

## 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 etmendır (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

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 infeksiyöz 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 epidemic 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 güclüğü (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 güclüğü (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 infeksiyöz 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 hücreleri ile birlikte böbrek ve akciğerlerde de replike olabilir. MHV barsaklarla birlikte merkezi sinir sistemi ve karaciğer hücrelerinde replikasyonunu gerçekleştirir. FCoV sindirim kanalı hücreleri 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 hücrelerine 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 epitelial hücreleri tercih eder, replikasyonu sırasında villi hücrelerinde büyük tahribata yol açar. Panotropic 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 hücrelerini enfekte eder. Virus makrofajlar ve dendrit hücrelerine 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

hücreleri 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 vizköz 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.