



TIBBİ DENEYSEL UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
Medical Experimental Application and
Research Center

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ / ATATÜRK UNIVERSITY

LABORATUVAR HAYVANLARI BİLİMİ VE UYGULAMALARI DERGİSİ
JOURNAL OF LABORATORY ANIMAL SCIENCE AND PRACTICES

Laboratuvar Hayvanlarında Sindirim Sistemine Yerleşen Bazı Önemli Viral Enfeksiyonlar

Mehmet Özkan TİMURKAN ^{1a✉}, Gülizar ACAR ^{1b}

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Yakutiye, Erzurum, Türkiye
ORCID: 0000-0002-0458-7887^{1a}, 0000-0002-0800-1564^{1b}

| Geliş Tarihi/Received | Kabul Tarihi/Accepted | Yayın Tarihi/Published |
|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| 29.07.2021 | 19.08.2021 | 17.09.2021 |

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Timurkan Ö, Acar G: Laboratuvar Hayvanlarında Sindirim Sistemine Yerleşen Bazı Önemli Viral Enfeksiyonlar. Lab Hayv Bil & Uyg Derg, 1(1): 8-16, 2021.

Öz: Laboratuvar hayvanları (fareler, sıçanlar ve tavşanlar) çeşitli viral, bakteriyel, parazitik ve fungal ajanları organizmalarında barındırabilir. Sıklıkla, bu etkenler organizmada hiçbir belirgin hastalık belirtisine neden olmaz ya da subklinik seyreder. Ancak bu durum hayvanların fizyolojisini değiştirebilir ve konağı deneysel kullanım için uygunsuz hale getirebilir. Günümüzde deney hayvanları merkezlerinde bu patojenlerin sayısı ve yaygınlığı önemli ölçüde azalmış olsa da, birçoğu hala laboratuvar hayvanlarında ortaya çıkmaktadır ve araştırmada istenmeyen değişkenlerin (fizyoloji, biyokimya, immun sistem parametreleri vb.) oluşmasına neden olmaktadır. Laboratuvar veya diğer bir ifadeyle deney hayvanlarının kullanımı dünyada ve ülkemizde gün geçtikçe artmaktadır. Biyolojik, medikal, veteriner hekimliği gibi birçok sağlık alanında deneylerde fare, sıçan, tavşan vb deney hayvanı kullanan araştırmacılar, bu enfeksiyöz ajanların çoğunun araştırma üzerinde sahip olabileceği derin etkilerin farkında olmalıdır. Bu derlemede deney/laboratuvar hayvanlarında görülen ve temel olarak sindirim sistemine yerleşen bazı önemli enterik viral enfeksiyonlar hakkında bilgi verilecektir.

Anahtar Kelimeler: Enfeksiyon, fare, laboratuvar hayvanı, rat, tavşan, viral hastalık.

Some Important Viral Infections in the Digestive System of Laboratory Animals

Abstract: Laboratory animals (mice, rats and rabbits) can harbor a variety of viral, bacterial, parasitic and fungal agents in their organisms. Often, these agents cause no obvious signs of disease in the organism or are subclinical. However, this may alter the animals' physiology and render the host unsuitable for experimental use. Although the number and prevalence of these pathogens have decreased significantly in experimental animal centers today, many of them still occur in laboratory animals and cause undesirable variables (physiology, biochemistry, immune system parameters, etc.) in research. The use of laboratory or, in other words, experimental animals is increasing day by day in the world and in our country. Researchers using experimental animals such as mice, rats, rabbits, etc. in many health fields such as biological, medical, veterinary, etc. should be aware of the profound effects that many of these infectious agents can have on research. In this review, information will be given about some important enteric viral diseases that mainly settle in the digestive system, which are seen in experimental/laboratory animals.

Keywords: Infection, laboratory animal, mouse, rabbit, rat, viral disease.

✉ Mehmet Özkan TİMURKAN

Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.

e-posta: timurkan@gmail.com

GİRİŞ

S indirim sistemini hedef alan enterik viruslar yalnızca konakçıları içinde çoğalır ve bu enfeksiyonları oluşturan virusların tamamına yakını fekal-oral bulaşma yolunu izler (Cliver, 1997; Müftüoğlu ve Albayrak, 2019). Enterik virusların en önemli özelliği, canlıdan canlıya bulaşma kolaylığı ve hastalığa neden olmak için gereken bulaşıcı dozun (<20 parçacık) çok az miktarda olmasıdır (Bidawid ve ark., 2000). Enterik viruslar ayrıca bakteriyel endosporlar gibi benzer çevresel streslere karşı dirençleri ile çok karardır (Meng ve Gerba, 1996).

Enterik viruslarla ilişkili gıda kaynaklı hastalıklar akut olgular şeklindedir ancak genelde yaşamı tehdit edici değildir (Kurdziel ve ark., 2001). Enterik virusların kaynaklarının izlenmesi rutin tespit tekniklerinin eksikliği nedeniyle zor olmaktadır. Doğrudan yani direkt temasla karşılaştırıldığında, gıda kaynaklı enterit ve ishal olguları nispeten önemsiz bir virus kaynağını temsil eder (Koopmans ve Duizer, 2004).

Akut gastroenterite yol açan enterik enfeksiyonlar, solunum yolu enfeksiyonları ile birlikte dünya genelinde tüm yaş gruplarını etkileyen insan ve hayvanlarda en sık görülen hastalıklar arasında yer almaktadır. Dünya çapında her yıl yaklaşık 5 milyar ishal vakasının meydana geldiği ve ciddi şekilde etkilenen hastaların %15-30'unun buna yenik düştüğü tahmin edilmektedir. Bu özellikle gelişmekte olan ülkelerin düşük gelirli ortamlarında daha yüksektir. Enterik patojenlerin neden olduğu klinik tablo değişkenlik gösterir ancak genellikle farklı uzunluk ve şiddette ishal, kusma ve ateşi içerir. Birçok mikrobiyal patojen, enfeksiyöz gastroenteritlerin ana nedenleridir ve bunların arasında halk sağlığındaki ilerlemeler sonucunda bakteriyel ve paraziter enfeksiyonların oluşumu azalmıştır. Bununla birlikte, viral gastroenterit olguları her geçen gün artmaktadır. 1970' den beri tanınan enterik viral patojenler, esas olarak *Reoviridae* (rotavirus), *Caliciviridae* (calicivirus), *Astroviridae* (astrovirus) ve *Adenoviridae* (adenovirus), *Parvoviridae* (parvovirus) ve *Coronaviridae* (coronavirus) olmak üzere genelde bu altı aileye ait virusları içerir ve bu etkenlerin her yıl milyarlarca enterik viral enfeksiyon vakasına neden

olduğu bilinmektedir (Kale ve ark., 2017). Son on yılda, insan ve veteriner hekimliği açısından önemi bilinmeyen virusları araştırmak için yeni bir araştırma aracı olarak yeni nesil dizilemenin mevcudiyeti, varsayılan yeni patojenlerin saptanmasına ve çok sayıda enfeksiyonun etiyolojik etkenlerinin belgelenmesine yardımcı olmuştur.

Bu derlemede en çok karşımıza çıkan laboratuvar hayvanlarından fare ve ratlar ile tavşanların önemli enterik viral enfeksiyon etkenleri, enfeksiyonun etiyolojisi, epidemiyolojisi, klinik bulgu ve patolojisi, tanı, korunma ve kontrolden bahsedilecektir.

1. Fare ve Ratların Önemli Enterik Viral Hastalıkları

Bu kısımda fare ve ratların önemli enterik ajanlarından Mouse parvovirus tip 1, Mouse rotavirus ve Reovirus tip 3 enfeksiyonlarından bahsedilecektir.

1.1. Mouse Parvovirus Tip 1 (MPV-1) Enfeksiyonu

Eskiden orphan parvovirus olarak bilinen fare parvovirus tip 1, laboratuvar farelerinin yakın zamanda tanınan ve çok önemli bir patojenidir. Birçok koloninin henüz taranmamış olmasına rağmen, kemirgen tesisleri içinde ve arasında enfeksiyon prevalansı yüksek görünmektedir. Bir serotipin üç izolatu (MPV-1a, MPV-1b ve MPV-1c) bildirilmiştir (Jacoby ve ark., 1996). MPV-1, *Parvoviridae* ailesinden bir ssDNA (single strand DNA) virusudur. Diğer parvoviruslar gibi, MPV-1'inde hayatta kalmak için aktif olarak bölünen veya farklılaşan hücrelere girmesi ve replike olması gerekmektedir. Virus üriner, fekal ve bazen de solunum yollarıyla vücuttan atılır. Bu nedenle, kapsamlı bulaşma çalışmaları henüz yapılmamış olsa da, bulaşma büyük olasılıkla öncelikle direktir (Smith ve ark., 1993). Bulaşma, seçilmiş enfekte T hücre hatlarına deneysel maruziyetin ardından da meydana gelebilir (McKisic ve ark., 1993). Farelerin doğal enfeksiyonları, neonatal ve bağışıklığı baskılanmış fareler için bile genellikle asemptomatik ve apatojeniktir. Bağışıklığı yeterli farelerde viral replikasyon pankreas, ince bağırsak, lenfoid organlar ve karaciğerde meydana gelir ve birkaç hafta sürebilir

(Jacoby ve ark., 1995). Viral replikasyon, bağışıklığı yetersiz farelerde daha yaygındır. MPV-1, iki yüksek düzeyde korunmuş yapısal olmayan protein nedeniyle, bir başka kemirgen parvovirusu olan fare minute virusu ile bazı antijenik çapraz reaktiviteye sahiptir (Ball-Goodrich ve ark., 1994). MPV-1, hücre proliferasyonu ile bağlantılı süreçleri etkiler. Bildirilen etkiler arasında T lenfositlerin doğrudan modülasyonu, işlev bozukluğu, tümör ve cilt allogreftlerinin reddedilme modellerinde değişiklik yer alır (McKisic ve ark., 1993). Bu önemli virus üzerinde daha fazla çalışma yapıldıkça ek etkilerin raporlanacağı tahmin edilmektedir. Son zamanlarda, rat parvovirus-1 -(RPV-1) olarak adlandırılan yeni bir sıçan parvovirusu tanımlanmıştır. Bugüne kadar bu yeni virus hakkında çok az şey biliniyordu. Ancak RPV-1, lenfoid tümörlerin gelişimini baskılayabilir olduğu gösterilmiştir (Jacoby ve Ball-Goodrich, 1995).

1.2. Fare Rotavirus Enfeksiyonu

Eskiden yavru farelerin epizootik ishali olarak bilinen fare rotavirusunun neden olduğu hastalık, genellikle ishali genç laboratuvar farelerinde teşhis edilir. Rotaviruslar, *Reoviridae* ailesinin dsRNA (double strand RNA) genomuna sahip viruslardır. Fare rotavirusu, insanlar da dahil olmak üzere çeşitli omurgalı konakçıları enfekte ettiği bilinen A grubu rotaviruslarının bir üyesidir. Fare rotavirusunun birden fazla suşu tanımlanmıştır (Burns ve ark., 1995). Oldukça bulaşıcı olan bu enfeksiyon kontamine ortam, altlık ve enfekte farelerle temas yoluyla kolaylıkla yayılabilmektedir. Transplental bulaşmaya dair bir kanıt yoktur. Fareler, muhtemelen bağırsak enterositlerinin geçici özelliklerinden dolayı doğumdan yaklaşık 2 haftalık olana kadar süreçte oldukça hassastır. Virus, enfeksiyondan yaklaşık 10 gün sonra bile dışkıyla atılır. Enfeksiyonun kalıcılık etkisinin ve düşük seviyeli fekal virus bulaşmasına neden olan bir taşıyıcılığın var olup olmadığı durumu belirsizliğini korumaktadır.

Klinik belirtiler genellikle yalnızca yaşamın ilk 2 haftasında enfekte olan farelerde görülür ve sulu, hardal rengi dışkı, letarji ve şişkin karın en belirgin bulgulardandır. Enfeksiyon ve patolojik değişiklikler proksimalden distal barsaklara doğru ilerler. Apikal

villöz enterositler birincil olarak etkilenirken kript hücreleri büyük ölçüde korunur (Little ve ark., 1982). Etkilenen enterositler vakuolize olabilir ve piknotik çekirdekler içerebilir. Malabsorpsiyon ve ozmotik diyare ile fırsatçı bakteri *E. coli* (*Escherichia coli*)'nin aşırı çoğalması klinikopatolojik paterne katkıda bulunabilir. Atimik (nu/nu) fareler, rotavirus hastalığına normal farelerden daha duyarlı değildir (Eiden ve ark., 1986). Buna karşılık, ciddi kombine immun yetmezliği olan fareler (scid/scid fareler) daha şiddetli şekilde etkilenir. Rotavirus, sialile edilmiş gliko-konjugatların bir alt kümesi, yani Olinked sialik asit parçaları içeren glikoproteinler yoluyla fare bağırsak hücrelerine bağlanabilir. Bu sonuç, bağırsak münislerinin rotavirus enfeksiyonunu inhibe ettiği ve enfeksiyona karşı bir engel oluşturabileceği gözlemiyle tutarlıdır (Chen ve ark., 1993).

Farelerde rotavirus enfeksiyonuna karşı bağışıklık, antikorlar, antijen sunan hücreler ve T lenfositler (Bruce ve ark., 1994) dahil olmak üzere çeşitli efektör bileşenlerin aktiviteleri yoluyla gerçekleşir. Koruma, spesifik viral proteinlerin spesifik immunojenik özelliklerinden ziyade virusun bağırsak replikasyon özellikleri ile ilgili olabilir (McNeal ve ark., 1994). Rotavirus, konak fizyolojisini birçok yönden değiştirir ve bu nedenle araştırmaları ve deneylerin sonuçlarını etkileyebilir. Enfekte fareler, ortak patojenlerin patolojik etkilerine daha duyarlıdır ve bağırsak fizyolojisinde değişikliklere sahiptir (Collins ve ark., 1988; Gong ve Bao, 2018). Ek olarak, rotavirus enfeksiyonu diyet ve beslenme çalışmalarının sonuçlarını değiştirebilir (Nakawesi ve ark., 2021). Rotavirus ile enfekte olmuş fare, yılda yaklaşık 800.000 çocuğun ölümünden sorumlu olan insan rotavirus ishali modeli olarak çalışmalarda kullanılmaktadır (Kim ve ark., 2021). Laboratuvar farelerinin rotavirus ile doğal enfeksiyonu, bu tür araştırmaları bloke edebilir ve gastrointestinal sistemle ilgili diğer çalışmaları etkileyebilir.

1.3. Reovirus Tip 3 Enfeksiyonu

Memeli reovirusları serotip 1, 2 ve 3 olarak gruplandırılır. Reovirus tip 3, laboratuvar kemirgenleri arasında en patojenik reovirustur (Lu ve ark., 2021). Reovirus tip 3'ün birincil önemi,

nakledilebilir tümörlerin ve hücre hatlarının kontaminantı olmasıdır (Seyed-Khorrami ve ark., 2021). Reovirus tip 3, *Reoviridae* ailesinden bir dsRNA virusudur. Bulaşma öncelikle doğrudan temas yoluyla olduğu düşünülmektedir. Ancak Barthold ve ark., (Barthold ve ark., 1993) virusun kafeste bireylerin birbirine veya enfekte yavruların annelerine bulaşmadığını göstermiştir. Bu da düşük bulaşıcılığa işaret etmektedir. Reovirus-3 ile doğal enfeksiyon neredeyse her zaman asemptomatiktir. Cook, (Cook, 1963) reovirus tip 3 ile enfekte olmuş farelerin ilk yavrularında şu klinik belirtileri bildirmiştir: bodurluk, ishal, yağlı tüyler, abdominal alopesi ve sarılık. Patolojik değişiklikler arasında genişlemiş, siyah safra kesesi ile hepatik nekroz ve sarı böbrekler ile kendini göstermiştir. Deneysel olarak aşılınmış fareler daha geniş bir organ tutulumu kapsamına sahiptir (Hansen ve Franklin, 2019; Forrest ve Dermody, 2003).

Reovirus tip 3 enfeksiyonuna karşı bağışıklık esas olarak humoraldir. Ama aynı zamanda T lenfositleri de içerir. Koruyucu antikolar, en azından kısmen virionun hücrede hapsedilmesini ve hücre içi proteolitik kaplamanın açılmasını engelleyerek etki edebilir (Wang ve ark., 2021). Atimik (nu/nu) fareler hastalığa bağışıklığı yeterli farelere göre daha duyarlı değildir. Reovirus tip 3 ile doğal enfeksiyonun bildirilen etkileri, nakledilebilir tümörlerin parçalanması ile sınırlıdır. Deneysel olarak, reovirus tip 3'ün ayrıca *Staphylococcus aureus*'un pulmoner klirensini azalttığı gösterilmiştir. Bu enfeksiyonda pulmoner karsinogenezi baskılayarak (Ditchfield, 1968; Theiss ve ark., 1978), hücre DNA sentezini inhibe eder ve apoptozu indükler (Hoffman ve ark., 1996). Tip 3 enfeksiyonunda ayrıca pulmoner nötrofil akışına, artan kemokin mRNA ekspresyonu seviyelerine ve akut miyokardite neden olur. Hücresel olarak; murin NK hücre sitotoksitesini ve TNF-a seviyelerini indükler, çeşitli murin tümörlerinin reddedilmesine neden olmak için kemoterapötik ajanlarla sinerji oluşturma ve tümöre özgü bağışıklığı artırır (Philips ve ark., 2020). Fareler ve daha az bir ölçüde, reovirus tip 3 ile enfekte olmuş sıçanlar yaygın olarak insan akut ve kronik hepatit, kronik biliyer obstrüksiyon, ekstrahepatik biliyer atrezi, pankreatit, lenfoma ve pnömoni modelleri olarak

kullanılmaktadır (Müller ve ark., 2020). Laboratuvar kemirgenlerinin doğal enfeksiyonu, bağırsak çalışmalarını ve çoklu bağışıklık tepkisi fonksiyonlarını değiştirebilir.

2. Tavşanların Önemli Enterik Viral Hastalıkları

Bu kısımda tavşanların önemli enterik ajanlarından; adenovirus enfeksiyonları, tavşan enterik coronavirus, tavşan oral papillomavirus ve rotavirus enfeksiyonlarından bahsedilecektir.

2. 1. Adenovirus Enfeksiyonu

Adenoviruslar, birçok hayvan türünden elde edilen dsDNA genoma sahip viruslardır. Bununla birlikte, adenovirus enfeksiyonları tavşanlarda yaygın değildir ve yalnızca Avrupa'da bildirilmiştir. Bodon ve ark. (1980), ishali 6-8 haftalık tavşanların dalak, böbrek, akciğer ve bağırsaklarından bir adenovirus izole ettiğini bildirmiştir. Adenoviruslar tavşan eritrositlerini aglutine eder bu özellikleriyle teşhiste kullanılırlar. Tavşanlarda adenovirus enfeksiyonunun mekanizmaları ve sonuçları hakkında çok az bilgi mevcuttur. Bu nedenle, tavşan dokularının adenovirus enfeksiyonu hakkında bilinenlerin çoğu, tavşan modelleri ve diğer türlerden adenoviruslar ile yapılan çalışmalardan gelmektedir. Reddick ve Lefkowitz (1969) tavşanların insan adenovirus tip 5 ile deneysel enfeksiyonunu takiben lenfoid dokuların kalıcı viral enfeksiyonunu gözlemlemişlerdir. Lippe ve ark. (1991), adenovirus tip 2'nin E3/19K protein bileşeninin, MHC molekülü fosforilasyonunun inhibisyonu ve hücre yüzeyine taşınması ile yeni sentezlenen insan hücre hattı MHC sınıf I moleküllerine bağlandığını göstermiştir.

Rekombinant adenoviruslar, tavşan hepatositlerini, otolog tavşan vasküler interpozisyon greftlerini ve kültürlenmiş tavşan kornea epitel hücrelerini başarıyla enfekte etmiştir (Baker, 1998; Gordon ve ark., 1992). Diğerleri, insan adenovirus tip 5 enfeksiyonlarına karşı yeni antiviral ilaçların etkinliğini test etmek için bir in vivo tavşan model sistemi kullanmıştır (Kinchington ve ark., 2005). Bu çalışmalar, tavşan adenovirus model sistemlerinin faydasını göstermektedir.

2.2. Tavşan Enterik Coronavirus

Tavşanlarda iki farklı coronavirus enfeksiyonu formu bildirilmiştir. Bunlardan biri bu kısımda anlatılan tavşan enterik coronavirusu ve diğeri ise plevral efüzyon hastalığı/kardiyomiyopati coronavirusudur. Bu virusların in vitro olarak kültüre edilememesi, bunlarla ilgili deneysel çalışmayı sınırlandırmıştır.

Bir ssRNA virusu olan tavşan enterik coronavirusu, Kanada ve Avrupa'da ishali genç tavşanların dışkıında tespit edilmiştir (Lau ve ark., 2012). Serolojik araştırmalar, enfekte tavşanların çeşitliliği hakkındaki bilgileri Amerika Birleşik Devletleri'ne kadar genişletmiştir (Tian ve ark., 2021). Bununla birlikte, Almanya'da sadece bir doğal hastalık salgını bildirilmiştir (Eaton, 1984). Bu salgında, 3 ila 8 haftalık tavşanlardaki klinik belirtiler arasında uyuşukluk, ishal, karında şişkinlik ve yüksek mortalite bildirilmiştir. Sekum sulu sıvı ile şişmiş ve bağırsak boyunca yaygın inflamasyon ve mukozal ödem tespit edilmiştir. Deneysel enfeksiyonlarda, klinik belirtiler mortalite olmaksızın değişken fekal su içeriği ile sınırlıdır (Descoteaux ve Lussier, 1990). Bir başka çalışmada, ince bağırsaklar tıkanmış ve geçici villus ucu ve M hücre nekrozu, atrofi ve kript hiperplazisi tespit edilmiştir. Yine sekum içeriği sulu olarak tespit edilmiştir (Osterhaus ve ark., 1982). Virus tavşan eritrositlerini hemaglutine eder, ancak çeşitli hücre dizileri için sitopatik olduğu gösterilmemiştir (La Pierre ve ark., 1980).

Tavşan enterik coronavirus ile diğer memeli grup 1 adenovirusları arasında yüksek düzeyde serolojik çapraz reaksiyon vardır (Small ve ark., 1980). Bu nedenle, laboratuvar tavşanlarının doğal enfeksiyonu, yalnızca bağırsak yolunu içeren araştırmalara müdahale etmekle kalmayacak, aynı zamanda, antikor üreten tavşanlardan üretilen poliklonal anti-mammalian coronavirus serumu ile araştırmaları karıştıracaktır.

2.3. Tavşan Oral Papillomavirus

Tavşan oral papilloma virusu, *Papovaviridae* ailesinden bir dsDNA virusudur. Laboratuvar tavşan kolonilerinde enfeksiyon prevalansı düşüktür.

Bulaşma doğrudan temas yoluyla olur. Ağız mukozasının hasar görmesi lezyonların gelişimini kolaylaştırabilir (Wilgenburg ve ark., 2005). Lezyonlar genellikle dilin ventral yüzeyinde bulunur ancak aynı zamanda bukkal kavitenin mukozal yüzeyinde de bulunabilir (Christensen ve ark., 2000); papillomlar kaybolmadan önce sonunda ülserleşebilen küçük beyazımsı büyümelerden oluşurlar. Histolojik olarak lezyonlar papillom olarak görülür (Peh ve ark., 2002). Laboratuvar tavşanlarının tavşan oral papilloma virusu ile doğal enfeksiyonu, beslenmeyi ve yem alımının ve/veya kilo alımının ölçüldüğü çalışmaları etkileyebilir.

2.4. Rotavirus Enfeksiyonu

Rotaviruslar, *Reoviridae* ailesinin dsRNA genomu sahip viruslarıdır. Rotaviruslar gruplara ve alt gruplara ayrılır (Timurkan ve Alkan, 2020). Tavşanları enfekte eden suşlar, A grubu serotip 3, insanları ve diğer hayvanları da enfekte eder. Enfeksiyon hem vahşi hem de laboratuvar tavşanlarında yaygındır. Virus son derece bulaşıcıdır ve bulaşma fekal-oral yolla olmaktadır. Klinik belirtiler konakçı yaşına, maruziyet geçmişine ve diğer sinerjik organizmaların varlığına bağlı olarak değişir (Alkan ve ark., 2015). Endemik olarak enfekte olmuş kolonilerde, salgınlar, muhtemelen pasif olarak aktarılan maternal antikorların azalması nedeniyle, yakın zamanda süttten kesilmiş tavşanlarda yaygındır. Hastalık, saf kolonilerde ve erken süttten kesilmiş bireylerde çok şiddetlidir. Klinik belirtiler şiddetli diyare, anoreksi, dehidratasyon ve yüksek mortaliteyi içerir (Yılmaz ve ark., 2017). Patolojik değişiklikler; kolonda belirgin konjesyon, distansiyon ve peteşiyel kanamaları içerir; mukozal kanamalarla birlikte ince bağırsak şişmesi; ve sıvı dolu bir sekum dikkat çeker (Castrucci ve ark., 1985). Bununla birlikte, çoğu salgın raporunda, diğer patojenlerin varlığını göstermeye yönelik girişimlerin yapılmadığı akılda tutulmalıdır. Genellikle saf rotavirus enfeksiyonlarının hafif olduğu ve lezyonların sıvı dolu sekum, şişmiş mezenterik lenf düğümleri, en çok ileumda belirgin olan ince bağırsak villus atrofi, artmış kript derinliği ve lamina propria lenfositik infiltratlarla sınırlı olduğu

düşünülmektedir. Kalın bağırsağın tutulumu genellikle sınırlıdır (Leichus ve ark., 1994). Bu bağlamda, Thouless ve ark. (1996), rotavirus ve *E. coli* arasında sinerjistik bir etki bildirmiştir, bu sayede süttten kesilen tavşanlar, her iki patojenden tek başına kaynaklanandan daha şiddetli diyare hastalığı geliştirmiştir. Enfeksiyon kendi kendini sınırlar ve bağışıklık uzun sürelidir (Conner ve ark., 1991). Bu nedenle, laboratuvar tavşanlarının rotavirus ile doğal enfeksiyonunun, bağırsak fizyolojisini içeren araştırmalar üzerinde en azından geçici olumsuz etkileri olacaktır.

SONUÇ

Pahalı olmasına rağmen, deney hayvanları merkezlerinde sağlık izleme programlarının olması önemlidir ve uzun vadede tasarruflar sağlar, çünkü araştırmacılar daha az hayvan kullanabilir. Bu tür sağlık izleme programlarının olması ayrıca laboratuvar hayvanlarının bir veteriner hekim kontrolünde olmasını, bir koloninin sağlık durumunu sürekli kontrol edilmesine, araştırmacıları hayvanlarının patojen durumu hakkında bilgilendirmesine, bilinmeyen kaynaklardan alınan hayvanları tarayarak tesise patojenlerin girişini engellemesine ve beklenmedik bulaşıcı ajanların varlığı ile derhal ilgilenmesine olanak tanır. Tespit edilmeyen enfeksiyonlar, laboratuvar hayvanlarını araştırma için elverişsiz ve deneysel verileri güvenilmez hale getirir. Enfeksiyöz ajanların bir tesise girmesini önlemek veya bunları erken tespit edip ortadan kaldırmak, aylarca süren araştırma verilerini atmaktan daha uygun maliyetlidir. Dolayısıyla bu tür enfeksiyonlar hep var olacaktır ancak hızlı tanı testleri, doğru güvenlik önlemleri ve kontrol-korunma stratejileri geliştirilerek bu tür hastalıklardan korunulabilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Barbour AH., Rampling A., Hormaeche CE., 2001. Variation in the infectivity of *Listeria*

monocytogenes isolates following intragastric inoculation of mice. *Infect Immun*, 69, 4657-4660.

2. Alkan F., Timurkan MÖ., Karayel İ., 2015. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde İshalli Buzağılarda Grup A Rotavirus Tespiti ve Moleküler Karakterizasyonu. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 21, 127-130.
3. Baker DG., 1998. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. *Clin Microbiol Rev*, 11, 231-266.
4. Ball-Goodrich LJ., Johnson E., 1994. Molecular characterization of a newly recognized mouse parvovirus. *J Virol*, 68, 6476-6486.
5. Barthold SW., Smith AL., Bhatt PN., 1993. Infectivity, disease patterns, and serologic profiles of reovirus serotypes 1, 2, and 3 in infant and weanling mice. *Lab Anim Sci*, 43, 425-430.
6. Bidawid S., Farber JM., Sattar SA., 2000. Contamination of foods by food handlers: experiments on hepatitis A virus transfer to food and its interruption. *Applied and environment microbiol*, 66, 2759-2763.
7. Bodon L., Prohaszka L., 1980. Isolation of adenovirus from rabbits with diarrhea. *Acta Vet Acad Sci Hung*, 28, 247-255.
8. Bruce MG., Campbell I., Xiong Y., Redmond M., Snodgrass DR., 1994. Recognition of rotavirus antigens by mouse L3T4-positive T helper cells. *J Gen Virol*, 75, 1859-1866.
9. Burns JW., Krishnaney AA., Vo PT., Rouse RV., Anderson LJ., Greenberg HB., 1995. Analyses of homologous rotavirus infection in the mouse model. *Virology*, 207, 143-153.
10. Castrucci GM., Ferrari F., Frigeri V., Cilli L., Perucca., Donelli G., 1985. Isolation and characterization of cytopathic strains of rotavirus from rabbits. *Arch Virol*, 83, 99-104.
11. Chen CC., Baylor M., Bass DM., 1993. Murine intestinal mucins inhibit rotavirus infection. *Gastroenterology*, 105, 84-92.
12. Christensen ND., Cladel NM., Reed CA., Han R., 2000. Rabbit oral papillomavirus complete genome sequence and immunity following

- genital infection. *Virology*, 269, 451-461.
13. Cliver DO., 1997. Virus transmission via food. *World health statistics quarterly. Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales*, 50, 90-101.
 14. Collins J., Starkey WG., Walls TS., Clarke GJ., Worton KK., Spencer AJ., Haddon SJ., Osborne MP., Candy DJA., Stephen J., 1988. Intestinal enzyme profiles in normal and rotavirus-infected mice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 7, 264-272.
 15. Conner ME., Gilger MA., Estes MK., Graham DY., 1991. Serologic and mucosal immune response to rotavirus infection in the rabbit model. *J Virol*, 65, 2562-2571.
 16. Cook I., 1963. Reovirus type 3 infection in laboratory mice. *Aust J Exp Biol Med Sci*, 41, 651-660.
 17. Descoteaux JP., Lussier G., 1990. Experimental infection of young rabbits with a rabbit enteric coronavirus. *Can J Vet Res*, 54, 473-476.
 18. Ditchfield WJ., 1968. Viral diseases of laboratory animals. *Can Med Assoc Jour*, 98, 903.
 19. Eaton P., 1984. Preliminary observations on enteritis associated with a coronavirus-like agent in rabbits. *Lab Anim*, 18, 71-74.
 20. Eiden J., Lederman HM., Vonderfecht S., Yolken R., 1986. T-celldeficient mice display normal recovery from experimental rotavirus infection. *J Virol*, 57, 706-708.
 21. Forrest JC., Dermody TS., 2003. Reovirus receptors and pathogenesis. *J of Virology*, 77, 9109-9115.
 22. Gong SR., Bao LL., 2018. The battle against SARS and MERS coronaviruses: reservoirs and animal models. *Animal Models and Exp Med* 1, 125-133.
 23. Gordon YJ., Romanowski E., Araullo-Cruz T., 1992. An ocular model of adenovirus type 5 infection in the NZ rabbit. *Investigative Ophthalmol Visual Sci*, 33, 574-580.
 24. Hansen AK., Franklin C., 2019. Microbiota, laboratory animals, and research. *Laboratory Animals*, 53, 229-231.
 25. Hoffman LM., Hogan KT., Cashdollar LW., 1996. The reovirus nonstructural protein sigma 1NS is recognized by murine cytotoxic T lymphocytes. *J Virol*, 70, 8160-8164.
 26. Jacoby RO., Ball-Goodrich LJ., 1995. Parvovirus infections of mice and rats. *Semin Virol*, 6, 329-333
 27. Jacoby RO., Ball-Goodrich LJ., Besselsen DG., McKisic MD., Riley LK., Smith AL., 1996. Rodent parvovirus infections. *Laboratory Animal Science*, 46, 370-380.
 28. Jacoby RO., Johnson EA., Ball-Goodrich LJ., Smith AL., McKisic MD., 1995. Characterization of mouse parvovirus infection by in situ hybridization. *J Virol*, 69, 3915-3919.
 29. Kale M., Yıldırım Y., Avcı O., Şahinduran Ş., Hasırcıoğlu S., Saltık HS., Sevgisunar NS., 2017. Burdur Yöresindeki Gastroenteritisli Köpeklerde Canine Parvovirus Enfeksiyonunun Virolojik Araştırılması. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 12(3): 315-319.
 30. Kim AH., Hogarty MP., Harris VC., Baldrige MT., 2021. The Complex Interactions Between Rotavirus and the Gut Microbiota. *Frontiers in cellular infec microbiol*, 10, 820.
 31. Kinchington PR., Romanowski EG., Jerold Gordon Y., 2005. Prospects for adenovirus antivirals. *J Antimicrobial Chemotherap*, 55, 424-429.
 32. Koopmans M., Duizer E., 2004. Foodborne viruses: an emerging problem. *Int J Food Microbiol*, 90, 23-41.
 33. Kurdziel AS., Wilkinson N., Langton S., Cook N., 2001. Survival of poliovirus on soft fruit and salad vegetables. *J Food Protection*, 64, 706-709.
 34. La Pierre JG., Marsolais P., Descoteaux JP., 1980. Preliminary report on the observation of a coronavirus in the intestine of the laboratory rabbit. *Can J Microbiol*, 26, 1204-1208.
 35. Lau SK., Woo PC., Yip CC., Fan RY., Huang Y., Wang M., Yuen KY., 2012. Isolation and characterization of a novel Betacoronavirus subgroup A coronavirus, rabbit coronavirus HKU14, from domestic rabbits. *Journal of Virology*, 86, 5481-5496.
 36. Leichus LS., Goldhill JM., Long JD., Percy WH., Shaw RD., Donovan V., Burakoff R., 1994. Effects of rotavirus on epithelial transport in rabbit small intestine. *Dig Dis Sci*, 39, 2202-2208.

37. Lippe R., Luke E., Kuah YT., Lomas C., Jefferies WA., 1991. Adenovirus infection inhibits the phosphorylation of major histocompatibility complex class I proteins. *J Exp Med*, 174, 1159–1166.
38. Little LM., Shadduck JA., 1982. Pathogenesis of rotavirus infection in mice. *Infect Immun*, 38, 755–763
39. Lu T., Tao L., Yu H., Zhang H., Wu Y., Wu S., Zhou J., 2021. Development of a reverse transcription loop mediated isothermal amplification assay for the detection of Mouse reovirus type 3 in laboratory mice. *Scientific Reports*, 11(1), 1-9.
40. Malik YS., Matthijssens J., 2014. Enteric viral infection in human and animal. *Virus Disease*, 25, 145–146.
41. McKisic MD., Lancki DW., Otto G., Padrid P., Snook S., Cronin DC., Lohmar PD., Wong T., Fitch FW., 1993. Identification and propagation of a putative immunosuppressive orphan parvovirus in cloned T cells. *J Immunol*, 150, 419–428.
42. McNeal MM., Broome RL., Ward RL. 1994. Active immunity against rotavirus infection in mice is correlated with viral replication and titers of serum rotavirus IgA following vaccination. *Virology*, 204, 642–650.
43. Meng QS., Gerba CP., 1996. Comparative inactivation of enteric adenoviruses, poliovirus and coliphages by ultraviolet irradiation. *Water Research*, 30, 2665-2668.
44. Müftüoğlu B., Albayrak H., 2019. Fare, Sığan ve Tavşanların Viral Hastalıkları. *Turkish Veterinary Journal*, 1, 84-89.
45. Müller L., Berkeley R., Barr T., Ilett E., Errington-Mais F., 2020. Past, present and future of oncolytic reovirus. *Cancers*, 12, 3219.
46. Nakawesi J., Konjit GM., Dasoveanu DC., Johansson-Lindbom B., Lahl K., 2021. Rotavirus infection causes mesenteric lymph node hypertrophy independently of type I interferon or TNF- α in mice. *European Journal of Immunology*, 51, 1143-1152.
47. Osterhaus AD., Teppema JS., Van Steenis G., 1982. Coronavirus-like particles in laboratory rabbits with different syndromes in the Netherlands. *Lab Anim Sci*, 32, 663–665.
48. Peh WL., Middleton K., Christensen N., Nicholls P., Egawa K., Sotlar K., Doorbar J., 2002. Life cycle heterogeneity in animal models of human papillomavirus-associated disease. *Journal of Virology*, 76, 10401-10416.
49. Phillips MB., Dina Zita M., Howells MA., Weinkopff T., Boehme KW., 2020. Lymphatic Type 1 Interferon Responses Are Critical for Control of Systemic Reovirus Dissemination. *Journal of Virology*, 95, e02167-20.
50. Reddick RA., Lefkowitz SS., 1969. In vitro immune responses of rabbits with persistent adenovirus type 5 infection. *J Immunol*, 103, 687–694.
51. Seyed-Khorrami SM., Soleimanjahi H., Soudi S., Habibian A., 2021. MSCs loaded with oncolytic reovirus: migration and in vivo virus delivery potential for evaluating anti-cancer effect in tumor-bearing C57BL/6 mice. *Cancer Cell International*, 21, 1-19.
52. Small JD., Woods RD., 1987. Relatedness of rabbit coronavirus to other coronaviruses. *Adv Exp Med Biol*, 218, 521–527.
53. Smith AL., Jacoby RO., Johnson EA., Paturzo F., Bhatt PN., 1993. In vivo studies with an “orphan” parvovirus of mice. *Lab Anim Sci*, 43, 175–182.
54. Theiss JC., Stoner GD., Kniazeff AK., 1978. Effect of reovirus infection on pulmonary tumor response to urethane in strain A mice. *J Natl Cancer Inst*, 61, 131–134.
55. Thouless ME., DiGiacomo RF., Deeb BJ., 1996. The effect of combined rotavirus and *Escherichia coli* infections in rabbits. *Lab Anim Sci*, 46, 381–385.
56. Tian X., Mo C., Zhou L., Yang Y., Zhou Z., You A., Zhou R., 2021. Epitope mapping of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus nucleocapsid protein with a rabbit monoclonal antibody. *Virus Research*, 300, 198445.
57. Timurkan MÖ., Alkan F., 2020. Identification of rotavirus A strains in small ruminants: first detection of G8P [1] genotypes in sheep in Turkey. *Arch virol*, 165, 425-431.
58. Wang X., Yang Y., Wang N., Wu X., Xu J., Zhou Y.,

- He Z., 2021. Mesenchymal stem cell carriers enhance antitumor efficacy induced by oncolytic reovirus in acute myeloid leukemia. *International Immunopharmacology*, 94, 107437.
59. Wilgenburg BJ., Budgeon LR., Lang MC., Griffith JW., Christensen ND., 2005. Characterization of immune responses during regression of rabbit oral papillomavirus infections. *Comparative Medicine*, 55, 431-439.
60. Yilmaz V., Timurkan MO., Coskun N., Yildirim Y., 2017. Investigation of Rotavirus infection in sheep using serological and molecular techniques. *Indian Journal of Animal Research*, 51, 525-530.