

Animal models in medical studies

Tıbbi çalışmalarda hayvan modelleri

Özlem Ergül Erkeç¹
Okan Arıhan²

Abstract

Knowledge obtained from experimental animals constitutes an important place for gathering medical knowledge besides information from patients and human volunteers. Rodents, rabbits, carnivores, primates, fish and other cold-blooded animals and animals in their natural environment can be subject to experiments. Attenuated genetic-physiological variation and short life cycles of those experimental animals which are selected and produced for medical research brings important advantages. Some of those animals can be reproduced and kept economically. In addition ethical reasons force us to prefer animals rather than humans. Although use of experimental animals brings such advantages they also bear some disadvantages. Animal models without primates doesn't resemble human in many aspects. Primate models, high rearing cost restrict their wide use. Antinociceptive and anti-inflammatory tests are important models using experimental animals. Gastro-intestinal system disorders such as diarrhea and ulcer, liver injury, sensitivity to allergens and asthma models are other widely used tests. There are models for diabetes and cardiovascular diseases which are increasing in modern lifestyle and also models

Özet

Tıbbi bilginin oluşmasında hastaların ve insan gönüllülerin yanı sıra deney hayvanlarından elde edilen bilgiler de önemli bir yer tutmaktadır. Kemirgenler, tavşanlar, etçiller, primatlar, balık ve diğer soğukkanlılar ve doğal ortamlarında diğer canlılar deneylere konu olabilmektedir. Tıbbi araştırmalarda bu çalışmalar için seçilmiş ve üretilmiş olan deney hayvanlarının daraltılmış genetik-fizyolojik varyasyon, insana kıyasla kısa hayat döngüleri önemli avantajlar sağlamaktadır. Deney hayvanlarının bazıları oldukça ekonomik şekilde üretilmekte ve barındırılmaktadır. Diğer taraftan etik nedenler hayvanların kullanımlarını insanlara göre tercih etmemize neden olmaktadır. Bu avantajlarının yanı sıra deney hayvanlarının kullanımı bazı dezavantajları da beraberinde getirmektedir. Primat dışında kullanılan diğer hayvan modelleri pek çok açıdan insanlara benzememektedir. Primatların tercih edildiği durumlar ise bu canlıları deney yaşına kadar büyütmeteki yüksek maliyet nedeniyle kullanımını kısıtlamaktadır. Deney hayvanlarının kullanıldığı modeller arasında antinociceptif ve antiinflamatuvar testler önemli bir yer tutmaktadır. Diyare ve ülser gibi gastro intestinal sistem bozuklukları, karaciğer hasarı modelleri, alerjenlere duyarlılık ve astım modelleri diğer

¹ Lecturer, M.Sc., Yuzuncu Yil University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Van, Turkey, orkec@hotmail.com

² Assistant Professor, Ph.D., Yuzuncu Yil University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Van, Turkey, okanarihan@gmail.com

for treatment of such diseases exist. Epilepsy which is a common neurological disorder is also widely modeled in experimental animals. Animal models, conducted with ethical principles will be among the basic data resources for formation of medical knowledge in the future.

Keywords: Animal experiments; experimental animal models; ethics; laboratory animal; experimental animal.

[\(Extended English abstract is at the end of this document\)](#)

yaygın kullanılan testlerdir. Günümüz dünyasında yaygınlığı giderek artan diyabet ve kalp damar hastalıkları ve bu hastalıkların tedavileri ile ilgili modeller bulunmaktadır. Sık görülen bir nörolojik bozukluk olan epilepsi de yaygın biçimde deney hayvanlarında modellenmektedir. Etik ilkeler gözetilerek yapıldığı sürece hayvan modelleri uzun bir süre daha tıbbi bilgilerin oluşmasında temel veri kaynaklarının başında yer almaya devam edecektir.

Anahtar kelimeler: Hayvan deneyleri; deneysel hayvan modelleri; etik; laboratuvar hayvanı; deney hayvanı.

Bilimsel Araştırmalarda Hayvanlar

Her yıl dünya genelinde milyonlarca hayvan bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadır. Bu araştırmaların amaçları türlerin biyolojisini anlamaktan, hastalıkların doğasını çözmeye, kozmetik testlerden yeni ilaçlar geliştirmeye varan geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Ülkemizde bu konuda yetkili kılınmış kurum olan Orman ve Su İşleri Bakanlığının Şubat 2014 tarihli Resmi gazetede yayınlanan “Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliği”nde yer alan tanımla deney hayvanı; deneysel prosedürlerde kullanılan, serbest yaşayan veya çoğalan larva biçimleri, canlı kafadanbacaklılar ve normal fetal gelişimlerinin son üçte birlik döneminden itibaren memeliler dahil, insan olmayan herhangi bir omurgalı canlıyı ifade etmektedir (Resmi Gazete, 2014). Bu araştırmalar kapsamında kullanılan canlılar “deney hayvanları” olarak, bazı kriterler göz önüne alınarak da “laboratuvar hayvanı” olarak adlandırılabilir. “Laboratuvar hayvanı” biyomedikal araştırmalar, testler ve eğitim faaliyetleri için seçilerek üretilmiş, laboratuvar ortamında barındırılabilen ve üzerinde bu ortamda deneyler yapılabilen omurgalı hayvan türlerini tanımlamaktadır (NAS, 2011). Dünya üzerinde teşhis edilmiş 1 milyondan fazla hayvan türü yaşamaktadır (Mora vd., 2011). Her ne kadar hayvan denildiğinde aklımıza çoğunlukla memeliler, kuşlar ve balıklar gibi canlılar geliyorsa da dünya üzerindeki hayvanların önemli bir kısmını böcekler ve diğer omurgasız canlı türleri oluşturmaktadır (Hamilton vd., 2010). Böcekler üzerinde de deneyler yapılabilmeyle birlikte hayvan deneylerinin büyük çoğunluğu daha tanıdık olduğumuz omurgalı türler üzerinde gerçekleştirilmektedir. Sıçan, fare gibi laboratuvar koşullarında aşına olduğumuz canlılar yabancı atalarından yapay seçimle elde edilmiş özel soylardır. Örnek olarak Wistar ve Sprague-Dawley sıçan soylarının atası *Rattus norvegicus* adında yabancı bir sıçan türüdür (Kuramoto, 2012). Biyomedikal çalışmaların büyük çoğunluğunu fare, sıçan gibi kemirgenler (Sınıf:

Rodentia), tavşanlar (Sınıf: *Lagomorpha*), köpek ve kedi gibi karnivorlar (etçiller) ve balıklar gibi soğukkanlı canlılar oluşturmaktadır. Bu gruplar arasında en büyük yüzdeyi de fare ve sıçanlar teşkil etmektedir (EU, 2013).

Deney hayvanları yaşadıkları doğal ortamlarından doğrudan temin edilebildiği gibi hayvanların barındırıldığı deney hayvanları üretim merkezleri ve diğer ortamlar da kaynak teşkil edebilmektedir. Günümüzde teşhir ve eğitim amacının yanı sıra deneysel araştırmalarda da aktif rol alan modern hayvanat bahçeleri söz konusu deneyler için imkanlar sunmaktadırlar (Melfi, 2005). İnsanlardaki Rh faktörüne de adını veren Rhesus maymunları, dejeneratif eklem rahatsızlıkları ve yaşa bağlı kemik kaybı ya da menopoz sonrası kemik kaybının farklı koşullarda nasıl etkilendiğinin incelenmesinde değerli modeller sunmaktadırlar (DeRousseau, 1985). Kullanılmaya bağlı osteoporozda ise doğadaki kış uykusuna yatan hayvanlar kadar hayvanat bahçelerindeki aylar da model olarak tercih edilmektedir (Derousseau, 1985; Sumner vd., 1989).

Tıbbi Deneylerde Deney Hayvanlarının Kullanılmasındaki Avantajlar

Daraltılmış genetik – fizyolojik varyasyon

Laboratuar hayvanlarının uzun süre küçük bir popülasyon içinde çiftleştirilmesi genetik ve dolayısıyla ortaya çıkabilecek fizyolojik ve fenotipik farklılıkları minimuma indirmektedir. Her ne kadar bu şekilde genetik bir dar boğazdan geçirilmiş olmak albinizm, sağırılık ve diğer bazı sorunlara neden olmakta ise de hayvanları bu şekilde bir örnek hale getirmek deneysel çalışmalarda tutarlı sonuçlar elde edebilmek anlamında büyük önem taşımaktadır (Spielman vd., 2004). Farklı insan topluluklarında pek çok değişkene karşı farklı sonuçlar görülebildiği bilinmektedir. Tuza duyarlılık bu örneklerden bir tanesidir (Aviv vd., 2004). Benzer şekilde doğadaki hayvanlarda da benzer farklılıklar bulunmaktadır. Safılaştırma ve dar bir popülasyonu sürdürme sonrasında daha küçük örneklem büyüklükleri ile daha tutarlı ve yakın sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu ise daha az hayvan kullanılarak ekonomik maliyetin azalması ve sebep sonuca duyarlı bilimimizin verimliliğinin önemli ölçüde artması anlamına gelmektedir. Modern bilim tüm değişkenlerin elden geldiğince sabit tutulmaya çalışıldığı durumda bir değişkenin farklılaştırılması ile sonucun nasıl etkilendiğinin incelendiği birebir araştırma yöntemini kullanmaktadır (Reutlinger vd., 2014). Bu nedenle örneklenen canlı popülasyonunun iç varyasyonunun yüksek olması bu durumu bozan bir etmendir. Laboratuar hayvanlarından belirli bir seçim süreci sonucunda soylar oluşturulmaktadır. Bu soyların sahip oldukları yüksek genetik – fizyolojik yakınlık ile bu sorunu çözülmeye çalışılmaktadır.

İnsana kıyasla kısa olan hayat döngüleri

Canlılarda genel olarak vücut büyüklüğü ile ömür uzunluğu ve erişkinliğe ulaşma yaşı arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır (Speakman, 2005). Daha küçük ve kısa ömürlü bireyler daha çabuk erişkinliğe ulaşmakta ve daha çok nesil üretebilmektedirler. Bu canlılar hayatta kalma mücadelelerinde kaliteden çok sayısal üstünlük ile avantaj elde etmektedirler. Daha çabuk olgunluğa erişme, sık yavrulama ve çok sayıda yavru üretme bu türlerin özellikle değişken çevresel koşullarında hayatta kalma başarılarını artırmaktadır (Pianka, 1970; MacArthur & Wilson, 1967). Bazı canlılar ise uzun ömürlüdürler, geç erişkinliğe ulaşırlar, daha az sayıda yavru üretirler ve yavrularına daha fazla özen göstermektedirler (Roff, 1993; Stearns, 1992; Reznick vd., 2002). Filler, akbabalar ve insanlar bu canlılara örnek olarak verilebilir. Laboratuvar hayvanı olarak en sık seçilen türlerin kemirgenler ve tavşanlar olması bu hızlı hayat döngülerinin doğal bir sonucudur. İnsanlarda bir ömür boyunca süren beslenme tercihlerinin sonuçları, kanser gibi hastalıkların incelenmesi büyük zorluklar içermekteyken benzer gözlemleri laboratuvar hayvanlarının kısa ömür süresi ile sağlayabilmek çok daha kolaydır. Genetiği değiştirilmiş organizmalarla beslenen sıçanlarda ömür uzunluğu boyunca izleme ve sonrasında kanser oranlarının nasıl değiştiğine dair çalışma, buna bir örnek teşkil etmektedir (Gilles vd., 2012).

Ekonomik nedenler

Özellikle kemirgenler ve tavşanlar maliyet anlamında üretilmeleri ve bakımları kolay türlerdir. Özel olarak hazırlanmış kuru yemler (pelet), kafes ve barınma ortamları günümüzde artık kolaylıkla elde edilebilmekte ve gerekli şartlar sağlandığında (havalandırma, ısı ve nemin sabit tutulması, aydınlık/karanlık döngüleri, hijyenik koşulların ve hayvan refahının sağlanması) kolaylıkla ekonomik olarak üretilmektedirler (Abigail & Corrow, 2005).



Resim 1- Deneysel hayvanlarının barındırılma koşulları. Standart rasyonlarda hazırlanmış kuru yem (pelet), şeffaf pleksiğlas kafesler, idrar ve dışkıdaki sıvıyı absorbe ederek daha hijyenik bir ortam sağlayan talaş altlık günümüz laboratuvarlarında standart olarak kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak hayvanların belirli sayıyı aşmayan gruplar halinde barındırılmaları ve ideal koşullarda tutulan nem, sıcaklık, ışık/karanlık parametreleri hayvan refahı ve sonunda elde edilen verinin kalitesi açısından da önemlidir (Fot: Okan Arıhan).

Etik nedenler

Canlıların deneylerde kullanılması aynı deneylerin insanlar üzerinde uygulanamayacağı durumlarda etik bir tercihtir ve deney hayvanı kullanmamızın altında yatan temel nedeni teşkil etmektedir. Özellikle İkinci Dünya Savaşı sırasında Dachau ve Auschwitz gibi toplama kamplarında mahkumların hekim, hemşire ve biyomedikal alanlarda eğitim almış diğer personel tarafından zorunlu olarak enfeksiyon, cerrahi, hipotermi deneylerine maruz bırakılmaları modern toplumların şahit olduğu en büyük etik suçlar arasında yer almaktadır (Peter, 1994; David, 2004). Bu savaşı takip eden yıllarda Nürnberg Kodu ve Helsinki Sözleşmesi gibi antlaşmalar tüm bu olumsuzlukların bir kez daha yaşanmaması için ortaya konulmuştur. Söz konusu anlaşmalar öncelikle insan deneylerinin etik koşullar altında gerçekleştirilmesini ve insana modellenmek üzere gereken verilerin öncelikle hayvanlar üzerinde denenmesini öngörmektedir. Bu sözleşmeler ve sonraki yıllardaki kanuni düzenlemelerle deneyler sırasında hayvanların etiğe en uygun biçimde muamele edilebilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçları düşünerek geliştirilen **3R** kuralı hayvan deneylerinin planlanmasından sonlanmasına kadar tüm işlemlerin etik kurallar gözetilerek yapılmasını hedeflemektedir. *Replacement* (daha gelişmiş canlıların yerine basitlerini ya da doku-hücre kültürü gibi metotları tercih etme), *Reduction* (istatistiksel olarak yeterli ama gereksiz miktarda hayvan kullanımının önüne geçmeye çalışmak amacıyla sayıyı azaltma) ve *Refinement* (hayvanların koşullarının ya da uygulamaların iyileştirilmesi kelimelerinin baş harflerinden oluşan bu üçleme günümüzdeki temel etik yaklaşımıdır (Russell & Burch 1959). Bilimsel bilgi edinme ihtiyacı ve etiği ihmal etmeme arasındaki dengeyi kurma çabası günümüzde de devam etmektedir (Greek vd., 2012).



Resim 2- İkinci Dünya Savaşı sırasında Almanya’da mahkûmlar üzerine, mahkûmların onayları alınmadan ve bazıları ölümlerle sonlanan deneylerin yapıldığı Dachau toplama kampı. *Arbeit macht frei* (çalışmak özgürleştirir) sloganı ile “toplama-çalışma-yeniden disipline etme” kampı olarak savaş öncesinde kurulan ve savaş süresince de milyonlarca insana mezar olan kamplar, mahkûmlar üzerinde tıbbi deneylerin yapıldığı yerlere de dönüşmüştür (Fot: Okan Arıhan).

Tıbbi Deneylerde Deney Hayvanlarının Kullanılmasındaki Kısıtlamalar

İnsana benzerliklerinin az olması

Kemirgenler, avantajlar kısmında sıralandığı üzere, üretimleri kolay ve düşük maliyetli canlılardır. Bu yönleriyle de iyi deney hayvanlarıdır. Diğer taraftan pek çok özellikleri ile insana benzememektedirler. Örnek olarak sıçanların safra keselerinin olmaması (McMaster, 1922), kemirgenlerin C vitaminini kendileri üretebilmeleri (Giroud vd., 1937), genel olarak kemirgenlerin kalplerinin insanlarda örneklenemeyecek kadar yüksek hızlarda atıyor olması (Azar, 2011), bazı vitaminleri kendi dışkılarını yiyerek elde etmeleri (koprofaji) (Barnes & Fiala, 1958) ve daha pek çok farklılık nedeniyle insan fizyolojisinin modellenmesinde bir primata göre çok daha kısıtlı imkanlar sunmaktadırlar. Pek çok hastalığın ve bozukluğun modellenmesinde tercih edilen karnivorların (Janeczek & Chroszcz, 2011) da kemirgenler gibi insana benzerlik konusunda kısıtlamalarının olduğu alanlar bulunmaktadır.

Yüksek maliyet

Primat türleri ve karnivorlar (köpek ve kedigiller) pek çok deney modelinde kullanılan canlılardır. Ancak üretilmeleri ve deney yaşına gelinceye kadarki bakımları ile yüksek bir maliyete neden olmaktadır. Deney düzeneklerinde kullanılabilir büyüklüğe gelmiş kemirgenlerin maliyetleri Türk Lirası cinsinde onlu rakamlarla ifade edilebilirken bu miktar primat türlerinde binli rakamlara kadar çıkabilmektedir (http://www.lifesci.boun.edu.tr/files/126_vivarium-fiyat-listesi.pdf, Erişim Tarihi: 08.04.2014).

Etik sorunlar

Yukarıda sayılan ve deneylerde kullanılacak hayvanların refahını en üst düzeyde tutmaya çalışan etik düzenlemelere karşın hayvanların deneylerde kullanılması bazı insanlar ve PETA gibi bazı hayvan koruma örgütleri tarafından etik dışı olarak adlandırılmaktadır. Yine primat ve karnivorların insanlarla sosyal iletişime geçmekteki yatkınlıkları insanların bu türlerin kullanılmasına karşı olan eğilimlerinin bir başka nedeni olmaktadır. Hayvan deneylerine ihtiyaç olmadığı görüşünü paylaşanlar bilgisayar modelleri kullanarak *in silico* bilgisayar modellerinin (Ekins vd., 2007), hücre ve doku kültürleri gibi ortamların (Contag vd., 2014) tercih edilmesini ve canlıların hiçbir şekilde kullanılmaması gerektiğini iddia etmektedirler. Bilgisayarlar ve doku kültürü çalışmalarındaki mevcut ilerlemelere karşın canlılar, içerdikleri karmaşıklık nedeniyle hala tam olarak bilgisayarlarda veya *in vitro* ortamda modellenmekten uzaktırlar. Bu nedenle bazı çalışmaların hala laboratuvar hayvanları üzerinde gerçekleştirilmesi gerekliliği açıktır.

Deney hayvanlarının kullanıldığı modellere örnekler

Deney hayvanlarının kullanıldığı pek çok sayıda model olmakla birlikte bu yazıda bu modellerin çok az bir kısmına değinebileceğiz.

Fareler, ağrı kesicilerin denendiği ve ağrı ile ilgili mekanizmaların aydınlatılmaya çalışıldığı antinosiseptif testlerde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Bu deneylerde farenin termal, kimyasal ya da mekanik (tactile) bir ağrı verici (nosiseptif) uyarana karşı tepkisi ölçülmektedir. Termal test olarak 50-55°C sıcaklığa sahip bir levhanın (hotplate) üzerine farenin konulmasından itibaren arka ayağını levhadan çekmesi, yalması ya da sıçramasına kadar geçen sürenin ölçülmesi esastır. Bu sürenin uzaması antinosiseptif etki olarak değerlendirilmektedir. Bu test daha çok santral ağrı kesicilerin test edilmesinde tercih edilmektedir (Eddy & Leimback, 1953). Kimyasal ağrı modeli oluşturmak için periton içine enjekte edilen asetik asit ya da *p*-benzokinin gibi maddelerin neden olduğu kıvranma (writhing) davranışı sayısal olarak ölçülmekte ve kıvranma sayısının azalması antinosiseptif etki olarak kabul edilmektedir. Bu test daha çok periferik analjeziklerin (NSAID) değerlendirilmesinde tercih edilmektedir (Koster vd., 1959).



Resim 3- Tail flick antinosiseptif aktivite testi. Kuyruğa kızılötesi bir ışık kaynağından termal ağrılı uyarın verilmektedir. Farenin kuyruğunu çekme süresinin verilen madde ile uzaması antinosiseptif aktivite olarak kabul edilmektedir (Fot: Okan Arıhan).



Resim 4- Hotplate antinosiseptif aktivite testi. Sistem sıcak bir levha, bu levhaya bağlı termostatlı bir ısıtıcı ve hayvanın kaçmasını - sıçramasını önleyecek kısıtlayıcı bir düzenektir (Fot: Okan Arıhan).

Fare ve sıçanların kullanıldığı bir diğer aktivite çalışması antiinflamatuvar testlerdir. Bir deniz yosunundan elde edilen Karagenan polisakkaridi su alıp şişebilme özelliğine sahiptir (<http://www.fao.org/docrep/field/003/AB730E/AB730E03.htm>, Erişim Tarihi: 08.04.2013). Karagenan günümüzde gıda sektöründe puding gibi besinlerin içine konulmakta ve sahip olduğu kıvam verici özellikten faydalanılmaktadır. Sıçanların pençe içine enjekte edildiğinde Karagenan aseptik inflamatuvar bir yanıtı sebep olmakta ve oluşturduğu hacimsel büyümenin denemeye tabi tutulan kimyasallarla azaltılması antiinflamatuvar aktivite olarak kabul edilmektedir (Choudhary & Nagori, 2013).

Gastro-intestinal sistemlerle ilgili hastalıklardan diarenin modellenmesinde farelerde hint yağı kullanılmaktadır. Bu uygulamada hint yağının uygulanması farelerde diareye neden olmaktadır. Farklı kimyasalların diareyi önlemesi değerlendirilmektedir (Joshi vd., 1987). Bir diğer gastro-intestinal sistem hastalığı olan ülserle karşı maddelerin anti-ülser aktivitesinin test edilmesinde etanol gibi iritanlar ya da aspirin (asetil salisilik asit) gibi NSAID ilaçlar kullanılmaktadır. Bu şekilde ülserasyon başlatılmaktadır. Verilen maddenin ülserasyonu tedavi edip etmediği incelenmektedir (Best vd., 1984). Bunlara ek olarak soğuk ya da hareketsizlik stresi ile oluşturulan ülser modelleri de bulunmaktadır (Khrisnamurthy vd., 2011).

Sıçanlarda karaciğer hasarı, parasetamol (asetaminofen) veya karbontetraklorürle oluşturulabilir. Farklı mekanizmalarla oluşturulmakla birlikte her iki metotta da hepatotoksisite ortaya çıkmaktadır. Modelde bu toksisitenin oluşturduğu hasarı önlemek ve tedavi etmek amaçlanmakta ve kullanılan maddenin etkinliği gerek histolojik gerekse alanin aminotransferaz gibi enzimlerin düzeylerine bakılarak biyokimyasal yöntemlerle ölçülmeye çalışılmaktadır (Montilla vd., 1990).

Kemirgenlere yakın bir grup olan kobaylar (Guinea Pig) özellikle histamine duyarlılıkları nedeniyle alerjenlerin, astımla ilgili ilaçların ve dermatolojik etkilerin test edilmesinde tercih edilmektedirler (Boskabady, 2011).

Diabet günümüzde yaygınlığı artan önemli bir hastalıktır. Diabetin oluşturulmasında ve muhtemel etkili ilaçların denenmesinde en yaygın kullanılanlar STZ (streptozotosin) ve alloxan ile oluşturulan diyabet modelleridir (Sharma vd., 2013; Badavi vd., 2013).

Kalp damar hastalıkları halen en önemli ölüm nedenlerinin başında geldiği için iskemi, ateroskleroz, tansiyon gibi bu konudaki önemli başlıklar araştırılmaktadır (Leong vd., 2013; Marsano vd., 2013). Dolaşım ile ilgili önemli bir hastalık da hipertansiyondur. Pek çok sisteme zarar veren bu ciddi hastalığı başlatılmak amacıyla sıçanlara tuz yüklemesi yapılmaktadır (Bopda vd., 2014). SHR (Spontaneous Hypertensive Rats) olarak adlandırılan sıçanlar ise dışarıdan herhangi bir uygulama yapmadan kendiliğinden hipertansiyon geliştiren hayvanlardır (Quinones vd., 2013). Kalp hastalıklarında önemli bir parametre, kan akışkanlığıdır (hemoreoloji). Kanın akışkanlığının azalması

(viskozitesinin artması) veya ilgili parametreler olan eritrosit deformabilitesi, eritrosit agregasyonu, plazma viskozitesi ve hematokritte gözlenecek olumsuz değişimler kalp–damar hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir (Dikmenoğlu, 2006). Kan akışkanlığı ile ilgili araştırmalarda, insan kanının özelliklerini modelleyebilmek amacıyla memeliler kullanılmaktadır. Memeli olmayan omurgalıların (kuşlar, sürüngenler, iki yaşamlılar ve balıklar) kırmızı kan hücreleri çekirdek içermektedir. Çekirdek ve herhangi bir organele sahip olmayan memeli kanının çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlardaki davranışlarını incelemek için yine memeli (Class Mamalia ve bu sınıfın plasentalılar, keseliler ve monotrematlar gibi alt sınıfları) modellerine ihtiyaç duyulmaktadır (Başkurt vd., 2010). Bu araştırmalarda farelere kıyasla daha fazla kan hacmine sahip olmaları nedeniyle sıçanlar ve kobaylar tercih edilmektedir.

En sık görülen nörolojik bozukluklar arasında bulunan epilepsi ile ilgili kullanılan yaygın bir model antiepileptik aktivitedir. Bu aktivitede özellikle fare ve sıçanlar tercih edilmektedir. Epilepsi antiepileptik ilaçlar ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Epilepsi hastalarının bir kısmı ilaç tedavisine rağmen nöbet geçirmeye devam etmektedirler (Pollard & French, 2006). Antiepileptik araştırma yöntemlerinde jeneralize tonik-klonik epilepsi tiplerini modellemek üzere Maksimal Elektroşok Modeli (MES) kullanılmaktadır. Absans ve jeneralize tonik-klonik epilepsi tipini modellemek üzere de pentilenetetrazol (PTZ) farklı dozlar ve prosedürlerde kullanılmaktadır (Swinyard vd., 1989; Löscher & Schmidt, 1988). MES modelinde korneal ya da kulak elektrodları aracılığı ile verilen elektrik akımının eşik değerinin kullanılan madde ile yükseltilmesi ve nöbet geçiren fare sayısının azalması antiepileptik aktivite olarak değerlendirilmektedir. PTZ modelinde ise nöbete giren hayvan sayısının azalması, nöbete girmek için geçen sürenin uzaması ve nöbet skorun kontrol grubuna göre düşük olması antiepileptik aktivite olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle yeni moleküllerin bulunması bu hastalığın tedavisi için önem arz etmektedir. Bu hayvan modellerinde ölçülen parametreler, bu modellerin, farklı evrelerde konvülsiyonları ve farklı nöbet sürelerini ortaya çıkardığını göstermektedir (Dhir, 2012). Bu evrelerin eşik değerlerini değiştiren moleküllerin antiepileptik olduğu düşünülmekte ve 1993'ten bu yana tanıtılan ikinci jenerasyon tüm antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadırlar ve epilepsi hastalarında nöbetin kontrolüne katkı sağlamaktadırlar (White, 2003).

Tavşanlar fare ve sıçana kıyasla büyük vücut ölçüleri ile prostetik cihazların denenmesinden cerrahi denemelere kadar pek çok testte tercih edilmektedir (Azzam vd., 2011). Bunlara ek olarak büyüme sürecinde kemikte oluşan bir stres belirteci olan Harris çizgileri Yeni Zelanda tavşanlarının ömür uzunluğu boyunca incelenebilmektedir. Kemik gelişimlerinin ve stres durumunda kemik yanıtının insana benzerliği Harris Çizgilerinin oluşumunun, beslenme ve büyüme hızı ile ilişkilendirilmesine imkanı vermektedir (Chaffin vd., 1995).



Resim 5- Hibernasyon (kış uykusu) sırasında beyinlerinde tau fosforilasyonun gözlenmesi nedeniyle Alzheimer hastalığında (Leon-Espinoza vd., 2013) model olarak kullanılan tarla sincabı (gelengi) *Spermophilus xanthopyrmnus* Bennet 1835 (Fot: Okan Arıhan).

Sonuç

Latince “anlamak-bilmek” (*Scientia*) kelimesinden türetilen modern bilimimiz biyomedikal alanlardaki veri kaynakları arasında insan gönüllülerinin yanı sıra deney hayvanlarından gelen verileri de dikkate almaktadır. Etik kurallara bağlı kalınarak yapıldığı sürece mevcut modeller, deney hayvanlarından knockout işlemi (Kong vd., 2013) ile üretilecek yeni soylar ve doğadan laboratuvar koşullarına adapte edilecek türler ile geliştirilecek yeni modeller, yerine konulması henüz mümkün olmayan bilgiler sağladığı için, uzun bir süre daha biyomedikal bilimlerdeki temel veri kaynaklarının başında yer almaya devam edecektir.

Kaynaklar

- Anonim, (2013). <http://www.fao.org/docrep/field/003/AB730E/AB730E03.htm>. Erişim Tarihi: 08.04.2013.
- Aviv, A., Hollenberg, N.K., & Weder, A. (2004). Urinary potassium excretion and sodium sensitivity in blacks. *Hypertension*, 43(4): 707-713.
- Azar, T., Sharp, J., & Lawson, D. (2011). Heart rates of male and female Sprague–Dawley and spontaneously hypertensive rats housed singly or in groups. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS*, 50(2): 175.
- Badavi, M., Abedi, H.A., Sarkaki, A. R., & Dianat, M. (2013). Co-administration of grape seed extract and exercise training improves endothelial dysfunction of coronary vascular bed of stz-induced diabetic rats. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 15(10): 1-6.
- Barnes, R.H., & Fiala, G. (1958). Effects of the Prevention of Coprophagy in the Rat I. Growth Studies. *The Journal of nutrition*, 64(4): 533-540.
- Baskurt, O.K., Marshall-Gradisnik, S., Pyne, M., et al. (2010). Assessment of the hemorheological profile of koala and echidna. *Zoology*, 113(2): 110-117.
- Best, R., Lewis, D. A., & Nasser, N. (1984). The anti-ulcerogenic activity of the unripe plantain banana (*Musa species*). *British journal of pharmacology*, 82(1): 107-116.
- Bogod, D. (2004). The Nazi hypothermia experiments: forbidden data? *Anaesthesia*, 59(12): 1155-1156.
- Bopda, O.S.M., Longo, F., Bella, T.N., et al. (2014). Antihypertensive activities of the aqueous extract of *Kalanchoe pinnata* (Crassulaceae) in high salt-loaded rats. *Journal of ethnopharmacology*, 153(2): 400-407.

- Boskabady, M.H., Rahbardar, M.G., & Jafari, Z. (2011). The effect of safranal on histamine (H1) receptors of guinea pig tracheal chains. *Fitoterapia*, 82(2): 162-167.
- Chaffin, D.G., Clark, R.M., McCracken, D., Phillips, A. (1995). Effect of hypoinsulinemia on growth in the fetal rabbit. *Biol Neonat*, 67: 186-193.
- Choudhary, P.K., & Nagori, B.P. (2013). Oral Prosopis juliflora treatment ameliorates inflammatory responses against carrageenan induced paw edema in rats. *Journal of Scientific and Innovative Research*, 2(5): 888-892.
- Contag, C.H., Lie, W., Bammer, M.C., et al. (2014). Monitoring dynamic interactions between breast cancer cells and human bone tissue in a co-culture model. *Mol Imaging Biol*, 16: 158-166.
- Derosseu, C.J. (1985). Aging in the musculoskeletal system of rhesus monkeys: II. degenerative joint disease. *Am J of Phys Antropol*, 67:177-184.
- Dhir, A. (2012). Pentylenetetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *Current Protocols in Neuroscience*, 9-37.
- Dikmenoğlu, N. (2006). Kardiyovasküler hastalıklarda sigara ve kolesterol kadar önemli bir risk faktörü: kan akışkanlığı. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 37(2): 93-97.
- Eddy, N.B., Leimback, D. (1953). "Synthetic analgesics: 11. dithyienylbutenylamines and dithyienylbutylamines". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 3: 544-547.
- Ekins, S., Mestres, J., & Testa, B. (2007). In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. *British journal of pharmacology*, 152(1): 9-20.
- Giroud, A., Leblond, C.P., Ratsimamanga R. (1937). Vitamin c requirement of the guinea pig. *Yale J Biol Med*, 9(6): 573-584.
- Greek, R., Pippus, A., & Hansen, L.A. (2012). The Nuremberg Code subverts human health and safety by requiring animal modeling. *BMC medical ethics*, 13(1): 1-17.
- Hamilton, A.J., Basset, Y., Benke, K.K., et al. (2010). Quantifying uncertainty in estimation of tropical arthropod species richness. *The American Naturalist*, 176(1): 90-95.
- Training manual on Gracilaria culture and seaweed processing in China, 1990.
- Boğaziçi Üniversitesi Yaşam Bilimleri ve Teknolojileri Uygulama ve Araştırma Merkezi Deneysel Hayvan Üretim ve Bakım Birimi Hizmet Fiyatları, http://www.lifesci.boun.edu.tr/files/126_vivarium-fiyat-listesi.pdf, Erişim Tarihi: 08.04.2013.
- Janecek, M., & Chroszcz, A. (2011). The occipital area in medieval dogs and the role of occipital dysplasia in dog breeding. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 35(6): 453-458.
- Joshi, D.J., Dikshit, R.K., Mansuri, S.M. (1987). *Phytotherapy Research* 1(3): 140-141
- Kong, L.L., Wu, H., Cui, W.P., et al. (2013). Advances in murine models of diabetic nephropathy. *Journal of diabetes research*, 2: 1-11.
- Koster, R., Anderson, M., De Beer, E.J. (1959). "Acetic acid for analgesic screening". *Federation Proceedings* 18(1): 412.
- Krishnamurthy, S., Garabadu, D., Reddy, N.R., et al. (2011). Risperidone in ultra low dose protects against stress in the rodent cold restraint model by modulating stress pathways. *Neurochemical research*, 36(10): 1750-1758.
- Kuramoto, T., Nakanishi, S., Ochiai, M., Nakagama, H., Voigt, B., & Serikawa, T. (2012). Origins of albino and hooded rats: implications from molecular genetic analysis across modern laboratory rat strains. *PLoS one*, 7(8): e43059.
- León-Espinosa, G., García, E., García-Escudero, V., Hernández, F., DeFelipe, J., & Avila, J. (2013). Changes in tau phosphorylation in hibernating rodents. *Journal of neuroscience research*, 91(7): 954-962.
- Löscher, W., Schmidt, D. (1988). Which animal models should be used in the search for new antiepileptic drugs? A proposal based on experimental and clinical considerations. *Epilepsy Res*, 2: 145-181

- MacArthur, R., Wilson, E.O. (1967). The theory of island biogeography (2001 reprint ed.). *Princeton University Press*.
- Marsano, A., Maidhof, R., Luo, J., et al. (2013). The effect of controlled expression of VEGF by transduced myoblasts in a cardiac patch on vascularization in a mouse model of myocardial infarction. *Biomaterials*, 34(2): 393-401.
- McMaster, P.D. (1922). Do species lacking a gall bladder possess its functional equivalent?. *The Journal of experimental medicine*, 35(2): 127-140.
- Melfi, V. (2005). The appliance of science to zoo-housed primates. *Applied animal behaviour science*, 90(2): 97-106.
- Montilla, M.P., Cabo, J., Navarro, M.C., Risco, S., Jimenez, J., & Aneiros, J. (1990). The protective and curative action of *Withania frutescens* leaf extract against CCl₄-induced hepatotoxicity. *Phytotherapy Research*, 4(6): 212-215.
- Mora C., Tittensor, D.P., Adl, S., et al. (2011). How many species are there on earth and in the ocean? *PLoS Biol*, 9(8): 1-8.
- Mostow, P. (1993). " Like Building on top of Auschwitz": On the symbolic meaning of using data from the Nazi experiments, and on non-use as a form of memorial. *The Journal of law and religion*, 10(2): 403-431.
- NAS (2011). Guide for the care and use of laboratory animals. *The National Academies Press*, 500 Fifth Street, NW Washington, DC 20001 Copyright 2011 by the National Academy of Sciences.
- Pianka, E.R. (1970). "On r and k selection". *American Naturalist* 104: 592–597.
- Pollard, J. R., French, J. (2006). Antiepileptic drugs in development. *Lancet Neurol*, 5: 1064-1067
- Quiñones, M., Guerrero, L., Suarez, M., et al. (2013). Low-molecular procyanidin rich grape seed extract exerts antihypertensive effect in males spontaneously hypertensive rats. *Food Research International*, 51(2): 587-595.
- Resmî Gazete. (2014). Sayı: 28914 Yönetmelik. (15 Şubat 2014 Cumartesi).
- Reutlinger, A., Schurz, G., Hüttemann, A. (2014). "Ceteris Paribus Laws", The Stanford encyclopedia of philosophy (*Spring 2014 Edition*), Edward N. Zalta (ed.), from <http://plato.stanford.edu/archives/spr2014/entries/ceteris-paribus/>
- Reznick, D., Bryant, M. J., & Bashey, F. (2002). r-and K-selection revisited: the role of population regulation in life-history evolution. *Ecology*, 83(6): 1509-1520.
- Roff, D.A. (1993). Evolution Of Life Histories: Theory and Analysis. *Springer*.
- Russell, W., Burch, R. (1959). The principles of humane experimental technique. London UK: *Methuen*.
- Saleh-Mghir, A., Muller-Serieys, C., Dinh, A., et al. (2011). Adjunctive rifampin is crucial to optimizing daptomycin efficacy against rabbit prosthetic joint infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(10): 4589-4593.
- Séralini, G.E., Clair, E., Mesnage, R., et al. (2012). Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food and Chemical Toxicology*, 50: 4221-4231.
- Seventh report on the statistics on the number of animals used for experimental and other scientific purposes in the member states of the European Union. Brussels, 5.12.2013 SWD (2013) 497 final.
- Sharma, B., Siddiqui, S., Kumar, S.S., et al. (2013). Liver protective effects of aqueous extract of *Syzygium cumini* in Swiss albino mice on alloxan induced diabetes mellitus. *Journal of pharmacy research*, 6: 853-858.
- Smith, A.L., & Corrow, D.J. (2005). Modifications to husbandry and housing conditions of laboratory rodents for improved well-being. *ILAR journal*, 46(2): 140-147.
- Speakman, J.R. (2005). Body size, energy metabolism and lifespan. *Journal of Experimental Biology*, 208(9): 1717-1730.

- Spielman, D., Brook, B.W., Briscoe, D.A., & Frankham, R. (2004). Does inbreeding and loss of genetic diversity decrease disease resistance?. *Conservation Genetics*, 5(4): 439-448.
- Stearns, S.C. (1992). *The Evolution of Life Histories*. Oxford University Press.
- Sumner, D.R., Morbeck, M.E., Lobick J.J. (1989). Apparent age-related bone loss among adult female gombe chimpanzees. *Am J Phys Anthropol*, 79: 25-234.
- Swinyard, E.A., Woodhead, J.H., White, H.S., et al. (1989). Experimental selection, quantification, and evaluation of anticonvulsivants. In: *antiepileptic drugs: Levy R, Wattson R, Meldrum B, Penry JK, Dreifuss FE (ed). Raven Press: New York, (1989) 85-101.*
- Leong, W.K., Lewis, M.D., Koblar, S.A. (2013). Concise review: Preclinical studies on human cell-based therapy in rodent ischemic stroke models: where are we now after a decade? *Stem Cells*, 31(6): 1040-3.
- White, H.S. (2003). Preclinical development of antiepileptic drugs: past, present, and future directions. *Epilepsia*, 44(7): 2-8.

Extended English Abstract

Knowledge obtained from experimental animals constitutes an important place for gathering medical knowledge besides information from patients and human volunteers. Rodents, rabbits, carnivores, primates, fish and other cold-blooded animals and animals in their natural environment can be subject to experiments. Experimental animals are defined as vertebrate animals chosen for biomedical research, tests and educational activities, which can be kept under laboratory conditions and suitable for experimentation under these conditions. Some of the widely known laboratory animals such as rats were obtained from their wild ancestors. As an example, Wistar and Sprague-Dawley rat strains were artificially produced from its natural ancestor *Rattus norvegicus* (Kuramoto 2012). Using experimental animals brings various advantages for medical research. Attenuated genetic-physiological variation and short life cycles of those experimental animals which are selected and produced for medical research brings important advantages. Experiments dealing with nutrition, degenerative diseases or cancer needs lifetime surveillance. Performing such surveillance studies on human is not practical. Short life cycle of rodents is an opportunity to test such issues. Study focusing on carcinogenic impact of feeding rats with genetically modified food for a lifetime an example for that. Experimental animals can be reproduced and kept economically under laboratory conditions. Standardization of food (pellets), caging, climatic arrangement offer us to reproduce animals in an economical manner as well as reproducing animals in standard conditions. As an example, it is easy to produce rodents with low cost in such conditions. On the other hand ethical reasons force us to prefer animals rather than humans. Previous experimentation during World War 2 on the prisoners is among the biggest crimes against humanity. In order not to experience same situations ethical approaches were constituted during following years. Nuremberg code and Helsinki declaration were designed in order not to live such adverse behavior on human subjects in the future. Such declarations first focused on ethical experimentation on humans and gathering of data from animal experimentations. Then further arrangements widen the scope for more ethical approaches for testing on animals. 3R rule is an example for those approaches. It was published by Russell and Burch in 1959. This rule aims to achieve conduction of animal experiments in an ethical manner from its planning until termination. It is formed by three Rs. *Replacement* (replacing animals with lower hierarchical rank in taxonomy or substitution with tissue-cell culture), *Reduction* (decreasing number of animals used in order to avoid excessive animal use) and *Refinement* (refining conditions of animals or the refining the procedures for better wealth of the animal). This rule forms the basis of modern ethical approach in animal experiments. The struggle between ethics and the need for obtaining scientific information still continues.

Although use of experimental animals brings such advantages they also bear some disadvantages. Animal models without primates doesn't resemble human in many aspects. For example, rodents which are widely used in experiments have some distinct features. They don't have gallbladder. Another example is production of vitamin C in rodents. Since humans, some primates and animals such as guinea pigs can't produce vitamin C this cause a dissimilarity of diet and metabolism between humans and rodents. In addition heart rate of rodents are very high compared to humans and this situation cause a dissimilarity between humans and rodents. Rodents eat their excrements (coprophagia) and this provides them some nutrients. Such dissimilarities with others avoid ideal modeling of rodents to humans when compared with a non-human primate model. Although carnivorous animals such as cats and dogs provide good models for different diseases they also possess some dissimilarities with humans. In models using primates, high cost of the rearing process of those animals restrict their use.

Antinociceptive and anti-inflammatory tests constitute an important place in models using experimental animals. Tests such as hotplate and writhing are used for antinociceptive testing. Carrageenan paw edema is among the standard models for anti-inflammatory activity. For the gastro-intestinal system disorders examples exist for diarrhea and ulcer. Diarrhea can be induced by oral ingestion of castor. For triggering ulceration ethanol, NSAIDs or cold/immobility stress are administered. Carbontetra chloride is given intraperitoneally to induce liver injury. Some animals such as guinea pigs and their selected tissues are used as models for sensitivity to allergens and asthma. Diabetes and cardiovascular diseases are increasing in modern lifestyle. Animal models simulating those diseases and aiming to treat them are commonly used. For diabetes streptozotocin (STZ) and alloxan are used. Epilepsy which is a common neurological disorder is also widely modeled in experimental animals. For establishing absence or generalized models pentylenetetrazol (PTZ) and maximal electroshock (MES) tests are used. Animal models, conducted with ethical principles will be among the basic data resources for formation of medical knowledge also in the future.

Our modern science, derived from its ethymological origin *Scientia* which means "to understand-to know" uses information obtained from human patients, volunteers and also experimental animals. In case performed under ethical conditions, current models, further models obtained by processes such as knockout procedure and new models from nature will be leading data sources in biomedical sciences.