



SARS-CoV2 Virüsünün Potansiyel Rezervuarları ve Yarasalarla Bulaşabilecek Diğer Zoonotik Virüsler

Potential Reservoirs of SARS-CoV2 Virus and Bat-Related other Zoonotic Viruses

  Sevin Kırdar¹,  B. Taylan Koç²

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Aydın

ORCID ID: Sevin Kırdar <https://orcid.org/0000-0002-4511-578X>, B. Taylan Koç <https://orcid.org/0000-0002-4279-6233>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Prof. Dr. Sevin Kırdar, e-posta / e-mail: sevin.kirdar@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 1-06-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 06-06-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2020

Kırdar S., Koç B.T. SARS-CoV2 Virüsünün Potansiyel Rezervuarları ve Yarasalarla Bulaşabilecek Diğer Zoonotik Virüsler, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(2):89-97

Öz

Coronaviridae, COVID-19 pandemik salgını ile global düzeyde dikkat çeken bir virus ailesi haline gelmiştir. Yapılan araştırmaların artışı ve gelişen laboratuvar teknolojisi sayesinde bu virus ailesine birçok yeni virus katılarak son 20 yılda oldukça genişlemiştir. *Coronaviridae* ailesine katılan bu yeni virusların çoğu ya direkt hayvanları enfekte eden ya da son konağı insan, rezervuarı ise hayvan olan viruslardır. Özellikle SARS ve MERS coronavirus salgınlarında rol oynadığı çeşitli çalışmalarla kanıtlanan yarasaların SARS-CoV-2 virusu için de rezervuar olma ihtimali yüksektir. Genişleyen coronavirusun SARS-CoV-2 özelinde zoonotik potansiyeli, muhtemel rezervuarlığı ve yarasalar ile bulaşabilen zoonotik viral enfeksiyonlar bu derlememizde konu edilmiştir. Dünyada ve Türkiye'de gelecekte söz konusu virusların ve ilgili rezervuar/vektörlerin araştırılması gereklidir. Böylece söz konusu salgın tehdidi en başında engellenebilir.

Anahtar Kelimeler SARS-CoV-2, COVID-19, Pandemi, Yarasa, Zoonoz

Abstract

Coronaviridae has become a globally noticeable virus family with its COVID-19 pandemic outbreak. Through the increase in researches and developing laboratory technology, many new viruses have been added to this virus family and have expanded in the last 20 years. Many of these new viruses that join the *Coronaviridae* family are viruses that directly infect animals or are the last host human, and the reservoir is animal. Bats, which have been proven by various studies, especially in SARS and MERS coronavirus outbreaks, are also likely to be reservoirs for the SARS-CoV-2 virus. The zoonotic potential of SARS-CoV-2 of the expanding coronavirus, its potential reservoir and zoonotic viral infections that can be transmitted by bats are discussed in this review. It is necessary to investigate the viruses and related reservoirs / vectors in the future in the world and in Turkey. Thus, the outbreak threat can be prevented as early as possible.

Keywords SARS-CoV-2, COVID-19, Pandemic, Bat, Zoonosis

GİRİŞ

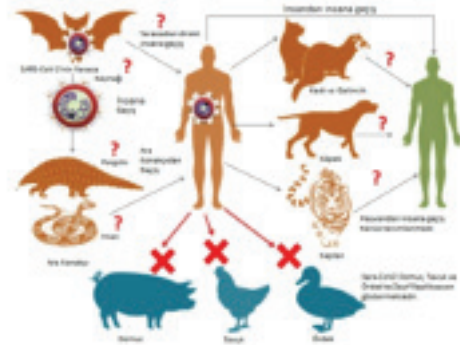
Küresel ısınma ve iklim değişiklikleri, ayrıca uluslararası ticaretin ve seyahat özgürlüğünün artması gibi faktörler virusların değişimine ve daha fazla konakçıyı enfekte etmesine neden olmuştur. Böylece farklı coğrafik bölgelerde görülen salgınlar, tüm dünyaya yayılım göstererek milyonlarca insanların etkilendiği pandemiler görülmüştür. Son 20 yılda 2003'de Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), 2003-2008 yılları arasında H5N1 Kuş gribi, 2009'da İnfluenza A H1N1 Domuz gribi, 2012'de Middle East Respiratory Syndrome (MERS), 2013'de İnfluenza A H7N9 Kuş gribi, 2014'de Ebola, 2015'de Zika ve son olarak 2019'un Aralık ayında Çin'in Hubei Eyaleti Wuhan kentinde ortaya çıkan ve hızla tüm dünyaya yayılan Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) salgını ve pandemileri küresel düzeyde etkili olmuştur.¹

SARS-CoV-2'nin neden olduğu Coronavirus Disease -19 (COVID-19) hastalığı kısa bir süre de 215 ülkeyi etkilemiştir. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir. 01 Haziran 2020 itibarı ile 163.942 vaka tespit edilmiş ve 4540 vatandaşımız hayatını kaybetmiştir. Dünya genelinde yaklaşık 6.3 milyon kişide virus tespit edilmiş, bu kişilerden 374.327'si COVID-19 sebebiyle hayatını kaybetmiştir.² Bu derlemede pandemik SARS-CoV-2 potansiyel rezervuarları ve yarasalar ile bulaşabilen önemli zoonotik viruslar ve gelecekte salgın yapabilme potansiyellerine yönelik bilgiler sunulmuştur.

Coronavirüsler genomu 30 kb büyüklüğünde pozitif polariteli RNA viruslarıdır. Yeni tanımlanan SARS-CoV-2 ile insanları enfekte eden coronavirus sayısı yediye ulaşmıştır. Bunlar arasında HCoV-HKU1, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-229E, SARS-CoV ve MERS-CoV bulunur. SARS-CoV ve MERS-CoV zoonotiktir ve son yirmi yılda yüksek mortaliteli salgınlarına neden olurken, diğerleri genellikle hafif üst solunum yolu hastalıkları ile ilişkilidir.³ Yeni tanımlanan SARS-CoV-2 Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Orthocoronavirinae alt ailesinde yer alır. Virus SL-CoVZC45 ve SL-CoVZXC21 yarasalar kökenleri

ile %88-89, buna karşın insan SARS CoV2 ve SARS CoVBJO1 2003 viruslarına nükleotid seviyesinde %82, MERS CoV ile %50-51.8 oranında benzerlik gösterdiği bildirilmiştir.⁴

Çinde geleneksel beslenme alışkanlıkları çerçevesinde vahşi hayvan eti tüketilmektedir. İlk COVID-19 vaka-sının çeşitli egzotik canlı hayvanlar satan Wuhan Güney Deniz Ürünleri Pazarı ile ilişkilendirilmesi ve SARS CoV ve MERS CoV'un de yarasalar gibi rezervuar bir hayvandan türediğine dair önceki bilgiler doğrultusunda, SARS-CoV-2'de de olası zoonotik bulaşmanın olabileceğini sonucuna ulaşılmıştır.⁴ Ancak ilk enfeksiyonun kaynağı ile ilgili bilgilerin sınırlı olması nedeniyle kesin yargıda bulunmak için henüz erkendir.^{4,5} Çin'de, geyik, yılan, kirpi, tilki, misk, ayı, kaplumbağa, bambu sıçan, vizon ve kuş gibi çeşitli hayvan türlerini barındıran birçok çiftlik bulunmaktadır. Bu çiftliklerdeki yılan, pangolin hatta kedi ve köpek gibi hayvanları SARS-CoV-2'nin rezervuarı olarak ilan etmeden önce, son konakçısında Koch postulatları olarak adlandırılan bir dizi belirlenmiş prensibin oluşup oluşmadığı sorgulanmalıdır.^{6,7}



Şekil 1: SARS-CoV-2'nin zoonotik ilişkisi (Tiwari ve ark. (2020) 4 yayınından modifiye edilmiştir.)

Yarasaların ve pangolinlerin SARS-CoV-2'nin rezervuarları olarak bildirilmesine karşın ara konakçı henüz net bir şekilde aydınlatılmamıştır.⁸ Yaban gelinciği ve muhtemelen yılanların da ara konakçı olabileceği son araştırmalarla gösterilmişse de gerçek ara konağın ortaya çıkarılması

için ileri araştırmalara gereksinim bulunmaktadır.⁴ (Şekil 1). SARS-CoV-2, SARS etkeni olan coronaviruslarda meydana gelen sıralı rekombinasyondan sonra da ortaya çıkmış olabileceği bildirilmiştir.⁹ SARS-CoV-2'nin ortaya çıkmasına ilişkin iki hipotez öngörülmektedir. Birincisi, insanlara bulaşmadan önce bir hayvan konağında oluşabilecek doğal virus seçiminin, ikincisi zoonotik bulaşmadan sonra insanlarda doğal virus seçiminin meydana gelmesidir. Ancak bu hipotezlerin hücre kültürü veya hayvan modellerini içeren ileri çalışmalar ile doğrulanmasına gereksinim bulunmaktadır.⁸

Pangolinler

SARS-CoV-2, sadece yarasalardan değil, Malayan Pangolinler'den de izole edilmiştir. SARS-CoV-2'nin S proteinindeki RBD bölümünün, Pangolin-CoV ile neredeyse aynı olması nedeniyle pangolinlerin de SARS-CoV-2'nin ara konakçısı olabileceği bildirilmiştir.⁴ Zhang ve ark (2020)'nin¹⁰ pangolinlerden (SRR10168377 ve SRR10168378) izole edilen coronavirusun RRAR motifine sahip olmadığını göstermeleri ve yine Li ve ark.¹¹'nin da enfekte bireylerden izole edilen SARS-CoV-2'nin, BetaCoV/bat/Yunnan/RaTG13/2013 virusuna, pangolinlerden izole edilenlere göre daha yüksek oranda benzerlik gösterdiğini bildirmeleri, pangolinlerin SARS-CoV-2'nin ara konağı olma olasılığının daha düşük olduğunu düşündürmektedir.

Yarasalar

Yarasalar coronaviruslar (CoV)'lar için ideal rezervuar konaklarıdır ve bu virüsler hiçbir semptom göstermeksizin yarasalarda latent olarak bulunurlar. Ormanda yiyecek için dolaşırken virüsü temas ettikleri çeşitli konakçılara aktarırlar. Çin'de yarasalar sadece canlı hayvan pazarlarında gıda amaçlı satılmakla kalmaz, aynı zamanda Geleneksel Çin Tıbbının (TCM) ayrılmaz bir parçası olup ve yarasa türevi bileşikler elde etmek için yabani yarasalar kullanılır.⁴ COVID-19 pandemisinde, SARS-CoV-2'nin genomik düzeyde *Rhinolophus affinis* yarasasından örneklenen RaTG13 yarasa coronavirusu ile % 96 benzerlik

göstermesi nedeniyle yarasalar bu zoonotik yayılmanın birincil kaynağı olabileceği belirtilmektedir.⁸ Elde edilen veriler yarasaların rezervuar olarak görev yaptığı zoonoz enfeksiyonlara dikkati arttırmıştır. Özellikle de yarasaların rezervuarı olduğu enfeksiyon ajanları üzerine geçmiş zamanlarda yapılan araştırmaların birçoğunun coronavirus hakkında olması, bu konunun daha çok ilgi çekici hale gelmesine neden olmuştur.

Yarasalarda Virus Persistansı ve Yarasalarla Taşınan Bazı Önemli Zoonotik Virüsler

Yarasalarda bağışıklık ve virus enfeksiyonları arasında dikkat çeken bir etkileşim söz konusudur. Çoğu memeli hayvanda ciddi hastalık durumuna neden olan virüsler, yarasalarda genellikle bu düzeyde bir hastalığa neden olmayıp uzun süreli olarak bu hayvanlarda bulunurlar. Zoonoz virüsler da aynı şekilde yarasalarda hastalık meydana getirmeden son konakçıya taşınırlar.¹² Yapılan araştırmalarda özellikle yarasaların bazı fizyolojik ve biyolojik özelliklerinin buna neden olabileceğine dair hipotezler sunulmuş ancak bu hipotezlerin hiçbiri kesin olarak rapor edilememiştir. Bu hipotezlerden dört tanesi ön plana çıkmaktadır. Bunlardan birincisi "Flight as fever" hipotezi,¹³ ikincisi endojen viral elementler hipotezi¹⁴, üçüncüsü pasif immun yanıt toleransı ve humoral adaptif immun yanıt eksikliği hipotezi¹⁵, dördüncü ise inflamazom gelişmemesi ya da kısıtlı gelişmesidir.¹⁶

"Flight as fever" hipotezine göre; virus ya da diğer mikroorganizmaların yarasaları enfekte etmesi sonucu, yarasalarda birtakım farklı fizyolojik olayların gelişmesi ve hastalığın ortaya çıkmaması esastır.¹³ Hipoteze göre; yarasalar uçuş faaliyetleri sırasında metabolik olarak ısı üretirler ve vücut ısısında artış meydana gelir. Vücut ısısının 39-41 °C'lere çıkması ile memelileri hedef alan virüslerin yarasa hücrelerinde replike olamadığı ve özellikle sitokinlerin ve komplemanın önemli rol üstlendiği düşünülmektedir. Bu hipotezde vücut ısısı artışı in vitro şartlarda konfirme edilmesine karşın bir virus enfeksiyonunda bunun ne kadar etkin olduğu halen bilinmemektedir.¹³

Endojen viral elementler son yıllarda birçok yüksek omurgalı memelilerde dikkat çeken biyolojik faktörlerdir.¹⁴ Endojen viral elementlerin en geniş üyesi retrovirüslerden köken aldığı kabul edilen retroelementlerdir. Retro elementlerin bu derecede hücre genomlarında yoğun bulunmasının nedeni retrovirüslerin replikasyonu sırasında ekspres ettiği “integraz” enzimi olduğu varsayılır. Retro elementlerin yoğun olarak oluşturduğu endojen viral elementlerin içinde yine parvoviral ve poxviral endojen elementlerde araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir. Endojen viral elementler organizmada nasıl bir aktivite sergilediği tam olarak bilinmese de bazı hastalıklar (kanser, alzheimer) veya fizyolojik durumlarla (plasenta oluşumu-enverin vs) ilişkilendirilmiştir. Yaraların birçok karasal memeliye göre uzun yaşaması ve ekolojide birçok etmen ile iç içe olmasından ötürü endojen viral elementler yönünden araştırılmıştır. Yarasa hücre genomlarında bulunan endojen viral element yoğunluğu diğer memelilere göre fazladır. Bu durum diğer virüslerin replikasyonunda bir downregülasyona neden olabileceği böylece enfeksiyon olsa da hastalık tablosunun yarasalarda gelişmeyeceği araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır.¹⁴ Ancak bu hipotez şu anda çok kabul görmemekle beraber araştırmaya oldukça açıktır.

Üçüncü hipotez olan pasif immunité toleransı ve humoral adaptif bağışıklık eksikliği ise en öne çıkan hipotezdir. Bu hipoteze göre; aktif dönemlerde yaraların hücrelerinde sürekli Reaktif Oksijen Türleri (ROS) adı verilen metabolik atıklar meydana gelir (flight metabolics). ROS ile birlikte en çok üretilen metabolik atıklar Nitrik Oksit (NO) atıklarıdır. ROS ve NO' in hücrede artması sonucu mitokondri de hasar başlar. Ancak mitokondrideki bu hasar intrasellüler mitokondriyal adaptasyon kapsamında hücrede mitofaji (mitokondriyal otofaji) indüklenir ve böylece hasarlı mitokondriler kaldırılarak hücre yaşamı devam ettirilir. Bu döngünün normal fizyolojisi içinde olmasından ötürü sürekli bir pasif immun yanıt vardır. Virus ile enfekte olan bir yarasa hücresinde otofajinin sürekli ve yoğun olmasından ötürü replikasyon sırasında birçok ya-

pısı oluşmadan degrede edilmesinin mümkün olabileceği düşünülmektedir.¹⁵ Böylece yarasalarda hastalık oluşma durumu daha düşük ihtimalde kalacaktır. Pasif bağışıklık bu derece hastalığı engelse de yarasalarda bu durum sırasında tamamen virustan arınma humoral adaptif bağışıklık gelişmemesinden ötürü meydana gelememektedir. Bu durumda yaraların virüsleri sürekli barındırmasına neden olabileceği iddia edilmiştir.¹⁵

Yarasalarda virus persistanslığı açısından dördüncü ve yeni gündeme gelen diğer bir hipotezde yeterli inflamazom oluşmamasıdır. Ahn ve ark. (2019)¹⁶'nın yaptığı çalışmada NLRP3 bazlı inflamazomunun yarasa memeli hücrelerinde uyarılması karşılaştırmalı araştırılmıştır. Bu çalışmada MERS virus olarak seçilmiştir. Test sonucunda oluşan NLRP3 bazlı inflamazom miktarı her iki hücrede hemen hemen aynı miktardaiken yarasa hücresinde çok daha düşük seviyede hasar oluşmuştur.¹⁶ Bu, yarasalardaki gelişmiş bir antiviral savunmadan ziyade gelişmiş bir doğal bağışıklık toleransı olabileceğine işaret etmektedir. Bu hipotezin doğruluğu, yarasalarda yapılabilecek birçok in vivo bağışıklık denemeleri sayesinde konfirme edilebilecektir.

Son iki hipotez (pasif immunité toleransı ve yeterli inflamazom oluşmaması) yaraların neden en önemli virus rezervuarı olduğu konusunda diğerlerine göre ön plana çıkmaktadır.^{15,16} Gelecekte de vektör ve rezervuar ilişkili enfeksiyonların artışı söz konusu olacaktır. Bu yüzden gelecekte karşımıza çıkma ihtimali olan ve salgın şeklinde görülebilecek yarasa ilişkili virüsler aşağıda sunulmuştur.

1. Kuduz

Kuduz ya da Rabies virus, Rhabdoviridae ailesi Lyssavirus genusunda yer alan hem insan hem de hayvan sağlığı için en önemli virüslerin başında gelmektedir. Kuduz dünya tarihinde en uzun süredir bilinen ve üzerine araştırma yapılan zoonoz enfeksiyondur. Tüm memeli hayvanlar duyarlı olup birbirlerine bulaştırma potansiyeli mevcuttur. Aynı şekilde yarasalar da bu bulaşmada önemli bir üyedir.

Hatta yarasaların ilk taşıdığı zoonoz hastalık etkeni olarak kuduz belirtilmiştir.¹⁷ Bu yüzden elimizde olan veriler diğer hastalıklara oranla daha doğru ve fazladır.

Yarasalarla ilişkili kuduz virusları daha çok Latin Amerika ve Uzak Doğu ülkelerinde bildirilmiştir. Ancak bu ülkelerde klinik ve epidemiyolojik olarak çok belirgin olması bu ülkeleri ön plana çıkarmıştır.^{17,18} Diğer Dünya ülkelerinin birçoğunda ise yarasaların kuduz virusu rezervuarlığı hakkında pek bilgi mevcut değildir. SARS-CoV2'nin ortaya çıkmasıyla beraber bir anda yarasaların taşıyıcılığını yaptığı kuduz virusu dikkat çekmeye başlamıştır.

Kuduz virusu ülkemizde de halen halk ve hayvan sağlığı için en önemli patojendir. Yıllardır yapılan mücadeleye rağmen bu virusun varlığı ve neden olduğu halk sağlığı tehdidi devam etmektedir. Ülkemizde de genelde evcil ve yabani hayvanlardan bulaşan kuduz virusu dinamiği vurgulanmış ve yoğunlaşmıştır.¹⁹ Halbuki ülkemizde Cumhuriyetin ilk yıllarında bu virusun varlığı yarasalarda araştırılmış ve ilk sonuçları 1958 yılında Tunçman tarafından rapor edilmiştir. 1956 yılında bu çalışmaya göre 71 adet *Rhinolophus* ve *Plecotus* spp. türlerine üye yarasalar kuduz virusu yönünden araştırılmıştır. Bir *Rhinolophus ferrumequinum* (Horseshoe bat) türü yarasada negri cisimciği tespit edilerek kuduz virusu yönünden pozitif tespit edilmiştir.²⁰ Bu rapor dışında ülkemizde yarasaların kuduz virusu rezervuarlığı üzerine veri bulunmamaktadır.

Ülkemizde yabani hayatta kuduz virusunun halen sirküle olduğu bilinmektedir.¹⁹ Yarasalarda bu hayat döngüsü içinde önemli bir rol oynamasından ötürü ülkemizde halen kuduz virusunun rezervuarlığını yapması yüksek ihtimal dahilindedir.

Ülkemizde insanlarımızın tedavi ve rehabilitasyonu için güçlü sağlık sistemimizin mevcut olması tatmin edicidir. Ancak olası farklı tip salgınları son konakçı olan biz insanları enfekte etmeden engellenmesi bu hastalıklara karşı en güçlü mücadeledir. Kuduzun ülkemizde yabani ve evcil

hayatta ne boyutta bulunduğu dair veriler oldukça eksiktir. Bu da hem mücadelenin tam anlamıyla yapılmasına hem de gelecekte muhtemel kuduz salgının ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır.

Lyssavirus genusu incelendiğinde kuduz dışında yarasalarla ilişkili yaklaşık 15 virusun daha bu genus içinde yer aldığını görmekteyiz. Bu genus her geçen zaman daha hızlı bir şekilde genişlemektedir.²¹ Yarasalarda bu lyssavirusların orijinlerini araştırmak ve gelecekte ne gibi yapısal değişikliklerin oluşabileceğini öngörmek önemlidir.

2. Coronavirus

Yarasaların birçok Coronavirus türüne rezervuarlık yaptığı özellikle son 20 yılda yapılan çalışmalarla güçlü bir şekilde bilinmektedir. Ancak bu rezervuarlığı yaparken biyolojik olarak söz konusu virusların yapılarını, patojenitelerini etkileyip etkilemediği tam olarak bilinmemektedir. Yukarıda bahsedildiği üzere birçok hipotez olmasına karşın virusların yarasaları hasta etmeyip insanlarda ise salgınlara ve ölümlere neden olabilecek kadar güçlü enfeksiyon tablosu oluşturması ise halen soru işaretidir.

Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi yaklaşık 20 adet yarasa ilişkili coronavirus rapor etmiştir.²² Bu coronaviruslardan üçü SARS, MERS ve COVID-19 enfeksiyonlarına neden olmaktadır. SARS ve MERS enfeksiyonlarında yarasaların rezervuar olduğu ve salgında önemli rol üstlendikleri kesin olarak bildirilmiştir.²³

COVID-19 içinde bulunduğumuz zaman diliminde dünyada pandemiye neden olmuş ve birçok insan solunum yetmezliğine bağlı olarak hayatlarını kaybetmişlerdir.^{1,4,5} Özellikle hastalığın çıkışının tür bariyerini geçen bir zoonotik enfeksiyon olduğu anlaşılınca söz konusu virusun kaynağı araştırmacılar tarafından araştırılmaya başlanmıştır.

COVID-19'un etkeni olan SARS-CoV2'nin kökeni tam olarak tespit edilmemiş olsa da, son yapılan çalışmalar

da 2002-2003 yıllarında salgına neden olan SARS-CoV1 'den ayrı düşünülmemesi gerektiği Çinli araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır.²⁴ Bu araştırmacıların birçoğunun düşüncesi ise SARS-CoV1'in yarasalarda veya pangolinde veya daha tespit edilemeyen bir ara konakçı da meydana gelmiş olabilecek bir rekombinasyon sonucu SARS-CoV2'nin ortaya çıkmış olabileceği varsayılmaktadır (Şekil 2). Bunu iddia eden çalışmada; SARS-CoV1 ile SARS-CoV2 genomik olarak karşılaştırılmış ve S gen bölgesinin içinde yer alan RBD domaini en yüksek farklılığı göstermiştir.²⁴ Hipotez aşamasında olan bu bilginin yanında yarasaların rezervuarlık ettiğine dair veriler ise daha kesin kanıt sağlamaktadır.^{25,26} Bu da virusun yayılım hızının artışında önemli bir etmen olabilir. Dünya Sağlık Örgütü'nde görev yapan bilim insanı Ben Embark'in Time dergisine verdiği röportajda, yaptıkları analizler sonucu SARS-CoV2'nin yüksek oranda yarasalardan orijin aldığını belirtmiştir. Embark ayrıca SARS-CoV2'nin insan rezervuarlığı ile evcil hayvanlara (köpek ve kediye) geçebildiğini de vurgulamıştır.²⁷



Şekil 2. SARS-CoV2 Huanan Deniz Ürünleri Pazarında farklı hayvan türlerinde görülen SARS-CoV1 suşlarının rekombinasyonundan sonra ortaya çıkmış olabileceği hipotezi.

SARS-CoV2'nin kanıta dayalı olarak orijin aldığı yarasaların türlerine baktığımızda ise söz konusu yarasaların türlerinin dünya üzerinde birçok bölgede yaygın olarak bulunan yarasaların türleri olduğu görülmüştür.^{25,26} Yapılan araştırmalara göre Wuhan 'da SARS-CoV2'nin orijin aldığı yarasaların türü Rhinolophus spp. (Nalburunlu yarasası)'dır (Şekil 3). Nalburunlu yarasası ülkemiz ekolojisinde bulunan bir yarasadır.²⁴⁻²⁶ Ülkemizde varlığı bilinen bu yarasaların güncel olarak popülasyonu tam olarak bilinmemektedir. Ülkemizde yapılan sınırlı araştırmalar sonucu ise bu tür yarasaların özellikle ülkemizin güney illerinde daha sık görüldüğü belirtilmiştir.²⁰



Şekil 3. Ülkemizde de varlığı bilinen nalburunlu yarasası (horseshoe bat)

3. Nipah ve Hendra

Nipah ve Hendra virusları Paramyxoviridae ailesi Henipavirusus genusunda yer alan zoonotik yarasalarla ilişkili viruslardır.^{28,29} Bu viruslar coğrafik olarak daha yayılımları daha kısıtlı kalmıştır. Nipahvirus Malezya'da, Hendravirus ise Avustralya'da ortaya çıkmıştır.^{28,29} Farklı bölgelerde görülmesine rağmen yapısal durumları ve patoklinik seyirleri çok yakın olduğu için aynı virus genusunda yer alırlar.^{28,29}

Hendra virusu ilk defa yarasalarla ilişkili atlarda enfeksiyon meydana getirmiştir. Atlarda solunum yoluyla başlayıp sistemik hastalığa dönüşen bir hastalık tablosu oluşturmuştur. Bu esnada at bakıcılarından birinde de akut bronkopnömoni gelişmiş ve hayatını kaybetmiştir. Yapılan çalışmada at ve bakıcısını aynı virusun enfekte ettiği ortaya çıkmıştır. Coğrafik olarak yapılan çalışmalar sonucu bu virusun yarasalar tarafından taşındığı anlaşılmıştır.²⁹ Hendravirusu için yarasaların rezervuar, tek tırnaklıların arakonakçı ve insanların ise son konakçı olduğu kabul edilmektedir.³⁰

Nipah virus Malezya'da bir domuz çiftliğindeki çalışan çiftlik personelinde izole edilmiştir. Virus insanlarda asemptomatikten, ölümcül ensefalite kadar farklı klinik tablolara yol açabilir. Özellikle hastalığın yaygın olduğu Malezya, Hindistan, Singapur gibi ülkelerde yıllık fatalite oranı yüksek (%73) sezonsal salgınlar görülebilmektedir. Kesin olmamakla beraber, domuzlar bu enfeksiyon için ara konakçı olarak görülmektedir.³¹

Hendra ve Nipah viruslarının *Pteropus* spp. meyve yarasalarıyla bulaştığı yapılan çalışmalarla belirtilmiştir.^{28,29} Bu virusların ülkemizde varlığı ya da yokluğu hakkında güncel net bilgi bulunmamaktadır.

4. Ebola ve Marburg

Ebola ve Marburg virusları Filoviridae ailesinde bulunan ve oldukça tehlikeli zoonotik ajanlardır.³² Ebola hiç şüphesiz bu virusların içinden en bilinenidir. Ebola virusu 2013 yılında dünyada salgına neden olmuştur.³³ Afrika'da 2019 yılında Kongo Cumhuriyetinde meydana gelen ciddi bir salgında 2262 (%65; 2262/3462) kişi hayatını kaybetmiştir.³³ Özellikle avlanma sonucu çiğ tüketilen primat ve maymun etleri ile virusun insanlara geçtiği şüphelenilmiştir.^{32,33} Ancak 2007'de Kongoda ortaya çıkan Ebola virus salgınında yarasalarla temas bulunması, dikkatleri yarasaların rezervuarlığına çekmiştir.³⁴ Olival ve Hayman (2014)'nın yaptığı bir çalışmada örneklenen 14 yarasaya türünde %44 oranında seropozitiflik bulunmuştur.³⁵ Bu yarasaya türlerinden biri olan *Rousettus* spp. Türkiye'de de bulunmaktadır.²⁰

Marburg virusu, 1967'de Almanya'da laboratuvar ortamında bulunan bir maymundan ilk kez izole edilmiştir.³² Uganda'da 2007 yılında maden işçilerinin bir mağarada maruz kaldıkları yarasaya ile ilişkisi sonucunda akut hemorajik ateşli hastalık tablosu gelişmiştir.³⁶ Yarasalar üzerinde yapılan çalışmalarda *R. Aegyptiacus* türü yarasalarda %5,1 oranında seropozitiflik saptanmıştır. Bu yarasaya türü de ülkemizde görülmüştür.³⁷

Ebola ve Marburg virusları şimdiye kadar ülkemizde bir

enfeksiyona neden olmasa da rezervuarlığını yapan *Rousettus* spp. yarasalarının ülkemizde varlığının bilinmesi, iklim değişikliğine bağlı flora değişimi ihtimali bu virusların ülkemizde de dikkat edilmesi gereken viral ajanlar olduğuna işaret etmektedir.

5. Influenza A

Influenza A virusları Orthomyxoviridae ailesinde bulunan viruslardır. Influenza A grubu viruslar genellikle göçmen su kuşları tarafından taşınırlar ve evcil kanatlılar ya da gaita kontaminasyonu ile çevre aracılığıyla insanları enfekte ederler. Rekombinasyonlar influenza viruslarında diğer viruslara göre daha fazla oranlarda görülmektedir. Bunun başlıca nedeni ise farklı yapıdaki virusların aynı konakçıda ikili bir enfeksiyon oluşturması ve replikasyon sırasında segmentlerin bazılarının değişimi ile oluşan projeni virusların ata viruslardan tamamen farklı yapıda olmasıdır. Reassortment denen bu olay influenza viruslarının hemaglütinin (H) ve nöroaminidaz (N) glikoproteinlerinde farklılık oluşmasına neden olur. Böylece belirli periyotlar içerisinde salgınlara neden olabilmektedirler.³⁸

Yarasalarda influenza A virusunun varlığı, özellikle Güney Amerika ülkelerinde araştırılmıştır. 2012 ve 2013 yıllarındaki öncül çalışmalarda, H17N10 ve H18N11 olarak adlandırılan ilk yarasaya influenza A virusları 2 yarasaya türü, *Sturnira lilium* (küçük sarı omuzlu yarasaya) ve *Artibeus planirostris* (düz yüzlü meyve yiyen yarasaya)'da belirlenmiştir.³⁹ Peru'da yapılan bir çalışmada 114 yarasanın 12'sinde (%10) influenza A virusu pozitif saptanmış ve H17N10 olan virus suşundan farklılık göstermesinden ötürü bu suşa H18N11 ismi verilmiştir.⁴⁰ Yarasaya influenza A viruslarının siyalik asit reseptörü yerine konaktaki MHC-II moleküllerine bağlanarak vücuda girdiği belirlenmiştir.⁴¹ Influenza A virusu yarasaya rezervuarlığında en çok *Artibeus planirostris* türü yarasalar ön plana çıkmıştır. Özellikle bu yarasaların Amazon nehri deltalarının kenarlarında yoğun yaşaması hastalıkta rezervuarlığı bu bölgelerde yaptığı bilinmektedir.³⁸

Ülkemizde ise bu yarasa türünün varlığı hakkında bilgi bulunmamaktadır. Bundan dolayı göçmen kuşların göç yollarında bulunan sulak bölgelerimizde varsa yarasa popülasyonu ve muhtemel rezervuarlığı hakkında çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yukarda belirtilen tüm yarasa ilişkili viruslar ülkemizde kurulacak olan multidisipliner bir ekip ile araştırılmalı ve gelecekteki olası salgın potansiyelleri, ilgili modellemeleri araştırılarak raporlanmalıdır. Böylece söz konusu etkenleri kaynağında tutarak ya da bertaraf ederek bu salgınlar önlenilebilecektir.

Geçmiş dönemlerde yarasaların çok önemli zoonozlara rezervuarlık yaptığı bilinmesine rağmen taşıdığı enfeksiyon ajanlarının çokluğu son 30 yılda anlaşılmıştır. Bu durumun anlaşılmasında şüphesiz moleküler tanı teknolojilerinin ve yeni nesil sekanslama tekniklerinin gelişmesinin büyük rolü vardır. Bunun yansısı bir dinamik daha söz konusudur ki; bu başlı başına yarasalarla ilgili bir durum değildir. “Ekolojik dengenin bozulması”na bağlı besin zincirlerinin bozulması, küresel ısınma ve iklim değişiklikleri, bu virusların değişiminde ve daha fazla konakçı enfekte etmesinde çok önemli faktörlerdir.

SONUÇ

Ortaya çıkan bu tablo yine söz konusu teknolojilerin sağladığı veriler ile konfirme edilmiştir ve edilmektedir. Yeni nesil sekanslama ve fenotipik modellemeler ile ortaya konabilecek yeni virus ve virus salgınları bu şekilde öngörülebilir. Bu kapsamda “SARS-CoV2” global olarak göstermiştir ki, halk sağlığı, bu tip pandemiler ortaya çıkmadan, bir erken uyarı sistemi gibi, ilgili uzmanların (Tıp, Veteriner Tıbbı, Biyoloji ve Ekoloji Uzmanları) Tek Sağlık yaklaşımında ortak çalışmaları ile korunabilecektir.

Özellikle doğada yapılacak önemli çalışmalar daha bu salgınlar olmadan önlenilecek potansiyeli tetikleyecektir. Yarasalar gerek taşıdıkları mikroorganizma yoğunluğu gerekse çözölememiş fizyolojik-biyolojik bağışıklık dinamiği

ve ekolojik rolü ile en kritik araştırılması gereken rezervuar hayvandır.

Açıklamalar

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Koçer ZA. Pandemi Oluşumunda Zoonotik Patojenlerin Önemi.tubitak-covid-web-portali_pandemi-olusumunda-zoonotik-patojenlerin-onemi_zk_27apr2020_0.pdf.
2. Worldometers.info/coronavirus, Erişim tarihi: 01 Haziran 2020).
3. Wei X, Li X, Cui J. Evolutionary perspectives on novel coronaviruses identified in pneumonia cases in China. *Nat Sci Rev.* 2020;7(2):239-242.
4. Tiwari R, Dhama K, Sharun K, et al. COVID-19: animals, veterinary and zoonotic links. *Vet Q.* 2020;40(1):169-182.
5. Jalava K. First respiratory transmitted food borne outbreak? *Int J Hyg Environ Health.* 2020;226(113490):113490.
6. Zhai S-L, Wei W-K, Lv D-H, et al. Where did SARS-CoV-2 come from? *Vet Rec.* 2020;186(8):254.
7. Brownlie J. Conclusive proof needed for animal virus reservoirs. *Vet Rec.* 2020;186(11):354.
8. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450-452.
9. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(4):433-440.
10. Zhang C, Zheng W, Huang X, Bell EW, Zhou X, Zhang Y. Protein structure and sequence reanalysis of 2019-nCoV genome refutes snakes as its intermediate host and the unique similarity between its spike protein insertions and HIV-1. *J Proteome Res.* 2020;19(4):1351-1360.
11. Li X, Zai J, Zhao Q, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020;92(6):602-611.
12. Allocati N, Petrucci AG, Di Giovanni P, Masulli M, Di Ilio C, De Laurenzi V. Bat-man disease transmission: zoonotic pathogens from wildlife reservoirs to human populations. *Cell Death Discov.* 2016;2:16048.
13. O'Shea TJ, Cryan PM, Cunningham AA, et al. Bat flight and zoonotic viruses. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(5):741-745.
14. Katzourakis A, Gifford RJ. Endogenous viral elements in animal genomes. *PLoS Genet.* 2010;6(11):e1001191.
15. Brook CE, Dobson AP. Bats as "special" reservoirs for emerging zoonotic pathogens. *Trends Microbiol.* 2015;23(3):172-180.
16. Ahn M, Anderson DE, Zhang Q, et al. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nat Microbiol.* 2019;4:789-799.
17. Cifuentes Jiménez JF, Pérez Lopéz RD, Verjan García N. Bat reservoirs for rabies virus and epidemiology of rabies in Colombia: A review. *CES Med Vet Zootec.* 2017;12(2):134-150.
18. Fu ZF. The rabies situation in Far East Asia. *Dev Biol (Basel).* 2008;131:55-61.
19. Johnson N, Un H, Fooks AR, et al. Rabies epidemiology and control in Turkey: past and present. *Epidemiol Infect.* 2010;138(3):305-312.
20. Tuncman ZM. Rabies epidemiology and prevention. *Turk Tip Cemiy Mecm.* 1959;25:313-320.
21. Walker PJ, Blasdell KR, Calisher CH, et al. ICTV virus taxonomy profile: Rhabdoviridae. *J Gen Virol.* 2018;99(4):447-448.
22. Fan Y, Zhao K, Shi Z-L, Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses.* 2019;11(3):210.
23. Hu D, Zhu C, Wang Y, et al. Virome analysis for identification of novel mammalian viruses in bats from Southeast China. *Sci Rep.* 2017;7(1):10917.
24. Lau SKP, Wong ACP, Zhang L, et al. Novel bat alphacoronaviruses in southern China support Chinese horseshoe bats as an important reservoir for potential novel coronaviruses. *Viruses.* 2019;11(5):423.
25. Zhao H. COVID-19 drives new threat to bats in China. *Science.* 2020;367(6485):1436.
26. Li X, Song Y, Wong G, Cui J. Erratum to: Bat origin of a new human coronavirus: there and back again. *Sci China Life Sci.* 2020. doi:10.1007/s11427-020-1680-3
27. Kew J, Bloomberg JL. COVID-19 originated in bats, can infect cats, WHO says. *Time.* May 2020.
28. Williamson MM, Hooper PT, Selleck PW, et al. Transmission studies of Hendra virus (equine morbillivirus) in fruit bats, horses and cats. *Aust Vet J.* 1998;76(12):813-818.
29. Enserink M. Emerging diseases. Malaysian researchers trace Nipah virus outbreak to bats. *Science.* 2000;289(5479):518-519.
30. Martin G, Plowright R, Chen C, Kault D, Selleck P, Skerratt LF. Hendra virus survival does not explain spillover patterns and implicates relatively direct transmission routes from flying foxes to horses. *J Gen Virol.* 2015;96(Pt 6):1229-1237.
31. Luby SP, Gurley ES. Epidemiology of henipavirus disease in humans. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2012;359:25-40.
32. Suzuki Y, Gojobori T. The origin and evolution of Ebola and Marburg viruses. *Mol Biol Evol.* 1997;14(8):800-806.
33. Mbala-Kingebeni P, Villabona-Arenas C-J, Vidal N, et al. Rapid confirmation of the Zaire Ebola virus in the outbreak of the Equateur province in the Democratic Republic of Congo: Implications for public health interventions. *Clin Infect Dis.* 2019;68(2):330-333.
34. Leroy EM, Epelboin A, Mondonge V, et al. Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2009;9(6):723-728.
35. Olival KJ, Hayman DTS. Filoviruses in bats: current knowledge and future directions. *Viruses.* 2014;6(4):1759-1788.
36. Adjemian J, Farnon EC, Tschiko F, et al. Outbreak of Marburg hemorrhagic fever among miners in Kamwenge and Ibanda Districts, Uganda, 2007. *J Infect Dis.* 2011;204 Suppl 3(suppl_3):S796-9.
37. Yorulmaz T, Ürker O, Özmen R. Yarasa ve orman ilişkisi üzerine bir değerlendirme. *Orman araşt derg.* 2018:31-43.
38. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, et al. *Influenza.* Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):1-21.
39. Campos ACA, Góes LGB, Moreira-Soto A, et al. Bat influenza A(HL18NL11) virus in fruit bats, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(2):333-337.
40. Tinoco YO, Azziz-Baumgartner E, Rázuri H, et al. A population-based estimate of the economic burden of influenza in Peru, 2009-2010. *Influenza Other Respi Viruses.* 2016;10(4):301-309.
41. Karakus U, Thamamongood T, Ciminski K, et al. MHC class II proteins mediate cross-species entry of bat influenza viruses. *Nature.* 2019;567(7746):109-112.