, Q.J., Deng, F., Liu, L.L., Yan, B., Zhan, F.X., Wang, Y.Y., Xiao, G.F., Shi, Z.L. (2020).** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin, *Nature*, 579:270-273.

## Prenatal developmental study of the ovaries of the Egyptian Baladi rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)

### ABSTRACT



This study was carried out to find out the histological changes of the ovaries of the Baladi rabbits at different prenatal periods. A hundred Baladi rabbit embryos and fetuses were used in this study. The ethically approved pregnant rabbits were euthanized, dissected and, subsequently, the embryos and fetuses were collected. The samples were fixed with modified Davidson's fixative and 10% neutral buffered formalin for 24 to 48 hours and then subjected to routine paraffin embedding technique. They sections were stained by hematoxylin-eosin, Crossman's trichrome and Gomori's reticulin stains. Stained sections were examined by light microscope. The study revealed that the ovarian differentiation with the appearance of its cortex and medulla occurred at the 19<sup>th</sup> day postconception. The oogonial nests were observed within the ovarian cortex at the 24<sup>th</sup> day of fetal rabbit life. The primitive tunica albuginea ovarii could be recognized at the 28<sup>th</sup> day postconception. No primordial follicle occurred throughout the fetal rabbit life.

**Keywords:** Prenatal, ovaries, fetus, rabbit.

### INTRODUCTION

The rabbit is one of the laboratory animals used for research due to its high breeding rate and giving high number of offsprings monthly. Since copulation is necessary to initiate ovulation, therefore, it easier to estimate the pregnancy timing and the ages of the embryos and fetuses. The gonadal primordium in mammals appears as a thickening of the coelomic epithelium medial to the mesonephros (Hyttel et al., 2012). The ovarian structure is important for sex determination and oocyte formation (Nicholas et al., 2010; Kaufmann et al., 2011). Ovaries of rabbit have been described as small and elongated organs (Fraser and Girling, 2009). Rabbit is a species which shows teratogenic defects on birth. It is commonly recommended that drugs should be examined for teratogenic activity in two species of animal such rat and rabbit (Cook and Fair-weather, 1986). The present study aimed to determine the time of female sexual differentiation and describe the main stages of the normal structural changes of the ovaries of the rabbit during the embryonic and fetal periods which will be useful for drug research to avoid ovary malformations in the rabbit along with human.

### MATERIAL METHOD

The present study was done on 100 rabbit embryos and fetuses ranging from 9 day to full term. The abdominal cavities of the ethically approved adult, healthy, pregnant female rabbits were opened after euthanasia and the uteri were exposed and separate incisions were made within them.

#### How to cite this article

Mohamed, R. (2020). Prenatal developmental study of the ovaries of the Egyptian Baladi rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J Adv VetBio Sci Tech*. 5(1): 13-19. <https://doi.org/10.31797/vetbio.647563>

### Research Article

Reda Mohamed<sup>a-b-1</sup>

<sup>a</sup>Department of Basic Veterinary Sciences, School of Veterinary Medicine, Faculty of Medical Sciences, The University of the West Indies, St. Augustine, Republic of Trinidad and Tobago

<sup>b</sup>Department of Anatomy and Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, Beni-Suef University, Beni-Suef, Egypt

<sup>1</sup>ORCID - 0000-0002-5512-6175

#### Correspondence

Reda Mohamed<sup>a</sup>

[kkidareda@gmail.com](mailto:kkidareda@gmail.com)

#### Article info

Submission: 16-11-2019

Accepted: 17-04-2020

Published: 30-04-2020

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



e-ISSN: 2548-1150

website: <http://dergipark.org.tr/vetbio>

doi prefix: [10.31797/vetbio](https://doi.org/10.31797/vetbio).



The whole embryos (9<sup>th</sup> to 13<sup>th</sup> day), the caudal halves of the fetuses (14<sup>th</sup> to 18<sup>th</sup> day) and the gonads of the fetuses (19 day up to full term) were collected after injection into the abdominal cavity with suitable amount of modified Davidson's fixative (Lihui et al, 2011) and left for few minutes. The samples were transformed into 10% neutral buffered formalin for 24 to 48 hours for more fixation. Then the specimens were processed by routine paraffin embedding technique and were sectioned at 4-6  $\mu$ m thick and stained by different stains (Bancroft and Gamble, 2008) including hematoxylin-eosin, Crossman's trichrome, and Gomori's reticulin stains. Histological examination was performed using a light microscope (Leica model with camera attachment giving digital images). Images were digitally recorded.

## RESULTS

The fetal ovaries could be identified at the 19<sup>th</sup> day postconception by the absence of the primitive tunica albuginea and slight differentiation of the primitive parenchyma into an outer cortex and an inner medulla. The ovaries were covered by a single layer of slender shaped columnar cells without basal lamina (Figure 1A). The ovarian epithelium changed to elongated columnar cells with intraepithelial oogonia at the 26<sup>th</sup> day postconception (Figure 1B). The ovarian surface epithelium consisted of a single layer of short columnar to cuboidal cells lacking basal lamina at the end of the gestation period (Figure 1C).

The ovarian stroma: The supportive tissue of fetal ovaries from 19<sup>th</sup> up to 22<sup>nd</sup> day postconception was represented by undifferentiated mesenchymal tissue and fibroblasts. They were distributed in the medullary region but were scant in the cortex (Figure 1D). The primitive tunica albuginea ovarii firstly appeared at 28<sup>th</sup> day postconception and the ovarian cortex was

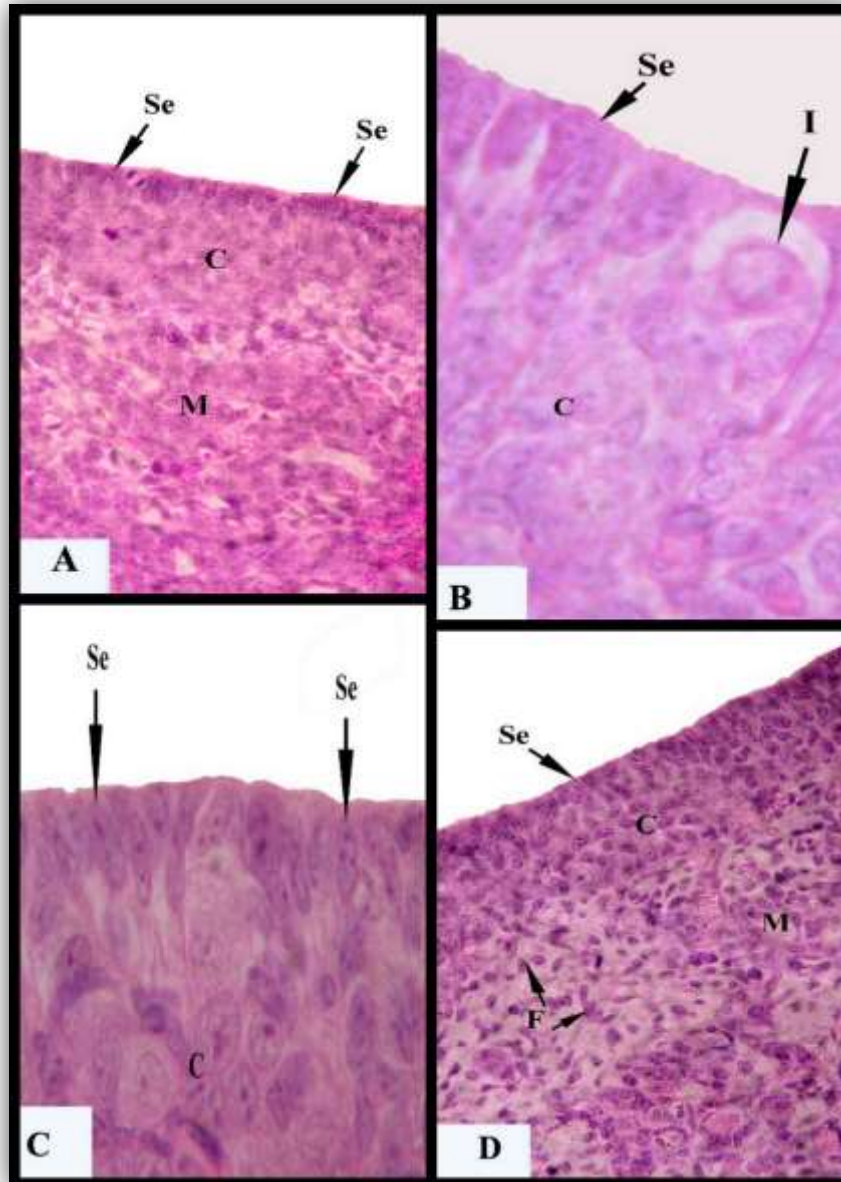
supported by few collagen fibers between the oogonial nests, while the medulla contained extensive network of collagen fibers housing blood vessels (Figure 2E). The ovaries of full term rabbit fetus were supported by a well-developed fibrous framework of collagen and reticular fibers, which was few around the cortical elements but form extensive network in the ovarian medulla around the oogonial nests (Figure 2F; 2G).

The ovarian cortex: The ovarian cortex was formed of stroma cells, which were derived from the down growth from the ovarian surface epithelium, mesenchymal cells and proliferating cells derived from the mesonephros housing few oogonia. The oogonia appeared as large rounded cells with rounded euchromatic nuclei with one to three nucleoli and have a clear, finely granular and lightly stained cytoplasm (Figure 2H). From the 24<sup>th</sup> to 28<sup>th</sup> day postconception, the ovarian cortex became more organized with marked increase in the numbers of the oogonia which form the oogonial nests which were surrounded by basal laminae (Figure 3I). On reaching the full term rabbit fetus, the oogonia increased in number in which many oogonia entered the leptotene of prophase of the first meiotic division while other oogonia suffered from apoptotic changes. However, the ovaries remained containing proliferating oogonia with no primordial follicles formation throughout the fetal life (Figure 3J).

Ovarian medulla: The medullary portion was formed of loose undifferentiated mesenchymal cells and few fibroblasts permeated by blood vessels. From the 22<sup>nd</sup> to the 24<sup>th</sup> day postconception, the ovarian medulla became more differentiated; formed mainly of stroma cells and fibroblasts and invaded by few oogonia with mitotic activity. The vascularization of the ovarian medulla became highly pronounced. The medullary cords were firstly recognized and they appeared as solid cords of stroma cells of

about 2 to 4 cell-thick. (Figure 3K). In full term rabbit fetus, the ovarian medulla appeared highly fibrous housing blood vessels. The oogonia within the ovarian medulla were disintegrated. The ovaries of the rabbit

contained no interstitial cells during the fetal life and the medullary cords remained without lumen (Figure 3L).



**Figure 1:** A photomicrographs of the developing ovary of 19<sup>th</sup> day old rabbit fetus showing ovarian surface epithelium, ovarian cortex and ovarian medulla (A- H&E stain, X400). A high magnification of the ovary of 26<sup>th</sup> day old rabbit fetus showing intraepithelial oogonial (B - H&E stain, X1000). A full term rabbit fetus showing short columnar to cuboidal cells ovarian surface epithelium without basal lamina (C- H&E stain, X1000). The ovary of 22<sup>nd</sup> day old rabbit fetus showing the supportive tissue of the ovary represented by mesenchymal tissue with few fibroblasts widely distributed in the medulla but very scant in the cortex (D- H&E stain, X200). C- Ovarian cortex; I- Intraepithelial oogonia; M – Ovarian medulla; Se – Ovarian surface epithelium.

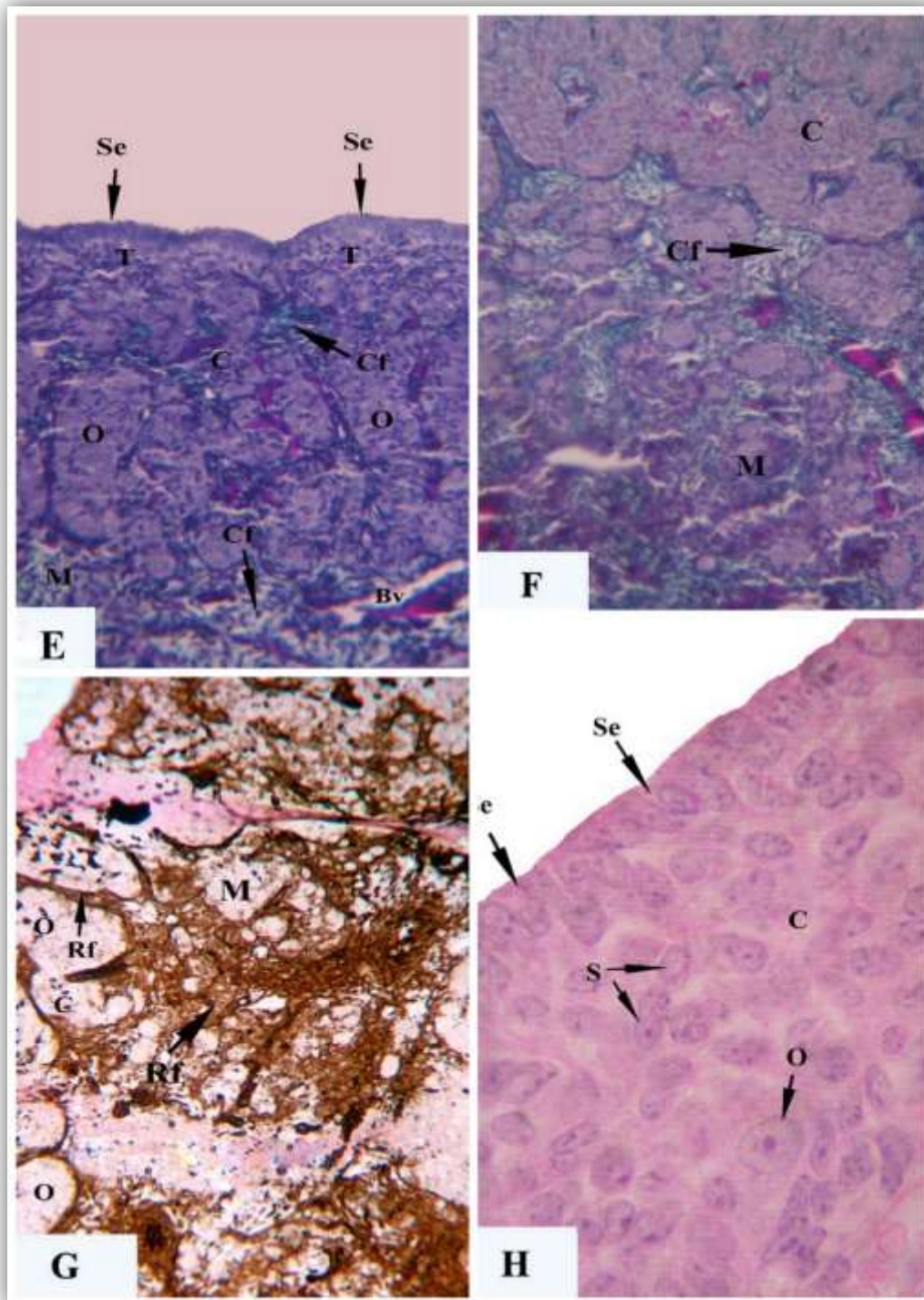
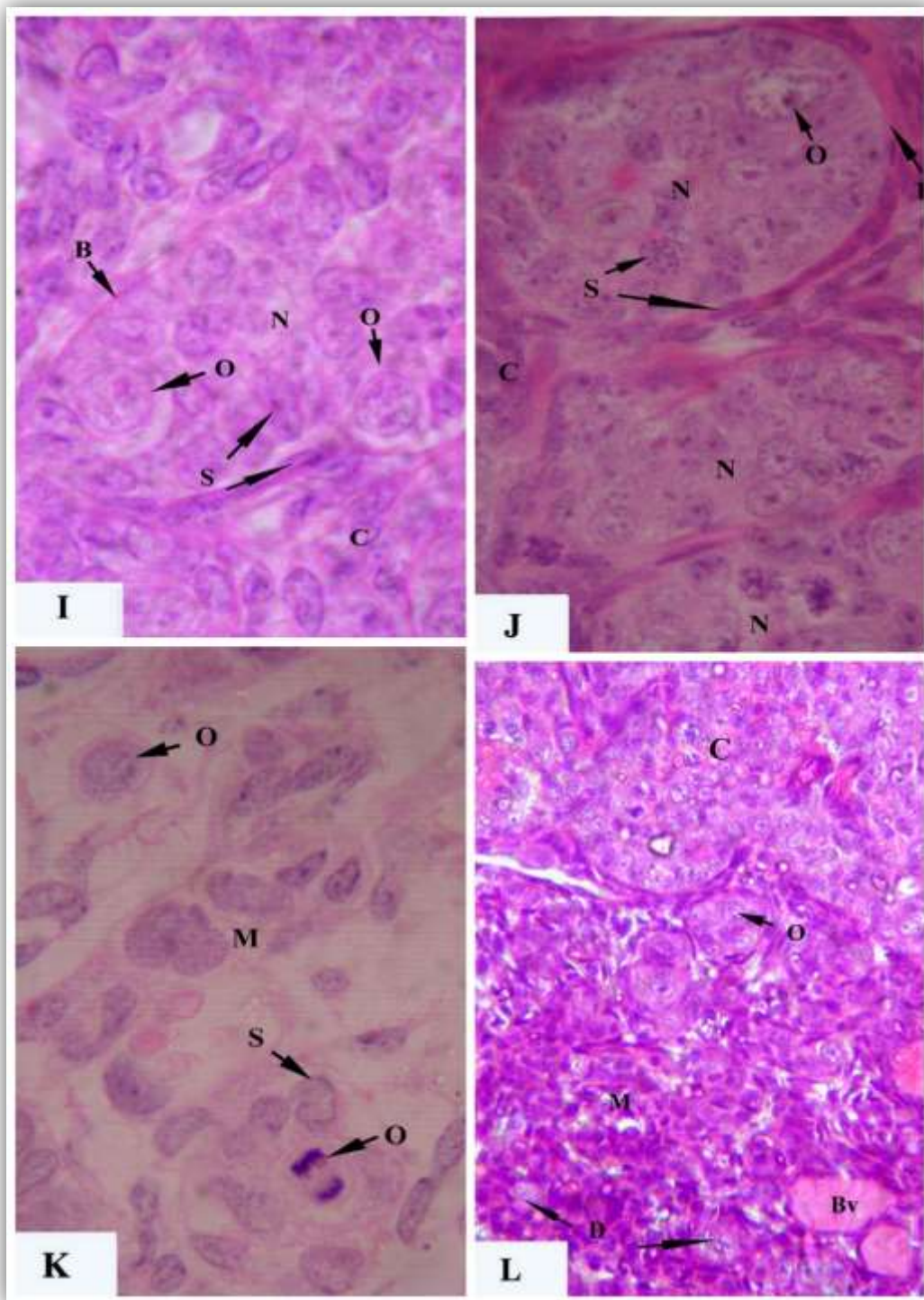


Figure 2: A photomicrographs of 28<sup>th</sup> day old fetal rabbit ovary showing primitive tunica albuginea ovarii formed mainly of fibroblasts. Note, the ovarian cortex supported by few collagen fibers while the medulla contained extensive network of collagen fibers (E-Crossman's trichrome stain, X200). A section through the ovary of full term rabbit fetus showing well developed fibrous framework especially in the medulla (F-Crossman's trichrome stain, X200). A section through the ovary of full term rabbit fetus showing well established reticular framework in the ovarian medulla and few fibers in the cortex (G-Gomori reticulin stain, X200). A 19<sup>th</sup> day old rabbit fetus showing ovarian cortex formed of stroma cells irregularly distributed housing few oogonial (H-H&E stain, X1000). C – Ovarian cortex; Bv – Blood vessel; Cf– Collagen fibers; M– Ovarian medulla; O- Oogonial nests; Rf – Reticular fibers; S – Stroma cells; Se – Ovarian surface epithelium; T – Tunica albuginea ovarii.



**Figure 3:** A high magnification of the ovarian cortex of 26<sup>th</sup> day old rabbit fetus showing oogonial nest containing many oogonia and stroma cells. The nest was surrounded by interrupted basal lamina and stroma cells (I- H&E stain, X1000). A high magnification of the ovarian cortex of full term rabbit fetus showing oogonial nests filled with numerous oogonia and stroma cells. The nests were surrounded by thick basal lamina and stromal cells (J- H&E stain, X1000). A 22<sup>nd</sup> day old rabbit fetus showing ovarian medulla contains oogonia with mitotic activity and stroma cells (K- H&E stain, X1000). The ovary of full term rabbit fetus showing disintegration of medullary oogonia. Note: the medulla appeared highly fibrous housing blood vessels (L-H&E stain, X400). B–Basal lamina; Bv – Blood vessels; C– Ovarian cortex; D – Disintegrated oogonia; M – Ovarian medulla; N – Oogonial nests; O – Oogonia; S – Stroma cells.

## DISCUSSION

In this study, the ovarian differentiation of rabbit fetuses could be distinguished at 19<sup>th</sup> day postconception while some investigators reported that it occurs at 16<sup>th</sup>, 18<sup>th</sup> days of fetal life in rabbit (Byskov et al., 1985; Duke, 1941; Mario et al., 2018). Moreover, the fetal ovaries of rabbit could be identified by absence of the primitive tunica albuginea and slight demarcation of the primitive parenchyma into an outer cortex and inner medulla. Meanwhile the ovaries of the rabbit are distinguished from the testes by the absence of seminiferous cord formation and tunica albuginea (Gondos et al., 1983).

In the opinion of most embryologists, the presence of intraepithelial oogonia is mainly due to the misdirection of these oogonia during their intragonadal migration (Rodrigues et al., 2009). Some authors postulated that the surface epithelium plays a distinct role in production of oogonia in rabbit (Duke, 1947). In our opinion, the second theory could not be accepted due to the absolute microscopic difference between oogonia and surface epithelial cells in addition to the presence of extra gonadal germ cells on their way towards the developing ovary.

Our findings reported that ovarian surface epithelium had no basal demarcation during the prenatal rabbit life while the basement membrane of the germinal epithelium of rabbit ovary is formed from reticular fibers at 17<sup>th</sup> day postcoitum (Duke, 1947).

Our observations stated that the separation between the ovarian surface epithelium and ovarian parenchyma occurred via mesenchymal tissue and fibroblasts, while the primitive tunica albuginea ovarii appeared as an interrupted layer of fibroblasts and few fibers under the surface epithelium at 28<sup>th</sup> day postconception. The germinal epithelium in rabbit is separated from ovarian parenchyma by mesenchymal tissue at 17<sup>th</sup> day postcoitum,

while the complete separation occurred after birth via tunica albuginea (Duke, 1941).

The present study observed that the ovarian cortex of recently differentiated ovary at the 19<sup>th</sup> day old rabbit fetus was formed of stroma cells irregularly distributed all over the cortex intermingled with few oogonia. While, the ovarian cortex consists of diffuse sheets of germ cells and granulosa cells at the 16<sup>th</sup> day old rabbit fetus (Gondos et al., 1983).

The obtained results declared that the ovarian cortex was formed from stroma cells derived from the down growth from the ovarian surface epithelium, mesenchymal cells of the ovarian cortex and proliferating cells derived from the mesonephros while the precursors of the follicular cells of the ovaries of the rabbits were derived from the coelomic mesothelium lining the surface of the ovary (Duke, 1941).

The ovaries remained containing proliferating oogonia with no primordial follicles formation throughout the fetal life while the primordial follicles could be seen in the epithelium of the ovary at the 18<sup>th</sup> days old rabbit fetus (Mario et al., 2018).

In the work under discussion, the oogonia within the ovarian cortex entered mitotic division during the prenatal life. While all germ cells are oogonia and many mitoses are found among them in the ovaries on the day of birth of rabbit (Anderson et al., 1970). On the other hand, the ovaries on 22<sup>nd</sup>, 26<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> day of gestation are in the proliferative phase and most of oogonia are in mitotic phase and few are in resting stage but at 30<sup>th</sup> day of gestation most of the oogonia are in resting stage and a few are in mitotic stage (Sasabe et al., 1990).

The results obtained from this study that the ovarian medulla of the rabbit fetus contained medullary solid cords at 24<sup>th</sup> day postconception and they remained without lumen until birth while the medulla of the

ovary of the rabbit contained well-defined twisted epithelial cords (Duke, 1947). Moreover, the medullary solid cords arose from ovarian stromal cells while the epithelial cords arise from the growth of connective tissue in the ovarian medulla of the rabbit (Duke, 1941).

## CONCLUSION

The current study detected the time of the sexual differentiation of the ovary of the rabbit and recorded the normal microscopic structural changes that occurred in the ovary at different prenatal periods. Knowledge gained through this research will give some limitations for drug research to avoid teratogenesis and ovary malformation in laboratory animals along with human.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The author expresses his gratitude for the assistance to the technical staff and laboratory assistants in the Department of Anatomy and Histology.

The author declares that there are no conflicts of interest.

## REFERENCES

- Anderson, E., Condon, W., Sharp, D.V. (1970).** A study of oogenesis and early embryogenesis in the rabbit, *Oryctolagus Cuniculus*, with special reference to the structural changes of mitochondria. *J. Morph*, 130 (1), 67-91.
- Bancroft, J.D., Gamble, A. (2008).** *Theory and practice of histological techniques*. 6th Ed., Churchill-Livingstone: Edinburgh, London, Melbourne, New York.
- Byskov, A.G., Hoyer, P.E., Westergaard, L. (1985).** Origin and differentiation of the endocrine cells of the ovary. *J. Reprod. Fert*, 75, 299-306.
- Cook, M.J., Fairweather, F.A. (1968).** Methods used in teratogenic testing. *Lab. Anim*, 2,219-228.
- Duke, K.L. (1941).** The germ cells of the rabbit ovary from sex differentiation to maturity. *J. Morph*, 69 (1), 51-81.
- Duke, K.L. (1947).** The fibrous tissue of the rabbit ovary from sex differentiation to maturity. *Anat. Rec*, 98 (4), 507-525.
- Gondos, B., George, F.W., Wilson, J.D. (1983).** Granulosa cell differentiation and estrogen synthesis in the fetal rabbit ovary. *Bio. Reprod*, 29 (3), 791-798.
- Fraser, M., Girling, S (2009).** *Rabbit Medicine and Surgery for Veterinary Nurses*. Oxford, Wiley-Backwell.
- Hyttel, P., Sinowatz, F. & Vejlsted (2012).** *Embriologia Veterinária*. Rio de Janeiro, Elsevier.
- Kaufmann, L.T, Gierl, M.S., Niehrs, C. (2011).** Gadd45, Gadd, and Gadd45g expression during mouse embryonic development. *Gene Expr. Patterns*, 11(8), 465-70.
- Lihui, T.U., Lili, Y .U., Zhang, H. (2011).** Morphology of rat testis preserved in three different fixatives. *J Huazhong Univ Sci Technol (Med Sci)*, 31(2), 178-180.
- Mario, L.C., Borghesi, J., Da Anunciação, A.R.A., Miranda, C.M.F, Dos Santos, A.C., Favaron, P.O., Dos Santos, D.M., Conci, D., Vásquez, B., Del Sol, M. & Miglino, M.A. (2018).** Sexual Determination and Differentiation during embryonic and fetal development of New Zealand Rabbit females. *Int. J. Morphol*, 36(2), 677-686.
- Nicholas, C.R., Haston, K.M., Pera R.A.R. (2010).** Intact fetal ovarian cord formation promotes mouse oocyte survival and development. *B. M.C. Dev. Biol*, 10, 2.
- Rodrigues, P., Limback, D., McGinnis, L.K., Plancho, C.E. (2009).** Multiple mechanisms of germ cell loss in the perinatal mouse ovary. *Reproduction*, 137, 709-720.
- Sasabe, M., Maeda, T., Terada, T, Tustsumi, Y. (1990).** Histological studies on the onset of meiosis and changes in mitochondria in germ cells in fetal and infant rabbit ovaries. *J Fac. Biol. Sci. Hiroshima Univ*, 29 (2), 77-86.

## Cerebellar hypoplasia in an Azawakh dog: A case report

### Azawakh ırkı bir köpekte Cerebellar Hypoplasia: Olgu sunumu

#### ABSTRACT



In this case report, a nine-month-old male Azawakh dog was observed for ataxia, uncoordinated movements, and difficulties in walking and standing, intensive head tremors, trouble evacuating and eating. It was determined to have mild cerebellar hypoplasia in MR imaging and symptomatic treatment was started with glucocorticoids, vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> and diazepam. But these drugs had no effectiveness on the symptoms and the dog died three weeks later. In the necropsy macroscopic cerebellar reduction was determined and cerebellum and granular cell hypoplasia was indicated histopathologically. Immunohistochemically, the atrophy of neuronal cells showing positive staining with anti-GFAP antibody and vacuolar degeneration were identified.

Based on clinical findings, MR imaging, histopathological and immunochemical findings, cerebellar hypoplasia was diagnosed in the dog and this study is the first case detected in an Azawakh dog.

**Keywords:** Azawakh, dog, cerebellar hypoplasia, granular cells.

#### ÖZET

Bu olgu sunumunda, dokuz aylık erkek Azawakh ırkı köpek, ataksi, koordinasyon bozukluğu, yürüme ve ayakta durma zorluğu, başta titremeler, dışkılama ve yemek yemede zorluk çekme şikâyeti ile kliniğimize getirildi. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme hafif serebellar hipoplazi saptandı ve semptomatik tedavi amacı ile glukokortikoid, vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> ve diazepam kullanıldı. Ancak köpek üç hafta sonra hayatını kaybetti. Nekropsisi yapılan köpekte makroskopik olarak cerebellar küçülme tespit edilirken, histopatolojik olarak serebellum ve granüler hücre hipoplazisi belirgindi. İmmunohistokimyasal olarak ise anti-GFAP antikoru ve vakuolar dejenerasyonu ile pozitif boyanma gösteren nöronal hücrelerin atrofi belirlendi.

Klinik bulgular, MR görüntüleme, histopatolojik ve İmmunohistokimyasal bulgular doğrultusunda köpekte cerebellar hypoplasia teşhis edilmiş olup Azawakh ırkı köpekte tespit edilen ilk olgu olması nedeni ile önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Azawakh, köpek, serebellar hipoplazisi, granüler hücreler.

## INTRODUCTION

Congenital abnormalities in the brain occur sporadically in domestic animals. Congenital cerebellar disorders can be categorized into three groups: utero or neonatal (usually viral) infections, genetic or unknown cause cerebellar malformations and cerebellar abiotrophies (Johnson et al., 1974; Summers et al., 1995; Schatzberg et al., 2003; Nouredine et al., 2004; Lim et al., 2008).

#### How to cite this article

Polat Dinçer, P.F., Aksoy, G., Altunbaş, R., Çetintaş, İ. (2020). Cerebellar hypoplasia in an Azawakh dog: A case report. *J Adv VetBio Sci Tech*. 5(1): 20-26. <https://doi.org/10.31797/vetbio.622632>

## Case Report

Pelin Fatoş Polat Dinçer<sup>1a</sup>  
Gürbüz Aksoy<sup>2b</sup>  
Rabia Altunbaş<sup>3c</sup>  
İsmail Çetintaş<sup>4d</sup>

<sup>a</sup> Dokuz Eylül University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, İzmir, Turkey.

<sup>b</sup> Harran University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, Sanliurfa, Turkey.

<sup>c</sup> Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital, Medical Pathology Laboratory, Sanliurfa, Turkey.

<sup>d</sup> Harran University, Faculty of Medicine, Pathology Laboratory, Şanlıurfa, Turkey.

<sup>1</sup> ORCID - 0000-0003-4885-6513

<sup>2</sup> ORCID - 0000-0002-3455-0612

<sup>3</sup> ORCID - 0000-0002-5356-1448

<sup>4</sup> ORCID - 0000-0002-0785-985X

#### Correspondence

Dr. Öğr. Üyesi

Pelin Fatoş Polat Dinçer  
[vtrnr\\_pelin@hotmail.com](mailto:vtrnr_pelin@hotmail.com)

#### Article info

Submission: 20-09-2019

Accepted: 08-04-2020

published: 30-04-2020

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



e-ISSN: 2548-1150

website: <http://dergipark.gov.tr/vetbio>

doi prefix: [10.31797/vetbio](https://doi.org/10.31797/vetbio).

The disease can be caused by viral or bacterial infections, poisoning, malnutrition, damage or general accidents during development in the fetus. Cerebellar hypoplasia is seen most often in cats after in utero panleukopenia infection; it is rarely seen with parvovirus infection of the developing cerebellum in dogs; it may be isolated malformation without infection (Troxel, 2012; Thompson, 2014). The clinical signs are present when the patient first starts to ambulate and are not progressive (Troxel, 2012). This is a condition in which there is loss of the Purkinje cell layer and hypoplasia of the granular cell layer in the cerebellum due to disease affecting the cerebellum prior to birth or very soon after birth. The typical microscopic features of cerebellar hypoplasia are decreases of both Purkinje cells and granule cells (Sullivan, 1985; Tago et al., 1993; Troxel, 2012). These disorders have traditionally been diagnosed by histologic examination at necropsy or with cerebellar biopsy. However, characteristic changes may be seen on MR imaging (Chrisman et al., 2003).

This study for the first time describes the occurrence of hereditary cerebellar hypoplasia in an Azawakh dog.

## MATERIAL METHOD

A nine month old male Azawakh dog who had been vaccinated and had no history of illness was referred to Harran University Veterinary Faculty, Animal Hospital, Department of Internal Medicine where physical examination revealed uncoordinated movements, difficulties in walking and standing, intensive head tremors, ataxia and trouble evacuating and eating. Treatment was started after MR. Symptomatic treatment was started with prednisolone acetate 1% (Prednol<sup>®</sup>, Mustafa Nevzat, Turkey, 2.5-5 mg/kg/day), vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> (Nervit<sup>®</sup>, Vetaş, Turkey, 10 mg/kg/day) and diazepam (Diazem<sup>®</sup>, Deva, Turkey, 1

mg/kg). The dog showed no response to the treatment and died 3 weeks later after a poor prognosis. Cerebellar hypoplasia may show similar symptoms with dandy-walker, lissencephaly and abiotrophy. Dandy-Walker Malformation (DWM) is distinguished from cerebellar hypoplasia by the presence of a triple neuropathological triad, including cystic enlargement of the 4th ventricle, hypoplasia of the cerebellar vermis and hydrocephalus (Hart et al., 1972; Jha et al., 2012). In lissencephaly, it exhibits flattening on the surface of the brain and gyrus, and a decreased number of sulcus (Dobyns and Truwit, 1995). In cerebellar abiotrophy, there is an abnormal development of germinal populations of neuroepithelial cells, unlike cerebellar hypoplasia (Lahunta, 1990; Summers et al., 1995).

**Magnetic Resonance (MR) Imaging;** General anesthesia was maintained with 0.1 mg/kg xylazine hydrochloride I.M., (Rompun<sup>®</sup>, Bayer, Turkey) and 10 minutes later ketamine hydrochloride 20 mg/kg I.M., (Ketasol<sup>®</sup>, Richterpharma, Austria). The anesthetized dog was imaged in sternal recumbency, using a human head coil for stabilization. Image sequences included T1-T2 weighted images (Magnetom Symphony, 1.5 Tesla, Siemens, Germany).

**Histopathology;** Tissue samples of the spinal cord, cerebellum and cerebrum were fixed quickly in 10% neutral-buffered formalin for histopathological evaluation. Afterwards they were dehydrated in graded ethanol, cleared with xylene, and embedded in paraffin. Sections of 5 µm thickness were routinely stained with haematoxylin-eosin (HE).

**Immunohistochemistry;** the sections were taken into polylysine-coated slides run from the same block for immunohistochemical staining. Biosystems Leica Bond-Max automatic painting system with anti-GFAP and anti-S100 was signed with primary antibodies. The sections to prevent endogenous peroxidase

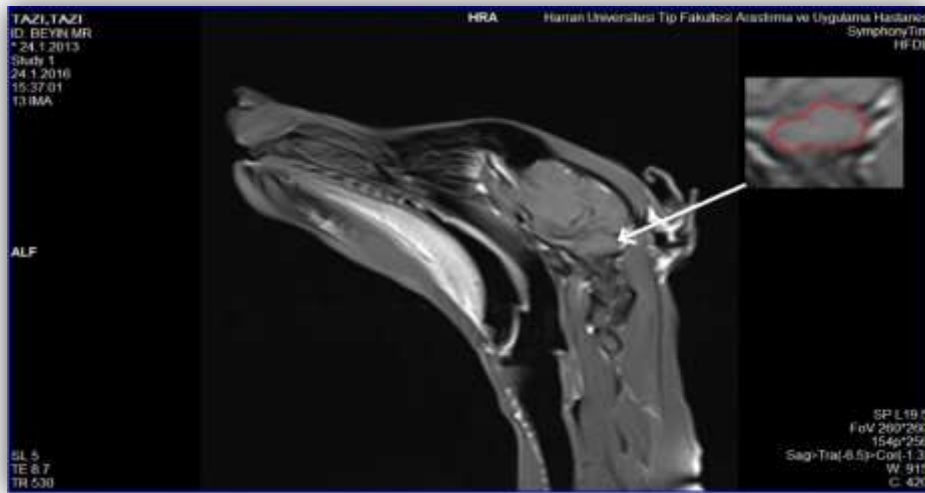


were held for 5 minutes with 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in cross-sections for antigen recovery. Citrate Buffer (pH 0.6) was kept for 20 minutes. A biotin-labeled polyvalent secondary antibody with 30 minutes, streptavidin-peroxidase enzyme for 30 minutes, 3,3'diaminobenzidine (DAB) with the chromogen for 10 minutes, sections incubated for was kept for 3 minutes hematoxylin career for painting then background.

## RESULTS

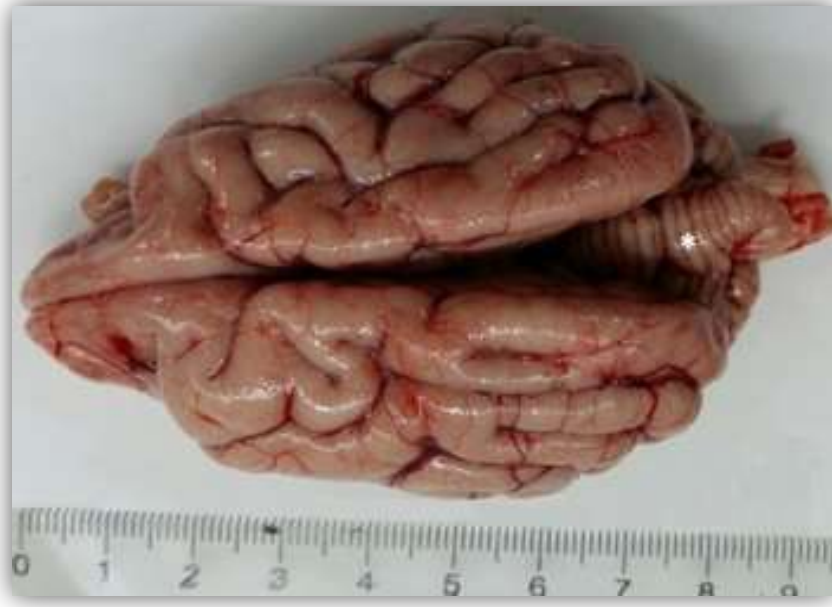
A combination vaccine was done with an Azawakh breed dog which showed neurological symptoms and three of the four male pups born the same day were showing the same nervous symptoms but the owner of the dog did not want to bring the others for examination. Under examination, uncoordinated movements, difficulties in walking and standing, intensive head tremors, ataxia and trouble evacuating and eating were revealed. All movements involving the head,

limbs, and trunk were disorganized and jerky and falling backward occurred frequently. Hence, a cerebellar disease was suspected. It was determined to be mild cerebellar hypoplasia in the magnetic resonance imaging (T2 Weighted, sagittal plane) (Figure 1). The patient did not improve during treatment and remained stable. It died three weeks later. There was no notable major abnormality in any organs at the postmortem examination. The patient did not respond to treatment and in the necropsy findings, macroscopic investigations, cerebellum lobules mild hypoplasia, and sulcus was determined with atrophy. Cross-sections of the narrow cerebellar cortex, the medulla, were observed with hyperemia (Figure 2). In a histopathological examination, as identified in the region in the cerebellum granular cell hypoplasia was evident. We found demyelinated areas with vacuolar degeneration in different sizes in medullary of the white material (Figure 3).



**Figure 1.** Appearance of mild hypoplasia at cerebellum in T2 Weighted, sagittal plane. Cerebellar hypoplasia appears as a marked reduction in size of the cerebellum (white arrow and window)

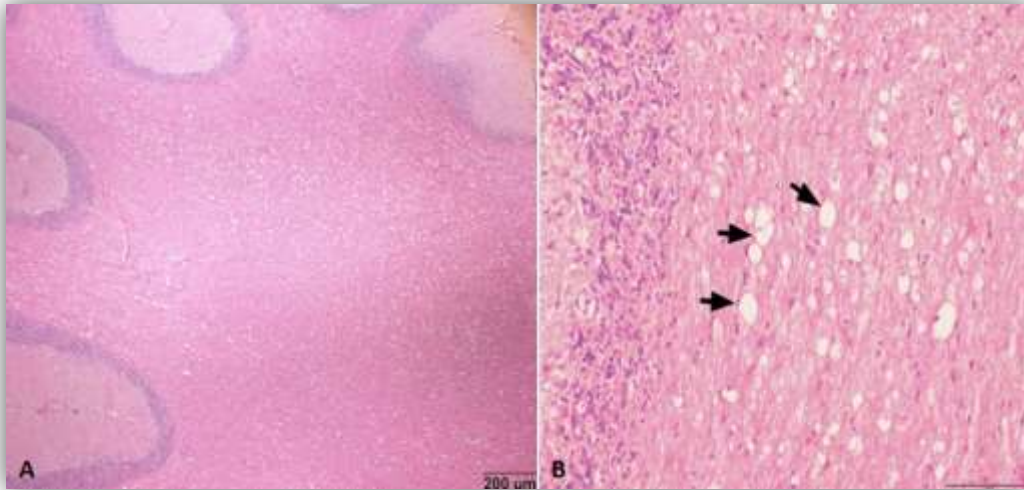
**Şekil 1.** T2 kısmında serebellumda hafif hipoplazi, sagittal düzlemde. Serebellar hipoplazi, serebellumun büyüklüğünde belirgin bir azalma (beyaz ok ve pencere)



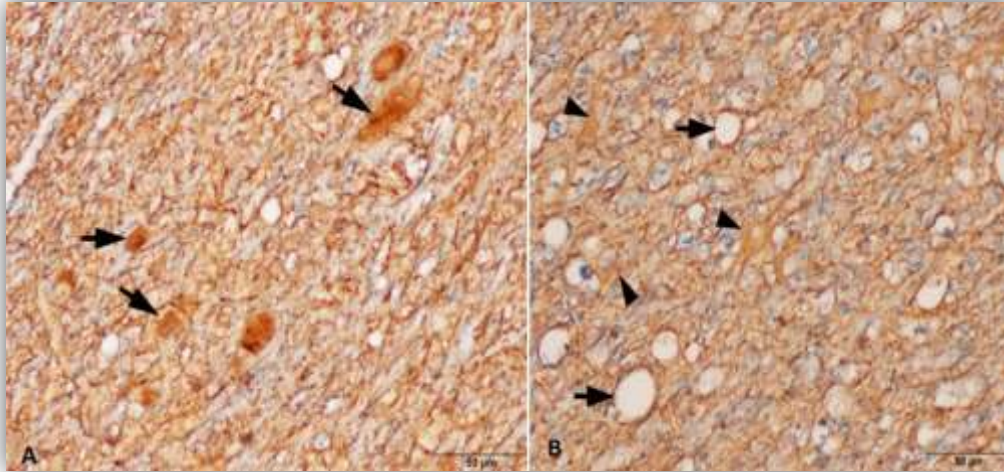
**Figure 2.** Mild hypoplasia at cerebellum (\*), and atrophy at sulcus  
**Şekil 2.** Serebellumda (\*) hafif hipoplazi ve sulkusta atrofi

Not understandable. Pyknotic nuclei and cell degeneration in these places were the difference. These regions showed an increase in astrocytic glial cells. We identified central chromatolysis in some neurons. Immunohistochemically, the atrophy of neuronal cells showing positive staining with

anti-GFAP antibody and vacuolar degeneration was identified (Figure 4). In particular, it drew the attention to astrocytic cells which reacted positively to demyelinated areas. However, many were observed to be positive to anti-S100 antibodies in the area of spinal gitter cells (Figure 5).

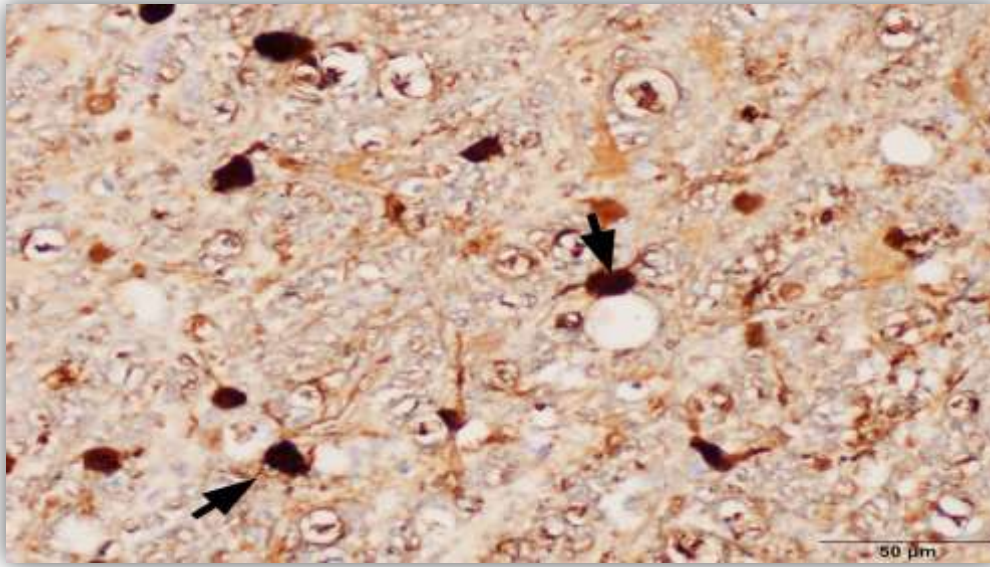


**Figure 3.** White matter of the cerebellum shows intense vacuolar changes and demyelination (A).  
 Vacuolation of intracytoplasmic (B)  
**Şekil 3.** Serebellumun beyaz maddesi yoğun vakuolar değişiklikler ve demiyelinizasyon (A).  
 İntrasitoplazmik vakuolizasyon (B)



**Figure 4.** Central chromatolysis in neurons (A). Intense anti-GFAP-positive astrocytic nerve cells (arrowheads), and cytoplasmic vacuolization (B)

**Şekil 4.** Nöronlarda sentral kromatolizis (A). Yoğun anti-GFAP-pozitif astrositik sinir hücreleri (ok başları) ve sitoplazmik vakuolizasyon (B)



**Figure 5.** Anti-positive astrocytes S100 cells  
**Şekil 5.** Anti-pozitif astrositler S100 hücreleri

## DISCUSSION

Cerebellum development begins in the womb and continues until after delivery, depending on the species. Development continues up to 75 days in dogs, 84 days in cats and 6 months in calves (De Lahunta and Glass, 2009). The cerebellum at cerebellar hypoplasia is smaller than normal. Computerized tomography or MR imaging may demonstrate a small

cerebellum and a small cerebellum was also found on necropsy (Chrisman et al., 2003). Clinical findings may vary according to the affected area and grade. Some symptoms appear immediately after birth, while others may appear later. Puppies can fall behind their siblings in sucking, swallowing and movement. As the offspring grow, the symptoms become evident. The puppy can show symptoms such as ataxia, tremors,

turning and bending, head shaking, falling, defecation, and difficulty eating, rather than standing and walking. Some animals may never walk (De Lahunta and Glass, 2009). Cerebellar hypoplasia has been previously diagnosed in relation to uterine viral infection in cats (Csiza et al., 1972), pigs (Emerson and Delez, 1965) and cattle (Brown et al., 1974). In addition, hereditary cerebellar hypoplasia has been diagnosed in cattle (O'Sullivan and McPhee, 1975) and dogs (Cordy and Snelbaker, 1952; Palmer et al., 1973; Knecht et al., 1979). Cerebellar hypoplasia in dogs has been reported in the Chow-Chow, Irish setter, Miniature schnauzer, Bull terrier, Wire fox terrier, and Boston terrier (Chrisman et al., 2003; Choi et al., 2007). In addition, cerebellar vermian hypoplasia has been detected in different breeds (Labrador retriever, Bull terrier, Weimaraner, Dachshund), whose ages ranged from 2 weeks to 32 weeks (Kornegay, 1986). Cordy et al. (Cordy and Snelbaker, 1952) found cerebellar shrinkage and microscopically detected haematoxylin-eosin findings that were detected macroscopically in the airedale breed dog with cerebellar hypoplasia and degeneration which support our case. Kornegay (Kornegay, 1986) showed the presence of chromatolysis and cytoplasmic vacuolization in many neurons microscopically in different dog breeds with cerebellar vermian hypoplasia. The microscopic findings he found were compatible with ours. In the MR examination of our case, hypoplasia in the cerebellum was observed in the T2 part of the case. In a study by Thomson et al. (Thomson et al., 1993), a 6-week-old cat with cerebellar hypoplasia was diagnosed as midline sagittal T1-weighted and MR images coincided with our case.

As a result, we have detected for the first time cerebellar hypoplasia in an Azawakh dog, based on the patient's clinical symptoms, magnetic resonance imaging, necropsy

findings, histopathology and immunohistochemistry results. Since cerebellar hypoplasia was detected for the first time in the Azawakh breed dog, it was thought to contribute to the literature.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors declare that there are no conflicts of interest.

## REFERENCES

- Brown, T.T., De Lahunta, A., Bistner, S.I., Scott, F.W., Mc-Entee, K. (1974).** Pathogenetic studies of infection of the bovine fetus with bovine viral diarrhea virus. I. Cerebellar atrophy. *Vet Pathol*, 11(6), 486-505.
- Choi, H., Kang, S.Y., Jeong, S., Cho, S., Lee, K., Eom, K., Lee, H., Chang, D., Yoon, J., Lee, Y. (2007).** Imaging diagnosis-cerebellar vermian hypoplasia in a miniature schnauzer. *Vet Radiol Ultrasound*, 48(2), 129-131.
- Chrisman, C., Mariani, C., Platt, S., Clemmons, R. (2003).** *Neurology for the Small Animal Practitioner*. USA: Teton NewMedia Publishing.
- Cordy, D.R., Snelbaker, H.A. (1952).** Cerebellar hypoplasia and degeneration in a family of Airedale dogs. *J Neuropathol Exp Neurol*, 11(3), 324-328.
- Csiza, C.K., De Lahunta, A., Scott, F.W., Gillespie, J.H. (1972).** Spontaneous feline ataxia. *Cornell Vet*, 62(2), 300-22.
- De Lahunta, A., Glass, E. (2009).** *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. AU: Saunders Publishing.
- Dobyns, W.B., Truwit, C.L. (1995).** Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. *Neuropediatrics*, 26, 132-147.
- Emerson, J.L., Delez, A.L. (1965).** Cerebellar hypoplasia, hypomyelinogenesis, and congenital tremors of pigs associated with prenatal hog cholera vaccination of sows. *J Am Vet Med Assoc*, 147(1), 47-54.
- Hart, M.N., Malamud, N., Ellis, W.G. (1972).** The Dandy-Walker syndrome. *Neurol*, 22, 771-780.
- Jha, V.C., Kumar, R., Srivastav, A.K., Mehrotra, A., Sahu, R.N. (2012).** A case series of 12 patients with incidental asymptomatic Dandy-Walker syndrome and management. *Childs Nerv Syst*, 28, 861-867.
- Johnson, K.P., Ferguson, L.C., Byington, D.P., Redman, D.R. (1974).** Multiple fetal malformations due to persistent viral infection. I. Abortion, intrauterine death, and gross abnormalities in fetal swine infected with hog cholera vaccine virus. *Lab Invest*, 30(5), 608-617.

- Knecht, C.D., Lamar, C.H., Schaible, R., Pflum, K. (1979).** Cerebellar hypoplasia in chow chows. *J Am Anim Hosp Assoc*, 15(1), 51-53.
- Kornegay, J.N. (1986).** Cerebellar vermian hypoplasia in dogs. *Vet. Pathol.*, 23(4), 374-379.
- Lahunta, A.D. (1990).** Abiotrophy in domestic animals: a review. *Can J Vet Res*, 54, 65– 76.
- Lim, J.H., Kim, D.Y., Yoon, J., Kim, W.H., Kweon, O. (2008).** Cerebellar vermian hypoplasia in a Cocker Spaniel. *J Vet Sci*, 9(2), 215-217.
- Noureddine, C., Harder, R., Olby, N.J., Spaulding, K., Brown, T. (2004).** Ultrasonographic appearance of dandy walker-like syndrome in a Boston terrier. *Vet Radiol Ultrasound*, 45(4), 336-339.
- O’Sullivan, B.M., McPhee, C.P. (1975).** Cerebellar hypoplasia of genetic origin in calves. *Aust Vet J*, 51(10), 469-71.
- Palmer, A.C., Payne, J.E., Wallace, M.E. (1973).** Hereditary quadriplegia and amblyopia in the Irish setter. *J Small Anim Pract*, 14(6), 343-352.
- Schatzberg, S.J., Haley, N.J., Barr, S.C., Parrish, C., Steingold, S., Summers, B.A., Delahunta, A., Kornegay, J.N., Sharp, N.J.H. (2003).** Polymerase chain reaction (PCR) amplification of parvoviral DNA from the brains of dogs and cats with cerebellar hypoplasia. *J Vet Intern Med*, 17(4), 538-544.
- Sullivan, N.D. (1985).** The Nervous System. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N (ed’s), *Pathology of Domestic Animals*. 3th ed, Academic Press, London, 214-220.
- Summers, B., Cummings, J., Delahunta, A. (1995).** *Malformations of the central nervous system. Veterinary Neuropathology*. US: Mosby Publishing.
- Tago, Y., Katsuta, O., Tsuchitani, M. (1993).** Granule cell type cerebellar hypoplasia in a beagle dog. *Assoc Lab Anim Sci*, 27(2), 151-155.
- Thompson, M.S. (2014).** *Small animal medical differential diagnosis*. AU: Saunders Publishing.
- Thomson, C.E., Kornegay, J.N., Burn, R.A., Drayer, B.P., Hadley, D.M., Levesque, D.C., Gamsburg, L.A., Lane, S.B., Sharp, N.J.H., Wheeler, S.J. (1993).** Magnetic resonance imaging a general overview of principles and examples in veterinary neurodiagnosis. *Vet Radiol Ultrasound*, 34(1), 2-17.
- Troxel, M.T. (2012, July 18).** Neurology Case of the Month: Chronic, progressive ataxia in a Labrador. Retrieved from: <http://www.ivghospitals.com/specialty-services/neurology-case-of-the-month-nov-2012-chronic-progressive-ataxia-in-a-labrador/>. 12.11.2016.
- Yarasan, E. (2015).** *Kedi Köpek Hekimliği*. TR: Güneş Tıp Kitapevleri.

## Kedide notoedrik uyuzun teşhisinde temizleyici bant uygulaması

### Clear up strips application for diagnosing notoedric scabies in a cat

#### ABSTRACT

In this case report, the use of nasal clear up strips was described in the definitive diagnosis of notoedric scabies in a cat. A one-and-a-half-year-old tabby cat was brought to our clinic with complaints of head shaking, itching and dirty discharge in the ear canal. A sample was taken from the ear canal with cotton swab application. For comparison purposes, the nasal cleansing tape was adhered by squeezing the ear canal between two fingers. In both diagnostic techniques, 6 adult mites with cotton swabs and 9 adult mites were detected with clear up strips, and a diagnosis of notoedric scabies was made. In treatment, 4 times a week, intraauricular eprinomectin administration was recommended, and it was observed that there was no live mite and clinical improvement started in the parasitological examination performed with eprinomectin administration in the 1st week.

**Keywords:** Notoedric mange, clear up strip, Eprinomectin, Cat

#### ÖZET

Bu vaka sunumunda bir kedide notoedrik uyuz kesin tanısında burun temizleme bandının kullanımı tanımlandı. Bir buçuk yaşlı tekir ırkı kedi baş sallama, kaşıntı ve kulak kanalında kirli akıntı şikâyetleri ile kliniğimize getirildi. Kulak kanalından koton svap uygulaması ile örnek alındı. Karşılaştırma amacıyla burun temizleme bandı kulak kanalı iki parmak arasında sıkıştırılarak yapıştırıldı. Her iki tanı tekniğinde koton svap ile 6, burun bant ile de 9 yetişkin akar tespit edilerek notoedrik uyuz tanısı konuldu. Sağaltımda, haftada bir kez olmak üzere toplamda 4 kez intraaurikular eprinomectin uygulaması önerildi ve 1. hafta eprinomectin uygulamasıyla beraber gerçekleştirilen parazitolojik muayenede canlı akar görülmemesi ve klinik iyileşme başladığı görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Notoedrik uyuz, Temizleme bandı, Eprinomectin, Kedi

## GİRİŞ

Notoedrik uyuz, zorunlu ektoparazit olan *Notoedres cati*'nin neden olduğu deri hastalığıdır. Notoedres akarları, Sarcoptes türlerine oranla daha küçük, 'başparmak izi' benzeri dorsal çizgiler şeklinde, kısa ekstremitelere sahip olup, anüsün dorsalinde bulunurlar (Scott ve ark. 2001). Notoedres akarları, köpeklerdeki *Sarcoptes sp.* akarlarının aksine, kedilerde çok sayıda bulunur ve kolaylıkla teşhis edilebilmektedir (Ghubash 2006). Bazı literatürde notoedrik uyuzun nadir bir hastalık olduğu düşünülmesine rağmen (Darin ve ark. 2009), Brezilya, Yunanistan ve İran gibi ülkelerde yaygın olarak görülmektedir (Borji ve ark. 2011; Rocha ve ark. 2008).

#### How to cite this article

Ural, K., Paşa, S., Gültekin, M., Erdoğan, H., Ayan, A., Erdoğan, S. (2020). Kedide Notoedrik Uyuzun Teşhisinde Temizleyici Bant Uygulaması. *J Adv VetBio Sci Tech*. 5(1): 27-32. <https://doi.org/10.31797/vetbio.651539>

#### Olgu Sunumu

Kerem Ural<sup>1a</sup>  
Serdar Paşa<sup>2a</sup>  
Mehmet Gültekin<sup>3a</sup>  
Hasan Erdoğan<sup>4a</sup>  
Adnan Ayan<sup>5b</sup>  
Songül Erdoğan<sup>6a</sup>

<sup>a</sup>Veterinary Faculty of Aydın Adnan Menderes University, Department of Internal Medicine, Aydın, Turkey

<sup>b</sup>Veterinary Faculty of Van Yüzüncü Yıl University, Department of Genetics, Van, Turkey

<sup>1</sup>ORCID - 0000-0003-1867-7143

<sup>2</sup>ORCID - 0000-0003-4957-9263

<sup>3</sup>ORCID - 0000-0002-5197-2403

<sup>4</sup>ORCID - 0000-0001-8109-8537

<sup>5</sup>ORCID - 0000-0002-6564-3416

<sup>6</sup>ORCID - 0000-0002-7833-5519

#### Correspondence

Dr. Songül Erdoğan

Aydın Adnan Menderes University,  
Veterinary Faculty, Department of  
Internal Medicine, Işıklı, Efeler,  
Aydın, Turkey,  
[songultp.09@hotmail.com](mailto:songultp.09@hotmail.com)

#### Article info

Submission: 02-12-2019

Accepted: 23-04-2020

published: 30-04-2020

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



e-ISSN: 2548-1150

website: <http://dergipark.gov.tr/vetbio>

doi prefix: [10.31797/vetbio](https://doi.org/10.31797/vetbio).

Bazı literatürde notoedrik uyuzun nadir bir hastalık olduğu düşünülmesine rağmen (Darin ve ark. 2009), Brezilya, Yunanistan ve İran gibi ülkelerde yaygın olarak görülmektedir (Borji ve ark. 2011; Rocha ve ark. 2008). Doğrudan deriye temas edildiğinde yüksek oranda bulaşıcıdır (Hnilica 2011; Scott ve ark. 2001) ve çeşitli memeliler (Fehr ve Koestlinger 2013; Leone 2007) dâhil olmak üzere çoğunlukla vahşi ve evcil kedilerde görüldüğü bildirilmektedir (Stephenson ve ark. 2013, Uzal ve ark. 2007).

Notoedres akarlarının dişileri tarafından epidermisin stratum corneum tabakasına bırakılan yumurtalar burada tüneller oluşturmaktadırlar. Bu tüneller keratinositlerde hasar oluşturarak, önemli sitokinlerin salınımı (özellikle interlökin-1) kutanöz inflamasyon, akantozis ve şiddetli kaşıntıya neden olmaktadır (Friberg 2006). En yaygın klinik bulgu kulak kepçesi, yüz ve baş bölgesinde şiddetli kaşıntı ile ilişkili pullanma ve gri kabuklu hiperkeratozistir (Friberg 2006). Kronik vakalarda deri bütünlüğünde bozulma, pullanma ve likenifikasyon, hayvanın yüzünde deformasyon, anoreksi, zayıflama ve nadiren ölüm görülebilmektedir (Ryser-Degiorgis ve ark. 2002; Stephenson ve ark. 2013).

Notoedrik uyuzun teşhisinde konakçı esas alınarak klinik bulgular değerlendirilmekte ve parazitolojik muayene gerçekleştirilmektedir (Scott ve ark. 2006). Mevcut akarların erişkin ve olgunlaşmamış formlarının varlığının araştırılması amaçlanır. Yüzeysel deri kazıntısı etkinliği, düşük maliyetli olması ve akarların bulunduğu yer (bir örnekle taçlandırmak gerekirse epidermisin stratum corneum katmanı) nedeniyle en sık kullanılan laboratuvar tanı yöntemidir (Hnilica 2011). Mamafih bu metodoloji travmatik ve ağrılı olduğu için gerek hasta sahipleri açısından gerekse agresif hayvanlarda kısıtlama gerektirir (Knaus ve ark. 2014). Diğer bir teşhis tekniği, asetat bant baskısı (yapışkan

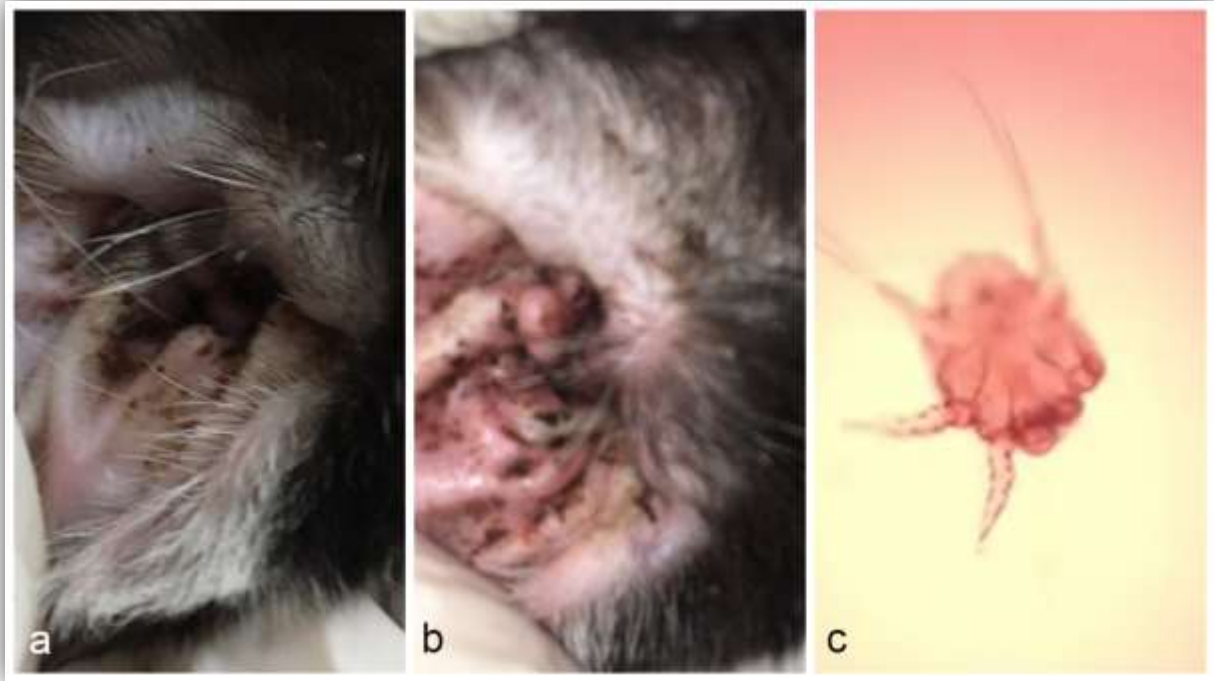
bant testi gibi) mantarlar, bakteriler ve tünel oluşturmayan *Cheyletiella blakei* gibi akarların tanısında kullanılmaktadır. Bu yöntemde akar veya olası mayaları toplamak için şüpheli deri bölgesi üzerine yapışkan, şeffaf bant yapıştırılır (Hnilica 2011). Derinin sıkıştırılmasıyla (squeezing) uygulanan asetat bant baskısı testinin köpeklerde *Demodex canis* ve *Sarcoptes scabiei* teşhisi için etkili olduğu kanıtlanmıştır (Pereira ve ark. 2012, Pereira ve ark. 2015). Buna karşın kedilerde *N. cati* teşhisinde asetat bant baskısı testinin etkili olduğunu kanıtlayan yalnızca bir çalışma mevcuttur. Bu olgu sunumunda, bir kedide notoedrik uyuzun teşhisinde farklı ve alternatif bir yöntem olan bir asetat bant uygulaması olarak sitrik asitli burun bölgesi temizlik bant testi ile *N. cati* teşhisinin konulması ve sonuçların paylaşılması amaçlandı.

## OLGU TANIMI

Bu olguda baş ve boyun bölgesini sallama, kaşıntı ve kulak kanalında kirli akıntı (debris) fark edilerek kliniğimize getirilen 1,5 yaşlı erkek melez kedi değerlendirildi. Olgunun otoskopik muayenesinde kulak kanalının dışı ve içerisinde uyuz hastalığı ile uyumlu olarak akıntı, keratin ve epitel döküntüleri içeren, şiddetli debris ile siyah yangısal eksudat (Şekil 1a-b, Şekil 2a) belirlendi. Kulak kanalından deri kazıntısı planlandı ancak gerek hasta sahibi memnuniyeti gerekse atravmatik yöntem olabileceği düşünülerek insanlarda burun bölgesinde temizleyici amaçla kullanılan burun temizleme bandı tanı amaçlı uygulandı. Asetat bant yöntemine benzer şekilde ıslatılan ve akarların daha rahatlıkla toplanması için hafifçe friksiyon uygulanan kulak kepçesi ve kadesine bekletilmeksizin sitrik asitli burun temizleme bandı (NIVEA T-Bölgesi Temizleyici Bantlar®, İstanbul Türkiye) yapıştırıldı (Şekil 2b). On beş dakika bekletildikten sonra geri çıkartılan bant lam üzerine yapıştırılarak tüm içeriğin yansması ve yapışması sağlandı. Ardından bant uzaklaştırılıp lam mineral yağ aracılığıyla

mikroskopik muayenede incelendi. Parazit morfolojik ve morfometrik özelliklerine göre sınıflandırıldı (Scott ve ark. 2006). Dokuz canlı akar görülmesi ve tür morfolojisi dikkate alınarak *N. cati* ile enfestasyon (Şekil 1c) tanısı konuldu. Karşılaştırmalı olarak koton svap aracılığıyla alınan örneklemede de 6 erişkin akar saptandı. Sağaltımda eprinomektin (Eprecis inj flk., Novartis) intraaurikular olarak 0.1 ml her 2 kulak kanalına da damlatılarak uygulandı. Uygulama haftada bir kez olmak üzere 4 kez gerçekleştirildi. İlk uygulama sonrası 1.

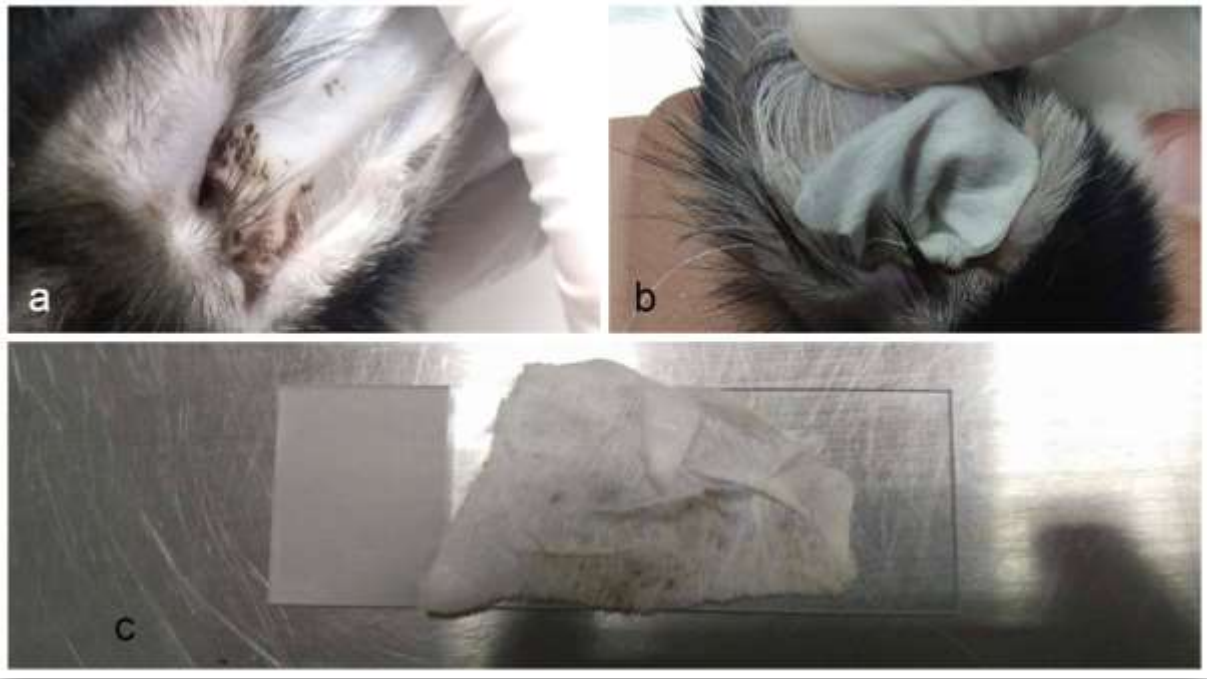
haftada tekrarlanan karşılaştırmalı burun temizleme bandı ve koton svap uygulamalarının mikroskopik muayenesinde canlı ya da ölü akar saptanmadı. Ardışık muayene ile 2. haftada da yapılan klinik ve parazitolojik muayenede lezyonların ve kaşıntının tamamen ortadan kalktığı ve herhangi bir canlı ya da ölü etken saptanamadığından tam bir iyileşme sağlandığı görüldü. Enfestasyonun tekrar etmesini önlemek amacıyla sağaltım 4 haftaya tamamlandı.



**Şekil 1** Notoedrik uyuzlu kedide kulağın makroskopik görünümü a) dıştan b) yakından c) etkenin mikroskopik görünümü.

**Figure 1** Macroscopic appearance of a cat infected with Notoedric mange a) external b) nearly c) microscopic appearance of agent.





Şekil 2 Notoedrik uyuzlu a) kedide b) kulağa uygulanan temizleyici bant (asetat bant) uygulaması, c) içeriğin lama aktarılması ve mikroskopik muayene öncesi hazırlık.

**Figure 2** In Notoedric mange a) in a cat b) application of clear up strips (acetate tape) on the ear channel c) transfer content to slide and preparation before microscopic examination.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Notoedrik uyuzla enfeste kedilerde kazıntıda etkene ait yumurta ya da erişkin dönem akarlar belirlenebilmektedir (Sivajothi ve ark. 2015; Walker 1994). Bu olgu sunumuna konu olan kedide gerek koton svap örneği gerekse burun temizleme bandı ile erişkin akarlar belirlendi. Akar morfolojisi dikkate alındığında dorsal anüs vasıtasıyla *Sarcoptes spp.*'den ayırımı yapıldı (Walker 1994).

Notoedrik uyuzun teşhisinde güncel ve altın standart test yüzeysel deri kazıntısıdır. Bu test hem etkili hem de tekrarlanabilir niteliktedir (Leone 2007). Ayrıca bu yöntem sadece travmatik değil, aynı zamanda klinik muayenesi güç, saldırgan, bazen de sınırlama gerektiren hayvanlarda uygulanması zor bir yöntemdir (Pereira ve ark. 2015). Yukarıda sözü edilen çalışmada *N. cati* teşhisinde asetat bant baskısı yönteminin deri kazıntısı yöntemi kadar hassas olduğu gösterilmektedir.

Notoedrik uyuzun teşhis tekniklerini değerlendiren az miktarda çalışma vardır. Literatür kayıtlarına göre kedilerde özellikle de notoedrik uyuzda asetat bant baskısı ve derinin sıkılmasıyla yüzeysel deri kazıntısının karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Bu olgu sunumu, bu kapsamda yapılan ilk çalışma olarak değerlendirilebilir.

Bu olgu sunumunda akarların gelişim evreleri göz önüne alınmaksızın burun bandı ile saptanan akar sayısının fazla olduğu dikkat çekmiştir. Ayrıca burun bandı yapıştırıldığı lezyonel bölgeden uzaklaştırıldığında, önemli oranda debris ve akıntılarla birlikte belli oranda akar sayısını da azaltmış ve böylelikle sağaltıma da katkı sağlamıştır. Söz konusu olguda haftada bir kez olarak 4 defa uygulanan eprinomektin ile antiparaziter tedavi (canlı ya da ölü akar saptanamaması ile) ve klinik iyileşme (debriste, kulak akıntısı ve lezyonların ortadan kalkması ile) sağlandı.

Günümüze değin Notoedrik uyuz teşhisinde yapışkan bant testi tavsiye edilmemiş olsa da, bu metodun düşük düzeyde enfestasyonlarda bile etkili bir test olduğu kanıtlanmıştır (Periera ve ark. 2015; Sampaio ve ark. 2017). Düşük düzeyde enfestasyon görülen iki kedide geleneksel olarak kullanılan yüzeysel deri kazıntısının yanlış-negatif sonuç verdiği ve asetat bantın tanıya yardımcı olabilecek alternatif bir metod olduğunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (Sampaio ve ark. 2017). Deri kazıntısı yönteminde iki nedenden dolayı akarların görselleştirilmesinin zor olduğu düşünülmektedir: %10'luk KOH akarları öldürdüğünden erişkin akarların hareket edemedikleri, yüksek miktarda hücre döküntüsü ve kan içerdikleri daha önceden köpeklerde de bildirilmiştir (Sivajothi ve ark. 2015; Walker 1994). %10'luk KOH, akarları koruyan keratinleri sindiren temizleyici bir madde olarak kullanılmaktadır.

Bant baskısı yönteminin deri kazıntısı kadar etkili ve geçerli olduğu kanıtlanmıştır (Periera ve ark. 2015; Sampaio ve ark. 2017; Barillas ve ark. 2019). Kediler için daha az travmatik ve ağrılı olması avantajdır. Ayrıca bistüri ile yapılan deri kazıntısında hem kedi hem de kullanıcının yaralanma riski artmaktadır. Kan yoluyla taşınan patojenler insanlara bulaşabileceğinden, bu durumlardan kaçınmak veteriner sahada giderek önem kazanmaktadır. Buna ek olarak, her kedide yeni bistüri ucu kullanmak infeksiyöz hastalıklar (örn. *Bartonella sp.*, *Rickettsia sp.*, FeLV, FIV) yönünden bulaşma riski olan hastalıklarda her defasında yenilenmelidir (Leone 2007). Bu çalışmayla uyumlu olarak, bant baskısı tekniği ile teşhis daha pratik, kolay ve daha az travmatik bulunmaktadır. Diğer taraftan deri kazıntı yöntemine göre az sayıda kan hücresi, döküntü ve kabuk gözlemlenmektedir.

Kedilerde *Notoedres cati* tanısı için yüzeysel deri kazıntısı ve asetat bant baskısı

ile sıkma yöntemlerinin duyarlılıklarının karşılaştırıldığı çalışma da göz önünde bulundurulduğunda, az sayıda akarın bulunduğu zayıf enfestasyon görülen hayvanlarda dahi bu yöntemin yüzeysel deri kazıntısından daha hassas olduğu bildirilmektedir (Sampaio ve ark. 2017). Buna ilaveten göz kapakları, dudaklar ve patiler gibi hassas bölgelerde travmatik ve tekrarlanabilir olduğundan klinik numunelerin toplanması kolay olmaktadır (Sampaio ve ark. 2017). Sonuçta bu olgu sunumu ile kedilerde notodetrik uyuzun tanısında rutin uygulamaların yanı sıra asetat bant uygulamasının da alternatif bir yöntem olabileceği kanısına varılmıştır.

## AÇIKLAMALAR

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

## KAYNAKLAR

- Barillas O F, Bajwa J, Guillot J, Arcique A (2019).** Comparison of acetate tape impression, deep skin scraping, and microscopic examination of hair for therapeutic monitoring of dogs with juvenile generalized demodicosis: A pilot study. *Can Vet J*, 60, 596-600.
- Borji H, Razmi G, Ahmadi A, Karami H, Yaghfoori S, Abedi V (2011).** A survey on endoparasites and ectoparasites of stray cats from Mashhad (Iran) and association with risk factors. *J Parasit Dis*, 35, 202-206.
- Darin C, Kimberly M, Deepa G (2009).** Control of parasitic mites in dogs and cats guidelines. *ESCCAP*, 10-11.
- Fehr M, Koestlinger S, (2013).** Ectoparasites in small exotic mammals. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, 16, 611-657.
- Friberg C, (2006).** Feline facial dermatoses. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 36, 115-140.
- Ghubash R, (2006).** Parasitic miticidal therapy. *Clin Tech Small Anim Pract*, 21, 135-144.
- Hnilica K, (2011).** Small animal dermatology: a color atlas and therapeutic guide. Saunders Elsevier, Philadelphia, pp.138-139.
- Knaus M, Capári B, Visser M, (2014).** Therapeutic efficacy of Broadline® against notoedric mange in cats. *Parasitol Res*, 113, 4303-4306.
- Leone F, (2007).** Canine notoedric mange: a case report. *Vet Dermatol*, 18, 127-129.

- Pereira A V, Pereira S A, Gremião I. D F, Campos M P, Ferreira A M R, (2012).** Comparison of acetate tape impression with squeezing versus skin scraping for the diagnosis of canine demodicosis. *Aust Vet J*, 90, 448-450.
- Pereira D T, Castro L J M, Centenaro V B, Amaral A S, Krause A, Schmidt C, (2015).** Skin impression with acetate tape in *Demodex canis* and *Scarcoptes scabiei* var. *vulpes* diagnosis. *Arq Bras Med Vet Zootec*, 67, 49-54.
- Rocha G S, Ahid S M M, Bezerra A C D S, Filgueira K D, da Silva Santos J P, (2008).** Frequência de ácaros em cães e gatos no município de Mossoró, Rio Grande do Norte. *Acta Sci Vet*, 36, 263-266.
- Ryser-Degiorgis M P, Ryser A, Bacciarini L N, Angst C, Gottstein B, Janovsky M, Breitenmoser U, (2002).** Notoedric and sarcoptic mange in free-ranging lynx from Switzerland. *J Wildl Dis*, 38, 228-232.
- Sampaio K O, de Oliveira L M, Burmann P M, Sousa Filho R P, Evangelista J S, Cunha M G, (2017).** Acetate tape impression test for diagnosis of notoedric mange in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 19(6), 702-705.
- Scott D W, Miller W H, Griffin C E, (2001).** Muller & Kirk's small animal dermatology. W.B. Saunders, Philadelphia, pp.284.
- Sivajothi S, Reddy B S, Venkatasivakumar R, (2015).** Chronic dermatitis complicated with otitis due to *Notoedres cati* in a Persian cat. *Adv. Parasitol*, 2, 19-22.
- Stephenson N, Clifford D, Worth S J, Serieys L E, Foley J, (2013).** Development and validation of a fecal PCR assay for *Notoedres cati* and application to notoedric mange cases in bobcats (*Lynx rufus*) in Northern California, USA. *J Wildl Dis*, 49, 303-311.
- Uzal F A, Houston R S, Riley S P, Poppenga R, Odani J, Boyce W, (2007).** Notoedric mange in two free-ranging mountain lions (*Puma concolor*). *J Wildl Dis*, 43, 274-278.
- Walker A, (1994).** The Arthropods of human and domestic animal. Chapman and Hall, London, pp. 8.

## Düzeltilme / Erratum

Nisan 2018 sayısında yayınlanan "**Bir Köpekte Eroziv Ülseratif Stomatitis: Çam Kesesi Böceği Toksikasyonu**" başlıklı makalede sehven yazılan İngilizce anahtar kelime kaldırılmış olup, yapılan düzeltmeler aşağıdaki gibidir;

### Künye / Article id

**Hasan Erdoğan, Yasin Parlatur (2018).** Bir Köpekte Eroziv Ülseratif Stomatitis: Çam Kesesi Böceği Toksikasyonu. *J Adv. VetBio Sci Tech*, 3(1), 44-49.

### Yayınlanmış Olan / Published

**Key Words:** Pimobendan, Allergy, Dog, Stomatitis, Pine Caterpillar

### Düzeltilmiş Hali / Corrected version

**Key Words:** Allergy, Dog, Stomatitis, Pine Caterpillar