



**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

ISSN 2791-8645

Mart/March 2022

Cilt/Volume 02

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>

**MART/MARCH**

**YIL / YEAR 2021**

**CİLT / VOLUME: 02**

**SAYI / ISSUE: 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 SEVİNÇ ÖZAKAR  
Atatürk University, Faculty of Pharmacy,  
Department of Pharmaceutical Technology,  
Erzurum, Turkey  
e-mail: [rukieso@atauni.edu.tr](mailto:rukieso@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., 2022: 02(01)**

**J. Lab. Anim. Sci. & Pract. 2022: 02(01)**

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

- Prof. Dr. Gaffari TÜRK, Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye.
- Prof. Dr. Yunusemre ÖZKANLAR, Ondokuzmayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.
- Doç. Dr. Başak HANEDAN, Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye.
- Doç. Dr. Cüneyt ÇAĞLAYAN, Bingöl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Bingöl, Türkiye.
- Doç. Dr. Didem PEKMEZCİ, Ondokuzmayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.
- Doç. Dr. Hüseyin Serkan EROL, Kastamonu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kastamonu, Türkiye.
- Doç. Dr. Öğünç MERAL, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.
- Dr. Öğr. Üyesi Emre TEKÇE, Bayburt Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Fakültesi, Organik Tarım İşletmeciliği Bölümü, Bayburt, Türkiye.
- Dr. Öğr. Üyesi Hasbi SALTİK, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Virolojisi Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye.
- Öğr. Gör. Serkan Ali AKARSU, Kahramanmaraş İstiklal Üniversitesi, Elbistan Meslek Yüksek Okulu, Kahramanmaraş, 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>Sefa KÜÇÜKLER, Fatih Mehmet KANDEMİR.</b> Oksaliptatin Kaynaklı Testis Hasarı Üzerine Likopenin Etkilerinin Araştırılması. Investigation Of The Effects Of Lycopene On Oxaliptatin-Induced Testicular Damage.	49-55
<b>Recep GÜMÜŞ, Nazlı ERCAN , Halit İMİK.</b> Ratlarda Rasyona Katılan Glüttenlerin Serum Lipid Profili Üzerine Etkisi. Effect of Dietary Glutens on Lipid Profile in Rats.	72-77
<b>DERLEMELER / REVIEWS</b>	
<b>Hakan AYDIN.</b> Fare Hepatit Virüsü (MHV) Üzerine Bir Derleme. A Review on Mouse Hepatitis Virus (MHV).	42-48
<b>Nergis ULAŞ, Ömer AYDIN.</b> Tavşan Koksidiyozunda Tedavi ve Profilaksi. Treatment and Prophylaxis in Rabbit Coccidiosis.	56-62
<b>Emrah Hicazi AKSU.</b> Ratlarda Kullanılan Sperma Alma ve Analiz Yöntemleri ile Referans Değerleri. Semen Collection and Analysis Methods and Reference Values Used in Rats.	63-71



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

## Fare Hepatit Virusu (MHV) Üzerine Bir Derleme

Hakan AYDIN<sup>1a</sup>✉

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

ORCID: 0000-0003-2200-1744<sup>a</sup>,

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
26.07.2021	08.03.2022	28.03.2022

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

**Aydın H:** Fare Hepatit Virusu (MHV) Üzerine Bir Derleme. Lab Hayv Bil & Uyg Derg, 2(1): 42-48, 2022.

**Öz:** Deneysel amaçlı yetiştirilen fareler, enflamasyon, immunité ve enfeksiyonları araştırmanın yanı sıra, yeni tanısıl, önleyici ve terapötik yaklaşımlar geliştirmek için de mükemmel bir model görevi görür. Deney hayvanı üretim laboratuvarlarında, sağlıklı deney faresi popülasyonu oluşturmak ve idamesini sağlamak en önemli temel prensiptir. Fare coronavirusu diğer adıyla murine coronavirus/murine hepatitis virus (MHV) deneysel amaçla yetiştirilen laboratuvar farelerinin en önemli patojenlerindedir. Coronaviridae ailesinde, betacoronavirus genusunda yer alan MHV, pozitif polariteli RNA genomuna sahiptir. Zarflı bir virus olmakla birlikte 26-32 kilobaz nükleotid büyüklüğüyle en büyük genoma sahip viruslar arasında yer almaktadır. MHV, virulan suşlar; MHV-1, MHV-2, MHV-3, MHV-JHM, MHV-A59, MHV-S ve daha az virulan suşlar; MHV-D, MHV-DVIM, MHV-Y, MHV-RI, MHV-S ve MHV-Nu olarak iki farklı grupta incelenmektedir. MHV; konakçı immün yanıtına, yaşına, konağa giriş yoluna, virusun genotipine bağlı olarak farklı hastalıklarla seyretmektedir. Bu hastalık tabloları arasında; hepatit, enterit ve nörolojik bozukluklar yer almaktadır. Özellikle asemptomatik saçıcılar olan bağışıklığı iyi gelişmiş yetişkin fareler, sürü içerisinde virusun saçılımında önemli rol oynamaktadır. Laboratuvar hayvanlarının korunmasında düzenli aralıklarda MHV kontrolü yapılması önem taşımaktadır. MHV, ayrıca insan coronavirus enfeksiyonlarının araştırılması açısından da model olarak kullanılan viral etkenler arasında yer almaktadır. Özellikle son yıllarda ortaya çıkan SARS-CoV salgını ve SARS-CoV-2 pandemisinde başvuru olan önemli bir virus modeli olarak üzerinde çalışılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Coronavirus, deney hayvanı, fare, murine hepatitis virus.

## A Review on Mouse Hepatitis Virus (MHV)

**Abstract:** Experimentally bred mice serve as an excellent model for studies on inflammation, immunity, and infections, and to develop new diagnostic, preventive, and therapeutic approaches. In experimental animal production laboratories, the most important basic principle is to establish and maintain a healthy experimental mouse population. Mouse coronavirus, also known as murine coronavirus (MHV), is one of the most important pathogens that cause infections in laboratory mice reared for experimental purposes. MHV, in the family Coronaviridae, in the betacoronavirus genus, has a positive polarity RNA genome. Although it is an enveloped virus, it is among the viruses with the largest genome with a nucleotide size of 26-32 kilobases. MHV, virulent strains MHV-1, MHV-2, MHV-3, MHV-JHM, MHV-A59, MHV-S, and less virulent strains MHV-D, MHV-DVIM, MHV-Y, MHV-RI, MHV-S, and MHV-Nu are examined in two different groups. MHV, It progresses with different disease tables depending on the host immune response, age, route of entry to the host, and genotype of the virus. These infections includes hepatitis, enteritis, and neurological disorders. In particular, adult mice with well-developed immunity, which are asymptomatic scatterers, play an important role in the shedding of the virus in the herd. It is important to carry out MHV control at regular intervals in the protection of laboratory animals. MHV is also among the viral agents used as a model for the investigation of human coronavirus infections. It is being studied as an important virus model, which is used especially in the SARS-CoV epidemic and SARS-CoV-2 pandemic that has emerged in recent years.

**Keywords:** Coronavirus, laboratory animals, mice, murine hepatitis virus.

✉ Hakan Aydın

Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.  
e-posta: hakanayd@atauni.edu.tr

## GİRİŞ

Viral enfeksiyonlar tarih boyunca canlılar için çok büyük sorunlar oluşturmuştur. Sadece insanları değil hücre yapısına sahip tüm canlıları enfekte edebilen sub-mikroskopik varlıklar olan virüsler, yüzlerce farklı tipi ve konakçı spektrumu ile dünyanın her yerinde ekonomik ve can kayıplarına sebep olmaktadır. Son yıllarda ortaya çıkan coronavirus (CoV) salgınları insanlık tarihine geçecek bir yıkımla seyretmiştir. 2002-2003 yılları arasında ortaya çıkan, “Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirusu” (SARS-CoV), 2012 yılında ortaya çıkan “Orta Doğu Solunum Sendromu Coronavirusu” (MERS-CoV) ve son olarak 2019 yılında ortaya çıkan Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirusu-2” (SARS-CoV-2) bunun en iyi örneklerini oluşturmaktadır. Viral hastalıkların tedavisinde antiviral ilaçların henüz yeterince bulunmaması, mevcut anti-virallerin ise virüsler için geniş spektrumlu bir etkiye sahip olmaması sebebiyle virüslerle mücadelede en önemli silahı aşılardır (Atlı ve ark., 2020; Aydın & Timurkan, 2020; Yesilbag & Aytoğu, 2020). Geçmişten günümüze kadar çok farklı metotlarla üretilen aşılardan aktif olarak insan ve hayvan sağlığı amacıyla kullanılmaktadır. Aşıların üretiminde ve üretilen aşıların etkinlik kontrollünde sıklıkla başvurulan deney hayvanı uygulamaları bu sürecin en önemli basamaklarından birini oluşturmaktadır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan deney hayvanları arasında rat, fare ve tavşanlar yer almaktadır. Deney hayvanı immunizasyonu, kabul edilebilir yan etkileri ve oluşacak antikorların yeterli düzeye ulaşması, aday aşıların bir sonraki aşamaya kabulü için gerekli koşulu oluşturmaktadır. Bu aşamada kullanılan deney hayvanlarının sağlık durumları, deneysel uygulamalara zarar vermemesi açısından optimum düzeyde olmalıdır. Hayvan deneyleri amacıyla sıklıkla kullanılan fare, yalnızca enflamasyon, immunité ve enfeksiyonları araştırmak için değil, aynı zamanda yeni tanıtıcı, önleyici ve terapötik yaklaşımlar geliştirmek için de mükemmel bir model olarak hizmet etmektedir. Deney hayvanlarının viral hastalıkları, bu hayvanların yetiştirildiği laboratuvarlar ve üzerinde çalışılan

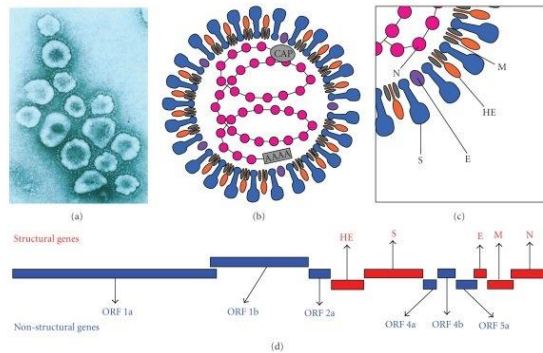
deneysel araştırmalar açısından zaman zaman büyük sorunlara yol açabilmektedir. İnsanlarda olduğu gibi, CoV'ler deney hayvanlarında da şiddetli enfeksiyona sebep olabilmekte ve tüm koloninin yok olmasıyla sonuçlanabilmektedir. Bunun en iyi örneklerinden birisini CoV'lar içerisinde sınıflandırılan fare hepatit virusu (Murine Coronavirus / Mouse Hepatitis Virus) oluşturmaktadır (Garcia, 2021; Homberger, 1997).

Bu derleme, araştırma merkezlerinde yer alan fare kolonilerinin en önemli patojenlerinden biri olan MHV kaynaklı enfeksiyonlara dikkat çekmek ve biyolojisi hakkında bilgi sağlamak amacıyla hazırlanmıştır.

## Coronaviruslar

CoV'ler küresel, yüzeyleri çıkıntılı ve taca benzeyen şekli dolayısıyla corona ismini almıştır. Zarlı bir virus olan CoV'ler, helikal simetriye ve 26-32 kilobaz büyüklüğünde pozitif polariteli oldukça büyük bir genoma sahiptirler. Pozitif polariteli RNA virüsleri içerisinde en büyük genoma sahip olan coronavirusların çıplak genomları enfeksiyöz özelliğe sahiptir (Homberger, 1997). Coronavirusun genomu dört yapısal protein içerir, bunlar; genomun 3' ucunda kodlanan başak (S), zar (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteininden oluşur (Şekil 1). S proteini, virüsün konakçı hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasına aracılık ederek füzyona ve ardından hücre içine girişini sağlar. M proteini en bol bulunan proteindir ve viral zarfın şeklini almasında görev alır. E proteini, yapısal proteinlerin en küçüğüdür. Bu protein viral birleşmeye ve tomurcuklanmaya katılır. N proteini ise viral RNA genomuna bağlanan ve aynı zamanda viral birleşme ve tomurcuklanma ile ilişkili proteindir. Coronavirusların çoğalması, hücresele reseptöre bağlanma (epitop/paratop bağlantısı) ve hücreye girişle başlar. Virüsün konakçı hücre reseptörüyle birleşmesi, S proteini (epitop) ile hücre reseptörü (paratop) arasındaki etkileşimlerle başlatılır (Saltık ve ark., 2020; Aydın & Timurkan, 2020; Homberger, 1997). Reseptör bağlanmasının ardından virüs, S proteininin bir proteaz enzimi tarafından bölünmesi ve ardından viral ve hücresele

membranların füzyonu yoluyla konakçı hücre sitoplazmasına girer. Bunun ardından, erken dönem proteinlerinin sentezi olarak isimlendirilen replikaz enzimlerinin virion genomik RNA'sından okunması ve ardından konakçı ribozomundan sentezlenmesi sağlanmaktadır. Bir sonraki adımda, replikasyon ve subgenomik RNA sentezi ve takiben, virusun kapsülle çevrilmesi meydana gelir. Tüm bu aşamaların ardından olgun virusun oluşumu ve saçılımı ile viral yaşam siklusu son bulmaktadır. Hücre dışına saçılım, virionların veziküller içinde hücre yüzeyine taşınması ve ekzositoz ile salınması ile gerçekleşmektedir. Nidavirales takımının bir üyesi olan CoV'ler, Coronaviridae ailesi, Orthocoronavirinae alt ailesi içerisinde sınıflandırılırlar. Genetik ve antijenik farklılıklar temelinde, alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus ve deltacoronavirus olmak üzere dört grupta sınıflandırılmaktadırlar (Malik, 2020). Alfacoronavirus grubu içerisinde canine coronavirus, feline coronavirus, insan CoV-229E ve insan CoV-NL63; betacoronavirus grubu içerisinde bovine coronavirus, MHV, insan CoV-OC43, insan CoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2, ve MERS-CoV; gammacoronavirus ve deltacoronavirus grupları içerisinde ise kanatlı ve balık CoV'ları yer almaktadır. Ayrıca laboratuvar hayvanlarında viral hepatitise sebep olan MHV, betacoronavirus genusunun bir üyesidir (Aydın & Timurkan, 2020; Homberger, 1997).



**Şekil 1.** MHV genom ve yapısal görünümü (Das Sarma, 2010).

**Figure 1.** MHV genome and structural view (Das Sarma, 2010).

### Fare Hepatit/Corona Virüsü (MHV)

MHV'nin konakçı aralığı tam olarak tanımlanamamış olsa da doğal konak faredir. Virus, dünya çapında vahşi ve laboratuvar fare popülasyonlarında bulunabilir. Hamster, sıçan ve pamuk sıçanları deneysel olarak enfekte olabilir ancak diğer hayvanlara virüsü bulaştırmaz. Farelerin coronavirusu olan MHV, dünya genelinde yaygın olarak gözlenen bir patojen olmakla birlikte konvansiyonel yetiştiriciliği yapılan deney hayvanı kolonilerinin çok önem bir patojendir. Rodentler içerisinde yer alan küçük memelilerden olan mus musculus türü MHV'nin ana rezervuarıdır (Homberger, 1997). MHV'nin ilk tespiti 1947 yılında yapılmış olup, bu tarihten sonraki çalışmalar derinleştirilmiştir. MHV'nin ilk izolasyonundan günümüze kadar mus musculus türünde enfeksiyon oluşturan, organ ve doku tropizmi farklılıkları gösteren birçok farklı suşu tanımlanmıştır. Bunlar virulan suşlar olarak tanımlanan MHV-1, MHV-2, MHV-3, MHV-JHM, MHV-A59, MHV-S ile daha az virulan suşlar olan MHV-D, MHV-DVIM, MHV-Y, MHV-RI, MHV-S ve MHV-Nu suşlarından oluşmaktadır (Garcia ve ark., 2021; Homberger, 1997; Körner ve ark., 2020). MHV suşlarında çeşitliliğin fazla olmasının en büyük sebebi CoV'ların tabiatından gelen yüksek mutasyonel faktörlerden kaynaklanmaktadır. İnsan ve hayvan sağlığı için geliştirilecek biyolojik ürünler, aşılar, ilaçlar, gıda katkı maddeleri, kozmetik ürünlerin yanı sıra bilimsel amaçlı gerçekleştirilen araştırmalar için deney hayvanlarının kullanımı zorunluluk haline gelmiştir. Günümüz dünyasında hemen hemen her üniversitede deney hayvanları araştırma merkezleri yer almaktadır. Araştırma merkezleri laboratuvarlarında ortaya çıkacak bakteriyel, paraziter ve viral enfeksiyonlar araştırma merkezlerinin işleyişini bozmakla birlikte deneysel çalışmalarını da olumsuz etkilemektedir. Bu enfeksiyonlardan biri de MHV kaynaklı ortaya çıkan viral enfeksiyondur. MHV salgınlarında fare kolonilerinin tamamının itlafı ve yeni bir koloni oluşturma zorunluluğu ile karşı karşıya kalınmaktadır (Homberger, 1997).



MHV enfeksiyonunda virüsün suşuna ve vücuda giriş yoluna bağlı olarak fare kolonilerinde çeşitli hastalıklara neden olabilir. Bu enfeksiyonlar arasında solunum sistemi enfeksiyonu, sindirim sistemi enfeksiyonu, karaciğer enfeksiyonu ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonları gelmektedir. Bu sistemlerin etkilenmesi sonucu ortaya ensefalit, multiple skleroz, hepatit, solunum sendromu ve demiyelinizan hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Farelerde çeşitli sistemleri etkileyerek farklı hastalık tablolarına yol açan MHV, insan coronavirusları ile olan yakınlığından ötürü coronavirus kaynaklı ortaya çıkan salgınların araştırılması için model imkânı sağlamaktadır (Bender & Weiss, 2010; Cowley & Weiss, 2010; Homberger, 1997).

Buna en iyi örnek, dünyayı kasıp kavuran Covid-19 pandemisine sebep olan SARS-CoV-2 ile MHV'nin aynı genusta yer almasından dolayı, SARS-CoV-2'nin biyolojisi ve patogenezi üzerine yapılacak çalışmalarda prototip model olarak kullanılması olarak gösterilebilir. Bilim dünyası için fırsat doğurmaktadır (Bender & Weiss, 2010; Garcia ve ark., 2021; Homberger, 1997).

### Tropizm

MHV'nin farklı birçok izolatu olması sebebiyle, sınıflandırılmasında doku tropizmi önem taşımaktadır. MHV suşları genel olarak hepatitis, diyare ve ensefalomyelitis tablolarından sorumlu tutulmuşlardır. MHV suşları organ tropizmine göre değerlendirildiğinde ise multisistemik (politropik-virulan); MHV-1, MHV-2, MHV-3, MHV-JHM (MHV-4), MHV-A59, MHV-S suşları ile, lokal (enterotropik-az virulan); MHV-D, MHV-DVIM, MHV-Y, MHV-Nu ve MHV-RI suşları olmak üzere iki grup biyotip içerisinde gruplandırılmaktadır (Körner ve ark., 2020). Enterotropik suşlar genellikle bağırsak mukozasıyla sınırlı kalmakta ve diğer dokulara affinite göstermemektedir. Erişkin farelerde akut ve sınırlı enfeksiyonlar şeklinde genellikle asemptomatik seyrederken, özellikle yeni doğanlarda şiddetli seyrederek ölümlerle sonuçlanmaktadır. Etken oral ve nazal yollar ile bulaşmaktadır. Üst solunum yolunda ilk replikasyonunu tamamlayan virus, viremi

ile dolaşım sistemi, lenfatik sistem ve olfaktoryal sinirler yoluyla organlara taşınmaktadır. Bu organlar içerisinde karaciğer, lenfatik organlar ve bağırsaklar yer almaktadır. Organ affinitelerinden dolayı MHV suşları hepatotropik-nörotropik (politropik) ve enterotropik olarak gruplandırılmaktadırlar (Homberger, 1997). Günümüzde sıklıkla enterotropik MHV suşuna rastlanmaktadır. Enterotropik MHV suşları daha bulaşıcı olmasına rağmen multisistemik suşlar şiddetli enfeksiyonlarla sonuçlanmaktadır (Das Sarma, 2010; Homberger, 1997). MHV'nin neden olduğu enfeksiyonun neticesi, MHV'nin suşuna, farenin yaşı ve türüne bağlı olmak üzere değişmektedir. MHV'nin suşları arasında patojenik özelliklerde farklılık gösterir. MHV-2 suşları tamamen hepatotropik iken, JHM, MHV-4 nörotropiktir. MHV-A59 ve MHV3 ise hem hepatotropik hem de nörotropik karakter sergilemektedir (Cowley & Weiss, 2010; Das Sarma, 2010). MHV'nin nörotropik suşlarının (A59 ve JHM gibi) intrakranial ve intranasal olarak farelere inokulasyonu sonucunda merkezi sinir sisteminde enfeksiyon oluşurken, farklı bir yolla deneysel enfeksiyonunda merkezi sinir sistemi enfeksiyonu oluşturmamaktadır. Bu durumun sebebi, bağışıklık durumu iyi olan farelerde virüsün beyine ulaşamaması ile açıklanmaktadır (Perlman ve ark., 1989).

### Bulaş

Enterotropik MHV (MHV-D, MHV-DVIM, MHV-Y ve MHV-RI) kaynaklı doğal enfeksiyonlarda bulaşmanın oral yol ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Oral yolla alınan virus genellikle bağırsakla sınırlı kalmakla birlikte gaita ile saçılmaktadır. Bazı durumlarda dalak ve karaciğere de saçılabilmektedir. Multisistemik-politropik MHV suşları (MHV-1, MHV-2, MHV-3, MHV-JHM, MHV-A59, MHV-S), başlangıçta nazal yol ile girerek solunum ve koku alma epitelinde çoğalır, ardından viremi ile akciğer, karaciğer, kemik iliği, beyin, lenfoid doku ve üreme organlarına yayılır (Barthold, 1997; Barthold & Smith, 1983; Barthold & Smith, 1984, 1987, 2007; Körner ve ark., 2020; Perlman ve ark., 1989). Vücuda alınan MHV oldukça bulaşıcıdır ve kolayca kafesler arasında temas, toz, kontamine

suluk/yemlik ve fomitler yoluyla iletilir. Özellikle personel aracılığıyla virusun yayılımı daha etkili olmaktadır. MHV sonucu akut gelişen enfeksiyonun ardından virus gaita ile dışarıya atılır ve bu sayede 30 güne kadar enfeksiyözitesini koruyan MHV, kafesler arasında yayılmaktadır. Laboratuvar hayvanları birimlerinde yabancı fare mücadelesinin iyi yapılamaması da yabancı hayat kaynaklı bulaşa yol açmaktadır. Araştırma laboratuvarlarında MHV enfeksiyonundan korunabilmek için eğitilmiş personel, sistematik yabancı fare mücadelesi, dışarıdan sürüye katılacak asemptomatik taşıyıcı farelerin tespiti ve iyi bir sanitasyon şarttır. Sürünün düzenli olarak MHV yönünden serolojik kontrollerinin yapılması ve sürüye yeni katılacak hayvanların seronegatif olması önem taşımaktadır. Enterotropik MHV suşlarının teşhisinde gaita uygun materyaldir. Polotropik suşların teşhisinde ise kan, beyin, karaciğer vb. dokular kullanılmaktadır. MHV'nin teşhisinde klinik belirtiler önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra immunhistokimya, monoklonal antikor, komplement fikzasyon, hemaglutinasyon inhibisyon, floresan antikor (IFA), ELISA ve moleküler (PCR) yöntemlerle kesin teşhis yapılabilmektedir. MHV'nin tür ayrımında Sanger sekanslama ve yeni nesil sekanslama yöntemleri ön plana çıkmaktadır. Gelişen bioinformatik sistemler sayesinde virusun suşu ve filogenetik yeri günümüz şartlarında kolaylıkla belirlenebilmektedir (Barthold & Smith, 2007; Homberger, 1997).

### Patogenez

Solunum/sindirim yoluyla vücuda giren virus, S proteininin konak hücre zarı yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanması yoluyla konakçı hücreye girer. İntrakraniyal deneysel enfeksiyonlarda meningoensefalitis, demiyelinizasyon ve axonal dejenerasyonlar gözlenmektedir. Buna bağlı olarak arka bacakların felci şekillenmektedir. MHV-A59 ve MHV-JHM beyin ve spinal kord da demiyelinizasyona sebep olurken, MHV-3 yalnızca vaskülitis ile sonuçlanmaktadır (Das Sarma, 2010). Enterotropik MHV suşlarında klinik belirtiler yine virus ve konakçıya bağlı olarak değişmektedir. Erişkin farelerde klinik belirtiler daha hafifken, özellikle 1

haftalıktan küçük yavrularda ishal ve virusun virulansına bağlı olarak %100' kadar mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Bununla birlikte farelerde kannibalizm de dikkat çeken klinik belirtiler arasında yer almaktadır. Erişkin fareler klinik belirtiler göstermeksizin hastalığı taşıyabilmektedirler. Klinik olarak enfekte yenidoğanların genel nekropsisi bulguları içerisinde dehidrasyon, halsizlik ve boş mide dikkat çeker. Bağırsaklar şişkin ve sulu içerikle doludur. Virusun suşuna bağlı olarak karaciğerde nekrotik odaklar görülebilir. Asemptomatik hayvanlarda hiçbir büyük değişiklik görülmeyebilir. Yeni doğanlarda bağırsağın mikroskopik incelemesinde müköz membranlar ve dokularda dejenerasyonlar yer almaktadır (Homberger, 1997).

### İnsan Coronavirus Enfeksiyonlarında MHV'nin Model Olarak Kullanımı

MHV, Beta CoV genusu içerisinde yer alan insan CoV'ları ile büyük benzerlik göstermektedir. Bu sebeple CoV salgınlarının biyolojisinin aydınlatılmasında MHV'nin model olarak kullanılması öne sürülmüştür. İnsanlarda hafif solunum semptomları ile enfeksiyona sebep olan 229E, NL63, HKU1 ve OC43 uzun zamandır bilinen CoV kaynaklı hastalıklar arasında yer almaktadır. Son yıllarda ortaya çıkan SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 salgınları ise tüm insanlığı büyük bir tehditle karşı karşıya getirmiştir. 2020 yılında pandemi olarak ilan edilen SARS-CoV-2 salgını hala can almaya devam ederken bilim dünyası bu salgınla nasıl başa çıkılacağı konusunda arayışlarını devam ettirmektedir. Halihazırda spesifik bir tedavisinin bulunmaması ve semptomatik tedavilerin yetersiz kalması bilim dünyasını yeni arayışlara sürüklemektedir. Yaklaşık elli yıldır tanımlanan ve üzerinde birçok çalışma yapılan MHV, SARS-CoV-2 ile aynı genusta yer alması sebebiyle bazı ipuçlarını bilim dünyasına kazandıracığı düşünülmektedir. Bu sebeple MHV, insanlaştırılmış fare modellerinde bir prototip olarak kullanılarak SARS-CoV-2'nin patogenezini ve biyolojisinin aydınlatılmasında umut vaat etmektedir (Körner ve ark., 2020).

**SONUÇ**

Deney hayvanları bilimsel çalışmalar için kullanılan prototip hayvanlardır. İnsan ve hayvan sağlığı için milyonlarca bilimsel çalışmada yer alarak adeta bir kahraman gibi görev üstlenerek nihai sonuçların elde edilmesinde çeşitli deneylerde yer almaktadırlar. Dolayısıyla bilimsel çalışmalarda en sağlıklı sonucun elde edilmesi için en sağlıklı laboratuvar şartları ve sürü popülasyonu önem taşımaktadır. Laboratuvar hayvanlarının yetiştirildiği birimlerde en büyük sorunlardan birisi MHV kaynaklı enfeksiyonun deney hayvanlarına bulaşmasıdır. MHV suşları arasında zayıf virulan (MHV-1, MHV-S, MHV-Y ve MHV-Nu gibi) ve yüksek virulan (MHV-2, MHV-3 ve MHV-A59 gibi) suşlar yer almakta ve solunum, sindirim ve merkezi sinir sistemini etkileyerek bazen asemptomatik bazen ise ölümcül bir tabloyla seyretmektedir. Enfeksiyonunun oluşturduğu tablo, virusun suşu, vücuda giriş yolu, virusun genetik karakteri, konağın yaş ve bağışıklık durumuna göre çeşitlilik göstermektedir. Özellikle bağışıklığı iyi olan erişkinlerde klinik tablonun şekillenmemesi sürü içerisinde enfeksiyonun kolay saçılımı açısından risk taşımaktadır. Deney hayvanı üretimi yapan araştırma laboratuvarlarının MHV ve benzeri enfeksiyon ajanları yönünden sürekli kontrollerinin yapılması deneysel araştırmaların sağlıklı yürütülebilmesi açısından zorunluluk taşımaktadır. Öte taraftan MHV bazı çalışmalar için özellikle başvuru viral etkenler arasında yer almaktadır. CoV kaynaklı insan enfeksiyonlarının (229E, NL63, HKU1, OC43, SARS, MERS ve SARS-CoV-2 gibi) araştırılması için model olarak kullanımı son yıllarda ön plana çıkmıştır. İnsan CoV enfeksiyonlarının biyolojisi, patogenezi, immunitesi ve mücadele yöntemlerinin belirlenmesinde rol model olarak son yıllarda sıklıkla kullanılan patojenlerden biri olarak dikkat çekmektedir.

Sonuç olarak, literatürde MHV üzerine yapılmış sınırlı çalışma yer almaktadır. Bu sebeple hem laboratuvar hayvanlarının MHV kaynaklı enfeksiyonlardan korunması amacıyla hem de MHV'nin model olarak deneysel olarak kullanımı amacıyla daha fazla çalışmanın yapılması önem taşımaktadır.

**Çıkar Çatışması**

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

**KAYNAKLAR**

1. Aydın, H., Timurkan, M.Ö., 2020. Transmission and replication dynamics of SARS CoV-2. *Eurasian J Vet Sci, Covid-19 Special Issue*, 17-22.
2. Atli, K., Saltik, H.S., Yildirim, Y., 2020. Impact of weather conditions and global warming on COVID-19 outbreak. *Eurasian J Vet Sci, Covid-19 Special Issue*, 118-121.
3. Barthold, S.W., 1997. Mouse hepatitis virus infection, intestine, mouse, *Digestive System*. Springer, pp. 379-384.
4. Barthold, S.W., Smith, A., 1983. Mouse hepatitis virus S in weanling Swiss mice following intranasal inoculation. *Lab Anim Sci* 33, 355-360.
5. Barthold, S.W., Smith, A.L., 1984. Mouse hepatitis virus strain—related patterns of tissue tropism in suckling mice. *Arch Virol* 81, 103-112.
6. Barthold, S.W., Smith, A.L., 1987. Response of genetically susceptible and resistant mice to intranasal inoculation with mouse hepatitis virus JHM. *Virus Res* 7, 225-239.
7. Barthold, S.W., Smith, A.L., 2007. Mouse hepatitis virus, *The Mouse in Biomedical Research*. Elsevier, pp. 141-178.
8. Bender, S.J., Weiss, S.R., 2010. Pathogenesis of murine coronavirus in the central nervous system. *J Neuroimmune Pharmacol* 5, 336-354.
9. Cowley, T.J., Weiss, S.R., 2010. Murine coronavirus neuropathogenesis: determinants of virulence. *J Neurovirol* 16, 427-434.
10. Das Sarma, J., 2010. A mechanism of virus-induced demyelination. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2010, 109239.
11. Garcia, A.B., de Moraes, A.P., Rodrigues, D.M., Gilioli, R., de Oliveira-Filho, E.F., Durães-Carvalho, R., Arns, C.W., 2021. Coding-Complete Genome Sequence of Murine Hepatitis Virus Strain 3 from Brazil. *Microbiol Resour Announc* 10, e00248-21.
12. Homberger, F.R., 1997. Enterotropic mouse

- hepatitis virus. *Lab Anim* 31, 97-115.
13. Körner, R.W., Majjouti, M., Alcazar, M.A.A., Mahabir, E., 2020. Of mice and men: the coronavirus MHV and mouse models as a translational approach to understand SARS-CoV-2. *Viruses* 12, 880.
  14. Malik, Y.A., 2020. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian J Pathol* 42, 3-11.
  15. Perlman, S., Jacobsen, G., Afifi, A., 1989. Spread of a neurotropic murine coronavirus into the CNS via the trigeminal and olfactory nerves. *Virology* 170, 556-560.
  16. Saltik, H.S., Atli, K., Kale, M., 2020. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): pathogenesis and virus-host interactions. *Eurasian J Vet Sci, Covid-19 Special Issue*, 59-64.
  17. Yeşilbağ K, Aytoğu G, 2020. Coronavirus host divergence and novel coronavirus (Sars-CoV-2) outbreak. *Clin Exp Ocul Trauma Infect*, 2, 1-9.



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

## Oksaliplatin Kaynaklı Testis Hasarı Üzerine Likopenin Etkilerinin Araştırılması

Sefa KÜÇÜKLER<sup>1a✉</sup>, Fatih Mehmet KANDEMİR<sup>2a</sup>

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.

2. Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Aksaray, TÜRKİYE.

ORCID: 0000-0002-8222-5515<sup>1a</sup>, 0000-0002-8490-2479<sup>2a</sup>

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
07.01.2022	10.02.2022	28.03.2022

**Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:**  
**Küçükler S, Kandemir M.F.:** Oksaliplatin Kaynaklı Testis Hasarı Üzerine Likopenin Etkilerinin Araştırılması. Lab Hayv Bil & Uyg Derg, 2(1): 49-55, 2022.

**Öz:** Oksaliplatin (Olp) ilerlemiş kolorektal kanserlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Diğer platin türevlerine göre oksaliplatin, sadece hafif bir hematolojik ve gastrointestinal toksisiteye neden olmaktadır. Domateslerde ve ürünlerinde bulunan asiklik bir hidrokarbon karotenoid olan likopen (Lcp), güçlü bir antioksidandır ve hayvan modellerinde antikanser özellikleri gösterilmiştir. Bu çalışma sıçanlarda Lcp'nin Olp ile indüklenen testis toksisitesine karşı koruyucu etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Araştırmada erkek Sprague Dawley sıçanları kullanıldı ve 5 deney grubu oluşturuldu: 1- kontrol grubu, 2- Likopen (Lcp) uygulanan grup, 3- Oksaliplatin (Olp) uygulanan grup, 4- Oksaliplatin + likopen 2 mg/kg (Olp+Lcp2) uygulanan grup ve 5- oksaliplatin + likopen 4 mg/kg (Olp+Lcp4) uygulanan grup. 1 ve 2. günler ile 5 ve 6. günler likopen uygulamasından 30 dakika sonra oksaliplatin 4 mg/kg dozunda %5 dekstroza çözülerek i.p. olarak uygulandı. Doku malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH) düzeyleri, glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (KAT) aktiviteleri biyokimyasal olarak belirlendi. Testis dokusunda oksaliplatin grubunda MDA düzeyleri yükselirken, GSH, GPx, SOD ve Kat değerleri azaldı. Likopenin oksaliplatin ile uygulanan farklı dozları ise MDA düzeyini azaltırken, GSH, GPx, SOD ve KAT aktivitelerini artırdı. Bu çalışma ile oksaliplatin ile oluşturulan testis hasarına karşı likopenin koruyucu özelliğinin olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Likopen, oksaliplatin, oksidatif Stres, rat.

## Investigation Of The Effects Of Lycopene On Oxaliplatin-Induced Testicular Damage

**Abstract:** Oxaliplatin (Olp) is a drug widely used in the treatment of advanced colorectal cancers. Compared to other platinum derivatives, oxaliplatin causes only mild haematological and gastrointestinal toxicity. Lycopene (Lcp), an acyclic hydrocarbon carotenoid found in tomatoes and their products, is a potent antioxidant and has been shown to have anticancer properties in animal models. This study aims to evaluate the protective effects of Lcp against Olp-induced testicular toxicity in rats. Male Sprague Dawley rats were used in the study and 5 experimental groups were formed: 1- control group, 2- Lycopene (Lcp) administered group, 3- Oxaliplatin (Olp) administered group, 4- Oxaliplatin + lycopene 2 mg/kg (Olp+Lcp2) administered group. group and 5-oxaliplatin + lycopene 4 mg/kg (Olp+Lcp4) administered group. On days 1 and 2, and days 5 and 6, 30 minutes after lycopene administration, oxaliplatin is dissolved in 5% dextrose at a dose of 4 mg/kg and administered i.p. was applied as Tissue malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) levels, glutathione peroxidase (GPx), superoxide dismutase (SOD) and catalase (Cat) activities were determined biochemically. While MDA levels increased in testicular tissue in the oxaliplatin group, GSH, GPx, SOD and CAT values decreased. Different doses of lycopene administered with oxaliplatin decreased MDA levels and increased GSH, GPx, SOD and CAT activities. In this study, it was determined that lycopene has a protective feature against testicular damage induced by oxaliplatin.

**Keywords:** Lycopene, oxaliplatin, oxidative Stress, rat.

✉ Sefa Küçükler

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

e-posta: sefa.kucukler@atauni.edu.tr

## GİRİŞ

Oksaliplatin [(trans-1) 1,2-diaminosikloheksaneoksalatoplatin (II)], platin atomunun kısıtlı hareket serbestliği nedeniyle hacimli DNA konjugatları üreten platin bazlı bir kemoterapötik ajandır (Çelik ve ark., 2020). Oksaliplatin (Olp), sadece yumurtalık tümörleri gibi platine duyarlı malignitesi olan hastalarda değil (Misset ve ark., 2001), aynı zamanda hem sispatine hem de karboplatine direnci ile bilinen bir hastalık olan kolorektal kanserli hastalarda da aktivite göstermektedir (Lévi ve ark., 2000). Sispatine dirençli prelinik modellerde etkinliği nedeniyle oksaliplatin klinik olarak geliştirilen bir ilaç olarak bilinir. Olp, sisplatin tedavisi ile ilişkili nefro, miyelo ve ototoksisite oluşumundan yoksun olup; en sık gözlenen doz sınırlayıcı toksisitesi hassas periferik nöropatidir (Dunn ve ark., 1997). Fakat, Olp hızla ve enzimatik olmayan bir şekilde diğer moleküler yapılara (Jerremalm ve ark., 2006, Luo ve ark., 1999) biyo-transforme edilir ve bu yapılar sitotoksisiteye katkıda bulunabilir (Hellberg et al 2009, Mani ve ark., 2002). Sisplatin toksisitesinin biyokimyasal temelini, bu dokularda üretilen serbest radikallerle ilgili olduğuna inanılmaktadır. Sisplatinin neden olduğu testis hasarı mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen yapılan çalışmalarda, sispatine maruz kalmanın, biyokimyasal oksidatif strese bağlı redoks dengesini bozduğu öne sürülmüştür (Ateşşahin ve ark., 2006; Famurewa ve ark., 2020; Yucel ve ark., 2019).

Karotenoidler, domateslerde ve ürünlerinde, bazı meyve ve sebzelerde bulunan yağda çözünen pigmentlerin bir ailesidir ve birçok çalışma oksidatif stresdeki potansiyellerini araştırmıştır. Domates karotenoidleri likopen ve diğer benzer karotenoidleri içerir (Li ve ark., 2021; Tapiero ve ark., 2004; Visioli ve ark., 2003). Bir alifatik hidrokarbon olan likopen, doğal olarak meydana gelen 600 karotenoidden biridir. Son zamanlarda, domateslerdeki likopen, etkili antioksidan özellikleri ve serbest radikal temizleme kapasitesi nedeniyle dikkat çekmiştir (Guerra ve ark., 2021; Velmurugan ve ark., 2004; Carvalho ve ark., 2021). Ayrıca likopen antioksidan

yollarda lipid peroksidasyonunu inhibe ederek lipid oksidasyonunu ve oksidatif DNA hasarını inhibe eden güçlü bir antioksidan olarak görev yapar (Albrahim ve alonazi, 2021; Cao ve ark., 2021; Sadek ve ark., 2015, Sandhir ve ark., 2010, Wang ve ark., 2016).

Bu çalışmanın amacı, testislerde Olp'nin oksidatif strese bağlı biyokimyasal değişiklikler üzerindeki etkilerini araştırmak ve Lcp'nin bu parametreler üzerindeki etkisini incelemektir.

## Materyal ve Metot

### Kullanılan Deneysel Hayvanları

Denyede ağırlıkları 250-300 gr, yaşları 10-12 haftalık olan erkek Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Hayvanlar 24-25 oC sabit sıcaklık ve onikişer (12 h) saatlik karanlık aydınlık siklusü (07:00-19:00 aydınlık; 19:00-07:00 karanlık) sağlanarak kontrollü bir odada, kafeslerde tutuldu. Deneme öncesinde ratların 7 gün süreyle ortama adaptasyonları sağlandı. Hayvanlara yem ve su ad libitum olarak verildi. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylandı (Karar No: 154/2019).

### Çalışmada Kullanılan İlaçlar Oksaliplatin ve Likopen:

Oksaliplatin Deva ilaç'tan (İstanbul, Türkiye), Likopen ve diğer kimyasallar Sigma-Aldrich'ten (St. Louis, MO, ABD) satın alındı. Çalışmamızda kullanmış olduğumuz doz literatürde belirtildiği şekilde uygulandı (Çelik ve ark., 2020).

### Deneysel Uygulamalar

Çalışmamız her bir grupta Sprague Dawley cinsi 7 adet erkek rat bulunan 5 farklı gruptan oluşmaktadır. Gruplar şu şekilde dizayn edilmiştir.

1- Kontrol Grubu: 1 ve 2. günler ile 5 ve 6. günler %5' lik glikoz çözeltisi i.p. verildi.

2- Likopen Grubu (Lcp): 1 ve 2. günler ile 5 ve 6. günler 4 mg/ kg dozda Lcp mısır yağında çözündürülerek oral olarak verildi.

3- Oksaliplatin Grubu (Olp): 1 ve 2. günler ile 5 ve 6. günler Olp %5 dektrozda çözülerek i.p. enjeksiyon yapıldı.

4- Oksaliplatin+ Likopen /2 mg Grubu (Olp+Lcp2): 1 ve 2. günler ile 5 ve 6. günler 2 mg/ kg dozda Lcp mısır yağında çözdürülerek oral olarak verilecek. Lcp uygulamasından 30 dakika sonra Olp 2 mg/kg dozunda %5 dektrozda çözülerek i.p. enjeksiyon yapıldı.

5- Oksaliplatin+ Lycopene /4 mg Grubu (Olp+Lcp4): 1 ve 2. günler ile 5 ve 6. günler 4 mg/ kg dozda lycopene mısır yağında çözdürülerek oral olarak verilecek. Lycopene uygulamasından 30 dakika sonra Olp 4 mg/kg dozunda %5 dektrozda çözülerek i.p. enjeksiyon yapıldı.

#### Numunelerin alınması

Son Olp uygulamasından 24 saat sonra (7.gün) ratlar sevofloran anestezisi altında dekapite edilerek testis dokusu alındı ve biyokimyasal analizler yapıncaya kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Alınan testis dokusu sıvı azot kullanılarak TissueLyser II (Qiagen)'de öğütüldü. Yapılan analizler öncesinde testis dokularından gerekli olan miktarlarda tartıldı ve metodlarda belirtilen tamponlar ile sulandırılarak TissueLyser II (Qiagen) ile homojenizasyon yapıldı.

#### Biyokimyasal Analizler

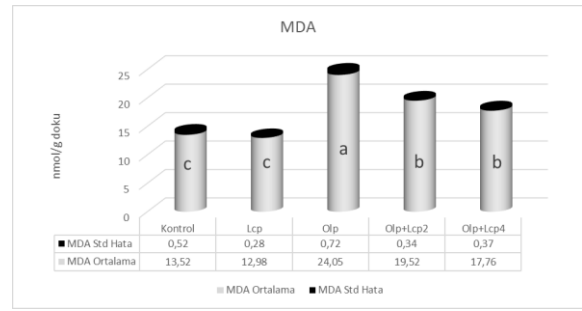
Testis dokusunda bir lipid peroksidasyon ürünü (LPO) olan malondialdehitin (MDA) ölçümü (Placer ve ark., 1966) bildirilen yöntemle göre ölçülmüştür. Glutatyon (GSH) düzeyleri (Sedlak ve Lindsay, 1968) tarafından bildirilen yöntemle göre ölçülmüştür. Glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesinin ölçümü (Matkovics, 1988) tarafından bildirilen yöntemle göre ölçülmüştür. Hazırlanan testis dokusu homojenizatındaki süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin ölçümü, (Sun ve ark.,1988) metoduna göre ölçülmüştür. Testis dokusundaki katalaz (KAT) aktivitesi (Aebi, 1984) metoduna göre ölçülmüştür. Numunelerdeki protein konsantrasyonu, (Lowry ve ark.,1951) metoduna göre belirlendi. Biyokimyasal analizler ELISA Plate Reader (Bio-Tek, Winooski, VT, ABD) ile yapılmıştır.

#### İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel farklılıklar ve anlamlılık düzeyleri tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi ile belirlenmiş olup çoklu karşılaştırmalar için Tukey's HSD testi uygulandı.  $P < 0.05$  seviyesindeki sonuçlar anlamlı kabul edildi.

#### BULGULAR

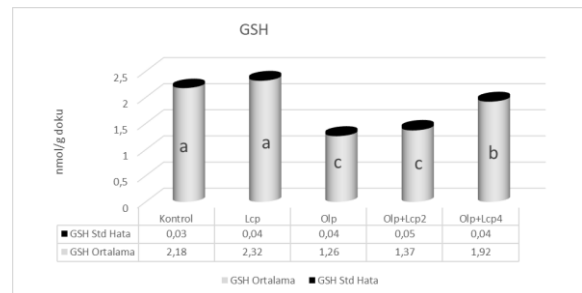
Testis dokusu MDA düzeyleri incelendiğinde (Şekil1), kontrol grubuna göre Olp uygulanan grupta MDA düzeyinin yükseldiği tespit edildi ( $p < 0.05$ ). Kontrol ve Lcp grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi ( $p > 0.05$ ). Olp grubunda yükselen MDA seviyelerinin uygulanan Lcp antioksidanı ile azaldığı tespit edildi.



Şekil 1: Testis Dokusu MDA Düzeyi

Figure 1: Testicular Tissue MDA Level

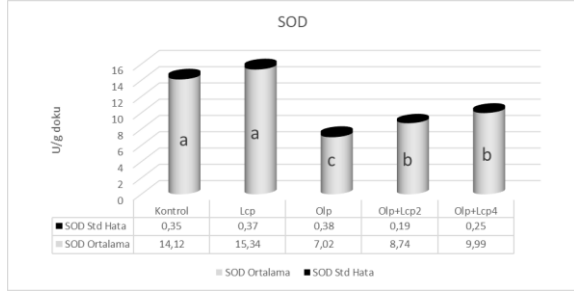
Non enzimatik antioksidan olan GSH düzeylerinde kontrol ve Lcp grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ( $p > 0.05$ ) Olp grubunda ise kontrol ve Lcp gruplarına göre GSH düzeylerinin azaldığı belirlendi (Şekil 2). Kontrol grubuna göre Olp grubunda azalan GSH düzeylerinin Lcp antioksidanın 4 mg/kg 'lık dozunda yükseldiği gözlemlendi.



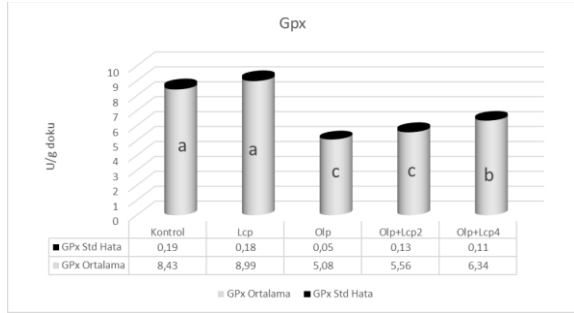
Şekil 2: Testis Dokusu GSH Düzeyi

**Figure 2: Testicular Tissue GSH Level**

SOD aktiviteleri incelendiğinde (Şekil 3) kontrol grubuna göre Olp grubunda aktivitenin azaldığı ( $p<0.05$ ) güçlü bir antioksidan olduğu bilinen Lcp uygulanması ile azalan aktivitenin arttığı belirlendi.

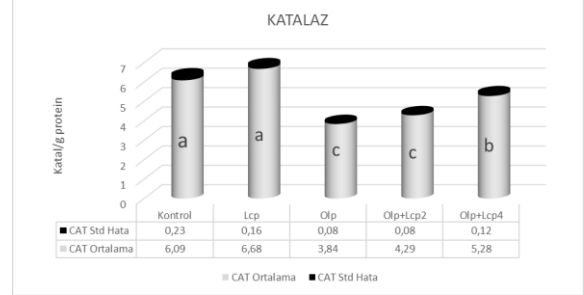
**Şekil 3: Testis Dokusu SOD Aktivitesi****Figure 3: Testicular Tissue SOD Activity**

Şekil 4' e bakıldığında kontrol grubuna göre Olp grubunda azalan GPx aktivitesinin ( $p<0.05$ ) uygulanan Lcp antioksidanının 2 mg/kg 'lık dozunda etkili olmadığı fakat uygulanan 4 mg/kg'lık dozunda aktivitenin yükseldiği ( $p<0.05$ ) tespit edildi.

**Şekil 4: Testis Dokusu GPx Aktivitesi****Figure 4: Testicular Tissue GPx Activity**

Enzimatik antioksidan olduğu bilinen katalaz aktivitesi değerlendirildiğinde (Şekil 5), kontrol ve Lcp grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ( $p>0.05$ ). Bu iki gruba göre Olp verilen grupta katalaz enzim aktivitesinde önemli derecede azalma olduğu ( $p<0.05$ ) ve uygulanan

antioksidanın 4 mg/kg dozunda azalan aktivitenin yükseldiği belirlendi.

**Şekil 5: Testis Dokusu KAT Aktivitesi****Figure 5: Testicular Tissue CAT Activity**

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Kanser, bir hücre grubunun kontrolsüz büyüme, istila ve bazen de metastaz gösterdiği bir hastalık sınıfıdır. Kemoterapi, kanser hastaları için temel tedavi yöntemlerinden biridir. Bazı yan etkilerine ek olarak, kemoterapide kullanılan antikanser ilaçların çoğu, genellikle mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun aracılık ettiği toksisiteye neden olur (Parvez ve ark., 2008; Behranvand ve ark.,2021). Mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun reaktif oksijen türleri (ROS) ürettiği, mitokondriyal ATP üretimini azalttığı, mitokondriyal deoksiribonükleik asit (DNA) mutasyonlarını arttırdığı, anormal mitokondriyal crista yapılarında artışa neden olduğu ve hücre içi kalsiyum seviyesini bozduğu iyi bilinmektedir (Reddy ve Beal 2005; Aksu ve ark. 2021). ROS'un aşırı artışı ise testis hasarının ana başlangıç bileşenidir (Turner ve ark., 1997). ROS tarafından üretilen lipit peroksidasyonunun kararlı bir son ürünü olan MDA, genellikle ROS'un dolaylı bir göstergesi olarak kullanılır (Kucukler ve ark., 2021; Aksu ve ark., 2021; Kandemir ve ark., 2021). Çalışmamızda, Olp uygulamasına bağlı artan MDA seviyeleri oksidatif stresin arttığına işaret etmektedir. Aynı zamanda mevcut çalışmada oksaliplatin, testis dokusunda GSH düzeylerinde belirgin bir azalma ile birlikte SOD, KAT ve GPx'in aktivitesinde önemli bir düşüşe neden olmuştur. Antioksidan durumundaki bu düşüş, hasarlı mitokondri tarafından toksik serbest radikallerin aşırı üretilmesine bağlanabilir



(Kawai ve ark., 2006; Özdemir ve ark., 2020; Kandemir ve ark., 2020; Rezvanfar ve ark., 2013).

Lcp'nin bir ROS temizleyici olduğu bildirilmiş olsa da (Rao ve Agarwal 1999), ROS'u temizlediği kesin mekanizma tam olarak karakterize edilememiştir. Çalışmamızda Lcp uygulamasının, Olp ile oluşturulan testis hasarına bağlı SOD, KAT ve GPx aktivitelerini anlamlı şekilde artırdığını göstermiştir. Bu sonuçlar, Lcp'nin bu antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırarak (Aboubakr ve ark.,2021; Wang ve ark.,2021; Elsayed ve ark.,2021) ROS'u temizleyebileceğini göstermektedir. Türk ve ark. (2007) testis toksisitesi üzerine yaptıkları çalışmada likopen uygulamasının MDA düzeyindeki artışı anlamlı şekilde inhibe ettiğini ve bu durumu likopenin serbest oksijen metabolitleriyle reaksiyona girme kabiliyeti ile açıklamışlardır. Sunulan çalışmada da Olp ile oluşturulan testis toksisitesine bağlı artan MDA düzeyi Lcp uygulaması ile azalmıştır ve literatüre uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak, Olp kaynaklı oksidatif stresin testis dokularında hasarlara yol açtığını ve Lcp'nin bu zararlar üzerinde potansiyel koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, oksidan/antioksidan dengenin bozulmasına yol açan Olp kaynaklı hasarları önlemek için Lcp'nin özellikle 4 mg/kg lık kullanılması yararlı olabilir.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

#### KAYNAKLAR

1. Aebi H., 1984. Catalase in vitro. *Meth Enzymol*, 105, 121-126.
2. Albrahim T., Alonazi M.A., 2021. Lycopene corrects metabolic syndrome and liver injury induced by high fat diet in obese rats through antioxidant, anti-inflammatory, antifibrotic pathways. *Biomed Pharmacother*, 141, 111831.
3. Aksu E.H., Kandemir F.M., Küçükler S., 2021. Ameliorative effect of hesperidin on streptozotocin-diabetes mellitus-induced testicular DNA damage and sperm quality degradation in Sprague–Dawley rats. *J Food Biochem*, 45, 10: e13938.
4. Aksu E.H., Kandemir, F.M., Küçükler, S., 2021. The effects of hesperidin on colistin-induced reproductive damage, autophagy, and apoptosis by reducing oxidative stress. *Andrologia*, 53, e13900.
5. Aboubakr M., Elshafae S.M., Abdelhieb E.Y., Fadl S.E., Soliman A., Abdelkader A., Abdeen A., 2021. Antioxidant and anti-inflammatory potential of thymoquinone and lycopene mitigate the chlorpyrifos-induced toxic neuropathy. *Pharmaceuticals*, 14, 940.
6. Ateşşahin A., Şahna E., Türk G., Çeribaşı A.O., Yılmaz S., Yüce A., Bulmuş Ö., 2006. Chemoprotective effect of melatonin against cisplatin-induced testicular toxicity in rats. *J Pineal Res*, 41, 21-27.
7. Behranvand N., Nasri F., Zolfaghari Emameh R., Khani P., Hosseini A., Garssen J., Falak R., 2021. Chemotherapy: a double-edged sword in cancer treatment. *Cancer Immunol Immunother*, 1-20.
8. Cao C., Sun S., Li J., Song C., Meng Q., Shi B., Shan A., 2021. Lycopene modulates lipid metabolism in rats and their offspring under a high-fat diet. *Food Funct*, 12, 8960-8975.
9. Carvalho G.C., de Camargo B. A. F., de Araújo J. T. C., Chorilli M., 2021. Lycopene: From tomato to its nutraceutical use and its association with nanotechnology. *Trends Food Sci Technol*, 118, 447-458.
10. Celik H., Kucukler S., Ozdemir S., Comakli S., Gur C., Kandemir F. M., Yardim A., 2020. Lycopene protects against central and peripheral neuropathy by inhibiting oxaliplatin-induced ATF-6 pathway, apoptosis, inflammation and oxidative stress in brains and sciatic tissues of rats. *Neurotoxicology*, 80, 29-40.
11. Dunn T, Schmoll H, Grünwald V, Bokemeyer V, Casper JJInd., 1997. Comparative cytotoxicity of oxaliplatin and cisplatin in non-seminomatous germ cell cancer cell lines. *Invest New Drugs*, 15: 109-14.
12. Elsayed A., Elkomy A., Elkammar R., Youssef G.,

- Abdelhiee E.Y., Abdo W., Aboubakr M., 2021. Synergistic protective effects of lycopene and N-acetylcysteine against cisplatin-induced hepatorenal toxicity in rats. *Sci Rep*, 11, 1-10.
13. Famurewa A.C., Ekeleme-Egedigwe C.A., Onwe C.S., Egedigwe U.O., Okoro C.O., Egedigwe U.J., Asogwa N.T., 2020. Ginger juice prevents cisplatin-induced oxidative stress, endocrine imbalance and NO/iNOS/NF- $\kappa$ B signalling via modulating testicular redox-inflammatory mechanism in rats. *Andrologia*, 52, e13786.
14. Guerra A.S., Hoyos C.G., Molina-Ramírez C., Velásquez-Cock J., Vélez L., Gañán P., Zuluaga R., 2021. Extraction and preservation of lycopene: A review of the advancements offered by the value chain of nanotechnology. *Trends Food Sci Technol*, 116, 1120-1140.
15. Hellberg V, Wallin I, Eriksson S, Hernlund E, Jerremalm E, Berndtsson M, Eksborg S, Arnér S.J., Shoshan M, Ehrsson H, Laurell G., 2009. Cisplatin and oxaliplatin toxicity: importance of cochlear kinetics as a determinant for ototoxicity. *J Natl Cancer Inst*, 101, 37-47.
16. Holmes J, Stanko J, Varchenko M, Ding H, Madden VJ, Bagnell Cr, Wyrick SD, Chaney SG., 1998. Comparative neurotoxicity of oxaliplatin, cisplatin, and ormaplatin in a Wistar rat model. *Life Sci*, 63, 342-51.
17. Jerremalm E, Wallin I, Yachnin J, Ehrsson HJEjops., 2006. Oxaliplatin degradation in the presence of important biological sulphur-containing compounds and plasma ultrafiltrate. *Eur J Pharm Biopharm*, 28, 278-83.
18. Kandemir F.M., Caglayan C., Darendelioglu E., Kucukler S., İzol E., Kandemir Ö., 2021. Modulatory effects of carvacrol against cadmium-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity by molecular targeting regulation. *Life Sci*, 277, 119610.
19. Kandemir F.M., Yıldırım S., Kucukler S., Caglayan C., Darendelioglu E., Dörtbudak M.B., 2020. Protective effects of morin against acrylamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity: A multi-biomarker approach." *Food Chem Toxicol*, 138, 111190.
20. Kawai Y., Nakao T., Kunimura N., Kohda Y., Gemba MJjops., 2006. Relationship of intracellular calcium and oxygen radicals to cisplatin-related renal cell injury. *J Pharmacol Sci*, 0601120013-13.
21. Küçükler S., Çomaklı S., Özdemir S., Çağlayan C., Kandemir F. M., 2021. Hesperidin protects against the chlorpyrifos-induced chronic hepatorenal toxicity in rats associated with oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and up-regulation of PARP-1/VEGF. *Environ Toxicol*, 36, 1600-1617.
22. Lévi F., Metzger G., Massari C., Milano GJcP., 2000. Oxaliplatin. *Drugs*, 38, 1-21.
23. Li N., Wu X., Zhuang W., Xia L., Chen Y., Wu C., Zhou Y., 2021. Tomato and lycopene and multiple health outcomes: Umbrella review. *Food Chem*, 343, 128396.
24. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J., 1951. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193, 265-275.
25. Luo F.R., Wyrick S.D., Chaney S.G., 1999. Pharmacokinetics and biotransformations of oxaliplatin in comparison with ormaplatin following a single bolus intravenous injection in rats. *Cancer Chemother Pharmacol*, 44, 19-28.
26. Mani S., Graham M.A., Bregman D.B., Ivy P., Chaney SG., 2002. Oxaliplatin: a review of evolving concepts. *Cancer Invest*, 20, 246-63.
27. Matkovics B., 1988. Determination of enzyme activity in lipid peroxidation and glutathione pathways. *Laboratoriumi Diagnosztika*, 15, 248-250.
28. Misset J., Chollet P., Vennin P., Laplaige P., Lucas V., Gamelin E., Laademet A., Otero J., 2001. Multicenter phase II—III study of oxaliplatin plus cyclophosphamide vs. cisplatin plus cyclophosphamide in chemo-naïve advanced ovarian cancer patients. *Ann Oncol*, 12, 1411-1415.
29. Özdemir S., Kucukler S., Çomaklı S., Kandemir F.

- M., 2020. The protective effect of Morin against ifosfamide-induced acute liver injury in rats associated with the inhibition of DNA damage and apoptosis. *Drug Chem Toxicol*, 1-10.
30. Placer Z.A., Cushman, L.L., Johnson B.C., 1966. Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem*, 16, 359-364.
  31. Parvez S., Tabassum H., Banerjee B.D., Raisuddin S.J.B., 2008. Taurine prevents tamoxifen-induced mitochondrial oxidative damage in mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 102, 382-87.
  32. Rao A., Agarwal S.J., 1999. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: a review. *Nutr Res Rev*, 19, 305-23.
  33. Reddy PH, Beal M.F., 2005. Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Brain Res Rev*, 49, 618-32.
  34. Rezvanfar M.A., Rezvanfar M.A., Shahverdi A.R., Ahmadi A., Baeri M., Mohammadirad A., Abdollahi M., 2013. Protection of cisplatin-induced spermatotoxicity, DNA damage and chromatin abnormality by selenium nanoparticles. *Toxicol Appl Pharmacol*, 266, 356-65.
  35. Sadek K., Abouzed T., Nasr S.J., 2015. Lycopene modulates cholinergic dysfunction, Bcl-2/Bax balance, and antioxidant enzymes gene transcripts in monosodium glutamate (E621) induced neurotoxicity in a rat model. *Can J Physiol Pharmacol*, 94, 394-401.
  36. Sandhir R., Mehrotra A., Kamboj S.S., 2010. Lycopene prevents 3-nitropropionic acid-induced mitochondrial oxidative stress and dysfunctions in nervous system. *Neurochem Int*, 57, 579-87.
  37. Sedlak J., Lindsay, R. H., 1968. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal. Biochem*, 25, 192-205.
  38. Sun Y. I., Oberley L. W., Li Y., 1988. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*, 34, 497-500.
  39. Tapiero H., Townsend D., Tew K.J.B., Pharmacotherapy., 2004. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacother*, 58, 100-10.
  40. Turner T., Tung K.S., Tomomasa H., Wilson L.W., 1997. Acute testicular ischemia results in germ cell-specific apoptosis in the rat. *Biol Reprod*, 57, 1267-74.
  41. Türk G., Ateşşahin A., Sönmez M., Yüce A., Çeribaşı A.O., 2007. Lycopene protects against cyclosporine A-induced testicular toxicity in rats. *Theriogenology*, 67, 778-85.
  42. Velmurugan B., Santhiya S.T., Nagini S.J., 2004. Protective effect of S-allylcysteine and lycopene in combination against N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced genotoxicity. *Pol J Pharmacol*, 56, 241-46.
  43. Visioli F., Riso P., Grande S., Galli C., Porrini M.J., 2003. Protective activity of tomato products on in vivo markers of lipid oxidation. *Eur J Nutr*, 42, 201-06.
  44. Yucel C., Arslan F. D., Ekmekci S., Ulker V., Kisa E., Yucel E. E., Uçar M., İlbey Y.O., Celik O., Basok B.i., Kozacioglu, Z., 2019. Protective effect of all-trans retinoic acid in cisplatin-induced testicular damage in rats. *World J Mens Health*, 37, 249-256.
  45. Wang Y., Zhao H., Liu Y., Li J., Nie X., Huang P., Xing, M., 2021. Environmentally relevant concentration of sulfamethoxazole-induced oxidative stress-cascaded damages in the intestine of grass carp and the therapeutic application of exogenous lycopene. *Environ Pollut*, 274, 116597.
  46. Wang Z., Fan J., Wang J., Li Y., Xiao L., Duan D., Wang Q., 2016. Protective effect of lycopene on high-fat diet-induced cognitive impairment in rats. *Neurosci Lett*, 627, 185-91.



## Tavşan Koksidiyozunda Tedavi ve Profilaksi

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

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.

ORCID: 0000-0003-2340-6882<sup>a</sup>, 0000-0001-9444-1904<sup>b</sup>

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
20.08.2021	22.02.2022	28.03.2022

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

**Ulaş N, Aydın Ö:** Tavşan Koksidiyozunda Tedavi ve Profilaksi. Lab Hayv Bil & Uyg Derg, 2(1): 56-62, 2022.

**Öz:** Koksidiyoz, tavşanlarda sağlık ve performans için önemli bir hastalık olup yem alımını, yemlerin sindirilebilirliğini ve üreme performansını etkileyen Eimeria türü parazitler tarafından oluşturulan önemli bir hastalıktır. Yüksek morbidite ve mortalite oranlarına neden olan koksidiyoz tavşanlarda vücuda alınan Eimeria türüne göre intestinal (E. intestinalis, E. irresidua, E. magna, E. perforans, E. media) ve hepatik koksidiyoz (E. stiedae) olarak ayrılır. Tavşanlarda hepatik koksidiyozun klinik belirtileri anoreksiya, alopesi, ishal, ikterik mukoza zarları, letarji, asites ve vücut ağırlığında önemli kayıplardır. İntestinal koksidiyozda ise villöz atrofinin yol açtığı besinlerin emilim bozukluğu, elektrolit dengesizliği, anemi, hipoproteinemi ve dehidrasyon nedeniyle kilo kaybına, ishale ve ölüme neden olur. Tedavide sıkı hijyenik önlemlerle birlikte anti-koksidyal ilaçlar kullanılmaktadır. Ayrıca ilaçlara karşı direnç gelişmesi, yan etkiler, maliyet masrafları ve profilaktik ihtiyaçlardan dolayı son yıllarda çeşitli bitkisel ilaçlar, probiyotikler ve prebiyotiklerin araştırma konusu olduğu görülmektedir. Anti-koksidyal bir ilacın etkili olabilmesi için tedavi edici özelliğinin yanı sıra profiltik etkisinin de bulunması gerekmektedir. Bu derlemede tavşanlarda koksidiyoz hastalığına karşı tedavi ve profilaktik amaçla araştırılan anti-koksidyal uygulamalar hakkında güncel bilgiler verilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Koksidiyoz, Tavşan, Tedavi.

## Treatment and Prophylaxis in Rabbit Coccidiosis

**Abstract:** Coccidiosis is an important disease for the health and performance of rabbits and is an important disease caused by Eimeria species parasites that affect feed intake, feed digestibility and reproductive performance. Coccidiosis, which causes high morbidity and mortality rates, is divided into intestinal (E. intestinalis, E. irresidua, E. magna, E. perforans, E. media) and hepatic coccidiosis (Eimeria stiedae) according to the type of Eimeria ingested in rabbits. Clinical manifestations of hepatic coccidiosis in rabbits are loss of appetite, anorexia, hair loss, diarrhea, yellowish mucous membranes, fatigue, ascites, and significant loss of body weight. In intestinal coccidiosis, it causes weight loss, diarrhea and death due to malabsorption of nutrients caused by villous atrophy, electrolyte imbalance, anemia, hypoproteinemia and dehydration. Anti-coccidial drugs are used accompanied by strict hygienic measures in the treatment. Various herbal medicines, probiotics and prebiotics have further been the subject of research in recent years due to the development of resistance to drugs, side effects, cost expense and prophylactic needs. In order for an anti-coccidial drug to be effective, it must have prophylactic effect as well as its therapeutic feature. In this review, current knowledge will be given about anti-coccidial administrations investigated for therapeutic and prophylactic purposes against coccidiosis in rabbits.

**Keywords:** Coccidiosis, Rabbit, Treatment.

### GİRİŞ

✉ Nergis ULAŞ

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

**T**avşanlar (*Oryctolagus cuniculus*) yün üretiminde, laboratuvar hayvanı olarak ve hobi amaçlı evcil hayvan olarak kullanılan canlılar olup üretimlerini önemli ölçüde etkileyen birçok mikrobiyal ve paraziter hastalığa karşı oldukça duyarlıdırlar. Paraziter hastalıklar arasında koksidiyoz tavşanlarda en önemli ve yaygın olarak görülen paraziter hastalıklardan biridir. Koksidiyoz tavşanların büyüme performansını, yem kullanımını ciddi şekilde bozan, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına neden olan önemli bir sorundur (KN ve ark., 2005). Tavşanlarda koksidiyoz iki anatomik formla ilişkilidir; birincisi tavşanları enfekte eden ve ölüme neden olan en yaygın tür olan *E. stiedae*'nin neden olduğu hepatik form ve diğeri ise *E. intestinalis*, *E. irrsidua*, *E. magna*, *E. perforans* ve *E. media* gibi diğer türlerin neden olduğu bağırsak formudur (Sorour ve ark., 2018).

Hepatik koksidiyoz ile ilişkili karakteristik semptomlar anoreksiya, alopesi, ishal, ikterik mukozalar, letarji, asites ve vücut ağırlığında önemli kaybın yanı sıra serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT) ve L-malondialdehid (L-MDA) artışı; eritrosit katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitelerinde ise azalmayı içerir (Abd El Megid ve ark., 2018). İntestinal koksidiyoz ise villöz atrofinin yol açtığı besinlerin emilim bozukluğu, elektrolit dengesizliği, anemi, hipoproteinemi ve dehidrasyon nedeniyle kilo kaybına, ishale ve ölüme neden olur (Sivajothi ve ark., 2014). Genç tavşanlar en hassas olanlardır; bununla birlikte, enfekte olmuş yetişkinler hastalığın taşıyıcısı olur ve enfeksiyon kaynağıdır. İntestinal ve hepatik koksidiyoz sıklıkla miks bir invazyon olarak ortaya çıkar ve klinik belirtiler temelinde bunları ayırt etmek zordur (Petrova,

2019). Hepatik koksidiyoz teşhisi genellikle şüpheli hayvanların dışkılarının analizi ile yapılır (Sivajothi ve ark., 2016).

#### Anti-Koksidual İlaç Tedavisi

Koksidiyozun kontrolü çoğunlukla kemoterapötik ajanların kullanımıyla kemoprofilaksiye bağlıdır; bununla birlikte, bu ilaçların başarılı bir şekilde kullanılmasına rağmen, *Eimeria* türlerinde direnç gelişmesi bu ilaçları daha az etkili hale getirmiştir. Ayrıca, mevcut antikoksidiyal ilaçların çoğu zararlı yan etkilere neden olması ve çok pahalı olmaları nedeniyle tedavide doğal ürünlerin kullanımı, canlı aşılar, prebiyotikler, bakım yönetimi uygulamalarının geliştirilmesi ve tavşanın bağışıklığının iyileştirilmesi gibi çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir (Sorour ve ark., 2018). Son zamanlarda, sentetik ilaçlarla karşılaştırılabilir sonuçlar gösteren güçlü antikoksidiyal ajanlar olarak antioksidan bakımından zengin botanik ekstraktlar araştırmacıların ilgi odağı olmuştur (Abbas ve ark., 2017; Ayan ve ark., 2020; Pérez-Fonseca ve ark., 2016).

Toltrazuril farklı kuş türlerinde ve tavşanlarda karşılaşılan tüm koksidiyoz tiplerine karşı etkili olan geniş spektrumlu bir koksidiosidal bileşiktir. İlaç, *Eimeria*'nin hem şizont hem de gametogoni evrelerinde etkilidir. İçme suyunda 25 ppm dozunda iki gün süreyle kullanılır ve gerekirse tedavi için 5 gün sonra tekrarlanır (Çam ve ark., 2008).

Amprolyum, konakçı dokulara zarar vermeden *Eimeria* türlerini olumsuz yönde etkileyen, tiaminin aktif taşınmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eden bir tiamin analogudur (El-Ghoneimy & El-Shahawy, 2017). Qamar ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada tavşanları dört gruba ayırarak sulphadimidine sodium, toltrazuril ve amprolyumu karşılaştırmıştır. Bu ilaçların etkinliklerini sırasıyla %71, %66,6 ve %60 olarak bulmuşlardır. Sonuç olarak sülfadimidin sodyum ve toltrazurilin amprolyuma göre daha etkili olduğunu ve antikoksidiyal olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Qamar ve ark., 2013). Ogolla ve ark. 60 tavşanda deneysel ve doğal koksidiyozda sülfakloropirazin, amprolyum

hidroklorür, trimetoprim-sülfametoksazol ve diklazurilin etkinliklerini incelemişlerdir. 2018 yılında yapılan bu çalışma ile sülfakloropirazin ve diklazurilin ookist sayısının azalmasında ve lezyonların düzelmesinde etkili olduklarını, trimetoprim-sülfametoksazolün doğal enfekte hayvanlarda ookist sayısının azalmasında etkinliği olmasına rağmen deneysel çalışmada etkili olmadığını, amprolyumun ise hem deneysel olarak oluşturulan hem de saha denemelerinde karşılaşılan klinik koksidiyozun tedavisinde kullandıkları diğer ilaçlara kıyasla etkinliğinin olmadığını bildirmişlerdir (Ogolla ve ark., 2018). El-Ghoneimy ve El-Shahawy ise 2017 yılında 30 tavşanı 6 gruba bölerek farklı dozlarda ve farklı tedavi süresi ile toltrazurili ve amprolyumu karşılaştırmıştır. Sonuç olarak hem toltrazuril, hem amprolyum hem de bunların birlikte kullanımının önemli ölçüde ( $P<0.05$ ) dışkıda ookist sayısını azalttığını ve etkin bir şekilde kontrol edilen koksidiyozla ilişkili mortaliteyi, klinik belirtileri tamamen ortadan kaldırdığını, yem tüketimini, vücut ağırlığını, ağırlık artışını ve yem dönüşüm oranını iyileştirdiğini göstermişlerdir (El-Ghoneimy & El-Shahawy, 2017).

Çam ve ark. (2008) tavşanlarda deneysel olarak oluşturdukları koksidiyozda toltrazuril ile ivermektini ve ikisinin birlikte kullanımını karşılaştırmış karaciğerin ultrasonografik bulguları, hematolojik, biyokimyasal ve lipid peroksidasyon parametrelerini araştırmışlardır. Çalışmalarında toltrazurilin tanımlanan dozda kullanıldığında hepatik koksidiyoz tedavisinde etkili olduğunu, bununla birlikte, ivermektinin tek başına veya toltrazuril ile kombinasyon halinde hiçbir etkisi olmadığını bildirmişlerdir (Çam ve ark., 2008). 2018' de yapılan bir çalışmada Abd El Megid ve ark. çinko oksit ve propolisin etkinliklerini deneysel olarak *E. stiedae* ile enfekte edilen tavşanlarda karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak çinko oksit ve propolis nanoparçacıklarının tavşanlarda Eimeria enfestasyonunda karaciğer ve safra kanalı hasarına karşı koruyucu rol oynamadığını göstermişlerdir (Abd El Megid ve ark., 2018).

### Anti-Koksidiyal Bitkisel İlaçlar

Sarımsak (*Allium sativum*), tıbbi amaçlar için kullanılan en önemli ve faydalı bitkilerden biri olarak kabul edilir. Sarımsak ve kükürt bileşikleri, allisin, aliin, ajoen, dialil sülfür, ditiin ve alisisisteinin, mikrobiyal enfeksiyonların negatif faktörünü ortadan kaldıran geniş antimikrobiyal aktivitelere sahip olup koyun ve tavuklarda antibakteriyel, antiparaziter ve antikoksidiyal ajanlar olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Pourali ve ark., 2014; Worku ve ark., 2009). 2017 yılında tavşanlarda deneysel olarak koksidiyoz oluşturulan çalışmada farklı dozlarda sarımsak ekstraktı kullanılarak dışkıdaki ookistlerin atılım sayısının azaldığı ve tavşanlarda doğal olarak koksidiyozun kontrolünde bazı hematolojik değişiklikleri etkilediği bildirilmiştir (Indrasanti ve ark., 2017). Ateş düşürücü ve yatıştırıcı bir ajan olarak yüzyıllardır kullanılan ve insan sıtma, gastrointestinal helmintiyaz, hemoroid, deri döküntüleri ve ishal tedavisinde kullanılan bir Çin bitki özütü olan artemisinin kanatlı koksidiyozuna karşı umut verici antikoksidiyal aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir. Sorour ve ark. (2018) 60 tavşanda sağlıklı kontrol, enfekte kontrol, toltrazuril grubu, artemisinin kullanılan grup, tarçın yağı kullanılan grup ve karanfil yağı kullanılan grup olarak toplam 6 grup oluşturmuştur. Sonuç olarak artemisinin hepatik koksidiyozdan korunmada önemli bir yararlı role sahip olduğu, klinik semptomları hafiflettiği, ölüm oranlarını azalttığı, vücut ağırlığını ve yem dönüşümünü iyileştirdiği, ookist çıkmasını azalttığı, oksidatif stresi önlediği, biyokimyasal parametreleri iyileştirdiği ve lezyon oluşumunu azalttığını ayrıca tarçın ve karanfil esansiyel yağlarının hepatik koksidiyozla karşı kısmi koruma sağladığını bildirmişlerdir (Sorour ve ark., 2018).

Jahangiri ve ark. (2018) tavşanlarda koksidiyoz oluşturarak *Melissa officinalis*, sulfadimidine ve vitamin E-selenium etkinliklerini araştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda deneysel olarak enfekte olmuş hayvanlarda *M. officinalis* ve vitamin E-selenium ile tedaviyi takiben antioksidan enzim aktivitesinde artış gösterdiği, enfekte hayvanlarda yüksek düzeyde malondialdehit (MDA) değerinin, *M.*

*officinalis* ve vitamin E-selenium ile tedaviden sonra azaldığını, *M. officinalis* sulu ekstraktının koksidiyozda kandaki antioksidan enzim düzeylerini artırabildiğini ancak ookist dökülmesi üzerinde doğrudan bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir (Jahangiri ve ark., 2018).

Aboelhadid ve ark. (2019) deneysel olarak koksidiyoz oluşturulan tavşanlarda antikoksidyal, hepatoprotektif ve antioksidan etkileri gibi birçok avantajı olan kurkumin ve silimarin kullanarak sonucunda bu maddelerin karaciğeri *E. stiedae* enfeksiyonundan korumadığı, ancak enfeksiyonun olumsuz etkisini hafiflettiğini bildirmişlerdir (Aboelhadid ve ark., 2019).

Moringanın (*Moringa oleifera*; *M. Oleifera*) vitaminler, esansiyel amino asitler, polifenoller, avonoidler ve fenolik asitler dahil olmak üzere birçok biyoaktif bileşiğe sahip olduğu çalışmalarla desteklenmiştir (Leone ve ark., 2015). Moringanın bağışıklığı güçlendirici, antioksidan, anti-inflamatuvar, antidiyareik ve antiparaziter özellikleri bilinmektedir (Abu El Ezz ve ark., 2020). Lamiacea ailesine ait olan kekik (*Thymus vulgaris*), Akdeniz bölgesinin aromatik bir yerli bitkisi olup antibakteriyel (Dorman & Deans, 2000), antikoksidyal, antelmintik (Rasooli ve ark., 2006) ve antifungal özellikler gibi çeşitli faydalı etkilere sahiptir. *Moringa oleifera* ve *Thymus vulgaris* yağları deneysel olarak koksidiyoz oluşturulan tavşanlarda tedavi edilmeyen enfekte tavşanlara göre ookist dökülmesinde ( $P<0.001$  ve  $P<0.05$ ) oldukça önemli bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Hem moringa hem de kekik yağlarının, kekik yağı üstünlüğü ile anti-koksidyal etkiye sahip olduğu sonucuna varılmış ve kekik yağının, tavşan koksidiyozunun kontrolünde alternatif bir ürün olarak faydalı olabileceği bildirilmiştir (Abu El Ezz ve ark., 2020).

Rivero-Perez ve ark. (2019) *Salix babylonica* ekstraktını koksidiyozla doğal enfekte tavşanlarda kullanmış ve tavşan üretiminde koksidiyozun kontrolü için doğal bir alternatif olabileceğini göstermişlerdir (Rivero-Perez ve ark., 2019).

### Anti-Koksidyal Prebiyotikler ve Probiyotikler

Prebiyotikler, intestinal mikrofloradaki faydalı mikroorganizmaların gelişimini indükleyerek hastalıklara karşı konak savunmasını destekleyen sindirilemeyen gıda bileşenleridir. Sağlığı korumak ve hastalıkları önlemek için mikrobiyota odaklı stratejilerin geliştirilmesi insanlar için geçerli olduğu gibi hayvanlar tarafından kullanılan prebiyotikler için de geçerlidir (Gibson ve ark. 2017). Probiyotikler gıda katkısı olarak yeterli miktarda verildiğinde olumsuz bir etki oluşturmayan buna karşılık normal fizyolojik faaliyetleri destekleyen ve/veya intestinal mikrofloranın düzenlenmesine katkı sağlayan canlı mikroorganizmalardır (Hill ve ark. 2014).

Benato ve ark. 2014 yılında probiyotik olarak *Enterococcus faecium* ve *Saccharomyces cerevisiae*'nin kullanılmasının evcil tavşanların fekal mikroflorası üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. *E. faecium*'un diyetle birlikte probiyotik takviyesinin sağlıklı yetişkin tavşanların belirli intestinal bakteri florasının seviyelerini artırdığını tespit etmişler ve gastrointestinal hastalıklardan etkilenen hayvanlarda probiyotiklerin etkilerini araştırması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir (Benato ve ark. 2014). Tavşanlarda bağırsak koksidiyozuna karşı prebiyotiklerin ve probiyotiklerin profilaktik ve terapötik kullanımının değerlendirilmesi amacıyla El Ashram ve ark. (2019) tavşanlarda intestinal koksidiyoz oluşturmuşlardır. Profilaktik değerlendirme için 10 gün prebiyotik olarak Mannan oligosakkarit ve probiyotik olarak *Saccharomyces cerevisiae* içme sularına katılmış sonra koksidiyoz oluşturulmuş ve 10 gün daha prebiyotik kullanımına devam edilmiştir. Terapötik değerlendirmede doğal enfekte koksidiyozlu tavşanlara bir hafta süreyle aynı uygulamayı yapmışlardır. Sonuç olarak, tavşanlarda bağırsak koksidiyozunun olumsuz etkilerini en aza indirmek için prebiyotik ve probiyotik takviyesi kullanılabileceğini, bu da özellikle koksidiyal enfeksiyon profilaksisi için vücut ağırlığı kaybını sınırlayacağını bildirmişlerdir (El-Ashram ve ark., 2019). Aboelhadid ve ark. (2021) tavşanlarda deneysel olarak indüklenen bağırsak koksidiyozu ile ilişkili *Escherichia coli* ve *Salmonella* türleri üzerinde

prebiyotik ve probiyotik takviyesinin etkisini incelemişler ve profilaktik olarak prebiyotik ve probiyotik kullanımının tavşanlarda bağırsak koksidiyozu ile ilişkili *E. coli* ve salmonella prevalansını önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir (Aboelhadid ve ark., 2021).

## SONUÇ

Koksidiyoz *Eimeria* türü parazit tarafından oluşan ve birçok hayvanda olduğu gibi tavşanlarda da görülen önemli bir hastalıktır. Tavşan koksidiyozunun tedavisinde sıkı hijyenik önlemlerle birlikte etkili anti-koksidiyal ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak, toplu yetiştirilen tavşanlarda koksidiyozun önlenmesinde karşılaşılan güçlükler, ilaçlara karşı direnç gelişmesi, yan etkiler, maliyet masrafları ve profilaktik ihtiyaçlardan dolayı son yıllarda hastalığın tedavisi ve profilaksisi için yem katkı maddeleri olarak çeşitli bitkisel ilaçlar, probiyotikler ve prebiyotiklerin araştırma konusu olduğu görülmektedir. Tavşan koksidiyozun tedavisi üzerine ileride yapılacak olan çalışmalarda hem terapötik hem de profilaktik etkisi bulunan uygulamaların araştırılması gerekmektedir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. Abbas, A., Iqbal, Z., Abbas, R. Z., Khan, M. K., Khan, J. A., Mahmood, M. S., et al. (2017). In vivo anticoccidial effects of *Beta vulgaris* (sugar beet) in broiler chickens. *Microbial pathogenesis*, 111, 139-144.
2. Abd El Megid, A. D., Khaled, M., Emam, M. A., & Adel, A. (2018). Biochemical role of zinc oxide and propolis nanoparticles in protection rabbits against coccidiosis. *Benha Veterinary Medical Journal*, 34(1), 314-328.
3. Aboelhadid, S. M., El-Ashram, S., Hassan, K. M., Arafa, W. M., & Darwish, A. B. (2019). Hepato-protective effect of curcumin and silymarin against *Eimeria stiedae* in experimentally infected rabbits. *Livestock Science*, 221, 33-38.
4. Aboelhadid, S. M., Hashem, S., Abdel-Kafy, E.-S., Mahrous, L. N., Farghly, E. M., Abdel-Baki, A.-A. S., et al. (2021). Prebiotic supplementation effect on *Escherichia coli* and *Salmonella* species associated with experimentally induced intestinal coccidiosis in rabbits. *PeerJ*, 9, e10714.
5. Abu El Ezz, N., Aboelsoued, D., Hassan, S., Abdel Megeed, K., & El-Metenawy, T. (2020). Therapeutic effect of *Moringa oleifera* and *Thymus vulgaris* oils against hepatic coccidiosis in experimentally infected rabbits. *Tropical Biomedicine*, 37(4), 1018-1028.
6. Ayan, A., Ahmed, I., Khan, J. M., Munir, S., Hussain, M., Khan, A. K., et al. (2020). Hematological changes and comparative efficacy of allopathic and herbal drugs on coccidiosis in rabbits. *Baltica*, 33(2), 78-99.
7. Benato L, Hastie P, O'Shaughnessy P, Murray JA, Meredith A. Effects of probiotic *Enterococcus faecium* and *Saccharomyces cerevisiae* on the faecal microflora of pet rabbits. *J Small Anim Pract*. 2014 Sep;55(9):442-6.
8. Çam, Y., Atasever, A., Eraslan, G., Kibar, M., Atalay, Ö., Beyaz, L., et al. (2008). *Eimeria stiedae*: experimental infection in rabbits and the effect of treatment with toltrazuril and ivermectin. *Experimental parasitology*, 119(1), 164-172.
9. Dorman, H. D., & Deans, S. G. (2000). Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *Journal of applied microbiology*, 88(2), 308-316.
10. El-Ashram, S. A., Aboelhadid, S. M., Abdel-Kafy, E.-S. M., Hashem, S. A., Mahrous, L. N., Farghly, E. M., et al. (2019). Prophylactic and therapeutic efficacy of prebiotic supplementation against intestinal coccidiosis in rabbits. *Animals*, 9(11), 965.
11. El-Ghoneimy, A., & El-Shahawy, I. (2017). Evaluation of amprolium and toltrazuril efficacy in controlling natural intestinal rabbit coccidiosis. *Iranian journal of veterinary research*, 18(3), 164.
12. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL,



- Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug;14(8):491-502.
13. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterol Hepatol.* 2014 Aug;11(8):506-14.
  14. Indrasanti, D., Indradji, M., Hastuti, S., Aprilliyani, E., Fatikha, F., & Rosyadi, K. (2017). The administration of garlic extract on *Eimeria stiedae* oocysts and the hematological profile of the coccidia infected rabbits. *Media Peternakan,* 40(3), 158-164.
  15. Jahangiri, F., Razavi, S., & Nazifi, S. (2018). Comparative effect of *Melissa officinalis* aqueous extract, sulfadimidine, and vitamin E-selenium on antioxidant parameters in rabbit experimental coccidiosis. *Comparative Clinical Pathology,* 27(2), 371-378.
  16. KN, A. M., NM, A. E., & Abdel-Rahman, E. H. (2005). Protective effect of *Eimeria stiedae* coproantigen against hepatic coccidiosis in rabbits. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology,* 35(2), 581-595.
  17. Leone, A., Spada, A., Battezzati, A., Schiraldi, A., Aristil, J., & Bertoli, S. (2015). Cultivation, genetic, ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of *Moringa oleifera* leaves: An overview. *International journal of molecular sciences,* 16(6), 12791-12835.
  18. Ogolla, K. O., Gathumbi, P. K., Waruiru, R. M., Okumu, P. O., Chebet, J., & Kitala, P. M. (2018). Efficacy of sulphachloropyrazine, amprolium hydrochloride, trimethoprim-sulphamethoxazole, and diclazuril against experimental and natural rabbit coccidiosis. *Journal of veterinary medicine,* 2018.
  19. Pérez-Fonseca, A., Alcalá-Canto, Y., Salem, A. Z., & Alberti-Navarro, A. B. (2016). Anticoccidial efficacy of naringenin and a grapefruit peel extract in growing lambs naturally-infected with *Eimeria* spp. *Veterinary parasitology,* 232, 58-65.
  20. Petrova, Y. (2019). Pasteurellosis And Eimeriosis–Worldwide Problems In The Rabbit Farms: A Review. *Trakia Journal of Sciences,* 17(1), 67.
  21. Pourali, M., Kermanshahi, H., Golian, A., Razmi, G. R., & Soukhtanloo, M. (2014). Antioxidant and anticoccidial effects of garlic powder and sulfur amino acids on *Eimeria*-infected and uninfected broiler chickens. *Iranian Journal of Veterinary Research,* 15(3), 227-232.
  22. Qamar, F., Sharif, R., Qamar, M., & Basharat, A. (2013). Comparative efficacy of sulphadimidine sodium, toltrazuril and amprolium for coccidiosis in rabbits. *Science International (Lahore),* 25(2), 295-298.
  23. Rasooli, I., Rezaei, M. B., & Allameh, A. (2006). Ultrastructural studies on antimicrobial efficacy of thyme essential oils on *Listeria monocytogenes*. *International journal of infectious diseases,* 10(3), 236-241.
  24. Rivero-Perez, N., Hernández-Alvarado, J. L., Valladares-Carranza, B., Delgadillo-Ruiz, L., Ojeda-Ramírez, D., Sosa-Gutiérrez, C. G., et al. (2019). *Salix babylonica* L. as a natural anticoccidial alternative in growing rabbits. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine,* 2019.

25. Sivajothi, S., Reddy, B. S., & Rayulu, V. (2014). Intestinal coccidiosis infection in domestic rabbits. *International Journal of Biological Research*, 2(2), 48-50.
26. Sivajothi, S., Reddy, B. S., & Rayulu, V. (2016). Study on impression smears of hepatic coccidiosis in rabbits. *Journal of Parasitic Diseases*, 40(3), 906-909.
27. Sorour, S. S., Abou Asa, S., Elhawary, N. M., Ghazy, E. W., Abd El Latif, A., El-Abasy, M. A., et al. (2018). Anticoccidial and hepatoprotective effects of artemisinin liquid extract, cinnamon essential oil and clove essential oil against *Eimeria stiedae* infection in rabbits. *Tropical biomedicine*, 35(4), 926-943.
28. Worku, M., Franco, R., & Baldwin, K. (2009). Efficacy of garlic as an anthelmintic in adult Boer goats. *Archives of Biological Sciences*, 61(1), 135-140.



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 Kullanılan Sperma Alma ve Analiz Yöntemleri ile Referans Değerleri

Emrah Hicazi AKSU<sup>1a</sup>✉

1. Kastamonu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama ABD Kastamonu, Türkiye.

ORCID: 0000-0003-1591-684X<sup>a</sup>

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
12.08.2021	20.03.2022	28.03.2022

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

**Aksu E.H:** Ratlarda Kullanılan Sperma Alma ve Analiz Yöntemleri ile Referans Değerleri. Lab Hayv Bil & Uyg Derg, 2(1): 63-71, 2022.

**Öz:** Erkek infertilitesi dünya çapındaki çiftlerin yaklaşık %15'ini etkilemektedir ki bu da yaklaşık 48.5 milyon çifte tekabül etmektedir. Erkek kökenli infertilite problemi çiftlerin bu konudaki problemlerinin %50 kadarına etki etmektedir. Yapılan bilimsel çalışmalar kullanılan bazı ilaçlar, beslenme biçimi, çeşitli metabolizma hastalıkları, çevresel etkenler (çevresel stres, ısı, radyasyon vb.) ve zararlı alışkanlıklar (alkol ve sigara tüketimi vb.) gibi etkenler spermatogenezisi etkilediğini ortaya koymaktadır. Bilim insanları bu etkenlerin erkek üremesi ve spermatolojik parametreleri üzerine etkilerini incelemek ve olası tedaviler geliştirmek amacıyla çeşitli konularda bilimsel çalışmalar yapmaktadır. Bu çalışmalarda laboratuvar hayvanı modelleri kullanılmaktadır. Laboratuvar hayvanları içerisinde ise en çok kullanılan hayvan türlerinden biri de ratlardır. Yapılan bilimsel çalışmalarda ratlarda spermatolojik parametrelerin değerlendirilmesi amacıyla çeşitli araştırmacılar farklı değerlendirme yöntemlerini kullanmaktadır. Rat modelleri ile yapılacak olan çalışmalarda bu yöntem ve değerlerin bilinmesi oldukça büyük önem arz etmektedir. Bu derlemede çeşitli yayınlardaki kullanılmış olan ratlardan sperma elde edilme yöntemleri, rutin sperma parametrelerinin ölçümü için kullanılan sperma değerlendirme yöntemleri ve kontrol grubunda bulunan ratların rutin spermatolojik parametrelerinin (motilite, ölü/canlı oranı, sperm yoğunluğu ve anormal sperm oranı) ortama değerleri hakkında veriler derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Dölverimi, Rat, Referans Değerler, Sperma Parametreleri.

## Semen Collection and Analysis Methods and Reference Values Used in Rats

**Abstract:** Male infertility affects approximately 15% of couples worldwide, which corresponds to approximately 48.5 million couples. Male-origin infertility problem affects up to 50% of couples' problems in this regard. Factors such as some drugs used, diet, various metabolic diseases, environmental factors (environmental stress, heat, radiation, etc.), and harmful habits (alcohol and cigarette consumption, etc.) affect spermatogenesis. Scientists conduct scientific studies on various subjects to examine the effects of these factors on male reproduction and spermatological parameters and to develop possible treatments. Laboratory animal models are used in these studies. One of the most used animal species among laboratory animals is rats. Various researchers use different evaluation methods in order to evaluate spermatological parameters in rats in scientific studies. It is very important to know these methods and values in studies with rat models. In this review, data on the methods of obtaining semen from rats used in various publications, routine semen evaluation methods for the measurement methods, and the mean values of semen parameters (motility, dead/live ratio, sperm density, and abnormal sperm ratio) of the rats in the control groups were compiled.

**Keywords:** Fertility, Rat, Reference Values, Sperm Parameters.

✉ Emrah Hicazi AKSU

Kastamonu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama ABD Kastamonu, Türkiye.  
e-posta: emrahaksu@kastamonu.edu.tr

## GİRİŞ

**D**öl verimi düşüklüğü (infertilite) tahminen çiftlerin % 15 kadarını etkilemektedir ki bu da 48,5 milyon çiftte tekabül etmektedir. Erkeklerin ise döl verimi düşüklüğü vakalarında %20-30 arasında tek başına sorumlu olduğu ve tüm kısırılık vakalarında yaklaşık %50'lik bir paya sahibi olduğu düşünülmektedir (Agarwal ve ark., 2015). Sperm parametreleri kişisel sağlık etkenleri hastalıklar, diyet, egzersiz, obezite ve fizyolojik stres gibi sağlık etkenleri, alkol, sigara kullanım alışkanlıkları, kullanılan çeşitli ilaçlar, elektromanyetik radyasyon, çevre kirliliği, ısı gibi çevresel etkenler tarafından etkilenmektedir (Doğantekin ve Özcan, 2016). Spermatogenezisi etkileyen pek çok etken doğrudan fertilité oranını da etkilemektedir. Bu amaçla çeşitli bilimsel çalışma modelleri oluşturularak diyabet, beslenme, egzersiz, çeşitli hastalıklar, çevresel etkenler ve ilaçların erkek üreme sistemi ve sperma değerleri üzerine olumlu-olumsuz etkileri ve olası tedavi yöntemleri hakkında çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışma yöntemlerinden en yaygın kullanılanları ise laboratuvar hayvanları modelleridir (Havenaar ve ark., 2003).

Konuyla ilgili deneysel çalışmalarda ratların kullanımı da oldukça yaygındır. Ratların teminini kolay ve ucuz olması ve aynı zamanda deneyler sırasında çevresel faktörlerin oluşturabileceği varyasyonların önlenmesi açısından barınma ve beslenme şartlarının standartlaştırılmasının kolay olması ve olası bir durumda deneyin kısa sürede tekrarlanabilmesine olanak sağlıyor olmasından dolayı bilimsel çalışmalarda en sık kullanılan hayvan türlerinden biridir (Havenaar ve ark., 2003; Sarıözkan, 2018).

Bu derlemede sperma alma yöntemleri, rutin sperma parametrelerinin belirlenmesi ve yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda kontrol gruplarında elde edilen spermatolojik parametreler hakkında bilgiler derlenmiştir.

## 1. Rat Spermaları Elde Etme Yöntemleri

### 1.1. Cauda epididisten sperma elde etme

Ratlarda sperma elde etmek amacıyla cauda epididimisin testisten ayrılarak çeşitli sulandırıcılar serum fizyolojik, Hams-10 solüsyonu, Hank's solüsyonu %1'lik siğir albümini içeren solüsyon, PBS vb solüsyonlar içeren petri kabına trimlenir (ince ince kesilerek). Kap içerisinde 0.5-15 dakika arasında bir süre kadar spermatozoonların sıvıya geçmesi için inkübe 37 °C'de edilerek spermatozoonların solüsyona geçmesine izin verilir. Elde edilen sıvı sperma örneği olarak kabul edilir (Aksu ve ark., 2016abc, Türk ve ark., 2008; Sönmez ve ark., 2006; Bastaki et al., 2019; Aghaie ve ark., 2016; Selvakumar ve ark., 2006)

Ratlardan sperma örneği elde etmek amacıyla kullanılan bir diğer yol ise cauda epididimisin özel iğneler ile inspirasyonu ile elde edilir. Bu yöntem kısaca şöyledir, cauda epididimisi 26 ve 30 gauge iğnelerle tekrar tekrar delinir, fosfat tamponlu salin (PBS) içeren mikro santrifüj tüplerine yerleştirilir ve sperm salınımına izin vermek için 37 °C'de 10 dakika su banyosunda inkübe edilir. Epididimal doku ve döküntü, 3 dakika süreyle 300 x g'de santrifüj ile çöktülür ve süpernatant çıkarılır ve spermi pelletlemek için 5 dakika süreyle 2000 x g'de santrifüjlenir (Dere ve ark., 2018)

### 1.2. Elektroejakülatörle sperma alınması

Elektriksel uyarımlar ile sperma almak ilk kez 1959 yılında tanımlanmış bir tekniktir. Hafif bir anestezi altında ratlardan elektroejakülatörle sperma alma işlemi kolaylıkla sağlanabilmektedir. Bu amaçla anesteziye olan ve dorsal pozisyonda yatırılan ratlardan elektroejakülatörle sperma alınabilmektedir. Öncelikle ratın rektumundaki dışkıyı dışarıya alınması gereklidir. Dışkı mevcudiyeti probun iletkenliğini zayıflatarak ejakülasyonu zayıflatabilir. Rektumdan içeri sokulan elektroejakülatörün probu vasıtasıyla 2-4 sn süreler ile 2 V düzeyinde uyarım verilir kapatılması suretiyle

3 kez ya da penis ereksiyonu gerçekleşene kadar uyarıma devam edilir. Bazı ratlarda prepusyal derinin başa doğru çekilerek penisin dışarı çıkması sağlanmalıdır. Elektroejakulatörün voltajı maksimum 10 Volta kadar çıkarılabilir ve bu voltajda sperma alımı sağlanıncaya kadar devam edilebilmektedir. Sperma ürogenital delikte temiz bir damla şeklinde görülebilmektedir. Prepusyum el yardımıyla geriye doğru çekilirken elde edilen sperma 1 ml'lik enjektör yardımı ile alınıp, 1,5 ml'lik mikrofuj tüpüne aktarılır ve muayene edilebilir (Sarıözkan, 2018).

### 1.3. Çiftleşmeden sonra uterustan sperma örneği toplama

Erkek ve dişi ratlar bir araya getirilerek çiftleşmesi sağlanır. Erkeğin boşalmasından hemen sonra dişi, boş bir kafese transfer edilir ve burada 5 dakika boyunca sessiz bırakılır ve ardından intraperitoneal olarak 26 mg/kg sodyum pentobarbital ile anestezi uygulanır. Karın insizyonundan sonra, uterus boynuzları diseke edilir ve proksimal ve distal olarak bağlanır, karın boşluğundan çıkarılır ve 37 °C'de fizyolojik tuzlu su içeren bir Petri kabına daldırılır. Yağ ve dış kan damarları dikkatlice diseke edilir ve uterus boynuzları daha sonra Petri kabından çıkarılır ve emici kâğıtla kurutulur. Son olarak, her bir boynuzun ucunda bir kesi yapılır ve her iki uterus boynuzunun seminal içeriği, hafif basınç uygulanarak 1.5 ml'lik bir mikro santrifuj tüpüne alınır. Tüp hemen 37°C'de bir termo banyoya yerleştirilir (Lucio ve ark., 2013).

## 2. Sperma Parametreleri Değerlendirme Yöntemleri

### 2.1. Sperm motilitesinin değerlendirilmesi

Sperm hücrelerinin hareket etme yeteneği olarak tanımlanan bu yöntemde spermatozoonların hareketleri bir uzman tarafından değerlendirilir. Bu yöntemin en önemli dezavantajı muayeneyi yapan kişinin kendi tecrübesine göre karar vermesidir ki burada insana bağlı yanılma payı olabileceği göz önüne alınmalıdır. Ancak objektif değerlendirme yapma imkânı olmayan çalışmalarda bu yöntemin kullanılması gerekir. Sperm hareketliliği yüzdesini değerlendirmek için, ısıtmalı kademe ile donatılmış

ışık mikroskobu kullanılır. Bu yöntemde kısaca, bir lam, geleneksel bir ışık mikroskobu üzerine yerleştirilmiş 35 °C'ye kadar ısıtılmış bir tabla üzerine yerleştirilir. Slayt üzerine yaklaşık 20 µl semen numunesi damlatılır. Sperm hareketliliği yüzdesi, numunenin görsel olarak incelenmesi ile tespit edilir. Sperm hareketliliğini tahmin etmek için her örnekten rastgele seçilen üç farklı alan değerlendirilir. İki ya da üç alan tahmininin ortalaması, örneklemin nihai motilite puanı olarak hesaplanır (Türk ve ark. 2008).

### 2.2. Yoğunluk

Sperma spermatozoon hücreleri ve ek salgı bezleri ve epididimisin salgılarının karışımından oluşan bir süspansiyondur. Sperma yoğunluğu ise 1 ml sperma içerisinde bulunan spermatozoon sayısını ifade etmektedir. Fertilizasyonu etkileyen en önemli spermatolojik parametrelerden biri de sperma yoğunluğudur. Dolayısıyla yapılan çalışmalarda kullanılan ilaç ya da etken maddenin erkek fertilitesi üzerine etkilerini ortaya koymak adına göz önünde bulundurulması gereken parametrelerden birisi de sperma yoğunluğudur. Sperma örneğinin yoğunluğu en yaygın olarak hemositometrik yöntem kullanılarak yapılmaktadır. Bu amaçla eritrositleri saymak amacıyla kullanılan kırmızı boncuklu pipet ile 0,5 veya 1 çizgisine kadar sperma çekilir. Daha sonra 101 çizgisine kadar eosin boyası çekilir. Bu şekilde 1/100 veya 1/200 oranında sulandırılmış olur. Pipetin iki ucundan tutularak 30 cm mesafede 100 kere ileri geri çalkalanır. Pipetin ucundaki ilk 3-5 damla sperma içermediği için atılır. Sayım için hazırlanmış olan Thoma lamı veya Neuber lamına sulandırılmış sperma damlatılarak tam olarak sayım sahasına yayılması sağlanır. Mikroskop altında her iki büyük karenin tamamı sayılır. Elde edilen miktar aşağıdaki formüle göre hesaplanır (Sönmez, 2015).

$$\text{Spermatozoon Yoğunluğu} = \text{Sayılan sperm sayısı} \times \text{sulandırma oranı} \times \text{Thoma Lamı derinliği} (10) \times 0,1 \text{ mm}^3 \text{ ün } 1 \text{ mm}^3 \text{ e değeri} (1000)$$

Hemositometrik yöntem alternatif olarak benzer bir yöntem daha vardır. Kısaca, semen örneği Eppendorf tüpte eozin solüsyonu (2 gr kuru eozin boya ve 3 gr sodyum sitrat 100 ml distile su) ile 1/100 oranında seyreltilir. Eppendorf tüpleri 2500 rpm'de 15 saniye vortekslenir ve sperm süspansiyonu Thoma bölmesinin sayma bölmelerine aktarılır. Daha sonra, her iki bölmedeki sperm hücreleri, geleneksel ışık mikroskobu altında 400 × büyütmede sayılır (Aksu, 2016abc). Sayım sırasında belirli bir yön doğrultusunda sayımlar yapılarak aynı karenin tekrar sayılmasının önüne geçilir. Her iki bölmede sayılan sayıların aritmetik ortalaması alınarak bu ortalama değer yukarıdaki formülde kullanılarak sperm yoğunluğu tespit edilmiş olur.

### 2.3. Anormal sperm oranı

Spermatozoon morfolojisinin incelenmesi amacıyla çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Sıvı fiksasyon yönteminde Hancock solüsyonu hazırlanır. 1 ml hancock solüsyonu içeren deney tüpü içerisine 1-2 damla sperma örneği damlatılır. Daha sonra bu karışımdan bir damla bir lam üzerine damlatılır ve üzerine lamel kapatılır. Mikroskop altın X1000'lik bütüme ile spermatozoonlar morfolojik olarak incelenir.

Karras yöntemi ile de preparat hazırlanabilmektedir. Bu yöntemde hazırlanan preparat 24 saat oda ısısında kurutulduktan sonra 10 dakika süre ile iki defa metanol solüsyonunda tespit edilir. 30 dakika kurutulduktan sonra 90 saniye kadar metakromgelb ile boyanır ve sonrasında sarı renk kaybolana kadar su ile yıkanır ve ardından 60 saniye süre ile Eichenrinde solüsyonunda ve takiben 30 saniye kadar viktoriabile solüsyonuna bırakılıp su ile yıkanır. Daha sonrasında kurumaya alınan preparatlar mikroskop altında morfolojik açıdan incelenir (Sönmez, 2015).

Bauer ve ark. (1974) yönteminde ise eşit hacimde sperma ve %5'lik NaHCO<sub>3</sub> bir santrifüj tüpüne yerleştirilir, iyice karıştırılır ve 4.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilir. Süpernatant atılır ve 5 mL normal fizyolojik tuzlu su (FTS) çökeltiye eklendi, iyice

karıştırılır ve tekrar santrifüjlenir. Berrak bir çökelti elde edilene kadar bu prosedür iki ila üç kez tekrarlanır. Son çökeltiye birkaç damla FTS eklenir, iyice karıştırılır ve temiz bir lam üzerine yayma sürüntü hazırlanır. Sürüntü alev üzerinde iki ila üç saniye ısıtılarak sabitlenir ve oda sıcaklığında kurutulur. Sonra sürüntü %95'lik alkol ile yıkanır, süzülür ve kurutulur. Daha sonra %95 alkol ile seyreltilmiş Ziehl Neelson's Carbol Fuchsin'de 3 dakika bekletilir. Daha sonra ve 1:3 (h/h) hacimde sulandırılmış Loeffler metilen mavisi solüsyonunda 2 dakika boyanır. Boyamadan sonra, preparat suda durulanır ve havada kurutulur. Anormal sperm (çift kuyruk, ayık kafa, ayık kuyruklar, orta parça bükülmesi ve düzensiz kafalar) her preparat için en az 200 spermatozoonun morfolojik yapısı incelenerek sayılır. Normal ve anormal sperm nispi oranları yüzde olarak ifade edilir. Ayrıca, ölü sperm oranını belirlemek amacıyla hazırlanmış olan preparatlar üzerinde aynı anda morfolojik incelemelerde yapılarak anormal spermatozoon oranları belirlemek amacıyla kullanılabilir (Aksu ve ark., 2015).

### 2.4. Ölü sperm oranı

Elde edilen sperma örneklerinde ölçülen en önemli spermatolojik parametrelerden birisi de ölü sperm oranıdır. Yapılan çalışmalarda kullanılan ilaç ya da maddelerin spermatozoa üzerine olan etkilerinden reaktif oksijen türlerinin artmasına bağlı olarak şekillenen oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu sorumludur. Fizyolojik limitlerde Reaktif oksijen türleri (ROS) spermatozoonların motilitesi, kapasitasyonu ve hiperaktivasyonu ve sperm-oosit etkileşimi için gereklidir. Ancak hücrel antioksidan kapasitesinin çok üzerinde ROS seviyeleri memeli spermatozoonlarının membranında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin ve sperm membranındaki glikoproteinlerin ve lipoproteinlerin yapısını bozmaktadır (Aksu ve ark, 2019). Membrandan geçebilen boyalar (%1'lik Eosin gibi) ile hazırlanan sperma örneklerinde spermatozoonun baş kısmının boya alıp almamasının belirlenmesi ile ölü sperm oranı tespit edilir. Artan oksidatif stres

sonucu membran lipitlerinin peroksidasyonu boyanın sitoplazmaya geçişini artırmaktadır bu sayede boya alan sperma başı kullanılan boyanın rengi ile boyanırken membran bütünlüğü sağlam olan spermatozoonlar ise boya almamaktadır. Bu amaçla kullanılan yöntem kısaca şu şekildedir; lam üzerine 2 damla eosin boyası konur. Ayrıca arka planı koyulaştırmak ve spermatozoonların daha kolay ayırt edilmesini sağlamak amacıyla fast green (%2'lik), anilin blue (%4'lük) veya nigrosin (%5'lik) boyasından 2 damla damlatılabilir. Üzerine 1 damla kadar sperma örneği konur ve lamel yardımıyla hafifçe karıştırılır ve 55-60 C ye ayarlanmış ısıtıcının önünde kurumaya bırakılır. Kurutulan preparat X400 büyütmede mikroskopta 200-400 arası spermatozoon incelenerek hesaplanır. Baş kısmı boya almış olan

(ölü) spermatozoonlar koyu pembe-mor renkte gözükürken boya almamış olanların (canlı) baş kısmı çok açık pembe veya beyaz renkte gözükür. Sayım sırasında aynı spermatozoonu tekrar saymamak için S şeklinde tarama yapılarak preparatın incelenmesi gerekir. Sayım yapılan spermatozoonların ölü/canlı oranı yüzde (%) olarak hesaplanır (Aksu ve ark, 2015).

### Sperma Referans Değerleri

Yapılan bilimsel çalışmalarda kullanılan kontrol grubunu oluşturan ratlara ait bilgiler (yaş, tür ve adet) ve elde edilen sperma değerleri kullanılarak elde edilen rat sperma parametreleri bilgileri Tablo 1 de sunulmuştur. Verilen değerler ortalama değer  $\pm$  ortalamanın standart hatası (mean value  $\pm$  S.E.M) olarak verilmiştir.

**Tablo 1. Bilimsel çalışmalarda kullanılan ratlara ait sperma değerleri**

Kullanılan rat türü/adedi /yaşı	Ölçülen Sperma Parametreleri Ortalamaları	Kaynak makale
Sprague-Dawley (n=7) Yaş: 13 hafta	Motilite (%) :65.00 $\pm$ 2.04 Sperm yoğunluğu (x10 <sup>6</sup> ) :105.937 $\pm$ 12.946 Ölü Sperm (%) :24.21 $\pm$ 1.64 Anormal Sperm oranı (%) :7.74 $\pm$ 0.78	Aksu ve ark. (2017)
Sprague-Dawley (n=7) Yaş: 11 hafta	Motilite (%) : 65.00 $\pm$ 1.5 Sperm yoğunluğu (x10 <sup>6</sup> ) :153.214 $\pm$ 12.975 Ölü Sperm (%) : 14.4 $\pm$ 1.4 Anormal Sperm oranı (%) : 6.9 $\pm$ 1.2	Aksu ve ark. (2016b)
Sprague-Dawley (n=5) Yaş:-	Motilite (%) :55.59 $\pm$ 1.20 Sperm yoğ. (x10 <sup>6</sup> ) :135.000 $\pm$ 27.900 Ölü Sperm (%) :34.6 $\pm$ 1.1 Anormal Sperm oranı (%) :30.5 $\pm$ 2.0	Aksu ve ark. (2015)
Sprague-Dawley (n=7) Yaş:-	Motilite (%) :69.43 $\pm$ 2.83 Sperm yoğunluğu (x10 <sup>6</sup> ) :53.571 $\pm$ 4.393 Ölü Sperm (%) :15.64 $\pm$ 1.22 Anormal Sperm oranı (%) :6.93 $\pm$ 0.82	Kandemir ve ark. (2020)
Sprague-Dawley (n=7) Yaş: 10 hafta	Motilite (%) :67.14 $\pm$ 3.23 Sperm yoğunluğu (x10 <sup>6</sup> ) :53.570 $\pm$ 10.260 Ölü Sperm (%) :10.71 $\pm$ 0.64 Anormal Sperm oranı (%) :5.71 $\pm$ 1.11	İleritürk ve ark. (2021)
Sprague-Dawley (n=6) Yaş:-	Motilite (%) :62.30 $\pm$ 1.10 Ölü Sperm (%) :41.78 $\pm$ 1.76 Anormal Sperm oranı (%) :13.08 $\pm$ 1.27	Ömür ve ark. (2016)
Wistar (n=7) Yaş:-	Motilite (%) :68.3 $\pm$ 2.7 Sperm yoğunluğu (x10 <sup>6</sup> ) :45.714 $\pm$ 6.851 Ölü Sperm (%) :19.6 $\pm$ 1.1 Anormal Sperm oranı (%) :6.4 $\pm$ 1.1	Aksu ve ark. (2019)
Sprague-Dawley (n=10) Yaş: 15 hafta	Motilite (%) :74.0 $\pm$ 2.2 Sperm yoğunluğu (x10 <sup>6</sup> ) :99.766 $\pm$ 5.228 Canlı Sperm (%) :72.2 $\pm$ 1.5 Anormal Sperm oranı (%) :7.0 $\pm$ 0.5	Aksu ve ark. (2016a)

**Tablo 1. Bilimsel çalışmalarda kullanılan ratlara ait sperma değerleri (Devamı)**

Kullanılan rat türü/adedi /yaşı	Ölçülen Sperma Parametreleri Ortalamaları	Kaynak makale
Sprague Dawley (n=7) Yaş: 13 hafta	Motilite : 61.43±3.89 Sperm yoğunluğu (106) :66.429±9.320 Ölü Sperm :23.4±1.4 Anormal sperm :9.50±1.53	Aksu ve ark. (2018)
Wistar (n=8) Yaş: 18 hafta	Motilite (%) :87.46 ± 3.15 Sperm yoğunluğu (x10 <sup>6</sup> ) :1.67 ± 0.24 Normal sperm oranı (%) :84.00 ± 4.55	Ardıç ve ark. (2021)
Sprague Dawley (n=7) Yaş: 3 ay	Motilite :91.57±0.97 Sperm yoğunluğu (x10 <sup>6</sup> /g) :281.42±10.32 Anormal sperm :8.28±0.28	Kaya ve ark. (2015)
Sprague Dawley (n=7) Yaş:2,5-3 ay	Motilite :88.76±2.32 Sperm yoğunluğu (x10 <sup>6</sup> /g) :282.85±10.50 Anormal sperm :8.00±0.43	Ciftci ve ark. (2014)
Sprague-Dawley (n=6) Yaş:8 hafta	Motilite (%) :73.1±9.23 Sperm yoğunluğu (x10 <sup>6</sup> ) :22.83±6.52 Anormal Sperm oranı (%) :2.48±0.09	Türedi ve ark. (2015)
Wistar (n=7) Yaş: 5 aylık	Motilite :74.64 ± 1.99 Sperm yoğunluğu (x10 <sup>6</sup> ) :87.40 ± 4.50 Anormal Sperm (%) :10.80 ± 1.98	Türk ve ark. (2016)
Wistar (n= 10) Yaş: 14 hafta	Motilite :66.57±11.41 Sperm yoğunluğu (x10 <sup>6</sup> ) :77.00±27.06 Canlı Sperm (%) :78.14±9.08 Normal Sperm oranı (%) :72.71±27.06	Aghaie ve ark. (2016)
Wistar (n=6) Yaş:-	Motilite :81.17±6.40 Sperm yoğunluğu (x10 <sup>6</sup> ) :169.65±14.19 Ölü Sperm oranı (%) :8.68±1.04 Anormal Sperm oranı (%) :7.53±0.72	Selvakumar ve ark. (2006)
Wistar (n=4) Yaş:-	Motilite :80.00±4.08 Sperm yoğunluğu (x10 <sup>6</sup> ) :83.25±2.32 Canlı Sperm oranı (%) :88.75±2.39 Anormal Sperm oranı (%) :31.00±3.01	Saba ve ark. (2009)
Wistar (n=3-4) Yaş: 3 ay	Canlı sperm oranı (%) :69.5±2.2 Normal Sperm oranı (%) :99.5±0.2	Lucio ve ark. (2013)
Wistar (n=3-4) Yaş: 12 ay	Canlı Sperm oranı (%) :64.3±2.5 Normal Sperm oranı (%) :99.1±0.3	Lucio ve ark. (2013)
Wistar (n=3-4) Yaş: 24 ay	Canlı Sperm oranı (%) :65.5±0.9 Normal Sperm oranı (%) :99.1±0.2	Lucio ve ark. (2013)
Sprague-Dawley (n=10)	Motilite :80.0±9.8 Sperm yoğunluğu :108.3± 5.7	Afifi ve ark. (2015)
Albino (n=10) Yaş:-	Motilite :92.5±4.3 Sperm Yoğunluğu :31.25±5.1 Canlı sperm :96±2.3 Normal sperm :91±2.5	Hussein ve ark. (2016)
Sprague Dawley (n=6) Yaş: 13 hafta	Motilite (%) :65.00± 2.70 Sperm yoğunluğu (x10 <sup>6</sup> ) :111.428±13.538 Ölü Sperm (%) :24.0±1.9 Anormal Sperm oranı (%) :8.1±0.8	Aksu ve ark. (2016c)



## Sonuç

Sonuç olarak deneysel çalışmalarda hem teminatının kolay ve daha ucuz olması hem de çevresel etkenleri (ısı, ışık, nem, yem ve su vb.) daha standart bir halde tutulabilmesine imkân vermesi dolayısıyla ratların bilimsel çalışmalarda kullanılması sıklıkla başvurulan bir yöntemdir. Rat spermasının ortalama değerleri kullanılan ratın cinsine, yaşına, bakım ve besleme koşullarına ve sperma alma ve değerlendirme yöntemlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Lucio ve ark. (2013) yapmış oldukları çalışmada ratların yaşlandıkça motilite değerlerinin düştüğünü ve sperm yoğunluğunun azaldığını bildirmişlerdir. Dolayısıyla bir rat spermasının değerlendirilmesi ve sperma parametrelerinin diğer çalışmalardaki sonuçlar ile karşılaştırılması durumunda bu kriterlerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Deneyler sonunda kullanılan etken maddelerin spermatolojik parametreler üzerine etkilerinin incelenmesi amacıyla sperma elde etme yöntemleri cauda epididimisin trimlenmesi, elektorejakulasyon yöntemi ve çiftleşmeden sonra uterustan toplama şeklinde yapılabilmektedir (Aksu, 2015; Sarıözkan, 2018; Lucio ve ark., 2013). Ratlarda motilite değerleri Sprague Dawley ırkından % 55.59 ile % 91.57 arasında değişkenlik göstermekte iken Wistar ratlarda ise bu değer % 66.57 ile % 87.46 arasında bildirilmiştir. Sperm yoğunluğu Sprague Dawley ırkı ratlarda 22.83 ile 282.85 (x106 sperm/ml) arasında bildirilirken Wistar ırkı ratlarda 1.67 ile 169.65 (x106 sperm/ml) arasında bildirilmektedir. Anormal sperm oranı Sprague dawley ırklarında % 2.48 ile % 30.50 arasında Wistar ırkı ratlarda ise % 0.5 ile % 31.0 arasında bildirilmiştir. Ölü sperm oranı Sprague Dawley ırklarında % 10.71 ile % 41.78 arasında Wistar ratlarda ise % 8.6 ile % 35.7 arasında bildirilmiştir.

Sonuç olarak ratlarda sperma alma yöntemleri, rutin spermatolojik parametrelerin ölçüm yöntemleri ve ortalama sperma değerlerinin bilinmesi yapılan çalışmaların erkek fertilité yönünden

değerlendirilmesinde oldukça büyük bir öneme sahiptir.

## Çıkar Çatışması

Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. Afifi M., Almaghrabi O.A., Kadasa N.M., 2015. Ameliorative effect of zinc Oxide Nanoparticles on Antioxidants and Sperm Characteristics in Streptozotcin-Induced Diabetic Rat Testes. *Biomed Res Int.* 2015, 153573
2. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R., 2015. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*, 13:37
3. Aghaie S., Nikzad H., Mahabadi J.A., Taghizadeh M., Azami-Tameh Taherian, A., Sajjadian S.M.S., Kamani M., 2016. Protective effect of combined pumpkin seed and ginger extracts on sperm characteristics, biochemical parameters and epididymal histology in adult male rats treated with cyclophosphamide. *Anat Sci Int*, 91: 382-390
4. Aksu E.H., Akman O., Özkara M., Ömür A., Uçar Ö., 2015. Effect of Maclura Pomifera extract on cisplatin-induced damages in reproductive system of male rats. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 21, 397-403.
5. Aksu E.H., Akman O., Omur A.D., Karakus E., Can I., Kandemir F.M., Dorman E., Ucar O., 2016a. 3,3 diindolylmethane leads to apoptosis, decreases sperm quality, affects blood estradiol 17  $\beta$  and testosterone, oestrogen ( $\alpha$  and  $\beta$ ) and androgen receptor levels in the reproductive system in male rats. *Andrologia*, 48 (10) 1155-1165. doi:

- 10.1111/and.12554
6. Aksu E.H., Özkaraca M., Kandemir F.M., Ömür A.D., Eldutar E., Küçükler S., Çomaklı S., 2016b. Mitigation of paracetamol-induced reproductive damage by chrysin in male rats via reducing oxidative stress. *Andrologia*, 48(10), 1145-1154.
  7. Aksu E.H., Kandemir F.M., Altun S., Küçükler S., Çomaklı S., Ömür A.D., 2016c. Ameliorative effect of carvacrol on cisplatin-Induced reproductive damage in male rats. *J Biochem Mol Toxicol*, 30(10), 513-520.
  8. Aksu E.H., Kandemir F.M., Özkaraca M., Ömür A.D., Küçükler S., Çomaklı S. 2017. Rutin ameliorates cisplatin-induced reproductive damage via suppression of oxidative stress and apoptosis in adult male rats. *Andrologia*, 49(1), e12593.
  9. Aksu E.H., Kandemir F.M., Küçükler S., Mahamadu A., 2018. Improvement in colistin-induced reproductive damage, apoptosis, and autophagy in testes via reducing oxidative stress by chrysin. *J Biochem Mol Toxicol*, 32(11), e22201
  10. Aksu E.H., Kandemir F.M., Yıldırım S., Küçükler S., Dörtbudak M.B., Çağlayan C., Benzer F. 2019. Palliative effect of curcumin on doxorubicin-induced testicular damage in male rats. *J Biochem Mol Toxicol*, 33(10), e22384.
  11. Ardiç C.M., Ilgın S., Baysal M., Karaduman A.B., Kılıç V., Aydoğan-Kılıç G., Uçarcan Ş., Atlı-Eklioğlu Ö., 2021. Olanzapine induced reproductive toxicity in male rats. *Sci Rep*, 11, 4739
  12. Bastaki M., Mendes O.R., Bauter M.R., Taylor S.V., 2019. Assessment of FD&C Yellow No. 6 (Sunset Yellow FCF) effects on sperm count, motility and viability in the rat in a 28-day toxicity study. *Regul Toxicol Pharmacol* 108, 104479
  13. Bauer J.D., Ackermen P.G., Toro G. *Clinical Laboratory Methods*; The C. V. Mosby Company: Saint Louis, MO, USA, 1974.
  14. Ciftci O., Cetin A., Aydin M., Kaya K., Oguz F., 2014. Fish oil, contained in eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, attenuates testicular and spermatological damage induced by cisplatin in rats. *Andrologia*, 46(10), 1161-1168.
  15. Dere E., Anderson L.M., Huse S.M., Spade D.J., McDonnell-Clark E., Madnick S.J., Hall S.J., Camacho L., Lewis S.M., Vanlandingham M.M., Boekelheide K., 2018. Effects of continuous bisphenol A exposure from early gestation on 90 day old rat testes function and sperm molecular profiles: A CLARITY-BPA consortium study. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15, 347:1-9
  16. Doğanekin E., Özcan S., 2016. Çevresel etkenler ve spermatogenez. *Androloji Bülteni* 18(66), 183-187
  17. Havenaar, R., Meijer J.C., Morton D.B., Ritskes-Hoitinga J., Zwart P. 2003. Chapter 3. Biology, Breeding, and Housing of laboratory Animals. 19-77. In Ed. van Zutphen L.F.M., Baumans, V., Beynen A.C.) "Principles of Laboratory Animal Science", Elsevier Science Limited, Oxford. UK
  18. Hussein M.M., Ali H.A., Saadeldin I.M., Ahmed M.M., 2016. Quercetin Alleviates Zinc Oxide Nanoreprotoxicity in Male Albino Rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 30(10), 489-496.

19. Ileriturk M., Benzer F., Aksu E. H., Yildirim S., Kandemir F. M., Dogan T., Dortbudak M.B., Genc A., 2021. Chrysin protects against testicular toxicity caused by lead acetate in rats with its antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic properties. *J Food Biochem*, 45(2), e13593.
20. Kandemir F.M., Caglayan C., Aksu E.H., Yildirim S., Kucukler S., Gur C., Eser G., 2020. Protective effect of rutin on mercuric chloride-induced reproductive damage in male rats. *Andrologia*, 52(3), e13524.
21. Kaya K., Çiftçi O., Çetin A., Doğan H., Başak N., 2015. Hesperidin protects testicular and spermatological damages induced by cisplatin in rats. *Andrologia*, 47(7), 793-800.
22. Lucio R.A., Tlachi-Lopez J.L., Eguibar J.R., Agmo A., 2013. Sperm count and sperm motility decrease in old rats. *Physiol Behav*, 110-111, 73-79
23. Ömür A.D., Kandemir F.M., Yıldırım B.A., Akman O., Şenocak E.A., Eldutar E., Aksu E.H., 2016. Protective Effect of Dandelion (*Taraxacum officinale*) Extract Against Gentamicin-Induced Reproductive Damage in Male Rats. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 22(6):929-936.
24. Saba A.B., Oridupa O.A., Oyeyemi M.O., Osanyigbe O.D., 2009. Spermatozoa morphology and characteristics of male wistar rats administered with ethanolic extract of *Lagenaria Breviflora* Roberts. *Afr J Biotechnol*. 8(7), 1170-1175
25. Sarıözkan S., 2018. Laboratuvar Hayvanlarında Sperma Alma Yöntemleri ve Spermatolojik Referans Değerler. *Türkiye Klinikleri J Reprod Artif Insemin-Special Topics*. 2018;4(1):50-5
26. Sonmez M. *Reproduksiyon Suni Tohumlama ve Androloji Ders Notları*, Elazığ, 2015
27. Türedi S., Yuluğ E., Alver A., Kutlu Ö., Kahraman C., 2015. Effects of resveratrol on doxorubicin induced testicular damage in rats. *Exp Toxicol Pathol*. 67, 229-235
28. Türk G., Sönmez M., Aydın M., Yüce A., Gür S., Yüksel M., 2008. Effects of pomegranate juice consumption on sperm quality, spermatogenic cell density, antioxidant activity and testosterone level in male rats. *Clin Nutr* 27, 289–296.
29. Türk G., Çeribaşı S., Sönmez M., Çiftçi M., Yüce A., Güvenç M., Kaya Ş.Ö., Çay M., Aksakal M., 2016. Ameliorating effect of pomegranate juice consumption on carbon tetrachloride-induced sperm damages, lipid peroxidation, and testicular apoptosis. *Toxicol Ind Health*, 32(1), 126-137.



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 Rasyona Katılan Glütenlerin Serum Lipid Profili Üzerine Etkisi

Recep GÜMÜŞ<sup>1a✉</sup>, Nazlı ERCAN<sup>2a</sup>, Halit İMİK<sup>3a</sup>

1. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas/Türkiye.
2. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Sivas/Türkiye.
3. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum/Türkiye

ORCID: 0000-0002-8812-191X<sup>1a</sup>, 0000-0003-3542-3743<sup>2a</sup>, 0000-0001-6933-2124<sup>3a</sup>

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
24.09.2021	20.03.2022	28.03.2022

**Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:**  
**Gümüş R, Ercan N, İmik H:** Ratlarda Rasyona Katılan Glütenlerin Serum Lipid Profili Üzerine Etkisi. Lab Hayv Bil & Uyg Derg, 2(1): 72-77, 2022.

**Öz:** Bu çalışmada ratların rasyonuna protein kaynağı olarak katılan soya küspesi, mısır ve buğday glütenlerinin total kolesterol, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) seviyeleri üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlandı. Araştırmada 20 günlük toplam 24 adet erkek rat kullanıldı ve üç grup (her grupta 8 rat) oluşturuldu. Grup1’de rasyonda protein kaynağı olarak yüksek oranda soya küspesi, Grup2’de rasyonda protein kaynağı olarak yüksek oranda mısır glütenu ve Grup3’te rasyonda protein kaynağı olarak yüksek oranda buğday glütenu kullanıldı. Çalışmanın sonunda hayvanlardan kan serumları alındı ve analizleri yapıldı. Çalışmada serum kolesterol ve HDL seviyelerinin Grup2’de önemli oranda azaldığı tespit edildi. Bununla birlikte serum trigliserit ve VLDL seviyelerinin Grup3’te önemli oranda arttığı, serum LDL seviyesinin ise tüm gruplarda azaldığı belirlendi. Sonuç olarak rasyona katılan mısır ve buğday glütenlerinin erkek ratlarda lipid profilini kısmen etkilediği söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Glüten, Lipid Profili, Rat, Serum.

## Effect of Dietary Glutens on Lipid Profile in Rats

**Abstract:** This study was aimed to determine the effectiveness in diet which content of soybean meal, corn and wheat glutens of rats on serum total cholesterol, triglycerides, low density lipoproteins (LDL), high density lipoproteins (HDL) and very low density lipoproteins (VLDL). In this study, a total of 24 male rats were used which were 20 days old aged. In the study, groups were designed in 3 groups (8 animals in each group); The Group1 which used of soybean meal as a protein source in diet, the Group2 which used of corn gluten as a protein source in diet and the Group3 which used of wheat gluten as a protein source in diet as respectively. Sera were taken from the animals at the end of the experiment and analyses were performed. In this study, the levels of serum cholesterol and HDL were decreased significantly in the Group2. Furthermore, the levels of serum triglycerides and VLDL were significantly increased in the Group3, while the level of serum LDL was found similarly in all groups. As a conclusion, it is point out that the wheat and corn gluten in dietary may partially affect the lipid profile of the male rats.

**Keywords:** Gluten, Lipid Profile, Rat, Serum.

✉ Recep GÜMÜŞ

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas/Türkiye.  
e-posta: recepgumus58@hotmail.com.

## GİRİŞ

Tahıl tanelerinden buğday ve türevlerinin hem protein hem de enerji yönünden yem ve gıda sektörüne katkısının önemli olduğu bilinmektedir (Ragi ve ark., 2019). Tahıl tanelerindeki depo proteinleri etanolde çözünebilen prolaminler ve polimerik gliuteninler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Depo proteinlerinden prolaminler buğdayda gliadin, çavdarda sekalin, arpada hordein, yulafta avenin ve mısırdaki ise zein olarak isimlendirilmektedir (Ciclitira ve Moodie, 2003; Gümüş ve ark., 2021). Tahıllardan buğday tanesi yaklaşık olarak %8 -15 oranında protein içerirken bu içeriğin %85 - 90'ı glütenden oluşmaktadır (Wieser, 2007). Su veya tuzlu suda çözünmeyen glüten proteinleri, monomerik gliadinler ve polimerik gliuteninler olmak üzere iki fraksiyondan oluşur ve bunlar tanede birbirine yakın oranlarda bulunur (Alçay ve Ahmetoğlu, 2020; Goesart ve ark., 2005; Türksoy ve Özkaya, 2006). Mısır, dünya çapında önemli bir tahıl ürünü olup mısır glütenu, gıda için gerekli fonksiyonel özelliklerden yoksun olduğu için çoğunlukla hayvan yemi olarak yaygın kullanılır (Lu ve ark., 2000). Bir prolamin sınıfı olan zein, ayırma yöntemine ve mısırın çeşidine bağlı olarak %62-74 ile mısır glütenunde en bol bulunan protein fraksiyonunu oluşturmaktadır (Fevzioglu ve ark., 2012). Zeinin çözünürlüğü, amino asit dizisi ve yapısı, menşeye kaynağına göre farklılık gösterir ve temel olarak  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$ -zein olmak üzere dört sınıfa ayrılır (Gao ve ark., 2021; Turasan ve Kokini, 2017).

Yapılan çalışmalar sonucunda bu glütenleri tüketen insanlarda en başta bağırsak sistemi, otoimmün sistem, deri, kan sitokin ve reproduksiyon parametrelerinin ciddi şekilde etkilendiği bilinmektedir (Ciclitira ve ark., 2005; Goel et al., 2019). Bu çalışma, ratların rasyonuna soya küspesine alternatif olarak katılan buğday ve mısır glütenlerinin serum lipid profili üzerine olan etkilerini tespit etmek amacıyla yapılmıştır.

## MATERYAL ve METOT

### Deneme dizaynı, Hayvan ve Yem

Bu araştırma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar No: 2017/18). Araştırmada hayvan materyali olarak Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen 20 günlük, toplam 24 adet erkek rat (Wistar albino) kullanıldı. Denemede, her birinde eşit sayıda (8 adet) hayvan olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Grup1'de rasyonda protein kaynağı olarak yüksek oranda soya küspesi, Grup2'de rasyonda protein kaynağı olarak yüksek oranda mısır glütenu ve Grup3'te rasyonda protein kaynağı olarak yüksek oranda buğday glütenu kullanıldı. Çalışmada kullanılan hayvanlar çalışma süresince besin madde ve enerji düzeyleri Tablo 1'de verilen yemler ile beslendi. Çalışmada hayvanlara 50 günlük besi denemesi süresince yem ve su ad libitum olarak uygulandı. Hayvanlara araştırma süresince konfor sıcaklığı (22°C) uygulandı.

**Tablo 1.** Çalışmada kullanılan yemlerin içeriği, %.

**Table 1.** The content of the feeds used in the study, %.

İçerik, %	GRUPLAR		
	Grup1	Grup2	Grup3
Buğday Kepeği, Razmol	3.24	4.55	1.80
Yulaf, %11 HP	62.11	64.00	68.00
Ayçiçeği Küspesi%28 HP	6.00	13.00	13.00
Mısır Glütenu, %62 HP	-	16.80	-
Buğday Glütenu, %75 HP	-	-	24.85
Soya Küspesi, %51 HP	24.85	-	-
Hayvansal Yağ	2.80	0.65	2.20
Vit.-Min. Karması*	1.00	1.00	1.00

#### Hesaplanan Besin İçerikleri

	2598	2598	2599
Metabolik enerji (kcal/kg)	2598	2598	2599
Ham protein, %	22	22	22

\*vitamin-mineral karması (her kg için): vitamin A 6.000.000 IU; vitamin D3 800.000 IU; vitamin E 8000 mg; vitamin K3 2000 mg; vitamin B1 1200 mg; vitamin B2 3000 mg; vitamin B6 2000 mg; vitamin B12 8 mg; niasin 10000 mg; folik asit 400 mg; d-biotin 20 mg; kolin klorür 160.000 mg; manganez 32000 mg; demir 16000 mg; çinko 24.000 mg; 2000 mg; 800 mg; kobalt 200 mg; selenyum 60 mg; Cal-D-Pan. 4000 mg; antioksidan 4000 mg.

## Biyokimyasal Analizler

Besi denemesinin sonunda (70 günlük yaş) biyokimyasal analizlerde kullanılmak üzere tüm hayvanlardan anestezi altında kardiyak kan numuneleri alındı. Hayvanlardan antikoagülsüz tüplere (Becton Dickinson Co. USA) yaklaşık 5 cc kadar alınan kanlar +4 °C'de 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Hettich 38R, Hettich Zentrifugen,

Tuttlingen Germany) edildi. Daha sonra elde edilen serumlar analiz edileceği güne kadar -80 C°de saklandı.

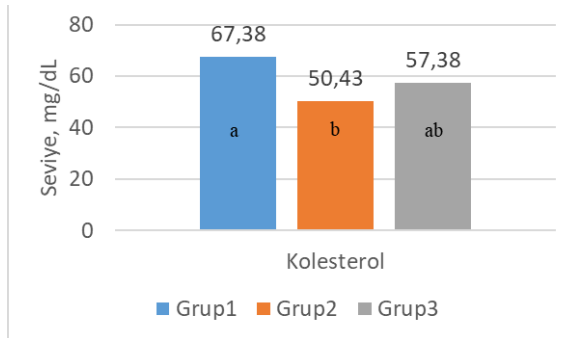
Serum trigliserit (Katalog No: LOT 141715018, Mindray), total kolesterol (Katalog No: LOT 14165016, Mindray), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) (Katalog No: LOT 142115012, Mindray) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) (Katalog No: LOT 142015012, Mindray) seviyeleri ticari test kitleri kullanılarak biyokimya analizörü (Mindray BS 200, PRC) ile ölçüldü.

### İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen sonuçlar SPSS (SPSS, 2011) istatistik paket programında tek yönlü ANOVA testi uygulanarak yapıldı; istatistiksel fark bulunan sonuçlara Duncan testi uygulanıp, veriler ortalama ± standart hata olarak verildi.

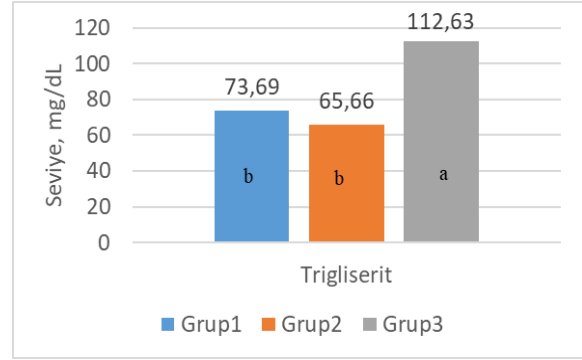
### BULGULAR

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde Grup2'deki ratlarda serum kolesterol seviyesinin Grup1'e göre önemli oranda azaldığı ( $p<0.05$ ), Grup3 ile ise benzer olduğu tespit edildi (Şekil 1) ( $p>0.05$ ). Grup3'te trigliserit seviyesinin Grup1 ve Grup2'ye göre istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi (Şekil 2) ( $p<0.05$ ). Serum HDL seviyesinin Grup2'de Grup1'e göre önemli oranda azaldığı ( $p<0.05$ ), Grup3'te ise benzer olduğu tespit edildi (Şekil 3) ( $p>0.05$ ). Yine Grup1 ve Grup2'de serum VLDL seviyesinin Grup3'e oranla önemli miktarda azaldığı belirlendi (Şekil 5) ( $p<0.05$ ). Serum LDL seviyesinin ise tüm gruplarda benzer olduğu tespit edildi (Şekil 4) ( $p>0.05$ ).



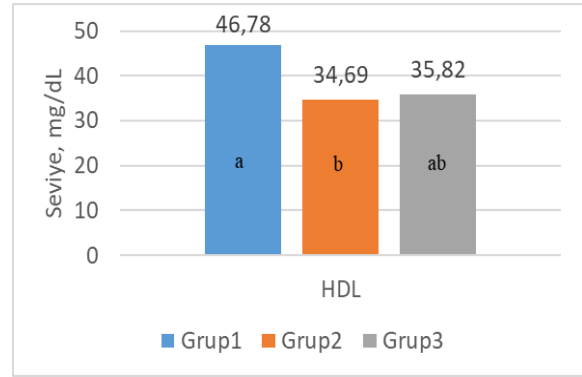
Şekil 1. Grupların serum kolesterol seviyeleri.

Figure 1. The serum cholesterol levels of the groups.



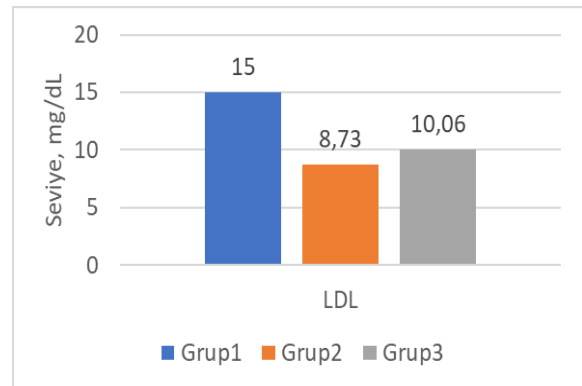
Şekil 2. Grupların serum trigliserit seviyeleri.

Figure 2. The serum triglyceride levels of the groups.



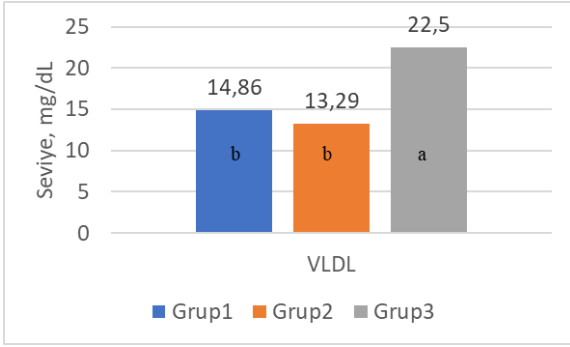
Şekil 3. Grupların serum HDL seviyeleri.

Figure 3. The serum HDL levels of the groups.



Şekil 4. Grupların serum LDL seviyeleri.

Figure 4. The serum LDL levels of the groups.



**Şekil 5.** Grupların serum VLDL seviyeleri.

**Figure 5.** The serum VLDL levels of the groups.

## TARTIŞMA

Canlıların diyetlerini oluşturan besin maddelerinin içeriği (protein, enerji vb.) genel olarak metabolik sistemi ve bu sistem içerisinde lipid profilini de etkilemektedir. Lipid profili, sağlık ve obezite yönünden önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Biyolojik yaşamın her alanında önemli rolü olan lipidler hücrelerin yapısal unsurları olmalarının yanında hem metabolik hemde hormonal sistemler üzerine de etkilidirler (Yousefirad, 2020). Trigliserit, kolesterol, kolesterol ester ve fosfolipidler plazma lipidlerinin dört ana formu olup bunlar lipoproteinlere bağlı olarak taşınırlar (Gumus ve ark., 2018; Gündüz ve Mert, 1997; Karagül ve ark., 2000). Plazma lipoproteinlerinden olan HDL, LDL, VLDL ile kolesterol ve trigliserit seviyelerindeki yani kısaca lipid profilindeki bozukluklar koroner kalp hastalıkları gibi istenmeyen durumlara yol açabilmektedir (Zhang ve ark., 2019). Kalp rahatsızlıkları yönünden plazma LDL seviyesindeki artışın risk yarattığı, ancak plazma HDL seviyesindeki artış ile ise koroner hastalıklar arasında ters bir orantının olduğu belirtilmiştir (Karagül ve ark., 2000).

Soya proteini içerdiği esansiyel amino asitler bakımından hayvancılık sektöründe kaliteli ve pahalı bir protein kaynağı olarak kullanılmaktadır. Buğday ve mısır glutenlerinin protein düzeylerinin yüksek, lif oranlarının düşük, B ve E vitaminleri bakımından zengin ve antibesinsel faktörler içermediği bilinmektedir (Bonardo ve ark., 2015). Yapılan çalışmalarda soya proteininin hipokolesterolemik

etki gösterdiği (Anderson ve ark., 1995, Jenkins ve ark., 2010) ve bu etkisini bağırsaktan kolesterol emilimini azaltarak yaptığı bildirilmiştir (Carroll, 1982). Bu çalışmada da soya küspesi verilen Grup1'in serum trigliserit ve VLDL seviyelerinin buğday gluteni verilen Grup3'e göre önemli oranda azaldığı belirlenmiştir. Serum kolesterol seviyesi mısır gluteni verilen Grup2'de istatistiksel olarak önemli oranda düşerken buğday gluteni verilen Grup3'te rakamsal olarak düşüş olmuştur. Trigliserit seviyesi ise Grup1 ve Grup2'de benzer olup Grup3'te yükselmiştir. Chen ve ark. (2016) ratlarda yaptıkları çalışmalarında kandaki kolesterol ve trigliserit seviyelerinin protein kaynağı olarak soya ve soya+glüten kullanılan gruplarda kazein grubuna göre önemli oranda düştüğünü bildirmişlerdir. Bong ve ark. (2020) ratlarda yaptıkları çalışmada diyetlerinde mısır gluteni hidrolizatları katılan grubun plazmasında trigliserit seviyesinin kontrol grubuna göre önemli oranda düştüğü ancak plazma kolesterol, HDL ve LDL seviyelerinin benzer olduğunu tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada diyabet oluşturulan ratlarda soya proteini uygulanan grubun serum kolesterol ve trigliserit seviyelerinin kontrol grubu ile benzer olduğu belirtilmiştir (Lee, 2006). Yine benzer bir çalışmada rasyonda protein kaynağı olarak kullanılan soya+glütenin serum HDL seviyesini yükselttiği ancak protein kaynağı olarak soya ve kazein kullanılan gruplarda benzer olduğu bildirilmiştir (Chen ve ark., 2016). Bu çalışmada serum LDL seviyesinin gruplarda benzer olduğu, HDL seviyesinin en yüksek Soya grubunda, en düşük ise Mısır grubunda olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak; rasyonda soya küspesine alternatif olarak yüksek oranda katılan buğday ve mısır glutenlerinin serum lipid profili üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı görüldü. Ayrıca kötü kolesterol olarak bilinen ve kalp-damar sistemi ile ilgili çeşitli hastalıklara yol açan LDL seviyesini rakamsal olarak azaltması olumlu özellik olarak kabul edilebilir.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından V-062 proje numarası ile desteklenmiştir.

**Çıkar Çatışması**

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

**KAYNAKLAR**

1. Alçay AÜ., Ahmetoğlu F., 2020. Glüttenle ilişkili Rahatsızlıklar ve Glütensiz Ekmek Üretimi. Aydın Gastronomy, 4(2), 135-148.
2. Anderson JW., Johnstone BM., Cook-Newell ME., 1995. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. N Engl J Med, 333(5), 276-282.
3. Bonaldo A., Di Marco P., Petochi T., Marino G., Parma L., Fontanillas R., Gatta PP., 2015. Feeding turbot juveniles *P setta maxima* L. with increasing dietary plant protein levels affects growth performance and fish welfare. Aquac Nutr, 21(4), 401-413.
4. Bong HY., Kim JY., Jeong HI., Moon MS., Kim J., Kwon O., 2010. Effects of corn gluten hydrolyzates, branched chain amino acids, and leucine on body weight reduction in obese rats induced by a high fat diet. Nutr Res Pract, 4(2), 106-113.
5. Carroll KK., 1982. Hypercholesterolemia and atherosclerosis: effects of dietary protein. Fed Proc, 41(11), 2792-2796.
6. Chen JH., Song J., Chen Y., Ding Q., Peng A., Mao L., 2016. The effect of vegan protein-based diets on metabolic parameters, expressions of adiponectin and its receptors in Wistar rats. Nutrients, 8(10), 643.
7. Ciclitira PJ., Moodie SJ., 2003. Coeliac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 17(2), 181-195.
8. Ciclitira PJ., Ellis HJ., Lundin KE., 2005. Gluten-free diet—what is toxic?. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 19(3), 359-371.
9. Fevzioglu M., Hamaker BR., Campanella OH., 2012. Gliadin and zein show similar and improved rheological behavior when mixed with high molecular weight glutenin. J Cereal Sci, 55(3), 265-271.
10. Gao Z., Chen G., Lu W., Wu Y., Hu B., Xu L., Phillips GO., 2021. Interfacial and emulsion-stabilizing properties of zein nanoparticles: differences among zein fractions ( $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -zein). Food & Function, 12(3), 1361-1370.
11. Goel G., Tye-Din JA., Qiao SW., Russell AK., Mayassi T., Ciszewski C., Anderson RP., 2019. Cytokine release and gastrointestinal symptoms after gluten challenge in celiac disease. Sci Adv, 5(8), 7756.
12. Goesaert H., Brijs K., Veraverbeke WS., Courtin CM., Gebruers K., Delcour JA., 2005. Wheat flour constituents: how they impact bread quality, and how to impact their functionality. Trends Food Sci Technol, 16(1-3), 12-30.
13. Gumus R., Gelen SU., Koseoglu S., Ozkanlar S., Ceylan ZG., Imik H., 2018. The effects of fucoxanthin dietary inclusion on the growth performance, antioxidant metabolism and meat quality of broilers. Rev Bras Cienc Avic, 20, 487-496.
14. Gümüş R., Uslu S., Aydoğdu U., İmik A., Ekici M., 2021. Investigation of the effects of glutens on serum interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha levels and the immunohistochemical distribution of CD3 and CD8 receptors in the small intestine in male rats. Braz Arch Biol Technol, 64, e21210256.
15. Gündüz H., Mert N., 1997. Farklı ırklardaki ithal etçi koyunlarda serum lipoprotein düzeyleri. YYU Vet Fak Derg, 8(1-2), 25-27.
16. Jenkins DJ., Mirrahimi A., Srichaikul K., Berryman CE., Wang L., Carleton A., Kris-Etherton PM., 2010. Soy protein reduces serum cholesterol by both intrinsic and food displacement mechanisms. J Nutr, 140(12), 2302-2311.
17. Karagül H., Altıntaş A., Fıdancı UR., Sel T., 2000. Klinik Biyokimya. pp: 161-164, Medisan Yayınevi, Ankara.
18. Lee JS., 2006. Effects of soy protein and genistein on blood glucose, antioxidant enzyme activities, and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats. Life Sci, 79(16), 1578-1584.
19. Lu XX., Chen XH., Tang JZ., 2000. Studies on the



- functional property of enzymatic modified corn protein. *Food Sci*, 21(12), 13-15.
20. Ragi ME., El Mallah C., Toufeili I., Obeid O., 2019. Concomitant lysine and phosphorus addition to a wheat gluten protein diet highly amplified growth measures of rats. *Nutrition*, 63, 69-74.
  21. SPSS., 2011. *Statistical Packages for the Social Sciences*. 20 ed. IBM Inc., Chicago.
  22. Turasan H., Kokini JL., 2017. Advances in understanding the molecular structures and functionalities of biodegradable zein-based materials using spectroscopic techniques: a review. *Biomacromolecules*, 18(2), 331-354.
  23. Türksoy S., Özkaya B., 2006. Gluten ve Çölyak hastalığı. *Türkiye*, 9, 24-26.
  24. Wieser H., 2007. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol*, 24(2), 115-119.
  25. Yousefirad N., 2020. Yüksek protein diyeti alan sıçanlarda antioksidan ve inflamasyon biyobelirteçleri ile obezite gelişimi arasındaki ilişkinin nesillere bağlı değişiminin incelenmesi. İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Türkiye.
  26. Zhang L., Wang L., Xie Y., Wang P., Deng S., Qin A., Jiang X., 2019. Triple-targeting delivery of CRISPR/Cas9 To reduce the risk of cardiovascular diseases. *Angew Chem Int Ed*, 58(36), 12404-12408.

## 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 veya xlsx 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: [jlas@atauni.edu.tr/](mailto:jlas@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

---