



**TIBBİ DENEYSEL UYGULAMA VE  
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

Medical Experimental Application and  
Research Center

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ / ATATÜRK UNIVERSITY

**JOURNAL OF  
LABORATORY ANIMAL  
SCIENCE AND  
PRACTICES**

**LABORATUVAR  
HAYVANLARI BİLİMİ VE  
UYGULAMALARI DERGİSİ**

Eylül/September 2021

Cilt/Volume 01

Sayı/Issue 01

J Lab Anim Sci & Pract  
jlasp@atauni.edu.tr



**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

**JOURNAL OF LABORATORY ANIMAL SCIENCE AND PRACTICES**

**J Lab Anim Sci & Pract**

**LABORATUVAR HAYVANLARI BİLİMİ VE UYGULAMALARI DERGİSİ**

**Lab Hayv Bil & Uyg Derg**

<http://bilimseldergiler.atauni.edu.tr/system/index.php/jlasp>

**EYLÜL/ SEPTEMBER**

**YIL / YEAR 2021**

**CİLT / ISSUE: 01**

**SAYI / NUMBER: 01**



**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

## EDITORIAL BORD

### EDITOR-in-CHIEF

Associate Professor Hakan AYDIN

Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Virology, Erzurum, Turkey

e-mail: [jlasp@atauni.edu.tr](mailto:jlasp@atauni.edu.tr)

Phone: +904423448763

### ENGLISH EDITOR

Assoc.Prof. Dr. Emrah Hicazi AKSU  
Kastamonu University, Faculty of Veterinary  
Medicine,  
Department of Reproduction and Artificial  
Insemination, Kastamonu, Turkey  
e-mail: [emrahaksu@kastamonu.edu.tr](mailto:emrahaksu@kastamonu.edu.tr)

### STATISTICS EDITOR

Dr. Ömer ELTAS  
Atatürk University, Faculty of Veterinary  
Medicine,  
Department of Biometrics, Erzurum, Turkey  
e-mail: [omer.eltas@atauni.edu.tr](mailto:omer.eltas@atauni.edu.tr)

### SECTION EDITOR

Assist. Prof. Dr. Nergis ULAŞ  
Atatürk University, Faculty of Veterinary  
Medicine, Department of Internal Medicine,  
Erzurum, Turkey  
e-mail: [nergisulas@atauni.edu.tr](mailto:nergisulas@atauni.edu.tr)

### SECTION EDITOR

Assist. Prof. Dr. Rukiye Sevinç ÖZAKAR  
Atatürk University, Faculty of Pharmacy,  
Department of Pharmaceutical Technology,  
Erzurum, Turkey  
e-mail: [rukiyeso@atauni.edu.tr](mailto:rukiyeso@atauni.edu.tr)

### SECTION EDITOR

Assoc. Prof. Dr. Mehmet Özkan TİMURKAN  
Atatürk University, Faculty of Veterinary  
Medicine, Department of Virology, Erzurum,  
Turkey  
e-mail: [motimurkan@atauni.edu.tr](mailto:motimurkan@atauni.edu.tr)

### SECTION EDITOR

Assist. Prof. Dr. Emrah ÖZAKAR  
Atatürk University, Faculty of Pharmacy,  
Department of Pharmaceutical Technology,  
Erzurum, Turkey  
e-mail: [emrahozakar@atauni.edu.tr](mailto:emrahozakar@atauni.edu.tr)

### EDITORIAL BOARD MEMBERS / SCIENTIFIC COMMITTEE

Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ, TÜRKİYE/TURKEY

Dr. Osman AKTAŞ, TÜRKİYE/TURKEY

Dr. Küşver MAMEDOVA, AZERBEYCAN/AZERBAIJAN

Dr. Volkan YILMAZ, TÜRKİYE/TURKEY

Ataturk University, Medical Experimental Application and Research Center, Erzurum, TURKEY

Contact: [jlasp@atauni.edu.tr](mailto:jlasp@atauni.edu.tr), 0 442 344 8762

**Lab. Hayv. Bil. & Uyg. Derg., 2021: 01(01)**

**J. Lab. Anim. Sci. & Pract. 2021: 01(01)**

### **HAKEM VE DANIŞMAN LİSTESİ / LIST OF REFEREES**

- Prof. Dr. Elif ÇADIRCI, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye.
- Prof. Dr. Yunusemre ÖZKANLAR, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.
- Doç. Dr. Akın KIRBAŞ, Yozgat Bozok Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye.
- Doç. Dr. Başak HANEDAN, Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye.
- Doç. Dr. ÇİĞDEM YÜCEL, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye.
- Doç. Dr. Turan AKKOYUN, Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye.
- Doç. Dr. Volkan YIMAZ, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye.
- Dr. Öğr. Üyesi Hasbi Sait SALTİK, Mehmet Akif Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye.
- Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Can GÜLER, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye.
- Dr. Öğr. Üyesi Nüvit COŞKUN, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye.

- Hakem sıralaması unvan ve isime göre alfabetik olarak verilmiştir.



**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 HAYVANLARI BİLİMİ VE UYGULAMALARI DERGİSİ**

**Lab Hayv Bil & Uyg Derg**

**JOURNAL OF LABORATORY ANIMAL SCIENCE AND PRACTICES**

**J Lab Anim Sci & Pract**

**İÇİNDEKİLER / CONTENTS**

<b>ARAŞTIRMA MAKALELERİ / RESEARCH ARTICLES</b>	<b>Sayfa Page</b>
<b>Samet Tekin, Yusuf Dağ, Merve Bolat, Emin Şengül.</b> Ratlarda Bisphenol A ile İndüklenen Nefrotoksisitede Kidney İnjury Molecule -1 Üzerine p-Kumarik Asitin Etkileri. Effects of p-Coumaric Acid on Kidney Injury Molecule-1 in Bisphenol A-induced Nephrotoxicity in Rats.	1-7
<b>DERLEMELER / REVIEWS</b>	
<b>Mehmet Özkan Timurkan, Gülizar Acar.</b> Laboratuvar Hayvanlarında Sindirim Sistemine Yerleşen Bazı Önemli Viral Enfeksiyonlar. Some Important Viral Infections in the Digestive System of Laboratory Animals.	8-16
<b>Emrah Özakar, Rukiye Sevinç Özakar.</b> Dilaltından İlaçların Taşınması ve Laboratuvar Hayvanlarındaki Uygulamaları. Sublingual Drug Delivery and Applications in Laboratory Animals.	17-25
<b>Gülizar Acar, Mehmet Özkan Timurkan, Hakan Aydın, Seval Bilge Dağalp.</b> Tavşanların önemli bir viral hastalığı: Tavşanların hemorajik hastalığı. An important viral disease of rabbits: Rabbit hemorrhagic disease.	26-34
<b>Ömer Aydın, Nergis Ulaş.</b> Tavşanlarda Uyuz Tedavisi İçin Güncel Tedavi Uygulamaları. Current Treatment Practices for the Treatment of Scabies in Rabbits.	35-41



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

## Ratlarda Bisphenol A ile İndüklenen Nefrotoksisitede Kidney Injury Molecule -1 Üzerine p-Kumarik Asitin Etkileri

Samet TEKİN<sup>1a</sup>, Yusuf DAĞ<sup>1b</sup>, Merve BOLAT<sup>1c</sup>, Emin ŞENGÜL<sup>1d</sup>✉

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ORCID: 0000-0003-4116-6720<sup>1a</sup>, 0000-0003-0784-5826<sup>1b</sup>, 0000-0001-5836-5529<sup>1c</sup>, 0000-0003-1566-1816<sup>1d</sup>

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
17.08.2021	31.08.2021	17.09.2021

**Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:**

**Tekin S, Dağ Y, Bolat M, Şengül E:** Ratlarda Bisphenol A ile İndüklenen Nefrotoksisitede Kidney Injury Molecule -1 Üzerine p-Kumarik Asitin Etkileri. Lab Hayv Bil & Uyg Derg, 1(1): 1-7, 2021.

**Öz:** Bisfenol A(BPA); polikarbonat plastiklerin, epoksi reçinelerin ve diğer birçok polimer malzemelerin sentezinde yaygın olarak kullanılan endüstriyel bir kimyasaldır. Seri üretimleri ve yaygın kullanım alanları nedeniyle çevrede bol miktarda bulunmaktadır. BPA, birçok doku ve organda hasara yol açmaktadır. Bu çalışmada BPA ile indüklenen nefrotoksisitede kidney injury molecule-1(KİM-1) seviyesi üzerine p-kumarik asit (PCA)'in etkileri araştırıldı. Çalışmada erkek erişkin 40 adet rat kullanıldı. Her grupta 8 ratın bulunduğu 5 deney grubu oluşturuldu. Kontrol grubuna 14 gün boyunca intragastrik(i.g.) 1ml serum fizyolojik verildi. BPA(100) grubuna 14 gün boyunca 100 mg/kg dozunda i.g. BPA verildi. PCA(50)+BPA(100) ve PCA(100)+BPA(100) gruplarına 14 gün boyunca 100mg/kg BPA ile birlikte sırasıyla 50 ve 100 mg/kg dozunda i.g. PCA verildi. PCA(100) grubuna ise 14 gün boyunca 100 mg/kg dozunda PCA verildi. Deneyin 15. günü, ratlar anestezi altına alındı ve sonrasında böbrek dokuları toplandı. Böbrek dokularında KİM-1 düzeyleri analiz edildi. Sonuçlar gruplar arasında değerlendirildi. BPA(100) grubunda KİM-1 düzeylerinin kontrole göre önemli düzeyde arttığı belirlendi. PCA'nın düşük dozunun KİM-1 düzeyindeki artışı anlamlı düzeyde önleyemedi. PCA(100)+BPA(100) ve PCA(100) gruplarında KİM-1 seviyelerinin kontrol grubuna benzediği belirlendi. Bu çalışmanın sonucunda, ratlarda BPA ile indüklenen nefrotoksisitede PCA'nın özellikle yüksek dozunun koruyucu etkili olduğu ve KİM-1 düzeylerindeki artışı önemli düzeyde önlediği belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Bisfenol A, KİM-1, Nefrotoksisite, p-kumarik asit, Rat.

## Effects of p-Coumaric Acid on Kidney Injury Molecule-1 in Bisphenol A-induced Nephrotoxicity in Rats

**Abstract:** Bisphenol A(BPA); It is an industrial chemical widely used in the synthesis of polycarbonate plastics, epoxy resins and many other polymer materials. It is abundant in the environment due to its mass production and widespread use. BPA causes damage to many tissues and organs. In this study, the effects of p-coumaric acid (PCA) on kidney injury molecule-1(KİM-1) level in BPA-induced nephrotoxicity were investigated. Forty male adult rats were used in the study. 5 experimental groups with 8 rats in each group were formed. The control group was given 1 ml of saline intragastric (i.g.) for 14 days. BPA(100) group was given 100 mg/kg i.g. PCA(50)+BPA(100) and PCA(100)+BPA(100) groups were given 100mg/kg BPA together with i.g. PCA at a dose of 50 and 100mg/kg, respectively, for 14 days. PCA(100) group was given PCA at a dose of 100 mg/kg for 14 days. On the 15th day of the experiment, the rats were anesthetized and then kidney tissues were collected. KİM-1 levels in kidney tissues were analyzed. Results were evaluated among groups. It was determined that, KİM-1 levels were significantly increased in the BPA(100) group compared to the control group. The low dose of PCA could not significantly prevent the increase in KİM-1 level. It was determined that KİM-1 levels in PCA(100)+BPA(100) and PCA(100) groups were similar to the control group. As a result of this study, it was determined that, especially high dose of PCA, had a protective effect in BPA-induced nephrotoxicity in rats and significantly prevented the increase in KİM-1 levels.

**Keywords:** Bisphenol A, KİM-1, Nephrotoxicity, p-Coumaric acid, Rat.

✉ Emin Şengül

Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye  
e-posta: emin.sengul@atauni.edu.tr

## GİRİŞ

**E**ndüstriyel bir kimyasal olan Bisfenol A (BPA), özellikle epoksi reçineleri ve polikarbonat plastikleri gibi çeşitli tüketim yollarıyla çevreye bulaşmaktadır (Kataria ve ark., 2015). Yapılan çalışmalarda; popülasyonun %90'ından fazlasının idrarında BPA tespit edilmiş (Trasande ve ark., 2013) ve ayrıca; mesleki olarak BPA'ya maruz kalanlarda ölçülen düzeyin, diğer çevresel maruziyeti olanlara göre 70 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Hines ve ark., 2017). Ratlarda BPA ile indüklenen hepatotoksistide BPA'nın mitokondriyal disfonksiyona sebep olduğu belirlenmiştir (Khan ve ark., 2016). BPA'nın böbrek hasarına sebep olduğu (Kobroob ve ark., 2018) ve insanlarda BPA ile kronik hastalar arasında bağlantı olduğu araştırmalarla rapor edilmiştir (Rezg ve ark., 2014). Bir başka araştırmada ise ratlarda BPA uygulamasının karaciğer ve böbrek toksisitesine sebep olduğu tespit edilmiştir (Wahby ve ark., 2017).

Çeşitli ajanlarla deneysel olarak oluşturulan nefrotoksisite modellerinde renal oksidatif stres, inflamasyon, apoptozis, DNA ve doku hasarının meydana geldiği birçok araştırma ile rapor edilmiştir. Nefrotoksisitede böbrek dokusunda görülen değişikliklerden birisi de Kidney Injury Molecule-1 (KİM-1) seviyelerindeki artıştır (Gelen ve ark., 2018; Gelen ve ark., 2021; Sengul ve ark., 2019; Sengul ve ark., 2021). Yapılan araştırmalarda BPA ile indüklenen nefrotoksisitede böbrek fonksiyonlarının değiştiği, oksidatif stresin arttığı, inflamasyon ve apoptozisin indüklendiği belirlenmiştir (Elobeid ve Zeinab, 2015; Shirani ve ark., 2019). Tip I hücre zarı glikoproteini olan KİM-1, hücrenin dış kısmında immünoglobulin ve müsin benzeri alanlar içerirken, hücrenin iç kısmında ise kısa bir alan içermektedir. Böbrekte, KİM-1'in mRNA ve protein seviyeleri, intrinsik tübül hücrelerdeki ekspresyon artışına bağlı olarak ciddi bir biçimde artmaktadır. KİM-1, apoptotik hücreleri tanıyan ve onları lizozomlara yönlendiren bir fosfatidilserin reseptörüdür (Ichimura ve ark., 2008) ve apoptotik hücre

sinyallerini tanır. KİM-1 proteini proksimal tübül hücrelerinin apikal membranında eksprese edilir (Bailly ve ark., 2002). KİM-1, böbrek proksimal epitel hücrelerini fagositlere dönüştüren ve miyeloid hücrelerde bulunmayan molekül olması bakımından önemlidir. Hayatta kalan tübül hücreler tarafından ölü hücrelerin temizlenmesinde rolü bulunan KİM-1, akut böbrek hasarında bağışıklık tepkisini modüle eder ve apoptotik hücrelerin fagositozisinde ve proinflamatuvar immun yanıtın azaltılmasında görev alır (Gelen ve ark., 2018; Sengul ve ark., 2019). Son yıllarda yapılan araştırmalarda BPA ve organ toksisitelerine sebep olan farklı bileşiklerin toksik etkilerinin önlenmesi veya tedavi edilmesi amacıyla, antioksidan ve antiinflamatuvar etkili bileşiklerin olası etkileri yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (Aslanturk ve Uzunhisarcikli, 2020; Haroun ve ark., 2019) Bu amaçla etkileri araştırılan bileşiklerden birisi de p-kumarik asittir (PCA) (Rafiee ve ark., 2020).

Antimikrobiyal ve antikanser aktiviteye sahip olduğu belirlenen PCA, en önemli fenolik asitlerden biridir. Kumarik asit, doğada üç farklı izomeri bulunan ve doğal olarak oluşabilen sinamik asidin bir hidroksi türevidir. En yaygın olarak bulunan formu PCA'dır. Nutrasötik ve fitokimyasal olarak sınıflandırılan PCA tahılların yanı sıra birçok meyve ve sebze bol miktarda bulunur (Boz, 2015). PCA'nın antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar ve antikanser etkileri birçok araştırma ile belirlenmiştir (Boz, 2015; Kiliç ve Yeşiloğlu, 2013).

Literatür bilgileri ışığında bu çalışmada ratlarda BPA ile indüklenen nefrotoksisitede renal KİM-1 seviyeleri üzerinde PCA'nın etkilerinin belirlenmesi ve literatüre katkı yapılması amaçlandı.

## MATERYAL ve METOT

### Kimyasallar

BPA (≥99%) (Cas No: 80-05-7) Sigma-Aldrich Co. (St Louis, MO, USA)'dan ve PCA (≥98%) ise (Cas No: 501-98-4) Acros Organics'den satın alındı. KİM-1 ticari ELISA kiti BT LAB (Bioassay Technology Laboratory)'dan alındı.

## Hayvanlar

Bu çalışmamızda, 200-250 g ağırlığında 40 adet Sprague Dawley erkek rat kullanıldı. Deney hayvanları, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (ATADEM)'nden temin edildi. Ratlar, çalışma zamanına kadar yaklaşık olarak 25°C'lik oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık-karanlık döngüsü ayarlanabilen ve havalandırması mevcut bir ortamda muhafaza edildi ve ad-libitum olarak beslendi. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar no: 2021/184).

## Deneyel Protokol

Tüm ratlar deney başlamadan önce tartıldı ve her bir grupta 8 ratın olduğu 5 farklı deney grubu oluşturuldu. Deney grupları aşağıda verilen şekilde oluşturuldu.

**Kontrol:** 14 gün boyunca 1ml serum fizyolojik intragastrik (i.g) olarak verildi. **BPA:** 14 gün boyunca 100mg/kg (Güleş ve ark., 2019) dozunda BPA i.g olarak verildi. **PCA50+BPA:** 14 gün boyunca PCA (50 mg/kg, i.g.) ve PCA uygulamasından bir saat sonra 100mg/kg dozunda BPA (100 mg/kg) verildi. **PCA100+BPA:** 14 gün boyunca PCA (100 mg/kg, i.g.) (Oyeleye ve ark., 2019) ve PCA uygulamasından bir saat sonra 100mg/kg dozunda BPA (100 mg/kg) verildi. **PCA100:** 14 gün boyunca PCA (100 mg/kg, i.g.) verildi.

Deneyel uygulamanın 15. günü ratlar Sevofluran anestezisi altında dekapite edildiler ve böbrek dokuları analiz gününe kadar -20°C'de muhafaza edildiler.

## Böbrek Dokularının Homojenize Edilmesi ve KİM-1 Analizi

Böbrek dokusunun her bölgesinden alınan küçük kesitler eppendorf tüplerine aktarıldı. Daha sonra üzerine pH'sı 7.4'e ayarlanmış 1,5 ml buffer solüsyonundan eklendi ve MagNA Lyser cihazına yerleştirildi. Dokular 5.000 rpm'de 80 sn homojenize edildi. Homojenizasyon işlemi tamamlanan

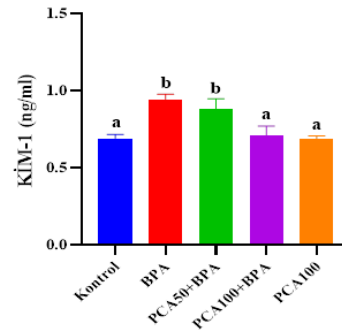
homojenatlar santrifüj cihazına aktarıldı ve 4000 rpm de 10 dk santrifüj edildi. Dokulardan elde edilen süpernatantlar ayrı bir tüpe aktarıldı. KİM-1 analizi ticari ELISA kiti ile üretici firmanın protokolüne göre yapıldı ve sonuçlar deney grupları arasında değerlendirildi.

## İstatistiksel Analiz

Gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek amaçlı olarak tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı ve sonrasında hangi gruplar arasında farklılık olduğunu belirlemek amacıyla Tukey testi uygulandı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler GraphPad Prism programı kullanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

Bu çalışmada, ratlarda BPA ile indüklenen nefrotoksisitede KİM-1 ekspresyonu üzerine PCA'nın olası etkileri araştırıldı. KİM-1 düzeyinin BPA grubunda kontrole göre önemli düzeyde arttığı belirlendi ( $p < 0.05$ ). PCA50+BPA grubunda KİM-1 düzeyinin BPA grubundan düşük olduğu ancak istatistiksel önem arz etmediği tespit edildi. PCA'nın yüksek dozunun KİM-1 düzeyindeki BPA kaynaklı anlamlı düzeyde ( $p < 0.05$ ) önlediği ve bu gruptaki KİM-1 düzeyinin kontrolden farklı olmadığı ( $p > 0.05$ ) görüldü. Ayrıca PCA'nın yüksek dozunun tek başına uygulanmasının KİM-1 düzeyinde kontrole göre bir değişikliğe sebep olmadığı belirlendi ( $p > 0.05$ ) (Şekil 1.)



**Şekil 1.** BPA ile indüklenen nefrotoksisitede KİM-1 seviyeleri üzerine PCA'nın etkileri (a-b:  $p < 0.01$ ; n=8).



**Figure 1.** Effects of PCA on KİM-1 levels in BPA-induced nephrotoxicity (a-b:  $p < 0.01$ ;  $n = 8$ ).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Endüstriyel bir kimyasal olan BPA; epoksi reçineleri, polikarbonat plastikleri ve birçok polimerik materyallerde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu kadar yoğun kullanım ve gıdalara olan temaslarından dolayı çok fazla dikkat çekmektedir. Bu temaslar sonucu vücutta birçok dokuda hasara yol açmaktadır. Karaciğer, beyin, böbrek ve testis gibi organlar hasarın meydana geldiği başlıca organlar arasındadır (Behmanesh ve ark., 2018; Ishtiaq ve ark., 2021; Valokola ve ark., 2019; Valokola ve ark., 2017). Bu çalışmada ratlarda BPA ile indüklenen nefrotoksisitede KİM-1 düzeyi üzerine PCA'nın farklı dozlarının olası etkileri araştırıldı.

Tip-1 transmembran glikoproteini olan KİM-1, 38.7 kDa ağırlığında, hücre dışında immunglobulin benzeri bir alana sahiptir (Ichimura ve ark., 1998). Transmembran proteini olmasından dolayı hücre içinde de bir kısa bölgesi bulunmaktadır (Medic ve ark., 2016). Bu bölge tirozin fosforlanması için oldukça önemlidir (KİM-1b) (Bailly ve ark., 2002). KİM-1, sağlıklı bir böbrekte çok düşük düzeylerde bulunmaktadır. Ancak böbreklerdeki, iskemi-reperfüzyon hasarlarında (Valokola ve ark., 2019) ve farmakolojik ajanlarla indüklenen böbrek hasarlarında (Amin ve ark., 2004; Prozialeck ve ark., 2007) ciddi düzeyde arttığı belirlenmiştir. KİM-1 esas olarak nefronun proksimal tübüllerinde bulunmaktadır (Ichimura ve ark., 2004). İdrarda KİM-1 seviyesi hastalıklarla ve yaşlanmaya bağlı olarak artmaktadır (Pennemans ve ark., 2013). KİM-1'in proksimal tübüllerde meydana gelen proliferasyon ve rejenerasyon ile ilgili bir parametre olduğu da bilinmektedir (Ichimura ve ark., 2012). KİM-1 bir fosfatidilserin reseptörü olarak hizmet eder ve bundan dolayı iskemi sonrası böbrekteki apoptotik hücrelerin fagositozuna aracılık eder (Bonventre, 2009).

Fayi ve ark. (2020) yaptıkları bir çalışmada ratlarda sisplatin ile indüklenen nefrotoksisitede

KİM-1 seviyesinin kontrole göre ciddi bir şekilde arttığını rapor etmişlerdir (Al ve ark., 2020). Yine Al-Kuraishy ve ark. (2019) ratlarda gentamisin ile indüklenen nefrotoksisitede KİM-1 seviyesinin ciddi düzeyde arttığını belirlemişlerdir (Al-Kuraishy ve ark., 2019). Ayrıca Sengul ve ark. (2021) ratlarda deneysel olarak akrilamid ile indüklenen nefrotoksisite modelinde KİM-1 seviyesinin anlamlı düzeyde arttığını tespit etmişlerdir (Sengul ve ark., 2021). Sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu ve ratlarda BPA uygulamasının renal KİM-1 seviyelerini anlamlı düzeyde artırdığı belirlendi.

Fenolik yapıda bir hidroksisünamik asit olan PCA, birçok bitki materyalinden elde edilmektedir (Rafiee ve ark., 2020). PCA'nın metal iyonlarına bağlanması, reaktif oksijen ve nitrojen radikallerini temizlemesi ve endojen antioksidan enzimleri yeniden düzenlemesi yönünden oldukça önemli bir bileşiktir (Sahindokuyucu ve ark., 2021). Sabitha ve ark. (2019)'nın yılında yapmış oldukları bir çalışmada ratlarda etanol ile uyarılan böbrek hasarında PCA'nın antiinflamatuvar etkili olduğu ve renal hasarı azalttığı belirlenmiştir (Sabitha ve ark., 2019). Yine Akdemir ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada wistar ratlarda sisplatin ile indüklenen akut karaciğer ve böbrek hasarında PCA'nın koruyucu etkilerini rapor etmişlerdir (Akdemir ve ark., 2017). Çalışmamızda BPA'nın renal hasar belirteci olan KİM-1 seviyesinde artışa sebep olduğu ve PCA'nın doza bağımlı olarak BPA kaynaklı hasarı önleyerek KİM-1 seviyesindeki artışı önlediği belirlendi.

Sonuç olarak bu çalışmada, ratlarda BPA ile indüklenen nefrotoksisitede BPA'nın renal hasara sebep olarak KİM-1 düzeylerini anlamlı düzeyde artırdığı ve PCA'nın ise KİM-1 düzeylerindeki artışı doza bağlı olarak önlediği tespit edildi.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. Akdemir FNE., Albayrak M., Çalik M., Bayir Y., Gülçin İ., 2017. The protective effects of p-

- coumaric acid on acute liver and kidney damages induced by cisplatin. *Biomedicines*, 5(2), 18.
2. Al FM., Otifi H., Alshyarba M., Dera AA., Rajagopalan P., 2020. Thymoquinone and curcumin combination protects cisplatin-induced kidney injury, nephrotoxicity by attenuating NFκB, KIM-1 and ameliorating Nrf2/HO-1 signalling. *J Drug Target*, 28(9), 913-922.
  3. Al-Kuraishy HM., Al-Gareeb Al., Rasheed HA., 2019. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin contribute into attenuation of acute gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Asian J Pharm Clin Res*, 12(3), 466-468.
  4. Amin RP., Vickers AE., Sistare F., Thompson KL., Roman RJ., Lawton M., Afshari CA., 2004. Identification of putative gene based markers of renal toxicity. *Environ Health Perspect*, 112, 465-79.
  5. Aslanturk A., Uzunhisarcikli M., 2020. Protective potential of curcumin or taurine on nephrotoxicity caused by bisphenol A. *ESPR*, 27(19), 23994-24003.
  6. Bailly V., Zhang Z., Meier W., Cate R., Sanicola M., Bonventre JV., 2002. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem*, 277(42), 39739-39748.
  7. Bailly V., Zhang Z., Meier W., Cate R., Sanicola M., Bonventre JV., 2002. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem*, 277, 39739-48.
  8. Behmanesh MA., Najafzadehvarzi H., Poormoosavi SM., 2018. Protective Effect of Aloe vera Extract against Bisphenol A Induced Testicular Toxicity in Wistar Rats. *Cell J*, 20(2), 278.
  9. Bonventre JV., 2009. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant*, 24, 3265-8.
  10. Boz H., 2015. p-Coumaric acid in cereals: presence, antioxidant and antimicrobial effects. *Int J Food Sci*, 50.11, 2323-2328.
  11. Elobeid MA., Zeinab KH., 2015. Bisphenol-A induced oxidative stress and apoptosis in kidney of male rats. *J Environ Biol*, 36.3, 685.
  12. Gelen V., Şengül E., Yıldırım S., Atila G., 2018. The protective effects of naringin against 5-fluorouracil-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Iran J Basic Med Sci*, 21, 404-410.
  13. Gelen V., Şengül E., Yıldırım S., Senturk E., Tekin S., Kükürt A., 2021. The protective effects of hesperidin and curcumin on 5-fluorouracil-induced nephrotoxicity in mice. *Environ Sci Pollut Res*, 1-10.
  14. Güleş Ö., Kum Ş., Yıldız M., Boyacıoğlu M., Ahmad E., Naseer Z., Eren Ü., 2019. Protective effect of coenzyme Q10 against bisphenol-A-induced toxicity in the rat testes. *Toxicol. Ind. Health*, 35(7), 466-481.
  15. Haroun MR., Zamzam IS., Metwally ES., EL-Shafey RS., 2019. Effect of vitamin c on bisphenol a induced hepato& nephrotoxicity in albino rats. *EJFSAT*, 16(Supplement), 57-85.
  16. Hines CJ., Jackson MV., Deddens JA., Clark JC., YeX., Christianson AL., Meadows JW., Calafat AM., 2017. Urinary Bisphenol A (BPA) Concentrations among Workers in Industries that Manufacture and Use BPA in the USA. *Ann Work Expo Health*, 61, 164-182.
  17. Ichimura T., Asseldonk EJ., Humphreys BD., Gunaratnam L., Duffield JS., Bonventre JV., 2008. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest*, 118(5), 1657-1668.
  18. Ichimura T., Bonventre JV., Bailly V., Wei H., Hession CA., Cate RL., Sanicola M., 1998. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem*, 273, 4135-42.
  19. Ichimura T., Brooks CR., Bonventre JV., 2012. KIM-1/Tim-1 and immune cells: shifting sands. *Kidney Int*, 81, 809-11.

20. Ichimura T., Hung CC., Yang SA., Stevens JL., Bonventre JV., 2004. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 286, F552–63.
21. Ishtiaq A., Ali T., Bakhtiar A., Bibi R., Bib K., Mushtaq I., Murtaza I., 2021. Melatonin abated Bisphenol A-induced neurotoxicity via p53/PUMA/Drp-1 signaling. *ESPR*, 28(14), 17789-17801.
22. Kataria A., Trasande L., Trachtman H., 2015. The effects of environmental chemicals on renal function. *Nat Rev Nephrol*, 11, 610–625.
23. Khan S., Beigh S., Chaudhari BP., Sharma S., Aliul Hasan Abdi S., Ahmad S., Ahmad F., Parvez S., Raisuddin S., 2016. Mitochondrial dysfunction induced by Bisphenol A is a factor of its hepatotoxicity in rats. *Environ. Toxicol*, 31, 1922–1934.
24. Kiliç I., Yeşiloğlu Y., 2013. Spectroscopic studies on the antioxidant activity of p-coumaric acid. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 115, 719-724.
25. Kobroob A., Peerapanyasut W., Chattipakorn N., Wongmekiat O., 2018. Damaging Effects of Bisphenol A on the Kidney and the Protection by Melatonin: Emerging Evidences from In Vivo and In Vitro Studies. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 3082438.
26. Medic B., Rovcanin B., Vujovic KS., Obradovic D., Duric D., Prostran M., 2016. Evaluation of novel biomarkers of acute kidney injury: the possibilities and limitations. *Curr Med Chem*, 23, 1981–97.
27. Oyeleye SI., Adefegha SA., Dada FA., Okeke BM., Obboh G., 2019. Effect of p-coumaric acid on the erectogenic enzyme activities and non-protein thiol level in the penile tissue of normal and doxorubicin-induced oxidative stress male rat. *Andrologia*, 51(6), e13281.
28. Pennemans V., Rigo JM., Faes C., Reynders C., Penders J., Swennen Q., 2013. Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue?. *Clin Chem Lab Med*, 51, 1795–802.
29. Prozialeck WC., Vaidya VS., Liu J., Waalkes MP., Edwards JR., Lamar PC., Bonventre JV., 2007. Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. *Kidney Int*, 72, 985–93.
30. Rafiee Z., Moaiedi MZ., Gorji AV., Mansouri E., 2020. p-Coumaric acid mitigates doxorubicin-induced nephrotoxicity through suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Arch. Med. Res*, 51(1), 32-40.
31. Rezg R., El-Fazaa S., Gharbi N., Mornagui B., 2014. Bisphenol A and human chronic diseases: Current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environ Int*, 64, 83–90.
32. Sabitha R., Nishi K., Gunasekaran VP., Annamalai G., Agilan B., Ganeshan M., 2019. p-Coumaric acid ameliorates ethanol-induced kidney injury by inhibiting inflammatory cytokine production and NF-κB signaling in rats. *Asian Pac J Trop Biomed*, 9(5), 188.
33. Sahindokuyucu KF., Erdemli KSB., Erol Z., Garlı S., 2021. The protective effect of p-coumaric acid on toluene-induced hepatotoxicity, nephrotoxicity and neurotoxicity in rats. *RECIA*, 13(1), e843-e843.
34. Sengul E., Gelen V., Yıldırım S., Çelebi F., Çınar A., 2019. Probiotic bacteria attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity through modulation of oxidative stress, inflammation and apoptosis in rats. *Asian Pac J Trop Biomed*, 9(3), 116-122.
35. Sengul E., Gelen V., Yildirim S., Tekin S., Dag Y., 2021. The Effects of Selenium in Acrylamide-Induced Nephrotoxicity in Rats: Roles of Oxidative Stress, Inflammation, Apoptosis, and DNA Damage. *Biol Trace Elem Res*, 199(1), 173-181.
36. Shirani M., Alizadeh S., Mahdavinia M., Dehghani MA., 2019. The ameliorative effect of quercetin on bisphenol A-induced toxicity in mitochondria isolated from rats. *ESPR*, 26(8), 7688-7696.
37. Trasande L., Attina TM., Trachtman H., 2013.

- Bisphenol A exposure is associated with low-grade urinary albumin excretion in children of the United States. *Kidney Int*, 83, 741–748.
38. Valokola MG., Karimi G., Razavi BM., Kianfar M., Jafarian AH., Jaafari MR., Imenshahidi M., 2019. The protective activity of nanomicelle curcumin in bisphenol A-induced cardiotoxicity following subacute exposure in rats. *Environ*, 34(3), 319-329.
39. Wahby MM., Abdallah ZM., Abdou HM., Yousef MI., Newairy ASA., 2017. Mitigating potential of Ginkgo biloba extract and melatonin against hepatic and nephrotoxicity induced by Bisphenol A in male rats. *EJBAS*, 4(4), 350-357.



**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 <sup>1a✉</sup>, Gülizar ACAR <sup>1b</sup>

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Yakutiye, Erzurum, Türkiye  
ORCID: 0000-0002-0458-7887<sup>1a</sup>, 0000-0002-0800-1564<sup>1b</sup>

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 direkttir (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 sütten 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- $\alpha$  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.



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

## Dilaltından İlaçların Taşınması ve Laboratuvar Hayvanlarındaki Uygulamaları

Emrah ÖZAKAR<sup>1a</sup>, Rukiye Sevinç ÖZAKAR<sup>1b</sup>✉

1. Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye  
ORCID: 0000-0002-7443-208X<sup>1a</sup>, 0000-0002-2972-8084<sup>1b</sup>

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
21.07.2021	19.08.2021	17.09.2021

**Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:**  
Özakar E, Özakar R.S: Dilaltından İlaçların Taşınması ve Laboratuvar Hayvanlarındaki Uygulamaları. Lab Hayv Bil & Uyg Derg, 1(1): 17-25, 2021.

**Öz:** Dilaltı yoldan sistemik ilaç taşınması, farmakolojik etkinin hemen başlamasını sağlama arzusundan doğmuştur. Disfaji (yutma güçlüğü), tüm yaş gruplarında oral katı dozaj formlarını yutmakta güçlük çeken hastaların ortak sorunudur. Özellikle yaşlılarda, çocuklarda, zihinsel engellilerde, mide bulantısı olan veya sıvı alımı/diyeti azaltılmış kişilerde yutma problemi vardır. İlacın dilaltı yoldan emilimi, oral yoldan 3 ila 10 kat daha fazladır. Dilaltı absorpsiyon çoğunlukla hızlıdır, fakat aynı zamanda süresi de kısadır. Karaciğerden ilk geçiş etkisi ve ayrıca gastrik bozulma da önlenir, böylece biyoyararlanım artar. Bu derlemenin amacı, dilaltı ilaç taşıma sistemlerinin ve bunlarla ilişkili ürünlerin geliştirilmesine rehberlik sağlamak için dilaltı uygulama bölgesinin fizyolojisini incelemek ve ilaçlar açısından değerlendirmek, literatürde yapılan hayvan modelli çalışmalar ile dilaltı uygulama yolunun önemini analiz etmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Biyoyararlanım, dilaltı, disfaji, hayvan modeli, ilk geçiş etkisi.

## Sublingual Drug Delivery and Applications in Laboratory Animals

**Abstract:** Systemic drug delivery via sublingual route arose from the desire to ensure the immediate onset of pharmacological action. Dysphagia (difficulty swallowing) is a common problem for patients of all age groups who have difficulty swallowing oral solid dosage forms. It is especially a problem in the elderly, children, mentally handicapped people, people with nausea or reduced fluid intake/diet. Sublingual absorption of the drug is 3 to 10 times greater than orally. Sublingual absorption is usually rapid, but also short in duration. The first-pass effect through the liver as well as gastric degradation is prevented, thus increasing the bioavailability. The aim of this review is to examine the physiology of the sublingual administration site and to evaluate it in terms of drugs, to provide guidance for the development of the sublingual drug delivery systems and their related products, and to analyze the importance of the sublingual administration route with animal model studies in the literature.

**Keywords:** Animal model, Bioavailability, dysphagia, first-pass effect, sublingual.

✉ Rukiye Sevinç ÖZAKAR

Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye  
e-posta: rukiyeso@atauni.edu.tr

## GİRİŞ

### Oral mukozal yol

Oral yoldan ilaç taşınımı, hem katı hem de sıvı dozaj formları için ilaç uygulamasının en yaygın ve tercih edilen yoludur. Bununla birlikte katı dozaj formları, uygulama kolaylığı, doğru dozaj, kendi kendine ilaç alma, ağrıdan kaçınma ve en önemlisi hasta uyumu gibi nedenlerle popülerdir. Tabletler ve kapsüller ise bu yol ile kullanılan en popüler katı dozaj formlarıdır (Dey ve Maiti, 2010; Hua, 2020).

Oral mukoza, ilaçların hem lokal hem de sistemik dağıtımını için tercih edilen alternatif bir yol sunar. Aynı zamanda kolay ve ağrısızdır (Mohammadzadeh ve Javadzadeh, 2018). Bu uygulama yolu, zengin kan temini, hızlı etki başlangıcı, ilk geçiş metabolizmasından kaçınmanın yanı sıra gelişmiş biyoyararlanım ile sonuçlanan enzimatik bozunmadan dolayı oral, parenteral ve dermal gibi diğer taşınım yollarına göre hasta uyumu ve kendi kendine tedavi kolaylığı gibi pek çok avantaj sağlar (Verma ve ark., 2014). Formülasyonlardan salınan ilaç, pregastrik (ağız boşluğu, farinks ve özofagus) ve mide segmentleri yoluyla emilir (Pinto ve ark., 2020; Şenel ve Comoglu, 2018). İnsan ağız boşluğunun fizyolojik koşulları Tablo 1’de verilmiştir.

Oral mukozal ilaç taşınımı, oral yol ile ilaç taşınmasının dezavantajlarının üstesinden gelmek için son on yılda yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Oral mukozanın nispeten küçük yüzey alanı, kontrolsüz yutma ve tükürük akışı nedeniyle önemli ilaç kaybı bu yolun ana sınırlamalarıdır. İnsanlarda bukkal mukoza çok katmanlıdır, keratinize değildir ve bukkal epitel boyunca ilaç geçişinin hem transselüler hem de paraselüler yolları içerdiğine inanılmaktadır (Pinto ve ark., 2020). Mukozal ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesinde gösterilen muazzam çabalara

rağmen, sadece birkaç formülasyon piyasaya başarılı bir geçiş yapmıştır. Bu göreceli başarı eksikliğinin nedenlerinden biri, çok daha pahalı ve zaman alıcı klinik değerlendirmeyi gerçekleştirmeden önce bu tür ilaç taşıma sistemlerini in vitro ve in vivo değerlendirmek ve optimize etmek için standart metodoloji veya rehberliğin olmaması gösterilmektedir (Patel ve ark., 2012).

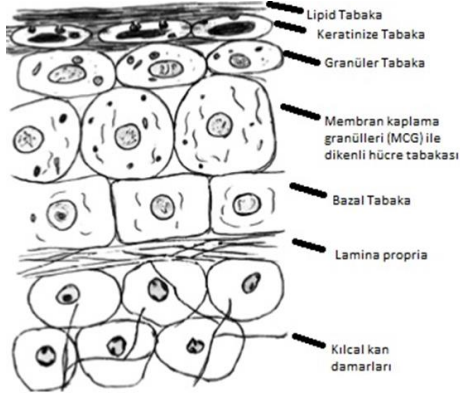
**Table 1.** Physiological conditions of the human oral cavity

**Tablo 1.** İnsan ağız boşluğunun fizyolojik koşulları

Parametreler	Değerler
Major bileşenler	Tükürük, Mukus
Tükürüğün pH’sı	5.5 - 7.0
Tükürük hacmi (sürekli kullanılabilir hacim)	696 ± 312 µl
Tükürüğün viskozitesi (mPa.s) (n=40)	1.09 ± 0.11
Tükürükteki protein (n=40) (mg/ml)	0.70 ± 0.30
Tükürükteki Amilaz (n=40) (IU/ml)	325 ± 199

Oral mukozal ilaç taşıma sistemi, bukkal ve dilaltı olarak alt bölümlere ayrılır; burada özellikle en hızlı etki başlangıcı için dilaltı yol ile ilaç uygulaması yaygındır. Bukkal mukoza, yanağın içini kapsar, lokal ve sistemik problemleri tedavi etmek için diş etleri ile yanak arasına yerleştirilirler (Bhati ve Nagrajan, 2012). Ağız boşluğunun en kalın mukozası, kalınlığı 500 ile 800 µm arasında olan bukkal mukozadır ve bunu 100-200 µm civarında kalınlığa sahip dilaltı, dişeti ve palatal mukoza takip eder (Hua, 2019; Sattar ve ark., 2014). Oral mukoza epitel, karbonhidrat ve proteinlerden oluşan, 40-50 hücreli bir tabakadır. Bu tabaka, %90-99 su, %1-5 suda çözünmeyen glikoprotein ve proteinler, enzimler, elektrolitler ve nükleik asitler gibi bileşenlerden oluşan mukus olarak bilinen jel benzeri sıvıyı az miktarda serbest bırakır

(Özakar ve Özakar, 2021). Oral mukozanın katmanları Şekil 1'de verilmiştir.



**Şekil 1.** Oral mukozanın katmanları (Bhati ve Nagrajan, 2012)

**Figure 1.** Layers of the oral mucosa (Bhati ve Nagrajan, 2012)

Sıçanlardan ve hamsterlerden elde edilen mukozaya, insan bukkal mukozasının keratinize olmayan doğasının aksine keratinize olmasına rağmen, çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. Tavşan ağız mukozası kısmen keratinizedir ve bu nedenle bazı in vitro çalışmalarda da kullanılmıştır, ancak keratinize bölgelerin aksine bu doku alanının tanımlanması ve izolasyonu, mevcut uygun doku miktarını sınırlar ve güvenilmez olabilir. Bu nedenle, özellikle maymun, köpek ve domuz gibi diğer hayvan türlerinden elde edilen mukozal doku, in vitro ilaç geçirgenliği çalışmaları için yaygın olarak kullanılmıştır. Köpek ve maymunun oral mukozası keratinize olmamasına rağmen, bu hayvanlardaki mukozaya epiteli insanlara göre çok daha ince ve geçirgendir. Domuzların oral mukozal dokusu, insan dokusuna nispi benzerliği, etik hususlar ve doku alımıyla ilişkili düşük maliyeti nedeniyle hayvan çalışmalarında en sık kullanılan modellerden biridir (Patel ve ark., 2012).

Dilaltı yoldan sistemik ilaç taşınması, farmakolojik etkinin hemen başlamasını sağlama arzusundan doğmuştur. Disfaji (yutma güçlüğü), tüm yaş gruplarında oral katı dozaj formlarını yutmakta güçlük çeken hastaların ortak sorunudur (Madibone ve ark., 2018; Mayet-Cruz ve ark., 2021). Özellikle yaşlılarda, çocuklarda, zihinsel engellilerde, mide bulantısı olan veya sıvı alımı/diyeti azaltılmış kişilerde problemdir. İlacın dilaltı uygulanması, ilacın dilaltına

yerleştirilmesi anlamına gelir ve ilaç, dilin ventral yüzeyi ve ağız tabanı yoluyla dilaltı mukozadan hızla emilir ve sistemik dolaşıma geçer (Narang ve Sharma, 2011). İlacın oral mukozaya absorpsiyonunun ana mekanizması lipoidal membranlara pasif difüzyondur. İlacın dilaltı yoldan emilimi, oral yoldan 3 ila 10 kat daha fazladır ve sadece hipodermik enjeksiyondan yavaştır. Bu formülasyonlar için, küçük tükürük hacmi, ilacın ağız boşluğunda parçalanmasına neden olmak için genellikle yeterlidir (Patel ve ark., 2011).

Dilaltı absorpsiyon çoğunlukla hızlıdır, fakat aynı zamanda süresi kısadır. Örneğin nitrogliserin etkili bir antianjinal ilaçtır, ancak ağızdan alındığında büyük ölçüde metabolize edilir (>%90). Sublingual mukozadan hızla emilir ve 1-2 dakikada doruk plazma düzeyine ulaşır. Kısa biyolojik yarı ömrü nedeniyle (3-5 dakika) nitrogliserinin kan konsantrasyonu 10-15 dakika içinde hızla terapötik konsantrasyonun altına düşer (Narang ve Sharma, 2011). Geçirgenlik açısından ağız boşluğunun dilaltı alanı, bukkal (yanak) alanından daha geçirgendir ve bukkal alan da damak (ağzın çatısı) alanından daha geçirgendir. Geçirgenlikteki farklılıklar genellikle bu membranların nispi kalınlığına, kan akışına ve keratinizasyon derecesine bağlıdır. Çeşitli mukozal membranların geçirgenliklerindeki farklılıklara ek olarak ilaç taşınımı, verilecek ilacın fizikokimyasal özelliklerinden de etkilenir (Prajapati ve ark., 2012). Ayrıca dilaltı uygulama yolu, bileşiklerin kimyasal bozunması ile ilgili olarak mide ve bağırsak ortamlarının etkisinden kaynaklı metabolik stresi de atlatır. Bu, gelişmiş biyoyararlanım, daha az bireyler arası çeşitlilik ve daha gelişmiş güvenlik gibi klinik avantajlara imkan sunar. Sistemik etki için dilaltı yol, bukkal yola göre daha hızlı emilim sağlar. Özellikle ağız mukozasından uygulama, kimyasal olarak kararsız ve hassas maddeler için umut verici bir seçenek olarak görünmektedir (Brandl ve Bauer-Brandl, 2019).

Dilaltı formülasyonlar, su yardımı olmadan tükürükte hızla parçalanacak ve çözünecek şekilde tasarlanmalıdır. (Şenel ve Comoglu, 2018). Migrenden (hızlı etki başlangıcının önemli olduğu) akıl hastalığına (depresyon ve şizofreni gibi kronik



endikasyonların tedavisinde hasta uyumunun önemli olduğu) kadar çok sayıda endikasyon için geliştirilmiştir ve geliştirilmeye devam edilmektedir. (Narang ve Sharma, 2011). Özellikle, giderek daha sık olarak kardiyovasküler ilaçlar, steroidler, barbitüratlar, bazı enzimler ile bazı vitamin ve mineraller günümüzde bu yolla verilmektedir (Yadav, 2015).

Dilaltı yolun, sistemik ve mukozal bölgelerde, yani akciğerler ve ürogenital sistemde hümorale ve hücresele tepkileri de etkili bir şekilde indüklediği gösterilmiştir. Özellikle dilaltı aşılama, alt ve üst solunum yollarındaki enfeksiyonlara karşı korumayı teşvik edebilir; ayrıca alerjenlere karşı toleransı artırabilir ve astım semptomlarını iyileştirebilir. Akciğerin immün yanıtının dilaltı immünoterapi ile modülasyonu, formülasyonların intranasal yolla doğrudan uygulanmasından daha güvenlidir çünkü potansiyel olarak zararlı moleküllerin doğrudan hava yollarına verilmesini gerektirmez (Muñoz-Wolf ve ark., 2014).

#### Permeabilite bariyerleri

Permeabilite (geçirgenlik) bariyeri, oral mukozadaki endojen ve eksojen moleküllerin korunmasından sorumludur. Oral mukozanın bariyer işlevi çoğunlukla submukoza ve yüzeyle epitel tabakalarının hücreler arası boşlukları tarafından sağlanır. Oral epitelin ana geçirgenlik bariyerini belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çıkan bulgulara dayanarak, epitelin en dıştaki dördüncü bölümünün, ilaçların ağız mukozasından, özellikle de membran kaplama granüllerinden (MCG) türetilen hücreler arası lipidlerin nüfuzu ile ilgili olanlarda ana geçirgenlik bariyeri olarak hareket ettiği sonucuna varmak mümkündür. MCG, keratinize ve keratinize olmayan epitelin ara hücre katmanlarında bulunur. Her iki epiteldeki lipid içeriği farklıdır. Keratinize olmayan epitelin hücreler arası boşlukları daha yüksek miktarda lipide, yani glikozilseramidlere ve kolesterol sülfatlara sahiptir. Keratinize olmayan epitel, keratinize epitel ile karşılaştırıldığında eksojen

bileşiklere daha yüksek bir geçirgenlik göstermektedir (Pinto ve ark., 2020).

#### Dilaltı absorpsiyon

Dilaltı, maddelerin sindirim kanalından ziyade dilin altındaki kan damarları yoluyla hızla emileceği bir yöntemi ifade eder. Çoğu dilaltı ilacın basit difüzyonla emildiğine dair önemli kanıtlar vardır ve dilaltı alanı ilaçları kolayca emer. Bununla birlikte, tüm ilaçlar geçirgen değildir ve oral mukoza için erişilebilir değildir. İyi bilinen ilaçlardan biri, kalbin semptomatik olarak hızlı rahatlaması için kullanılan güçlü bir koroner vazodilatör olan gliseril trinitrattır. Dilaltı olarak uygulandığında etkileyici bir şekilde faydalı bulunmuştur. Gliseril trinitrat dilaltında 1-2 dakika sonra farmakolojik olarak aktif hale gelir (Narang ve Sharma, 2011). Ağız boşluğunun dilaltı bölgesinden gelen venöz kan, ortak bir gövdeye bağlanır ve daha sonra iç juguler ven, subklavian ven ve brakioyosefalik ven yoluyla oral uygulamadan farklı olarak doğrudan superior venakavaya akar. Bu da ilk geçiş etkisinin ortadan kalkıp hızlı bir etkiyle sonuçlanır (Mathur ve ark., 2019).

#### Dilaltı absorpsiyonun mekaniği

Oral mukozanın absorpsiyon potansiyeli, iyonizasyondan (pH), maddelerin moleküler ağırlığından, lipid çözünürlüğünden ve osmozdan etkilenir. Oral epitelium ve epidermisin hücreleri de endositoz yoluyla absorpsiyon yeteneğine sahiptir. Bu mekanizmanın tüm tabakalı epitel boyunca kullanılması olası değildir. Oral mukoza içinde sadece aktif taşıma süreçlerinin çalışması da olası değildir. Bununla birlikte, vazodilatasyonla tükürük bezlerinin uyarılmasının, dolaşım sistemine geçişi ve alımı kolaylaştırdığı bilinmektedir. Dilaltı mukoza dokusu tükürük bezleri ve tükürük kanallarından ağız tükürük salgılayan hücre lobüllerinden oluşur. Ağız tabanında yer alan parotis, submandibular ve

sublingual bu bezlerdendir. İlacın tadı ne kadar asidik olursa, tükürük çıkışının uyarılması da o kadar büyük olur (Labhade ve ark., 2019).

#### Dilaltı emilimini etkileyen faktörler

*İlacın lipofilikliği:* Bir ilacın dilaltı yoldan tamamen absorbe edilebilmesi için, ilacın pasif taşıma için gerekli olan gastrointestinal absorpsiyonu için gerekenden biraz daha yüksek lipid çözünürlüğüne sahip olması gerekir.

*Tükürük salgısında çözünürlük:* Yüksek lipid çözünürlüğüne ek olarak, ilaç sulu sıvılarda çözünür olmalıdır, yani emilim için ilacın bifazik çözünürlüğü gereklidir.

*Tükürüğün pH'sı ve pKa'sı:* Tükürüğün ortalama pH'ı 6,0 olduğundan, bu pH, birleşik kalan ilaçların emilimini kolaylaştırır. Ayrıca ilacın pKa'sı, bir asit için 2'den büyük ve bir baz için 10'dan küçükse, ilaçların oral mukoza yoluyla emilimi gerçekleşir.

*Oral mukozaya bağlanma:* Oral mukozaya bağlanan ilaçların sistemik dolaşıma geçmesi zayıftır.

*Oral epitel kalınlığı:* Dilaltı epitelinin kalınlığı ince olması ve ayrıca ilacın daha küçük hacimde tükürük içinde kalması nedeniyle ilaçların emilimi daha hızlıdır.

*Partisyon (dağılım) katsayısı:* Yağdan suya uygun dağılım katsayılarına sahip ilaçlar ağız mukozasından kolayca emilir. 40-2000'lik bir yağ-su dağılım katsayısı aralığı, ilaçların dilaltından emilmesi için optimal kabul edilir (Bhati ve Nagrajan, 2012; Kumar ve Chandra, 2019).

#### Dilaltı uygulamasının avantajları

- Oral yolla karşılaştırıldığında nispeten hızlı bir etki başlangıcı elde edilebilir ve tedavinin kesilmesi gerekiyorsa formülasyon çıkarılabilir.
- Karaciğerdeki ilk geçiş etkisi ortadan kalkmış olur ve ayrıca gastrointestinal sistemin pH ve sindirim enzimleri nedeniyle ilaç degradasyondan korunur.
- Enjeksiyonlarla ilişkili ağrının ortadan kaldırılması nedeniyle gelişmiş hasta uyumu; bilinçsiz veya yetersiz hastalarda ilaçların uygulanması;

enjeksiyonlara veya oral ilaçlara kıyasla uygulama kolaylığı sağlanır.

- Düşük doz, hepatik ilk geçiş metabolizmasından kaçınıldığı için yüksek etkinlik sağlar ve ayrıca yan etki riskini azaltır.

- Ağız boşluğunun geniş temas yüzeyi, hızlı ve kapsamlı ilaç emilimine katkıda bulunur.

- Etkideki hızlilik nedeniyle bu dilaltı dozaj formları acil durumlarda yaygın olarak kullanılabilir.

- Bölgenin yüksek vaskülarizasyonu nedeniyle hızlı emilim ve daha yüksek kan seviyeleri ve bu nedenle antianjinal ilaçların uygulanması için özellikle yararlıdır.

- Suya veya çiğnemeye gerek kalmadan ağız içinde hızlı çözünme veya parçalanma sağlama avantajı da sunarlar (Bhati ve Nagrajan, 2012; Narang ve Sharma, 2011).

#### Dilaltı uygulamasının dezavantajları

- İlaçların dilaltı uygulaması yeme, içme ve konuşmayı engellediğinden, bu yol genellikle uzun süreli uygulama için uygun değildir.

- Hasta iş birliği yapmadığında veya bilincini kaybettiğinde dilaltı ilaçlar kullanılamaz.

- Sigara, kan damarlarında vazokonstriksiyona neden olduğundan, dilaltı ilaç kullanırken hasta sigara içmemelidir. Bu, ilacın emilimini azaltacaktır (Bhati ve Nagrajan, 2012; Narang ve Sharma, 2011).

#### Dilaltı uygulamasına uygun ilaçlar ve dozaj şekilleri

Dozu daha çok 20 mg'ın altında olan ilaçlar dilaltı ilaç taşıma sistemine uygundur. Tam olarak absorpsiyonu gerçekleşen birçok vitamin ve mineralin alımı için gelişen bir yol olmuştur. Mide asidine ve karaciğer enzimlerine maruz kalmadan özellikle ülser, hiperaktif bağırsak, çölyak hastalığı, sindirimi bozuk olanlar, yaşlılar gibi mide-bağırsak sorunları olanlar için önemli bir kullanım alanı sergilemektedir. Bu yolla uygulanan ilaçların örnekleri arasında nitritler ve nitratlar gibi antianjinaler, nifedipin gibi antihipertansifler, morfin gibi analjezikler ve fenoterol gibi bronkodilatörler yer

alır. Östradiol gibi belirli steroidler ve oksitosin gibi peptitler de (örn. fentanil) kullanımı artmakta olan ilaç grupları arasında yer almaktadır (Pawar ve ark., 2018). Dilaltı dozaj şekilleri arasında en yaygın olarak çalışılan formülasyonlar ise şunlardır (Pawar ve ark., 2018):

- Dilaltı tabletler
- Dilaltı filmler (stripler)
- Dilaltı damlalar
- Dilaltı spreyleyler
- Pastiller
- Dilaltı efervesan tabletler.

#### **Laboratuvar hayvanları ile yapılan dilaltı ilaç/aşı uygulamaları**

Kısıtlı bir alanda ve kısa süreli bekletme (2-30 dk) uygulanarak dilaltından ilaçların absorpsiyonu ile ilgili verilerin alındığı çalışmalar literatürde çok sınırlıdır. Bununla birlikte günümüzde gelişen yaşam standartları ve hastalıkların tedavilerinde sürelerin kısalması, bilim insanlarını dilaltından ilaçların taşınmasını araştırmaya ve uygulamaya daha çok teşvik etmektedir. Aşağıda, literatürde şimdiye kadar çalışılmış in vivo hayvan çalışmalarından kronolojik olarak kısaca bahsedilecektir.

Yoo ve ark. (1999), sıçanlarda 50 mg/kg doz içeren klomipraminin biyoyararlanımı belirlemek için hem oral hem de dilaltı uygulaması yapmışlar ve dilaltı olarak verildiğinde, klomipramin çok iyi absorplandığını ve biyoyararlanımının oral uygulamaya göre %57.1 oranda daha fazla arttığını tespit etmişlerdir. Dilaltı yolun klomipramin için gelişmiş biyoyararlanım sağlayan alternatif bir uygulama yolu olabileceğini belirtmişlerdir (Yoo ve ark., 1999).

Dalı ve ark. (2006), propranolol, verapamil and kaptopril etkin maddeleri için tavşan modeli oluşturarak bu ilaçların farmakokinetik parametreleri ile insan modeli arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışmışlardır. Tavşanların dilaltı absorpsiyonunu insanlardaki ile karşılaştırırken, zayıf bazlar olan propranolol ve verapamil'in zayıf asit kaptoprilden daha iyi uyum gösterdiğini tespit etmişlerdir. Asidik ve bazik ilaçların ağız içi absorpsiyon fizibilitesinin

değerlendirilmesine ek olarak, tavşan modelinde formülasyon değişkenlerinin ve çeşitli dozaj formlarının etkisi de değerlendirilmiştir. İzofluran uygulanarak tedavi edilen hayvanlardaki propranololün farmakokinetik profili, bilinci açık tavşanlarda bulunan ile uyumlu bulunmuştur. Propranolol ve verapamil için dilaltı uygulama yolunun insan modeli ile uyum gösterdiği ve insanlardaki farmakokinetik parametreleri tanımlamada kullanılabileceği vurgulanmıştır (Dali ve ark., 2006).

Bayrak ve ark. (2011), migren tedavisinde etkinin hızlı başlaması ve biyoyararlanımın artırılması amacıyla zolmitriptan içeren dilaltı tablet formülasyonları geliştirmişlerdir. Sonucun geleneksel tabletlerden farkını görebilmek amacıyla dişi koyunlara bu dilaltı tabletleri uygulamışlar ve belirli zaman aralıklarında kan örnekleri alarak farmakokinetik çalışmaları gerçekleştirmişlerdir. Koyunlarda subkütan uygulanan formülasyona kıyasla dilaltından uygulanan formülasyonun iki katından daha hızlı olarak maksimum doruk konsantrasyona ulaştığı tespit edilmiştir (Bayrak ve ark., 2011). Bu, akut ya da kronik migren ataklarının tedavisinde hastalara daha yüksek bir yaşam standardı sağlaması açısından oldukça önemli bir çalışmadır.

Muñoz-Wolf ve ark. (2014), akut solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi için dilaltı immünoterapisinin faydalarını göstermek ve bu uygulama yolunun diğer uygulama yollarına, yani burun içine kıyasla avantajlarını sunmak için bir çalışma yapmışlardır. Bu amaçla, model immüno-uyarıcı olarak flagellin ile dilaltı immünoterapi kullanarak bir koruma modeli geliştirmişlerdir. Tek bir flagellin dozunun neden olduğu invazif pnömokok pnömonisine karşı %60 sağ kalmayı indüklediğini ve kontrol grubundaki tüm farelerin 5 gün içinde enfeksiyondan öldüğünü göstermişlerdir. Flagellin ile dilaltı uygulamadan sonra, hayvanların hava yollarına daha yüksek sayıda nötrofillerin toplandığını tespit etmişlerdir. Bu durum, bu hücrelerin dilaltı immünoterapi tarafından indüklenen koruma mekanizmasına dahil olabileceğini kanıtlamıştır.

Dilaltı immünoterapi kullanılarak elde edilen sonuçları açıklayan birkaç makale olmasına rağmen, dilaltı uygulama prosedürleri için ayrıntılı yöntemler henüz kullanıma sunulmamıştır. Ek olarak bu model, solunum yolunda sistemik ve lokal koruma sağlamayı amaçlayan dilaltı aşularının değerlendirilmesi için kullanılabilir (Muñoz-Wolf ve ark., 2014).

Sheu ve ark. (2016), sildenafil içeren bir dilaltı spreyi ve dilaltı tableti tasarlamış, tavşanlara dilaltı uygulaması yaparak geleneksel oral sildenafil içeren tabletlere kıyasla biyoyararlanım düzeylerini incelemişlerdir. Sildenafil dilaltı spreyi, geleneksel oral tablete kıyasla oldukça hızlı bir etki ve yüksek bir biyoyararlanım göstermiştir. Dilaltı tabletlerinin ise hızlı etki ve daha etkin bir biyoyararlanıma güvenli ve uygulanabilir bir şekilde ulaşılabileceğini tespit etmişlerdir. Dilaltı sistemlerin, erektil disfonksiyonun yönetimi için karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasını atlayarak hızlı bir başlangıç oluşturduğunu ve biyoyararlanımı artırdığını tespit etmiş ve istendiği durumlarda sildenafil dışındaki maddeler için de faydalı olabileceğini öne sürmüşlerdir (Sheu ve ark., 2016).

Sublingual alerjen immünoterapisi (AIT), hem yetişkinlerde hem de çocuklarda tip I solunum alerjileri için güvenli ve etkili bir tedavi olarak benimsenmiştir. Dilaltı AIT'ye artan ilginin ışığında, aday ürünleri test etmek için hayvan modellerine ihtiyaç vardır. Bu amaçla Thirion-Delalande ve ark. (2017), sekiz hayvan türünden (fareler, sıçanlar, hamsterler, kobaylar, tavşanlar, köpekler, mini domuzlar ve maymunlar dahil) elde edilen ağız dokuların (dil ventral yüzeyini, dilaltı ve yanağı kapsayan) histoloji ve immünohistoloji analizleri kullanılarak insan dokuları ile karşılaştırmalı kapsamlı bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Sonuç olarak, incelenen tüm türlerin dilaltı AIT'yi iyi tolere edebildiği, dilaltı uygulamayı takiben alerjen(ler)in alımını ve alerjik durumların hayvan türleri arasında oral dokularda bazı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuşlardır. AIT çalışmaları için mini domuzların daha fazla insan modelini yansıttığı gözlemler ve veriler ile tespit edilmiştir (Thirion-Delalande ve ark., 2017).

Genedy ve ark. (2018), acil hipertansif durumlarda, özellikle de Preeklampsi'de, kan basıncının hızlı kontrolü için daha yüksek absorpsiyon oranı ile biyoyararlanım elde etmek ve kısa sürede etki başlangıcını yakalamak amacıyla hızla parçalanmış Hidralazine HCl içeren dilaltı tabletlerini tasarlamış ve tavşanlarda denemişlerdir. Elde ettikleri farmakokinetik çalışmalar sonucunda geleneksel tabletlere kıyasla 2 kat daha hızlı etki başlangıcı ve artırılmış bir biyoyararlanım elde etmişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak özellikle hamile kadınlarda hipertansif krizin hızlı kontrolünde parenteral uygulamaya alternatif olarak kullanıma uygunluğunu vurgulamışlardır (Genedy ve ark., 2018). Parenteral yolun hasta uyuncu açısından tercih edilmeyişi ve uygulama için bir sağlık kuruluşunda yapılması göz önüne alındığında, geliştirilen dilaltı tabletler ile dilaltı bölgesinden paranteral yol ile alınabilecek hızda etkinin alınabileceği gösterilmiştir.

Bae ve ark. (2018), liyofilizasyon tekniği kullanarak heptapeptid içeren ağızda dağılan bir tablet formülize etmişlerdir. Dilaltı olarak sıçanlara uygulanan tabletlerin çözünme ve parçalanma profilleri kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bir tablet aracılığıyla heptapeptidin sıçan modelinde iyi bir etkinlik gösterdiğini belirtmişlerdir. İntravenöz yola kıyasla absorpsiyonun ve biyoyararlanımın düşük olmasına rağmen hızlı bir etki başlangıcı ile stabil ve etkili bir oral tedavi sunduğu gösterilmiştir. Heptapeptid gibi ağızda dağılan formülasyonlar, nörojenik mesane disfonksiyonundan mustarip hastalar için alternatif bir yol sağlayabilir. Hasta tarafından kendi kendine uygulanabildiklerinden, etkili bir şekilde mesane kasılmalarını indükleyebildiklerinden ve idrar yapmayı kolaylaştırabildiklerinden üriner kateter kullanımının yerini alabilir veya bunlara katkı sağlayabilirler (Bae ve ark., 2018).

Londhe ve ark. (2018), ilk geçiş metabolizmasını atlayarak biyoyararlanımını artırmak için iloperidonun hızlı çözünen dilaltı filmi formülize etmişlerdir. Elde ettikleri film formülasyonları görünüş, pH, gerilme mukavemeti, dağılma süresi, içerik tekdüzeliği, in vitro çözünme hızı ve permeabilite çalışmaları ile değerlendirilmiştir. İn

vivo olarak sıçanlarda iloperidon içeren klasik oral süspansiyon ile film formülasyonun kıyaslamışlar ve farmakokinetik sonuçlara bakıldığında filmin yaklaşık 13 kat daha fazla biyoyararlanım sergilediğini tespit etmişlerdir. Dilaltı uygulama yolunun hızlı etki ve artırılmış biyoyararlanım açısından şizofreni tedavisi için iyi bir alternatif olacağını öne sürmüşlerdir (Londhe ve Shirsat, 2018).

## SONUÇ

Sonuç olarak, dilaltından ilaçların uygulanması hızlı bir etki başlangıcı ve biyoyararlanımın artırılmasında önemli bir uygulama yolu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sebeple bilim insanları tarafından çeşitli hayvan modelleri ile çeşitli hastalıklara karşı pek çok ilaç formülasyonu denenmiş ve denenmeye devam etmektedir. Bu laboratuvar hayvanı modelleri ile özellikle acil, suya erişilemeyen ve/veya disfajik durumlar için hastalara kendi kendine kullanım kolaylığı sunması, farmakolojik etki başlangıcı süresini kısaltarak yaşam standardını artırması, oral yol ile kullanımda karşılaşılabilecek bozunmaları önlemesi ve ilk geçiş etkisini ortadan kaldırması gibi pek çok ön bilgi elde edilmektedir. Dilaltı ilaç uygulama yolu ile verilen ilaçlar günümüzde pek çok hastalığın tedavisinde etkili bir biçimde kullanılmakla birlikte gelecekte de kullanımını artarak devam edecektir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## KAYNAKLAR

- Bae, J., Johnston, TA., Chaiittianan, R., Sutthanut, K., Jay, M., Marson, L., 2018. Characterization and in vivo efficacy of a heptapeptide ODT formulation for the treatment of neurogenic bladder dysfunction. *Int J Pharm*, 536(1), 397-404.
- Bayrak, Z., Tas, C., Tasdemir, U., Erol, H., Ozkan, C. K., Savaser, A., Ozkan, Y., 2011. Formulation of zolmitriptan sublingual tablets prepared by direct compression with different polymers: In vitro and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Biopharm*, 78(3), 499-505.
- Bhati, R., Nagrajan, RK., 2012. A detailed review on oral mucosal drug delivery system. *Int J Pharm Sci Res*, 3(3), 659.
- Brandl, M., Bauer-Brandl, A., 2019. Oromucosal drug delivery: Trends in in-vitro biopharmaceutical assessment of new chemical entities and formulations. *Eur J Pharm Sci*, 128, 112-117.
- Dali, MM., Moench, PA., Mathias, NR., Stetsko, PI., Heran, CL., Smith, RL., 2006. A rabbit model for sublingual drug delivery: comparison with human pharmacokinetic studies of propranolol, verapamil and captopril. *J Pharm Sci*, 95(1), 37-44.
- Dey, P., Maiti, S., 2010. Orodispersible tablets: A new trend in drug delivery. *J Nat Sc Biol Med*, 1(1), 2.
- Genedy, S., Khames, A., Hussein, A., Sarhan, H., 2018. Hydralazine HCl rapidly disintegrating sublingual tablets: Simple dosage form of higher bioavailability and enhanced clinical efficacy for potential rapid control on hypertensive preeclampsia. *Drug Des Devel Ther*, 12, 3753.
- Hua, S., 2019. Advances in nanoparticulate drug delivery approaches for sublingual and buccal administration. *Front Pharmacol*, 10, 1328.
- Hua, S., 2020. Advances in oral drug delivery for regional targeting in the gastrointestinal tract-influence of physiological, pathophysiological and pharmaceutical factors. *Front Pharmacol*, 11, 1-22.
- Kumar, RS., Chandra, TS., 2019. Sublingual drug delivery systems-faster therapeutic action dosage forms. *J Drug Deliv Ther*, 9(4-A), 838-841.
- Labhade, S., Malode, C., Rawal, V., Rupvate, S., 2019. Review on sublingual drug delivery system. *J Drug Deliv Ther*, 9(3), 684-688.
- Londhe, V., Shirsat, R., 2018. Formulation and characterization of fast-dissolving sublingual film of iloperidone using Box-Behnken design for enhancement of oral bioavailability. *AAPS*

- PharmSciTech, 19(3), 1392-1400.
13. Madibone, MN., Gaikwad, SS., Nikam, VK., 2018. A review on sublingual route is the most promising choice in an emergency. *Appl Clin Res Clin Trials Regul Aff*, 5(3), 200-215.
  14. Mathur, P., Rana, A., Saroha, K., Mathur, K., 2019. Sublingual route: an approach to administered drugs in systemic circulation. *Int J Pharma Res Heal Sci*, 7, 2869-2873.
  15. Mayet-Cruz, L., Rodríguez, JM., Jung-Cook, H., 2021. Development of a dissolution test for melatonin sublingual tablets using a factorial experimental design. *Farmacia*, 69(1), 169-173.
  16. Mohammadzadeh, R., Javadzadeh, Y., 2018. An overview on oral drug delivery via nano-based formulations. *Pharm Biomed Res*, 4(1), 1-7.
  17. Muñoz-Wolf, N., Rial, A., Saavedra, JM., Chabalgoity, JA., 2014. Sublingual Immunotherapy as an alternative to induce protection against acute respiratory infections. *J Vis Exp*, 90, 1-11.
  18. Narang, N., Sharma, J., 2011. Sublingual mucosa as a route for systemic drug delivery. *Int J Pharm Pharm Sci*, 3(Suppl 2), 18-22.
  19. Sevinç-Özakar, R., Özakar, E., 2021. Current overview of oral thin films. *Turk J Pharm Sci*, 18(1), 111.
  20. Patel, P., Makwana, S., Jobanputra, U., Ravat, M., Ajmera, A., Patel, M., 2011. Sublingual route for the systemic delivery of Ondansetron. *Int J Drug Dev Res*, 3, 36-44.
  21. Patel, VF., Liu, F., Brown, MB., 2012. Modeling the oral cavity: in vitro and in vivo evaluations of buccal drug delivery systems. *J Control Release*, 161(3), 746-756.
  22. Pawar, PP., Ghorpade, HS., Kokane, BA., 2018. Sublingual route for systemic drug delivery. *J Drug Deliv Ther*, 8(6-s), 340-343.
  23. Pinto, S., Pintado, ME., Sarmiento, B., 2020. In vivo, ex vivo and in vitro assessment of buccal permeation of drugs from delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv*, 33-48.
  24. Prajapati, ST., Patel, PB., Patel, CN., 2012. Formulation and evaluation of sublingual tablets containing Sumatriptan succinate. *Int J Pharm Investig*, 2(3), 162.
  25. Sattar, M., Sayed, OM., Lane, ME., 2014. Oral transmucosal drug delivery—current status and future prospects. *Int J Pharm*, 471(1-2), 498-506.
  26. Sheu, MT., Hsieh, CM., Chen, RN., Chou, PY., Ho, HO., 2016. Rapid-onset sildenafil sublingual drug delivery systems: In vitro evaluation and in vivo pharmacokinetic studies in rabbits. *J Pharm Sci*, 105(9), 2774-2781.
  27. Şenel, S., Comoglu, T., 2018. Orally disintegrating tablets, fast-dissolving, buccal and sublingual formulations. *Pharm Dev Technol*, 23(5), 431-431,
  28. Thirion-Delalande, C., Gervais, F., Fisch, C., Cuiné, J., Baron-Bodo, V., Moingeon, P., Mascarell, L., 2017. Comparative analysis of the oral mucosae from rodents and non-rodents: Application to the nonclinical evaluation of sublingual immunotherapy products. *PLoS One*, 12(9), e0183398.
  29. Verma, H., Verma, S., Prasad, SB., Singh, H., 2014. Sublingual delivery of Frovatriptan: An indication of potential alternative route. *Int Sch Res Notices*, 2014, 1-9.
  30. Yadav, N., 2015. Design, development, and evaluation of terbutaline sulfate sublingual tablets. *Asian J Pharm*, 9(3), 162-170.
  31. Yoo, SD., Yoon, BM., Lee, HS., Lee, KC., 1999. Increased bioavailability of clomipramine after sublingual administration in rats. *J Pharm Sci*, 88(11), 1119-1121.



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

## Tavşanların önemli bir viral hastalığı: Tavşanların hemorajik hastalığı

Gülizar ACAR<sup>1a✉</sup>, Mehmet Özkan TİMURKAN<sup>1b</sup>, Hakan AYDIN<sup>1c</sup>, Seval Bilge DAĞALP<sup>2a</sup>

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

2. Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID: 0000-0002-0800-1564<sup>1a</sup>, 0000-0002-0458-7887<sup>1b</sup>, 0000-0003-2200-1744<sup>1c</sup>, 0000-0002-1116-721X<sup>2a</sup>

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
14.06.2021	13.09.2021	17.09.2021

**Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:**

**Acar G, Timurkan M.Ö, Aydın H, Dağalp S.B:** Tavşanların önemli bir viral hastalığı: Tavşanların hemorajik hastalığı. Lab Hayv Bil & Uyg Derg, 1(1): 26-34, 2021.

**Öz:** Tavşan hemorajik hastalığı (Rabbit Hemorajik Disease-RHD), Dünya çapında tavşanların en önemli hastalıklarından biri olarak kabul edilir ve tavşan yetiştiriciliği endüstrisi üzerinde ciddi bir ekonomik etkiye sahiptir. Hastalık ilk kez Çin Halk Cumhuriyeti'nin Jiangsu eyaletinde tespit edilmiş ve kısa sürede Dünya çapında yayılmıştır. Meksika RHD'yi başarılı bir şekilde eradike etmiştir. Ayrıca Avusturalya ve Yeni Zelanda'da Tavşanların Hemorajik Hastalık Virüsü (Rabbit Hemorajik Disease Virus-RHDV) biyolojik kontrol ajanı olarak kullanılmaktadır. RHDV, Caliciviridae ailesi-Lagovirus cinsinin bir üyesidir. Genel olarak Avrupa yabani tavşanlarını (*Oryctolagus cuniculus*) etkileyen akut, oldukça bulaşıcı ve sıklıkla ölümlü sonuçlanan bir enfeksiyondur. Hastalığın başlangıcında yüksek ateş, taşipne, anoreksi, siyanoz gibi klinik belirtiler görülürken ileri dönemlerde apati, letarji, dispne, spazmlar, konvulsiyonlar, opistotonus ve ölüm görülebilmektedir. RHDV'nin inkubasyon süresi 16-48 saat arasındadır ve bir popülasyondaki morbidite-mortalite oranları %90-100 kadar yüksek olabilmektedir. Genç tavşanlarda maternal antikorlar koruma sağladığı için özellikle yetişkin tavşanlar hastalıktan daha çok etkilenmektedir. Evcil ve yabani tavşan popülasyonları arasında yayılımın kolay olması göz önüne alınarak uygun biyogüvenlik ve immunoprofilaktik önlemlerin alınmasıyla hastalık sınırlandırılabilir. Bu derlemede, tavşanların hemorajik hastalığı üzerine genel bir bilgi sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Caliciviridae, hemorajik hastalık virüsü, tavşan.

## An important viral disease of rabbits: Rabbit hemorrhagic disease

**Abstract:** Rabbit hemorrhagic disease (RHD) is considered one of the most important diseases of rabbits worldwide and has a serious economic impact on the rabbit breeding industry. The disease was first detected in the Jiangsu province of the People's Republic of China and rapidly spread around the world. Mexico has successfully eradicated the RHD. It is also used as a Rabbit Hemorajik Disease Virus (RHDV) biological control agent in Australia and New Zealand. RHDV is a member of the Caliciviridae family-Lagovirus genus. It is an acute, highly contagious and often fatal infection that generally affects European hares (*Oryctolagus cuniculus*). In the beginning of the disease, clinical symptoms such as high fever, tachypnea, anorexia, and cyanosis are observed, while apathy, lethargy, dyspnea, spasms, convulsions, opistotonus and death can be seen in the later stages. The incubation period of RHDV is between 16-48 hours and morbidity-mortality rates in a population can be as high as 90-100%. Since maternal antibodies provide protection in young rabbits, especially adult rabbits are more affected by the disease. Considering the ease of spread between domestic and wild rabbit populations, the disease can be limited by taking appropriate biosecurity and immunoprophylactic measures. In this review, general information on the hemorrhagic disease of rabbits is presented.

**Keywords:** Caliciviridae, hemorrhagic disease virus, rabbit.

✉ Gülizar ACAR

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı

e-posta: gulizarracar@gmail.com

## GİRİŞ

**R**abbit hemorrhagic disease (RHD), yabani ve evcil tavşanları enfekte eden, akut hepatik nekroz, yaygın intravasküler pıhtılaşma ve hemorajilerle karakterize, yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip viral bir hastalıktır. Hastalık ilk olarak 1984 yılında Çin'de tanımlanmış ve sonrasında Asya, Avrupa, Avustralya ve Amerika'da tavşan popülasyonlarına hızla yayılıp milyonlarca yabani ve evcil yetişkin tavşanın ölümüne yol açmıştır. Bu hastalık Avrupa'da ve Asya'nın bazı bölgelerinde enzootik olarak kabul edilmekle birlikte, 1992 yılında Meksika'da eradike edildikten sonra Batı Yarımküre'de nadiren görülmektedir (Belz, 2004; Guo ve ark., 2016; Zhu ve ark., 2017).

## Tarihçe

1984 yılında Çin Halk Cumhuriyeti'nin Jiangsu eyaletinde bulunan tavşanlarda solunum sistemi organları, karaciğer, dalak, kalp kası ve böbreklerde görülen kanamalarla karakterize yeni bir viral hastalık salgını gözlenmiştir (Parra ve Prieto, 1990). RHD olarak tanımlanan hastalığın, Almanya'dan ithal edilip ticari amaçlı yetiştirilen Angora tavşanlarından kaynaklandığı ve hem evcil hem de yabani Avrupa tavşanlarının (*Oryctolagus cuniculus*) hastalıktan etkilendiği görülmüştür. (Liu ve ark., 1984; Abrantes ve ark., 2012). Çin'den sonra Kore RHD salgınlarını bildiren bir diğer ülke olmuştur. Hastalık daha sonra Avrupa'da ortaya çıkmış ve ilk olarak 1986 yılında İtalya'da tespit edilmiştir. Sonrasında Avrupa'nın geri kalanına yayılmış ve birçok ülkede endemik hale gelmiştir. Avrupa tavşanlarının köken aldığı ve ekosistemin önemli bir bölümünü oluşturduğu İber Yarımadası'ndaki ilk salgınlar ise İspanya'da 1988 yılında, Portekiz'de 1989 yılında ortaya çıkmış, yabani tavşan popülasyonlarında ciddi oranda azalmaya neden olmuştur. Aynı yıllarda Kuzey Afrika'nın çeşitli ülkelerinde de RHD salgınları görülmüştür (Abrantes ve ark., 2012).

Amerika'daki ilk salgınlar ise 1988 yılında Meksika'da bildirilmiştir. Salgına, Çin'den yapılan tavşan eti ithalatının neden olduğu tespit edilmiş ve

hastalık tavşan popülasyonlarına hızla yayılmıştır. Daha sonra salgını kontrol etmek ve eradikasyonunu sağlamak amacıyla etkilenen bölgelerdeki tüm tavşan ve tavşan ürünlerinin satış ve hareketi durdurulmuştur. Hastalıktan etkilenmeyen popülasyonları korumak için yetiştiriciler bilgilendirilmiş, etkilenen bölgelerde 110.000'den fazla tavşan ölmüş ya da imha edilmiştir. Tavşanlarda serokonversiyona neden olup serolojik takibi engelleyeceği için RHD'yi kontrol etmek amacıyla aşı kullanılmamış ve 1992 yılında meydana gelen salgından sonra RHD'nin başarılı bir şekilde eradikasyonu sağlanmıştır (Gregg ve ark., 1991; Abrantes ve ark., 2012). Kuzey Amerika'da ise ilk salgın 2000 yılında başlamıştır. Sonrasında ise Küba, Uruguay ve Reunion Adası gibi coğrafik olarak uzak bölgelerde de salgınlar bildirilmiştir (Abrantes ve ark., 2012).

RHD'nin Avrupa'daki yabani tavşan popülasyonları üzerindeki etkisi, 19. yüzyılda tavşanların yerli bitkilerin ve yaban hayatının korunmasına yönelik bir tehdit olarak görüldüğü Avustralya ve Yeni Zelanda'da büyük bir ilgi uyandırmıştır. Bu nedenle 1991 yılında, RHD Çek referans suşunun (Çek V351) biyolojik kontrol ajanı olarak konakçı spesifikliğini ve etkinliğini değerlendirmek amacıyla Güney Avustralya'nın Spencer Körfezi'ndeki Wardang Adası'nda bir çalışma başlatılmıştır. Sıkı karantina önlemlerine rağmen 1995 yılında RHD, Güney Avustralya'da anakarada saptanmış ve ilk yayılmanın haftada 50 km olduğu tahmin edilmiştir. Bu durum önceleri ciddi bir sorun gibi algılansa da özellikle daha kurak bölgelerde, yabani tavşan popülasyonlarında çok büyük bir oranda azalma gözlenmiş ve virusun etkili bir biyolojik kontrol ajanı olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle önce Avustralya'da daha sonra Yeni Zelanda'da RHDV biyolojik kontrol ajanı olarak kullanılmaya başlanmıştır (Cooke, 2002; Cooke ve Fenner, 2002; Abrantes ve ark., 2012).

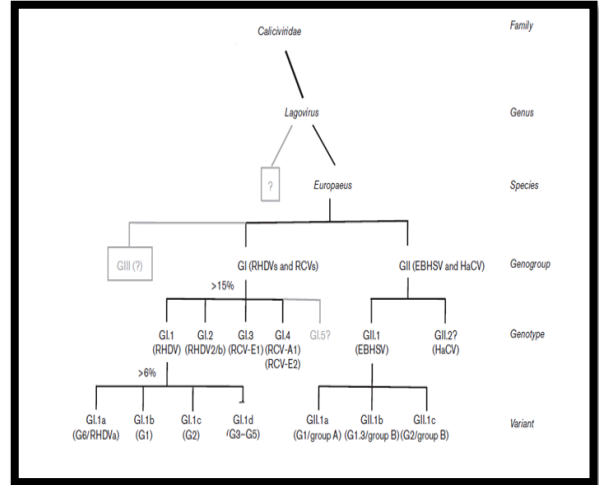
## Etiyoloji

RHDV, Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses-



ICTV) tarafından Calciviridae ailesinin Lagovirus cinsi içinde sınıflandırılmaktadır (Abrantes ve ark., 2012). Lagoviruslar, lagomorfları etkileyen RHDV ve Avrupa kahverengi tavşan sendromu virusu (European brown hare syndrome virus-EBHSV) olmak üzere iki türden oluşmaktadır. Genellikle RHDV'nin *Oryctolagus cuniculus*, EBHSV'nin *Lepus europaeus* türü Avrupa tavşanlarını etkilediği görülmektedir. Evcil bir tavşanda tespit edilen, apatojen ve genetik olarak RHDV'den farklı olan bir Tavşan Calicivirüsü (Rabbit Calicivirus-RCV) varlığı da bildirilmiştir (Capucci ve ark., 1996; Kinnear ve Linde, 2010). EBHSV'nin, klinik bulgular, patolojik ve histopatolojik değişiklikler, mortalite oranları, virion morfolojisi ve antijenitesi açısından RHD ile yakından ilişkili olduğu tespit edilmiş, ancak türler arası çapraz enfeksiyon ve bağışıklık tekrarlanabilir şekilde elde edilememiştir. Benzer özelliklere ve benzer hastalıklara neden olmalarına rağmen, RHDV ve EBHSV, farklı türleri enfekte eden farklı ajanlar olarak tanımlanmıştır (Abrantes ve ark., 2012).

RHDV, 1989 ve 1990 yılları arasında Çek Cumhuriyeti, İspanya, İtalya ve Almanya'da neredeyse aynı zamanlarda bir calicivirus olarak tanımlandığı için tür adının Lagovirus europaeus olması önerilmiş ve RHDV ile EBHSV olarak iki genogruba ayrılmıştır. Genogrular sırasıyla Genogrup1 (G1) ve Genogrup 2 (G2) olarak adlandırılmış olup, filogenetik analizlerle desteklenerek varyantlara da ayrılabilen genotiplere bölünmüştür (Le Pendu ve ark., 2017). RHDV suşlarının tümü tek bir serotip olarak sınıflandırılmaktadır (Mahar ve ark., 2018). Filogenetik olarak dört RHDV genotipi tanımlanmıştır. Klasik form olarak adlandırılan GI.1, genellikle dünya çapında karakterize edilen ilk suşları içine alır ve GI.1a-d olmak üzere dört varyanttan oluşmaktadır. GI.2, 2010 yılında Fransa'da tespit edilmiş ve Avrupa tavşanı populasyonlarında büyük oranda azalmalara neden olduğu bildirilmiştir. Farklı olarak, iki aylıktan küçük genç tavşanlarda ve *Lepus europaeus*, *L. timidus*, *L. corsicanus* ve *L. capensis* gibi tavşan türlerinde ölüme neden olabilmektedir. GI.3 ve GI.4 genotipleri ise RHDV'nin patojenik olmayan suşlarından oluşmaktadır (Abrantes ve Lopes, 2021). Lagovirusların sınıflandırılması Şekil 1'de verilmiştir.

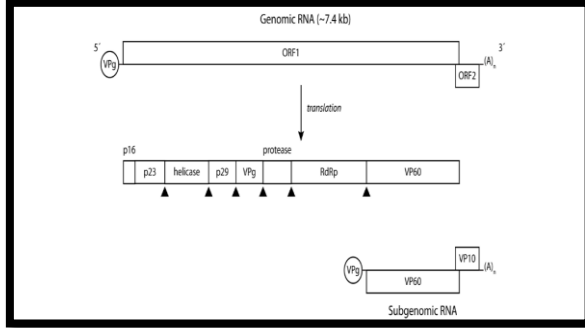


Şekil 1. Lagovirusların sınıflandırılması (Le Pendu ve ark., 2017).

Figure 1. Classification of lagoviruses (Le Pendu ve ark., 2017).

RHDV, iki açık okuma çerçevesi (Open Reading Frame-ORF) içeren 7,4 kb, tek iplikçikli pozitif polariteli RNA genomuna (gRNA) sahiptir (Mahar ve ark., 2018). RHDV virionları, dış çapı 32-44 nm arasında değişen ve yapısı karakteristik olarak fincan şeklindeki çöküntülerle tanımlanan, T = 3 ikozahedral simetrik kapside sahip, küresel, zarfsız partiküllerdir (Wang ve ark., 2013). Genomun 5' ucuna kovalent olarak bağlanmış genom bağımlı virion proteini (VPg) bulunur ve 3' ucu poliadenile edilmiştir (Wirblich ve ark., 1996). ORF1, 10-7044 arası nükleotidleri içerir ve çeşitli yapısal olmayan (NS) proteinler, major kapsid proteini ile VP60'ı (veya VP1'i) oluşturmak için viral proteaz tarafından bölünen büyük bir polipeptid kodlar. ORF2 ise 7025-7378 arası nükleotidleri içerir ve küçük bir yapısal protein olan VP10'u (veya VP2'yi) kodlar. Viral partiküller ayrıca VP60 ve VP10 kodlama dizilerini içeren bol miktarda subgenomik RNA'yı (sgRNA) paketler. RHDV gRNA'da olduğu gibi, sgRNA'larda VPg'ye bağlıdır ve poliadenile edilmiştir (Lee ve ark., 2021). VP60, RHDV kapsidini oluşturmakta görev alırken, VP10 işlevi tam olarak belirlenmemiştir (Mahar ve ark., 2018). RHDV'nin kodlama bölgelerinin yanında, sırasıyla 5' ucunda 9 nükleotidlik bir kodlamayan bölge ve 3' ucunda 59

nükleotidlik bir kodlamayan bölge bulunur (Abrantes ve ark., 2012). RHDV'nin genomik organizasyonu Şekil 2'de verilmiştir.



**Şekil 2.** RHDV'nin genomik organizasyonu (Abrantes ve ark., 2012).

**Figure 2.** Genomic organization of RHDV (Abrantes ve ark., 2012).

RHDV'nin hücre kültüründe üretilmemesi nedeniyle virusun patogenezi, translasyon ve replikasyon mekanizmalarına yönelik araştırmaların ilerlemesi büyük ölçüde engellenmiştir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda iki aminoasit değişikliği içeren bir mutant RHDV'nin üretildiği ve tavşan böbrek epitel hücrelerine (RK-13) verilerek hücrelerin enfekte edildiği bildirilmiştir (Zhu ve ark., 2017).

### Epidemiyoloji

Avrupa yabani tavşanlarını (*Oryctolagus cuniculus*) etkileyen RHDV, akut, oldukça bulaşıcı ve genellikle ölüme sonuçlanan bir enfeksiyondur. Enfeksiyonun inkubasyon süresi 16-48 saat arasındadır ve bir populasyondaki morbidite ve mortalite oranları %90-100 kadar yüksek olabilmektedir. Hastalık genellikle 2 ayıktan büyük hayvanları etkilemekte ve daha genç tavşanlar maternal antikor ile korunmaktadır. Yoğun bir hastalık salgınının odağında bulunan kediler haricinde, kobra, tavuk, kaz, ördek, domuz, sığır ve köpek gibi serolojik olarak kontrol edilen hayvan türlerinde RHDV'ye karşı antikor tespit edilememiştir (Mitro, 1993; Chasey, 1997; Campagnolo ve ark., 2003).

RHDV, direkt veya indirekt olarak bulaşabilmektedir. Doğal enfeksiyon genellikle

hayvandan hayvana direkt temas yoluyla meydana gelmekte olup, enfekte tavşanların sekret ve ekskretleriyle saçılan virus partikülleri oral veya aerosol yollarla alınmaktadır. Aerosol yolla meydana gelen bulaşma özellikle birbirleriyle yakın temas halinde olan tavşanlar arasında önem taşımaktadır (Chasey, 1997; Campagnolo ve ark., 2003). Doğal koşullar altında virus oldukça dirençlidir. Bir organ süspansiyonu içerisinde 40°C'de 225 gün, kuru halde oda sıcaklığında en az 105 gün ve 60°C'de 2 gün enfektif halde kalabilmektedir. Enfektivitenin, 37°C'de 1 saat veya 4°C'de 12 saat bekletildikten sonra %0,4 oranında formalin ile muamele edilmesiyle ortadan kaldırılamadığı ve virusun hemagglütinasyon aktivitesinin birkaç ay 4°C'de stabil kaldığı gözlemlenmiştir (Mitro, 1993). Virusun bu stabilitesinin bir sonucu olarak kontamine olmuş kafesler, yemler, giysiler, ayakkabılar ve ekipmanlar gibi fomitler yoluyla indirekt olarak bulaşma söz konusu olabilmektedir. Kemirgenler ve insanlar da virusun mekanik vektörleri olabilmektedir (Chasey, 1997; Campagnolo ve ark., 2003; Abrantes ve ark., 2012). Bununla birlikte Gehrmann ve Kretzschmar (1991), laboratuvar koşullarında bazı sinek türlerinin hastalığı aktarabildiklerini göstermiştir. Ayrıca deneysel olarak tavşanların konjunktivasına inokule edilen az sayıda virus partikülünün hastalığa neden olabildiği tespit edilmiştir (Asgari ve ark., 1998).

Tavşan karkaslarında RHDV'nin en az 3 ay enfektif kalabildiği, kuru ortamda doğrudan çevresel koşullara maruz kalan virus partiküllerinin ise 1 aydan daha kısa bir süre enfektivitesini koruduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle ölü hayvanların dokuları önemli bir virus rezervuarı olarak görülmektedir (Henning ve ark., 2005). Ayrıca tavşanların kürkleri de potansiyel bir enfeksiyon kaynağıdır. Bunun yanında özellikle martılar gibi uzak mesafelere uçabilen ve tavşan avlayan yırtıcı kuşlar da hastalığın bulaşmasında ve yayılmasında etkili olabilmektedir. Tiliklerin virusla enfekte olduktan sonra seropozitif olduğunu gösteren bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Bu hayvanlarda virus replike olup klinik hastalık oluşturmaya da, daha önce RHDV'ye maruz kalmamış yabani tavşan popülasyonlarına hastalığın

yayılmasında etkili olabilecekleri düşünülmüştür (Chasey, 1997).

Çevresel faktörler tavşan populasyonlarındaki RHDV'nin etkinliği ile ilişkili olup sıcaklık ve nem en önemli iklim değişkenleri olarak görülmektedir (Abrantes ve ark., 2012). Avusturalya'da hastalık salgınları genellikle sonbahar ve kış aylarında, üreme döneminin başlamasından bir iki ay sonra başlayıp, ilkbaharda zirveye ulaşmaktadır; yaz aylarında ise görülmemektedir. Üreme mevsimi boyunca RHD, tavşan sayılarını ciddi şekilde baskılamaktadır. İlkbaharın sonlarına doğru (üreme mevsimi sonlarında) salgınlar sona ermekte ve yavrular maternal antikorlarla korundukları için tavşan sayılarında artış gözlemlenmektedir. Yaz aylarında ise maternal antikorların etkinliği kaybolmakta ve tavşan populasyonları RHDV'ye duyarlı hale gelmektedir (Mutze ve ark., 2002). Ayrıca iklim değişkenlerinin, RHDV'nin yayılması ve bulaşmasında etkili olan vektörlerin sayısı ve aktivitesini de etkilediği görülmektedir (Abrantes ve ark., 2012).

#### **Klinik bulgular ve patoloji**

RHD tavşanlarda çeşitli klinik bulgulara neden olabilmesine rağmen bu belirtiler tüm tavşanlarda görülmemektedir. Tavşanların hastalığa duyarlılığı 5-6 haftalıkken başlamakta ve 8-9 haftalık olduklarında artmaktadır. Genellikle kısa bir inkubasyon süresinden sonra 400C'yi geçen yüksek ateş, taşipne, anoreksi ve siyanoz görülebilmektedir. Hastalığın ilerleyen aşamalarında ise apati, letarji, dispne, spazmlar, konvulziyonlar, opistotonus ve ölüm görülebilmektedir. Ölüm genellikle ateşin başlamasından 24-72 saat sonra olmaktadır. Ancak klinik belirti görülmeden ani ölümler de olabilmektedir. Etkilenen tavşanların yaklaşık %20'sinde burun delikleri ve vajinada köpüklü kanlı akıntı olabilmekte, bazen ishal veya kabızlık görülebilmektedir (Chasey, 1997; Campagnolo ve ark., 2003; Le Gall-Reculé ve ark., 2013). RH ve DV'nin P. multocida gibi mikroorganizmalarla koenfeksiyonu da bildirilmiştir. Böyle durumlarda hastalığın seyri farklılaşabilmekte ve daha ağır klinik bulgular görülebilmektedir (Lee ve ark., 2021).

RHD'nin klinik gelişimine bağlı olarak perakut, akut ve subakut form olmak üzere genel anlamda üç farklı klinik form tanımlanmıştır. Perakut formda, enfeksiyon bir tavşan populasyonuna girdikten sonra hastalanan tavşanlar genellikle çok az klinik belirti gösterip aniden ölmektedir. Akut formda, hastalanan tavşanlar ölmeden önce daha belirgin klinik belirtiler göstermektedir. Subakut formda ise tavşanlarda yine klinik belirtiler görülmekte ancak bu tavşanların birçoğu hayatta kalmaktadır (Chasey, 1997). Bu klinik formlara ek olarak, bir RHD salgını sırasında, tavşanların şiddetli ve jeneralize ikterus, anoreksi ve letarji gibi semptomlarla kronik bir hastalık formu yaşayabileceği de bildirilmiştir (Capucci ve ark., 1991; Abrantes ve ark., 2012). Doğal ve deneysel olarak enfekte olan tavşanlarda genellikle tanımlanan RHD klinik formlarından ilk ikisi gözlemlenmiştir (Chasey, 1997). Hastalıktan etkilenen tavşanlar özellikle karaciğer disfonksiyonu nedeniyle 1-2 hafta içinde ölmekte veya enfeksiyonu elimine ederek güçlü bir serokonversiyon sergilemektedirler (Le Gall-Reculé ve ark., 2013). Hastalığı atlatan tavşanlar ise enfeksiyona dirençli hale gelebilmekte ve virüsü yaklaşık 1 ay boyunca taşıyıp saçabilmektedir (Campagnolo ve ark., 2003)

RHD nedeniyle ölen tavşanlarda vücut genellikle iyi durumdadır. Tavşanların sindirim sistemi genellikle normaldir ve mideleri doludur. Karaciğer ve dalak, RHDV'nin birincil hedef dokularıdır. Karaciğerde akut nekrotik hepatit, intralobüler kanama odakları ve multifokal nekroz görülmektedir. Dalak genellikle koyu renklidir ve splenomegali görülmektedir. Bazı vakalarda belirgin bir ikterus tespit edilmektedir. Nekropside tipik bulgular arasında yaygın intravasküler pıhtılaşma (disseminated intravascular coagulation-DIC) ve çeşitli organlarda kanamalar gözlenmektedir. Ancak RHD için karakteristik bir belirti olmasına rağmen akut RHD vakaları başta olmak üzere her zaman kanama görülmemektedir. Bunların yanında RHD, fibrin trombusünün oluşumu, lenfopeni, trombositlerde azalma ve diğer kan pıhtılaşma faktörlerinin işlevini yerine getirememesinden kaynaklanan genel dolaşım disfonksiyonu nedeniyle çoklu organ yetmezliğine de yol açmaktadır (Chasey,

1997; Campagnolo ve ark., 2003; Le Gall-Reculé ve ark., 2013).

### Tanı

Genellikle karakteristik semptomlar ve patolojik lezyonlar tanıya yardımcı olmaktadır. Ölen tavşanlardan alınan dokulardan virus veya viral antijen saptanmasıyla tanı konulabilmektedir. Başta karaciğer olmak üzere ince bağırsak, akciğer, dalak ve böbrek gibi organlardan alınan dokular virus tespiti için kullanılabilir. Karakteristik Calicivirus partikülleri direkt olarak elektron mikroskopisiyle tespit edilebilmektedir. Virusun koyun, kümes hayvanları ve insan (tip 0) eritrositlerini aglutine etme özelliğinden faydalanarak hemaglutinasyon testleriyle tanı konulabilmektedir. Virusa özgü poliklonal/monoklonal antikorları tespit edebilmek amacıyla ELISA tekniği kullanılmaktadır. Bunun yanında immunofloresan ve agar-jel immunodifüzyon testleri de RHDV tespiti için kullanılabilir. Virusa özgü nükleik asidin saptanması amacıyla Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) yapılabilmektedir. RT-PCR yönteminin ELISA'dan 104 kat daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir (Mitro, 1993; Chasey, 1997; Asgari ve ark., 1998; Belz, 2004). RHDV için bir in vitro kültür sistemi olmaması nedeniyle daha detaylı ve yüksek verimli tanı testleri veya bu testlerin kombinasyonlarını içeren farklı tanı yöntemleri de kullanılmaktadır (Abrantes ve Lopes, 2021).

### Korunma ve kontrol

Enfekte hayvanlar arasında yüksek morbidite/mortalite ve yaygın histopatolojik lezyonlara neden olmasının yanı sıra oldukça immunojenik olan RHDV nedeniyle ölen tavşanların genellikle yetişkin tavşanlar olduğu görülmüştür. Yapılan deneysel çalışmalarda enfekte olan 5-8 haftalık genç tavşanların %40'ı hayatta kalırken, 9 haftalıktan büyük tavşanların yalnızca %10'u hayatta kalmıştır. Bu durumun genç hayvanların maternal antikorlar ile korunmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Öncesinde RHDV'ye maruz kalan dişi tavşanlarda, immunoglobulin G (IgG) antikorlarının,

plasenta yoluyla yavrulara kolaylıkla aktarıldığı ve geç evre embriyolardaki antikor titrelerinin annenin antikor titrelerine yakın olduğu görülmüştür (Capucci ve ark., 1996; Cooke, 2002). Ayrıca kolostrum yoluyla antikorların yeni doğan tavşanlara geçtiği gösterilmiş ve yavru tavşanların en az 50 gün kolostral antikorlarla korunduğu tespit edilmiştir (Mitro, 1993).

Maternal antikorların yaşa bağlı koruyuculuğu deneysel olarak analiz edilmiş ve annenin antikor titresine bağlı olarak bu koruyuculuğun 5-12 hafta sürdüğü görülmüştür. Maternal antikorlarla korunurken RHDV ile enfekte olan ve hastalığı atlatan yetişkin tavşanların genç tavşanlardan 10 kat daha yüksek oranda IgG antikor titresine sahip olduğu bildirilmiştir (Cooke, 2002). Hiperimmün serum ile pasif immunizasyonun acil durumlarda tehlike altındaki tavşanlara kısa vadeli koruma sağladığı ve subklinik enfekte tavşanlarda tedavi edici olduğu görülmüştür (Huang, 1991; Abrantes ve ark., 2012). Ayrıca doğal yollardan hasta olup, hastalığı atlattığı tavşanlarda enfeksiyondan sonra en az 1 yıl koruma sağlayan yüksek titrelerde antikor varlığı tespit edilmiştir (Capucci ve ark., 1991).

RHD için etkili olan ve hastalığın endemik olduğu bölgelerde kullanılan aşılarda bulunmaktadır. Genellikle aşılamadan birkaç gün sonra bağışıklık gelişmeye başlamakta ve bağışıklık süresi 6 ay ile 1 yıl arasında değişmektedir. Bu nedenle yıllık aşılama, RHD'nin endemik olduğu bölgelerde üreme mevsiminde olan ve kürk üretimi amacıyla yetiştirilen tavşanlar için şiddetle tavsiye edilmektedir. Aşıların nispeten güvenli olduğu kabul edilse de aşılama yapılan bölgelerde hastalanan ve ölen tavşanların olduğu rapor edilmiştir. 6 haftalık yaştan itibaren tavşanlara aşılama yapılabilir. Tavşanlar ilk aşılamada 10 haftalık yaştan küçükse, 4 hafta içinde ikinci bir aşılama yapılması önerilmektedir. Herhangi bir hastalık belirtisi gösteren tavşanlara aşılama yapılmaması gerekmektedir (Campagnolo ve ark., 2003; Belz, 2004). Yabani tavşan popülasyonlarında ise aşının uygulama güçlüğü, her yıl tekrarlanma ihtiyacı ve ekonomik olarak yüksek maliyetler gerektirmesi gibi nedenlerle etkin bir aşılama yapılamamaktadır (Abrantes ve ark., 2012).

Ortaya çıkan salgınlarda genel olarak et ve kürk endüstrisinde kullanılan tavşanların hastalıktan daha çok etkilendiği tespit edilmiştir (Xu, 1991). Bu durum RHD'nin, dünya çapında tavşan yetiştiriciliği ve tavşan ürünleri endüstrisi üzerinde ciddi bir ekonomik etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Cheng ve ark., 2013; Guo ve ark., 2016). Ayrıca RHD salgınlarının olduğu bölgelerde azalan tavşan popülasyonları nedeniyle büyük oranda tavşanlarla beslenen yırtıcıların başka hayvan türlerini avlamaya yönelmesi ekosistemin de olumsuz etkilenmesine neden olmuştur (Delibes-Mateos ve ark., 2007).

Biyogüvenlik ve aşılama gibi immunoprofilaktik önlemler yoluyla hastalığın kontrolü sağlanarak, tavşan popülasyonları arasındaki hastalık geçişleri önemli ölçüde azaltılabilmektedir. Bu durum özellikle tavşan ürünleri endüstrisinde hastalığın yayılmasını sınırlandırmak açısından da büyük önem taşımaktadır. Ayrıca RHDV'nin yabani tavşan popülasyonlarındaki sirkülasyonunun yoğun olduğu bölgelerde bu önlemler sayesinde enfeksiyon yayılımı büyük oranda engellenebilmektedir. Dolayısıyla, RHDV salgınlarının dikkatli ve doğru bir şekilde yönetilmesi gerekmektedir. Salgınların meydana geldiği bölgelerde viral evrimin sürekli olarak izlenmesinin, uygun önlemlerin alınmasında belirleyici olabilecek yeni genetik ve antijenik varyantların hızlı tespiti açısından büyük önem taşıdığı tespit edilmiştir (Abrantes ve ark., 2012).

## SONUÇ

RHDV'nin evcil ve yabani tavşanların en önemli patojenlerinden biri olduğu görülmektedir. Virus tavşan popülasyonları arasında çok hızlı yayılabilmekte ve bulaşma yolları çok çeşitli olabilmektedir. Bu durum hastalıkla mücadeleyi zorlaştırmaktadır. Ayrıca RHD'nin tavşan ürünleri endüstrisini olumsuz olarak etkilemesi nedeniyle hastalığın ekonomik önemi de bulunmaktadır. Maternal antikörlerin ve profilaktik olarak kullanılacak aşuların yüksek koruma sağlayabildiği tespit edilmiştir. Hastalık uygun korunma-kontrol önlemlerinin alınması ve özellikle salgınlarda ilgili varyantların tespit edilmesiyle etkili bir şekilde sınırlandırılabilir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. Abrantes J., Van Der Loo W., Le Pendu J., Esteves PJ., 2012. Rabbit haemorrhagic disease (RHD) and rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV): A review. *Vet Res*, 43, 12.
2. Abrantes J., Lopes AM., 2021. A Review on the Methods Used for the Detection and Diagnosis of Rabbit Hemorrhagic Disease Virus (RHDV). *Microorganisms*, 9, 972.
3. Asgari S., Hardy JRE., Sinclair RG., Cooke BD., 1998. Field evidence for mechanical transmission of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) by flies (Diptera: Calliphoridae) among wild rabbits in Australia. *Virus Res*, 54, 123–132.
4. Belz K., 2004. Rabbit hemorrhagic disease. *Semin Avian Exot Pet Med*, 13, 100–104.
5. Campagnolo ER., Ernst MJ., Berninger ML., Gregg DA., Shumaker TJ., Boghossian AM., 2003. Outbreak of rabbit hemorrhagic disease in domestic lagomorphs. *J Am Vet Med Assoc*, 223, 1151-1155.
6. Capucci L., Fusi P., Lavazza A., Pacciarini ML., Rossi C., 1996. Detection and preliminary characterization of a new rabbit calicivirus related to rabbit hemorrhagic disease virus but nonpathogenic. *J Virol*, 70, 8614–8623.
7. Capucci L., Scicluna MT., Lavazza A., 1991. Diagnosis of viral haemorrhagic disease of rabbits and the European brown hare syndrome. *Rev Sci Tech*, 10, 347–370.
8. Chasey D., 1997. Rabbit haemorrhagic disease: The new scourge of *Oryctolagus cuniculus*. *Lab Anim*, 31, 33–44.
9. Cheng Y., Chen Z., Li C., Meng C., Wu R., Liu G., 2013. Protective immune responses in rabbits induced by a suicidal DNA vaccine of the VP60 gene of rabbit hemorrhagic disease virus. *Antiviral Res*, 97, 227–231.
10. Cooke BD., 2002. Rabbit haemorrhagic disease:

- Field epidemiology and the management of wild rabbit populations. *OIE Rev Sci Tech*, 21, 347–358.
11. Cooke BD., Fenner F., 2002. Rabbit haemorrhagic disease and the biological control of wild rabbits, *Oryctolagus cuniculus*, in Australia and New Zealand. *Wildl Res*, 29, 689–706.
  12. Delibes-Mateos M., Redpath SM., Angulo E., Ferreras P., Villafuerte R., 2007. Rabbits as a keystone species in southern Europe. *Biol Conserv*, 137, 149–156.
  13. Gregg DA., House C., Meyer R., Berninger M., 1991. Viral haemorrhagic disease of rabbits in Mexico: Epidemiology and viral characterization. *Rev Sci Tech*, 10, 435–451.
  14. Guo H., Zhu J., Tan Y., Li C., Chen Z., Sun S., Liu G., 2016. Self-assembly of virus-like particles of rabbit hemorrhagic disease virus capsid protein expressed in *Escherichia coli* and their immunogenicity in rabbits. *Antiviral Res*, 131, 85–91.
  15. Henning J., Meers J., Davies PR., Morris RS., 2005. Survival of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) in the environment. *Epidemiol Infect*, 133, 719–730.
  16. Huang HB., 1991. Vaccination against and immune response to viral haemorrhagic disease of rabbits: A review of research in the People's Republic of China. *Rev Sci Tech*, 10, 481–498.
  17. Kinnear M., Linde CC., 2010. Capsid gene divergence in rabbit hemorrhagic disease virus. *J Gen Virol*, 91, 174–181.
  18. Lee YC., Oh Y., Choi SH., Chae MK., 2021. Simultaneous infection with rabbit hemorrhagic disease virus and *Pasteurella multocida* in rabbits. *Korean J Vet Serv*, 44, 35–43.
  19. Le Gall-Reculé G., Lavazza A., Marchandean S., Bertagnoli S., Zwingelstein F., Cavadini P., Martinelli N., Lombardi G., Guérin JL., Lemaitre E., Decors A., Boucher S., Le Normand B., Capucci L., 2013. Emergence of a new lagovirus related to rabbit haemorrhagic disease virus. *Vet Res*, 44, 1–13.
  20. Le Pendu J., Abrantes J., Bertagnoli S., Guitton JS., Le Gall-Reculé G., Lopes AM., Marchandean S., Alda F., Almeida T., Célio AP., Bárcena J., Burmakina G., Blanco E., Calvete C., Cavadini P., Cooke B., Dalton K., Mateos MD., Deptula W., Eden JS., Wang F., Ferreira CC., Ferreira P., Foronda P., Gonçalves D., Gavier-Widén D., Hall R., Hukowska-Szematowicz B., Kerr P., Kovaliski J., Lavazza A., Mahar J., Malogolovkin A., Marques RM., Marques S., Martin-Alonso A., Monterroso P., Moreno S., Mutze G., Neimanis A., Niedzwiedzka-Rystwej P., Peacock D., Parra F., Rocchi M., Rouco C., Ruvoën-Clouet N., Silva E., Silvério D., Strive T., Thompson G., Tokarz-Deptula B., Esteves P., 2017. Proposal for a unified classification system and nomenclature of lagoviruses. *J Gen Virol*, 98, 1658–1666.
  21. Mahar JE., Read AJ., Gu X., Urakova N., Mourant R., Piper M., Haboury S., Holmes EC., Strive T., Hall RN., 2018. Detection and circulation of a novel rabbit hemorrhagic disease virus in Australia. *Emerg Infect Dis*, 24, 22–31.
  22. Mitro S., 1993. Rabbit hemorrhagic disease: A review with special reference to its epizootiology. *Eur J Epidemiol*, 9, 70–78.
  23. Mutze G., Bird P., Kovaliski J., Peacock D., Jennings S., Cooke B., 2002. Emerging epidemiological patterns in rabbit haemorrhagic disease, its interaction with myxomatosis, and their effects on rabbit populations in South Australia. *Wildl Res*, 29, 577–590.
  24. Parra F., Prieto M., 1990. Purification and characterization of a calicivirus as the causative agent of a lethal hemorrhagic disease in rabbits. *J Virol*, 64, 4013–4015.
  25. Wang X., Xu F., Liu J., Gao B., Liu Y., Zhai Y., Ma J., Zhang K., Baker TS., Schulten K., Zheng D., Pang H., Sun F., 2013. Atomic Model of Rabbit Hemorrhagic Disease Virus by Cryo-Electron Microscopy and Crystallography. *PLoS Pathog*, 9.
  26. Wirblich C., Thiel HJ., Meyers G., 1996. Genetic map of the calicivirus rabbit hemorrhagic disease

- virus as deduced from in vitro translation studies. *J Virol*, 70, 7974–7983.
27. Xu WY., 1991. Viral haemorrhagic disease of rabbits in the People's Republic of China: Epidemiology and virus characterisation. *Rev Sci Tech*, 10, 393–408.
28. Zhu J., Miao Q., Tan Y., Guo H., Liu T., Wang B., Chen Z., Li C., Liu G., 2017. Inclusion of an Arg-Gly-Asp receptor-recognition motif into the capsid protein of rabbit hemorrhagic disease virus enables culture of the virus in vitro. *J Biol Chem*, 292, 8605–8615.



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

## Tavşanlarda Uyuz Tedavisi İçin Güncel Tedavi Uygulamaları

Ömer AYDIN<sup>1a✉</sup>, Nergis ULAŞ<sup>1b</sup>

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.  
ORCID: 0000-0001-9444-1904<sup>1a</sup>, 0000-0003-2340-6882<sup>1b</sup>

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
25.08.2021	14.09.2021	17.09.2021

**Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:**

**Aydın Ö, Ulaş N:** Tavşanlarda Uyuz Tedavisi İçin Güncel Tedavi Uygulamaları. Lab Hayv Bil & Uyg Derg, 1(1):35-41, 2021.

**Öz:** Tavşanlarda ektoparaziter deri hastalıkları sıklıkla görülmektedir. Bu ektoparaziter hastalıklar arasında uyuz hastalığı da tavşanlardaki en önemli deri hastalıklarından birisidir. Tavşanlarda *Psoroptes cuniculi* enfestasyonu yaygın olarak, *Sarcoptes cuniculi*, *Demodex cuniculi* ve *Notoedres cuniculi* etkenlerine bağlı uyuz hastalığı da daha seyrek bir şekilde oluşmaktadır. Tavşanların kulak uyuzu etkeni olan *Psoroptes cuniculi* deride büyük oyuklar açmadan, kulaklarda hiperemi ve eksudasyona ve deride yoğun bir irritasyona neden olan bir uyuz etkenidir. *Demodex cuniculi* ile enfeste olan tavşanlarda çeşitli derecede deride kaşıntı görülebilir veya immunsupresif hayvanlarda ise deride kaşıntı görülmeden alopesiyle seyredebilmektedir. *Sarcoptes scabiei* var. *cuniculi* ve *Notoedres cati* var. *cuniculi* tavşanlarda uyuz neden olan etkenler olarak rapor edilmiştir. Bu parazitler deri altından sarı renkte bir akıntının olduğu kaşıntılı bir dermatoza neden olabilmektedirler. Uyuz hastalığının tedavisinde ivermektin, selamektin, milbemis oksim, deltametrim gibi antiparaziter ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda ise daha çok kombine ya da bitkisel ekstratların kullanım alanına girdiği görülmektedir. Hastalığın tedavisi ile birlikte koruma tedbirlerinin uygulanması hastalığın ilerlemesini azaltmaktadır. Koruma tedbirleri olarak; işletmeye yeni alınan hayvanların profilaktik olarak antiparaziter uygulamalarının yapılması ve karantina tedbirlerinin uygulanması, hayvanların sıkışık, rutubetli, havasız alanlarda bakılmaması ve stres faktörlerinin azaltılması gibi faktörler sıralanabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Psoroptes cuniculi*, tavşan, uyuz, uyuz tedavisi.

## Current Treatment Practices for the Treatment of Scabies in Rabbits

**Abstract:** Ectoparasitic skin diseases are frequently seen in rabbits. Among these ectoparasitic diseases, scabies is one of the most important skin diseases in rabbits. *Psoroptes cuniculi* infestation is common in rabbits, and scabies due to *Sarcoptes cuniculi*, *Demodex cuniculi* and *Notoedres cuniculi* are less common. *Psoroptes cuniculi*, which is the cause of ear scabies in rabbits, is a scabies agent that causes hyperemia and exudation in the ears and intense irritation on the skin without opening large cavities in the skin. Rabbits infested with *Demodex cuniculi* may experience varying degrees of skin itching, or in immunosuppressed animals, it may progress with alopecia without itching of the skin. *Sarcoptes scabiei* var. *cuniculi* and *Notoedres cati* var. *cuniculi* have been reported as causative agents of mange in rabbits. These parasites can cause an itchy dermatosis, in which a yellowish discharge occurs under the skin. Antiparasitic drugs such as ivermectin, selamectin, milbemycin oxime and deltamethrin are used in the treatment of scabies. However, in recent years, it has been seen that more combined or herbal extracts have been used in practice. Implementation of preventive measures along with the treatment of the disease reduces the progression of the disease. For protection measures; factors can be listed as prophylactic antiparasitic applications and implementation of quarantine measures for newly recruited animals, not keeping animals in overcrowded, damp, and stuffy areas, and reduction of stress factors.

**Keywords:** *Psoroptes cuniculi*, rabbit, scabies, treatment of scabies.

✉ Ömer AYDIN

Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.  
e-posta: aydinomer@atauni.edu.tr



## GİRİŞ

**D**ermatolojik hastalıklar evcil hayvanlarda, kedi ve köpeklerde ve ayrıca kürklü hayvanlarda en sık bir şekilde görülen sağlık sorunlarını oluşturmaktadır (Quesenberry, 2000). Tavşanlar bit, kene, pire ve akarlar gibi çeşitli ektoparazitler ile enfeste olabilmektedir. Bu etkenler tavşanlarda dermatozun en önemli sebeplerini oluşturmaktadır (Sant ve Rowland, 2009). Kulak akarları ve uyuz etkenleri hem genç hem de erişkin tavşanlarda başlıca deri hastalıklarını oluşturmaktadır (Quesenberry, 2000). Tavşanları enfeste eden uyuz etkenleri; *Psoroptes cuniculi* yaygın olarak, *Sarcoptes scabiei* var. *cuniculi*, *Demodex cuniculi* ve *Notoedres cati* var. *cuniculi* daha nadir olarak enfeste eden uyuz türleridir (Sant ve Rowland, 2009). Uyuz tavşanlarda özellikle çok nemli ortamlarda enfekte edici özelliği olan parazitik enfestasyondur (Arul ve ark., 2017). Uyuz etkenlerinin deriye yerleşmesiyle deri bütünlüğüne direkt zarar vereceği gibi derialtı dokularda da hasar ve ayrıca kan kayıplarına da neden olabilmektedir. Uyuz etkenleri deride genel olarak kaşıntı, kızarıklık, yüzeysel deri kayıpları, papül oluşumları, derinin kalınlaşması ve sertleşmesi, deride kabuklanma gibi lezyonlara neden olabilmektedir (d'Ovidio ve Santoro, 2015). Uyuz enfestasyonları genç ve zayıf hayvanlarda özellikle bulaşıcı ve mortalite oranı yüksek bir hastalık tablosu oluşturabilmektedir (Samuel ve ark., 2001). Bu derlemede tavşanlarda uyuz etkenlerine karşı son yıllarda uygulanan güncel tedavi uygulamaları hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

## Klinik Bulgular

Tavşanların kulak uyuzu etkeni olan *Psoroptes cuniculi* deride büyük oyuklar açmadan, kulaklarda hiperemi ve eksudasyona ve deride yoğun bir irritasyona neden olan bir uyuz etkenidir. Bu eksudasyon kulak yolunu kapatabilir, lezyonlar yüz ve boyuna doğru yayılabilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonların işe karışmasıyla purulent bir otitis media şekillenerek kulak zarı perfore olabilmektedir. Ayrıca kafayı eğme gibi nörolojik bulgularda

görülebilmektedir (Hansen ve ark., 2005; White ve ark., 2003). *Demodex cuniculi* ile enfeste olan tavşanlarda çeşitli derecede deride kaşıntı görülebilir veya immunsupresif hayvanlarda ise deride kaşıntı görülmeden alopesiyle seyredilmektedir. *Sarcoptes scabiei* var. *cuniculi* ve *Notoedres cati* var. *cuniculi* tavşanlarda uyuz neden olan etkenler olarak rapor edilmiştir. Bu parazitler deri altından sarı renkte bir akıntının olduğu kaşıntılı bir dermatoza neden olabilmektedirler (Farmaki ve ark., 2009).

## Tanı

Erken veya hafif enfestasyonlarda, psoroptes etkenleri ve lezyonları, konka veya dış kulak kanalının derinliklerindedir ve kolayca gözden kaçabilirler. *Psoroptes cuniculi* pediatrik otoskopta kolaylıkla görüntülenebilmektedir. Bu etkenler kulak kanalındaki döküntülerle kaplı olmalarına rağmen çok hızlı bir şekilde hareket ederler ve çıplak gözle dahi görülebilecek büyüklükte dirler. Deri döküntüsünden alınan örneklerin mineral yağla muamele edilmesinden sonra mikroskop altında da etkenler görülebilmektedir. *Sarcoptes scabiei* türleri de deri kazıntı örneklerinin mikroskop altında incelenmesiyle belirlenebilmektedir (Harkness ve ark., 2010). *Notoedres* türleri de aynı şekilde deri kazıntısı örneklerinin mikroskop altında incelenmesiyle tanımlanabilmektedir. *Demodex* türlerinin tanısı için derin kazıntı örneklerinin alınması gerekmektedir. Kazıntı almadan önce deri kazıntısı alınacak yerin sıkılması kıl folikülleri altından ve yağ bezlerinden etkenlerin daha kolay çıkmasını sağlaması açısından tanıya yardımcı bir yöntemdir. *Demodex* etkenleri ve yumurtaları genellikle tımar sırasında hayvanlar tarafından yutulabildiğinden dolayı fekal flotasyon yöntemi ile tanımlanabilmektedir (Zajac ve ark., 2021).

## Tedavi

Uyuz hastalığında ivermektin, doramektin, abamektin, eprinomektin gibi makrosiklik laktonların etkinlikleri kanıtlanmıştır (Marley ve Conder, 2002). Sarkoptik uyuzun geleneksel tedavisinde

organofosfatlar, piretroid insektisitler ve amitraz kullanılmaktadır. Fakat bu ilaçların kullanımında çok dikkatli olunmalı ve yan etkilerinin de oluşabileceği göz önüne alınmalıdır (Curtis, 2004). Son yıllarda geleneksel tedavilerin yanında bitkisel ekstratlar ve yağlar ve ayrıca kombine tedavi yöntemlerinin de kullanıldığı bildirilmiştir. Sharaf ve ark. (2020) *Sarcoptes scabie* ile enfeste olan tavşanlarda ivermektin ve moksidektinin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Onların çalışmalarının sonucunda moksidektin tedavisi alan tavşanlarda tedavi etkinliğinin %100 olduğu ve uyuz etkenlerinin tedavi sonrası 14. günde yok olduğu ve uyuz etkenlerini öldürmede %100 etkili bir tedavi olduğu ifade edilmiştir. İvermektin tedavisi yapılan grupta ise klinik yönden ve parazitlerin yok olması açısından daha düşük bir etkinliğin (%60.67) şekillendiği belirtilmiştir. Murugan ve ark. (2018) tarafından *Sarcoptes scabiei* uyuzuyla enfeste olan tavşanlarda ivermektin (400 µg/kg haftada 1 kez 4 hafta süreyle) ve vitamin konsantresi (vit A, D, E ile içme sularının litresine 10 ml) ile tedavi edilen tavşanların 8' inde tedavi sonrası 14. günde bütün lezyonların kaybolduğu, geri kalan tavşanlarda da 21. günde tam bir iyileşme şekillendiği belirtilmiştir. Ayrıca anoreksi, anemi ve alopesi semptomlarının ise tedavi sonrası 21 günde tamamen düzeldiği ifade edilmiştir. Divisha ve ark. (2020) *Sarcoptes scabiei* ve *Psoroptes cuniculi* ile enfeste olan tavşanların tedavisi üzerine yaptıkları bir çalışmada ivermektini 0.4 mg/kg dozda subkutan yolla haftalık aralıklarla 4 hafta için, %25' lik benzil benzoat losyonunu günde bir kez lokal olarak ve vitamin B kompleksini de destekleyici tedavi olarak uygulamışlardır. Tedavi sonrası kulaklar, bacaklar ve tüm vücutta tam bir iyileşmenin sırasıyla tedavi sonrası 18., 22. ve 28. günlerde şekillendiği belirtilmiştir. Ayrıca vücut üzerindeki yara kabuklarının tedavi sonrası 3. haftada kaybolmaya başladığı ve tam bir iyileşmenin de 4. haftada olduğu ifade edilmiştir. Kumar ve ark. (2018) *Sarcoptes scabiei* ile enfeste olan tavşanlarda ivermektin ve ivermektin ile birlikte vitamin takviyesinin (vitamin A, D, E ve H) etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada 1. gruba sadece 0.2 mg/kg dozda ivermektini haftalık aralıklarla 2 hafta

süresince uygulamışlardır. 2. gruptaki tavşanlara ise 0.2 mg/kg dozda ivermektin ile birlikte vitamin A, D, E ve H kompozisyonu 0.025 mg/kg kas içi yolla haftalık aralıklarla 2 hafta için uygulanmıştır. Tedavi sonrası yapılan karşılaştırmada grup-2' deki tavşanların uyuz etkenlerinin yoğunluğunun daha hızlı bir şekilde azaldığı ve sarkoptes kaynaklı deri lezyonlarında klinik açıdan iyileşmenin daha hızlı olduğu bildirilmiştir. d'Ovidio ve Santoro (2021) tarafından sarkoptik uyuzlu tavşanlarda 25 mg/kg oral yolla tek doz fluralanerin tedavide etkinliğini araştırdıkları çalışmada tedavi edilen tavşanların hiçbirinde tedavi sonrası 14. gün itibarıyla deri kazıntı örneklerinde pozitiflik görülmediği sadece bir tavşanda deri lezyonlarının devam ettiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada tedavi sonrası 21. günde hem deri kazıntı örneklerinde pozitiflik hem de klinik olarak deri lezyonlu hayvanın kalmadığı ifade edilmiştir. Tek doz fluralanerin sarkoptik uyuzlu tavşanların tedavisinde etkili olduğu çalışmanın sonucunda açıklanmıştır. Narang ve ark. (2020) *Notoderes cati* enfestasyonunun teyit edildiği 2 adet tavşana 0.4 mg/kg dozda kas içi klorfeniramin maleat uygulamasını takiben 0.3 mg/kg tek doz ivermektin ve lezyonlu bölgelere povidon iyot solüsyonunu lokal olarak uygulamışlardır. Klinik olarak tam bir iyileşmenin tedavi sonrası 1 hafta içerisinde şekillendiği bildirilmiştir. Dakroury ve Darwish *Psoroptes cuniculi* ile enfeste olan tavşanlarda propolis merhem ve moksidektinin etkinliğini araştırdıkları çalışmada 24 adet uyuz hastalığına sahip tavşan 3 eşit gruba ayrılmıştır. 1. grup tavşanlar hiçbir tedavi almamış, 2. gruptaki tavşanlara deri altı yolla 0.2 mg/kg canlı ağırlık dozunda moksidektin uygulanmış ve 3. gruptaki tavşanlara ise topikal olarak sadece propolis merhem uygulanmıştır. Araştırmanın sonucunda grup-2' deki hayvanların (tedavinin 14. gününde) grup-3' deki hayvanlara (tedavinin 21. gününde) göre daha hızlı bir şekilde iyileştikleri bildirilmiştir. Ancak moksidektin uygulanan gruptaki tavşanlarda hipoalbumemi, karaciğer ve böbrek belirteçleri değerlerinde artış ve serum kortizol seviyelerinde artış şekillendiği bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, propolisin hepatik veya renal toksisiteyi indüklemeyen belirgin

bir antipsoroptik etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Dakroury ve Darwish, 2021). Romero ve ark. (2020) *Psoroptes cuniculi* ile enfeste olan tavşanlarda milbemisin oksim ile afoksolanerin etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada tavşanlara 2.5 mg/kg tek doz oral yolla afoksolaner ve 0.5 mg/kg dozda milbemisin oksim uygulamışlardır. Çalışmanın sonucunda, milbemisin oksim ile birlikte oral tek doz afoksolanerin uygulanmasının tavşanlarda *Psoroptes cuniculi* enfestasyonunun tedavisi için etkili olduğu belirtilmiştir. Jiang ve ark. (2019) *Psoroptes cuniculi* enfestasyonuna sahip tavşanlarda *Beauveria bassiana* (*B. bassiana*)'nın etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada çalışma gruplarını *B. bassiana* uygulanan ( $4,26 \times 10^9$  *B. bassiana* mantar spor/ml) grup, ivermektin uygulanan (0.2 mg/kg dozda derialtı) ve steril su uygulanan grup olarak rastgele üç gruba ayırmışlardır. *B. bassiana* uygulanan grupta tedaviden 3 gün sonra tedavi etkinliğinin %100 olduğu ve ivermektin uygulanan gruba göre bu etkinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada *B. bassiana* uygulanan gruptaki tavşanların hiçbirinde tedavi sonrası 60. günde semptomların tekrar şekillenmediği ve psoroptes enfestasyonlarında etkili bir biyolojik ajan olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir. Moonarmart ve ark. (2018) uyuz etkenleriyle doğal yollardan enfeste olan tavşanlarda selamektinin etkisini ve hematolojik parametreler üzerine etkinliğini araştırdıkları çalışmada selamektin uygulaması sonrası 28. günden itibaren bu tavşanlarda deri kazıntısı ve/veya bant sitolojisi ile hiçbir ektoparazit veya yumurtanın bulunmadığını ifade etmişlerdir. Aynı çalışmada hematolojik ve serum biyokimya değerlerinin normal sınırlarda kaldığı, en azından 58 gün için yeni bir enfestasyonun şekillenmediği ve tavşanlarda uyuz tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, Kurtdede ve ark. (2007) *Psoroptes cuniculi* ve *Sarcoptes scabiei* ile doğal enfeste tavşanlarda topikal selamektin uygulamasının tedavide etkili olduğunu bildirmişlerdir. Singh ve ark. (2019) tarafından sarkoptik uyuzlu hayvanlarda yaptıkları tedavi denemesinde tüm etkilenmiş hayvanlara haftada 1 kez derialtı yolla 0, 7, 14 ve 21. günlerde 0.2 mg/kg dozda ivermektin ve 5 ml' sinde 34 mg gebre otu

ekstratı, 34 mg hindiba ekstratı, 16 mg köpek üzümü ekstratı, 16 mg arjuna ekstratı, 8 mg kahve yosunu ekstratı, 8 mg civanperçemi ekstratı ve 8 mg fransız ılgını ekstratı içeren ticari bir şuruptan 4-5 damla oral yolla 39 gün için günde iki kez olmak üzere ve % 0.03' lük klobetasol propionat + % 0.1' lik ofloksasin + % 2' lik mikonazol nitrat + % 3' lük çinko sülfat içeren ticari bir losyondan lezyonlar üzerine topikal olarak uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda tedavinin 15. günü içinde tavşanların tedaviye cevap verdiği ifade edilmiş ve tam olarak ise iyileşmenin tedaviden 40 gün sonra şekillendiği belirtilmiştir. Shen ve ark. (2020) tavşanlarda *Sarcoptes scabiei* uyuz etkeni karşısında rSsCLP temelli bir subunit aşısının etkisini araştırdıkları çalışmada aşının etkisiyle uyuz etkenlerine karşı spesifik IgG, total IgE, interlökin-10 ve tümör nekrozis faktör alfa düzeylerinde önemli bir artışın şekillendiğini ve deri lezyonlarının kontrol grubuna göre hızlı bir şekilde düzeldiğini belirtmişlerdir. Abdelaziz ve ark. (2020) sarkoptik uyuzlu tavşanlarda topikal olarak deltametrim, siflutrin ve kükürtün tedavideki etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmada sülfür, siflutrin ve deltametrimin akarisidal etkinliğinin sırasıyla %73.8, %85.6 ve %60.7 olduğunu ifade etmektedirler. Çalışmanın sonucunda tedavi sonrası 28. günde tüm tedavi prosedürlerinin etkili olduğu ifade edilmiş ancak en zayıf etkinin deltametrimde olduğu belirtilmiştir. Husni ve ark. (2019) sarkoptik uyuzlu tavşanlarda %5' lik konsantrasyondaki tesbih ağacı yağının etkisini araştırdıkları çalışmada tesbih ağacı yağı uygulanan grupta iyileşmenin 20-21 gün arasında şekillendiğini, permetrin krem uygulanan grupta ise iyileşme zamanının 7-8 gün arasında olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmanın sonucunda permetrine göre daha uzun bir tedavi gerektirmesine rağmen tesbih ağacı yağının alternatif bir tedavi olarak kullanılabileceği ve etkili olduğu bildirilmiştir. Ogolla ve ark. (2019) tavşanlarda psoroptes uyuzuna karşı ivermektin, likid parafin ve karbarilinin etkinliklerini araştırdıkları çalışmada tüm tedavi gruplarının uyuza karşı etkili olduğunu ve bu etkinin de tedavi sonrası 21. günde tam olarak uyuz etkenlerinin belirlenmemesiyle olduğunu bildirmişlerdir. Zhou ve ark. (2019) tarafından

tavşanlarda *Sarcoptes scabiei* enfestasyonuna karşı *Elsholtzia densa* (*E. densa*)'nın etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada sarkoptik uyuzla karşı *E. densa*'nın önemli bir etkinliğinin olduğu ve 16 mg/ml konsantrasyonunda hazırlanmış yağ solüsyonunun 16 saatlik periyod içerisinde tüm sarkoptik uyuz etkenlerini tamamen yok ettiği belirtilmiştir. Ayrıca yine aynı çalışmanın sonucunda *E. densa*'nın potansiyel bir akarisidal bir aktiviteye sahip olduğu ve etkili bir tedavi için yeni bir ilaç olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir. Fang ve ark. (2020) *Psoroptes cuniculi* ile doğal enfeste olan tavşanlar üzerinde 5 adet terpenoid yağın (öjenol, geraniol, sitral, terpinen-4-ol ve linalool) psoroptes uyuzu üzerinde etkinliğini araştırdıkları çalışmada bu 5 yağın *Psoroptes cuniculi* karşısında etkili olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda terpenoid yağların bitkisel akarisit olarak alternatif tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir. Gu ve ark. (2020) *Psoroptes cuniculi* ile enfeste olan tavşanlarda *Metarhizium anisopliae* (*M. anisopliae*)'nin akarisidal etkisini araştırdıkları çalışmada *M. anisopliae*'nin etkisinin tedavi sonrası 3. günde %100'e ulaştığını aynı etkinin ivermektin ile ise %62.21 seviyesinde seyrettiğini ifade etmişlerdir. Aynı çalışmanın sonucunda tavşanlarda *Psoroptes cuniculi* ile oluşan uyuz hastalığında *M. anisopliae*'nin etkili olduğu ve bu etkinin de *M. anisopliae*'nin psoroptes uyuzunda detoksifikasyon ve antioksidan enzim sistemini değiştirmesiyle şekillenebileceği belirtilmiştir.

### Korunma

İşletmeye yeni getirilen tavşanlar sürüye katılmadan önce dış parazitlerinden arındırılması için 14 gün ara ile derialtı yolla 400 µg/kg vücut ağırlığı dozunda 2 kez ivermektin uygulaması yapılmalıdır. İşletmeye yeni alınan tavşanlar en az 2 hafta süreyle karantina altına alınmalıdır. Bu korunma tedbiri diğer fırsatçı enfeksiyonların da önüne geçilebilmesinde oldukça önemli bir yöntemdir (Harkness ve ark., 2010).

### SONUÇ

Tavşanlarda uyuz tedavisinde ivermektin, doramektin, milbemis oksim, selamektin kullanımı

bilinmektedir. Ancak son yıllarda uyuz tedavisinde bu ilaçlarla birlikte kombine tedavi veya bitkisel ekstratların kullanımının da bir hayli artış gösterdiği görülmektedir. Uyuz tedavisinde hayvanların uygun terapötik bir ilaçla tedavisinin yanında önleyici tedbirlerin alınması da hastalığın ilerlemesini azaltmada büyük bir öneme sahiptir. İşletmeye yeni alınan hayvanların ivermektin ile profilaktif açıdan antiparazit uygulamasının yapılması, karantina ve hijyen tedbirlerine dikkat edilmesi, sıkışık, havasız, nemli ortamlarda hayvanların bakılmaması, hayvanların rutin olarak muayene edilmesi hastalığın önlenmesi açısından büyük öneme sahiptir.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

### KAYNAKLAR

1. Abdelaziz AR., Khalafalla RE., El khatam AO., Osman AE., Mageed NA., 2020. Field study to evaluate the topical application of Deltamethrin, Cyfluthrin, and Sulfur efficacy against sarcoptic mange of rabbit. *AJVS*, 67(2), 1-8.
2. Arul Prakash M., Soundararajan C., Nagarajan K., Tensingh Gnanaraj P., Ramesh Saravanakumar V., 2017. Sarcoptic mange infestation in rabbits in an organized farm at Tamil Nadu. *J Parasit Dis*, 41(2), 429-432.
3. Curtis CF., 2004. Current trends in the treatment of *Sarcoptes*, *Cheyletiella* and *Otodectes* mite infestations in dogs and cats. *Vet Dermatol*, 15(2), 108-114.
4. d'Ovidio D., Santoro D., 2015. Survey of zoonotic dermatoses in client-owned exotic pet mammals in southern Italy. *Zoonoses Public Health*, 62(2), 100-104.
5. d'Ovidio D., Santoro D., 2021. Efficacy of Fluralaner in the treatment of sarcoptic mange (*Sarcoptes scabiei*) in 12 pet rabbits. *Top Companion Anim Med*, 43, 100528.
6. Dakroury MF., Darwish AA., 2021. A Comparative pharmacological study on moxidectin and propolis ointment in rabbits naturally infested with *Psoroptes cuniculi* (In press). *Iraqi J Vet Sci*.
7. Divisha R., Soundararajan C., Prakash MA., 2020.

- Therapeutic management of concurrent sarcoptic and psoroptic mange infestation in rabbits. *J Entomol Zool Stud*, 8(1), 1041-1043.
8. Fang F., Li M., Jiang Z., Lu X., Guillot J., Si H., 2020. Comparing acaricidal and ovicidal activity of five terpenes from essential oils against *Psoroptes cuniculi*. *Parasitol Res*, 119(12), 4219-4223.
  9. Farmaki R., Koutinas AF., Papazahariadou MG., Kasabalidis D., Day MJ., 2009. Effectiveness of a selamectin spot-on formulation in rabbits with sarcoptic mange. *Vet Rec*, 164(14), 431-432.
  10. Gu X., Zhang N., Xie Y., Zheng Y., Chen Y., Zhou X., Li X., Zhong Z., He R., Yang G., 2020. *Metarhizium anisopliae* CQMa128 regulates antioxidant/detoxification enzymes and exerts acaricidal activity against *Psoroptes ovis* var. *cuniculi* in rabbits: A preliminary study. *Vet Parasitol*, 279, 109059.
  11. Hansen O., Gall Y., Pfister K., Beck W., 2005. Efficacy of a formulation containing imidacloprid and moxidectin against naturally acquired ear mite infestations (*Psoroptes cuniculi*) in rabbits. *Int J Appl Res Vet M*, 3, 281-286.
  12. Harkness JE., Turner PV., VandeWoude S., Wheler CL., 2010. Harkness and Wagner's *Biology and Medicine of Rabbits and Rodents*. 5th ed., 252-253, John Wiley & Sons, Inc, Ames, Iowa, USA.
  13. Husni P., Dewi MK., Putriana NA., Hendriani R., 2019. In-Vivo Effectiveness of 5% *Azadirachta indica* Oil Cream as Anti-Scabies. *Pharmacology and Clinical Pharmacy Research*, 4(1), 10-15.
  14. Jiang A., Yuan Y., Yang R., Zhang N., Xie Y., Lai W., Peng X., Yang G., Gu X., 2019. *Beauveria bassiana* is a potential effective biological agent against *Psoroptes ovis* var. *cuniculi* mites. *Biological Control*, 131, 43-48.
  15. Kurtdede A., Karaer Z., Acar A., Guzel M., Cingi CC., Ural K., Ica A., 2007. Use of selamectin for the treatment of psoroptic and sarcoptic mite infestation in rabbits. *Vet Dermatol*. 18(1), 18-22.
  16. Kumar M., Nath AK., Debbarma S., Battacharya S., Monsang S. W., Bijwal, D., Saseendranath MR., 2018. Comparative curative efficacy of ivermectin and ivermectin with vitamin supplementation treatment against naturally infested *Sarcoptes scabiei* mite in rabbits: a retrospective study. *Int J Livest Res*, 8(12), 82-86.
  17. Marley SE., Conder GA., 2002. The use of macrocyclic lactones to control parasites of domesticated wild ruminants. In "Macrocyclic Lactones to Antiparasitic Therapy", Eds., J. Vercruyssen & R. S. Rew, 425, CABI Publishing, USA.
  18. Moonarmart W., Tansakul M., Kiewsi C., Watanaboonchai R., Somrith W., Yinhamningmongkol, C., Tunhikorn M., 2018. Haematological response in the treatment of naturally acquired ectoparasite infestations in rabbits. *World Rabbit Sci*, 26(4), 313-320.
  19. Murugan MS., Palanichamy V., Rani RU., 2018. Diagnosis and management of scabies in rabbits. *Intas Polivet*, 19, 367-369.
  20. Narang A., Randhawa CS., Sidhu S., Kaur P., 2020. Notoedric mange in two rabbits-case report. *Haryana Vet*, 59, 136-138.
  21. Ogolla KO., Chebet J., Waruiru RM., Gathumbi PK., Okumu PO., Aboge GO., 2019. Efficacy of ivermectin, liquid paraffin, and Carbaryl against mange of farmed rabbits in central Kenya. *J Trop Med*, 2019, 5092845.
  22. Quesenberry K., 2000. *Saunders Manual of Small Animal Practice*. 2th ed., Elsevier Health Sciences.
  23. Romero Nunez C., Flores Ortega A., Sheinberg Waisburd G., Martin Cordero A., Yarto Jaramillo E., Heredia Cardenas R., Bautista Gómez LG., 2020. Evaluation of the effect of afoxaloner with milbemycin 1 oxime in the treatment of rabbits naturally infected with *Psoroptes cuniculi*. *PLoS One*, 15(3), e0230753.
  24. Samuel WM., Pybus MJ., Kocan AA., 2001. *Parasitic Diseases of Wild Mammals*. In "Parasitic Diseases of Wild Mammals", Eds., S Bornstein, T Morner, WM Samuel, 2nd ed., 107-119, Iowa State University Press, Ames.

25. Sant R., Rowland M., 2009. Skin diseases in rabbits. *In Practice*, 31, 233-238.
26. Sharaf M., Antonios S., Mina S., Eliwa K., Rayia DA., 2020. The scabicide effect of moxidectin in vitro and in experimental animals: Parasitological, histopathological and immunological evaluation. *Exp Parasitol*, 217, 107961.
27. Shen N., Wei W., Chen Y., Ren Y., Xiong L., Tao Y., Gu X., Xie Y. Peng X. Yang G., 2020. An antibody persistent and protective two rSsCLP-based subunit cocktail vaccine against *Sarcoptes scabiei* in a rabbit model. *Vaccines (Basel)*, 8(1), 129.
28. Singh KP., Singh RV., Singh P., Arora N., Singh S., 2019. Management of sarcoptic mange in rabbits. *Indian J Anim Hlth*, 58(2), 233-235.
29. White SD., Bourdeau PJ., Meredith A., 2003. Dermatologic problems of rabbits. *Comp Cont Educ Pract*, 25(2), 90-101.
30. Zajac AM., Conboy GA., Little SE., Reichard MV., 2021. *Veterinary Clinical Parasitology*. 9th ed., 252-260, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, USA.
31. Zhou Y., Liao F., Weng J., Mo Q., Xu R., Zhang Y., Ren Z., Zhong Z., Zuo Z., Peng G., Deng J., Tang C., Hu Y., 2019. Composition and acaricidal activity of essential oil from *Elsholtzia densa* Benth against *Sarcoptes scabiei* mites in vitro. *Veterinarni Medicina*, 64(4), 178–183.

## YAZARLARA BİLGİ

1. Atatürk Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin hakemli bilimsel yayın organı olup, Mart ve Eylül aylarında olmak üzere yılda 2 kez yayımlanır. Derginin kısaltılmış ismi "Atatürk Üniversitesi Lab Hayv Bil & Uyg Derg" dir.
2. Bu dergide, Türkçe veya İngilizce dillerinden birinde hazırlanmış ve daha önce başka bir dergide yayınlanmamış veya başka bir dergiye eşzamanlı olarak sunulmamış Laboratuvar hayvanlarının kullanıldığı "Tıp Hekimliği, Veteriner Hekimliği, Diş Hekimliği, Su Ürünleri, Fen Bilimleri, Ziraat, Eczacılık ve benzeri alanlarındaki laboratuvar hayvanlarının kullanıldığı alanlarında hazırlanmış orijinal araştırma makalesi, olgu sunumu ve derlemeler yayımlanır.
3. Laboratuvar Hayvanları Bilimi Ve Uygulamaları Dergisine gönderilen ve materyal olarak laboratuvar hayvanı kullanılan orijinal araştırma makalelerinin tamamında etik kurul onayı olması zorunludur. Etik kurul onayının alındığı kurum ve onay numarası makalenin Materyal ve Metot kısmına yazılmalıdır. Yayın kurulu etik kurul onay belgesini isteme hakkına sahiptir.
4. Yazarlar, başka kaynaklardan alınan ve kullanılan materyal ile ilgili telif hakkı şartlarına uymak ve telif hakkının dergiye devrini ifade eden sözleşmeyi imzalamakla yükümlüdürler. Dergide yer alan yazılardan doğacak her türlü sorumluluk yazar(lar)'ına aittir.
5. Makaleler değerlendirme için en az iki hakeme gönderilir. Makale kabul sürecinde, iki hakemin görüşlerinin farklı olması durumunda editör veya üçüncü bir hakemin görüşü alınarak karar verilir.
6. Sorumlu yazar Laboratuvar Hayvanları Bilimi Ve Uygulamaları Dergisine yayımlanmak üzere göndereceği makale ile birlikte "Makale Kontrol Formu"nu da göndermek zorundadır.
7. Atatürk Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Bilimi Ve Uygulamaları Dergisi' ne gönderilen makalelerde, makale değerlendirme süreci başladığı andan itibaren, makalede yazar ismi değişikliği ve isim sıralaması değişikliği yapılmaz.
8. Atatürk Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Bilimi Ve Uygulamaları Dergisi Editörlüğüne ulaşan makale ve makale kontrol formu, dergi editörlüğüne ön değerlendirmeye tabi tutulur. Editörlük, ön değerlendirme sonucuna göre makaleyi reddetme veya hakem değerlendirmesine tabi tutmadan önce düzeltme isteme hakkına sahiptir.
9. Atatürk Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Bilimi Ve Uygulamaları Dergisi'nin etik politikası gereği intihale müsamaha gösterilmemektedir. Dergiye gönderilen tüm makaleler, uygun bir yazılım kullanılarak benzerlik yönünden kontrol edilir. Benzerlik oranı %15'den fazla olan makaleler (kaynaklar hariç) reddedilir.

10. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı'na belirtilen "İhbarı Mecburi Hastalıklar" ile ilgili makalelerin değerlendirmeye alınabilmesi için T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı'ndan alınmış izin yazısının Dergi Editörlüğüne sunulması zorunludur.

## YAZIM KURALLARI

### MAKALENİN HAZIRLANMASI

1. Makaleler, A4 dosya kâğıdına (tek yüz), çift satır aralıklı olarak, kenarlarından 3 cm boşluk bırakarak yazılmalı, şekil, tablolar ve kaynaklarda dâhil olmak üzere sayfa sayısı orijinal bilimsel araştırmalarda ve derlemelerde 16, olgu sunumu gibi kısa bilimsel çalışmalarda ise 5 sayfayı geçmemelidir.

2. Makale, Microsoft Word 6.0 veya daha üst versiyonda, Calibri karakterinde ve 12 punto ile hazırlanmalıdır. Makale Başlık Sayfası ve Ana Metin ayrı Word dosyaları halinde hazırlanıp yüklenmelidir.

3. Makaleye satır numaraları (makalenin 1. sayfasından başlamak üzere sürekli olacak şekilde) ve sayfa numaraları (sayfa altında ve ortalı) eklenmelidir.

4. Makale ile ilgili açıklayıcı bilgiler (tez, proje, vb.) makale başlığının sonuna üst simge olarak \* işareti konulup makale başlığı altında italik yazıyla açıklanmalıdır.

5. Araştırmaya konu olan maddelerin ve ürünlerin ticari adları kullanılmamalıdır.

### 6. Orijinal Bilimsel Araştırma Makaleleri İçin:

**Kapak Sayfası:** Makalenin birinci sayfası başlık, yazar isimleri ve adresleri, yazarların e-posta adresleri, sorumlu yazar iletişim bilgileri ve eğer varsa makale ile ilgili açıklayıcı bilgiden oluşmalıdır.

**Başlık:** Türkçe ve İngilizce başlıklar sadece ilk harfleri büyük olacak şekilde yazılmalıdır. Makalenin dili Türkçe ise önce Türkçe sonra İngilizce başlık, makalenin dili İngilizce ise önce İngilizce sonra Türkçe başlık yazılmalıdır.

**Yazar İsimleri ve Adresleri:** Yazar(lar)'ın adı ve soyadının (akademik ünvanlı) sadece baş harfleri büyük ve başlığın altına ortalı gelecek şekilde yazılmalıdır. Sorumlu yazar (\*) ile işaretlenmeli, yazarların isminin sağ üst köşesine sayı eklenmeli ve bu sayılar adresler bölümünde kullanılmalıdır. Yazarların adresinde; bağlı olduğu kurum, birim, şehir ve Ülke belirtilmelidir. Tüm yazarların ORCID numaraları kapak sayfasında belirtilmelidir.

**Yazarların e-posta Adresleri:** makalede ismi bulunan tüm yazarların ismi ve e-posta adresleri yazılmalıdır.

**Sorumlu Yazar İletişim Bilgileri:** Makalenin sorumlu yazarına ait isim-soyisim, e-posta, adres, telefon, GSM ve fax numaralarını içeren bilgiler yazılmalıdır.

**Makale ile İlgili Açıklayıcı Bilgi:** Eğer varsa makale ile ilgili açıklayıcı bilgiler (tez, proje



vb.) birinci sayfanın sonunda italik yazıyla açıklanmalıdır.

**Ana Döküman 1. Sayfa:** Makalenin 1. sayfası Türkçe özet ve anahtar kelimeler ile İngilizce özet ve anahtar kelimeleri içermelidir. Makale yazım dili Türkçe ise öncelikli olarak Türkçe özet ve anahtar kelimeler; eğer makale yazım dili İngilizce ise öncelikli olarak İngilizce özet ve anahtar kelimeler sunulmalıdır.

**Özet:** Kısaca amaç, materyal, metot, bulgular ve sonuçları içermelidir. Özetlerde kullanılacak kelime sayısı 170-200 kelime arasında olmalıdır ve tek satır aralıklarla yazılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Anahtar kelimeler “Türkiye Bilimleri Terimleri” nden seçilmelidir (<http://www.bilimterimleri.com/tr-index.html>). En fazla 5 adet olmalıdır. Türkçe anahtar kelimeler Türkçe’ye göre, İngilizce anahtar kelimeler İngilizce’ye göre alfabetik olarak sıralanmalıdır. Her anahtar kelime arasına (.) işareti konulup, sonuncu anahtar kelimedenden sonrada (.) işareti konulmalıdır.

**İkinci Sayfa:** Makale üçüncü sayfadan itibaren “**GİRİŞ**”, “**MATERYAL ve METOT**”, “**BULGULAR**”, “**TARTIŞMA ve SONUÇ**”, Çıkar çatışması ve “**KAYNAKLAR**” bölümleri halinde tamamlanmalıdır. Bulgular ve tartışma birlikte verilebilir. Gerekli olduğu takdirde, teşekkür de eklenebilir. Bölüm başlıkları büyük harflerle yazılmalıdır. Bölümlere ait alt başlıklar yalnız ilk harfleri büyük olacak şekilde yazılmalıdır. Tüm başlıklar koyu tonda ve 12 punto ile satırbaşı hizasında yazılmalıdır.

İstatistiksel Analiz bilgileri: makalenin MATERYAL ve METOT bölümünün sonunda “**İstatistiksel Analiz**” başlığı altında verilmelidir.

**Birimler ve Kısaltmalar:** Her bir kısaltmanın açılımı metinde ilk geçtiği yerde verilmelidir. Birimler ve ölçülerde Uluslar Arası Standart birimleri (SI-sistem) kullanılmalıdır. Cins ve tür isimleri italik olarak yazılmalıdır. Makale içerisinde kullanılan rakamsal ve istatistiki verilerde nokta kullanılmalıdır (örnek: 44.5; 0.82; % 97.7;  $P<0.01$  vb.).

**Tablo ve Şekiller:** Tablo ve Şekiller ana dökümandan ayrı olarak gönderilmelidir. Tablolar Dikey sayfa olanlar genişlik 7 cm’ye sığacak şekilde en fazla 35 satır, yatay sayfaya 15 cm’ye sığacak şekilde en fazla 25 satır olmalıdır. Şekiller bulanık olmayacak şekilde, jpeg, tiff, bmp veya gif formatında ve en az 150 dpi çözünürlükte hazırlanmalı, şekil üzerine yazılan yazılar ve işaretlemeler aynı şekilde resim işleme programlarında (Photoshop, paint vs.) “Calibri” fontu ile 12 puntoyu geçmemesi gerekmektedir. Grafikler resim formatında değil doc, docx, xls veyaxlsx formatında hazırlanmalıdır. Şekil, grafik, fotoğraf ve resimler başlıklarda ve metin içerisinde Şekil olarak ifade edilmelidir. Şekil ve tablolar metin içerisindeki sırasına göre numaralandırılmalı ve metin içerisinde kısaltılmadan yazılmalıdır (Örn; Şekil 1, Tablo 1). Tablo ve şekillerin başlık ve açıklamaları **hem Türkçe hem de İngilizce olarak**

eklenmelidir. Tablo ve şekillerde kullanılan her türlü kısaltma tablo ve şekil altında açıklanmalıdır.

**Sonuç:** Makaleye ait elde edilen/varılan sonuç, “TARTIŞMA ve SONUÇ” kısmının sonunda “sonuç olarak...” ifadesiyle başlayan tek bir paragrafla belirtilmelidir.

### **Olgu Sunumları İçin:**

Kapak sayfası ve birinci sayfalar orijinal bilimsel araştırma makaleleri kısmında anlatıldığı şekilde hazırlanmalıdır. Özetlerde kullanılacak kelime sayısı 120’den daha az olmamalı ve tek satır aralıklarla yazılmalıdır.

İkinci sayfadan itibaren “GİRİŞ”, “OLGU SUNUMU” (olgu sunumu başlığı altında materyal, metot ve bulgulardan bahsedilmelidir) “TARTIŞMA ve SONUÇ” “Çıkar çatışması”, ve “KAYNAKLAR” şeklinde tamamlanmalıdır.

Olgu sunumu içerisinde eğer varsa İstatistiksel analiz bilgileri, birimler ve kısaltmalar, tablo ve şekiller bilimsel araştırma makaleleri kısmında anlatıldığı şekilde sunulmalıdır.

Olgu sunumuna ait elde edilen/varılan sonuç, “TARTIŞMA ve SONUÇ” kısmının sonunda “sonuç olarak...” ifadesiyle başlayan tek bir paragrafla belirtilmelidir.

### **Derlemeler İçin:**

Birinci ve ikinci sayfalar orijinal bilimsel araştırma makaleleri kısmında anlatıldığı şekilde hazırlanmalıdır. Derlemeler için hazırlanan özet derlemenin konusu hakkında bilgi ve derlemenin amacından oluşmalıdır. Özetlerde kullanılacak kelime sayısı 170-200 arasında olmalıdır ve tek satır aralıklarla yazılmalıdır.

Derleme ikinci sayfadan itibaren “GİRİŞ” ile başlamalı, yazar/lar tarafından belirlenecek ara başlıklarla devam etmeli, “SONUÇ”, Çıkar çatışması ve KAYNAKLAR ile tamamlanmalıdır. Alt ana başlıklar 1, 1.1, 1.2, 2., 2.1 şeklinde numaralandırılmalıdır.

Derleme içerisinde eğer varsa birimler ve kısaltmalar, tablo ve şekiller bilimsel araştırma makaleleri kısmında anlatıldığı şekilde sunulmalıdır.

Derlemeye ait sonuç, KAYNAKLAR bölümünden hemen önce SONUÇ başlığı altında belirtilmelidir.

### **Çıkar Çatışması**

Dergiye gönderilen makalenin türü ne olursa olsun (orijinal araştırma makalesi, olgu sunumu, derleme), makale içerisinde kaynaklar başlığından önce Çıkar Çatışması başlığı eklenmeli ve “yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder” ifadesi yazılmalıdır.

### **Kaynaklar**

Kullanılan kaynak sayısı olgu sunumları için 10’dan az, araştırma makaleleri için 20’den az ve tüm makale türleri için 45’den fazla olmamalıdır.

Makale türü ne olursa olsun (orijinal araştırma makalesi, olgu sunumu, derleme) kullanılan kaynakların (makalenin gönderildiği yıl baz alınarak) en az üçte birlik kısmı son 3 yıla ait olmalıdır.

Makale türü ne olursa olsun (orijinal araştırma makalesi, olgu sunumu, derleme) kaynaklar aşağıda belirtildiği şekilde sunulmalıdır:

**Metin içerisinde:** Metindeki tüm alıntılarda yazarın soyadı ve yayın yılı verilmelidir örn.: (Aydın, 2017). Yazarlar iki isim ise, her iki isme de atıfta bulunulur örn.: (Aydın ve Timurkan, 2015), yazarlar 3 veya daha fazla ise: ilk yazarın adı kullanılmalı, ardından “ve ark.” makale İngilizce ise “et al.” yazılmalıdır. örneğin: (Aydın ve ark., 2021). Birden fazla yazara atıfta bulunulursa, adları kronolojik olarak düzenlenir ve yayınları aynı yıl içindeyse - alfabetik olarak harflendirilir.

Yazar isminin kullanılacağı yerlerde ise yazarın soyadı ve yayın yılı Aydın (2015), Aydın ve ark. (2016) örneklerinde olduğu gibi yazılmalıdır.

#### **Kaynaklar Bölümünde:**

Metin içerisinde numaralandırılan kaynaklar, makalenin kaynaklar bölümünde harf sırasına göre sıralandırılmalıdır.

Kaynak verilen bilimsel dergilerin isimlerinin yazılmasında derginin isminin kısaltması kullanılmalıdır.

**Kaynak makale ise;** 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.

**Kaynak kitap ise;** Lawrie RA., 2002. *Lawrie Meat Science*. 6th ed., 330-335, Woodhead Publication, Cambridge.

Kaynak kitapta bir bölüm ise; Mark E., 1989. Thyroid diseases. In “Textbook of Veterinary Internal Medicine”, Ed., SJ Ettinger, 6th ed., 230-250, W.B. Saunders Company, Philadelphia.

**Kaynak bir tez ise;** Aktaş MS., 2005. Köpeklerde antibiyotiklerin neden olduğu ishallerde probiyotiklerden *Saccharomyces boulardii*'nin etkisi. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Türkiye.

**Kaynak bir kuruluşun yayını ise;** FAWC, 1991. Report on the european commission proposals on the transport of animals. London, MAFF Publication.

Kaynak bir yazılım ise; SAS, 1990. *SAS user's guide: Statistics*, 4th ed., Sas Institute, Cary.

Web tabanlı kaynaklar kullanılmamalıdır.

#### **DERGİ BASKISI**

Kabul edilen makaleler ücretsiz olarak Online basılacaktır.

Yazarlara ayrı baskı gönderilmeyecektir.

<http://bilimseldergiler.atauni.edu.tr/system/jlasp/login>

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ**  
**Deney Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi**  
**Journal of Laboratory Animal Science and Practice**  
**JLAS&P**  
**YAYIN HAKLARI DEVRİ SÖZLEŞMESİ**

**Makale Türü:** ( ) Araştırma ( ) Derleme ( ) Olgu Sunumu ( ) Diğer

**Makale Başlığı:**.....  
.....

Biz türü ve başlığı yukarıda belirtilmiş makalenin yazarları olarak; Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi yazım ve yayın şartlarını bilerek ve kabul ederek hazırlayıp yayımlanması dileğiyle Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi Editörlüğüne gönderdiğimiz makalenin orijinal olduğunu, kısmen veya tamamen daha önce yayımlanmadığını veya eşzamanlı olarak başka bir yayın kuruluşuna gönderilmediğini, makale yayımlandıktan sonra ortaya çıkabilecek her türlü bilimsel ve etik sorumluluğun bize ait olduğunu ve Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi'nin hiçbir sorumluluk taşımayacağını, danışman ve dergi editörü tarafından gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkını, yazının yayımlandığı tarihten itibaren Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi'ne devrettiğimizi taahhüt ederiz.

Bununla birlikte yazarların telif hakkı dışında kalan patent vb. tescil edilmiş hakları, yazarların kitap ve dersler gibi çalışmalarında makalenin tümü ya da bir bölümünü ücret ödemeksizin kullanım hakkı, ticari amaçla kullanmamak üzere makaleyi çoğaltma hakkı saklıdır.

**Yazarın Adı ve Soyadı**  
**(Makaledeki İsim Sırasına Göre)**

**İmza**

**Tarih**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

**Sorumlu Yazar**

Adı ve Soyadı:

Adres:

Telefon/Fax:

E-posta:

Tarih:.....İmza:.....

**Not:** Lütfen formu doldurduktan sonra derginin sitemine yükleyiniz veya e-posta adreslerimize gönderiniz.

**DERGİ ADRESİ**

Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi, Deney Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi

Editörlüğü, 25240 Kampüs/ERZURUM-TÜRKİYE

Tel: +90 442 3448762, E-posta: [jlasp@atauni.edu.tr/](mailto:jlasp@atauni.edu.tr/)



**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

---