

# TOROVİRUSLAR

## TOROVIRUSES

Seval BİLGE\*

Kabul Tarihi: 15.06.1998

---

### ÖZET

Toroviruslar içinde Breda virus sığırların , Berne virus ise atların enteritis etkeni olarak saptanmıştır. Ayrıca insan ve domuzlarda da Torovirusların varlığı bilinmektedir.

Bu derlemede son yıllarda enterik enfeksiyonlarda önem kazanmaya başlayan Toroviruslar hakkında bilgi verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** toroviruslar, ishal, sığır, at, insan.

### SUMMARY

Toroviruses comprise two genera namely, Breda virus of cattle and Berne virus of horse which had been described as a causative agents of enteric infections, respectively. Besides, Toroviruses are present in human being and pigs.

In this article, it was given the knowledge about Toroviruses which is having an importance on the responsibility of enteric infections, during the past decade.

**Key Words:** toroviruses, diarrhea, cattle, horse, human being.

### GİRİŞ

Diyare ile seyreden enfeksiyonlar gerek mortalite gerekse morbidite açısından büyük önem taşımaktadır. Diyareye neden olan etkenler başlıca 4 grup altında incelenir.

Bunlar;

1- Bakteriler: E.coli, Salmonella, Camphylobacter.....

2- Viruslar: Rota, Corona, Parvo, Bovine Viral Diarhea (BVD) Enteric Cytopathogenic Bovine Orphan Viruslar (ECBO)....

---

\* A.Ü. Vet. Fak. Viroloji Anabilim Dalı

3- Protozoonlar : Eimeria, Cryptosporidium, coccidia..

4- Mix enfeksiyonlar: Rota + Corona, Rota + E.coli gibidir.

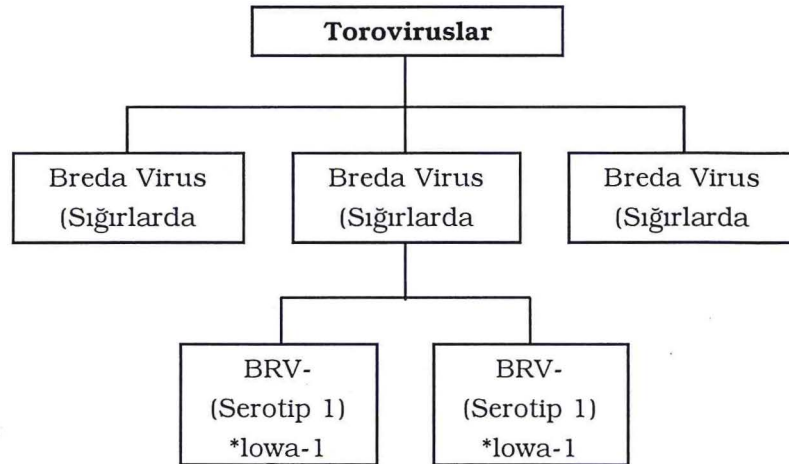
Son yıllarda yapılan çalışmalar sonunda ishal semptomlu enfeksiyonlarda viral ajanların önemine daha çok dikkat çekilmiştir. Rotaviruslar ve Coronaviruslar hayvanlarda ve insanlarda diyareye neden olan ajanlar olarak ilk sırayı almaktadırlar. (2, 24) Ayrıca Adeno, Astro, Parvo ve Caliciviruslar diyare olaylarında tespit edilebilen diğer etkenler olarak görülmektedir (2, 5, 6, 24).

Bu bildirilen etkenlerin yanı sıra günümüzde hayvanlarda ve insanlarda enterik enfeksiyonların nedenleri arasında yeni bir virus grubu olan "Toroviruslar" dan da söz edilmeye başlanmıştır. (8, 21)

Toroviruslar, RNA içeren, helikal simetrik, zarlı, küresel, oval, çubuk ya da böhrek şeklinde görülebilen partiküllerdir (7, 8, 21, 22). Yapılan çalışmalarda virusun ısıyla kolayca inaktive olduğu, -20 C den düşük ısılarda 6 ay enfektivitesinde bir kayıp gözlenmediği belirtilmiştir (8, 20, 21, 22).

Virus yüksek iyon konsantrasyonuna dayanıklı bulunmuştur. Ultraviyole ışını ile hızla inaktive olan virusun tripsin, şimotripsin ve pronasla etkileşimi sonucunda enfektivitesinin arttığı tespit edilmiştir (21). Toroviruslar esansiyel lipit içerdiğinden organik çözücülerle muamele edildiğinde enfektivitelerini kaybetmektedirler (21).

Toroviruslar konakçıları göz önünde bulundurularak şu şekilde incelenebilir.



Weiss ve ark. (22) Berne virusun, 1972 yılında Bern'de Steck tarafından rutin tanı çalışmaları sırasında diyareli bir atın rektal swabından izole edildiğini bildirmişlerdir.

Breda virus ise 1982 yılında Woode ve ark. (25) tarafından Amerika'nın Iowa eyaletinin Breda bölgesinde buzağı ishali salgını sırasında tespit edilmiş, daha sonra yine Iowa'da ve Ohio'da diyareli buzağılarda benzer viruslar bulunduğu bildirilmiştir.

1984 yılında Horzinek ve ark. (8) tarafından yapılan araştırmalar sonunda atlarda ve sığırlarda tespit edilen bu virusların birbirine yakın olduğu bulunmuştur. Şimdiye kadar bilinen viruslardan farklı olduğu bildirilerek ayrı bir familya olarak sınıflandırılmış ve familyaya Latince "torus"dan gelen Toroviridae denilmiştir.

Daha sonra yapılan araştırmalarda Torovirusların insanlarda ve domuzlarda da enfeksiyona neden olduğu serolojik olarak keçi, koyun, eşek, tavşan ve farelerde de tespit edildiği bildirilmiştir (3, 4, 16, 17, 23).

Daha önceleri ayrı bir virus familyası olarak tanımlanan toroviruslar, 1991 yılında toplanan Uluslararası Virus Taksonomi Komitesinin 5. Toplantısında alınan bir kararla Coronaviruslar içinde anılmaya başlamıştır. Bugün için Toroviruslar Coronaviridae familyasının bir alt grubu olarak virus klasifikasyonunda yerini almıştır (1).

### **I - Berne Virus (BEV) :**

BEV hücre kültüründe üretilebilen tek Torovirus olduğundan Torovirusların biyolojik, fiziksel ve kimyasal özelliklerini belirlemek üzere yapılan çalışmalarda temel alınmıştır (21).

BEV orijinal olarak sekonder at böbrek hücre kültüründe izole edilmiştir ve yalnızca equide orijinli kültürlerde üretilmektedir. At böbrek, fetal akciğer, fetal katır deri ve at deri hücre kültürlerinde sitolizis ile karakterize bir sitopatolojik etki (CPE) oluşturarak üremektedirler (22). BEV'un P 138/72 suşu tek izole edilebilen equin torovirus suşudur (21).

BEV insan O grubu, tavşan ve kobay eritrositlerini aglutine etme özelliğine sahiptir (26). BEV ile tek tırnaklılarda enfeksiyon oluşturan diğer viruslar arasında serolojik olarak yakınlık tespit edilmesine rağmen Coronaviridae familyasının 3 virusu (Infectious Bronchitis Virus, Fare Hepatit Virus, Transmissible Gastroenteritis Virus-

su ) ile antijenik yakınlık bulunmuştur (22). Nötralizasyon testi ile BEV ve BRV arasında antijenik yakınlık olduğu tespit edilmiş, aynı yakınlık insanlarda enfeksiyon oluşturan toroviruslar için de gösterilmiştir (8).

### **Epidemiyoloji:**

Yapılan çalışmalarda BEV'un at populasyonunda yaygın olduğu bulunmuştur (3,20,23). İsviçre'de yetişkin atlardan örnekleme şeklinde alınan 500 adet serum örneğinin % 80 i serum nötralizasyon (SN) testinde BEV a karşı (+) sonuç vermiştir (21). Almanya, Fransa ve A.B.D.' de yine örnekleme şeklinde toplanan at serumlarının küçük miktarlarında bile BEV'a karşı antikör tespit edilmiştir (23). Weiss ve ark. (23) nın yaptıkları bir çalışmada da at, sığır, keçi, koyun, domuz, tilki, köpek, kedi, tavşan, fare ve insan serumlarında BEV a karşı antikörlerin varlığı test edilmiş; kedi, köpek, tilki dışındaki hayvanlarda antikör tespit edilmiştir. Liebermann (14) da 124 attan aldığı serumları SN testi ile Berne virusa karşı test etmiş ve atların %35 inde virusa karşı antikörlerin varlığını göstermiştir. Yapılan bir çalışmada SN testi ile serumları kontrol edilen sığırların % 86 sı keçilerin % 69 u, koyunların %34 ü ve domuzların %74 ünün BEV a karşı yüksek titrede antikör taşıdığı tespit edilmiştir (21).

Laboratuvar tavşanları ve vahşi farelerin 2 türünün serum örneklerinde ise daha düşük nötralizasyon titresi tespit edilmiş, bu sonuca göre her iki türün BEV a daha uzak serotiplerin varlığını yansıttığı sonucuna varılmıştır. Çift turnaklılarda saptanan yüksek titrelerin de BEV a serolojik olarak çok yakın viruslardan dolayı olduğu düşünülmektedir (21).

### **Patogenez-Patoloji:**

BEV ilk olarak diyareli bir attan alınan rektal swaptan izole edilmiş; yaklaşık bir hafta sonra ölen hayvanda post-mortem yapılan araştırmada karaciğerde nekroz ile milier granülomlar ve pseudomembranöz enteritis tespit edilmiştir. Bu olayda etken olarak Salmonella lille belirtilmiştir(22). Bugüne kadar BEV un klinik olarak hastalık oluşturduğuna ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır (23).

### **Laboratuvar Tanısı:**

Tanı için, hastalığın ilk 3 gününde alınan gaita örnekleri kullanılmaktadır (24). Virusun üretilmesinde at orijinli hücre kültürleri

(böbrek, deri, akciğer) uygundur (21). BEV un teşhisinde enfekte do-  
ku kültürlerinden saflaştırılarak hazırlanan süpernatantlar direkt  
olarak EM, IEM, IF, HA testleriyle ; indirekt olarak da IIF, ELISA, Nöt-  
ralizasyon ve HI testleriyle kontrol edilmektedir (21,24).

### **I.Breda Virus (BRV) :**

BRV ilk olarak bir buzağı ishali salgınında tespit edilmiş, an-  
cak virus herhangi bir hücre kültüründe üremeye adapte edileme-  
miştir (25).

Vanopdenbosch ve ark. (18) tarafından yapılan son çalışma-  
larda, BRV respiratorik kanalda görülen enfeksiyonların nedeni ola-  
rak gösterilmiş; etkenin MDBK hücre kültüründe üretildiği bildiril-  
miştir (19).

Sığırlarda tespit edilen toroviruslar IF , EM, IEM çalışmaları so-  
nunda 2 serotipe ayrılmıştır. Serotip I (BRV-1) = Iowa I izolatu; sero-  
tip II (BRV-2) = Iowa II, Ohio izolatu (21). BRV, BEV ve insan torovi-  
rusları arasında antijenik yakınlık tespit edilmiştir (20) . BRV-1 ve  
BRV-2 nin fare ve rat eritrositleri ile HA reaksiyonunu pozitif verdiği  
bildirilmiştir (21).

BRV enfeksiyonlarının yayılma şeklinin oral-fecal yol olduğu  
kabul edilmiş; yapılan deneysel çalışmalarda da virus oral yolla aktarı-  
lmış ve bu düşünce kuvvetlenmiştir (25).

### **Epidemiyoloji:**

Yapılan çalışmalarda, BRV enfeksiyonlarının morbiditesinin  
yüksek, mortalitesinin ise değişken olduğu ortaya konmuştur (21).

Iowa'da BRV un orijinal olarak izole edildiği sürüde 69 adet ye-  
ni doğan buzağının 30'unda diyare görülmüş ve hayvanların 6 adedi-  
nin öldüğü bildirilmiştir (21). Yapılan bir başka çalışmada (9), bir sü-  
rüde bulunan hayvanların % 5 inin gaita örneklerinde BRV antijeni  
bulunmuş, dışkıda az rastlanmasına rağmen hayvanların % 75 inin  
serumunda BRV a karşı antikor tespit edilmiştir. 15 adet çiftlikte bu-  
lunan diyareli ve görünüşte sağlıklı hayvanlardan alınan gaita örne-  
lerinde BRV antijeninin varlığı araştırılmış, 9 çiftlikte virus antijeni  
pozitif bulunmuştur. Çalışmada, sağlıklı hayvanların % 2 sinde, di-  
yareli hayvanların % 6 sında gaitada virusun varlığı ortaya konmuş-  
tur (12). Vanopdenbosch ve ark. (18) da şiddetli respiratorik semp-

tomlar göstererek ölen 6 yeni doğan buzağının otopsisinde BRV u tespit etmişlerdir.

### **Patogenez-Patoloji:**

BRV ilk olarak bir akut epizootik buzağı ishali salgınında tespit edilmiş, kolostrum almamış ve gnotobiotik buzağılarda şiddetli ve değişken bir ishale sebep olduğu belirtilmiştir (25).

Yeni doğan buzağılarda BRV enfeksiyonları, doğumdan sonra ilk 3 günde oluşan diyare ile hızla yayılmaktadır. Virus en çok enfeksiyonun 3-4. Gününde dışkıda saptanabilmektedir (3). İyileşmeden sonra ise 4 ay kadar virusun yayılabildiği bildirilmiştir (24).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda (18, 19), torovirusların gastrointestinal sistemde enfeksiyon oluşturmasının yanı sıra, respiratorik sistemde de şiddetli enfeksiyonlara neden olduğu tespit edilmiştir. Vanopdenbosch ve ark. (18) şiddetli respiratorik semptomlar göstererek 2 gün içerisinde ölen yeni doğan 6 buzağının otopsisinde, anfizemsiz fokal pneumonia, belirgin bir tracheitis ve laringitis gözlediklerini belirtmişlerdir. Vanopdenbosch ve ark. (19) bir başka çalışmada, pnöymoniden ölen bir buzağının respiratorik kanalında BRV antijenini tespit etmiş ve MDBK hücre kültüründe izolasyonunun gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir. Solunum yolu enfeksiyonundan ölen 150 hayvanın akciğerinin 12 sinde de IF ile BRV antijenleri gösterilmiştir (19).

Woode ve ark.(25), torovirusların oküler değişikliklere ve hiperpneye de neden olabildiğini belirtmişlerdir.

Diyare olaylarında genellikle Breda virus ile birlikte Rota ve Coronaviruslar da izole edilebilmektedir. Özellikle genç hayvanlarda görülen diyarelerde Rota ve Corona virusların yaygınlığı daha fazla iken, ergin hayvanlarda görülen miks enfeksiyonlarda (Rota+Corona+Torovirus) toroviruslar primer neden olarak gösterilmektedir (9, 11, 13, 15).

BRV ile enfekte buzağılarda patolojik-histopatolojik bulgular colon, caecum, rectum, ileum ve jejunumun caudal mukozalarında tespit edilmiş ve epitel hücre örtüsünün villi ve kriptlerinin nekrozuyla villus atrofisinden ileri geldiği belirtilmiştir. Ayrıca lezyonlara ek olarak hücrel infiltrasyon ve kapillar damarlarda değişimler de değişik bölgelerde gösterilmiştir (21, 24).

**Klinik:**

Deneyisel çalışmalarda buzağılarda ilk görülen semptomların depresyon ve anoreksi olduğu belirtilmiştir (24). Etkenin alınmasının ardından birkaç saat içinde gaitanın yeşilimsi-sarı yumuşak bir görünüm aldığı ve daha sonra sarı sulu bir ishalin başladığı gözlenmiştir. Dehidrasyon ise 24-48 saat gibi kısa sürede gelişmektedir. Diyarenin iyice şiddetlendiği durumlarda, 48-72 saat içinde ölüm görüldüğü bildirilmiştir. Bazı buzağılarda enfeksiyondan sonra 12-24. saatte kontrol edilemeyen bir kas titremesinin görülebildiği belirtilmiştir. Diyarenin en şiddetli olduğu zaman vücut ısısı da 39.4-40 C olarak tespit edilmektedir (18, 19).

Woode ve ark. (25) virusun oküler değişikliklere ve hiperpneye yol açtığını bildirmişlerdir.

**Laboratuvar Tanısı:**

Virusu tespit etmek amacıyla, gaita örnekleri diyarenin ilk 3 gününde alınmalıdır. BRV gaitada 18-25 C de en azından 10 gün virion yapısını korumaktadır. 4 C nin üzerinde 1-2 gün tutulduğunda enfektivitede kayıp oluşmaktadır (24). BRV bugüne kadar hücre kültüründe üretilemediğinden virusu tespit etmek için en iyi metotlar HI, ELISA ve IEM olarak belirlenmiştir. Dışkidan saflaştırılan materyaller belirtilen testlerde kullanılmaktadır (21, 24).

**İmmun Reaksiyon:**

İmmun olmayan hayvanlarda primer enfeksiyonun ardından spesifik IgM ve IgG antikor yanıtı gelişir. Enfeksiyondan sonra 1-2. ve 3-4. haftada serum titreleri çok yüksek olarak bulunmuştur. Tekrarlayan enfeksiyonlarda 2 hafta içinde kan dolaşımında IgA antikorları tespit edilebilmektedir. Pasif olarak verilen antikorlar buzağıları enfeksiyondan korumada gerekli değildir; çünkü hayvanlarda 3-5 hafta sonra IgM antikor yanıtı gelişmektedir (24).

**Kontrol:**

Bu enfeksiyonun kontrolünde spesifik metotlar bulunmamaktadır. Enfekte hayvanların diğer hayvanlarla temasının önlenmesi hastalığın kontrolünde önemli bir basamaktır (24).

### III. İnsanlarda Torovirus Enfeksiyonu:

İnsanlarda dışkıda rastlanan torovirus partikülleri ilk olarak Coronaviruslara benzer görülerek Corona virus benzeri partiküller (CVBP) olarak adlandırılmıştır. CVBP yalnız diyareli dışkılarda değil, görünüşte sağlıklı kişilerden alınan dışkı örneklerinde de tespit edilmiştir (3).

1884 yılında Beards ve ark. (3) çocuklardan alınan dışkı örneklerinde rastladıkları CVBP in diğer toroviruslarla benzerliğini göstererek, insanlardan izole edilen bu virusu Torovirus grubuna dahil etmişlerdir.

İnsan torovirusları BRV gibi herhangi bir hücre kültüründe üremeye adapte edilememiştir (3). Virus serolojik olarak BRV ve BEV ile yakın bulunmuştur (3).

Torovirusların insanlarda yaygın olup olmadığı birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir(3,4,10,12). Brown ve ark. (4) Hindistan'da yetişkin insanlardan alınan 158 adet serum örneğinde torovirusa karşı antikor tespit edememişlerdir. Yine Brown ve ark.(4) ELISA ile 430 insan gaita örneğini incelemiş ve yalnızca bir adedinin BRV antijeni içerdiğini belirlemişlerdir. Fransa'da BEV nötralizasyon, BRV ELISA ile serumları test edilen 13 üyelik bir ailenin tüm fertlerinde torovirusa karşı antikor tespit edilmiştir (12).

İnsan toroviruslarının tespitinde ELISA çok duyarlı bulunmuş (3, 4, 10); Rat eritrositleriyle yapılan HA ve HI testleri ise insan dışkı örneklerinde rat eritrositleri hemaglutininleri yaygın olarak bulunduğundan sağlıklı bir metot olarak görülmemiştir (21).

### IV. Domuzlarda Torovirus Enfeksiyonu:

Yapılan Araştırmalarda Torovirusların domuz populasyonunda yaygın olduğu tespit edilmiştir (16, 17).

Bir epidemiyolojik çalışmada BEV a karşı antikor varlığı test edilen domuzların %75 i antikor yönünden pozitif sonuç vermiştir (21). Penrith ve Gerates (16), 6-8 haftalıkken kas titremesi ve kasılma sonrasında şiddetli ishalden ölen 22 domuzun 6 sının gaitalarında BRV antijeninin varlığını göstermişlerdir. Scoth ve ark. (17) da şiddetli enteritisli 3 haftalık bir domuz yavrusunun ince barsak içeriğinde torovirus partiküllerini tespit etmişlerdir.



**12- Koopmans M, Herrewegh A, Horzinek M C** (1991): *Diagnosis of Torovirus Infection*. The Lancet, 337 (6) : 859.

**13- Koopmans M, Wuijckhuise-Sjouke L V, Schukken Y H, Cremers H, Horzinek M C** (1991): *Association of Diarrhea in Cattle with Torovirus Infections on Farms*. Am. J. Vet. Res., 52 (11) : 1769-1773.

**14- Liebermann H** (1990): *Für die DDR neuartige Virusinfektionen der Haustiere. I. Mitteilung: Serologische über Sichtsuntersuchungen über die Verbreitung equiner Torovirusinfektionen in der DDR*. Arch. exper. Vet. Med., 44 (2) : 251-253.

**15- Liebler E M, Klüver S, Pohlenz J, Koopmans M** (1992). *Zur Bedeutung des Bredavirus als Durchfallgenerer in niedersächsischen Kalberbeständen*. Dtsch.Tierarztl. Wschr., 99: 195-200.

**16- Penrith M L, Gerates G H** (1992): *Breda virus-like Particles in Pigs in South Africa*. Journal of the South African Veterinary Association, 63 (3): 102.

**17- Scott A C, Chaplin M J, Stack M J, Lund L J** (1987). *Porcine Torovirus*. The Veterinary Record, 13: 583.

**18- Vanopdenbosch E, Wellemans G, Petroff K** (1991): *Breda virus Associated with Respiratory Disease in Calves*. The Veterinary Record 31: 203.

**19- Vanopdenbosch E, Wellemans G, Charlier G, Petroff K** (1992): *Bovine Torovirus : Cell culture propagation of a respiratory isolate and some epidemiological data*. Vlaams. Diergeneeskundig Tijdschrift, 61 (2) : 45-49.

**20- Weiss M, Horzinek M C** (1986): *Resistance of BEV to Physical and Chemical Treatment*. Veterinary Microbiology, 11: 41-46.

**21- Weiss M, Horzinek M C** (1987): *The Proposed Family Toroviridae.: Agents of Enteric Infections*. Arch.Virol., 92: 1-15.

**22- Weiss M, Steck F, Horzinek M C** (1983): *Purification and Partial Characterisation of a New Enveloped RNA virus. (Berne Virus)*. J. Gen. Virol., 64: 1849-1858.

**23- Weiss M, Steck F, Kaderli R, Horzinek M C** (1984). *Antibodies to Berne virus in Horses and Other Animals*. *Veterinary Microbiology*, 9: 523-531.

**24- Woode G N** (1990): *Breda virus*. *Virus Infections of Ruminants*, Chapter: 29, 309-316; Plenum Press.

**25- Woode G N, Reed D E, Runnets P L, Herrig M A, Hill H T** (1982): *Studies with an Unclassified Virus from Diarrheic Calves*. *Veterinary Microbiology*, 7 : 221-240.

**26- Zanoni R, Weiss M, Peterhans E** (1986): *The Haemagglutinating Activity of BEV*. *Journal of General Virology*, 67 : 2485-2488.