



HAYVANLARDA CORONAVİRUS ENFEKSİYONLARI VE COVID-19
CORONAVIRUS INFECTIONS IN ANIMALS AND COVID-19

Ayhan ATASEVER¹, Ali Sefa MENDİL¹, Görkem EKEBAŞ¹

¹Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZ

Coronavirüsler, insan ve hayvanlarda subklinik, ölümlü sonuçlanan ciddi enfeksiyonlara kadar geniş bir yelpazede hastalığa neden olabilmektedirler. Duyarlı canlı türlerinde enfeksiyon başta solunum ve sindirim sistemi olmak üzere hepatit, üreme bozuklukları, ensefalomyelit, nefrit gibi patolojik bozukluklar oluşturabilmektedir. Hayvanlarda enfeksiyonlara neden olan çok sayıda coronavirus tipi belirlenmiştir. İnsanlarda ilk olarak 2002 yılında Çin’de meydana gelen SARS ve son olarak 2019 yılında ortaya çıkan COVID-19 salgını coronaviruslerin halk sağlığı açısından da önemini göstermiştir. Hayvanlarda enfeksiyon oluşturan coronavirusler ile ilgili çalışmalar devam ederken, bir taraftan da hayvanlardaki coronavirusler ile insanlarda ortaya çıkan coronavirus enfeksiyonları arasındaki bağlantı ile ilgili çalışmalar detaylı araştırılmaktadır. Bu çalışmada hayvanlarda görülen coronavirus enfeksiyonları Veteriner Patoloji disiplini içinde bir yaklaşım ile ele alınarak incelenmiş ve insanlarda son dönemde ortaya çıkan COVID-19’un önemi vurgulanmıştır.

ABSTRACT

Coronaviruses can cause a wide range of illnesses in humans and animals, from subclinical infections to serious infections that result in death. Infection can cause various pathological disorders such as respiratory and digestive systems, hepatitis, reproductive disorders, encephalomyelitis and nephritis in sensitive species. Until now, many types of coronavirus have been identified that cause infections in animals. With the SARS outbreak that first occurred in humans in China in 2002 and the COVID-19 outbreak in 2019, it has been understood how important corona viruses are also in terms of public health. For this reason, while studies on coronaviruses that cause infection in animals are continuing, detailed studies on the connection between coronaviruses in animals and coronaviruses infections in humans are also being done. In this study, coronavirus infections seen in animals were examined with an approach within the Veterinary Pathology discipline and the importance of COVID-19 emerging in humans recently was emphasized.

Anahtar kelimeler: Coronavirus, COVID-19, mikroskopik, nekropsi.

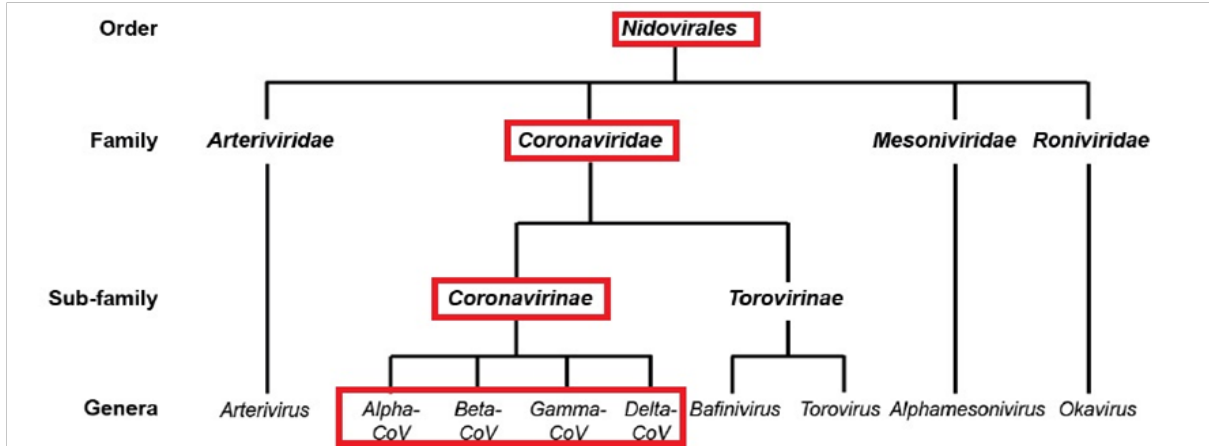
Keywords: Coronavirus, COVID-19, microscopy, necropsy.

GİRİŞ

Coronaviridae, tek sarmallı pozitif genoma sahip RNA virus olup, *Nidovirales* takımından bir virus ailesidir (1). Bu aile *Orthocoronavirinae* ve *Letovirinae* alt ailelerinden oluşmaktadır (2). *Orthocoronavirinae* alt ailesi *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* ve *Deltacoronavirus* cinslerinden oluşmaktadır(2). Bunlardan *Alphacoronavirus* ve *Betacoronavirus* sadece memelilerde, *Gammacoronavirus* ve *Deltacoronavirus*'lar hem memelilerde hem de kuşlarda hastalıklara yol açmaktadır (3) (Şekil I).

Kedilerde Coronavirus Enfeksiyonları

Coronaviridae ailesinin *Alphacoronavirus* cinsinden olan *Feline Coronavirus* (FCoV) tüm dünyada yaygın görülen vahşi ve evcül kedilerde bağışıklık sistemini etkileyen ölümcül bir hastalıktır (8). Kedilere genellikle fekal-oral yolla bulaşmaktadır (9,10). Enfeksiyonun bilinen formlarının peritonitis ve enteritis olarak iki tip olduğu bildirilmiştir (10). Moleküler çalışmalarda enterit formunun mutasyonla peritonit formuna dönüşebileceği görülmüştür (11).



Şekil I. Coronavirusun taksonomisi

Alfa, gamma, beta ve delta olarak ayrılan bu coronaviruslar bazı memeli ve kanatlı hayvan türlerinde; solunum, sindirim ve sinir sistemi ile böbrek, karaciğer gibi organlarda hastalıklara yol açtığı çok eskilerden beri bilinmektedir (4). Virüs dışkı ya da öksürük, burun akıntısı gibi sekresyonla diğer konakçılara bulaşır. Bulaşmadan sonra, virüs solunum ya da sindirim sistemindeki epitellerin glikoprotein reseptörlerine bağlanarak hücre içine girer ve replikasyona uğrayarak enfeksiyon oluşturur (5). Ayrıca, virüsün yüksek mutajenik gücü reenfeksiyona da neden olabilmektedir (6).

Coronavirusların sığır, kedi, köpek, at, domuz, sığır, fare, yarasa, balina, yabani ruminantlar gibi memelilerin yanında, tavuk, hindi ve yabani kuşlar gibi kanatlıları da enfekte ettiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Tablo I).

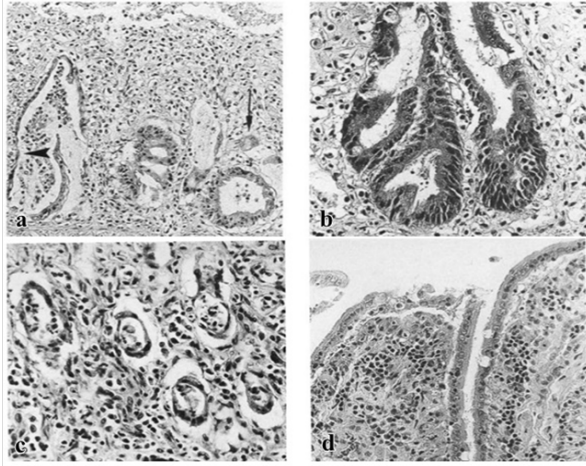
1. Kedilerin Enterik Coronavirus Enfeksiyonu

Enfeksiyon kedilerde hafif, bazen de 3-4 gün süren ishale karakterize iken, yaşlılarda asemptomatik olarak seyredir ve genellikle risk oluşturmaz. Kediler hayatları boyunca sürekli, dönem dönem veya sadece enfeksiyon süresince etrafa virüsü saçmaktadırlar (9,10,12,13). Virüsün mutasyona uğrayarak makrofajlara affinite kazandığı düşünülmektedir (14). Ayrıca etkenin, kalın bağırsak, ileum ve rektumda epitel hücrelerine affinitesi olduğu bilinmektedir (9). Virüse kan dolaşımında ve lenf yumrularında da rastlanmasına rağmen, bu form sindirim sistemi semptomları ile sınırlı kalmaktadır (14,15). Bu hastalığa ait çalışmalarda patolojik bulgular sınırlı tanımlanmıştır. Makroskobik de; kaşeksi, gastroenteritis, asites, lenfadenopati ve anemi, histopatolojik ise bağırsakta mukoza ve submukozada

Tablo I. Coronavirusların enfekte ettiği hayvanlar ve hastalıkları (7)

	Tür	Hastalık adı
<i>Alphacoronavirus</i>	Kedi	Kedilerde coronavirus enfeksiyonları
	Köpek	Köpeklerin coronavirus enfeksiyonları
	Yarasa	-
	İnsan	Soğuk algınlığı,
	Sığır	Buzağı ishali, Sığır solunum sistemi Hastalığı Kompleksi
<i>Betacoronavirus</i>	At	Atların coronavirus enfeksiyonu
	Domuz	Domuzlarda kronik zayıflama ve ensefalomyelitis
	Yarasa	Çin at nalı coronavirusu
<i>Gammacoronavirus</i>	İnsan	Soğuk algınlığı, İnsanlarda şiddetli akut solunum sistemi sendromu
	Tavuk	Tavukların bulaşıcı bronşitisi,
	Hindi	Hindilerin mavi ibik hastalığı, Hindilerin coronavirus enfeksiyonu
<i>Deltacoronavirus</i>	Kuş	Bülbüllerde coronavirus, Pamukçuk coronavirus, Serçelerde coronavirus, Saksakağanlarda coronavirus, Gece balıklı coronavirusu, Su tavuklarında coronavirus

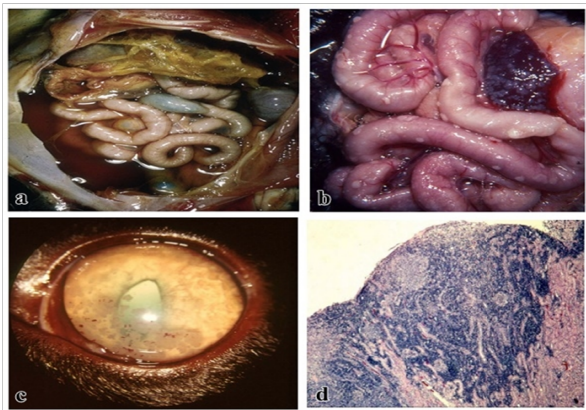
yangısal hücre infiltrasyonları, villuslarda kısalma, bağırsak epitel hücrelerinde dejenerasyon, kript epitel hücrelerinde hiperplazi ve kriptlerde dilatasyon, hemoraji ve nekrozlar, kemik iliğinde hiperselülarite, lenf nodüllerinde sinuslarda histiyosit artışı ile folliküler hiperplazi bulunduğu bildirilmiştir (13) (Şekil II).



Şekil II. (a) Jejunum- Kriptlerde dilatasyon (okbaşı), enteroblastların (ok) olduğu bölgede mononükleer hücre infiltrasyonları ve (b) Kript epitelinde hiperplazi. (c) Jejunum kript epitel hücrelerinden dejenerasyon, mononükleer hücre infiltrasyonları. (d) Villus epitel hücrelerinde fokal dejenerasyonlar ve mononükleer hücre infiltrasyonları. (13)

2. Kedilerin Enfeksiyöz Peritonitisi

Virüsün inkubasyon süresi deneysel enfeksiyonlarda 2-14 gün iken doğal enfeksiyonlarda tam olarak bilinmemektedir (16). Hastalığın ilk semptomları; dalgalı ateş, iştahsızlık, kilo kaybı ve durgunluktur. Böbreklerdeki fonksiyon kaybı sonrası şekillenen peritonitis nedeniyle, enfeksiyona peritonit ismi verilmiştir (16). Enfeksiyon, yaş ve kuru tip olarak iki şekilde görülmektedir. Yaş tipi; genellikle 2 yaş altı kedilerde periton ve plörada altın sarısı renkte, berrak veya müsinöz ve bulanık karakterdesi birikimi şeklindedir (17). Oluşan pyogranümler makroskopik deabdomende ve abdominal organların serozal yüzeylerinde yaygındır. Omentum kalınlaşmış, ödemli ve nekrozlarla bezeliyken, daha az olarak toraks, plöra ve perikard'ta da benzer lezyonlar görülür (16) (Şekil IIIab).



Şekil III. Abdomende yoğun sıvı birikimi (a) ve serozal yüzeylerde fibrin odakları ile pyogranümler (b). Kornea'nın iç kısmında keratin birikimi (c) ve etrafı lenfosit-plazma hücreleri ile çevrili makrofaj yönünden zengin pyogranümler (d) (13,16).

Histopatolojide; venüller etrafında makrofaj yığınları ve çevresinde nötrofil, makrofaj, plazma hücreleri ile T lenfositlerden oluşan yangısal eksudat, nekroz ve diğer lezyonların çevresinde fibrin ve proteinden zengin bir sıvı birikimi vardır (12,16). Kuru tipinde makroskopide; kolon-ileum serozalarında, mezenterik lenf yumrularında pyogranümler görülür (18). Abdominal bölgede önce böbrekler ve mezenteriyal lenf yumruları, daha az olarak da karaciğer ve diğer lenf yumruları hastalıktan etkilenir. Sekum ve kolonun etkilenmesi sonucu lenfadenopati ve ortaya çıkan ülseratif kolitis kuru tip için karakteristiktir. Bazen de dışkı kanlı ve mukuslu olabilir. Ayrıca, kuru tipte gözlerde üveitis ve korioretinitis sonrası fibrin, makrofaj ve diğer yangısal hücrelerden kaynaklanan keratik birikimler korneanın arka yüzünde yoğunlaşarak hastalık için karakteristیک bir tablo oluşturmaktadır (16) (Şekil IIIc). Histopatoloji de; klasik granümler özellikle abdomen de görülür, damarların çevresinde makrofaj bulunması nedeniyle yaş tipe benzerse de burada bulunan lenfositlerin ağırlıklı B hücrelerinden oluşması ve plazma hücrelerini de içermesi nedeniyle klasik granümlere benzerler. Ödem, hiperemi, protein eksudasyonu ve fibrin birikimi olmaması ile yaş tipteki pyogranümlerden ayrılırlar (13) (Şekil III D). Kuru tipteki abdominal ve plöral lezyonlar ekstraperitoneal olarak tanımlanmıştır (19). Ayrıca gözde ve sinir sisteminde görülen lezyonlar daha çok kuru formdadır. Uveanın anterioründe diffuz ya da nodüler tarzda lenfo-plazmatik hücre infiltrasyonları görülür. Yangı şekillenmiş bir uveada ise ağırlığı makrofajlardan oluşan yangı hücreleri ve fibrin eksudasyonu görülür (20).

Hem kuru hem de yaş tipte görülen lezyonlar lenfoid dokuda yaygındır. Dalakta beyaz pulpada lenfoid hiperplazi, kırmızı pulpada histiyositik ve plazmatik hücre infiltrasyonları nedeniyle dalak büyümüştür. Genelde dalakta nekroz, fibrin birikimi ve polimorf nükleer (daha çok yaş tipte) hücre infiltrasyonları görülür. Lenf yumrularında T ve B lenfositlerde yıkılma, timusta ise atrofi şekillenir (13).

Köpeklerin Coronavirus Enfeksiyonu

Coronaviridae ailesinin *Alphacoronavirus* cinsinden biri olan *Canine Coronavirus* (CCoV) pantropik olup, köpekler için fekal-oral yol ile bulaşmaktadır. Yetişkinlere göreyavru köpekler daha fazla etkilemektedir (21). Köpeklerde akut ishal, kusma ve bronkopnömi ile karakterize olan enfeksiyon Canine Gastroenteritis Coronavirus ve Canine Respiratory Coronavirus olarak enfeksiyon 2 formda görülmektedir (22). Respiratorik formunda, nasal svaptan izole virusun, gastroenterit formu ile antijenik olarak benzer olmadığı ortaya konmuş ve *Canine Respiratory Coronavirus* olarak tanımlanmıştır (23). Gastroenterit formunda, virüsün ince ve kalın bağırsakların villus epitel hücrelerinde replike olduğu bildirilmiştir (24). Patolojik bulgular forma göre değişmektedir. Gastroenterit formunda; gaita kanlı, mukuslu ve sarı renge yakın bir görünümdedir. Makroskopide; bağırsak mukozası konjesyone ve hemorajiktir (25). Mikroskopide; villuslarda atrofi, goblet hücrelerinde azalma, kript epitel hücrelerinde deskuamasyon ve lamina propria'da selülarite artışı, ayrıca villus epitel hücrelerinde viral antijenlere rastlanır (26). Respiratorik formunda; öksürük ve burun akıntısı ile seyreden etkenin diğer solunum sistemine ait

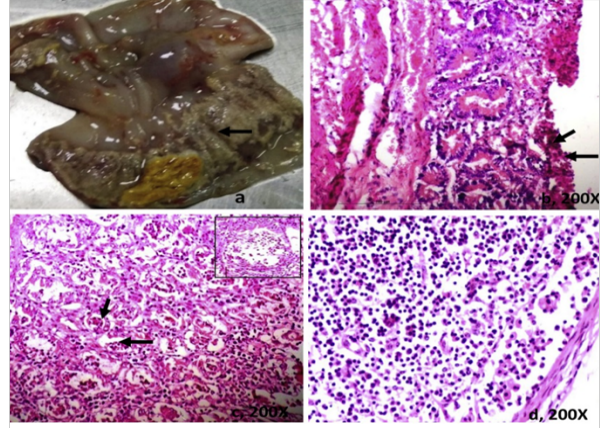
hastalık etkenleri ile birlikte bulunduğu tespit edilmiştir. Virüs çoğunlukla nazal kavite, nazal tonsil, trachea, daha az olarak ise akciğer ve bronşiyal lenf nodüllerinde, ayrıca dalak, mezenterial lenf nodüllerinde de virüse rastlanmaktadır (23). Makroskopide; göğüs boşluğunda efüzyon ile akciğerin kranio-kaudal loblarında lobar bronkopnömoni görülür (27). Histopatolojide; bronş epitel hücrelerinde dejenerasyon oluşmaktadır (28).

Pantropik karakteri bilinen *Canine Corona Virus* bu organlar dışında karaciğer, dalak, böbrek, tonsil, timus ve bazen de beyinde lezyon meydana getirmektedir (29). Nekropside; tonsillerde, dalakta büyüme ve tonsillerde multifokal, dalakta subkapsular hemorajiler görülür. Karaciğerde, hemoraji ile birlikte nekroz ve lipidozis bulunur. Böbrekte ise; hemorajiye ilave olarak infarktüs alanları tespit edilir (30). Mikroskopide; hepatositlerde diffuz dejenerasyon, mikroveziküler yağ dejenerasyonu ve hafif düzeyde nekroz görülür. Dalakta arterlerde nekrozla birlikte diffuz fibrinoid dejenerasyon, makrofaj infiltrasyonu, lenfoid hücrelerde yıkımlanma, böbrekte ise hiperemi, koagülasyon nekrozu ve arter duvarlarında dejenerasyonlar görülür (31).

Sığırların Coronavirus Enfeksiyonları

Coronaviridae ailesinin *Betacoronavirus* cinsinden biri olan *Bovine Coronavirus* (BCoVs) sığırların ve vahşi ruminantların solunum ve sindirim sistemini etkileyen ekonomik kayıplara sebep olan dışkı ve solunum yolu ile bulaşan bir hastalıktır (32). Hastalık buzağı ishali ve sığırların solunum sistemi hastalığı kompleksi olarak ortaya çıkmaktadır (33). Hastalığın sindirim formunda genellikle 2-8 haftalık buzağularda ishal ile seyretmektedir (34). Solunum formunda ise genellikle yetişkin sığırlarda süt veriminde düşme ve solunum sisteminde kanlı bir eksudat ile seyretmektedir (35). Hastalığın solunum formunda soğuk kış şartları, soğuk stresi, soğuk su içme, sıcaklık dalgalanmalarında dengesizlik gibi altında yatan birçok sebep bulunmaktadır (36). Virüs akciğer, trakea, ve bağırsakların epitel hücrelerine özgü doku tropizmi meydana getirmektedir (37). Enfeksiyonun sindirim formu ishal ile seyretmektedir. Makroskopide; kolon mukozasında ve serozal yüzeylerinde kırmızı-beyaz büyük nekrotik ülserlere, fibrinöz difterik bir membran rastlanır. İleum ve mezenterial lenf nodüllerinde büyüme ve konjesyon vardır. Mikroskopide; ileum villuslarında yer yer şiddetli dökülmeler, lamina propria'da hemoraji ve mononükleer hücre infiltrasyonları görülür. Kolon mukozası, alt kısmı müköz karakterde olan homojen nekrotik bir materyal ile kaplıdır. Mezenteriyal lenf nodüllerindeki çoğu kortikal folliküller yıkımlanmış vaziyettedir. Jejunumda lamina propria'da şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonları, kriptlerdeki hücrelerde hiperplazi ile mikro-apselere rastlanır (38) (Şekil IV).

Hastalığın ateş, ağırlık kaybı ve dispne ile karakterize olan solunum formunda bronkopnömoni görülür. *Mannheimia hemolytica* ve *Pasteurella multocida* gibi bakterilerle komplike olabilmektedir. Makroskopide; akciğer nekrotik lobar pnömoni ve subakut eksudatif lezyonlar içermektedir. Histopatolojide; nekrotik fibrinöz lobar pnömonik alanlarda, orta düzeyden şiddetliye değişen bronşitis ve bronşiolitis tablosu mevcuttur. Sekonder bakteriyel enfeksiyonların dahil olduğu durumlarda da intersitisyel amfizem, bronşiolitis ve alveolitis görülür (39).



Şekil IV. (a) Kolon mukozasında difterik membran. (b) Ülserli alanlar (oklar), (c) Kriptlerde nekroz (oklar) (d) Lenf yumurtalarında hücresel yıkımlanmalar. (38)

Atların Coronavirus Enfeksiyonları

Coronaviridae ailesinin *Betacoronavirus* cinsinden biri olan *Equine Coronavirus* (ECoV) taylarda enterik bir virüstür (40). Yetişkin atlarda ise ishale seyirli, nörolojik bozukluk, iştahsızlık, ateş gibi belirtilerle karakterize bir hastalıktır (41). İleri hastalıkta nadiren encephalopati, septisemi, hiperammonemi gelişmektedir (42). Bulaşma fekal-oral yol ile veya dışkı ile atılan etkenin solunumla alınması sonucu şekillenir ki nasal svap uygulamalarında etken pozitiflik vermektedir (41). Enfekte hayvanlarda şiddetli şekilde diffuz nekrotik bir enteritis görülür. Makroskopide; bağırsak yüzeyi kırmızı-kahveden gri renge kadar değişebilen ince bir pseudomembran ile örtülüdür (41,43) (Şekil V).

Histopatolojide; villuslarda kısalma, epitel hücrelerinde nekroz, intestinal lümende fibrin ve nötrofillerden oluşan pseudomembranlar, kriptlerde nekroz, hemoraji ve mikro-trombozlar görülür. Ayrıca bu bölgelerde viral antijenlere de rastlanır (41,43) (Şekil VI).

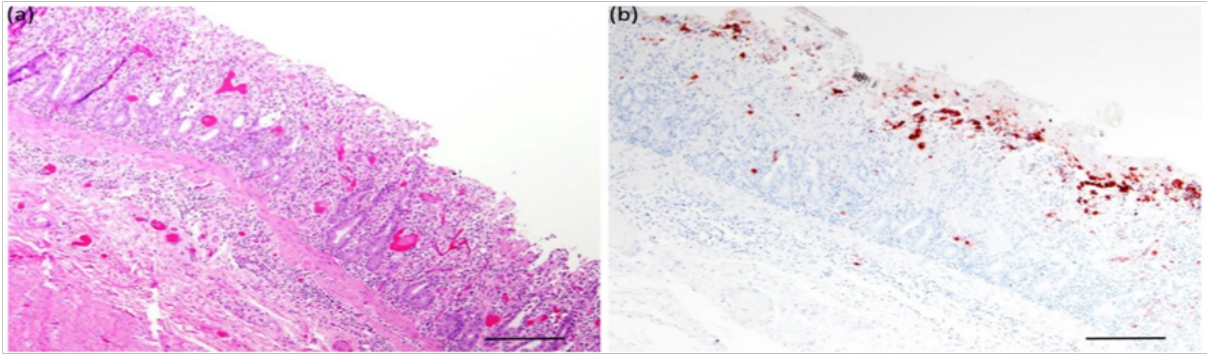
Tavukların Coronavirus Enfeksiyonları

Coronaviridae ailesinin *Gammacoronavirus* cinsinden olan *Avian Coronavirus* (ACoVs) etçi ve yumurtacı tavuklarda ekonomik kayıplara neden olur (44). Etken Infectious Bronchitis Virus (IBV) olarak bilinir ve çoğunlukla solunum sistemi epitel hücrelerinde bazen de gastrointestinal sistemde, böbrek, ovaryum ve testis gibi organlarda da replikasyona uğrar (45). Bulaşması solunum yolu ve enfekte dışkı olmaktadır (46). Etken solunum sistemi epitellerine girer 3-5 gün sonra akciğere yerleşir ve pnömoni şekillendirir. Virüs aynı zamanda sindirim sistemi epitelinde, böbrekte, gonadlarda, bursa fabricusta ve kloakaya yerleşebilir (47). Tavuklarda klinikte gözyaşı, burun akıntısı, halsizlik, et ve yumurta veriminde düşme, ishal görülmektedir (48). Makroskopide; civcivlerde burun boşlukları ve sinuslarda seröz, kataral veya kazeöz eksudat ile trakeada konjesyon, hiperemi, akciğerlerde konjesyon ve pnömoni vardır (48,49) (Şekil VII).

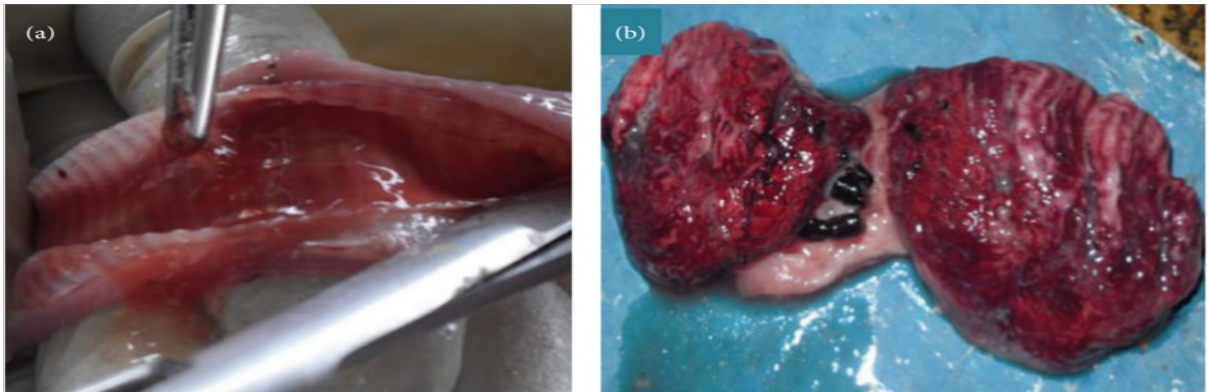
Yaşlılarda karın boşluğunda sulu-yumurta sarısı renginde eksudat görülür. Trakeada seröz kataral eksudatın bulunması en tipik oluşumdur. Ayrıca, bronşlarda kazeöz yapılar, hava keselerinde matlaşma ve sarımsı renkte kazeöz kitle ve fibrozis görülebilir (49). Mikroskopide; ilk 18 saat içinde trakeada kalınlaşma, epitelinde kübikleşme, hiperplazi, dejenerasyon ve



Şekil V. Mukozada kırmızılık ve grimsi bir pseudomembran oluşumu. (43)



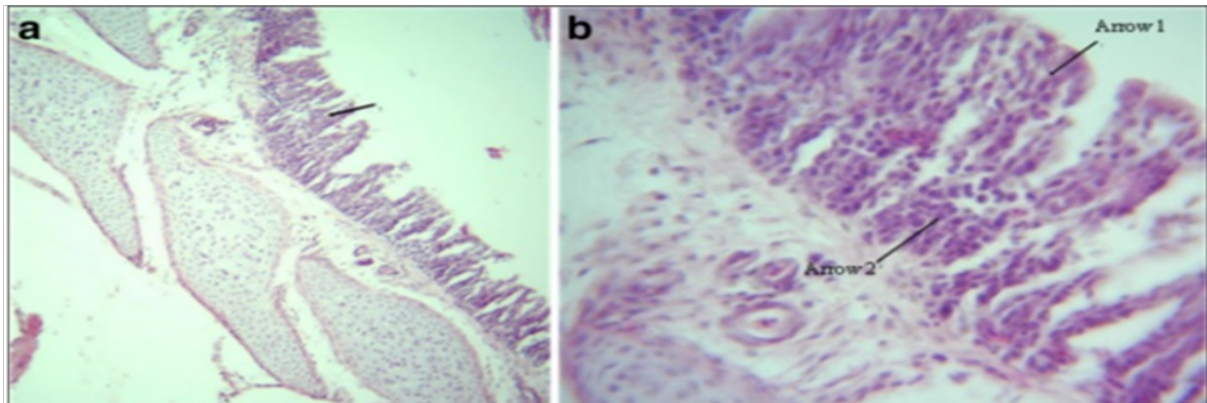
Şekil VI. Villuslarda dökülmeler, kriptlerde nekroz ve dilatasyon, lamina propriada yangısla hücre infiltrasyonları H-E (a), Mukozada immunpozitiflikler IHC (b) Jejunum. (41)



Şekil VII. (a) Trakea'da konjesyon, hiperemi ve sekresyon, (b) Akciğerde konjesyon. (49)

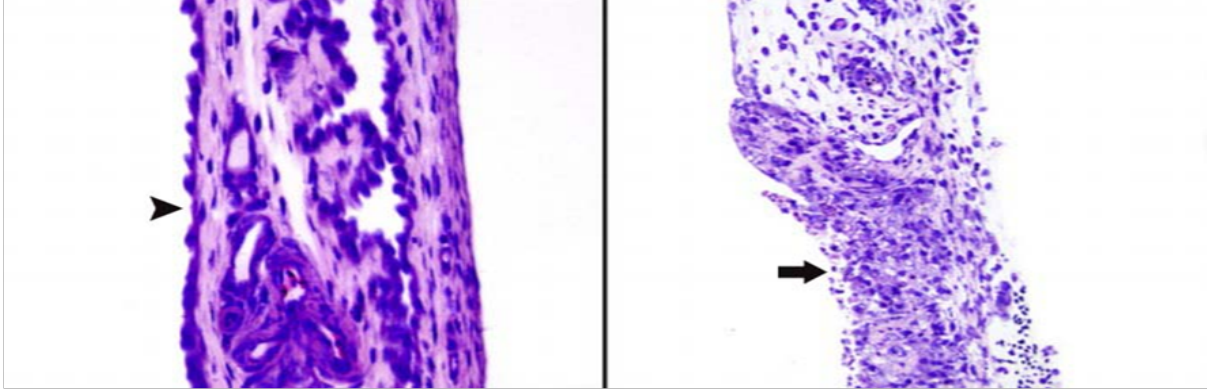
silyumlarda dökülmeler, trakea ve bronşların lamina propriyasında az sayıda heterofil ve lenfosit infiltrasyonu vardır (49,50) (Şekil VIII).

Kırk sekiz saat sonra rejenerasyon başlar ve 7 gün sonrasında lamina propriyada şiddetli düzeyde lenfoid hücre infiltrasyonları görülür. Yetişkin tavuklarda subakut



Şekil VIII. (a) Trakea mukuzasında kalınlaşma (ok), (b) Epitel hücrelerinde silyum kaybı ve hiperplazi (ok 1) ile Lamina propria'da yangısal hücre infiltrasyonu (ok 2) (50).

enfeksiyonlarda epitel sağlamken, submukozada şiddetli ve diffuz mononükleer hücre infiltrasyonu ve mukoza şiddetli kalınlaşmalar vardır. Hava keselerinde ülser, epitellerde silyum kaybı, hidropik dejenerasyon, ödem, bazen lümeninde fibrinöz yapıda eksudat, sonrada mononükleer hücre infiltrasyonunda artış şekillenir (49,51) (Şekil IX).



Şekil IX. Hava keselerinde epitel hücrelerinde silyum kaybı (okbaş) ve ülser (ok).(51)

Hindilerin Coronavirus Enfeksiyonları

Coronaviridae ailesinin *Gammacoronavirus* cinsinden biri olan *Turkey Coronavirus* (TCoV), ACoVs ile benzer genoma sahiptir (52). ACoVs'den farklı ilk 3 haftalık hindilerde sindirim sisteminde bozukluklarına yol açmaktadır (53). Ekonomik kayıplara neden olur (53). Bulaşma dışkı yolu ile atılan etkenle olmaktadır (54). Gastrointestinal sistem epitellerinde replikasyon oluşur (55). Klinikte; ağırlık kaybı, iştahsızlık, ishal görülür (56). Nekropside; lezyonlar bağırsak ve bursa fabriciusdadir. Duedonum ve jejunum solgun gevşek kıvamdadır. Sekum sıvı nedeniyle gergin durumdadır. Bursa fabriciusta atrofi, dehidrasyon ve aşırı küçülme vardır (57). Mikroskopide; bağırsaklarda villus epitellerinde yıkımlanmalar ve dejenerasyonlar, bazal laminada mononükleer hücre infiltrasyonları, submukozada ödem, lümeninde deskuame epiteller ile müköz bir eksudat görülür. Bursa fabriciusta lenfoid

hücrelerde nekrozlar ve lenfoblastik hücrelerde atrofi şekillenir (58) (Şekil X).

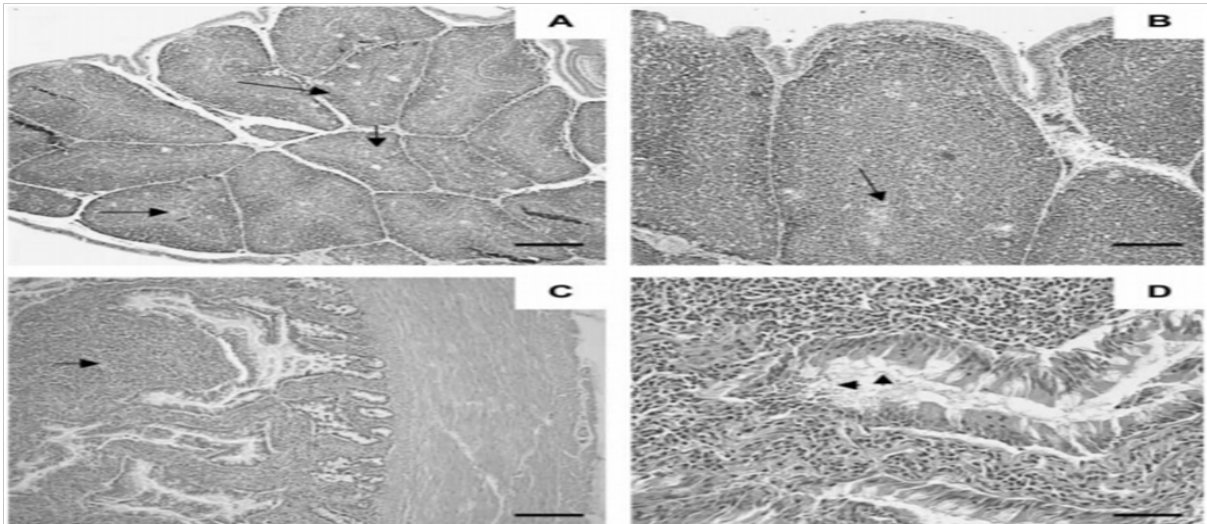
Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-Cov) Enfeksiyonu

MERS-Cov Arap Yarımadası'nda, 2012'de insanlarda devam eden şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonu salgınına neden olmuştur. Develer olası viral rezervuar-

lar olarak gösterilmektedir (59). Ancak daha ileri virolojik ve genetik araştırmalar, yarasaların MERS-CoV için rezervuar konakçıları olduğu bildirilmiştir (60). Enfeksiyon insanlarda, grip benzeri semptomlardan akut solunum yetmezliğine kadar değişen bulgular ile kendini göstermektedir (59).

Coronavirus Disease 2019 (Covid -19) Enfeksiyonu

İlk olarak Çin'de başlayan enfeksiyon, sonra Avrupa ülkelerinden, İtalya, İspanya, Fransa ve Almanya'da yaygın, sonrasında ise Rusya, Türkiye ve İran'da da benzer yaygınlıkta görülmüştür. Hastalık insanlarda basit soğuk algınlığından ağır akut solunum yetmezliği sendromuna kadar değişken gösterebilmektedir. SARS, MERS gibi COVID-19 da zoonotiktir. SARS'ın misk kedilerinden insanlara bulaştığı belirlenmiştir (59). Bulaşma temelde aerosol ve hastaların öksürme, hapşırma esnasında damlacıklarla temasla etken akciğerlere yerleşmektedir. Asemptomatik olgular yayılımda kritik rol



Şekil X. (A) Fabricius lenfositik yıkımlanmalar (ok). (B) Lenfoblastik hücrelerde atrofi (ok)., (C) Villuslarda yıkımlanmalar ve monositik hücre infiltrasyonları (ok), (D) Lümeninde deskuame hücreler ve müköz yapılar (okbaş).(58)

oyunmaktadır (61). Histopatolojide; insanlardakine benzer şekilde bulgular sınırlı literatür verilerine dayanmakla birlikte, akciğer dokusunda hiyalin membran formasyonları, interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonları ve çok çekirdekli dev hücreler görüldüğü belirtilmiştir (62).

Covid-19 Enfeksiyonunun Kökeni ve Hayvan Coronaviruslarla Olası İlişkisi

Covid-19 enfeksiyonu ile ilgili cevabı aranan sorulardan bir tanesi enfeksiyonun insanlara nasıl geçtiği ve hayvanlardaki coronaviruslarla olası ilişkisidir. Enfeksiyonun insanlarda ortaya çıkışı ile ilgili olarak yapılan genetik analizler, yarasaların enfeksiyon için en olası kaynak olduğunu tahmin edilirken, bu konuda tam olarak netlik kazanılmıştır değildir. COVID-19 ile enfekte olmuş insanlarda pnömoninin doğrudan yarasalardan mı yoksa bir ara konakçıdan mı bulaştığı henüz aydınlatılmamıştır (63). Yarasaların yanında, pangolin, yılan ve kaplumbağa gibi farklı hayvan türlerinin de enfeksiyonda ara konak olabileceğine dair çeşitli iddialar mevcuttur (64).

KAYNAKLAR

1. Cong Y, Ren X. Coronavirus entry and release in polarized epithelial cells: A review. *Rev Med Virol* 2014; 24(5):308-315.
2. Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, et al. The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. *J Clin Med* 2020; 9(4):1225.
3. Woo PC, Lau SK, Lam CS, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol* 2012; 86(7):3995-4008.
4. Cheever FS, Daniels JB, Pappenheimer AM, et al. A murine virus (JHM) causing disseminated encephalomyelitis with extensive destruction of myelin: I. Isolation and biological properties of the virus. *J Exp Med* 1949; 90(3):181-194.
5. Holmes KV. Coronaviruses (Coronaviridae). *Encyclopedia of Virology* 1999; 291-298.
6. Lau SK, Chan JF. Coronaviruses: emerging and re-emerging pathogens in humans and animals. *Virol J* 2015; 12:209.
7. <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/AVMA-Detailed-Coronavirus-Taxonomy-2020-02-03.pdf>; Erişim tarihi: 07.02.2021.
8. Benetka V, Kübber-Heiss A, Kolodziejek J, et al. Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with histopathologically verified feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol* 2004; 99(1):31-42.
9. Herrewegh AAPM, Mähler M, Hedrich HJ, et al. Persistence and evolution of feline coronavirus in a closed cat-breeding colony. *Virology* 1997; 234(2):349-363.
10. Pedersen NC, Allen CE, Lyons LA. Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection. *J Feline Med Surg* 2008; 10(6):529-541.
11. Poland AM, Vennema H, Foley JE, et al. Two related strains of feline infectious peritonitis virus isolated from immunocompromised cats infected with a feline enteric coronavirus. *J Clin Microbiol* 1996; 34(12):3180-3184.
12. Kipar A, Bellmann S, Kremendahl J, et al. Cellular composition, coronavirus antigen expression and production of specific antibodies in lesions in feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol* 1998; 65(2-4):243-257.
13. Kipar A, Kremendahl J, Addie DD, et al. Fatal enteritis associated with coronavirus infection in cats. *J Comp Pathol* 1998; 119(1):1-14.
14. Meli M, Kipar A, Müller C, et al. High viral loads despite absence of clinical and pathological findings in cats experimentally infected with feline coronavirus (FCoV) type I and in naturally FCoV-infected cats. *J Feline Med Surg* 2004; 6(2):69-81.
15. Rottier PJ, Nakamura K, Schellen P, et al. Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is determined by mutations in the feline coronavirus spike protein. *J Virol* 2005; 79(22):14122-14130.
16. Vogel L, Van der Lubben M, Te Lintelo EG, et al. Pathogenic characteristics of persistent feline enteric coronavirus infection in cats. *Vet Res* 2010; 41(5):71.
17. Pedersen NC. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *J Feline Med Surg* 2009; 11(4):225-258.
18. Weiss RC, Scott FW. Antibody-mediated enhancement of disease in feline infectious peritonitis: comparisons with dengue hemorrhagic fever. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1981; 4(2):175-189.
19. Kipar A, Meli ML. Feline infectious peritonitis: still an enigma? *Vet Pathol* 2014; 51(2):505-526.
20. Montali RJ, Strandberg JD. Extraperitoneal lesions in feline infectious peritonitis. *Vet Pathol* 1972; 9(2):109-121.
21. Peiffer Jr RL, Wilcock BP. Histopathologic study of uveitis in cats: 139 cases (1978-1988). *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198(1):135-138.
22. Gür S, Gençay A, Doğan N. A serologic investigation for canine corona virus infection in individually reared dogs in central Anatolia. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2008; 5(2):67-71.
23. Erles K, Brownlie J. Canine respiratory coronavirus: an emerging pathogen in the canine infectious respiratory disease complex. *Vet Clin North Am Small Anim* 2008; 38(4):815-825.
24. Erles K, Toomey C, Brooks HW, et al. Detection of a group 2 coronavirus in dogs with canine infectious respiratory disease. *Virology* 2003; 310(2):216-223.
25. Pratelli A, Elia G, Martella V, et al. M gene evolution of canine coronavirus in naturally infected dogs. *Vet Rec* 2002; 151(25):758-761.
26. Appel MJ, Cooper BJ, Greisen H, et al. Canine viral enteritis. I. Status report on corona- and parvo-like viral enteritides. *Cornell Vet* 1979; 69(3):123-133.
27. Licitra BN, Whittaker GR, Dubovi EJ, et al. Genotypic characterization of canine coronaviruses associated with fatal canine neonatal enteritis in the United States. *J Clin Microbiol* 2014; 52(12):4230-4238.
28. Buonavoglia C, Martella V. Canine respiratory

- viruses. *Vet Res* 2007; 38(2):355-373.
29. Jeoung SY, Ann SY, Kim HT, et al. M gene analysis of canine coronavirus strains detected in Korea. *J Vet Sci* 2014; 15(4):495-502.
 30. Decaro N, Cordonnier N, Demeter Z, et al. European surveillance for pantropic canine coronavirus. *J Clin Microbiol* 2013; 51(1):83-88.
 31. Buonavoglia C, Decaro N, Martella V, et al. Canine coronavirus highly pathogenic for dogs. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(3):492-494.
 32. Escutenaire S, Isaksson M, Renström LHM, et al. Characterization of divergent and atypical canine coronaviruses from Sweden. *Arch Virol* 2007; 152(8):1507-1514.
 33. Saif LJ. Bovine respiratory coronavirus. *Vet Clin Food Anim Prac* 2010; 26(2):349-364.
 34. Tsunemitsu H, Smith DR, Saif LJ. Experimental inoculation of adult dairy cows with bovine coronavirus and detection of coronavirus in feces by RT-PCR. *Arch Virol* 1999; 144(1):167-175.
 35. Boileau MJ, Kapil S. Bovine coronavirus associated syndromes. *Vet Clin Food Anim Prac* 2010; 26(1):123-146.
 36. Saif LJ, Redman DR, Brock KV, et al. Winter dysentery in adult dairy cattle: Detection of coronavirus in the faeces. *Vet Rec* 1988; 123(11):300-301.
 37. White ME, Schukken YH, Tanksley B. Space-time clustering of, and risk factors for, farmer-diagnosed winter dysentery in dairy cattle. *Can Vet J* 1989; 30(12):948-951.
 38. Hansa A, Rai RB, Wani MY, et al. ELISA and RT-PCR based detection of bovine coronavirus in northern India. *Asian J Anim Vet Adv* 2012; 7(11):1120-1129.
 39. Singh S, Singh R, Singh KP, et al. Immunohistochemical and molecular detection of natural cases of bovine rotavirus and coronavirus infection causing enteritis in dairy calves. *Microb Pathog* 2020; 138:103814.
 40. Storz J, Purdy CW, Lin X, et al. Isolation of respiratory bovine coronavirus, other cytotidal viruses, and *Pasteurella* spp from cattle involved in two natural outbreaks of shipping fever. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216(10):1599-1604.
 41. Miszczak F, Tesson V, Kin N, et al. First detection of equine coronavirus (ECoV) in Europe. *Vet Microbiol* 2014; 171(1-2):206-209.
 42. Pusterla N, Vin R, Leutenegger CM, et al. Enteric coronavirus infection in adult horses. *Vet J* 2018; 231:13-18.
 43. Giannitti F, Diab S, Mete A, et al. Necrotizing enteritis and hyperammonemic encephalopathy associated with equine coronavirus infection in equids. *Vet Pathol* 2015; 52(6):1148-1156.
 44. Promkuntod N. Dynamics of avian coronavirus circulation in commercial and non-commercial birds in Asia—a review. *Vet Q* 2016; 36(1):30-44.
 45. Wickramasinghe IA, De Vries RP, Gröne A, et al. Binding of avian coronavirus spike proteins to host factors reflects virus tropism and pathogenicity. *J Virol* 2011; 85(17):8903-8912.
 46. Cavanagh D. Coronavirus avian infectious bronchitis virus. *Vet Res* 2007; 38(2):281-297.
 47. Raj GD, Jones RC. Infectious bronchitis virus: Immunopathogenesis of infection in the chicken. *Avian Pathol* 1997; 26(4):677-706.
 48. Cavanagh D, Naqi SA. Infectious bronchitis. *Diseases of Poultry* 2003; 11:101-119.
 49. Bande F, Arshad SS, Omar AR, et al. Pathogenesis and diagnostic approaches of avian infectious bronchitis. *Adv Virol* 2016; 2016:4621659.
 50. Khataby K, Kichou F, Loutfi C, et al. Assessment of pathogenicity and tissue distribution of infectious bronchitis virus strains (Italy 02 genotype) isolated from moroccan broiler chickens. *BMC Vet Res* 2016; 12(1):94.
 51. Bezuidenhout A, Mondal SP, Buckles EL. Histopathological and immunohistochemical study of air sac lesions induced by two strains of infectious bronchitis virus. *J Comp Pathol* 2011; 145(4):319-326.
 52. Hughes AL. Recombinational histories of avian infectious bronchitis virus and turkey coronavirus. *Arch Virol* 2011; 156(10):1823-1829.
 53. Guy J. Turkey coronavirus enteritis. In: Swayne DE (eds), *Diseases of Poultry*. Ames, Iowa 2013; pp 376-381.
 54. Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley PM (eds), *Fields Virology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2013; pp 825-858.
 55. Rengaraj D, Hong YH. Effects of dietary vitamin E on fertility functions in poultry species. *Int J Mol Sci* 2015; 16(5):9910-9921.
 56. Brown PA, Courtillon C, Weerts EA, et al. Transmission Kinetics and histopathology induced by European Turkey Coronavirus during experimental infection of specific pathogen free turkeys. *Transbound Emerg Dis* 2019; 66(1):234-242.
 57. Saif YM, Guy JS, Day JM, et al. Viral enteric infections. *Dis Poultry* 2020; 12:401-445.
 58. Teixeira MCB, Luvizotto MCR, Ferrari HF, et al. Detection of turkey coronavirus in commercial turkey poults in Brazil. *Avian Pathol* 2007; 36(1):29-33.
 59. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018; 23(2):130-137.
 60. Ithete NL, Stoffberg S, Corman VM, et al. Close relative of human Middle East respiratory syndrome coronavirus in bat, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2013; 19(10):1697-1699.
 61. Wu D, Wu T, Liu Q, et al. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis* 2020; 94:44-48.
 62. Del Rio C, Malani PN. COVID-19—new insights on a rapidly changing epidemic. *JAMA* 2020; 323(14):1339-1340.
 63. Malik YS, Sircar S, Bhat S, et al. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)—current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Vet Q* 2020; 40(1):68-76.
 64. Lam TTY, Shum MHH, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020; 583:282-285.