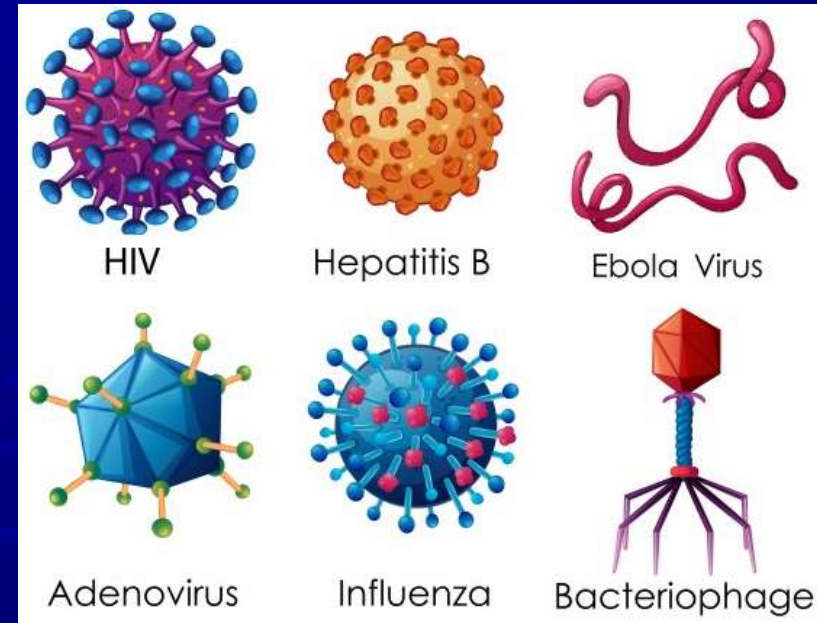
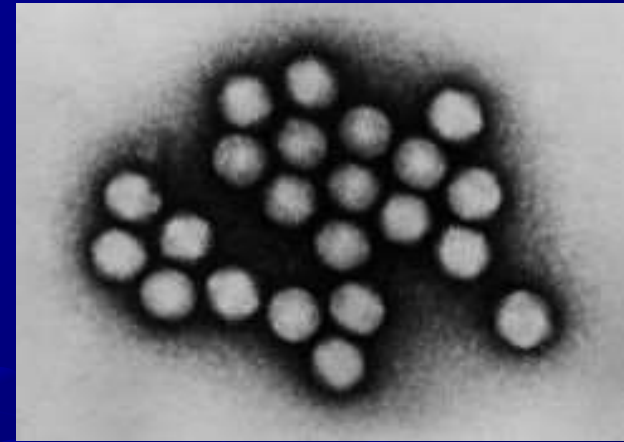


Viruslar

- Canlı ortam, hücre içinde üreyen
- En küçük (20-400 nm) organizma
- MO'lar dahil, tüm canlılarda hastalık oluşturur
- Viruslar hücre değil, Kendisine ait metabolizması yok,
- Parazit olarak yerleştiği hücrede replike olabilir
- Yapısı çok basit
- nükleik asit (DNA / RNA, ikisi birlikte bulunmaz) ve onu çevreleyen protein yapıdaki örtüden (kapsid) ibaret



Sınıflandırma

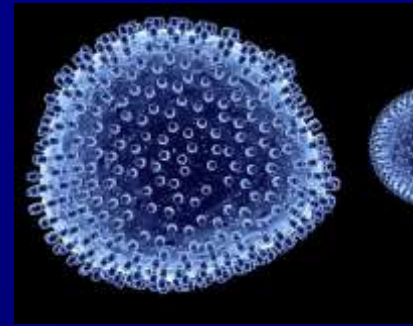


- **Grup I:** Çift iplikli DNA virusları
- **Grup II:** Tek iplikli DNA virusları
- **Grup III:** Çift iplikli RNA virusları
- **Grup IV:** Pozitif polariteli tek iplikli RNA vir.
- **Grup V:** Negatif polariteli tek iplikli RNA vir.
- **Grup VI:** Ters transkripsiyon yapan RNA vir.
- **Grup VII:** Ters transkripsiyon yapan DNA vir.

Hastalık önemi

- Deney hayvanları, insan ve hayvanlardaki birçok hastalığın patogenezi, tanı, tedavi, aşı geliştirme, vb. araştırmalarda model hayvan olarak çok önemli
- Poliomyelit, maymun, hepatit B, şempanze, HIV fare, şempanze
- Deney hayvanları sağlıklı ve hastalıktan arı (germ free) olmalı

RNA virus enf.



● **Lenfositik Koriomeningitis (LCMV) enf.**

- Enf. Ev farelerinde yaygın, 1933 ilk izolasyon
- Rodentler tarafından taşınır,
- Lab.Hayvanları, yab.fareler ve insana bulaşır,
- Zoonoz
- **Arenaviridae**, zarflı, tek iplikçikli RNA ya sahip
- Etken zarflı, çevre koşullarına dayanıksız
- Dezenfektan, deterjan, etanole duyarlı

Bulaşma

- Lymphocytic choriomeningitis (LCMV) farelerde bulunur.
- Salya, burun akıntısı, taze idrar ve enfekte materyalin hasarlı deri, göz ve ağza teması ile bulaşır.
- **Çalışırken dikkat**
- Bulaşmada kemirici ısırması, ciddi risk
- Sütten kesilmeden önceki fare ve hamsterler duyarlı
- **Enzootik bulaşmada uterus önemli rol oynar**
- **İnsandan insana bulaşmaz**, ancak gebelik döneminde anneye bulaşırsa yavruda ciddi beyin hasarları (micro encephali, hidrocephalus, cerebellar hipoplasi, giral displazi, vb.) oluşur.

Klinik

- Hayvanın yaşı, viral suş ve bulaşma yoluna bağlı
- Doğal enfekte farelerde subklinik enf. gözlenir.
- Transplental yolla uterusda enfekte olan yavrular virusa dirençli (immünotoleran) olup, doğum sonrası persiste enfekte oldukları için sürüde enf. kaynağı
- Doğal LCMV enf.da lezyonlar karakteristik koriomeningitis, immun kompleks glomerulonefritis ve vaskulit

- LCMV enfekte farelerde hücresel immüniteyi baskılar.
- Bu nedenle birçok çalışmada sorun oluşur.
- Örn. farelerde polyoma virus kökenli enf.larda tümör oluşumu ve domuzlarda transplant lösemiye engel olur.
- Bunun yanında bakteriyel ekzotoksinlere ve ectromelia virusa (**ECTV**, Poxviridae, Orthopoxvirus farelerde çiçeğe neden olur. **Araştırma fare kolonilerinde ciddi sorun. Mousepox deri lezyonlarıyla karakterize ve ölümcül**) duyarlılığı artırır.

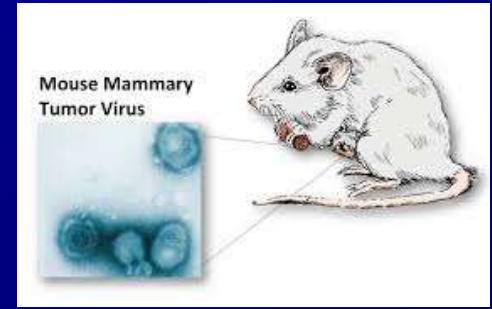
Teşhis

- Serolojik (ELISA), moleküler yönt. (PCR)
- LCMV fare, hamster ve domuzlarda, hücre ve doku kültürleri ile transplantal dokuları enfekte eder
- Deneysel çalışmalarda kullanılacak fare / rodent kökenli hücre kültürleri ve vasatlar, LCMV yönünden kontrol edilmeli
- Oluşacak kontaminasyon çalışma sonuçlarını değiştirir

Koruma

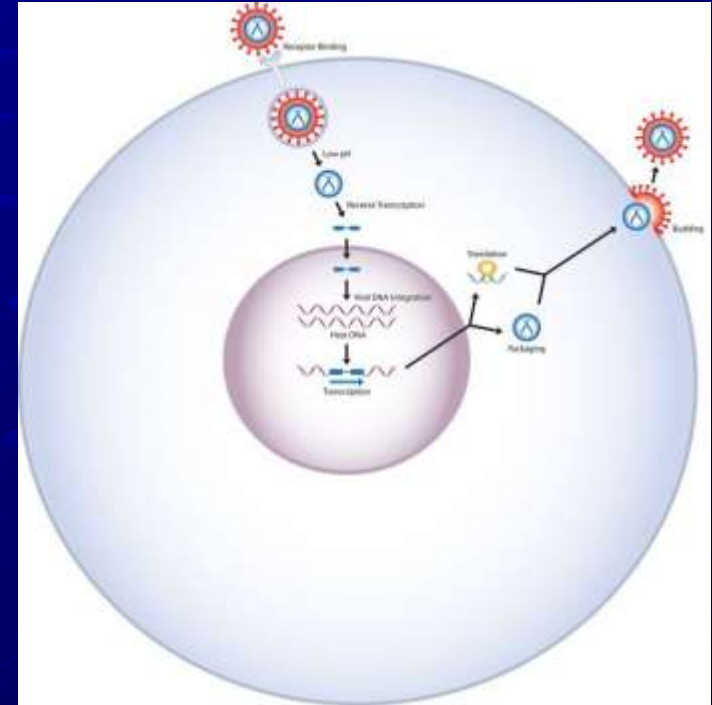
- Deney hay. ünitelerine şüpheli fare, kemirici veya bunlardan elde edilen ürünler LCMV yönünden PCR ile kontrol edilmeden sokulmamalı
- Enfekte koloni tamamen yok edilmeli
- Barınaktaki tüm malzemeler steril hale getirilmeli, yenilenmeli
- Evde kemirici, fare beslenecekse bulaşma açısından risk

MMTV, Fare Meme Tümörü Virüsü (Mouse Mammary Tumor Virus)

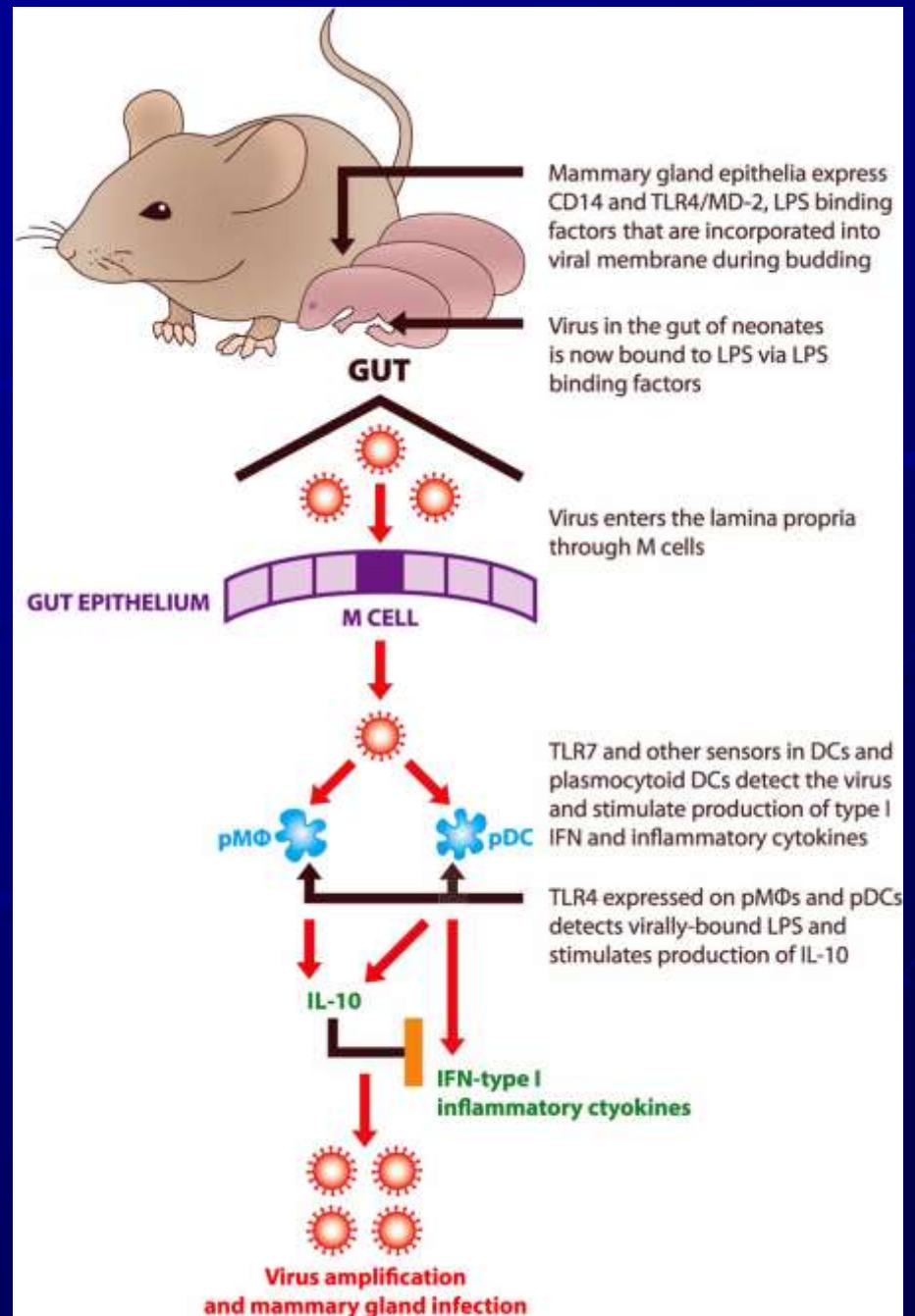


- Farelerde meme tümörüyle karakterize
- İnsanlarda Retroviral enf. göğüs kanseri, lenfoma gibi kanserlerde, onkogenezis ve antiviral ilaç araştırmalarında model olarak kullanılır.
- Etken Retroviridae, tek iplikçikli RNA içerir
- Lab.farelerinde MMTV 'nin **S (Standart)**, **L (Low onkogenik)**, **P (Pregnancy)** ve **O (Overlooked)** olarak 4 varyantı bulunur. Bulaşma varyantlara göre değişir
- Standart varyant sütle, MMTV-L eşey hücreleri, MMTV-P ise hem eşey hücreleri hem de sütle bulaşır

- MMTV, zarf yüzeyi glikoproteini (Env) ile konak hücre reseptörüne (transferrin receptör 1, TfR1) bağlanır,
- Düşük pH da viral membrane konak hücreyle kaynaşır ve kapsid sitoplazmaya girer
- MMTV ters transkripsiyonla genomunu (RNA) replike eder, konak DNA sıyla birleşerek çift sarmallı viral DNA haline döner



Bulaşma mek.



Klinik

- Memelerde sınırları ayrı, asimetric tümörler
- Diğer organlara metastaz yapar



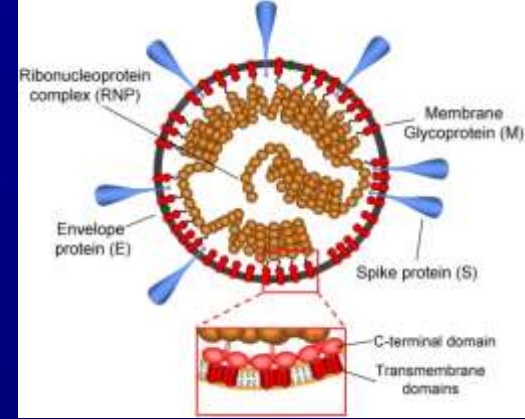
Patogenezi

- MMTV için primer hedef immun sistem hücreleri (B lenfositler, olgunlaşmamış dendritik hücreler) ile meme epitel hücreleri
- Virus, replikasyon sırasında lenfoid ve epitel hücreleri uyarır, önce hiperplazik odaklar sonra neoplaziye dönüşür, 6 -12 ayda tümör gelişir
- Tümörler adenokarsinom şeklinde
- Virus super antijen gibi T hücreleri ve humoral sistemi uyarır,
- Enfekte farelerde hücresel ve humoral immünite gelişir.
- **Ancak virus bu immüniteden kaçır**

Teşhis, koruma

- Çeşitli moleküler yöntemlerle
- Özel lab.larda
- Özellikle RT-PCR ile
- Kolonide rastlanırsa
- Hasta ve şüpheliler sağlamlardan ayrılmalı ve yok edilmeli

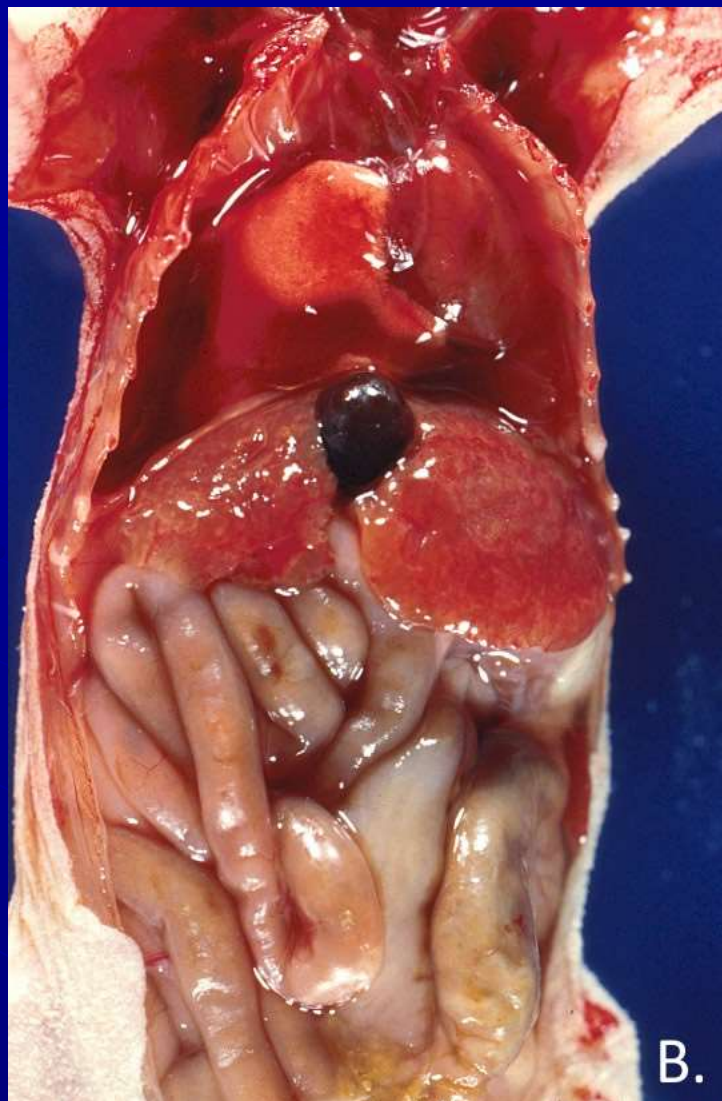
Fare hepatit virusu (MHV, Mouse Hepatit Virus)



- Lab.fareleri ve yeni doğan ratlarda görülür
- Etken Coronavirus (Coronaviridae), tek iplikçikli,
- **Aerosollar, kontamine araç-gereç ve direkt temasla,**
- **Çok hızlı bulaşır**
- Özellikle genç kolonilerde klinik tablo oluşur.
Lab.farelerinde yüksek mortaliteye sahip epidemiye neden olur.
- Yeni doğanlar süttten kesilinceye kadar maternal immüniteyle korunur
- Ergin farelerde asemptomatik seyreder.
- Yeni doğanlarda gelişme geriliği, ishal ve takiben ölüm

Bulaşma

- Virus, solunum, sindirim ve çoklu yolla bulaşan şuşları var
- Sol.yoluyla bulaşmada, virus nasal mukozada çoğalır, kanla diğer organlara yayılır
- Solunum yolunda klasik lezyonlar ve karaciğerde sinsityal hücreli fokal lezyonlar var, beyaz odaklar şeklinde görülür. Benzer Lezyonlar lenfoid organlarda da görülür
- Sindirim yoluyla bulaşan suşlarda lezyonlar bağırsakta lokalize olur, dışkıya bulaşır ve çevre açısından daha tehlikeli
- Bağırsak villuslarında dev çekirdekli sinsityal hücreler var
- Çoklu bulaşmada lezyonlar karaciğer, dalak, kemik ilgi ve lenf yumrularında gözlenir



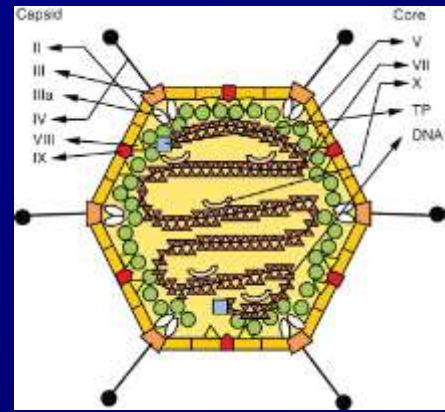
Klinik

- Bazı suşları demiyelinasasyonla ensefalite neden olur. Bu suşlar farelerde multiplesclerosis çalışması için model olarak kullanılır.
- MHV üç-dört şekilde seyreder
- Erginlerde subklinik
- Yeni doğanlarda epizootik
- Transgenik farelerde persisite enfeksiyon
- İmmunnoksan farelerde aşırı zayıflık, bitkinlik (wasting sendrom) ile karakterize tablo ölümle sonlanır

Teşhis, Koruma

- Klinik belirtiler şüphe ettirir
- Serolojik yön. ELİSA, İFA
- Dışkı taneleri, doku örnekleri PCR ile antijen aranır
- Tedavisi yok, koloni imha edilir

DNA virus enf.



- **Farelerin Adenovirus Enf.ları**
- **(Mouse Adenovirus, MAdV)**
- Adenoviruslar birçok hayvan, insan ve farelerde görülür
- Etken Adenoviridae, Mastadenovirus cinsi 25 tür içerir,
- İnsanlarda solunum, sindirim ve göz lezyonlarına neden olan tipleri var, **Farelerde MAdV1, MAdV2 olarak 2 tip**
- Çift iplikçikli DNA içerir
- **Farelerde seyrek rastlanır, ratlarda görülmesi şüpheli**
- Enf.farelere direkt temasla bulaşır.
- MAdV1 idrarla 2 yıl, MAdV2 dışkıyla 3 hafta – 6 ay arasında atılır

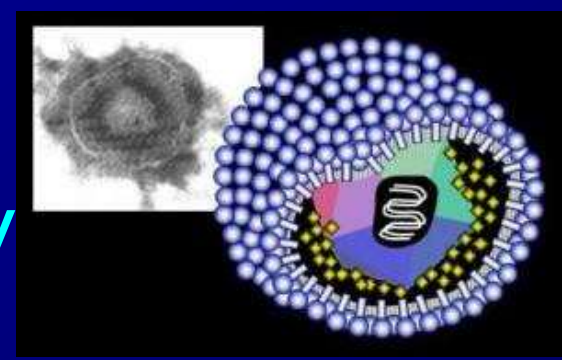
Klinik

- MAdV1, Enf.a duyarlı farelerde tremor, ataksi, paraliz gibi sinirsel belirtiler ve ölüm
- MAdV2 patojenitesi düşük, ancak immunsuprese hayvanlarda hafif klinik belirti
- MAdV1 dalak ve MSS damar endotel hücrelerini parçalanmasına zemin hazırlar
- Persiste enfekte farelerde klinik belirti fazla olmasa da, kardiovasküler, renal, sinir, lenforetiküler, hemopoitik sistem çalışmalarında hatalı sonuçlara neden olur

Teşhis, Korunma

- Serolojik testler, İndirekt immün florasan testi
- Tedavisi yok
- Enfekte koloni imha edilir
- **Persistent enf.** Enfekte hücrelerde bozukluk oluşmaz, hücreler üremeye devam eder, Viruslar hücrelerden tomurcuklanma ile çıkarlar. Hücrelerde dejenerasyon meydana gelmez

Farelerin Sitomegalovirus enf. Murine Cytomegalovirus (MCMV)



- Cytomegalovirus (CMV),
- lab.hayvanları özellikle fare ve nadiren kobaylarda **asemptomatik seyirli**, bazen myokarditis ve MSS semptomlarına yol açar,
- **Virusun kaynağı, Yab.fareler**
- Etken **Herpesviridae**, *Muromegalovirus* cinsi, **Murin cytomegalovirus (MCmV)**
- Çift iplikli DNA ya sahip

Bulaşma

- Virus farelerin submandibular tükrük bezlerine affinite gösterir,
- Bu hücrelerde **persiste (ömür boyu)** kalır,
- Ayrıca testis, prostat, karaciğer, akciğer, pankreas, dalak, böbrek ve serebral korteks nöronlarında latent halde kalır.
- **Bulaşma salya, idrar ve gözyaşıyla**

Klinik

- Doğal enf.lar subklinik, bazen myocarditis ve MSS semptomları görülür
- Enf. belirtilerinde konağın ırkı, yaşı, genel durumu etkili
- Yeni doğan, genç ve immun suprese bireyler, yetişkinlerden daha duyarlı
- BALB/c ve A/J fare cinsleri, C57BL/10 ve CBA/CAH farelere göre daha duyarlı
- Histopatolojik bakıda; myokardit, tükrük bezinde büyüme ve hücrelerde intranükleer inklüzyon cisimcikleri görülür
- Deneysel enf.larda adrenal bez yangılanır.
- Timusu çıkarılmış farelerde (Atimik) fokal pnöymoni

Teşhis, Koruma

- Serolojik, moleküler yöntemler
- Tedavisi yok
- Kolonide seropozitif hayvan varsa imha edilir

Ectromelia Virus Enf.

(Mouse poxvirus, Fare çiçeği)



- Fareler doğal konak, ratlara deneysel bulaşır,
- Avrupa'da yaygın
- Etken Poxviridae, *Orthopoxvirus* cinsi, **Ectromelia virus**, Çift iplikli DNA içerir
- **Bulaşma:** Direkt, deri lezyonları ile temas, kontamine araç gereç
- Virus bütünlüğü bozulan deriden girer, lokal olarak deri ve lenf nodüllerinde çoğalır, viremiyle karaciğer ve dalağa gider, tekrar çoğalır. Sekunder viremi denen bu dönemde lenf yumruları şişer, deride çiçek lezyonları gelişir.

Fare çiçeği (mousepox)



Patoloji

- Hastalık generalize olunca, KC, dalak, lenf yumruları ve bazen bağırsakta lezyonlar oluşur
- KC ve derinin histopatolojisinde inklüzyon cisimcikleri görülür
- Enf.te farelerde virus dalakta 3 ay persiste kalır.
- Dışkıyla virus saçılımı 3 hafta
- İleri olgularda depresyon ve ölüm
- Fare ırkları arasında direnç farkı var C57BL/6 ve 10 tipleri dirençli, BALB/C, CH3, DBA/2 ırkları duyarlı

Klinik, Teşhis, Korunma

- Lezyonlar tipik,
- Serolojik (ELISA), Moleküler yön. (PCR)
- **Sağaltım yok**
- **Enfekte koloniler imha edilir**
- Dezenfeksiyon önemli
- Yetiştirme ünitelerinde ***Vaccinia virus*** (**Poxviridae, zarflı, büyük kompleks virus**) olarak aşı denenebilir

Kilham Rat Virus (KRV) Enf.

- Yavru ratlarda öldürücü, erginlerde subklinik, nadiren ölümcül
- Hamsterlerde enf. oluşabilir.
- KRV, deneysel model olarak; virusların teratolojik etkileri, hepatitis, serebellar hipoplazi, hemarojik ensefalopati gibi hastalık mekanizmalarını aydınlatmak amacıyla kullanılır
- Etken Parvoviridae, *Parvovirus* cinsi, Tek iplikli DNA, Üç serotipi (RV, H1, RPV)
- Virus çevre koşulları ve yüksek ısıya dayanıklı
- KRV, idrar, dışkı, süt ve nasal sekresyonla sacılır.
- 14 haftadan büyük ratlarda persiste enf.lara neden olur.
- Virus tümör hücreleri ve bağırsak embriyonal hücrelerde kolay replike olur.

Klinik

- Enf.yetişkin ratlarda asemptomatik, ancak **sıklıkla sarılık**, bazen spontan ölüm
- Gebe ratlardan doğan yavrularda fötusda gelişme geriliği, ataksi, bazen anomali
- **Atimik farelerde şiddetli ve öldürücü**
- Deneysel hamster enf.larında serebellar hipoplazi, ataksi ve periodontal hastalık
- Histopatolojide MSS de nekrozlar, nekroz sahalarında inkluzyon cisimcikleri

Teşhis, Koruma

- Enfekte rat serumlarında ELISA, IFA ile antikor
- Dokularda antijen aramak için immunohistokimyasal teknikler, PCR
- KRV ratlarda persiste enf.a neden olur
- Rat kökenli doku ve hücre kültürleri bu yönden kontrol edilmeli
- Tedavi yok
- Enfekte koloniler imha edilir
- Barınak ve tüm ekipman sterilize edilir

Fare Parvovirus tip I enf.

(Mouse Parvovirus tip 1, MPV-1, Orphan Parvovirus)

- Farelerde asemptomatik seyirli
- Parvoridae, *Parvovirus*, tek iplikli DNA,
- MPV-1a, 1b, 1c olarak üç izolat
- İdrar, dışkı, sol. yoluyla saçılır ve bulaşır
- Klinik olarak immunsuprese hayvanlarda sorun oluşabilir
- Virus KC, pankreas ve ince bağ. hücrelerinde replike olur
- Aylarca süren persistens şekillenir

Teşhis, korunma

- ELİSA, İFA,
- İmmunohistokimya, PCR
- Tedavi yok
- **Persiste enfekte fareler koloni için ciddi risk**, saptanırsa imha edilmeli
- Barınak, alet, ekipman sterilize edilir
- Araştırmada kullanılan **fare ve ratlar Paravovirüslerden ari olmalı**