**LABORATUVAR HAYVANLARI Weyl’in sözünü ekleyelim kayalar ve bataklık bilim temeli**

**Dr.Öğrt. Üyesi Buğra GENÇ**

**Hafta 1**

**Laboratuvar Hayvanları Biliminin Tarihçesi**

Bilim, insan hayatındaki diğer aktivitelerde olduğu gibi küreselleşmektedir. Bilimdeki küreselleşmeyle birlikte araştırma sayısında artış görülmekte, uluslararası ve disiplinler arası çalışmaların bölgesel ve kültürel farklılıklardan olumsuz yönde etkilenme riski azalmaktadır. Tasarlanan biyomedikal araştırmalardan beklenen sonuçların daha güvenilir olması için günümüzde canlı modellerin kullanıldığı in vivo yöntemlerin tercihi giderek artmaktadır. Bu yöntemler arasında ise çalışmaların laboratuvar hayvanı modelleri oluşturularak yürütülmesi en güvenilir seçeneklerden birisidir. En doğru ve gerçekçi sonuca ulaşabilmek için öncelikle en uygun modelin oluşturulması ve model özelliklerinin sürekliliği büyük önem taşımaktadır (Genç ve Aksoy, 2014).

Tarihi kayıtlara göre Antik Küçük Asya ve Yunan kültüründe çok önemli bir yeri olan Apollon Smintheus’da albino farelerin kutsal sayıldığı ve kehanetler için burada yetiştirildiği ve serbestçe yaşamalarına izin verildiği bilinmektedir (Keeler, 1931; Lang, 1893). Yine tarihi kayıtlara göre hayvanların kullanıldığı ilk denemelere M.Ö. 400’lü yıllarda rastlanmaktadır. İlk deneklerin domuz, köpek ve maymun olduğu bilinmekte olup yapılan denemelerin amacının hayvan anatomisini incelemek-anlamaktan ibaret olduğu anlaşılmaktadır (Hau ve Hoosier, 2003). Aristoteles tarafından milattan önce (M.Ö) 350 yılında yazılan ve ilk olarak 1551 yılında Conrad Gesner tarafından yayımlanan“Historia animalium - The history of animals” ve Hippocrates tarafından M.Ö 4. yüzyılda yazılan “Corpus Hippocraticum – The Hippocratic corpus” eserlerindeki insan sağlığı ve biyolojisi araştırmaları için kullanılan hayvan diseksiyonlarına dair bulgular günümüze kadar gelmektedir (Baumas, 2004). Yaygın bir kanıya göre modern hayvan deneyleri ise 17. yüzyılda İngiltere ve Fransa’da başlamıştır. Bu başlangıç hayvan ve insan fizyolojisini anlayabilmemiz açısından önemli bir çıkış noktası olmuştur. Bu kanıya en güzel örneklerden biri William Harvey (1628)’in kalbin kan dolaşımındaki rolünü incelediği çalışmasıdır. Canlı hayvanlar üzerinde gerçekleştirdiği açık toraks gözlemlerinde kanın vücut içinde dolaşımının kalp kaslarının kasılması sonucunda gerçekleştiğini fark etmiştir. William Harvey 1628 yılında yayımlanmış olan On the Motion of the Heart and Blood in Animals adlı makalesinde kalp ve fonksiyonu için “*Canlı bir hayvanın göğüs bölgesi açıldığında, kendisini saran kapsülü uzaklaştırdığımız zaman, hareket eden ve hareketsiz kalan kalbi görürüz. Hareket belli bir sürede olurken hareketsizlik de yine belli bir süre içinde olur... Böylelikle kalp için şu yargıya varabiliriz; hareketli olduğu süre içinde tamamı kasılan, duvarları kalınlaşan ve ventrikülleri küçülen ve böylelikle kanı uzaklaştırabilen organdır”* tanımını yapmıştır. Onyedinci yüzyılın başlarında böyle bir keşfin canlı bir hayvanın diseksiyonu olmadan nasıl gerçekleştirilebileceğini hayal etmek dahi mümkün değildir. Kalbin en basit işlevinin keşfinden bu güne laboratuvar ve deney hayvanları özellikle ve öncelikle sağlık alanında çok önemli keşiflerin başrol oyuncuları olmuşlardır (Hau ve Hoosier; 2003).

Hayvan deneylerinin yapılmasındaki amaçlar eski kaynaklarda 3 ana başlık altında toplanıyordu: 1- farmasötik ve medikal ürünlerin geliştirilmesi; 2- yaşam bilimlerinde temel çalışmalar; 3- toksisite potansiyeline sahip ürünlerin güvenlik testleri (Hau ve Hoosier, 2003). Ancak günümüz bilimsel çalışmaların ve ihtiyaçların doğrultusunda amaçların çok daha çeşitli olduğu söylenebilir. İnsan ve hayvan sağlığını ve sosyal yaşamını ilgilendiren birçok konuda yapılan çalışmalarda laboratuvar hayvanı kullanımı mutlak başarının sağlanmasında öncü seçenek halini almıştır. Nitekim son iki yüz yıl içinde insan sağlığını ciddi boyutlarda tehdit eden antraks, çiçek, kuduz, sarıhumma, tifüs ve çocuk felci (polio) gibi enfeksiyöz hastalıklara karşı aşı geliştirme ve tedavi yöntemleri belirleme konularında kullanılmışlardır (Kiple ve Ornelas; 2001). Aynı önemli rolü enfeksiyöz olmayan ancak yaşamı tehdit eden diabet hastalığında insülinin kulanımı, böbrek hastalıklarında diyaliz teknikleri, transplantasyon teknikleri ve çok çeşitli cerrahi girişim yöntemleri, psikiyatrik hastalıklar, genetik alanındaki araştırmalar (genetik kontrol, hastalık, hibridoma, rekombinasyon vs.), savunma sanayi, kozmetik ve kimyasal ürün testleri gibi daha birçok alanda üzerine yapılan çalışmalarda da oynamışlardır (Smith ve Boyd; 1991, Anonim; 2002, Hau ve Hoosier; 2003). Yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçların etkileri laboratuvar hayvanlarının öneminin zaman içinde daha da iyi anlaşılmasına neden olmuştur. Nitekim böylelikle laboratuvar hayvanları biyomedikal alanda daha modern ve derin araştırmalarda kullanılmaya başlanmıştır. İnfeksiyöz hastalık tedavisi, antimikrobiyal ajanların etkinliği ve bu ajanlara olan direncin anlaşılması, immunodefans ve histokompatibilite (doku uyuşumu), transplantasyon immünolojisi ve ilişkili teknolojik gelişim, kardiyovasküler ve nöroşirurji alanda kullanılan teknolojilerin gelişmesi ve yeni yöntemlerin keşfi, kanser tedavi seçeneklerinin belirlenmesi, metabolik bozuklukların tanımlanması, nörolojik defektlerin karakterizasyonu ve uzay tıbbi araştırmaları (Hau ve Hoosier; 2003), klinik öncesi testler, toksisite testleri (Venter ve ark., 2001; Vandebriel ve ark., 2010; Wilson-Sanders, 2011; Mardas ve ark, 2011) kozmetik testleri, mutajenite (Abbot, 2012), teratojenite ve karsinojenez (Vandebriel ve ark., 2010; Creton ve ark., 2010), duyarlılık (Liu ve ark., 2009), geriatri, hastalık hayvan modelleri, metabolizma, hayvan refahı ve etik (Richmond ve ark., 2002; Kurosawa, 2008; Smith ve Jennings, 2004) bu alanların başında sayılabilir.

Hayvan kullanılan çalışmalarda, hedeflenen bilgiye ulaşma yolunda temel bilimler ve biyomedikal bilim dallarında önemli verilerin elde ediliyor olması ayrıca bir avantaj olarak görülmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar hayvan biyolojisi ve fizyolojisi hakkında bilgiler sunarken bu bilgiler insan biyolojisinde önemli aydınlanmalara olanak sağlamıştır. Bu yoldan çıkarak insan hastalıkları araştırmaları için tasarlanan hayvan modelleri patofizyoloji, tedavi, ve teşhis çalışmalarında yer faydalı olurken, davranış bilimlerinde cevabı karanlıkta kalan soruları aydınlatmada da yardımcı olmuştur. Bunların ötesinde hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar birçok klinik vak’a için anahtar rol teşkil ederken, gelecek terapötik girişimlere de ışık tutmuştur. Zaman içinde laboratuvar hayvanlarının genetik kodlarının ve frekanslarının daha iyi anlaşılması ile bugüne kadar kullanıldıkları alanlarda çok daha farklı model tasarımlarının elde edilmesi mümkün olacaktır (Hau ve Hoosier; 2003)

Yine tarihi örneklere başvuracak olursak hayvan deneyleri olmaksızın enfeksiyon hastalıklarına neden olan mikrop ve toksinlerine karşın birçok etkili aşının üretilmesi mümkün olmayacağı açıkça görülmektedir. Bu yolda iki mihenk taşı denilebilecek keşif %100 öldürücü niteliğe sahip çiçek ve kuduz hastalığına karşın aşı geliştirilmesidir. 1840-1950 yılları arasında binlerce çocuğun sağlığını tehdit eden poliomyelit virusu (çocuk felci hastalığı etkeni) başta rhesus makakları olmak üzere insan olmayan primatlar üzerinde yapılan çalışmalarla Jonas SALK tarafından geliştirilen ve 1955 yılında kullanıma sunulan bir aşı ile tehdit olmaktan çıkarıldı. Halen insanlarda görülen ve dünya çapında çok yaygın olan çeşitli tiplerdeki viral hepatit olguları yine insan olmayan primatlar üzerinde yapılan çalışmalarla bertaraf edilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışmalarda şu ana kadar yeterli bir alternatif yöntem bulunamadığı için bu hayvanların kullanılma zorunluluğu bulunmaktadır. Şempanzelerin özellikle hepatit B virusuna karşın hassasiyetlerinin yüksek olması bu etkene karşın aşı geliştirilmesinde kritik öneme sahip olmalarını sağlamıştır ve bu sayede elde edilen aşı halen hastalığı kontrol etmede etkin biçimde kullanılmaktadır. Genetik yakınlığı nedeniyle şempanzeler insanlarda görülen diğer hepatit viruslara karşın (özellikle çok tehlikeli olan hepatit c virusu) tedavi protokolü ve etkin aşı geliştirme çalışmalarında da kullanılmaktadır. Bunun gibi daha birçok örneği farklı laboratuvar ve deney hayvanları (armadillo-lepra, şinşilla-işitme bozukluğu, dağ gelinciği-influenza) için çoğaltmak mümkündür. Yapılmış olan araştırmalardaki başarı düzeyinin laboratuvar hayvanı kullanımı ile daha yüksek olabileceği 1996 ve 2001 yılları arasında Fizyoloji ve Tıp alanında Nobel Ödülüne layık görülen çalışmalar incelendiğinde net biçimde görülebilmektedir. Her altı çalışmanın beşi laboratuvar hayvanı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Hau ve Hoosier; 2003).

Biyolojik evrim tarihinde günümüzde sıklıkla kullanılan farelerin 75 milyon yıl önce insanlardan daha farklı bir gelişim yoluna girip ayrı bir türü oluşturmaya başladığı bilinmektedir (Waterston ve ark., 2002). *Günümüzde araştırmalarda canlı hayvan olarak en çok kullanılan hayvan olan farelerin Afrika’dan köken aldıkları kullanım sıklığına göre ikinci sırada yer alan sıçanların ise Avrupa’dan köken aldığı görülmektedir. Farelerin insanlar tarafından amaçlı olarak yetiştirilmesi 3000 yıllık bir geçmişe dayanmaktadır(Liu ve Fan, 2018).* Antik Çin kaynaklarına göre M.S 1100 veya daha önceki yıllarda farelerin yetiştirildiklerine dair kayıtlara rastlanmaktadır (Keeler, 1937). Bu dönemlerde yapılan yetiştiricilikle farklı renklerde ırkların (Waltzing, spotted, chocolate, non agouti ve yellow) ortaya çıkmış ancak bu variyasyonlar bilim insanlarının 19. üzyıl (yy)’da dikkatini çekmiştir (Kathleen ve ark., 2015). *Farelerin 18. Yy’da* Hindistan alt kıtası (Siver, 1995) *Çin ve Japonya’dan Avrupa’ya (Waterston ve ark., 2002)* tarım ve insan hareketleri (Siver, 1995) ile *yayıldığı ve buralardaki yerel ırklarla çiftleşip üredikleri ve bu anaçlardan meydana gelen soyların ise bugün modern laboratuvar hayvanları biliminde kullanılan fareler oldukları bilinmektedir (Liu ve Fan, 2018) . Aynı yollarla Norveç sıçanları da orijinal olarak Çin ve Moğolistan steplerinden yayılım göstermişlerdir (Heidrich HJ, 2000).*

İlk bilimsel amaçlı fare kullanımına 1664 yılında Robert Hook tarafından yapılan havanın karakteristik özellikleri “Characteristics of the air” adlı çalışmasında rastlanmaktadır. 18. yy’da ise farelerde renklerin kalıtımı üzerine araştırmaların kitap kayıtlarının olduğu görülmektedir. Ne var ki araştırmalarda sistematik ve sürekli bir laboratuvar hayvanı kullanımının 20. yy’da başladığı söylenebilir (Liu ve Fan, 2018). Sıçanların araştırmalarda kullanımı ise 1890 yılında Chicago Üniversitesindeki bir araştırmada gerçekleşmiştir (Lindsey ve Baker, 2006). Harvard Üniversitesi araştırmacılarından ve fare genetik araştırmalarının öncüsü sayılan William Castle 1902 yılında biyomedikal araştırmalarda kullanmak için fare yetiştirmeye ve bu fareleri bu araştırmalarda kullanmaya başlamıştır. Aynı dönemde araştırmalar için fare üretiminin ticari boyut kazandığı da görülmektedir (Kathleen ve ark., 2015; Liu ve Fan, 2018). Bir öğretmen olan Abigail Lathrop’un, Granby Massachussets’de bulunan çiftliğinde araştırmalarda kullanılmak üzere fare üretip laboratuvarlara bu fareleri pazarladığı bilinmektedir. Tutku düzeyinde bu işe göneül veren girişimcinin spontanöz tümör modellerini ürettiği de bilinmektedir. Modern laboratuvar hayvanları biliminde kullanılan inbred soyların çoğu William Castle ve Abigail Lathrop’un ürettikleri farelerden köken almaktadır (Festing ve Lovell, 1981; Lathrop and Loeb, 1915).Lathrop’un oluşturduğu koloni bugünkü modern şartlarda kullandığımız modellerin tek kaynağı olmayıp Dr. Clara Lynch (Swiss mice) ve Halsey Bagg (Bagg albino ve sonradan BALB/C olarak adlandırılan)’de oluşturdukları kolonilerle bu sürece katkıda bulunmuşlardır (Kathleen ve ark., 2015).

*Wiilam Castle ve öğrencisi Clarence Little fare yetiştiriciliğini Mendelizm kanunlarını kullanarak sistematik bir yöntemle gerçekleştirmiştir. İlk in bred fare 1909 yılında ardışık sibmating (kardeşler arası çiftleştirme) yöntemiyle Little tarafından geliştirilen DBA soyudur. Sonraki yıllarda W. Castle, C. Little ve diğer araştırmacılar A, C57BL, C3H, CBA, BALB/C, 101, 129 ve AKR inbred soylarını üretmişlerdir. Bugün en sık kullanılan inbred farelerin çoğu ilk olarak 1920 ila 1930 yılları arasında geliştirildiği görülmektedir. Bu soylardan 1921 yılında C. Little’ın geliştirdiği C57BL/6, ilk standart inbred laboratuvar hayvanı olarak tanımlanmıştır. Yine bu dönemde bugün sıklıkla kullanılan soylara örnek olarak Maynie R. Curtis ve Wilhelmina F. Dunning Columbia Üniversitesi Kanser Araştırmaları Enstitüsünde geliştirdiği F344, M520, ZX61 ve A732 soyları verilebilir. 1930 yılında in bred fare soyu 12’ye ulaşmıştır. 1906 yılında ise George Rommel bugün dahi kullanılan ilk in bred kobay soylarını USA Dep. Of Agriculture’ da geliştirmiştir(Liu ve Fan, 2018).*

Çağımızın yükselen değeri genomik bilim alanında çalışmaların hızla ilerliyor olması, insan gen haritasının belirlenmesi üzerine yapılan çalışmalar hayvan modellerinin genetik yapılarının da daha detaylı olarak bilinme zorunluluğunu getirmektedir. Bu durum ile ilgili olarak 2001 yılı Nisan ayında özel bir araştırma merkezi, 3 farklı fare soyunun genomlarının sekanslarının tamamlandığını ve tüm fare genomunda var olan 15.9 milyar baz çiftinin bu soylardaki varlığının saptandığını ve sekanslanan 3 fare soyunda 2,5 milyon tek nükleotid polimorfizminin varlığının tespit edildiğini bildirmiştir. (Fax, 2001). *Aralık 2002 yılında tamamlanan genom sekansı sonuçlarına göre ise farelerde 27.000-30.500 adet protein kodlayan gene rastlanmış olup bunların %99’nun insan genomundaki genlerle eşleştiği saptanmıştır (Liu ve Fan, 2018).* Bu özellik farelerin birçok insan hastalığı, memeli genetiği ve hücreleri ve sistemlerinin üzerine çalışma yapılabilmesi için gerekli olan uygun ve doğru canlı hayvan modeli olabilmelerini sağlamıştır (Waterston ve ark., 2002).

 *2018 yılı verilerine göre 478 adet in bred fare soyu, 234 adet in bred sıçan soyu olduğu görülmektedir (International Comittee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice, Liu ve Fan 2018’den alınmıştır). Bugün sadece fare ve sıçanlar olmayıp hamster, kobay, tavşan ve tavukların da in bred soyları araştırmalarda kullanılmaktadır. Farklı ülkelerde Moğol gerbili, Çin hamsteri, sivri sincap (tree shrews), Himalaya marmotu, pika (ıslıklı tavşangil), Microtus fortis (Reed vole) yeşil kılıçkuyruk (Xiphophorus helleri) ve minyatür domuzlar da laboratuvar hayvanları olarak kullanmaktadır (Liu ve Fan, 2018).* Canlı hayvan modeline ihtiyaç duyulan araştırmalarda laboratuvar hayvanlarını tercih edilmesinin bir nedeni de hızlı üremeleri, koloni oluşturma kolaylığı ve ekonomik olarak avantaj sağlamalarıdır (Kathleen ve ark, 2015). Bugün anılan zootekni bilimi bakımından saydığımız özellikleri ile en uygun laboratuvar hayvanı fare olarak görünmektedir. Ancak genetik parametreler bakımından benzer özellikte olan sıçanların girişim yapmaya daha müsait beden büyüklükleri, embriyonik kök hücre ve diğer gelişmiş genetik manipülasyon işlemlerine olanak sağlamaları gibi avantajlarıyla araştırmalarda kullanım sıklığı gün geçtikçe artmaktadır (Buehr ve ark., 2008; Geurts ve ark., 2009; Voigt ve Serikawa, 2009) .

Bu genetik çeşitlilik insan hastalıkları için fare modellerini oluşturmada olanak sağlamaktadır (Hau ve Hoosier; 2003). Bu bilgi, genomik çalışmalardaki gelişimin biyomedikal çalışmalarda sınırsız olanakların açılmasına imkan sağlayabileceğini işaret etmektedir. Nitekim patolojik karakterde veya avantaj sağlayan özelliğe sahip olan ve spesifik fenotipik özelliklerle ilişkili olan insan (Venter ve ark., 2001) ve fare (Nadeau ve ark.; 2001) genomik profillerin (genomic blueprint) daha iyi anlaşılması hastalıkların klinik bulgularının ortaya çıkmadan engellenmesi olanağını sunmaktadır (Hau ve Hoosier; 2003).

Modern üreticiler tarafından gelişmiş ve pahalı altyapılara ihtiyaç duyularak üretilen daha duyarlı ve özelleştirilmiş hayvan soylarının elde tutulmasındaki hassasiyet biyomedikal araştırmaların geleceği için önem taşımaktadır. Fare, knock-out gen açısından başarı ile tamamlanan çalışmaların getirdiği avantaj ile benzer genetik çalışmalarla, tüm rodentlerde özel soyların oluşturulması adına önderlik yapmaktadır. Böylelikle yaygınlaşan teknolojik çalışmalar model hayvan üretimini tüm türler için olumlu yönde etkilemektedir (Hau ve Hoosier; 2003).

Biyomedikal bilimlerde (anatomi, fizyoloji, histoloji, mikrobiyoloji, immünoloji, farmakoloji gibi) araştırmacılar, hücrelerin, membranlarının ve reseptörlerin diğer hücreleri ve hücre komponent fonksiyonlarını nasıl etkilediği, dış etkenlerin bu hücrelerin fonksiyonlarını ve metabolizmalarını nasıl etkilediğini anlayabilmek için in-vitro çalışmalar yapmaktadır. Ancak resmin bu küçük parçalarının bir araya getirilmesi gerekmektedir. Tam bir organizma yapısında bu ilişkilerin araştırılması için mevcut en uygun yöntem hayvan kullanımı olacaktır (Hau ve Hoosier; 2003). Hayvanların araştırmalarda en uygun ve doğruya yakın modeli oluşturmak adına günümüz teknolojisi ve bilimsel olanakları dahilinde, bir çok nedenle tercih edilmesinden çok, zorunluluk nedeniyle yer alıyor olması bu hayvanların kullanımı gerekliliğini gözler önüne sermektedir (Hau ve Hoosier; 2003).

**DENEY HAYVANI? LABORATUVAR HAYVANI?**

Deney hayvanı, bilimsel bir amaçla bir araştırmada model olarak kullanılan tüm hayvanları nitelerken, laboratuvar hayvanı ise bilimsel bir amaçla bir araştırmada model olarak kullanılan ve yalnızca laboratuvar şartlarında üretilen ve elde tutulan hayvanlar (Fare, sıçan, hamster, tavşan, gerbil, kobay, şinşilla, zebra balığı, insan dışı primat gibi) için kullanılan bir ifadedir.

Yukarıda anılan iki kavram amaçları doğrultusunda aynı grubu niteliyor gibi görünmesine rağmen bireysel ve fiziki özellikler bakımından farklı iki grubu oluşturmaktadır. Deney hayvanı olarak adlandırılan gruba laboratuvar hayvanları dahil edilebilirken, her deney hayvanı için laboratuvar hayvanı demek mümkün değildir.

**Kaynaklar**

**Anonim: Research Defence Society,** **2002**. www.rds-online.org.uk .

**Festing MFW, Lovell DP (1981).** In symposium of the Zoological Society of London, no47: Biology of the house Mouse (ed R J Berry) 43-62 (Academic Press)

**Lathrop AE, Loeb L** (1915). Further investigations on the origin of tumors in mice: I. Tumor incidence and tumor age in various strains of mice. J Exp Med 22, 646-673.

**Lindsey JR, Baker HJ (2006).** The laboratory rat (eds Mark A Suckow, Steven H Weisbroth ve Franklin CL) 1-52 (Academic Press).

**Abbott A.** [More than a cosmetic change. News feature]. Nature. 2012;438:144–6.

**Baumans V (2004).** Use of animals in experimental research: an ethical dilemma? Gene Therapy 2004; 11, 64–66.

Waterston RH, Lindblad-Toh K, Birney E ve ark. (2002). Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. Nature.Dec 5;420(6915):520-62.

**Washington Fax 2001.** Celera completes 99% of the mouse genome (Genomics comply looks ahead to next stage – annotation), Washington Fax, May 4, 2001.

**Genç B, Aksoy A (2014):** The ethical issues in experimental animal researches. P:57. Science based assessment of laboratory animal welfare. Abstract book, 17-19 November 2014. St. Petersburg.

**Hau J ve Hoosier GLV Jr. 2003**. Handbook of Laboratory Animal Science Second Edition Vol I. Essential, Principles, and Practices. © 2003 by CRC Press LLC. US, 2003

**Kiple KF ve Ornelas KC** **2001.** Experimental animals in medical research: a history, in, Frankel, P.E. and Paul, J., Eds., Why Animal Experimentation Matters: The Use of Animals in Medical Research, New Brunswick and London: Transaction Publishers, 2001.

**Nadeau JH, Balling R, Barsh G, Beier D, Brown SDM 2001**. Functional annotation of mouse genome sequence, Science , 291, 1251–1255.

**Smith JA, Boyd KM 1991.** Lives in the Balance: The Ethics of Using Animals in Biomedical Research , Oxford, 1991.

**Venter, J.C., Adams, M.D., Myers, E.W., Li, P.W., Mural, R.J.,** et al. The sequence of the human

genome, Science, 291, 1304–1351, 2001.

**Arora T, Mehta AK, Joshi V, Mehta KD, Rathor N, Mediratta PK, et al.** [Substitute of animals in drug research: an approach towards fulfillment of 4R's]. Indian J Pharm Sci. 2011;73:1–6.

**Vandebriel RJ, van Loveren H.** [Non-animal sensitization testing: State-of-the-art]. Cri Rev Toxicol. 2010;40:389–404.

**Wilson-Sanders SE.** [Models for biomedical research, testing and education]. ILAR J. 2011;52:126–52.

**Mardas D, Mohammad AA, Bas B, Francesca C, Pierre C, Rodger C, et al.** [A framework program for the teaching of alternative methods (replacement, reduction, refinement) to animal experimentation]. Altex. 2011;28:341–52.

**Creton S, Dewhurst IC, Earl LK, Gehen SC, Guest RL, Hotchkiss JA, et al.** [Acute toxicity testing of chemicals: Opportunities to avoid redundant testing and use alternative approaches]. Cri Rev Toxicol. 2010;40:50–83.

**Liu Z, Liu J, Wang F, Xu G, Hou J, Wan X, et al.** Improvement of local lymph node assay for cosmetics safety evaluation [Article in Chinese] Wei Sheng Yan Jiu. 2009;38:585–9.

**Richmond J.** [Refinement, reduction, and replacement of animal use for regulatory testing: future improvements and implementation within the regulatory framework]. ILAR J. 2002;43:S63–8.

**Kurosawa TM.** Alternatives to animal experimentation v.s. animal school [Article in Chinese] **Yakugaku Zasshi. 2008;128:741–6.**

**Smith JA, Jennings M.** In: Categorising the severity of scientific procedures on animals. The Boyd Group and the RSPCA, Research Animals Department. July 2004p.38-40.

Kathleen R, Chou ST, Conour AL, Elder B (2015). Guidebook on Mouse and rat colony managemenet. Charles River Laboratories. USA.

Buehr M, Meek S, Blair K, Yang J, Ure J, Silva J, McLay R, Hall J, Ying QL, Smith A. 2008. Capture of authentic embryonic stem cells from rat blastocysts. Cell. Dec 26;135(7):1287-98.

Geurts AM, Cost GJ, Freyvert Y ve ark. (2009). Knockout rats via embryo microinjection of zinc-finger nucleases. Science. Jul 24;325(5939):433.

Voigt B, Serikawa T. 2009. Pluripotent stem cells and other technologies will eventually open the door for straightforward gene targeting in the rat. Dis Model Mech. Jul-Aug;2(7-8):341-3.

Silver LM (1995). Mouse Genetics: Concepts and Applications. 1 st edn, 3-32 (Oxford University Press).

Heidrich HJ (2000). The Laboratory Rat (ed Georg J. Krinke) 3-16 (Academic Press).

Keeler CE 1931. The laboratory Mouse: It’s origin, heredity and culture. 7-18 (Harvard University Press).

Lang A 1893. Custom and myth. (Longmans Green and Co.)

**Hafta 2**

**DENEY HAYVANLARININ ÜRETİMİ, YETİŞTİRİLMESİ VE BARINDIRILMASI**

Deney hayvanları yetiştirilme amaçları bakımından güncel ve bilimsel verilere dayanan bilgiler ışığı altında üretilmesi ve barındırılması gereken hayvanlardır. Yetiştirme terimi, bir hayvanın kendi özelliklerini taşıyan yeni yavrularını elde etmek amacıyla yapılan çiftleştirme, gebelik, kuluçka, doğum olaylarının gerçekleşmesi ve yavrunun kendi hayatını idame edebilecek güce kavuşmasını sağlamayı nitelemektedir. Günümüzde laboratuvar hayvanları belirgin standartlara uygun şartlar altında ve modern işletme ve merkezlerde bilimsel metotlarla yetiştirilmekte ve araştırmalarda kullanılmalarına hazır hale getirilmektedir. Yetiştirme kapsamında hayvanların biyolojik özellikleri, türlerine özgün fizyolojik, genetik ve mikrobiyolojik özelliklerinin detaylı olarak bilinmesi sağlıklı koloniler oluşturabilmek için büyük önem arz etmektedir.

**Laboratuvar Hayvanlarında Yetiştirme Yöntemleri**

**1- Kalıcı Çiftleştirme Grupları**

Dişi, erkek ve diğer koloni hayvanlarının hep bir arada tutulduğu yavruların sütten kesim dönemine kadar bu grup içinde kaldığı ve bir kere kurulduktan sonra değişimin yapılmadığı grupların oluşturulduğu yöntemdir. Laboratuvar hayvanları yetiştiriciliğindeki sorunlardan biri anne dişinin yavrularını diğer bireylerden kıskanması, onları koruma isteği sonucu stres yaşaması ve ölümle sonuçlanabilen davranışların görülmesidir. Bu yetiştirme yönteminde en başından beri grup içinde olan bireylerden yavruların kıskanılması gibi bir sorun olmamaktadır.

**1.1- Monogami**

Dişi ve erkeğin yaşamları boyunca bir arada kaldıkları sistemdir. Grupta sadece 1 dişi ve 1 erkek bulunur. Erkek yavrunun bakımında dişiye yardım edecek şekilde görev üstlenir. Başarılı bir monogamik düzen için erkek ve dişi cinsel olgunluğa ulaşmadan bir araya getirilir.

**1.2 Poligami**

Monogamiden farkı 1-2 erkek ve 8-10 dişi ile bir grubun oluşturulmasıdır. Bu gruplarda da herhangi bir kıskanma veya yavruları sakınma olgusu görülmemektedir. Oluşturulması için yine cinsel olgunluk öncesi dönem en uygun dönemdir. Grup oluştuktan sonra değişiklik yapılmamalıdır.

**2- Düzenli Çiftleştirme Grupları**

Bu yetiştirme yönteminde hayvanlar belirli dönemlerde bir araya getirilmekte olup sürekli birlikte yaşamamaktadırlar. Bu yöntem farklı iki şekilde yapılabilir:

**2.1- Elde çiftleştirme**

Bu yöntem grup içi kavgaların çok olduğu, kıskanç ve agresif davranış sergileyen hayvanların yetiştirilmesinde uygulanan bir yöntemdir. Çiftleştirilmesi uygun olan dişi ve erkek aynı kafes içine alınır. Çiftleşme ve gebelik takibi sonunda dişinin gebe olduğu anlaşıldığında erkek kafesten alınır ve doğumu takiben yavrular anne ile aynı kafeste yaşamaya devam eder. Yavruların anneden ayrılma zamanları araştırmalardaki kullanım şartlarına bağlı olarak değişebilir. Gebelik ve doğum döneminde kafese başka bir hayvan alınmamalıdır.

**2.2- Harem sistemi**

Poligami yönteminde olduğu gibi 1-2 erkek ve 8-10 dişi cinsel olgunluk öncesi dönemde aynı kafese alınırlar. Çiftleşme ve gebelik takibi yapılır. Doğuma birkaç gün kala gebe dişi kafesten alınır. Doğum sonrası yavrular sütten kesilip anneden ayrıldıktan sonra dişi tekrar eski kafesine ve grubuna geri döner. Klasik yetiştirme metotları içinde sayılan bu yöntemlerin dışında teknolojik yöntem ve ekipmanların kullanıldığı sun’i tohumlama, donmuş embriyo kullanma, embriyo transferi ve histerektomi gibi metotlar da gün geçtikçe daha sık kullanılır olmaktadır. Bu metotlar özellikle hastalıklardan ari koloni oluşturmak ya da salgın nedeniyle kontamine olan kolonileri yenilemek amacıyla modern merkezlerde rutin olarak da başvurulan metotlardır.

**FARE**

Ataları: Mus musculus (Tarla-ev faresi)

Mus musculus albinos, Mus musculus nigros

Grup : Vertebrata (Omurgalılar)

Sınıf : Mamalia (Memeliler)

Alt sınıf : Placentalia (Plasentalılar)

Takım : Rodentia (Kemirciler)

Alt takım : Myomorpha

Familya : Muridae

Alt familya : Murinae

Cins : Musculus musculus

Tür : Mus musculus domesticus

 Günümüzde araştırmalarda kullanılan 478 inbred, 200’den fazla outbred ve 2000’den fazla mutant fare soyu bulunmaktadır. Transgenik hayvan üretiminde kullanılan teknolojinin ilerlemesi biyomedikal alanda kullanılan transgenik hayvan çeşitliliğini de artırmıştır. Fareler tüm vücutları kılla kaplı burun kenarlarında algaç görevi gören bıyık yapıda uzun kıllar bulunan, gözleri büyük ve parlak kırmızı renkte ortalama 10-15 cm vücut ve aynı miktarda kuyruk uzunluğuna sahip hayvanlardır. Kürk renkleri gri, siyah, beyaz, kahve, sarı, çikolata ve tarçın renklerinde olabilmektedir. Küçük vücut yapılı ve narin karakterde olan farelerin ciltlerinde ter bezleri bulunmamakta olup uygun olmayan şartlarda çevreye adaptasyonları düşüktür. Genel olarak uysal yapıdadırlar ve ele alınmaları kolaydır. Loş ışıkta bulunmaları gereken noktürnal hayvanlardır. Yeme, içme ve doğum aktiviteleri karanlık dönemde gerçekleşir. En aktif dönemleri akşamdan 1-2 saat sonrası ile gündoğumu arasındaki süredir. Sosyal grup yaşamına uyumlu olan fareler yalnız büyütüldüklerinde grup halde yetiştirilenlere göre daha geri kalırlar. Ancak aşırı kalabalık üreme performanslarını olumsuz yönde etkiler. Erkek fareler genellikle kendi yavruları olmayan diğer fareleri ısırma eğilimindedir. Tüm fareler ısı, ışık, koku ve ses gibi çevresel uyarımlara karşın oldukça hassastır. İstenmeyen türde ve şiddette uyarımlar farelerde nörolojik belirtiler ve kanibalismusa kadar varan farklı tepkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir.

**Anatomik Özellikleri**

Yeni doğanlar kürksüz, kulakları yapışık, gözleri kapalı halde olup erginleştikçe vücutları kuyruk hariç olmak üzere kıl örtüsü ile kaplanmaya başlar. Ön ayakları dört arka ayaklarıbeş parmaklıolup ön ayaklarını elleri gibi de kullanabilirler. Erginliğe ulaşmış bir farede kıl örtüsü sert kıllardan oluşmaktadır. Farelerde patiler ısı dengelenmesinde (termoregülasyon) ve tutunma işlevinde kılsız olma özelliği ile önemli bir rol oynar.

Üst dudakları yarık olup etrafındaki kıllar karanlıkta yön tayininde avantaj sağlayan duyarlı yapılardır (Gültiken, 2010). Görme yetenekleri güçlü olmayan, koni hücrelerinin yetersizliği nedeniyle renkleri ayırt edemeyen fotofobik özellikteki bu hayvanlarda noktürnal (gece aktif) oldukları için bu kıllar büyük bir önem taşımaktadır.

 Diş formülleri üst çenede 3001-1003 ve alt çenede 3001-1003 olacak şekildedir. Molar dişlerden ilkinin uzunluğu en fazla olup üçüncüsü en küçük olanıdır. İncisiv dişler sürekli uzama eğilimindedir ve lingual yüzleri oldukça keskindir. Foramen apicis dentis açık olduğundan incisiv dişlerin sürekli uzaması sorun teşkil edeceğinden düzenli olarak hayvan tarafından törpülenmesi gerekir. Bu törpülenme işi kemirme yolu ile olacağından pelet yem sertliği ve/veya hayvanın kemirebileceği sağlığa uygun materyallerin varlığı büyük önem taşımaktadır (Poyraz, 2000). Törpülenme eksikliği sonucunda uzamış olan incisiv dişler nedeniyle hayvanda beslenme geriliği, patolojik travmatik olgular başgösterebilir.

Ağızda glandula parotis, glandula submandibularis ve glandula sublingulais olmak üzere 3 çift tükrük bezi bulunur. Glandula sublingualisin salgısı müköz iken diğerleri seröz yapıdadır (Gültiken, 2010). Omnivor olan bu canlıların mideleri tek kompartmanlıdır. Koku alma duyuları oldukça gelişmiş olup feromon algıları oldukça yüksektir. Akciğerleri sağda tek lob solda dört olacak şekilde konuşlanmıştır. Dişi farelerde üçü servikotorasik bölgede ikisi inguinoabdominal bölgede olmak üzere beş çift meme bulunmaktadır (Poyraz, 2000).

Fare yavruları doğduklarında 0,5-1,5 g canlı ağırlığa sahiptir. Bir aylık yaşta 12-19 g 1,5 ayda ise 20-40 g canlı ağırlığa ulaşırlar. Ergin canlı ağırlıklarının ve (20-40 g erkek, 25-40 g dişi), günlük yem tüketimlerinin düşük olması, hızlı jenerasyonla, bir doğumda fazla yavru verebilmeleri, küçük kafeslerde yaşayabilmeleri ve araştırmaya özel model oluşturmaya uygun olmaları diğer laboratuvar hayvanları ile taşıdıkları ortak olumlu özelliklerdir. Doğal yaşam sürelerinin uzun olmaması (1-2 yıl) bazı mortalite etkisi yüksek olan araştırmalarda (toksikoloji, savunma, biyogüvenlik vs.) tercih edilmelerine neden teşkil etmektedir (Poyraz, 2000). Farelerde yumurta fallop tüplerinde ampullada spermle fertilize olur. Fertilizasyonu takip eden 3. gün morula safhası gerçekleşir. Gebelik süresi 19-21 gündür. Yeni doğanlar pembe ciltli, kılsız, gözleri ve kulakları kapalı, anne bakımına muhtaçtır. Doğumdan 3 gün sonra yavruların cilt rengi beyaza dönmeye başlar ve umblikal kordonu düşer. Ses algısı ve kürk örtüsünün başlaması 4-6 günlük yaşta görülür. 12-14 günlük yaşta gözleri açılmaya, incisiv dişleri görünmeye başlayan farelerde yeme ve içme etkinliği de görülür. 3 haftalık yaştan itibaren bireysel yaşama başlarlar. Dişiler 4 haftalık yaşta fertil olurken erkeklerde testislerin skrotuma inmesi 5 haftalık yaşta gerçekleşir ancak bu dönem çiftleştirme için uygun değildir. Yavruların gelişim parametreleri soy, beslenme ve sağlık durumları, çevresel faktörler, maternal laktasyon kapasitesi ve reprodüktif yeterlikten etkilenmektedir.

Fareler hızlı gelişim gösteren hayvanlardır. Cinsel olgunluk belirtileri 6-7 haftalık yaşta görülmeye başlar. Erkeklerde epididimiste olgun spermatozoonlara 36 günlük yaşta rastlanırken dişilerde ilk ovulasyon 37. günde görülebilir. Cinsel olgunluk belirtileri görülse de bu yaşlar sağlıklı bir çiftleşme ve üreme için oldukça erken yaşlardır. Bu dönemde hayvanların üretimde kullanılması hem hayvan sağlığı hem de üretim verimi bakımından zarar getirecek niteliktedir. Erkeklerde olgunluk yaşı olarak 70-80. günler, dişilerde ise 65-75. günler kabul edilir. Üretim için genelde fareler 65-90 günlükken kullanılmaya başlanır. Farelerde östrus 4-5 gün, gebelik 19-21 gün ve laktasyon ise 20-22 gün sürer. Çiftleşme sonrası semen vajina içinde bir kapak oluşturmak için katılaşır bu kapak semen sızıntısının olmaması ve gebelik şansının artması için 10-12 saat boyunca vajinada kalır. Ortalama olarak bir fare yılda 6-9 defa doğum yapar ve her doğumda 6-12 yavru verir. Yaşam süreleri yaklaşık 1-2 yıldır.

Farelerde başarılı çiftleşme ve gebelik konusunda iki kavrama özellikle çok dikkat edilmelidir. Bu kavramlar Bruce ve Whitten etkileridir.

**Bruce etkisi:** başarılı bir çiftleşme (coitus) sonrası sonradan bir erkeğin kafese konmasıyla erkek uyaranı oluşması ve sonuç olarak uterusta döllenmiş yumurtanın tutunamaması.

**Whitten etkisi:** anöstrus halindeki dişinin olduğu gruba erkek hayvanın konulmasıyla östrusun yeniden indüksiyonu ve hayvanın senkronize olmasıdır. Bu iki etki koloni oluşturma safhasında ya da bir araştırma grubu oluşturmak adına hayvan üretimini olumlu ve olumsuz yönde etkileyebilecek olayları nitelemektedir.

Fareler vücut ağırlıklarına göre oldukça geniş bir yüzey alanına sahiptir. Bu özellik değişen çevre şartlarına karşın fizyolojik tepkilerin doğma olasılığını artırmaktadır. Ortam ısısının düşmesi durumunda titreme görülmez. Soğuk ortama adapte olmuş bir fare ısı eşitliğini kurabilmek için bazal metabolizmasını diğer hayvanlara göre 3 kat daha fazla etkin kullanabilir. Ter bezleri olmayan fareler vücut ısılarını düşürmek için salivasyon etkinliğini artırıp kürklerini ıslatırlar ancak bu yöntem çok fazla sürdürülebilir etkinlikte değildir. Kalıcı bir ortam ısısı artışında farede kan akışı hızlanır, kulak damarlarında da artan kan akışı ile hayvan yine vücut ısısını düşürmeye çalışır. Bu sayılan özelliklerle aslında farelerin gerçek bir sıcakkanlı hayvan olmadığı söylenebilir. Yeni doğan hayvanlar ektotermik özellikte olup 20 günlük yaşa kadar vücut ısılarını düzenleyecek bir mekanizmadan yoksundurlar. Hipotermi durumunda fertilite gücü ve hastalıklara karşın direnç düşmektedir. Sürekli olarak 32 oC üstündeki sıcaklıklarda yaşayan hayvanlarda ölüm veya kalıcı patolojik sorunlar görülebilir. Farelerin optimal ısı konforu olarak 18-26 oC’nin ve bağıl nem değeri olarak %45-55 seviyesinin sağlanması uygundur. Bu ısı konforunda hayvanların yaşam gücü, üreme verimi, yeni doğan sayı ve canlı ağırlığı en yüksek değerde olacaktır.

Vücut yüzeylerinin canlı ağırlığa göre daha geniş olması su kayıpları bakımından da dezavantajlı olmalarına neden olmaktadır. Nazal yoldan verilen havanın fazla ısınmış olmaması ve idrar yoğunluğunun yüksek olmasıyla da vücuttan su kaybının önlenmesi sağlanabilir. Suyun faredeki biyolojik döngüsü 1,1 gün olup diğer büyük memelilerden daha kısa sürmektedir. Farelerde cinsiyet tayini oldukça kolaydır. Erkeklerde testislerin skrotuma inmesi, dişilerde vajina ile anüs arası mesafenin daha az olması ve 5 çift meme ucu varlığı cinsiyet ayrımı için önemli parametreleridir. Bir farenin sağlıklı olup olmadığını anlamak için inspeksiyonla (gözlem) yapılacak olan muayenede, iştah, aktivite ve uyaranlara verilen tepki, kürk yapısı, yara izleri, kuyruk bütünlüğü, vücuttan gelen sızıntı ve gaitanın yapısı incelenir. Buna göre iştahı yerinde, çevresel etkilere duyarlı, temiz, yumuşak ve karışık olmayan kürke sahip, herhangi bir vücut akıntısı olmayan, yara izi bulunmayan, kuyruğu deforme olmamış, gaitası siyah ve granüler yapıda olan hayvan kabaca sağlıklı sayılmaktadır.

Farelerin barındırıldığı kafeslerin toksik madde içermeyen sterilize ve dezenfekte edilebilir (en az 120 oC ısıya dayanıklı plastik malzemeden yapılmış olması gerekmektedir. Kafeslerin üst kısmı yine paslanmaz ve aşınmaz metalden yapılmış pelet yemi ve suluğu taşıyan ve hayvanın tutunmasını, yeme ve suya ulaşmasını sağlayan yapıda olması şarttır. Kafesler paslanmaz çelikten yapılmış raflarda bulunmalıdır. Suluklar ucu bilyeli nipple adı verilen yapıya sahip otoklavlanabilir sağlamlıkta şeffaf camdan yapılmış olmalıdır. Kafeslerin içinde altlık kullanılmalıdır. Altlıklar normal ağaç talaşı olabileceği gibi mısır koçanından ya da farklı teknolojik malzemelerden yapılabilir. Hayvanın daha temiz ve su çekme özelliği yüksek bir taban üzerinde yaşamasına, yuva yapma ve eşeleme gibi sosyal ihtiyaçlarını karşılamasına cevap verebilen nitelikte olmalıdır. Altlıklar kesinlikle toksik madde içermemeli, toz bırakmamalı ve hastalık etkenleri ile kontamine olmamalıdır. İşletmelerin çalışma prosedürü ve fiziki yapısına bağlı olarak değişen ancak genel olarak haftada 1 kez yapılan altlık değişiminin aksatılmaması hijyen bakımından çok önemlidir.

**Kafes Alanı**

Hayvan refahı bakımından tüm laboratuvar hayvanlarının barındırıldığı kafeslerin belirlenmiş olan standart ölçülerde üretilmiş ve kullanılıyor olması gerekmektedir. Fareler için gerekli olan standartlara uygun kafes ölçüleri Tablo I’de verilmiştir.

Tablo I. Fareler için gerekli olan kafeslerin hayvanın canlı ağırlığına göre minimum taban alan ve yükseklik değerleri.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Canlı ağırlık (g) | Fare başına taban alanı (cm2) | Yükseklik (cm) |
| Tek yaşayan | 180 | 12.7 |
| Üretimdeki hayvan | 200 |  |
| Gruptaki hayvanlar <10 | 38.71 | 12.7 |
| 10-15 | 52 | 12.7 |
| 15-25 | 77 | 12.7 |
| >25 | 97 | 12.7 |

Tablo I. Liu ve Fan (2018)’den derlenmiştir.

**Kaynaklar**

**Akdağ F 2010.** Deney hayvanlarının üretimi. Laboratuvar hayvanları. I. ed. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları. pp: 278-284. Samsun

**Gültiken E 2010.** Deney hayvanlarının anatomisi. In: Laboratuvar hayvanları. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları No:132 Samsun 2010

**Liu E ve Fan J 2018.** Fundamentals of laboratory animal sience. CRC Press Taylor&Francis Group U.S

**Poyraz Ö 2000.** Laboratuvar hayvanları bilimi. Kardelen Ofset. Ankara.

**Hafta 3**

**Sıçan (Rat)**

Grup : Vertebrata (Omurgalılar)

Sınıf : Mamalia (Memeliler)

Alt sınıf : Placentalia (Plasentalılar)

Takım : Rodentia (Kemirciler)

Alt takım : Myomorpha

Familya : Muridae

Alt familya : Murinae

Cins : Rattus rattus

Tür : Rattus novergicus

Sıçan cinsinin 130’dan fazla türü bulunmaktadır. Araştırmalarda en çok *Rattus novergicus* ve *Rattus rattus* cinsleri kullanılmaktadır. Farelerden sonra araştırmalarda en çok tercih edilen hayvanlardır. Farelerden vücut olarak daha büyük ancak benzer morfolojiye sahiplerdir. Vücut uzunluğu 18-20 cm arasında değişmekte olup kuyrukları kısa kıllarla kaplı, halkalı ve pullu bir yapıya sahiptir. Ter bezleri sadece patilerinde bulunmakta olup vücut ısısını düşürmek için en çok kuyruklarını kullanırlar. Yeni bir çevreye olan adaptasyonları oldukça yüksektir. Noktürnal hayvanlar olduklarından karanlık periyotta daha aktifdirler. Altlık kazma, yem tüketimi, doğum gibi aktiviteler genellikle gece olur. Uysal karaktere sahip hızlı öğrenen hayvanlardır. Ancak aç olduklarında ya da diğer bir hayvanın yüksek sesini duyduklarında veya herhangi bir aşırı uyarım aldıklarında kolayca strese girebilir, heyecanlı ve agresif davranışlar sergileyebilirler.

Erkek sıçanlarda cinsiyet organları belirgin biçimde görülebileceği için cinsiyet tayini zor olmamaktadır. Seminal veziküller, bulboüretral bezler, koagülasyon glandı ve prostat oldukça gelişmiştir. İnguinal kanal ömür boyu açık kalmaktadır. Dişi sıçanlarda uterus bicornis görülür ve uterusun şekli “Y” harfi gibidir. Göğüs ve karında 2 sıra 3 çift meme bulunur.

Yeni doğan sıçanlar 5-10 g canlı ağırlıkta, kılsız, kulak ve gözleri kapalı ekstremiteleri oldukça kısa ve anne bakımına tamamen bağlı haldedirler. Kulaklar 3-4 gün, gözler 12-15 gün içinde açılır ve insisiv dişler 8-10 gün içinde belirmeye başlar. Deri 16 gün içinde tamamen kürkle kaplanır. Süte bağımlılık 20-21 gün sürer ancak daha uzun süre anne sütü alımı (45 güne kadar) yaşam gücünü artırıcı bir uygulamadır. Yeni doğanların yaşam gücü, genetik faktörler, soy özellikleri, beslenme ve sağlık durumları, çevresel faktörler, laktasyon süresi ve maternal fizyolojik özelliklere bağlıdır. Erkek yavrular erişkin hale geldiklerinde 300-500 g, dişiler 250-300 g canlı ağırlığa ulaşırlar. Sıçanların ortalama yaşam süresi 2-3 yıldır. Yaşadıkları ortam ısısı 18-26 oC ve bağıl nemin % 45-55 olması gereklidir. Bağıl nemin %45 in altına düşmesi “ringtail” hastalığına neden olabilir.

Erkelerde testislerin skrotuma inmesi 30-35. günlerde ve sperm üretimi ise 45 ila 60. günlerde olmaktadır. Erkekler her ne kadar 60 günlük yaşta iken çiftleşebilse de sağlık açısından 90. güne kadar çiftleştirmede kullanılmaması gereklidir. Dişilerde vajinanın açılması 70-75. günlerde ilk ovulasyona denk gelen zamanda olmaktadır. Dişinin ergin sayılması için 80. günün beklenmesinde fayda vardır. Seksüel siklus 4-5 gün sürmektedir. Östrus siklusu, erken östrus, östrus, geç östrus ve orta östrus olmak üzere 4 sürece bölünür. Bu süreçte hayvanın hangi dönemde olduğu vajinal smear yöntemi ile anlaşılır. Dişi grup içinde tutulursa östrus belirtileri ortadan kalkabilir. Tekrar belirti görülmesi için erkek uyaranı gereklidir. Sıçanlarda postpartum östrus da görülmektedir. Gebelik 19-23 gün (ortalama 21 gün) sürerken her doğumda yaklaşık 6-13 arasında yavru doğar. Sıçanlar için gerekli olan standartlara uygun kafes ölçüleri Tablo I’de verilmiştir.

**Tablo I. Sıçanlar için gerekli olan kafeslerin hayvanın canlı ağırlığına göre minimum taban alan ve yükseklik değerleri.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Canlı ağırlık (g) | Fare başına taban alanı (cm2) | Yükseklik (cm) |
| Tek yaşayan | 350 | 17.78 |
| Üretimdeki hayvan | 800 | 17.78 |
| Gruptaki hayvanlar <100 | 109.67 | 17.78 |
| 100-200 | 148.37 | 17.78 |
| 200-300 | 187.08 | 17.78 |
| 300-400 | 258.04 | 17.78 |
| 400-500 | 387.06 | 17.78 |
| 500< | 451.57 | 17.78 |

Tablo I. Liu ve Fan (2018)’den derlenmiştir.

**Kaynaklar**

**Akdağ F 2010.** Deney hayvanlarının üretimi. Laboratuvar hayvanları. I. ed. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları. pp: 278-284. Samsun

**Liu E ve Fan J 2018.** Fundamentals of laboratory animal sience. CRC Press Taylor&Francis Group U.S

**Poyraz Ö 2000.** Laboratuvar hayvanları bilimi. Kardelen Ofset. Ankara.

**Hafta 4**

**Kobay**

Şube Chordata

Alt şube Vertebrata

Sınıf Mammalia

Takım Rodentia

Alt takım Caviomorpha

Familya Caviidae

Tür Cavia

Diploid kromozom sayısı 64

Kobay yavruları diğer rodentlerden daha gelişmiş olarak doğarlar. Herbivor olarak beslenirler. Farklı kıl yapılarına sahip türleri mevcuttur. Kısa ve sert kürklüler İngiliz, rozet veya helozenik yapılı kıllılar Habeşistan ve uzun ince kıl yapısına sahip olanlar Peru kobaylarıdır. Araştırmalarda kullanım oranı laboratuvar hayvanları içinde %2-3 oranındadır. Çok sayıda soyu bulunann kobaylardan laboratuvar hayvanı olarak en çok kısa kıllı Amerikan veya İngiliz kobayı kullanılmaktadır. Diğer tipik laboratuvar hayvanı olarak sıkça kullanılan soyların ise Duncan-Hartley, Hartley, soy 2 ve soy 13 olduğu görülmektedir. En çok kullanıldıkları araştırma alanları, immun sistem, serum, aşı ve biyolojik madde üretimi, genetik saflık kontrolleri, tüberküloz, difteri, leptospiroz ve brusella gibi enfeksiyöz hastalıklar, duyu (işitme) fonksiyonları ve bazı metabolitlerin dinamiklerinin araştırıldığı alanlardır.

Kobayların erişkinlerinde dahi timüs bezi fonksiyonel olacak şeklilde bulunmaktadır. Timüs bezinin boyun ventral orta hattında iki yanda da uzanmış şekilde bulunması ve kolayca müdahale edilmesine olnak verecek şekilde konumlanması nedeniyle immünolojik çalışmalarda kullanımlarını kolaylaştırmaktadır.

Doğduklarında vücutları kıllarla kaplı, göz ve kulakları açık, dişleri ve hareket yetenekleri mevcuttur. Doğumu takiben birkaç saat içinde yürüme ve hareketlerde artış görülür. Doğum canlı ağırlıkları 45-115 g arasındadır. Genç kobaylar sert diyet yemlerini yiyebilirler ve hızlı bir büyüme eğrisine sahiplerdir. Doğum sonrası 2. aya kadar günde 2,5-4,5 g canlı ağırlık artışı gösterirler. Erişkinlerde canlı ağırlık erkelerde 900-1000 g, dişilerde 700-900 g arasında değişmektedir. Yaşam süreleri 5-6 yıldır.

Erkek ve dişi kobayların inguinal bölgelerinde bir çift meme bulunurken dişilerde fark olarak meme başı silindirik yapıda ve meme bezinin hemen üstündedir. Erkek eklenti bezleri geniş transparan ve yumuşak seminal veziküller, prostat, bulboüretral bez koagülasyon glandı ve rudimenter prepusiyum bezidir. Erişkinlerde erkeklerdeki skrotum içindeki belirgin testislerle cinsiyet ayırımı yapmak kolaydır. Dişilerde perinea bölgede “U” şeklinde bir çöküntü bulunur. Anüs bu yapının hemen tabanındadır. Uterus bicornis görülür. Vajina östrus süresince kapalıdır.

Kobaylar cinsel olgunluğa erken ulaşan hayvanlardır. Dişilerde folükül gelişimi 14 günlükken ve ovulasyon ise 60 günlük yaşta görülmeye başlar. Kobaylarda östrus kendiliğinden başlar ve laboratuvar şartlarında yaşayan kobaylar poliöstrik hayvanlardır. Östrus siklusu 15-21 gün arasında değişmekte olup genelde 16 gün sürer. Hayvanın östrusta oluşu vajinal membranın varlığıyla anlaşılabilir. Östrus 8-11 saat sürer ve vajinal şişlik ve tıkanmayla kendini gösterir. Gebelik süresi 59-72 gün olup bir doğumda 1 ila 8 yavru doğar ortalama bu rakam 3 ya da 4’tür. Yavrular takriben 14-21 gün süt emerler ve dişi ebeveyn sütten kesimden kısa bir süre sonra hemen östrusa girer. Fertil postpartum östrusu doğumdan 2-10 saat sonra görülebilir.

Sperm, gonadal sekresyonlar ve vajinal sekresyonlar vajinal tıkacı oluşturan maddelerdir. Vajinal tıkacın görülmesi başarılı bir çiftleşmenin belirtisidir. Gebeliğin takibi için ilerleyen günlerde uterus nazikçe palpe edilmek yoluyla yavrular hissedilmeye çalışılır. Yavrular 5 mm çapında şişlikler halinde uterus tüplerinde hissedilebilir. İleri gebelik durumunda karında şişkinlik ve gebeliğin son haftasında symphisis pubisin ayrılması durumu görülebilir.

Kobaylar oldukça hassas hayvanlardır. Dış uyarımlara karşın çabuk panik olabilen ve sinirlenebilen bir tutum içindedirler. Bu nedenle yaşadıkları ortamın oldukça sakin ve ani gürültü ve hareketlerden ve aşırı yoğun iş trafiğinden uzak olması gerekmektedir. Yaşamlarında oldukça sakin görünüyor olmaları bazen yanıltıcı yorumlara neden olabilir. Sakinlik her zaman için pozitif olarak düşünülmemelidir. Kobaylar çoğunlukla günün 20 saati boyunca aktif olarak kabul edilir. Kısa aralıklarla uyuma görülür. Bu durum İngilizce “sleep-walking” olarak tanımlanan uyurgezerlik durumuna benzetilebilir. Tam olarak sirkadiyen bir uyku düzeni yoktur. Isı ve nem değişimine karşın da oldukça hassas hayvanlardır. 28 oC üstündeki sıcaklık ve %70 üzerinde nemli ortamda rahatsızlıklar görülür. Ani ısı ve nem değişikliği de canlı ağırlık kaybına yol açmaktadır. Kobaylar için ideal yaşam ortamında 18-26 oC çevre ısısı %50-60 nem ve 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık değerlerinin sağlanması gereklidir. Kobaylar için kullanılan kafesler yer kafesi, mikroizolatör kafesleri, tel kafesler ve plastiktabanlı havalandırmalı kafesler olarak sıralanmaktadır. Kobaylar koprofaji (bkz: Deney hayvanlarının beslenmesi) yapan hayvanlar oldukları için kafes yüksekliği ve yapısının koprofaji yapmak için gerekli olan pozisyonu almalarına olanak sağlayacak özelliklere sahip olması gereklidir. Kobaylar için en uygun kafes sistemi plastik tabanlı havalandırmalı kafeslerdir. Diğer kafeslerde hayvanların kendilerini yaralama riski mevcuttur. Kobayların tırmanma eğilimi ve içgüdüsü yoktur. Diğer rodentlerden farklı olarak yemlerini bir kaptan ve bir yere tutunmadan yemeyi severler. Eğer bir kapak içermiyorsa 40 cm yüksekliğindeki bir kafeste güvenli biçimde yaşayabilirler. Altlık olarak odun talaşı, mısır koçanı parçaları ve kâğıt parçaları kullanılabilir. Kobaylar için gerekli olan standartlara uygun kafes ölçüleri Tablo I’de verilmiştir.

**Tablo I. Kobaylar için gerekli olan kafeslerin hayvanın canlı ağırlığına göre minimum taban alan ve yükseklik değerleri.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Canlı ağırlık (g) | Kobay başına taban alanı (cm2) | Yükseklik (cm) |
| Tek yaşayan | 600 | 17.78 |
| Üretimdeki hayvan | 1200 | 17.78 |
| Gruptaki hayvanlar  | 109.67 | 17.78 |
| <350 g | 387.06 | 17.78 |
| >350g | 651.55 | 17.78 |

Tablo I. Liu ve Fan (2018)’den derlenmiştir.

**Kaynaklar**

**Akdağ F 2010.** Deney hayvanlarının üretimi. Laboratuvar hayvanları. I. ed. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları. pp: 278-284. Samsun

**Liu E ve Fan J 2018.** Fundamentals of laboratory animal sience. CRC Press Taylor&Francis Group U.S

**Poyraz Ö 2000.** Laboratuvar hayvanları bilimi. Kardelen Ofset. Ankara.

**Shevach, E. M., Festing, M. F., and deWeck, A. L.,** Inbred and partially inbred strain: Guinea pig, in Inbred and Genetically Defined Strains of Laboratory Animals, Altman, P. L. and Katz, D. D., eds., Fed. Am. Soc. Exp. Biol, Bethesda, Maryland, 1979, 507.

King, J. A., Social relationships of the domestic guinea pig living under semi-natural conditions, Ecology, 37, 221, 1956.

Rood, J. P., Ecological and behavioral comparisons of three genera of Argentine cavies, Animal Behavior Monographs, 5, 1, 1972.

Nicholls, E. E., A study of the spontaneous activity of the guinea pig, Journal of Comparative Psychology, 2, 303, 1922.

Breazile, J. E. and Brown, E. M., Anatomy, in The Biology of the Guinea Pig, Wagner, J. E. and Manning, P. J., eds., Academic Press, New York, 1976, 53.

**Hafta 5**

**Hamster**

Şube chordata

Alt şube vertebrata

Sınıf mamalia

Takım rodentia

Alt takım myomorpha

Aile muridae

Alt aile cricetinae

Cins cricetus

Türler cricetus

Alttürler cricetus

Laboratuvar hamsterleri doğada yaşayan hamsterlerden ıslah edilerek elde edilmiştir. Laboratuvarda kullanılmak üzere en çok iki tip hamster kullanılmaktadır: Suriye veya Golden *(Mesocriteus auratus*) ve Çin veya siyah olarak bilinen hamster *(Cricetulus griseus).* Erişkin bir suriye hamsteri 16-19 cm uzunluğunda ve ***120-140 g (erkek) ila 140-160 g (dişi)*** ağırlığında olmaktadır. Sırt kısımlarında açık kahve renkte, yanlarında ve bel kısmında beyaz kıllar mevcuttur.Kulakları pigment yoğunluğu nedeniyle daha siyah bir görünümdedir. Gözleri küçük, siyah renkte ve parlaktır. Çin hamsteri 9,5 cm uzunluğunda ortalama 40 g canlı ağırlığındadır. Kürk rengi boz kahve gözleri büyük ve koyu renkli parlak görünümdedir. Genel olarak tombul görünümlü ve kısa kuyruklu olan çin hamsterlerinin sırtında baştan başlayan ve kuyruğa kadar ilerleyen siyah bir çizgi hattı mevcuttur.

Hamsterler noktürnal hayvanlar olup karanlık dönemleri boyunca oldukça aktiftirler. Çevre ısısı değişimlerine karşın oldukça duyarlı olan hamsterler 8-9 C0 ısıda hibernasyona girerler. Yeni doğanlar 13 oCısının altında vital aktivitelerini yitirip donabilirler. Hamsterlerin yaşam konforu için ortam ısısının 18-26 oC’de ve bağıl nemin ise %40-60 arasında tutulması gerekmektedir. Diyetleri bitki kaynaklıdır. Yanaklarında yiyecek, su ve yavrularını taşımada kullandıkları geniş poşlar bulunmaktadır. Burada bulundurdukları yem ve suyu hibernasyon sırasında da kullanabilirler. Hamsterler genelde agresif yapıya sahip olup birbirlerine karşın saldırgan davranış sergileyebilirler. Reprodüktif aktiviteleri oldukça yüksek olan hamsterler ilkbahar sonu ve sonbahar başı dönemlerinde üreme sezonunu yaşarlar.

Diş formülleri 3M-0PM-0C-1İ olacak şekildedir. İncisiv dişler hayatları boyunca uzamaya devam eder. Kemirme işlemi diğer rodentlerde olduğu gibi hamsterler için de diş ve ağız sağlığı için önem arz eder. Ağız içinde yanaklarda bulunan poşların derinliği 3,5-4,5 cm ve genişliği ise 2-3 cm’dir. Poşun asıl işlevi yem, su, yuva materyali ve yavruların taşınmasında güvenli alan oluşturmasıdır. Poş aynı zamanda lenfatik drenaj sistemi yoksunluğu nedeniyle mikrovasküler tümör çalışmalarının yapılabilmesi için de araştırmacılara önemli bir avantaj sağlamaktadır. Hamsterlerin toplam omur sayıları 43-44 adet olup 7 servikal, 13 torasik, 6 lumbal, 4 sakral ve 13-14 kaudal omura sahiptir. Biri solda dördü sağda olmak üzere toplam beş loplu akciğere sahiptir. Mide, ön mide ve glandular mide olmak üzere iki yapıdan oluşmaktadır. Karaciğerleri toplam 6 lopludur. İnce bağırsakları vücut uzunluğunun yaklaşık 3-4 katı sekumları 0,6 katı ve kalın bağırsakları ise 2,5 katıdır. Böbrek renal papillaları oldukça uzun olup üreterin içine kadar girmektedir. Lenf organ sayısı 15, lenf nodülleri ise 35-44 adettir. Golden hamsterlerin testisleri dut şeklinde, geniş ve 1,6-2 g ağırlığındadır. Testisler göbek deliğinin sol tarafında midenin altında uzanmaktadır. Uterus “Y” şeklindedir. Bir ovulasyonda yaklaşık 20 yumurta üretilmektedir. Dişilerde 6-7 çift meme bulunmaktadır. Erkeklerde bulunan bir anal kese seksüel uyarımlar için sekresyonda bulunur.

Seksüel olgunluk belirtileri dişilerde 1,5 erkeklerde 2 aylıkken çıkmaya başlar. Seksüel siklus 4-5 gün sürer. Tam bir siklus proöstrus, östrus, post-östrus ve dinlenme fazlarından oluşur. Ovulasyon östrusun ilk günde akşam vaktinde başlar ve aynı günün gecesi sona erer. Hamsterler çoklu östrus gösteren hayvanlardır. Doğum sonrasında östrus gösterirler. Yılda 5 ila 7 doğum yaparlar ve her doğumda yaklaşık 5-10 yavru doğururlar. Yeni doğan hamster yavrularının gözleri kapalı, kulakları yapışık ve vücutları kılsızdır. Gözleri 12-14. günlerde açılır ve 19-21. günde sütten kesilirler. Gebelik süresi rodentler içinde en kısa olan hayvanlardır suriye hamsteri 16-18 gün, Rus 18-21 gün Çin 21-23 gün Robovski (cüce) 23-30 gün sürmektedir. Yaşam süreleri 2-3 yıl arasında değişmektedir. Dişilerin yaşam gücü erkeklerden daha fazla olup seksüel erginliğe daha erken ulaşırlar. Çiftleşme dönemi hariç dişi ve erkek hamsterler ayrı kafeslerde tutulmalıdır. Aksi takdirde dişiler erkeklere karşın saldırgan bir tutum içinde olurlar.

Golden hamsterlerde cilt transplantasyonu aynı kapalı popülasyon içinde yapılıyorsa olumlu sonuç vermekte olup bu konudaki araştırmalar için avantajlı model kaynaklarıdır.

Çin hamsterlerinde tanımlanmalarını kolaylaştıran bir özellik olarak 11 çift kromozom bulunmaktadır. X kromozomu insanlara benzer özellikte olup Y kromozomu farklı bir morfolojik karakterdedir. Diyabet araştırmalarında diğer hayvanlara göre 2-8 kat daha fazla glisemi ve Langerhans adacığı deformasyonu göstermesi nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır.

Hamsterlerin beslenme alışkanlıkları ve düzenleri laboratuvar fareleri ile benzerlik göstermektedir. Ancak daha kısa gebelik süresine sahip olmaları ve daha kısa sürede olgunlaşmaları göz önünde bulundurulmalıdır. Sütten kesim gününde fareler doğum ağırlıklarının 7,7 katı olurken hamsterlerde bu oran 18 katına ulaşmaktadır. Fertilite oranları yüksek olan hamsterlerin diyetlerinde özellikle protein düzeyine dikkat edilmesi gereklidir. HP düzeyi %20-25 arasında olmalıdır. Hayvansal protein/bitkisel protein oranı ½ ya da 2/3 olmalıdır. Aksi takdirde doğan yavrularda düşük canlı ağırlık görülmesi muhtemeldir. Hamsterler günlük 10-15 g katı yem ve 8-10 ml/ca/gün su tüketirler. Yaz aylarında bitkisel gıdalardan havuç, salatalık ve lahana pelet yeme ek olarak verilebilir. Çin hamsterlerinde günlük katı yem tüketimi 3-4 g ve su tüketimi ise 3,5-5,5 ml düzeyindedir. Hamsterler yem saklama davranışını doğal olarak yapmaktadırlar. Bu nedenle kafeslerinde kalmış olan yem parçalarının bozulmaya karşın kontrol edilmesi ve temizlenmesi önemli bir husustur. Yavruların çıplak elle manuplasyonu anneleri tarafından öldürülmelerine yol açabileceğinden bu hayvanlara müdahil olunurken eldiven takılması gereklidir. Hamsterler için gerekli olan standartlara uygun kafes ölçüleri Tablo I’de verilmiştir.

**Tablo I. Hamster için gerekli olan kafeslerin minimum taban alan ve yükseklik değerleri.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Hamster başına taban alanı (cm2) | Yükseklik (cm) |
| Tek yaşayan | 180 | 12 |
| Üretimdeki hayvan | 650 | 12 |

Tablo I. Liu ve Fan (2018)’den derlenmiştir.

Diğer laboratuvar hayvanlarında olduğu gibi hamsterlerin de fizyolojik ve biyokimyasal parametrelerini, örnek alınırken dikkate edilmesi gereken hususları bilmek etik ve hayvan refahı açısından olduğu kadar araştırmaların güvenilirliği ve tekrar edilebilrlik özelliği bakımından da önem taşımaktadır (Benim tümcem).

**Restraint (Zapt-u rapt)**

Hamster yetiştirme sürecinde sıkça ele alınıyor veya araştırmaya dahil ediliyorsa araştırmacıya karşın daha ılımlı ve uysal bir halde olmaktadır. Ancak yine de farelere göre daha agresif olduğu söylenebilir. Hamsterler zaptedilirken, oldukça gevşek olan sırt derisi bir elde toplanır ve alt gövde aynı elin avuç içinde desteklenir. Anestezi uygulanmadan kan almak ya da farklı bir örnekleme yapılabilmesi için restrainer adı verilen farklı malzemelerden yapılmış aparatların içine yerleştirilerek de işlem gerçekleştirilebilir. Restrainer kullanımında hayvanın nefes alabiliyor olması önemli bir husustur. Bunun yanı sıra restrainer aparatları farklı hayvanlarda da kullanılabildiği için çapraz enfeksiyon ve diğer hayvanların feromonlarından kaynaklanan stres faktörlerini önlemek adına dezenfeksiyon ve sanitasyonuna dikkat edilmelidir. Restrainer aparatları her farklı kullanım öncesinde temizlenmelidir (Hem ve ark., 1998).

**Kan Örneği Alma**

Hamsterlerden anestezi uygulanmadan düşük hacimde kan alımı için, tarsal eklem boyunca dorsal ve lateral olarak uzanan lateral safenöz ven kullanılabilir. Hamster, daha önce tarif edildiği üzere restrainer aracılığıyla veya manuel olarak zapt-ı rapta alınır ve damar, diz ekleminin üzerinde hafif bir basınçla belirgin hale getirilir. Kan almak için 20-25 G enjektör iğnesi kullanmak uygundur (Hem ve ark., 2998). Kan alınması bazen morarma ve kanamaya neden olabileceği gibi uygulama sonrasında hayvanın o bacağını sakınarak kullandığı görülebilir (Joslin, 2009). Hamsterde düşük hacimde kan örneği elde etmek için ayak tırnağının ucunun kesilmesi veya kulakta, kuyrukta veya ayak tabanında oluşturulacak küçük bir kesik de önerilmektedir (Buetow ve ark., 1999; Hrapkiewicz ve Medina, 2007).

 Sefalik venden kan alınması isteniyorsa anestezi uygulaması yapılmalıdır. Bacağın proksimalinde bir turnike uygulaması yapılır ve 25 G enjektör iğnesi ile venöz kan alınabilir. Bunun dışında jugular ven, femoral ven, sublingual ven ve kulak veninden kan almak için anestezi uygulanmalıdır (Joslin, 2009).

Retroorbital pleksus hamsterlerde kan alımı için sıkça kullanılan bir bölgedir. Bu yöntemde konjuktivanın orta bölgesi gözün üst sınırına doğru penetre edilir (Dyer ve Cervasio, 2008). Bu metod hayvanı anesteziye almadan da uygulanabilir ancak stres ve uygulama hatasının olmaması ve gözün zarar görmemesi için anestezi yapılması yine de önerilmektedir. Suriye hamsterlerinde bu yöntemle bir seferde 3 ml kan alınabilir ancak gözün tahrip olmamasına çok dikkat edilmelidir (Joslin, 2009).

Cranial vena cava da yine kan alınabilecek diğer bir damardır. Bu bölgeye ulaşmak için 23-25 G enjektör ile manubriumun lateralinden ilk kaburganın craniali geçilip direkt kaudal yönde ilerlenmesi gerekmektedir (Ida ve Hoosier, 2012). Kardiyak kan alımı içinse hayvanlar anesteziye alınmalı ve 3/8-inch 25G enjektör iğnesi kullanılmalıdır. Bu yöntemle 1–2 ml hacimde kan alımı mümkündür (Mitruka ve Rawnsley, 1981). Ancak bu teknik hayvanlar için ölümcül olabileceği için kan alacak personelin yeteri kadar pratik uygulama yapmış olması gerekir (Buetow ve ark., 1999).

**İdrar Örneği Alma**

Hamsterler ele alındıklarında refleks olarak idrar yaparlar bu yöntemle idrar almak mümükün olsa da hacmen düşük bir miktar olacağı için metabolik kafes uygulaması ile idrar almak daha doğru olabilir. Bu uygulamada metabolik kafes içindeki hamsterin yapmış olduğu defekasyon ve ürinasyon ürünleri ayrılabildiği için idrar daha fazla miktarda ve uygun yolla alınmış olur (Ida ve Hoosier, 2012).

Hamsterler günlük 7 ml idrar üretirler. Diyabet modeli oluşturulan Çin hamsterlerinde ise bu miktar 75 ml/gün’ü bulmaktadır (Fiszer ve ark., 1979).

Tablo II. Hamster Kan-İdrar Biyokimya Değerleri Ida ve Hoosier de var ancak referanslarıalmalıyız.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| İdrar | Volume(ml/kg/d) | pH | SpecificGravity | NormalColor  | Turbidity | Protein(mg/wk) | Cells | Crystals | References |
|  | 7 ml/d  | 5.1–8.4  | N/A  | N/A  | Cloudy  | 10  | N/A  | TP,CaCO3 | Fiszer et al., 1979Heatley and Harris, 2009 |
| Carbohydrate and Lipid Metabolism | Glucose (mg/dl) | Total Cholesterol(mg/dl) | Triglycerides(mg/dl) | Total Lipids(mg/dl)  |  |  |  |  | References |
|  | 37–198  | 112–210  | 72–350  | 224–466  |  |  |  |  | Cox and Gökcen, 1974Heatley and Harris, 2009Evans, 2009 |
| Enzimler | ALP (IU/l) | ALT (IU/l) | AST (IU/l) | LDH (IU/l) | CK (IU/l) | SDH (IU/l) | Amylase (IU/l) | GDH (IU/l) | References |
|  | 50–186  | 20–128 | 20–150 | 100–300 | 23 | N/A | 154–196 | N/A | Mitruka and Rawnsley, 1977Evans, 2009Heatley and Harris, 2009 |
| Cortisol(μg/dl)/C’sterone(μg/dl)  | T4 (ug/dl)/ T3 (ng/dl) | LH (ng/ml) | FSH(ng/ml) | Estradiol(pg/ml) | Progest(ng/ml) | Prolactin(ng/ml) | Oxytocin(ng/m)l | Testost(pg/ml) | References |
| 2.3–3.2/ 5.5–9.3  | 30–80 / 3–7 | 20–40 | 100–300 | 5–10 | 1 | 5–10 | N/A | 1.5–2 | Cox and Gokcen, 1974Neve et al., 1981DePaolo and Masoro, 1989 |
| Total Bilirubin(mg/dl) | Bile Acids(mMol/l) | Total Protein(g/dl) | Albumin(g/dl) | Globulins(g/dl) | BUN(mg/dl) | Creatinine(mg/dl) |  |  | References |
| 0.1–0.9  | N/A | 5.2–7.0 | 3.5–4.9 | 2.7–4.2 | 12–26  | 0.4–1.0 |  |  | Heatley and Harris, 2009 |
| HCO3 -(mEq/l) | Ca(mg/dl) | Cl-(mEq/l) | Mg+2(mg/dl) | P(mg/dl) | K­+(mEq/l) | Na+(mEq/l) |  |  | References |
| N/A  | 5.3–12.0  | 93–110 | N/A | 3.0–9.9  | 3.9–6.0 | 128–150 |  |  | Evans, 2009Heatley and Harris, 2009 |
|   | Total Blood Volume(ml) | Total Blood Volume(ml/kg BW) | Single SampleVol (ml/2 wks) | ExsanguinationVol (ml) | PlasmaVolume(ml/kg BW) | BoneMarrow(M:E ratio) |  |  | References |
|  | 6.8–12  | 65–80 | 0.5–1.3 | 3–5 | N/A | 0.9:1 |  |  | G ad, 2007Hrapkiewicz and Medina,2007Brown and Donnelly, 2004 |
| RBC Count(3106/μl)  | Hct/PCV(%) | Hgb conc(g/dl) | RBC Lifespan(days) | RBC diam(microns) | MCV(m3) | MCH(pg/cell) | MCHC(g/dl) | Reticulocytes(%) | References |
| 2.7–12.3  | 30–59 | 10–19.2 | 50–78 | 5–7 | 64–78 | 20–26 | 28–37 | N/A | Thrall et al., 2004Heatley and Harris, 2009 |
| Total WBC(X103 cells/μl) | Lymphocytes(%) | Neutrophils(%) | Eosinophils(%) | Basophils(%) | Monocytes(%) | Platelets(106/μl) |  |  | References |
| 3–15  | 50–96 | 17–35 | 0–5 | 0–5 | 0–5 | 200–590 |  |  | Heatley and Harris, 2009 |
| Bleeding Time(min)  | ProthrombinTime (s)  | APTT (s) | ThrombinTime (s) | Fibrinogen(g/dl) |  |  |  |  | References |
| 1.5–2.4  | 10.3–10.7 | N/A | N/A | 188–316 |  |  |  |  | Gad, 2007Dodds et al., 1977Tomson and Wardrop, 1987 |

Tablo Ida ve Hoosier (2012)’dan alınarak düzenlenmiştir.

Normal bir hamster idrarında pH 5.1 ila 8.4 arasında değişmektedir Ida ve Hoosier (2009). Hamster idrarı içerdiği kristal ve protein yapılar nedeniyle doğal olarak bulanık bir görünümde olup bu durum her hangi bir patolojik durumu işaret etmemektedir. İdrarla birlikte atılan protein miktarı 10mg/hafta olurken bu değer insanlarınkinden 10 kat daha fazla olmaktadır (Tietz, 1976) idrardaki başlıca lipid ise kolesteroldür ve 11.7mg/hafta idrarla atılan miktardır (Cox ve Gökçen, 1973). Başlıca bulunan kristal mineraller ise kalsiyum karbonat ve triplefosfattır (Schuchman, 1980).

Hamsterlerde kan glukoz seviyesi (Bkz Tablo…..) zaptu rapt, diyet içeriği, beslenme şekli, hibernasyon, anestezi, günlük prosedür değişikliği ve hastalıklara bağlı olarak değişebilmektedir. Öyle ki her 15 dakikada bir zapturapta alınan hamsterlerde kan glukoz seviyesinin yükseldiği ve kan alımı için sedasyon uygulanan hayvanlarda ise düştüğü gözlemlenmiştir (Tomson ve Wardrop, 1987).

Tiobarbitürat anestezisi uygulanan erkek Suriye hamsterlerinde kan glukoz seviyesinin 300 mg/dl seviyesine yükseldiği anesteziye alınmayan hayvanlarda bu oranın 145 mg/dl olduğu bildirilmiştir (Turner ve Howards, 1977).

Hamsterler hibernant hayvanlardır ve metabolik aktiviteleri bu süreçte doğal olarak değişmektedir. Hibernasyona başlayan bir hamsterde kan glukoz seviyesi de yükselmektedir. Hamsterlerde kan glukoz seviyesi sirkadiyen bir ritm gösterir. Karanlık dönem başlangıcında kan glukoz seviyesi en düşük seviyede olurken aydınlık dönem başlangıcında ise bu seviye en yüksek halini alır. Bu etkinin pineal gland tarafından salgılanan melatonin hormonundan kaynaklandığı bilinmektedir (Cincotta ve Meier, 1984; Ortega-Corona ve ark., 1991).

İnsülin kaynaklı hipoglisemi de günlük faktörlerden etkilenir, öyle ki aydınlık dönemin başlangıcından 4 saat sonra hipoglisemi görülmezken 8-20 saat sonra önemli seviyede hipoglisemi görülebilir (Ida ve Hoosier, 2012).

Diyabet araştırmalarında sıklıkla yer verilen bir hamster türü Çin hamsteridir. Bu ırklar diyabet modeli oluşturmak için doğal olarak en uygun olanlar arasındadır. Diyabetik bir çin hamsterinde 500mg/dl kan glukoz seviyesi görülebilirken içme sularına lityum katılarak bu seviye düşürülebilmekte ve araştırmalarda gereken manipülasyon rahatlıkla yapılabilmektedir (Hu ve ark., 1997).

Normal biyokimya değerlerine sahip rodent ve tavşanlara göre en yüksek kan lipid seviyesine (112–210 mg/dl) sahip hayvanlar hamsterlerdir (Cox and Gökcen, 1973). Kolesterol seviyesi diyet, soy özellikleri, günlük değişimler, çevre, hastalıklar ve ısıdan etkilenerek değişebilmektedir (Ida ve Hoosier, 2012).

Kan kolesterol seviyesini en çok etkileyen faktör tüketilen diyetin içeriğine bağlıdır. Diyetteki kolesterol ve trigliserit içeriğine bağlı olarak plazma kolesterol seviyesi de yükselmekte olup diyetin kısıtlanması gibi uygulamalarla yükselen seviye düşürülebilmektedir (Sullivan ve ark., 1993).

Yüksek früktoz içerikli bir diyet VLDL trigliserit, serbest kolesterol ve fosfolipid seviyelerini yükseltirken apolipoprotein B seviyesi üzerine etki yapmamaktadır. Yüksek früktoz içerikli diyet LDL trigliserit seviyesini artırmakta, LDL klesterolü düşürmekte ve faydalı kolesterol olarak da tanımlanan HDL fraksiyonlarını artırmaktadır (Wang ve ark., 2008). Aterojenik diyetle beslenen hamsterlerde grup yetiştirme yapıldığında tek başına yaşayan hamsterlere göre plazma kolesterol seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Yoganathan ve ark., 1998). Işık süresinin de kolesterol seviyesi üzerine etkileri bilinmektedir. Fotoperiyot sürecinde aydınlık dönemin 14 saatten 10 saate düşürülmesi ile kolesterol seviyesinin düştüğü, 10 saatin altına indiğinde kolesterolün düşmeye devam ettiği ancak diğer plazma lipid seviyelerinin bu uygulamadan etkilenmediği görülmüştür (Gad, 2007).

 Hamsterlerde sağlık durumu da kolesterol seviyeleri üzerine etkili bir faktördür. Kronik hepatit ve bilier hastalıklar muhtemelen kolestazise neden oldukları için hiperkolesterolemiye neden olur (Brunnert ve Altman, 1991). Benzer şekilde Çin hamsterlerinde diyabet Suriye hamsterlerinde alloxan uygulaması, pertussis toksini ve amiloidozis tabloları ile birlikte hiperkolesteroleminin görüldüğü araştırma sonuçlarıyla ortaya konmuştur (Garcia-Sainz ve ark., 1987; Gerritsen, 1982; Murphy ve ark., 1984).

**ENZİMLER**

Hamsterlerde alkalin fosfataz (ALP) enzimi seviyesi hamsterlerde yaş, cinsiyet ve soy özelliklerine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir, genç hayvanlarda kemik gelişimi nedeniyle daha yüksek seviyede olmaktadır (Maxwell ve ark., 1985; Dent, 1977). Hamsterlerde ALP, kemik, karaciğer ve bağırsaktan (Cox ve Gökcen, 1973) ve plasentadan (Manning ve ark, 1970) gelen izoenzimleri de içerir. Normal bir hamsterde herhangi bir uygulama yapılmaksızın ALP seviyesinin artmış olması farklı klinik tabloların var olabileceğine işaret olarak değerlendirilebilir. Viral hepatit, intrahepatik kolestatzis nedenli bilier hastalık sonucu gelişen kronik hepatit ve artan ALP sentezi (Brunnert ve Altman, 1991), lökemia, prostat tümörü, kan ve kemik kanserleri (Eugster ve ark., 1966) bu tablolara örnek olarak verilebilir.

Alanin amino transferaz (ALT) enzimi de yine sağlık durumu ve araştırma şartlarından etkilenebilen bir enzimdir. Viral veya toksisiteye bağlı hepatik nekrozis durumlarında kandaki seviyesinin arttığı görülür ve karaciğer hepatosit hücrelerinin sayısının azaldığı (El-Hage ve ark., 1983; Rollinson ve White, 1983). Bunun yanısıra kardiak punksiyon gibi uygulamalar ALT, AST, LDH, ve CK enzim seviyesinin artışına neden olur (Tomson and Wardrop, 1987).

Aspartat aminon transferaz (AST) enzimi yüksekliği de karaciğer neoplazisi ve metabolik değişimlerin habercisi olarak görülebilir (Eugster ve ark., 1966).

Laktat dehidrogenaz enziminin yükselmesi hamsterler için miyopati (Homburger ve ark., 1966) ve deneysel virüs inokulasyonu sonrası tabloları işaret eder (Eugster ve ark., 1966). Hamster kan serumu alındıktan sonra dondurulursa LDH seviyesi biyokimyasal analizlerde yanıltıcı şekilde düşük çıkabilir (Tietz, 1976).

Kreatin kinaz enzimi çizgili kaslarda ve sinir dokusunda bulunur. Bu enzim miyopati, muskuler distrofi ve kardiyak nekroz tablolarında artış gösterdiği için bu bozuklukların teşhisinde önemli bir parametre olarak bilinir (Ida ve Hoosier, 2012).

Amilaz enzimi diğer hayvanlarda olduğu gibi hamsterlerde de pankreas, bağırsaklar ve karaciğer enzimi olarak bilinirdan (Takahashi ve ark., 1981).

**HORMONLAR**

**ADRENAL HORMONLAR**

Erkek hamsterlerin adrenal bezleri dişilerinkinden genellikle daha geniş olup daha yüksek kortizol seviyesine sahiptirler. Dişilerde gebelik durumlarında kortizol seviyesninin yüksek olması (0.3’ten 30 μg/dl’ye) beklenir (Brinck-Johnsen ve ark., 1981). Kortizol hamsterlerde cerrahi bir girişimin hemen ardından ve kronik stres durumunda (Ottenweller ve ark., 1985) yükselirken zaman içinde tekrar düşüşe geçer (Chelini ve ark., 2006). Adrenal bez aktivitesi günlük değişim gösterir. Karanlık evrenin 3 saat öncesinde maksimum seviyeye çıkar ve özellikle dış ortamın soğuması ile birlikte de aCTH salınımı durur (Frenkel ve ark., 1965).

**TİROİD HORMONLARI**

Hamsterlerde tiroid hormonları olan triiyodotronin (T3) ve troksin (T4) hibernasyon, cinsiyet, yaş ve soy özelliklerinden etkilenir. Fotoperiyod sürecinde ışık süresinin azalması, çevre ısısının düşmesi ile karakterize olan hibernasyon döneminde (Hoffman ve ark., 1982; Vaughan ve ark., 1982) ve artan yaşla birlikte (Neve ve ark., 1981) TSH, T3 ve T4 hormonlarının seviyesinde azalma görülür.

**REPRODÜKTİF HORMONLAR**

Hamsterlerde süren 4 günlük östrus peryodunda folikül stimülan hormon (FSH), lüteinleştirici hormon (LH) ve progesteron hormonu (PH) seviyelerinde değişimler gözlemlenir. Luteal faz 1. günü (yumurtlama) ve 2. günü içerirken foliküler faz veya proestrus döngünün 4. gününde meydana gelir. Olgunlaşmamış dişi hamsterde her gün hormonal dalgalanmalar meydana gelir (Donham ve Stetson, 1991). Reprodüktif hormonlar hem dişilerde hem de erkeklerde fotoperiyot değişiminden etkilenirler. Kısa süreli ışığın varlığında erkeklerde testosteron düzeyi azalırken dişilerde FSH, LH ve prolaktin düzeyleri azalır (Furuta ve ark., 1994; Chandrashekar ve Bartke, 1989). Normal erişkin bir dişi hamsterde LH proöstrus (4. Gün) öğleden sonra pik seviyeye çıkar. LH seviyesi Suriye hamsterlerinde östrusun 1 ila 3. günlerinde stabil seviyededir (Buetow ve ark., 1999).

FSH normalde proestrus döneminde öğleden sonra (4. gün) LH seviyesinin zirvede olduğu zamanda zirve yapar. Sonra yine kızışma belirtilerinin görüldüğü sabah (1. gün) vaktinde, bir sonraki döngü için foliküler büyümeyi uyarır. FSH seviyeleri, Suriye hamsterindeki kızgınlık döngüsünün 2. ve 3. günlerinde oldukça sabittir (Buetow ve ark., 1999). FSH için benzer bir model Djungarian hamsterinde bildirilmiştir (Erb ve Wynne-Edwards, 1994).

Hamsterin üreme döngüsünün luteal aşamasında östradiol seviyeleri düşüktür ve progesteron seviyeleri ile ters bir ilişki gösterir (Ida ve Hoosier, 2012).

Progesteron, luteal fazda veya hamster üreme döngüsünün 1. ve 2. gününde baskın üreme hormonu olarak bilinir. Progesteron 4. günde veya proestrusda azalır ve sonra tekrar artmaya başlar (Buetow ve ark., 1999).

Dişi hamsterdeki prolaktin seviyeleri tipik olarak hamilelik sırasında corpora lutea'nın kalıcılığına bağlıdır ve doğumda anne davranışlarının başlangıcında etkilenir. Östrus döngüsü sırasında, prolaktin her öğleden sonra zirve yapar ve en yüksek konsantrasyonlar proöstrusta olur. Bu durum gebeliğe kadar devam eder, ancak bu yüksek düzeydeki konsantrasyonlar gebelik ilerledikçe azalır (Buetow ve ark., 1999). Djungarian hamsterlerinde, prolaktin seviyeleri gebeliğin orta döneminde azalır (Edwards ve ark., 1994). Çoğu hamsterdeki prolaktin seviyeleri fotoperiyoda tepki verir, ancak bu tepki Djungarian hamsterinde daha az belirgindir (Ebling, 1994). Eter anestezisine ve kullanım stresine yanıt olarak dişi hamsterde prolaktin artar (Matt ve ark., 1983), ancak benzer stresler erkek hamsterde prolaktin ve testosteron seviyelerini düşürür (Huhman ve ark., 1995).

**KARACİĞER ENZİMLERİ**

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hamsterlerde anormal serum bilirubin seviyeleri görülmeyebilir (Wardrop ve Van Hoosier, 1989). Hamsterlerde serum protein seviyeleri yaş, cinsiyet ve hastalık tablolarından etkilenebilir. Hamster plazmasında önemli seviyelerde fibrinojen vardır, bu da serum örneklerinde karaciğer proteinlerinin doğru bir şekilde ölçülmesini gerekli kılar. Fibrinojen, hamsterdaki beta globulinden ziyade alfa globuline bağlıdır (Ida ve Hoosier, 2012). Yaşamın ilk yılında albümin konsantrasyonu azalırken, alfa-2-globulin 6 aylıkken artar, beta-globulin azalır ve gamma-globulin ve fibrinojen seviyeleri 8 hafta ile 1 yaş arasında değişkenlik gösterir ( House ve ark., 1961). Albümin-globulin oranı hamsterde yaşla birlikte azalır (Ida ve Hoosier, 2012). Hamsterlerde gebelik, albümin azalması ve alfa-globulinlerin artmasıyla serum proteinlerini değiştirir (South ve Jeffay, 1958). Hastalık durumları ayrıca protein konsantrasyonlarında değişikliklere neden olabilir. Deneysel olarak indüklenen iltihaplanma, gama-globülinlerin yükselmesine neden olur (Betts ve ark., 1964). Pirital virüs (Arenaviridae) ile deneysel olarak enfekte olmuş hamsterlerde, enfeksiyondan 5-8 gün sonra albümin seviyesi düşer (Sbrana ve ark., 2006). Diabetes mellitus, Çin hamsterlerinde artmış alfa-2 globulin seviyeleri ile ilişkilidir (Green ve Yerganian, 1963). Yaşlı hamsterlerde genellikle amiloidoz vardır, bu da albümin seviyelerinde azalma ve artan gama-globulin seviyelerine neden olur (Gleiser ve ark., 1971; Murphy ve ark., 1984).

**Böbrek fonksiyonu**

**KAN ÜRE NİTROJENİ (BUN)**

Hamsterdeki kan üre nitrojen (BUN) konsantrasyonu diyet, cinsiyet ve hastalıktan etkilenir. Kan üre nitrojeni, diyetin kalitesi ve miktarının yanı sıra hamsterde aç kalma süresinden etkilenir. Diyet proteinin % 18-24 olması durumunda, % 12 proteinli diyete göre daha yüksek bir BUN seviyesinin görüldüğü bildirilmiştir (Feldman ve ark., 1982). Bazı çalışmalar, bulgular değişken olmasına rağmen dişi hamsterde BUN değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (Feldman ve ark., 1982; Maxwell ve ark., 1985). Böbrek hastalığı, yaşlı hamsterlerde yaygın görülmekte olup artmış BUN değerleri ile de ilişkilendirilmektedir (Feldman ve ark., 1982). Hamsterdeki *Leptospira pneomonia* enfeksiyonu, böbrek lezyonları ve böbrek yetmezliği ile birlikte 424 mg / dl'ye varan yüksek BUN ile ilişkilidir (Abdu ve Sleight, 1965). Pirital virüs (Arenaviridae) ile deneysel olarak enfekte olmuş hamsterlerin enfeksiyondan 5-8 gün sonra artmış BUN ve diğer anormalliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Sbrana ve diğerleri, 2006).

Hamsterdeki kreatinin konsantrasyonu cinsiyet ve yaşın (Murphy ve ark., 1984) yanı sıra hastalık durumlarından etkilenir. Renal amiloidozlu ve nefrotik sendromlu hamsterlerde serum kreatinini yüksek bulunmuştur (Murphy ve ark., 1984). Bununla birlikte, kronik hepatiti olan hamsterlerin serum kreatininde herhangi bir değişikliğe sahip olmadığı görülmüştür (Brunnert ve Altman, 1991). Benzer şekilde, inbred hipertansif hamster (CHF148) soyunda kontrollere kıyasla kreatinin seviyelerinde önemli bir fark görülmemiştir (Thomas ve ark., 1997).

**Kaynaklar**

**Abdu, F., Sleight, S.D., 1965.** Etiology of experimental Leptospira pomona infection in hamsters. Cornell Vet. 55, 74–86.

**Akdağ F 2010.** Deney hayvanlarının üretimi. Laboratuvar hayvanları. I. ed. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları. pp: 278-284. Samsun

**Betts, A., Tanguay, R., Friedell, G.H., 1964.** Effect of necrosis on hemoglobin, serum protein profile, and erythroagglutination reaction in

golden hamsters. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 116, 66–69**.**

**Brinck-Johnsen, T., Brinck-Johnsen, K., Kilham, L., 1981.** Gestational changes in hamster adrenocortical function. J. Steroid Biochem. 14,

835–839.

**Brunnert, S.R., Altman, N.H., 1991.** Laboratory assessment of chronic hepatitis in Syrian hamsters. Lab. Anim. Sci. 41, 559–562.

**Buetow, B.S., Treuting, P.M., Van Hoosier, G.L., 1999**. The hamster. In: Loeb, W.F., Quimby, F.W. (Eds.), The Clinical Chemistry of Laboratory Animals. Taylor & Francis, Philadelphia, pp. 49–63.

**Chandrashekar, V., Bartke, A., 1989**. The influence of short photoperiod on testicular and circulating precursors in the adult golden

hamster. Biol. Reprod. 40, 300–306.

**Chelini, M.O., Souza, N.L., Cortopassi, S.R., Felippe, E.C., Oliveira, C.A., 2006.** Assessment of the physiological stress response by

quantification of fecal corticosteroids. J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. 45, 8–11.

**Cincotta, A.H., Meier, A.H., 1984.** Circadian rhythms of lipogenic and hypoglycemic responses to insulin in the golden hamster

(Mesocricetus auratus). J. Endocrinol. 103, 141–146.

**Cox, R.A., Gökcen, M., 1973**. A study of golden hamster (Cricetus cricetus) alkaline phosphatase isoenzymes. Comp. Biochem. Physiol.

46B, 99–103.

**Dent, N.J., 1977.** The use of the Syrian hamster to establish its clinical chemistry and hematology profile. Duncan, W.A., Leonard,

B.J. Clinical Toxicology, vol. XVIII. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, pp. 321–323.

**Donham, R.S., Stetson, M.H., 1991.** The peripubertal golden hamster and the transition between daily and estrous cycle hormone

rhythms. Biol. Reprod. 44, 1108–1112.

**Dyer, S.M., Cervasio, E.L., 2008.** An overview of restraint and blood collection techniques in exotic pet practice. Vet. Clin. North Am.

Exotic Anim. Pract. 11, 423–443.

**Ebling, F.J., 1994.** Photoperiodic differences during the development in the dwarf hamsters Phodopus sungorus and Phodopus campbelli.

Gen. Compar. Endocrinol. 95, 475–482.

**Edwards, K.E., Jenkins, K.L., Mucklow, L.C., Erb, G.E., Wynne-Edwards, K.E., 1994.** Endocrinology of the pregnant Djungarian

hamster Phodopus campbelli. J. Reprod. Fertil. 101, 1–8.

**El-Hage, A.N., Herman, E.H., Ferrans, V.J., 1983**. Examination of the protective effect of ICRF-187 and dimethyl sulfoxide against acetaminophen- induced heptatotoxicity in Syrian golden hamsters. Toxicology 28, 295–303.

**Erb, G.E., Wynne-Edwards, K.E., 1994.** Prolactin, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone levels during preimplantation

in the Djungarian hamster (Phodopus campbelli). Biol. Reprod. 50, 1328–1333.

**Eugster, A.K., Albert, P.J., Kalter, S.S., 1966.** Multiple enzyme determinations in sera and livers of tumor-bearing hamsters. Proc. Soc.

Exp. Biol. Med. 123, 327–331.

**Feldman, D.B., McConnell, E.E., Knapka, J.J., 1982.** Growth, kidney disease, and longevity of Syrian hamsters (Mesocricetus auratus)

fed varying levels of protein. Lab. Anim. Sci. 32, 613–618.

**Frenkel, J.K., Cook, K., Grady, H.J., Pendleton, S.K., 1965.** Effects of hormones on adrenocortical secretion of golden hamsters. Lab.

Invest. 14, 142–156.

**Furuta, I., Porkka-Heiskanen, T., Scarbrough, K., Tapanainen, J., Turek, F.W., Hsueh, A.J., 1994**. Photoperiod regulates testis cell

apoptosis in Djungarian hamsters. Biol. Reprod. 51, 1315–1321.

**Gad, S.C., 2007**. Animal Models in Toxicology. Taylor & Francis, Philadelphia.

**Garcia-Sainz, J.A., Juarez-Ayala, J., Valles, V.E., 1987**. Pertussis toxin induces fatty liver, hyperlipemia, and ketosis in hamsters. Toxicon

25, 603–609.

**Gerritsen, G.C., 1982.** The Chinese hamster as a model for the study of diabetes mellitus. Diabetes 31, 14–25.

**Gleiser, C.A., Van Hoosier, G.L., Sheldon, W.G., Read, W.K., 1971.** Amyloidosis and renal paramyloid in a closed hamster colony.

Lab. Anim. Sci. 21, 197–202.

**Green, M.N., Yerganian, G., 1963.** Serum proteins in Chinese hamsters with spontaneous hereditary diabetes mellitus. Diabetes 12, 369.

**Hem, A., Smith, A.J., Solberg, P., 1998.** Saphenous vein puncture for blood sampling of the mouse, rat, hamster, gerbil, guineapig, ferret

and mink. Lab. Anim. 32, 364–368.

**Hrapkiewicz, K., Medina, L., 2007**. Clinical Laboratory Animal Medicine, second ed.. Blackwell Publishing, Ames Iowa.

**Hoffman, R.A., Davidson, K., Steinberg, K., 1982.** Influence of photoperiod and temperature on weight gain, food consumption,

fat pads, and thyroxine in male golden hamsters. Growth 46, 150–162.

**Homburger, F., Nixon, C.W., Eppenberger, M., Baker, J.R., 1966.** Hereditary myopathy in the Syrian hamster: studies on pathogenesis.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 138, 14–27

**House, E.L., Pansky, B., Jacobs, M.S., 1961.** Age changes in blood of the golden hamster. Am. J. Physiol. 200, 1018–1022.

**Hu, M., Wu, Y.-S., Wu, H.-W., 1997.** Effects of lithium deficiency in some insulin-sensitive tissues of diabetic Chinese hamsters. Biol.

Trace Elem. Res. 58, 91–102.

**Huhman, K.L., Mougey, E.H., Moore, T.O., Meyerhoff, J.L., 1995.** Stressors, including social conflict, decrease plasma prolactin in

male golden hamsters. Hormones Behav. 29, 581–592.

**Ida MW ve Hoosier GV (2012).** Clinical Biochemistry and Hematology In:The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents. Editors: Mark Suckow Karla Stevens Ronald Wilson. Academic Press.

**Joslin, J.O., 2009.** Blood collection techniques in exotic small animals. J. Exotic Pet Med. 18, 117–139.

**Liu E ve Fan J 2018.** Fundamentals of laboratory animal sience. CRC Press Taylor&Francis Group U.S

**Manning, J.P., Inglis, N.R., Green, S., Fishman, W.H., 1970.** Characterization of placental alkaline phosphatase from the rabbit,

guinea pig, mouse, and hamster. Enzymologia. 39, 307–318.

**Matt, K.S., Soares, M.J., Talamantes, F., Bartke, A., 1983.** Effects of handling and ether anesthesia on serum prolactin levels in the golden

hamster. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 173, 463–466.

**Maxwell, K.O., Wish, C., Murphy, J.C., Fox, J.G., 1985**. Serum chemistry reference values in two strains of Syrian hamsters. Lab. Anim.

Sci. 35, 67–70.

**Mitruka, B.M., Rawnsley, H.M., 1981**. Clinical, Biochemical and Hematological Reference Values in Normal Experimental Animals

and Normal Humans. Masson Publishing, New York.

**Murphy, J.C., Fox, J.G., Niemi, S.M., 1984**. Nephrotic syndrome associated with renal amyloidosis in a colony of Syrian hamsters. J. Am.

Vet. Med. Assoc. 185, 1359–1362.

**Neve, P., Authelet, M., Goldstein, J., 1981.** Effect of aging on the morphology and function of the thyroid gland of the cream hamster.

Cell Tissue Res. 220, 499–509.

**Ortega-Corona, B.G., Esparza-Avalos, N., Benitez-King, G., Pratz-Guitrado, S., Anton-Tay, S., 1991.** Effects of melatonin administration

on plasma glucose levels. Proc. Western Pharmacol. Soc. 34, 75–77.

**Ottenweller, J.E., Tapp, W.N., Burke, J.M., Natelson, B.H., 1985.** Plasma cortisol and corticosterone concentrations in the golden

hamster (Mesocricetus auratus). Life Sci. 37, 1551–1558.

**Poyraz Ö 2000.** Laboratuvar hayvanları bilimi. Kardelen Ofset. Ankara.

**Rollinson, E.A., White, G., 1983.** Relative activities of acyclovir and BW 759 against Aujeszky’s disease and equine rhinopneumonitis viruses. Antimicrob. Agents Chemother. 24, 221–226.

**Sbrana, E., Mateo, R.I., Xiao, S.-Y., Popov, V.L., Newman, P.C., Tesh, R.B., 2006.** Clinical laboratory, virologic, and pathologic changes in hamsters experimentally infected with pirital virus (Arenaviridae): a rodent model of Lassa fever. Am. J. Trop. Med. Hyg. 74, 1096–1102.

**Schuchman, S.M., 1980.** Individual care and treatment of rabbits, mice, rats, guinea pigs, hamsters, and gerbils. In: Kirk, R.W. (Ed.), Current Veterinary Therapy, VII, Small Animal Practice. Saunders, Philadelphia, pp. 741–767**.**

**South, F.E., Jeffay, H., 1958.** Alterations in serum proteins of hibernating hamsters. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 98, 885–887.

**Sullivan, M.P., Cerda, J.J., Robbins, F.L., Burgin, C.W., Beatty, R.J., 1993.** The gerbil, hamster, and guinea pig as rodent models for hyperlipidemia. Lab. Anim. Sci. 43, 575–578.

**Takahashi, M, Nagase, S., Takahashi, M., Kokubo, T., Hayashi, Y., 1981.** Changes of amylase during experimental pancreatic carcinogenesis

in hamsters. Gann 72, 615–619.

**Tietz, N.W., 1976**. Fundamental Clinical Chemistry. W.B. Saunders, Philadelphia.

**Tomson, F.N., Wardrop, K.J., 1987.** Clinical chemistry and hematology. In: VanHoosier, G.L., McPherson, C.W. (Eds.), Laboratory Hamsters. Academic Press, San Diego, pp. 43–60.

**Turner, T.T., Howards, S.S., 1977**. Hyperglycemia in the hamster anesthetized with inactin (5-ethyl-5(1-methyl propyl)-2-thiobarbiturate. Lab. Anim.Sci. 27, 380–382.

**Vaughan, M.K., Powanda, M.C., Richardson, B.A., King, T.S., Johnson, L.Y., Reiter, R.J., 1982.** Chronic exposure to short photoperiod inhibits free thyroxine index and plasma levels of TSH, T4, triiodothyronine (T3), and cholesterol in female Syrian hamsters. Compar. Biochem. Physiol. 71A, 1061–1987.

**Wang, L., Yu, J., Walzem, R.L., 2008**. High-carbohydrate diets affect the size and composition of plasma lipoproteins in hamsters (Mesocricetus auratus). Comp. Med. 58, 151–160

**Wardrop, J.K., Van Hoosier, G., 1989.** The hamster. In: Loeb, W.F., Quimby, F.W. (Eds.), The Clinical Chemistry of Laboratory Animals. Pergamon Press, New York

**Yoganathan, S., Wilson, T.A., Nicholosi, R.J., 1998.** Housing conditions effect plasma lipid concentration and early atherogenesis independent of treatment in hamsters. Nutr. Res. 18, 83–92.

**Hafta 6**

**Gerbil**

Şube Chordata

Alt şube Vertebrata

Sınıf Mammalia

Takım Rodentia

Alt takım Myomorpha

Aile Cricetidae

Alt aile Gerbilinae

Cins adı olan Meriones, yaban domuzu dişleriyle süslenmiş bir savaş başlığı takan bir Yunan savaşçısından türemiştir. Tür adı unguiculatus, Latince pençe ve tırnaklı anlamına gelir. Gerbil adı Arapça, çölde yaşayan kemirgenlere atıfta bulunan yarbu kelimesinden gelmekte olup Yarbu, Latince'ye gerbo ve İngilizceye de gerbil olarak çevrilmiştir (Robinson, 1975).

Gerbiller çoğunlukla ılımlı bir karaktere sahip sakin ve elde tutulup idare edilmesi kolay olan hayvanlardır. Bu özelliğinin yanı sıra meraklı doğası, doğal olarak ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların diğerlerine göre daha az görülmesi ve çevreye adaptasyonunun güçlü olması bir laboratuvar hayvanı olarak tercihine katkıda bulunmuştur (Wagner ve Farrar, 1987). Memeli taksonomisinin hızla değişen bir alan olduğu unutulmamalıdır (Musser ve Carleton, 2005). Morfolojik ve fizyolojik olarak ortaya çıkan özellikler hayvanların taksonomisinde önemlidir. Bazı morfolojik özellikler gerbillerin Myomorrpha alt takımına dahil olmasına neden olmuştur. Gerbil, Myomorpha alt takımının bir parçasıdır, derin ve yanal masseter kasları, burun ucuna doğru bağlantı yaparak ileri doğru ilerleyen bir yapı sağlamaktadır. Bu alt takımdaki diğer hayvanlarda olduğu gibi gerbillerde de premolar dişler bulunmamaktadır (Hurst, 1999). Aynı zamanda gerbiller, morfolojik özelliklerinin yanı sıra farklı fizyolojik özellikleri ile de Muroidea süper ailesi, Muridae ailesi ve Gerbillinae alt ailesine dahil edilimiştir. Bu özelliklere lesitin Kolesterol Açil Transferaz geninin nükleer protein kodlama dizilerinin ve von Willebrand faktör geninin değerlendirilmesi örnek olarak verilebilir (Michaux ve ark., 2001; Robinson, 1975). Kraniyal morfolojik özellikleri sıçrama yeteneğine sahip (saltatorik) kemirgenlerle uyumludur. Geniş, kısa kafaları, kepçe kulakları ve büyük, siyah, hafif şişkin gözleri vardır. Sahip olduğu büyük gözler, noktürnal hayvanlarda görülen bir özellik olup görüşleri çok iyi gelişmiştir (Alderton, 1986). Arka ayaklar uzundur ve ön ayaklar nispeten küçüktür. Arka bacakları çok kaslıdır ve gerbilin boyutlarına göre düşünüldüğünde önemli denilebilecek mesafelerde atlama yeteneğine yardımcı olur. Gerbiller, atlama veya sıçrama hareketini normal bir dolaşma ve gezinme sırasında da yapar (Brain, 1999). Gerbillerin arka pençelerinde sürtünmeye karşın gelişmiş olan yastık benzeri yapılar bulunmamaktadır ve tabanları kürkle kaplıdır; bu nedenle fare gibi tırmanamazlar (Roger ve Polioudakis, 1977). Gerbillerin koku alma duyusu çok iyidir. İdrar, ventral sebasöz glandüler sekresyonlar ve Harderian bez sekresyonlarını ve bu sekresyonların kokularını, ayırt edici sosyal ipuçları olarak kullanırlar (Halpin, 1974; Thiessen ve ark., 1976; Thiessen ve Yahr, 1977). Benzer şekilde Moğol gerbillerinde saliva, kardeş ile kardeş olmayanlar arasında ayrım yapmak için tanımlama amacıyla kullanılabilir ve dişilerin üreme döneminde görülen eş seçiminde de bu özelliklerini aktif olarak kullanırlar (Smith ve Block, 1991). Benzer şekilde yine salgılama işlevinin görüldüğü bir yapı ise Harderian bezidir. Bu bez davranışları ve sosyal hareketliliği etkileyen feromonları salgıladığı gibi, bağışıklık mekanizmasında da görevlidir. Göz küresini yastıklama görevi görür ve termoregülatör lipidler için kaynak oluşturur (Johnston ve ark., 1983; Sakai, 1981). Lipidler, proteinler ve protoporfirinden oluşan harderian bezi salgıları, bir boşaltım kanalı tarafından zar yapısındaki 3. göz kapağının medial yönüne taşınır. Bu salgılar gözü ve konjunktival boşluğu yıkar ve nazolakrimal kanaldan aşağıya taşınır ve burun deliklerinden çıkar. Harderian salgıları salya ile karıştırılır ve kendini temizleme sırasında kürkün üzerine yayılır (Thiessen, 1977).

Gerbillerde diş formülü her çene yarısı için 1İ, 0C, 0P 3M olacak şekildedir. Ön dişler hipsodont (uzun taçlı) ve elodonttur (anatomik kök geliştirmeyen, sürekli büyüyen ve çıkan dişler). Azı dişleri brachydont (kısa taçlı), köklü, anelodonttur (sınırlı büyüme süresi) ve olgun hayvanlarda büyümesi sınırlıdır. Gerbiller diş çürüklerine, periodontal hastalığa eğilimlidirler ve kesici dişlerde maloklüzyon görülebilen bir patolojik durumdur (Field ve Sibold, 1999).

Kolesterol metabolizmasında ve hepatik kolesterol ester depolanmasında rol alan Moğol gerbilinin karaciğer enzimleri, diğer kemirgenlerde bulunanlardan farklıdır ve özellik gerbilleri hiperkolesterolemi araştırmaları için mükemmel bir model haline getirir (Norris, 1987; Temmerman ve ark., 1989). Serum kolesterol seviyeleri, normal yağ seviyeleri içeren diyetlerle beslendiğinde bile diğer kemirgenlerden daha yüksektir (Roscoe ve Fahrenbach, 1962). Gerbillerde serum kolesterol seviyesi, diyet kolesterolünden hassasiyetle etkilenebilir. Gerbiller yüksek kolesterollü diyetlerin nedene olduğu ateromatöz değişikliklere dirençlidir, ancak bu diyetlerle beslendiklerinde hepatik lipidoz ve kolesterol safra taşları oluşabilir (Vincent ve ar., 1979).

Moğol gerbillerinin yaklaşık% 40'ı, iskemik inmenin patofizyolojisini ve tedavisini incelemek için kullanılan fokal serebral iskeminin güvenilir bir şekilde geliştirilmesine izin veren tamamlanmamış bir Willis çemberine (poligonu) sahiptir (Başkaya ve ark., 1999). Gerbillerin fare ve sıçanlara göre beyne ulaşan daha az kollateral kan kaynağı vardır. Bir karotid arter cerrahi bir girişimle bağlandığında (ligatür yapılması), ipsilateral (eş taraflı) tarafta bir serebral enfarktüs oluşur (Vincent ve ark., 1979). Bu durum gerbilleri iskemi ve felç araştırmaları için kullanılmaya elverişli bir model olma konusunda avantajlı kılar.

Solunum sistemi, gerbillerin akciğerde solunum bronşiyollerine sahip olmadığı için diğer kemirgenlere çok benzer özelliktedir (Bal ve Ghoshal, 1988). Sağ akciğer dört lobdan oluşurken, sol akciğerde üç lob vardır (Williams, 1974).

Moğol gerbillerinin iç anatomisi Williams (1974) tarafından araştırılmış ve ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Bu araştırmalardan gerbillerin ve albino laboratuvar sıçanının anatomisinin bazı küçük varyasyonlar dışında benzer olduğu görülmüştür. Bunlar arasında prepüsyal bezin eksikliği, safra kesesinin varlığı ve gerbillerde 12 çift kaburga bulunması dikkati çeken farklar olmuştur (Williams, 1974). Gerbil, benzer büyüklükteki diğer kemirgenlere kıyasla alışılmadık derecede büyük timus ve adrenal bezlere sahiptir. Timus bir fark olarak yetişkinlerde de fonksiyonelliğini sürdürür (Wagner ve Farrar, 1987). Vücut ağırlığı ile karşılaştırıldığında adrenal bez ağırlığı, sıçanlardaki orana göre yaklaşık üç katı büyüklüğündedir (Cullen ve ark., 1971; Holmes, 1985). Bu anatomik olarak genişlemiş yapıların önemi bilinmemektedir (Schwentker, 1963), ancak genişlemiş adrenal bezlerin suyu vücutta tutma yeteneklerine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Wagner ve Farrar, 1987). Her iki cinsiyette de, bölgesel işaretleme için kullanılan farklı mid-ventral abdominal yağ bezleri bulunur. Erkelerde bu bezin hacmi dişilerdekinin 2 katı büyüklüktedir. Erkeklerde cinsel olgunluk çağında bez turuncu hale gelir ve yağlı, misk kokulu bir salgı üretir (Clark, 1984). Siyah kürke sahip gerbiller kahverengi kürklü olanlara göre daha sık işaretleme eğilimindedir (Turner ve Carbonell, 1984).

Gerbillerin yaklaşık 15 cins ve 81 türü olduğu bilinmektedir (Agren, 1986). Laboratuvar hayvanı beslemede en çok kullanılan gerbil türü Moğol (*Meriones unguiculatus*) gerbilidir. Vücut hacmi olarak küçük olan laboratuvar hayvanlarından olan gerbillerin canlı ağırlığı erkeklerde 80-110 g ve dişilerde 70-100 g arasında değişmektedir. Orijin olarak Kuzey Doğu Çin ve Moğolistan çöllerinde bulunan gerbillerden gelmektedirler (Canadian Council, 1984). Neredeyse kendine has kokusu bulunmayan, doğası gereği çukur kazma eğiliminde olan gerbiller, noktürnal hayvanlardır. Bu özellikleri gereği geceleri aktifleşirler (Marston, 1976; Harkness and Wagner, 1983).

Yabani gerbiller kurak habitatlarda yaşadıklarından, yüzeyin 50 cm ila 1.5 m altına uzanan yuvalar kazarlar, böylece çöl ortamında sürekli değişilik gösteren çevre ısısından korunarak yuvalarını optimal bir ısı aralığında tutmuş olurlar. Yuvalar küçük ve basit yapılı tek girişli veya sekiz ila on dört arasında değişen sayıda girişe sahip kompleks yapıda olabilir (Agren, 1986; Brain, 1999).

Gerbillerin vücutlarında suyu tutma ve metabolize etme konusunda diğer laboratuvar hayvanlarına göre farklı özellikleri mevcuttur. Çöl hayvanları oldukları için, gerbillerin kuru ortamlara uyum sağlamalarına olanak veren çeşitli özellikleri vardır. Gerbillerin termoregülasyon için mükemmel bir yeteneği vardır ve yüksek seviyede ısı toleransına sahiptirler. Çok az suya ihtiyaç duydukları için benzersiz bir su metabolizmasına sahiptirler (Winkelmann ve Getz, 1962). Gerbiller, diyetlerinden yeterli miktarda su alabilir ve böbrekleri, yeterli hidrasyonu sağlamak için oldukça verimli bir idrar konsantre etme kapasitesine sahiptir (Goyal ve ark., 1988). Gerbillerde uzun döngülü nefronların kısa döngülü nefronlara oranı yüksektir. Nefronlarının yüzde doksan altısı, idrarlarını verimli bir şekilde konsantre etmelerine olanak tanıyan uzun döngülü nefronlardan oluşur (Ichii ve ark., 2006). Sindirim sistemi de suyun emilim ve tutulumunda çok etkilidir. Su yağ hücrelerinde depolanabilir. Gerbiller günlük olarak az miktarda konsantre idrar ve kuru dışkı üreten hayvanlarıdr (Alderton, 1986); bu nedenle gerbil yetiştirme programında diğer rodent laboratuvar hayvanlarına göre daha az sıklıkta kafes altlığı değiştirilmesi avantajı doğar. Erişkin bir gerbilin günlük su ihtiyacı 4-7 ml/100g ca/gün civarındadır. Üretilen ve atılan idrarın az olması yetiştirme konusunda kötü kokuya neden olmaması yönünde de avantaj sağlamaktadır (Canadian Council, 1984). Bu yönü ile gerbilller pet besleme alanında da geniş kullanım alanına sahiptir ve altlıklarının değişim süresi diğer hayvanlarda 1 hafta aralıkla yapılırken gerbillerde 2 haftada bir yapılmasında bir sakınca bulunmamaktadır. İçme suyunun bulunmadığı ortamlarda yeşil yapraklardan aldıklar su ile de bir süre su tüketimi ihtiyaçlarını karşılayabilirler ancak bu yöntemin sadece doğal ortamlarında yaşayan gerbiller için uygun olabileceği ve laboratuvar şartlarında uygulanabilecek bir yöntem olmayacağı unutulmamalıdır.

Ana kaynak olarak farklı çok az sayıda cinsten elde edildikleri için, yabani gerbillere kıyasla laboratuar gerbillerinde düşük miktarda genetik değişkenlik mevcuttur (Razzoli ve ark., 2003).

İlk ticari amaçlı olarak gerbil kolonisinin kuruluşundan hemen sonra hızla bu hayvanların bilimsel amaçlı olarak kullanılmaları gündeme gelmiştir (Schwentker, 1963). Özellikle radyasyon, deneysel aterosklerosis, termoregülasyon ve sebaseöz gland araştırmalarında kullanılmaya uygun hayvan modelleri olabilecekleri görülmüştür. Farklı ırklarda gerbiller içinde bilimsel araştırmalarda kullanılmaya en uygun olanın ise Moğol gerbili olduğu anlaşılmıştır.

Gerbiller dış ortam şartlarına belirgin bir stres belirtisi göstermeden kolaylıkla adapte olabilen canlılardır. Laboratuvar şartlarında 18-26 oC ısı aralığında yaşamaları uygun olan gerbilller olağanüstü durumlarda 38 ila -18 oC çevre ısısı aralığında yaşamlarını sürdürebilirler (Harkness and Wagner, 1983). Gerbillerin özel bir aydınlatma programına gereksinimleri yoktur. Diğer laboratuvar hayvanlarına uygulanan prosedürler (12 saat aydınlık, 12 saat karanlık) uygulanabilir. Bağıl nem % 30–70 düzeyinde tutulmalıdır; bununla birlikte bu oranın % 50 üstüne çıktığında kürkte kaba görünümler ve bozulmalar meydana geldiği bildirilmiştir (Field ve Sibold, 1999; Harkness ve Wagner, 1983; Moore, 1995). Kafeslerin bulunduğu alanın sessiz, satte 15-20 defa hava değişimi özelliğine sahip olması gerekmektedir. Ani ve yüksek ses olması durumunda gerbillerde epileptik nöbetlerin tetiklenmesi söz konusudur (National Research Council, 2011)

Doğaları gereği kazma ve oyuk açma davranışları laboratuar ortamında da görülmektedir ve çoğu zaman kafeslerin yan ve alt kısımlarını kazıp oyabilirler (Brain, 1999; Field ve Sibold, 1999). Bu nedenle tel kafesler yerine altlık ve yuva malzemesi içeren kafeslerde yetiştirilmeleri daha uygundur. Yetiştirme metodları içinde gerbiller için en uygun yöntem monogamidir. Sütten kesme döneminde 10-12 haftalık yaşta çift halinde yaşamaya başlayabilirler. Eşleriyle kavga etme ve onları ısırma eğiliminde değillerdir (Canadian Council, 1984). Kafeste herhangi bir dişi ya da gebe hayvan bulunmasa da erkek gerbilller yine de yuva yapma eğilimindedirler. Bu yuva hayvanların daha az stres hissetmeleri ve uyumaları için gereklidir. Dolayısıyla kafes içinde karanlık bir yuva oluşturmaları için gerekli materyalin sağlanması stressiz hayvan kolonisi elde etmek için gereklidir (Harkness and Wagner, 1983).

Gerbiller de diğer laboratuvar hayvanları gibi ad-libitum beslenmeleri uygun olan hayvanlardır. Besin maddesi gereksinimlerini karşılayan pelet yemler gerbilller için uygun diyetleri oluştururlar. Günlük yem tüketimleri 5-7 g arasında olup 4-7 ml/100g ca/gün su tüketirler. Zeman (1967), gerbillerin beslenme gereksinimlerini araştırmak için bir temel olarak yarı saflaştırılmış bir diyet önermiştir. Bununla birlikte, o zamandan beri gerbil besleme üzerine az sayıda araştırma makalesi yayınlandığı ve gerbillerin spesifik beslenme gereksinimlerinin büyük ölçüde belirlenemediği söylenebilir. Sonuç olarak bugün genelde standart fare sıçan diyetleri ile beslenmektedirler. Gerbil, besin madde içeriği bakımından uygun bir diyetle beslendiğinde koprofaji davranışı gösteren bir hayvan değildir (Field ve Sibold, 1999; Otken ve Scott, 1984). Ancak koprofajinin gerbillerde de görülen bir davranış olduğunu bildiren araştırmalara rastlanması (Sayers ve Smith, 2010) bu durumun beslenme prosedürüne göre ortaya çıktığını düşündürebilir. Granivor (tohum tüketen) olan gerbiller ayçiçeği çekirdeği yemeye oldukça düşkün hayvanlardır ve bu tohumları buldukları sürece diğer yem maddelerini reddedebilirler. Her ne kadar kolay bir besleme alternatifi gibi görünse de ayçiçeği çekirdeğinin kalsiyum yönünden yetersiz ve yağ oranı çok yüksek olduğu göz önüne alınırsa gerbiller için tek başına bir diyet oluşturamayacağı bilinmelidir. Aksi takdirde tek yönlü bir besleme olacağı için beslenme bozukluklarının görülme olasılığı yüksek olacaktır (Schwentker, 1968; Canadian Council, 1984). Bu nedenle modern laboratuvar gerbili yetiştiriciliğinde uluslararası standartlara uygun ticari komple diyetlerin kullanılması daha doğrudur. Diyetler en az % 16 protein içermelidir. Bununla birlikte Harkness ve Wagner (1983) diyetlerin % 22 protein ve% 2-5 ham yağ içermesi gerektiğini bildirmiştir.

Erkek gerbiller 2-4,5 ay, dişiler ise 2-3 ayda puberteye ulaşırlar. Sürekli poliöstrik olan gerbillerin östrus siklusu 4-6 gün, östrus süresi ise 12-18 saat sürmektedir. Gerbillerde post partum östrus da görülebilir ki bu durum implantasyonda gecikme yaratabilmektedir. Bu nedenle gebelik uzayabilir. Gebelik süresi 23-46 gün arasında değişmektedir. Her doğumda 3-8 adet yavru doğururlar ve yavru doğum ağırlığı 2,5-3,5 g arasındadır. Gerbil yavrularının anne bakımına ihtiyaçları vardır. Doğan yavruların gözleri 16-21. günde açılmaktadır. Gerbillerde sütten kesim 21-28. günlerde olmaktadır. Genç gerbillerde sağlıklı bir üretim sağlanabilmesi için 2,5-3,5 aylık yaşlardan önce çiftleştirilmemelidir. Sağlıklı ve uygun çiftleştirmenin sağlanması için dişi/erkek oranının 1/1 olması gerekmektedir (Sayers ve Smith 2010). Hem erkekler hem de dişiler bir yuva kurma ve yavrulara bakma görevini birlikte üstlenir (Elwood, 1975). Erkek gerbiller, bir uyarı veya heyecana işaret etmek ya da kur yapma sırasında arka ayaklarını yere vurarak trampet çalma sesi çıkarır (Brain, 1999). Dişilerin yiyecek depolama davranışları vardır. Erkek gerbillere kastrasyon uygulandığında depolama davranışını artırması bu olayın androjen seviyeleri ile ters ilişkili olduğunu gösterdiğini düşündürmektedir (Harkness ve Wagner, 1983; Moore, 1995; Olfert ve Cross, 1993).

Tek eşli yaşayan gerbiller herhangi bir nedenle eşlerini kaybederlerse bir başka eşle çiftleşmeyi reddedebilirler. Erkekler yavru bakımında dişilere yardımcı olurlar (Canadian Council, 1984). Gerbillerde kanibalizm çok sık görülmese de içgüdüsel olarak anne gerbil çok zayıf ve yaşam gücü yüksek olmayan yavruları öldürebilir (Harkness ve Wagner, 1983). Post partum çiftleşmeleri önlemek adına çiftler ayrılırsa bu sürenin iki haftayı geçmemesi gerekmektedir. Daha uzun süre ayrı kalan eşler tekrar birleştirildiğinde kavgalar gözlemlenebilir (Canadian Council, 1984). Çiftleştirme öncesi kurulan ve iki dişi ve bir erkekten oluşan gruplarda yetiştirme performansı genellikle yüksek olmaktadır.

Yeni doğan yavrularda cinsiyet ayrımı oldukça kolaydır. Genital papilla ve anüs arasındaki mesafe (anogenital mesafe) erkeklerde dişilere göre iki katı uzunluktadır (Canadian Council, 1984). Yetişkinlerde, cinsiyetler erkeğin daha uzun anogenital mesafesi, belirgin testisleri ve pigmentli skrotumları ile kolaylıkla ayırt edilebilir. Dişilerde iki kasık ve iki göğüs olmak üzere dört çift meme vardır ve üretra vajinanın dışında yer alır (Wagner ve Farrar, 1987).

Gerbillerin el ile tutulması genellikle kolay ve sorunsuz olmaktadır. Gebelerde yavrulara ve anneye zarar vermemek adına fazla baskı yapmaktan kaçınarak tutulması gerekmektedir. Bir elle kuyruğun vücutla olan birleşim yerinde ve alt kısmından diğer elle de ensesinden iki parmağın arasına alarak tutmak uygun bir tutuş şekli olacaktır.

Gerbillerde minimal cerrahi girişimler ve manipülatif girişimler için uygulanması gerek anestezi ajanı olarak 40-45 mg/kg ketamin (im) veya 5-10 mg/kg diazepam uygun olacaktır (Harkness and Wagner, 1983; Green, 1972). İnjeksiyon yoluyla yapılan anestezi uygulamaları uzun cerrahi girişimlerinde yeterli olamayacağı için tekrar dozlarının yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Maske kullanımı ile gerçekleştirilen metoksifluran inhalasyon anestezisi ise en güvenli yöntem olup (Sawyer, 1982) bu yöntemle yapılan anestezide tekrar uygulamaya yapmaya gerek olmadığı gibi hayvanlar daha iyi biçimde monitörize edilebilmektedir.

Gerbillerde genelde modern yetiştirme sistemlerinde sağlık problemleri gözlenmezken kimi durumlarda kesici dişlerin sürekli uzamasına bağlı olarak kırılması ya da diş hattının kayması gibi sorunlar görülebilir. Kafes içi yoğunluğun fazla olmasına bağlı olarak özellikle kuyruk üstü bölgesinde birbirlerinin kürklerini yolma gibi stres nedenli davranışlar sonucu kürk kayıpları görülebilir. Bu bulgular şiddetli davranışlar şeklinde olduğunda yaralanma, ciltte çizilmeler ve kanamalı vakalara dönüşebilir. Gerbillerde bazı zoonozlar nadiren de olsa görülebilir. Bu konuda görülebilme ihtimali en yüksek olan vak’alar Hymenolepis tenyası ve Salmonella enfeksiyonlarıdır (Canadian Council, 1984). Gerbiller diğer rodentlere kolayca bulaşabilen özellikle pnömoni, otitis media ve solunum yolu ile bulaşan enfeksiyöz hastalıklara karşın oldukça dirençli hayvanlardır. Salmonella (Olson ve ark.,1977), *Hymenolepis nana* (Loew, 1971; Lussier and Loew, 1970) enfeksiyonlarına ve diğer rodentlerden bulaşabilen *Entamoeba muris* ve *Enterobius vermicularis* etkenlerinin neden olduğu sorunlara yatkın oldukları bildirilmektedir (Canadian Council, 1984).

Taşıdıkları kalıtsal özellikleri gereği bazı araştırmalar için gerbillerle oldukça uygun modeller oluşturulabilir. Epileptik nöbet araştırmalarında kullanılmaları hem kolay bir model oluşturulması bakımından avantaj oluşturmakta hem de nöbet sonrasında herhangi bir sekel kalmadan hayvanın kendiliğinden normale dönüyor olma özelliğiyle de dikkat çekmektedir. Normal rodent diyetlerine %1 ekstra kolesterol eklenmesi ile ateroskleroz oluşmadan yüksek serum kolesterol ve lipemi tablosu ile hepatik lipidozis ve safra taşları oluşumu sağlanabilmesi de söz konusu avantajlara örnek gösterilebilir (Canadian Council, 1984). Gerbiller için gerekli olan standartlara uygun kafes ölçüleri Tablo I’de verilmiştir.

Gerbillerden kan örneği almak için kuyruk damarı kullanılabilir. Kan akışını teşvik etmek için kuyruğu ısıtarak ve kuyruğun tabanındaki damara basınç uygulayarak işlem kolaylaştırılabilir. Lateral safenöz venden ve submandibuler ven de örnekleme için uygun bölgelerdir (Golde ve Gollobin, 2005; Hem ve Smith, 1998). Alınacak kan miktarı çok az ise bir ayak tırnağı ya da kuyruk ucu 1-2 mm uzunluğunda kesilip kanatılabilir. Bu işlem sırasında kanamayı kontrol etmeye özen gösterilmeli, kuyruk ucu koksigeal omurlara zarar vermemek için yalnızca bir veya iki kez kullanılmalıdır ve işlem öncesinde mutlaka anestezi önerilir. Retro-orbital punksiyon, juguler venipunktür (Palm ve Hollander, 2007) veya kardiyak punksiyonla daha büyük hacimlerde kan toplanabilir; tüm bu işlemler anestezi altında yapılmalı ve kalp ponksiyonu perikardiyal kanama ve kardiyak tamponad riski nedeniyle terminal olmalıdır (Batchelder ve ark.,2012) Gerbil'in fizyolojik özelliklerini ve dolayısıyla bilimsel bakımdan sonucun olumsuz yönde etkilenmemesi için maksimum kan alım hacmi 0.77 ml / 100 g canlı ağırlık düzeyinde olmalıdır (Diehl ve ark, 2001; Moore, 1995). Gerbillerde günlük idrar çıkışı 3-4 ml olduğu için örnek toplamak kolay olmamaktadır. Bu nedenle metabolik kafes kullanımı ile idrar örneği toplamak daha kolay bir seçenek olarak görülmektedir (Brain, 1999; Moore, 1995).

Gerbiller için gerekli olan standartlara uygun kafes ölçüleri Tablo I’de verilmiştir.

**Tablo I. Gerbil için gerekli olan kafeslerin minimum taban alan ve yükseklik değerleri.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Gerbil başına taban alanı (cm2) | Yükseklik (cm) |
| Tek yaşayan | 230 | 15 |
| Üretimdeki hayvan 1 çift | 1300 | 15 |

Tablo I. Liu ve Fan (2018)’den derlenmiştir.

**Kaynaklar**

**Agren, G., 1986.** Gerbils. In: MacDonald, D. (Ed.), All the World’s Animals-Rodents (pp. 90–93). Torstar Books, New York.

**Alderton, D., 1986.** A Petkeeper’s Guide to Hamsters and Gerbils. Tetra Press, United Kingdom.

**Bal, H.S., Ghoshal, N.G., 1988**. Morphology of the terminal bronchio­lar region of common laboratory mammals. Lab. Anim. 22, 76–82.

**Başkaya, M.K., Doğan, A., Dempsey, R.J., 1999.** Application of endo­vascular suture occlusion of middle cerebral artery in gerbils to obtain consistent infarction. Neurol. Res. 21, 574–578.

**Batchelder M, Keller LS, Sauer MB, West WL. 2012.** Gerbils. in: The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents editors: Mark A. Suckow, Karla A. Stevens, Ronald P. Wilson. Academic Press, 23 Oca 2012.

**Brain, P.F., 1999.** The laboratory gerbil. In: Poole, T. (Ed.), The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals, vol. 1. Terrestrial Vertebrates, seventh ed. Blackwell Science, Malden, MA, pp. 345–355

**Canadian Council on Animal Care**: Guide to the Care and Use of Experimental Animals - Volume 2, 1984 1 / 8

**Clark, J.D., 1984**. Biology and diseases of other rodents. In: Fox, J.G., Cohen, B.J., Loew, F.M. (Eds.), Laboratory Animal Medicine (pp. 183–206). Academic Press, Orlando.

**Cullen, J.W., Pare, W.P., Modney, A.L., 1971**. Adrenal weight ratios in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). Growth 35, 169–176.

**Diehl, K.H., Hull, R., Morton, D., Pfister, R., Rabemampianina, Y., Smith, D., et al. 2001.** A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and vol­umes. J. Appl. Toxicol. 21, 15–23.

**Elwood, R.W., 1975.** Paternal and maternal behavior in the Mongolian gerbil. Anim. Behav. 23, 766–772.

**Field, K.J., Sibold, A.L., 1999.** The Laboratory Hamster and Gerbil. CRC Press, Boca Raton.

**F.M. A** case of overgrown mandibular incisors in a Mongolian gerbil. Lab Anim Care 1967; 17: 137.**Golde, W.T., Gollobin, P., 2005.** A rapid, simple, and humane method for submandibular bleeding of mice using a lancet. Lab. Anim. (N.Y.) 34, 39–43.

**Goyal, S.P., Ghosh, P.K., Sasidharan, T.O., Chand, P., 1988.** Body water relations in two species of gerbil (*Tatera indica indica* and *Meriones hurrianae*) of the Indian desert. J. Comp. Physiol. B 158, 127–134.

**GREEN, C.J.** Animal anesthesia. Laboratory Animal Handbooks 8 Laboratory Animals Ltd., London UK 1968: 145-147.

**Halpin, Z.T., 1974.** Individual differences in the biological odors of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). Behav. Biol. 11, 253–259.

**HARKNESS, J.E. and WAGNER, J.E.** Biology and Medicine of Rabbits and Rodents (2nd Ed.). Lea & Febiger, Philadelphia, PA 1983. LOEW,

**Hem, A., Smith, A.J., 1998.** Saphenous vein puncture for blood sam­pling of the mouse, rat, hamster, gerbil, guinea pig, ferret and mink. Lab. Anim. 32, 364–368.

**Holmes, D.D., 1985.** The Mongolian gerbil in biomedical research. Lab. Anim. (N.Y.) 14, 23–28.

**Hurst, J.L., 1999.** Introduction to rodents. In: Poole, T. (Ed.), The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals, vol. 1. Terrestrial Vertebrates, seventh ed., Blackwell Science, Malden, pp. 262–265.

**Ichii, O., Yabuki, A., Ojima, T., Matsumoto, M., Suzuki, S., 2006.** Species specific differences in the ratio of short to long loop neph­rons in the kidneys of laboratory rodents. Exp. Anim. 55, 473–476.

**Johnston, H.S., McGadey, J., Thompson, G.G., 1983.** The Harderian gland, its secretory duct and porphyrin content in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). J. Anat. 137, 615–630.

**Liu E ve Fan J 2018.** Fundamentals of laboratory animal sience. CRC Press Taylor&Francis Group U.S

**LOEW, F.M.** Differential growth rates in male Mongolian gerbils. Can. Vet. J. 1968; 9:237.

**Lussier G, Loew FM. 1970.** Case report. Natural Hymenolepis nana infection in mongolian gerbils (Meriones unguiculatus). Can Vet J May;11(5):105-7.

**MARSTON, J.H.** The Mongolian gerbil. In: The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals (5th Ed.). Churchill Livingstone, London UK 1976: 263-274.

**Michaux, J., Reyes, A., Catzeflis, F., 2001.** Evolutionary history of the most speciose mammals: molecular phylogeny of Muroid rodents. Mol. Biol. Evol. 18, 2017–2031.

**Moore, D.M., 1995.** Hamsters and gerbils. In: Rollin, B.E., Kesel, M.L. (Eds.), The Experimental Animal in Biomedical Research (pp. 309– 333). CRC Press, Boca Raton.

**Musser, M., Carleton, M.D., 2005.** Rodentia: Myomorpha: Muroidea: Muridae: Gerbillinae. In: Wilson, D.E., Reeder, D.M. (Eds.), Mammal Species of the World, A Taxonomic and Geographic Reference (pp. 1210–1239). The Johns Hopkins University Press, Baltimore.

**National Research Council, 2011**. Guide for The Care and Use of Laboratory Animals, eighth ed. National Academies Press, Washington, D. C.

**Norris, M.L., 1987.** Gerbils. In: Poole, T.B. (Ed.), The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals (pp. 360–376). Blackwell Science, Malden.

**Olfert, E.D., Cross, B.M., 1993**. Guide to the Care and Use of Experimental Animals. Canadian Council on Animal Care, Ottawa.

**Olson GA, Shields RP, Gaskin JM. 1977.** Salmonellosis in a gerbil colony. J Am Vet Med Assoc Nov 1;171(9):970-2.

**Otken, C.C., Scott, C.E., 1984.** Feeding characteristics of Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). Lab. Anim. Sci. 34, 181–184.

**Palm, D.K., Hollander, P., 2007**. A procedure for intravenous injection using external jugular vein in Mongolian gerbil (*Meriones unguicu­latus*). Lab. Anim. 41, 403–405

**Razzoli, M., Papa, R., Valsecchi, P., Marzano, F.N., 2003**. AFLP to assess genetic variation in laboratory gerbils (*Meriones unguicula­tus*). J. Hered. 94, 507–511.

**Robinson, D.G., 1975.** Gerbil care and maintenance. Gerbil Digest 2 (2), 1–4.

**Roger, T.J., Polioudakis, E., 1977.** The behavior of Mongolian gerbils in a semi-natural environment, with special references to ventral marking, dominance and sociability. Behavior 61, 205–237.

**Roscoe, H.G., Fahrenbach, M.J., 1962**. Cholesterol metabolism in the gerbil. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 110, 51–55.

Sakai, T., 1981. The mammalian Harderian gland: morphology, bio­chemistry function and phylogeny. Arch. Histol. Jpn. 44, 299–333.

**SAWYER, D.C.** The practice of small animal anesthesia. W.B. Saunders Co. Philadelphia PA 1982: 29-35.

**Sayers I, Smith S2010**. Mice, rats, hamsters, gerbils. BSAVA manual of exotic pets. 5. ed. England.

**SCHWENTKER, V.** The gerbil—a new laboratory animal. III. Vet. 1963; 6: 5.

**SCHWENTKER, V.** Care and maintenance of the Mongolian gerbil. Tumblebrook Farm Inc., Brant Lake NY 1968.

**Smith, B.A., Block, M.L., 1991.** Male saliva cues and female social choice in Mongolian gerbils. Physiol. Behav. 50, 379–384.

**Temmerman, A.M., Vonk, R.J., Niezen-Koning, K., Berger, R., Fernandes, J., 1989.** Effects of dietary cholesterol in the Mongolian gerbil and the rat: a comparative study. Lab. Anim. 23, 30–35.

**Thiessen, D., Clancy, A., Goodwin, M., 1976**. Harderian gland phero­mone in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). J. Chem. Ecol. 2, 231–238.

**Thiessen, D.D., 1977.** Thermoenergetics and the evolution of phero­mone communications. In: Sprague, J.M., Epstein, A.N. (Eds). Progess in Psychobiology and Physiological Psychology, vol. 7. Academic Press, New York.

**Turner, J.W., Carbonell, C., 1984.** A relationship between frequency of display of territorial marking behavior and coat color in the Mongolian gerbil. Lab. Anim. Sci. 34, 488–490.

**Vincent, A.L., Rodflick, G.E., Sodeman, W.A., 1979**. The pathology of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): a review. Lab. Anim. Sci. 29, 645–651.

**Wagner, J.E., Farrar, L., 1987**. Husbandry and medicine of small rodents. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 17, 1061–1087.

**Williams, W.M., 1974**. The anatomy of the Mongolian gerbil (*Meriones ungiculatus*). Tumblebrook Farm, Inc., West Brookfield, MA

**Winkelmann, J.R., Getz, L.L., 1962.** Water balance in the Mongolian gerbil. J. Mammal. 43, 150–154.

**Zeman, F.J., 1967.** A semipurified diet for the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). J. Nutr. 91, 415–420.

**Hafta 7**

**Tavşan**

Üst sınıf Tetrapoda

Sınıf: Mamalia

Alt sınıf: Placentalia (Eteneliler)

Şube Chordata

Alt şube Vertebrata

Takım Lagomorpha

Alt takım: Duplicidentata

Familya Leporidae

1.Cins Oryctolagus

Tür Oryctolagus Cuniculus (Ada Tavşanı)

2.Cins Lepus

Tür: Lepus Europaeus (Esmer), Lepus Americanus (Amerikan Tavşanı), Lepus Timidus (Alp Tavşanı)

İnbred tavşan kolonisi üretimine 1931 yılında tüberküloz çalışmalarında kullanılmak üzere Pensilvanya Üniversitesi Phips Enstitüsünde başlanmıştır (Robertson ve ark., 1966). O tarihten bugüne kadar birçok üniversite ve enstitü bünyesinde laboratuvar tavşanlarının araştırmalarda kullanımı için genetik yönden saflaştırılması çalışmaları devam etmektedir.

Bugün bilinen 8 farklı cins ve 127 türe sahiptir bu türler Brachylagus, Bunolagus, Nesolagus, Oryctolagus, Pentalagus, Poelagus, Romerolagus ve Sylvilagus olarak sıralanmaktadır. Pek çok cins, farklı fiziksel özellikler için seçici olarak üreme yoluyla geliştirilmişlerdir. Bazıları Amerikan Tavşan Yetiştiricileri Birliği veya İngiliz Tavşan Konseyi tarafından tanınırken, diğerleri her iki kuruluş tarafından da tanınmamaktadır. Bu cinslerin çeşitli renk çeşitleri de vardır (Nowland ve ark., 2015).

Tavşan, özellikle immünoglobulinlerin yapısı ve oluşumunun genetik kontrolü açısından immünoloji araştırmalarında uzun yıllardır kullanılmaktadır.

Ek olarak tavşan, immünolojik reaktifler olarak kullanılmak üzere poliklonal antikorların üretiminde yaygın olarak kullanılır (Mage, 1998; Pinheiro ve diğerleri, 2011).

Nispeten büyük vücut boyutu ve kan hacmi, vasküler sisteme kolay erişim ve tavşan immünoglobulinlerinin saflaştırılmasına ilişkin mevcut geniş bilgi birikimi, tavşanın poliklonal antikor üretimi için diğer yaygın laboratuar hayvan türlerine göre tercih edilmesinin birkaç nedenidir (Stills, 1994).

Tavşanların bazı morfolojik ve fizyolojik diğer özellikleri de yine araştırmalarda model olarak kullanılmalarını avantajlı hale getirmektedir. Lenfoid sistem yapısının diğer memelilerinkiyle karşılaştırılabilir olması, IgM + B hücrelerinin olgunlaşmasında özel işlevlere sahip iki bağırsakla (çekumun distal ucundaki vermiform apendiks ve ileoçekal bileşkedeki sacculus rotundus) da ilişkili lenfoid dokuya (GALT) sahip olması (Mage, 1998), sahip olduğu sitokinlerin diğer memelilerle karşılaştırılabilmesi, sekum etkinliği nedeniyle bir pre-ruminant olarak sayılması bu özelliklere örnek olarak verilebilir. Memelilerin çoğunda IgM, IgD, IgG, IgA ve IgE olmak üzere beş immünoglobuline rastlanırken tavşanda IgD yoktur (Sun ve ark., 2013). Kardiyovasküler alanda da yine tavşanlar bazı soyları ile önemli bir yer tutmaktadır. Watanabe kalıtsal hiperlipidemik tavşanı (WHHL), karaciğer ve diğer dokularında oldukça belirgin bir düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörü eksikliğine sahip olduğu bilinmektedir. Bu soyların inbred olarak yetiştirilmesi ile, aortik ateroskleroz insidansını artırmadan koroner arter aterosklerozu insidansının artırılabildiği modeller oluşturulabilmektedir (Watanabe ve ark., 1985). İntrasitoplazmik injeksiyon (Li et al., 2010) ve retroviral vektörler (Hiripi et al., 2010)kullanılarak oluşturulan genetiği değiştirilmiş tavşanlar elde edilebilmektedir. Bu yöntemlerle elde edilen hayvanlarla kardiyovasküler hastalıklar (Peng, 2012), aterosklerozis (Masson ve ark., 2011), insan rekombinant geni taşıyan tavşan sütü elde etme (Lipinski ve ark., 2012) gibi çalışmaların yapılabileceği modeller oluşturulabilmektedir. Elde edilen tavşan sütündeki proteinler rotavirüs aşısı çalışmalarında antijen oluşturmak ve hemofili hastalığı tedavisinde kullanılmak üzere insan faktör VIII elde etmede kullanılmaktadır (Simon ve ark., 2011).

**TAVŞANIN ANATOMİSİ**

Tavşanın ağzı nispeten küçüktür ve ağız boşluğu ve yutak uzun ve dardır. Diş formülleri 2/1 İ, 0/0 C, 3/2 PM, 2/2 ya da 3/3 M olacak şekilde düzenlenmiştir. Küçük bir kesici diş çifti, doğrudan üst çene kesicilerinin kaudalinde bulunur ve "peg" (çivi, sivri, vampir) dişler olarak adlandırılır. Sivri dişleri, ana kesici dişlerle birlikte yiyecekleri ısırmak ve kesmek için kullanılır. Tavşanların dişleri yaşamları boyunca sürekli olarak uzamaya devam eder bu nedenle normal bir oklüzyon ve çiğneme aktivitesi ile törpülenerek uzamaları kontrol altında olur aksi takdirde dişler büyümeye devam edecektir. Molar dişleri köksüzdür ve derin mine kıvrımları ile karakterizedir. Tavşanlar normalde küçük azı dişlerinin ve azı dişlerinin bir yandan diğer yana ve önden arkaya hareketiyle yiyeceklerin öğütülmesini kolaylaştıran bir çiğneme hareketiyle çiğneme yapar. İncisiv dişleri sürekli uzama eğilimindedir. Tavşanın parotis, submaksiller, dil altı ve zigomatik dahil olmak üzere dört çift tükürük bezi vardır. Parotis en büyüğüdür ve kulağın tabanının hemen altında yanal olarak uzanır. Zigomatik tükürük bezi insanlarda karşılığı olmayan bir anatomik yapıdır. Özefagus üç katlı ve bölümlü olarak çizgili ve düz kas yapısına sahip olup kaslar özefagus midenin kardia bölümüne girecek şekilde devam eder. Bu kas yapısı insanlar ve diğer birçok türden farklı olacak şekilde oluşmuştur. Özefagusta müköz bezler bulunmamaktadır. Monogastrik hayvanlar olan tavşanların midesi, gastrointestinal sistem hacminin yaklaşık % 15'i gibi büyük bir bölümünü oluşturmasına rağmen, sağlıklı bir tavşanda hiçbir zaman tamamen boş kalmaz. Mide kardia, fundus ve pilorus olmak üzere üç bölümlüdür. Karaciğer dört lobludur ve safra kesesi sağ taraftadır. Safra kanalı karaciğerden çıkıp pilorusun arkasından duodenuma ulaşır ve diffüz bir seyir izler. Tavşanlar, diğer türlere kıyasla nispeten fazla miktarda safra üretirler. Pankreas ince bağırsağın mezenterinde diffüz olarak yayılım gösterir ve duodenuma ana safra kanalının 30-40 mm distalinden girer. Tavşanın ince bağırsağı diğer türlere göre kısadır ve gastrointestinal (GI) sistemin toplam uzunluğunun yaklaşık% 12'sini oluşturur. Tavşanın sindirim kanalında büyük moleküllerin emilimi zor olduğu için yavrular pasif bağışıklık elemanı ihtiyacının çoğunu kolostrum yerine doğumdan önce vitellüsten karşılar. Tavşanlar herbivor hayvanlar olup sekum etkinliklerinin yüksek olması nedeniyle pre-ruminant olarak da anılmaktadırlar. Kalın bağırsakları, sekum, asendens transvers ve desendens kolondan oluşmaktadır. Sekum kıvrımlı bir yapıda olup mide hacminin 10 katı alana sahiptir. Sekum appendix ile bitmektedir ve burada çok sayıda bakteri yaşamaktadır ve bu organ lenfoid doku bakımından oldukça zengindir. Peyer plakları ileum boyunca, özellikle sekumun birleştiği bölgenin yakınlarında bulunur. Sacculus rotundus, bu bağlantı noktasında bulunan büyük bir lenfoid dokudur (Nowland ve ark., 2015).

Ağızları nispeten küçük olan tavşanların ağız boşlukları ve yutakları uzun ve dardır. Dilleri nispeten geniştir. Özel bir ekipman kullanmaksızın endotrakeal entübasyon yapmak zordur. Tavşanların burun delikleri, dokunma hücreleri ile iyi bir şekilde donatılmıştır ve iyi gelişmiş bir koku alma duyusuna sahiptirler. Tavşanlarda nazal solunum, burun deliklerinin dakikada 20 ila 120 kez değişen oranlarda açılma kapanma benzeri hareket yapması ile karakterizedir. Bu hareket tavşanın çok sakin olduğu durumda görülmeyebilir. İnspirasyonun burun deliği yukarı hareket ettikçe meydana geldiği ve bunun, koku hücrelerinin en yoğun olduğu türbinat kemiklerine hava akışını yönlendirmeye yardım etden bir özellikte olduğu tahmin edilmektedir. Nefes alma işlevinde göğüs kaslarından çok diyafram kasının etkinliğinden yararlanırlar. Bu nedenle tavşanda sun’i ventilasyon için göğüs kaslarına yapılan bası uygulamaları yerine başın yukarı ve aşağı dakikada 30-45 defa hareket ettirilmesi önerilmektedir. Bu şekilde solunumda daha etkin olan diyafram kasları aktive edilmiş olur (Nowland ve ark., 2015).

Akciğerleri süngerimsi yapıda olup toplamda 6 lob bulunur. Sağda ve solda olmak üzere kranial ve kaudal loblar mevcuttur. Sağ kaudal lob lateral ve median loblara ayrılmıştır. Sağ lob sol lobdan daha geniştir (Nowland ve ark., 2015). Sol akciğere olan hava akış hacmi, birim hacim başına proksimal hava yollarının daha düşük dirence sahip olması nedeniyle sağdakinden daha yüksektir (Yokoyama, 1979). Tavşanlarda akciğer hacmi, diğer türlerin aksine yaşla birlikte artış gösterir (Nowland ve ark., 2015).

Tavşanın kardiyovasküler sisteminin benzersiz bir özelliği, kalbin triküspit kapağında, diğer birçok memelide olduğu gibi üç yerine yalnızca iki uç (cusp) olmasıdır. Sinoatriyal (SA) atriyoventriküler (AV) düğümler ince ve uzundur ve AV düğümü, bir yağ tabakası ile annulus fibrosustan ayrılır (Truex ve Smythe, 1965). Tavşanda bir fark olarak aortik sinir, bilinen hiçbir kemoreseptöre duyarlı olmayıp (Kardon ve ark., 1974; Stinnett ve Sepe, 1979) yalnızca baroreseptörlere yanıt verir. Depresör sinir haline gelen aortik sinir, vagosempatik gövdenin yanında fakat ondan ayrı çalıştığı için, elektrotların implantasyonuna kolaylıkla uyum sağlar (Karemaker ve diğerleri, 1980). Beyne kan taşıyan temel damarlar internal karotisler olup vertebral damarlar bu konuda daha pasif kalmaktadır (Mangel ve ark., 1981).

Tavşanın böbrekleri, multipapillar olan diğer memelilerin çoğunun aksine unipapillar özelliktedir. Bu özellik kanül işlevi özelliğini artırır. Sağ böbrek sola göre daha kranial lokalizasyondadır (Nowland ve ark., 2015). Tavşan idrarı normal görüntü itibarı ile hafif bulanıktır. Bunun nedeni idrar içinde amonyum magnezyum fosfat ve kalsiyum karbonat monohidrat presipitatlarının bulunmasıdır (Flatt ve Carpenter, 1971). Bunun yanı sıra diyet ve yaşa bağlı olarak idrar rengi sarımsı, kahverengi, yeşil veya kırmızıya yakın da olabilir. İdrarın pH değeri 8.2 (Williams, 1976) olup erişkin bir tavşanın günlük olarak 50-75 ml/kg ca idrar yapar (Gillet, 1994).

Üretral orifisyum erkeklerde yuvarlak şekilde sonlanırken dişilerde daha içbükey bir çizgi halindedir ve bu sayede cinsiyet ayrımı yapılabilir. Tavşanların inguinal kanalı geniş ve kısa bir yapıda olup, hayatları boyunca açıktır. Testisleri skrotum içinde serbest halde olup abdominal boşluğa çekilebilmektedir. Her iki cinste de genital organların yanlarında inguinal poşlar bulunmaktadır (Nowland ve ark., 2015).

Dişilerde iki uterus olmakla birlikte uterus bicornus mevcuttur. Serviks vajinaya direkt olarak açılır. Kasıklarda keseler mevcut olup bu keseler her iki cinsiyette de genital bölgeye lateral konumdadır. Bu keseler abdominal kaviteye kapalı olup feromon etkili beyazdan kahverengiye salgılar üreten koku bezlerini içerir. Üretilen salgılar bu keseler içinde birikime uğrar (Nowland ve ark., 2015).

**TAVŞAN GELİŞİMİ ve YETİŞTİRME ÖZELLİKLERİ**

Yeni doğan tavşanlar kılsızdır ve 3 haftalık olana kadar yuva içinde kalırlar. Gözleri kapalı ve kulakları tıkalıdır ve parmakları birbirine bitişiktir. Doğum sonrası 3-4 günlük yaşta kıl oluşumu görülür. Parmaklar 4-8. günlerde ayrılmaya başlar. Kulaklar 6-8. günlerde, gözler ise 10-12. günlerde açılır. Yeme fonksiyonu 21. günde başlar ve 30. günde kıl örtüsü tamamlanır. Katı yem tüketimi 3. haftada başlar ancak 5-8 haftalık olana kadar süt emme devam eder. Doğum ağırlığı yaklaşık 50 g’dır. Doğumdan 1 ay sonra canlı ağırlık 10 katına ulaşır. 3 aylık dönemde büyümede yavaşlama görülür. Erkek tavşanlar dişilere göre daha hızlı gelişirler. Seksüel olgunluk küçük ırklarda 3-4 aylık, orta büyüklükteki ırklarda 4-5 aylık ve büyük ırklarda ise 5-6 aylık yaşlarda görülmeye başlar. Ovulasyon çiftleşmeyi takip eden 10-12 saat içinde gerçekleşir. Seksüel siklus 8 ila 15 gün arasında sürer. Siklus çok kesin belirtilerle takip edilememektedir. Aktif faz şişkin, nemli ve kırmızılığı artmış vulvanın görülmesiyle tanımlanabilir. Bu süreç 3-4 gün içinde takip edilebilir. Çiftleşmenin başarısız olması yalancı gebelik bulgularının görülmesine neden olabilir. Gerçek gebelik süresi 29-36 gün arasındadır. Gebeliğin 14. günü fetüsler abdominal palpasyonda hissedilebilecek büyüklükte olurlar. Laktasyon küçük yapılı ırklar 500-600 g, büyük yapılı ırklar ise 1000-1200 g canlı ağırlığa ulaşıncaya dek 40-50 gün boyunca devam eder.

Beslenmeleri için herbivor olmaları nedeniyle rasyonlarında yüksek oranda selüloz, daha düşük oranda protein ve karbonhidrat bulundurma gereksinimini doğurmaktadır. Ad-libitum besleme prosedürü uygulansa da tavşanlar genel olarak günde iki defa yem yerler. Diyetlerinde bulunan lifin düşük oranda olması sekum sağlığını etkiler ve diyare gibi sekotrofiyi engelleyecek ve tavşanlarda ölümle sonuçlanabilecek bir tablonun ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle diyet rasyonunda lif oranının %10-15 düzeyinin altına inmemesine dikkat edilmelidir. Tavşanlar iki tür gaita üretirler. Bunlardan biri tam olarak sindirilmemiş K ve B grubu vitaminleri ve bazı proteinleri içeren yumuşak kıvamlı bir gaitadır. Bu gaita gecenin geç dönemi ve sabahın ilk saatlerinde sekumdan çıkarak kolon ve rektuma gelir. Mukozal bir yapı ile kaplı olan bu gaita hayvan tarafından anüsten direkt olarak oral yolla alınır ve sindirilmemiş olan besin maddeleri tekrar sindirim sistemine dahil edilmiş olur. Bu gaita daha sonra normal gaita olarak dışarı atılır ve tüketilmez.

Tavşan kafesleri paslanmaz çelik yapıda alt tarafı ızgara şeklinde ve idrar ve gaitayı geçirecek göz aralığına sahip olmalıdır. Deneysel amaçla kullanılan tavşan kafesleri 50 cm X40 cm X 30 cm ebatlarında, üretim ve yetiştirme amaçlı elde tutulan tavşanların kafesleri ise 80 cm X 50 cm X 38 cm ebatlarında olmalıdır. Kafeslerin korozyona karşın dirençli olması gereklidir. Özellikle genç hayvanların ayak ve bacaklarını sıkıştırma tehlikesine karşın ızgara niteliğindeki parçaların göz açıklığı uygun ebatlarda olmalıdır. Tavşanların tırnakları düzenli aralıklarla kontrol edilmeli ve uzunsa kesilmelidir. Tavşanların boyutu ve beraberlerinde yaşayacak olan yavru sayısı dikkate alınarak üretilmiş olan bir kafeste hayvanlar rahatlıkla uzanabilir, hareket edebilir, annelerinden süt emebilir ve koprofaji hareketini rahatlıkla yapabilir; bu husus hayvanların stres yaşamamaları ve fizyolojik gereksinimlerini karşılamaları için oldukça önemlidir. Tavşanların idrarında bulunan yüksek orandaki kristal nedeniyle kafes zeminin düzenli olarak asit solüsyonları ile temizliğinin yapılması gerekmektedir. Normal alkali pH ya sahip dezenfektan ve temizlik solüsyonlarının bu kristalleri giderme yeteneği yeterli değildir.

Tavşanlar için çevre ısısı fizyolojik özelliklerini ve üreme performanslarını önemli düzeyde etkilemektedir. Çevre ısısının 15-29 oCve nemin %40-70 arasında olması gerekmektedir. Isısnın 30 oCnin üstünde olması nemin de yükselmesi ile birlikte hayvanlarda sıcaklık stresi başgösterir. Bu durumda hayvanlarda kıl dökülmesi, iştah azalması, canlı ağırlıkta azalma, fertilite kaybı ve ölümler görülebilir. Tavşanlar ani ve yüksek sese karşın da oldukça duyarlıdırlar. Laboratuvar çalışanlarının gerek araştırma sırasında gerekse rutin işlemleri sırasında ani ve yüksek sese neden olan uygulamalardan kaçınması gerekmektedir. Tavşanlara ait biyolojik ve fizyolojik veriler Tablo I’de verilmiştir.

**TabloI:** Tavşanların genel özellikleri

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Yaşam süresi** **(yıl)** | 5-6  | **Cinsel olgunluk** **(ay)** | Erkek 6-7Dişi 5 |
| **Ovulasyon** | İndükleme | **Üretimde kullanım** | Erkek 5–6 yılDişi 3 yıl  |
| **Canlı ağırlık kg** | Erkek 2-5 Dişi 2-6  | **Östrus siklusu** | Ocak- Ekim |
| **Nabız Solunum/dak** | 130-23530-60 | **Gebelik süresi (gün)** | 28-35  |
| **Kan hacmi ml/kg** | 60 | **Yavru sayısı** | 4-10 |
| **Rektal ısı oC** | 38,5-40 | **Yalancı gebelik (gün)** | 18 |
| **Yem tüketimi (g/kg)** | 50 | **Doğum ağırlığı** | 30-100 g |
| **Su tüketimi günlük (ml/100 g/gün)** | 6 | **Sütten kesim (gün)** | 35-56 |
| **Çevre ısısı oC** | 16-22 | **Günlük idrar (ml/kg)** | 10-35 |
| **Gözlerin açılması (gün)** | 7 | **Bağıl nem %** | 30-70 |
| **Max kan alımı**  | %1/toplam | **Gavaj max hacim** | 15ml |
| **Gastrointestinal pasaj (h)** | 4-5 | **Kan pH** | 7.2-7.5 |
| **RBC (x10 12/l)** | 4-7 | **ALT (IU/I)** | 27,4-72,2 |
| **HCT/PCV** | 0,31-0,45 | **AST (IU/I)** | 10,0-78,0 |
| **Hb(g/l)** | 100-150 | **Kreatin kinaz (IU/I)** | 58,6-175 |
| **MCV (fl)** | 60-69 | **LDH (IU/I)** | 27,8-101,5 |
| **MCH (pg)** | 19-22 | **GGT (IU/I)** | 0-5 |
| **MCHC (%)** | 33-48 | **Bilirubin (µmol/I)** | 2,6-17,1 |
| **WBC (x10 9/l)** | 5,2-10 | **BUN (mmol/I)** | 6,14-8,38 |
| **Lenfosit (%)** | 30-60 | **Toplam protein (g/I)** | 49-71 |
| **Nötrofil (%)** | 30-50 | **Albümin (g/I)** | 27-50 |
| **Eozinofil (%)** | 0-4 | **Globülin (g/I)** | 15-33 |
| **Bazofil (%)** | 0-7 | **Kreatinin (µmol/I)** | 44,2-229 |
| **Monosit (%)** | 0-4 | **Glukoz (mmol/I)** | 4,2-7,8 |
| **Trombosit (x10 9/l)** | 250-600 | **Toplam Ca (mmol/I)** | 3-4,2 |
| **İnorganik fosfat (mmol/I)** | 1-1,92 | **Na (mmol/I)** | 138-150 |
| **Klorid (mmol/I)** | 92-120 | **K (mmol/I)** | 3,3-5,7 |
| **Sistolik kan basıncı (mmHg)** | 90–130  | **Diastolik kan basıncı (mmHg)** | 80-90 |
| **Kan alım yerleri** | Kulak lateral ven-merkez arter, Jugular ven, Lateral safena, kardiyosentez |
| **Subcutan ense ve yan taraf injeksiyon** | 30–50 ml, <20G | **Kas içi kaudal kalça veya lumbar kas injeksiyon**  | 0.5–1.0 ml, 20G |
| **Intraperitoneal injeksiyon** | 50–100 ml, <20G | **Intravenous kulakkenarı ven injeksiyon,** | 1–5 ml (yavaşça), <21G |

Tablo Ward ve Meredith (2010), Liu ve Fan (2018) ve University of Wisconsin Madison Research Animal Resources Center (Anonim) verilerinden derlenmiştir.

**Kaynaklar**

**Anonim: https://www.rarc.wisc.edu/animal\_health/normative\_data.html** University of Wisconsin Madison Research Animal Resources Center Erişim tarihi: 18.10.2018

**Akdağ F 2010.** Deney hayvanlarının üretimi. Laboratuvar hayvanları. I. ed. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları. pp: 278-284. Samsun

**Fiszer, M., Stankiewicz, D., Adamczyk, A., 1979.** Normal concentration and excretion values of sodium and potassium ions in urine of Syrian hamsters. Folia Biol. (Krakow) 27, 51–57.

**Flatt, R.E., Carpenter, A.B., 1971**. Identification of crystalline material in urine of rabbits. Am. J. Vet. Res. 32, 655–658.

**Gillett, C.S., 1994.** Selected drug dosages and clinical reference data. In: Manning, P.J., Ringler, D.H., Newcomer, C.E. (Eds.), Biology of the Laboratory Rabbit, second ed. Academic Press, Orlando, FL, pp. 467–472.

**Hiripi, L., Negre, D., Cosset, F.L., Kvell, K., Czompoly, T., Baranyi, M., et al., 2010**. Transgenic rabbit production with simian immu­nodeficiency virus-derived lentiviral vector. Transgenic Res. 19, 799–808.

**Kardon, M.Β., Peterson, D.F., Bishop, V.S., 1974**. Beat-to-beat regula­tion of heart rate by afferent stimulation of the aortic nerve. Am. J. Physiol. 227, 598–600.

**Karemaker, J.M., Borst, C., Schreurs, A.W., 1980**. Implantable stimulat­ing electrode for baroreceptor afferent nerves in rabbits. Am. J. Physiol. 239, H706–H709.

**Li, Q., Hou, J., Wang, S., Chen, Y., An, X.R., 2010**. Production of trans­genic rabbit embryos through intracytoplasmic sperm injection. Zygote 18, 301–307.

**Lipinski, D., Zeyland, J., Szalata, M., Plawski, A., Jarmuz, M., Jura, J., et al., 2012**. Expression of human growth hormone in the milk of transgenic rabbits with transgene mapped to the telomere region of chromosome 7q. J. Appl. Genet. 53, 435–442.

**Liu E ve Fan J 2018.** Fundamentals of laboratory animal sience. CRC Press Taylor&Francis Group U.S

**Mage, R.G., 1998.** Immunology of Lagomorphs. In: Pastoret, P.P., Bazin, H., Griebel, H.P., Govaerts, H. (Eds.), Handbook of Vertebrate Immunology. Academic Press, London, pp. 223–260.

**Mangel, Α., Fahim, M., Van Breemen, C., 1981.** Rhythmic contractile activity of the in vivo rabbit aorta. Nature 289, 892–894.

**Masson, D., Deckert, V., Gautier, T., Klein, A., Desrumaux, C., Viglietta, C., et al., 2011.** Worsening of diet-induced atherosclerosis in a new model of transgenic rabbit expressing the human plasma phospho­lipid transfer protein. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 31, 766–774.

**Nowland MH, Brammer DW, Garcia A, Howard GR 2015**. Biology and Diseases of Rabbits. In: LABORATORY ANIMAL MEDICINE THIRD EDITION. Fox JG, Anderson AC, Otto GM, Corning KRP, Whary MT. 2015. ELSEVIER USA.

**Pinheiro, A., Lanning, D., Alves, P.C., Mage, R.G., Knight, K.L., Van Der Loo, W., et al., 2011.** Molecular bases of genetic diversity and evolution of the immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV) gene locus in leporids. Immunogenetics 63, 397–408

**Poyraz Ö 2000.** Laboratuvar hayvanları bilimi. Kardelen Ofset. Ankara.

**Peng, X., 2012.** Transgenic rabbit models for studying human cardio­vascular diseases. Comp. Med. 62, 472–479.

**Robertson, J.M., Samankova, L., Ingalls, T.H., 1966.** Hydrocephalus and cleft palate in an inbred rabbit colony. J. Hered. 57, 142–148.

**Simon, M., Antalikova, J., Chrenek, P., Horovska, L., Hluchy, S., Michalkova, K., et al., 2011**. Analysis of the expression of plate­let antigens CD9 and CD41/61 in transgenic rabbits with the integrated human blood clotting factor VIII gene construct. Gen. Physiol. Biophys. 30 (Spec No), S83–S87.

**Stinnett, H.O., Sepe, F.J., 1979.** Rabbit cardiovascular responses during PEEP before and after vagotomy. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 162, 485–494.

**Stills, J.H.F., 1994.** Polyclonal antibody production. In: Manning, P.J., Ringler, D.H., Newcomer, C.E. (Eds.), Biology of the Laboratory Rabbit, second ed. Academic Press, Orlando, FL, pp. 435–448.

**Sun, Y., Wei, Z., Li, N., Zhao, Y., 2013.** A comparative overview of immunoglobulin genes and the generation of their diversity in tetrapods. Dev. Comp. Immunol. 39, 103–109.

**Truex, R.C., Smythe, M.Q., 1965**. Comparative morphology of the car­diac conduction tissue in animals. Ann. N. Y. Acad. Sci. 127, 19–33.

**Ward MC, Meredith A. 2010.** Rabbits. BSAVA manual of exotic pets. 5. ed. England.

**Watanabe, Y., Ito, T., Shiomi, M., 1985**. The effect of selective breed­ing on the development of coronary atherosclerosis in WHHL rabbits. An animal model for familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 56, 71–79.

**Yokoyama, E., 1979.** Flow-volume curves of excised right and left rab­bit lungs. J. Appl. Physiol. 46, 463–468.

**-------------------------------------------------------------------------------------------**

**FARE, SIÇAN, HAMSTER, GERBİL ve KOBAYLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Fare** | **Sıçan** | **Hamster** | **Gerbil** | **Kobay**  |
| **Diploid kromozom** | 40 | 42 | Suriye 44, Çin 22 | 44 | 64 |
| **Yaşam süresi** | 1-2,5 | 2-3 | 2-3 | 3-4 | 5-6 |
| **Canlı ağırlık****Erkek****Dişi**  | 20-4025-40 | 300-500250-300 | 120-140140-160 | 80-11070-100 | 900-1000700-900 |
| **Parmak sayıları****Ön** **Arka**  | 45 | 45 | 45 | 54 | 43 |
| **Nabız( atım/dak)** | 300-800 | 300-500 | 250-500 | 360 | 230-380 |
| **Solunum (sayı/dak)** | 100-200 | 70-110 | 40-120 | 90 | 42-104 |
| **Tidal volüm (ml/kg)** | 0.09-0.23 | 0.6-2 |  |  | 5-10 |
| **Rektal ısı (oC)** | 36.5-38 | 37.5-38.5 | 37-38 | 38.1-38.4 | 38-40 |
| **Vücut alanı ca:cm2** | 20g:36 | 50g: 130130g: 250200g: 325 | 125g: 260 | 190g:205 | 400g:565800g:720 |
| **Diş formülü tek yarım çenede**  | 3-0-0-1 | 3-0-0-1 | 3-0-0-1 | 3-0-0-1 | 3-1-0-1 |
| **Çevre ısısı (oC)** | 18-26 | 18-26 | 18-26 | 18-26 | 18-26 |
| **Bağıl nem (%)** | 45-55 | 45-55 | 40-60 | 30 | 50-60 |
| **Su tüketimi günlük** | 15ml/100gca | 10-12ml/100gca | 8-10ml/100gca | 4-7ml/100gca | 10 ml/100 gc.a/gün |
| **Diyet**  | Omnivor | Omnivor  | Omnivor | Granivor  |  |
| **Yem tüketimi günlük (g)** | 3-5 | 15-20 | 10-15 | 5-7 | 6 g/100g ca/gün |
| **Koprofaji**  | Var | Var | Var | Var | Var |
| **Östrus tipi** | Sürekli poliöstrik | Sürekli poliöstrik | Sezonsal poliöstrik | Sürekli poliöstrik  |  |
| **Post-partum östrus** | Var  | Var  | Yok  | Var (implantasyonda gecikme yaratır) | Var  |
| **Puberte (ay)** | 1.5 | 1 | Erkek 2Dişi 1.5 | Erkek 2-4.5Dişi 2-3 | Erkek 3-4Dişi 2-3 |
| **Gebelik süresi (gün)**  | 19-21 | 19-23 | Suriye:16-18Rus: 18-21Çin: 21-23Roborovski:23-30 | 23-46 | 59-72 |
| **Östrus siklusu (gün)** | 4-5 | 4-5 | 4-5 | 4-6 | 15-21 |
| **Östrus süresi (saat)** | 9-20 | 9-20 | 8-26 | 12-18 | 8-11 |
| **Yavru sayısı** | 6-12 | 6-13 | 5-10 | 3-8 | 1-8 |
| **Doğum ağırlığı (g)** | 0.5-1.5 | 5-10 | 1.5-3 | 2.5-3.5 | 45-115 |
| **Anne bakımı** | Zorunlu  | Zorunlu  | Zorunlu  | Zorunlu  |  |
| **Göz açılma (gün)** | 12-14 | 12-15 | 12-14 | 16-21 | 0 |
| **Sütten kesim (gün)** | 18-21 | 21 | 19-21 | 21-28 | 14-21 7. gün yem yer |
| **En erken çiftleştirme yaşı**  | 60-90 gün | Dişi 80 gün Erkek 60-90 | 60 gün | 75-105 gün | Dişi 60-90 günErkek 90-120 gün  |
| **Çiftleştirme erkek dişi oranı** | 1:1-6 | 1:1-6 | 1:1 | 1:1 | 1/ 4-6  |
| **Kan volümü (ml/kg)** | 70-80 | 50-65 | 65-80 | 60-85 | 69-75 |
| **Kan alma (max) ml** | 0.14 | 1.3 | 0.65 | 0.3 |  |
| **Hematoloji** |
| **RBC (x1012/l)** | 7.9-10.1 | 5.4-12 | 3.96-10.3 | 7-10 | 4-7 |
| **PCV(%)** |  |  |  |  | 35-45 |
| **MCV (%)** | 46-62 | 46-68 | ? | ? |  |
| **HCT(%)** | 37-46 | 36-52 | 36.5-58 | 41-52 |  |
| **Hb (g/dl)** | 11-14.5 | 11.1-17.4 | 10.7-19.2 | 12.1-16.9 | 10-17.2 |
| **WBC (x109/l)** | 3.4-13.7 | 4-12.2 | 2.7-10.6 | 4.3-15 | 5.5-17.5 |
| **MCH (pg)** |  |  |  |  |  |
| **MCHC (%)** |  |  |  |  |  |
| **Nötrofil (%)** | 7-40 | 6-50 | 17-32 | 5-34 | 22-48 |
| **Banded nötrofil (%)** |  |  |  |  | 0-1 |
| **Lenfosit (%)** | 55-95 | 50-88 | 50-95 | 60-95 | 29-72 |
| **Monosit (%)** | 0.1-3.5 | 0-5 | 0-2.4 | 0-3 | 1-10 |
| **Eozinofil (%)** | 0-4 | 0-6 | 0-3 | 0-4 | 0-7 |
| **Bazofil (%)** | 0-1.5 | 0-2 | 0-3 | 0-1 | 0-2.7 |
| **Retikülosit (%)** |  |  |  |  | 2-3 |
| **Trombosit (x109/l)** | 600-1610 | 760-1120 | 300-570 | 400-600 | 260-740 |
| **Sedimentasyon oranı (mm/h)** |  |  |  |  | 1.1-14 |
| Biyokimya |
| **Toplam protein (g/l)** | 56-103 | 59-84 | 55-72 | 43-147 | 4.7-6.4 |
| **Albümin (g/l)** | 25-48 | 32-46 | 20-42 | 18-58 | 2.1-3.9 |
| **Globülin (g/l)** | 60 | 22-48 | 25-49 | 8-100 | 13.1-38.6 |
| **Kreatin kinaz (IU/l)** | 155 | 111-334 | 366-766 | - |  |
| **AST (IU/l)** | 101-400 | 54-262 | 43-134 | - | 27-68 |
| **ALT (IU/l)** | 44-87 | 52-144 | 22-63 | - | 25-59 |
| **GGT (IU/l)** |  |  |  |  |  |
| **ALP (IU/l)** | 43-200 | 40-250 | 6-18 | 3.7-7 | 55-108 |
| **LDH (IU/l)** | 366 | 225-275 | 134-360 | - |  |
| **Sodyum (mmol/l)** | 128-164 | 129-150 | 124-147 | 143-147 | 130-150 |
| **Potasyum(mmol/l)** | 4.8-6.8 | 4.3-6.3 | 3.9-6.8 | 3.6-5.9 | 4.5-8.8 |
| **Klorid (mmol/l)** | 105-110 | 100-109 | 92-103 | 93-118 | 90-115 |
| **Glukoz (mmol/l)** | 4-10.1 | 4-8.9 | 3.3-8.8 | 2.58-7.5 | 3.3-6.9 |
| **Kolesterol (mmol/l)** | 1.53-2.67 | 1.14-3.6 | 1.69-3.84 | 2.34-3.66 | 0.31-1.67 |
| **Üre (mmol/l)** | 6.42-11.6 | 4.28-7.85 | 4.99-9.63 | 6.1-10.7 |  |
| **Kreatinin (µmol/l)** | 35-97 | 35-70 | 35-88 | 53-124 | 0-77 |
| **Fosfor (mmol/l)** |  |  |  |  | 1.03-6.98 |
| **Toplam bilirubin (µmol/l)** | 5.13-13.68 | 4-8.2 | 4.1-12.31 | 13.68-27.36 | 0-1.59 |
| **BUN (mmol/l)** |  |  |  |  | 3.34-10.33 |
| **Fosfat (mmol/l)** | 1.67-3.03 | 1.71-2.73 | 1.29-2.64 | 1.19-3.61 |  |
| **Kalsiyum (mmol/l)** | 1.1-2.4 | 1.9-3.15 | 2.1-3.07 | 0.92-1.52 | 2.4-3.1 |
| **İdrar miktar (ml/24h)** | 5,5 /100 g ca | 5.5/100 g ca |  |  | 15-75 |
| **İdrar pH** | 6 | 6 |  |  |  |
| **İdrar yoğunluk(SG)** | 1030-1070 | 1040-1070 |  |  | >1.045 |
| **İnjeksiyon yerleri ve max inj hacimleri** |
| **Subkutan**  | Boyun, sırt, abdomen 2-3 ml | Boyun, sırt, abdomen 5-10 ml | Boyun, sırt, abdomen 3-5 ml | Boyun, sırt, abdomen 2-3 ml | Suprascapular, interscapular, dorsal arka, yan 5-10 ml |
| **intramuskuler** | Quadricpes 0.03 ml | Quadriseps/gluteal 0.2-0.3 ml | Quadriseps/gluteal 0.1 ml  | Quadriseps/gluteal 0.1 ml | Anterior kalça 0.5 ml |
| **intraperitoneal** | Abdomen sağ kaudal kadran 1-3 ml | Abdomen sağ kaudal kadran 10ml | Abdomen sağ kaudal kadran 3-4 ml | Abdomen sağ kaudal kadran 2-3 ml | Abdomen posterior kadran 5-8 ml |
| **İntravenöz**  | Lateral kuruk ve 0.2-0.3 ml | Lateral kuyruk ven veya vena safena 0.5 ml yavaşça | - | Lateral kuyruk ven 0.2-0.3 ml | Femur, tibia, safena, lateral metatarsal, penil, lingual 1-2 ml yavaşça |

**Tablo Sayers ve Smith (2010), Delaney (2010), Poyraz (2000), Kaya ve Çenesiz (2010), Çenesiz (2010) ve Liu ve Fan (2018)’den derlenmiştir.**

**Ca: Canlı ağırlık.**

**Kaynaklar**

**Çenesiz S 2010.** Deney hayvanlarının biyokimyası. Laboratuvar hayvanları. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları Yayın No: 132.Samsun.

**Kaya M, Çenesiz M. 2010.** Deney hayvanlarının fizyolojisi. Laboratuvar hayvanları. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları Yayın No: 132.Samsun.

**Poyraz Ö 2000.** Laboratuvar hayvanları bilimi. Kardelen Ofset. Ankara.

**Sayers I, Smith S2010**. Mice, rats, hamsters, gerbils. BSAVA manual of exotic pets. 5. ed. England.

**Delaney 2010.** Guinea pig, chinchillas degus and duprasi.BSAVA manual of exotic pets. 5. ed. England.

**Hafta 8-9**

**DENEY HAYVANLARININ BESLENMESİ**

Deneylerde kullanılacak olan hayvanların, tür, cins, genetik, mikrobiyolojik, fizyolojik özellikleri hakkında yeterince bilgi sahibi olmak, hayvan sağlığını sağlamak kadar araştırmanın güvenilirliği için de önem arz etmektedir. Ancak ne var ki bu konulardaki bilgiye sahip olmak ve bu bilgileri yerinde kullanmanın yanı sıra deneylerde kullanılacak hayvanların geçerli bir model olabilmesi için sağlıklı olmaları gerekmektedir. Sağlıklı bir deney hayvanı, hastalıklardan ari ve standartlar çerçevesinde beslenmeye tabi tutulan hayvandır. Bu noktada deney hayvanlarının bilimsel verilerle ortaya konan beslenme prosedürleri doğrultusunda ve besin maddelerini uygun miktarda içeren diyetlerle beslemek zorunludur. Beslenme hayvanın fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamak üzere ihtiyaç duyduğu besin maddelerini almak üzere kendilerine sunulan diyetleri tüketme ve metabolize etme yoluyla gerçekleşen karmaşık bir takım fizyolojik olaylar bütünüdür. Besin maddeleri diyetlerin tüketimi ile sağlanan, fizyolojik aktivitelerin devamı için gerekli olan protein, yağ, vitamin, mineral, karbonhidrat ve sudur. Bu maddelerin ihtiyaç duyulduğu miktar hayvanların tür, cins, genetik ve fizyolojik özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir. Hayvan besleme alanında kullanılan besin maddesi terimlerinden bazıları bu yazının devamında şu şekilde kısaltılarak kullanılacaktır: ham protein (HP), ham yağ (HY), ham selüloz (HS), kuru madde (KM), ham kül (HK) ve enerji olarak sindirilebilir enerji (SE), metabolik enerji (ME), net enerji (NE) .

Araştırmalarda deney hayvanı olarak en çok rodentler (kemirgenler) ve tavşanlar kullanılmaktadır. Bu hayvanların beslenme alışkanlıkları, anatomik yapıları ve fizyolojik özellikleri ile ilişkili olarak şekillenmektedir. Kesici (incisiv) dişlerinin sürekli uzayan ve köksüz yapıda olması pelet yem gibi belirli bir sertlik derecesine sahip sert yemlerle törpülenmesi ihtiyacını doğurmaktadır. Bu yemlerin kemirilmesi sırasında sürekli uzama özelliği olan dişlerde törpülenmektedir. Aksi takdirde uzayan dişler yem alımını engelleyeceği gibi yumuşak dokuyu tahrip etme riskini de taşımaktadır (Salman 2010). Rodentlerde gelişmiş bir sekum bulunur. Bu organ, hayvanın sol abdomen alt kadranında yer alan beslenmiş bir hayvanda şişkin olan ve intraperitoneal enjeksiyonlarda içine girilmemesi için dikkat edilmesi gereken bir yapıdır. Sekumda selüloz sindirimi, K ve B grubu vitaminleri ile mikrobiyal protein sentezi gerçekleşir. Sekumda oluşan özel bir içerik normal gaitadan daha yumuşak ve açık renklidir. Bu içerik sekal gaita olarak adlandırılır. Rodentlerde sekumda oluşan K ve B grubu vitaminler ve mikrobiyal formlar bu dışkının tekrar oral yolla alınması ile sindirime dahil edilmiş olur. Bu olaya koprofaji adı verilir. Bu hayvanlara ise sekotrof hayvanlar denir. Sekotrof hayvanlar sekal gaita ile normal gaitayı birbirlerinden ayırt edebilirler.

Rodent ve tavşanların da diyet ve su tüketimleri, diyet formülasyonu, fizyolojik özellikler ve çevre şartlarına bağlı olarak değişmektedir. Tükettikleri kuru maddenin yaklaşık 2,5-3 katı su tüketirler. Rodent ve tavşanların diyetlerinde protein:enerji dengesi oldukça önemlidir. Bu dengenin bir tarafa doğru kayması malnutrisyona neden olabilir. Çevre ısısının artması diyet tüketimini azaltırken ısının azalması durumunda daha fazla enerji ihtiyacı nedeniyle tüketim artar.

**Besin Maddeleri**

Protein hayvanların yaşamını devam ettirmesi, gelişmesi ve üremesi için gerekli olan hücre ve doku yapısının temel taşlarından biri olup diyet aracılığıyla ve sürekli olarak sağlanmalıdır. Protein yaklaşık olarak 20 farklı amino asitten oluşmaktadır. Bunlardan 9 adedi (histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, threonine, tryptophan, and valine) hayvan vücudunda sentezlenemeyip yetersiz miktarda üretilen veya dışarıdan alınmak zorunda olan esansiyel amino asitlerdir. Temel bir kural olarak hayvanların, yem proteininde bulunan amino asitlerin kompozisyonu ve oranı kendilerininkine daha yakın olduğunda, yemden daha iyi faydalanabildikleri kabul edilir.

Lipidler, yağları, mumları, sterolleri, yağda eriyen vitaminleri, monogliseritleri, diglisertileri, trigliseritleri ve fosfolipidleri içeren ve doğal olarak oluşan bir gruptur. Yağlar kimyasal olarak yağ asitleri ile gliserollerin birleşiminden oluşan trigliseritleri ifade etmektedir. Fosfolipidler, mumlar ve steroller, yağ asiti, gliserin ve diğer nitrojen içeren maddelerin birleşiminden oluşan yapılardır. Yağ asitleri doymuş ve doymamış olarak iki grupta incelenebilir. Linoleik ve α-linoleik asit gibi doymamış yağ asitleri hayvanlar için esansiyel yağ asitleridir. Doymamış yağ asitleri esansiyel yağ asitleri gibi en fazla bitkilerde bulunmaktadır. Yağlar yüksek enerji deposu olma özelliklerinden dolayı da laboratuvar hayvanı diyetlerinde yer almaktadır.

Karbonhidratlar şeker olarak da adlandırılan bitkisel kaynaklı bir grup olup laboratuvar hayvanı diyetlerinde yer alan temel öğelerden biridir.

Mineraller, hayvan dokuları dünyada var olan neredeyse tüm doğal elementleri yapısında bulundurur. Esas olarak organik bileşikler formunda bulunan karbon, hidrojen, oksijen ve azot dışında, elementlerin geri kalanı topluca mineral olarak adlandırılır. Hayvanlara enerji sağlamasa da yaşamlarının devamı için gereklidirler. Hayvanların vücudunda bulunan miktarlarına göre elementler makroelementler ve mikroelementler olmak üzere ikiye ayrılır.

Vitaminler yağda eriyen ve yağda erimeyenler olmak üzere iki grupta sınıflandırılırlar. Vitaminler vücutta enerji kaynağı olarak kullanılmadıkları gibi vücudun yapıtaşı olarak da görev almazlar ancak yaşamın devamını sağlayan fizyolojik olayların düzenlenmesi için gereklidirler. Bazı vitaminlerin vücutta sentezlenmesinin dışında genel olarak dışarıdan yemle alınmaları gerekmektedir.

İyi kaliteli bir su, laboratuvar hayvanları için hayati önem taşımaktadır. Laboratuvar hayvanları genel olarak tükettikleri yemin 2,5-3 katı su tüketirler. Laboratuvar hayvanlarına su sürekli olarak sağlanmalı ve hayvan her istediğinde suya ulaşabilmelidir. Su kafes içine yerleştirilen ucu nipple olarak nitelenen bilyalı bir sisteme sahip şişe suluklardan sunulur. Hayvanlar öğrenme yoluyla bu nipple bölgesine dokunarak oradan su gelmesini sağlar ve içer. Şişelerin camdan yapılmış olması ve dezenfeksiyon-sterilizasyon işlemlerine dayanıklı olması gerekmektedir. Şişelerin şeffaf olması içeriğin görsel ve hacim takibi için önemlidir.

Enerji laboratuvar hayvanlarının doğum, büyüme, gelişme ve tüm hayati fonksiyonlarının ve fizyolojik gereksinimlerinin sağlıklı biçimde karşılanabilmesi için gereken en temel öğedir. Karbonhidrat, yağ ve protein vücutta ısı ve fizyolojik gereksinimler için enerji üretilmesini sağlayan 3 temel enerji kaynağıdır. Laboratuvar hayvanları diyetlerinde temel enerji kaynağı olarak en çok karbonhidratlara yer verilir. Diyetlerdeki enerji birimi için kalori (cal), kilokalori (kcal), joule (J), kilojoule (kJ) ve megajoule (MJ) kullanılır. Matematiksel hesaba göre:

1 cal = 4,184 J

1 J = 0,239 cal

1 g karbonhidrat = 16.7 kJ = 4 kcal

1 g yağ = 36.7 kJ = 9 kcal

1 g protein = 16.7 kJ = 4 kcal

Bir diyet örneğinden yola çıkarsak; 100 g diyet için %23 HP, % 5 HY, % 5 HK, %4 HS, %7 su, % 55 eriyebilir azotsuz madde (karbonhidrat) içerikli bir diyette ısı: 100x%23x4+100x%5x9+100x%55x4 = 357 kcal = 1.493 MJ enerji bulunur.

Hayvanlar yem tüketimlerini enerji ihtiyaçlarını karşılamak üzere ayarlamaktadırlar. Dolayısıyla düşük enerji değerine sahip bir diyeti daha fazla, yüksek enerji değerine sahip bir diyeti de daha az tüketme yoluna gitmektedirler. Bu durum diyetteki diğer besin maddelerini gerekenden daha az ya da daha fazla almaları anlamına gelir ki böyle bir durum, besin maddesi dengesizliği nedeniyle verim kaybına ve sağlıklarının bozulmasına neden olabilir.

Diyetlerin enerji düzeylerinin belirlenmesi için türe özgü beslenme ihtiyaçlarının bilinmesi gereklidir. Bunun için de bir diğer önemli parametre olan protein yapıtaşı amino asit ihtiyaçları önemli rol oynar.

Enerji hesaplarında enerjinin vücutta metabolize olması durumuna göre farklı şekillerde belirlenmesi mümkündür. Gross enerji, diyetin bomba kalorimetrede yakılması ile açığa çıkan enerji olup diyetteki potansiyel enerjiyi tanımlar ancak metabolizmada tamamen yararlanılabilir miktarı nitelemez. Nitekim enerjinin bir kısmı gaita, idrar ve gazlarla atılır. NE metabolize olup hayvanın ihtiyaçları için kullanılması gereken enerji düzeyini tanımlamada daha uygundur.

Hayvanların fiziksel ve fizyolojik durumlarına göre ihtiyaç duydukları enerji düzeyi farklılık göstermektedir.

Bazal metabolik enerji ihtiyacı (MJ) = 0,45 X W0.75  (W: canlı ağırlık kg)

Büyüme enerji ihtiyacı (MJ) = 1,20 X W0.75

Gebelik enerji ihtiyacı (MJ) = 0,60 X W0.75

Laktasyon enerji ihtiyacı (MJ) = 1,3 X W0.75  formülleri ile hesaplanabilir. Bu formüllerde günlük aktivitenin minimum olduğu varsayılmıştır.

Tablo I\*: Sıçanların günlük diyet tüketim ve enerji ihtiyaçları

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Fizyolojik durum** | **Canlı ağırlık (g)** | **Enerji (MJ/gün)** | **Diyet (g/gün)** |
| Bazal metabolizma | 100 | 0,21 | 15 |
| Büyüme | 200 | 0,36 | 25 |
| Yaşam gücü | 400 | 0,23 | 16 |
| Gebelik | 400 | 0,30 | 21 |
| Laktasyon | 400 | 0,65 | 46 |

\* Tablo I Liu ve Fan (2018)’den derlenmiştir.

 Tablo II\*\*: Laboratuvar Hayvanlarının Diyetlerinde Bulunması Gereken Besin Madde Miktarları (%90 KM)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Fare** | **Sıçan** | **Hamster**  | **Kobay**  | **Tavşan**  |
| Sindirilebilir enerji (kJ/kg) | 16,8 | 16,0 | 17,6 | 12,6 | 10,5 |
| HY (g/kg) | 50 | 50 | 50 | - | 20 |
| HP (g/kg) | 180 | 150 | 150 | 180 | 160 |
| Fiber (g/kg) | - | - | - | 150 | 110 |
| **Amino asitler (g/kg)** |
| Arjinin  | 3 | 4,3 | 7,6 | 12 | 6 |
| Asparajin  | - | 4 | - | - | - |
| Glutamik asit  | - | 40 | - | - | - |
| Histidin  | 2 | 2,8 | 4 | 3,6 | 3 |
| İzolöysin | 4 | 6,2 | 8,9 | 6 | 6 |
| Löysin | 7 | 10,7 | 13,9 | 10,8 | 11 |
| Lizin  | 4 | 9,2 | 12 | 8,4 | 6,5 |
| Metiyonin+sistin | 5 | 9,8 | 3,2 | 6 | 6 |
| Fenilalanin+tirozin | 7,6 | 10,2 | 14 | 10,8 | 11 |
| Prolin  | - | 4 | - | - | - |
| Treonin  | 4 | 6,2 | 7 | 6 | 6 |
| Triptofan  | 1 | 2 | 3,4 | 1,8 | 2 |
| Valin  | 5 | 7,4 | 9,1 | 8,4 | 7 |
| Glisin  | - | - | - | - | - |
| **Mineraller (g/kg)** |
| Ca | 5 | 5 | 5,9 | 8 | 4 |
| Cl | 0,5 | 0,5 | - | 0,5 | 3 |
| Mg | 0,5 | 0,5 | 0,6 | 1 | 0,035 |
| P | 3 | 3 | 3 | 4 | 2,2 |
| K | 2 | 3,6 | 6,1 | 5 | 6 |
| Na | 0,5 | 0,5 | 1,5 | 0,5 | 2 |
| S | - | - | - | - | - |
| **Mikro elementler (mg/kg)** |
| Cr | 2 | - | - | 0,6 | - |
| Cu | 6 | 5 | 1,6 | 6 | 3 |
| Fl | - | - | 0,024 | - | - |
| I | 0,15 | 0,15 | 1,6 | 6 | 3 |
| Fe | 35 | 35 | 140 | 50 | - |
| Mn | 10 | 10 | 3,65 | 40 | 8,5 |
| Se | 0,15 | 0,15 | 0,1 | 0,15 | - |
| Zn | 10 | 12 | 9,2 | 20 | - |
| **Vitaminler (mg/kg)** |
| A | 0,15 | 1,2 | 1,1 | 7 | 0,17 |
| D | 4 | 25 | 62 | 25 | - |
| Tokoferol  | 32 | 27 | 3 | 40 | 40 |
| Vit K | 1 | 1 | 4 | 5 | - |
| B1 | 5 | 4 | 20 | 2 | - |
| B2 | 7 | 3 | 15 | 3 | 39 |
| B6 | 8 | 6 | 6 | 3 | 39 |
| B12 (µg/kg) | 10 | 50 | 10 | 10 | - |
| Nikotinik asit | 15 | 15 | 90 | 10 | 180 |
| Folik asit | 0,5 | 1 | 2 | 4 | - |
| Biyotin | 0,2 | 0,2 | 0,6 | 0,2 | - |
| Pantotenik asit | 16 | 10 | 40 | 20 | - |
| Kolin  | 2000 | 750 | 2000 | 1800 | 1200 |
| İnositol | - | - | 100 | - | - |
| C | - | - | - | 200 | - |

\*\* Tablo II Liu ve Fan (2018) ve Salman (2010)’ dan derlenmiştir.

**DİYETLER**

Hayvan besleme alanında diyet ve yem kavramları hayvan türüne göre anlam kazanmaktadır. Çoğunlukla genel kabul üzerine gelir hayvanlarının tükettikleri gıdaya yem, pet ve laboratuvar hayvanlarının tükettikleri gıdaya ise diyet tanımları uygun görülmektedir. Ticari çerçevede hayvan yemleri veya diyetleri bir işletmenin hayvan üretim ve bakımı kapsamında giderlerinin %60’ını oluşturmaktadır. Bu nedenle hayvanların özelliklerine uygun tipte ve metabolize olabilme oranı yüksek olan diyetlerin tercihi büyük önem taşımaktadır.

**Karma Diyetler**

Diyetlerin sınıflandırılması farklı ülkelerde farklı şekillerde yapılmakta ve kabul görmektedir. Birçok ülke tarafından diyetlerin sınıflandırılması besinsel karakteristiğine göre yapılmaktadır. Harris (1956)’in yapmış olduğu sınıflandırma bugün en çok kabul gören ve kullanılan sınıflandırma olup 8 ana kategoride toplanmaktadır. Bunlar kaba yem, mera yemleri ve yeşil yemler, silaj, enerji yönünden zengin yemler, protein katkıları, mineraller, vitaminler ve yem katkı maddeleri olarak sıralanmaktadır.

Tek tip bir diyet ya da yemle besleme hayvanların sağlığını ve performansını olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle hayvanların tüm ihtiyaçları göz önünde bulundurularak belirgin oranlarda besin maddesi içeren diyetler oluşturulmuştur. Bu şekilde oluşturulan yemlere karma yem adı verilmekte olup hayvan üretiminde ve deneysel çalışmalarda kullanılan hayvanların beslenmesinde kullanılmaktadır. Böylelikle herhangi bir katkı maddesi kullanılmaya gerek kalmadan başarılı bir yetiştiricilik programı uygulanabilmekte ve uygun hayvan modeli oluşturulabilmektedir.

Diyetler bu konuda bilimsel olarak ortaya konan verilere dayanarak hazırlanmış olan standartlara uygun olarak hazırlanmalıdır. Özellikle laboratuvar hayvanlarında bu standartların dışında özellik taşıyan diyetlerin kullanımıyla sağlık ve verim yönünden sorun yaratma potansiyeli gündeme gelmektedir.

Doğal olarak elde edilen ürünlerin yanı sıra diyetlere, kimyasal olarak sentezlenen katkı maddeleri de eklenebilmektedir. Protein kaynağı olarak saf kazein, kimyasal inorganik tuz ve vitaminler, kimyasal amino asit, şeker, yağ asidi ve gliserin bunlardan bazılarıdır. Bu maddelerin kullanımında dikkat edilmesi gereken ana hususlar, hayvana zarar vermeyecek ve çevre kirliliğine neden olmayacak miktarda ve uygun yollarla kullanılmasıdır.

Hayvan yetiştirme alanında uygulanan standartların ülkeler arasında farklılık göstermesi nedeniyle yabancı hayvan alımlarında beslenme standartlarının karşılaştırılması ve buna göre bir önlemin alınması da bir diğer önemli husustur. Gelişmiş ülkelerde laboratuvar hayvanı yetiştiriciliğinde sosyalleşme, ticarileşme ve özelleşme konusu oldukça önemsenen ve bu alandaki çalışmalarda ilk olarak göz önüne alınan kriterlerdir. Bu sayede araştırmalara dahil edilecek laboratuvar hayvanlarının sadece genetik ve mikrobiyolojik yönden değil, bakım ve besleme yönünden de standart yetiştirme kurallarına uygun olması sağlanabilmektedir.

**Pelet Diyetin Önemi**

Yem hammaddelerinin basınç ve ısı altında sıkıştırılmasıyla elde edilen pelet yemler rodentler için en uygun formdaki diyetleri oluşturmaktadır. Pelet yemler fiziksel özellikleri gereği, taşıma ve depolamada kolaylık sağlaması, daha az tozlaşmaya neden olması, kolay formülasyon elde edilebilmesi, daha az bozulmaya uğraması ve sert olması nedeniyle hayvanlarda diş uzamasını önleyici etki yapması gibi özellikleriyle dünyada en çok tercih edilen diyet tipidir. Peletler bir kere hazırlandıktan sonra tekrar kırılmadan içine herhangi bir katkı maddesi eklenemeyeceği için tüm formülasyon, üretim öncesinde detayları ile belirlenmelidir. Pelet diyetler dışında toz, tane yem ve kaba yemlerle besleme yöntemi modern laboratuvar hayvanı yetiştiriciliğinde büyük sorunlar yaratabilir. Bu tür yemlerin nemlerinin yüksek olması ile daha kolay bozulması, depolanma ve sunum zorluğu gibi dezavantajları mevcuttur. Bununla birlikte iyi karışmamış bir yem karmasının içinden lezzetli olanın daha çok tercih edilmesi neticesinde besin maddelerinin tamamının alınamaması gibi bir handikap da ortaya çıkmaktadır.

**Diyetlerin Dezenfeksiyonu**

Diyetin bileşimine gire yem hammaddelerinin çok sayıda olması her birinin kaynağından üretim aşamasına gelene kadar hasat, transport, işleme ve depolama süreçlerinde çeşitli etkenlerle (mikrobiyal, paraziter, fungal, viral) kontamine olma riski nedeniyle pelet yapımı sırasında dezenfeksiyonun yeterince sağlanması gerekmektedir. İstenmeyen etkenlerle bulaşma durumu diyetin besleyicilik değerini etkileyebileceği gibi neden olabileceği hastalıklarla hayvanların sağlığını ve araştırmanın güvenilirliğini tehlikeye atabilir. Diyetlerin dezenfeksiyonu farklı yöntemlerle sağlanabilir:

**Kuru dezenfeksiyon**: Diyetlerin kuru ısıtma yöntemi ile 80-100 C0 ısıya tabi tutulmasıdır. Kullanılacak ekipman basittir ancak kullanımı çok kolay olmayıp uzun süren bir işlemdir. Homojen bir etki sağlanamaması riski ile tam dezenfeksiyon sağlanamadığı gibi besin madde kaybı ve karbonizasyon oluşumu da söz konusudur.

**Yüksek basınç ve yüksek ısıya tabi tutma**: Bu yöntemde peletler 121 oC ısı ve 1.0 kg/cm2 basınca 15-20 dakika veya 115 oC ısı ve 1.0 kg/cm2 basınca 30 dakika, 125 oC ısı ve 1.0 kg/cm2 basınca 15 dakika boyunca tabi tutulurlar. Bu yöntemde otoklav adı verilen cihaza gereksinim duyulur. Yöntem kuru dezenfeksiyona göre daha kısa zamanda ve daha az besin maddesi kaybına yol açarak yapılır ancak özellikle C, B1, B6 ve A vitaminleri bu yöntemde fazlaca yıkıma uğrarlar.

**Radyasyonla dezenfeksiyon**: Bu yöntemde 60Co radyoaktif ışınları kullanılarak mikroorganizmaların etkinliğini ortadan kaldırma esası vardır. En az besin maddesi kaybının gerçekleştiği yöntemdir ancak uygulama için gereken ekipmanın maliyeti yüksektir.

**Laboratuvar Hayvanlarında Besleme Yöntemleri**

Laboratuvar hayvanları farklı yöntemlerle beslenebilmektedir. Bu yöntemlerin belirlenmesinde hayvanların bireysel özellikleri, yetiştirme tekniği ve kullanıldığı araştırmanın gereksinimleri ve standartlar göz önüne alınmalıdır.

**Ad libitum besleme**: Bu yöntemde hayvanların günün her saatinde istedikleri zaman yeme ve suya erişimi sağlanmaktadır. Bu sistem uygulandığında rodentler ve tavşanlar biyolojik döngüleri gereği çoğunlukla karanlık dönemde beslenmektedirler. Örnek olarak bir sıçan günde ortalama 12 defa beslenirken bunun 8’i karanlık dönemde gerçekleşir. Ad libitum besleme yönteminde hayvanlara her 2 ila 4 güne bir diyet ve su takviyesinin sağlanması gerekmektedir. Bu işlem sırasında diyetlerde ve suda bozulma belirtileri de takip edilmelidir.

**Öğünle besleme**: Gün içinde belirlenen zamanlarda hayvanların yeme ve suya ulaşmalarının sağlandığı ve çoğunlukla araştırmalarda kullanılan bir yöntemdir. Kullanılan ekipman ile tüketilen diyet kontrol altında tutulabilir.

**Kısıtlı besleme**: Bu yöntemde hayvanların tükettikleri yem miktarında kısıtlama uygulanır ancak kısıtlama yapılırken malnutrisyona neden olunmamalıdır. Enerji ve besin maddeleri aynı zamanda ve kontrollü biçimde kısıtlanmalıdır. Daha çok kontrol ve deneme gruplarının oluşturulduğu besleme araştırmalarında kullanılan bir yöntemdir. Sıçan ve farelerde tümör gelişimini baskılamak ve ömürlerini uzatmak için de kısıtlı beslenme yöntemi kullanılabilir.

**Yem Tüketim Miktarının Araştırmalara Göre Değişimi**

Hayvanların diyete serbest ulaştıkları sistemlerde kontrol grubundaki hayvanların deneme gruplarından daha fazla yem tükettikleri görülür. Bunun en büyük sebebinin ise araştırmada deneme gruplarına yapılan (diyetlerine ve/veya hayvanlara) uygulamalar olduğu düşünülmektedir. Araştırılan parametrelerdeki sonuç farklılıklarının beslenmeden ne derece etkilendiği önemsenmelidir. Yem tüketim kayıtları incelenecek parametrelerdeki sonuç farklarıyla birlikte düşünülmelidir. Bu konuda beslenme dinamiklerinin araştırma sonuçlarını etkileme potansiyeli görülüyorsa kısıtlı besleme yöntemine başvurulabilir.

**Farelerin Beslenmesi**

Omnivor olan fareler tahıl bazlı diyetlerle beslenirler. Fazla sayıda yavru vermeleri ve mutasyon avantajları nedeniyle en çok kullanılan laboratuvar hayvanı grubunu oluştururlar. Yaşam süreleri 1-2 yıl arasındadır. Noktürnal hayvanlar oldukları için karanlık periyotta beslenirler. Günlük beslenme aktivitesinin ¾’ü bu sürede gerçekleşir. Diyetleri modern yetiştiricilikte pelet olarak hazırlanıp sunulur. Bunun yanında araştırma amaçlı ya da sağlık sorunu nedeniyle farklı diyet formları da kullanılabilir. Ancak hangi formda diyetle olursa olsun hayvanların günlük besin maddesi, enerji ve su ihtiyaçlarının karşılanması zorunludur. Pelet yemin en büyük avantajları taşıma, depolama ve sunum kolaylığı, tozlaşmanın minimum seviyede olması ve farelerin sürekli uzayan kesici dişleri ile kemirme işlevine olanak sağlamasıdır. Bir kesici ve üç molar (tek taraf) dişe sahiplerdir. Üst kesicilerin arka kenarları daha keskindir. Pelet yemler aynı zamanda rasyona katılması istenen yem hammaddelerinin aynı anda ve homojen olarak hayvan tarafından tüketilmesini sağlar. Yemliklerin boş kalmamasına dikkat edilmelidir. Aksi takdirde yemin azalması durumunda kemirme işlevi güç olmaktadır. Diyet rasyonları yapılırken her hayvan için olduğu gibi fareler için de yaşam ve verim (üreme) payları dikkate alınmalıdır. Erişkin fareler günde 3-5 g pelet yem tüketirler. Su tüketimleri ise 15 ml/100g ca kadardır. Su ve diyet özel bir durum olmadığı sürece ad libitum olarak sunulur. Sulukların nipple uçlu cam şişeler şeklinde olması dezenfeksiyon kolaylığı ve suyun düzenli kontrol edilmesini sağlar. Otomatik sulukların olası arıza durumunda su baskınları riski vardır. Farelerin sütten kesim yaşı 18-21. gün olup bu günden itibaren pelet yeme alıştırmaya başlanabilir. Laktasyonda pik dönem 12. gündür. Sütten kesme döneminde hayvanlar yaklaşık 8-12 g canlı ağırlıktadır. Süt dönemindeki fare annesinden beslenirken annesinin tükettiği pelet yemle bu dönemde doğal olarak tanışmaktadır.

Farelerin diyetlerinde yaşam payları dikkate alındığında enerji ve besin maddesi ihtiyaçları, 735kJ sindirilebilir enerji/kgCA0,75/gün ve % 4-5 oranında yağ iken büyüme döneminde 10,4-12,6 MJ/kg metabolik enerji, %20 HP, %7-11 HY ve % 6 HS düzeyinde olmalıdır. Gebelik ve laktasyon döneminde metabolik enerji 17,6 MJ/kg’a çıkarılmalıdır.

Fareler koprofajik hayvanlardır. Mikrobiyal sindirimin gerçekleştiği sekumlarında oluşan sekal içerik normal gaitadan daha açık renkli ve yumuşaktır. Hayvanlar bu içeriği diğer gaitadan kolaylıkla ayırt edebilmektedir. Sekal içeriği oral yolla alarak tekrar sindirim sistemine alırlar. Bu fizyolojik olaya koprofaji adı verilir. Sekal içerik hayvanların ihtiyaç duyduğu B12 ve K vitaminlerinin yaklaşık %50-65’ini içerir. Fareler yağda eriyen vitaminleri uzun süre depolama yeteneğine sahiptir. C vitaminlerini kendileri sentezleyebilir ancak bazı inbred ırklarda (C57BL/6) standart fare diyetleri ile beslendiğinde C vitamini eksikliği görülebilir. Böyle bir durumda ırka özgü diyet hazırlanmalı ya da içme sularına vitamin takviyesi yapılmalıdır.

Farelerin koku alma duyuları çok kuvvetlidir. Görme duyusundan daha güçlü olan bu özellikleri sayesinde kafes içindeki değişiklikleri ilk olarak koku yoluyla fark ederler. Özellikle doğum sonrasında yavruların ve diyetin çıplak elle manuplasyonu anneyi strese sokup yavrularını reddetmesine ve hatta kanibalismusa neden olabilir. Diyetin kendine has kokusunun değişmemesi önemlidir.

**Sıçanların Beslenmesi**

Sıçanlar *(Rattus norvegicus*) omnivor beslenen hayvanlar olup beslenme düzeni farelere benzemektedir. Modern yetiştiricilikte ad-libitum olarak beslenen sıçanlar diyet tüketimlerini çoğunlukla karanlık periyotta gerçekleştirirler. Hızlı üremeleri, uygun vücut büyüklüğü, diyetlere adaptasyonu ve kolay yönetilebilir mizaca sahip olmaları nedeniyle yıllardır araştırmalarda ve besleme denemelerinde tercih edilen hayvan modeli kaynağıdır. Günlük diyet tüketimleri gelişme dönemindekiler ve erişkinler için 15 g, gebeler için 15-20 g ve laktasyondaki hayvanlar için 30-40 g olarak şekillenmektedir. Günlük su tüketimleri yemin özelliği, hayvanın sağlık durumu, araştırmanı etkileri ve diğer çevre faktörlerinden etkilenebilir. Normal şartlarda canlı ağırlıklarının 1/4 - 1/3’ü (10-12 ml/100 g ca) kadar su tüketirler. Yemlik ve sulukları farelerinki ile aynı özellikte olmalıdır. Su taze, mikrobiyal açıdan uygun ve sürekli olarak sağlanmalıdır. Sıçanlarda tüketilen yemin gastrointestinal sistemdeki pasajı 12 ila 24 saat sürmektedir. Sütten kesim en erken 21. gün gerçekleşmelidir. Bu dönemde hayvanlar 45 g canlı ağırlıkta olup karınlarında bej renkli bir alan bulunur. Bazı durumlarda sütten kesme yaşı 45 güne kadar uzatılabilir. Geç sütten kesilen hayvanların hayatta kalma şansı daha yüksek olmaktadır. Süt verimi günlük 3-20 ml’dir. Yavrular 12 günlük olduklarında pelet yemi yemeye başlarlar. Sıçanların diyetlerinde esansiyel yağ asitleri yönünden eksiklik olmamalıdır. Genel olarak esansiyel yağ asitleri eksikliğinde büyümede gecikme, dermatit, kaudal nekroz, yağlı karaciğer, üreme performansında azalma ve bozulmuş su dengesi ile cildin geçirgenliğinde artış görülebilir.

**Kobayların Beslenmesi**

Kobaylar (*Cavia porcellus* ) herbivor hayvanlardır ve diyetlerinin tamamını bitkisel ham maddeler oluşturur. Diyetlerinde %10-18 düzeyinde ham selüloz bulunmalıdır. Ergin ağırlık dişilerde 700-900 g, erkeklerde ise 900 - 1000 g arasında değişmektedir. Sindirim sistemleri uzun olan kobayların mideleri basit bir yapıda olup sekumları sindirim sisteminin %65’ini oluşturacak kadar gelişmiş bir yapıya sahiptir. Kobaylar aslen kalın bağırsak fermentörüdür, sekumları atların kolon ve rektumları gibi fermentatif fonksiyon görmektedir (Parra 1978). Kobayın sekal fermantasyon kapasitesi, sıçanın kolonik fermente kapasitesinin 2.5 katıdır. Bu özelliği nedeniyle araştırma rasyonları düzenlerken enerji yönünden dikkate alınması gerekmektedir. Diğer rodent ve tavşanlardan farklı olarak midelerinin giriş kısmında glandular epitel bulunur (Breazile and Brown, 1976; Navia and Hunt, 1976). Kobayların diş formülü 3M-1PM-0C-2İ-0C-1PM-3M (M: Molar, PM: Premolar, C: Kanin, İ: Kesici-İncisiv) olacak şekilde dizilim göstermektedir. İncisiv dişleri açık köklü olup sürekli uzamaktadır. Yeterince aşınma olmadığı takdirde bu dişlerin yumuşak dokuyu tahrip etmesi, şekil bozukluğu nedeniyle beslenememe gibi sorunlar baş gösterebilir. Kobaylara sunulan pelet yemlerin içermesi gerekli olan besin madde düzeyleri Tablo II’de verilmiştir. Günlük yem tüketimleri 6 g/ca/gün. Su tüketimleri 10 ml/100 g ca. Peletler her 4 birim yem için bir birim su olacak şekilde su ile ıslatılmalıdır. Bu işlem kobayların beslenme alışkanlığı için gerekli bir uygulamadır. Pelet yemlerin yanı sıra tam bir herbivor olan kobaylara kuru ot verilmesi de gerekmektedir. Verilmediği takdirde kendilerinin ve koloni içindeki diğer hayvanların kürklerini yolma gibi davranışlar sergileyebilirler. Yeşil yem yemeyenlerde su tüketimi 250 ml/gün üzerine çıkabilir. Bağırsak, ağırlıklı olarak gram-pozitif bakteriyel floranın gelişmesine olanak sağlayan bir yapıdadır. Bu da bakteriyel metabolitlerin doğrudan emilimi ve bağırsak bakterilerinin ve metabolitlerinin emilimi ve koprofaji için gerekli olan sekal içeriğin oluşumu için kolaylık sağlar (Hunt and Harrington, 1974). Koprofaji kobaylar için bir gereksinimdir. Bu fizyolojik davranış hayvanın uzanarak direkt olarak anüsten sekal içeriği oral yolla almasıyla olur. Kobaylar koprofajiyi yapabilmek için belirli bir şekil almak zorundadır. Bunun için kafes yüksekliğinin düşük olmaması (en az 18 cm) önemlidir. Kobaylar C vitamini yönünden desteklenmesi gerek hayvanlardır, rasyonlarındaki C vitamini düzeyine dikkat edilmelidir. Gebelik süresi 59-72 gün arasındadır. Yeni doğan kobayların anne gaitalarını tüketmeleri nedeniyle floraları anneleri ile aynıdır. Doğum yapan bir kobayda laktasyon süresi 18-30 gün olup, süt veriminde pik dönem 5-8. günler arasıdır. Doğum ağırlıkları 45-115 g arasında değişmektedir. Doğan yavrular 21-28. Günlerde sütten kesilirler ve bu dönemde canlı ağırlıkları 180-240 g arasındadır. Ancak 7 günlükken katı diyet tüketmeye başlarlar. Günlük canlı ağırlık artışları normal bir beslemede 5-7 g arasındadır (Typpo ve ark. 1990). Yaşam süresi 5-6 yıl olan kobayların adaptasyon yetenekleri zayıftır. Adaptasyon konusunda sorun yaşayan kobaylarda diyet ve su tüketiminde kesilme ve gebe hayvanlarda abort görülür.

Tablo III: Örnek bir kobay diyeti ham madde oranları.

|  |  |
| --- | --- |
| **Ham madde** | **Miktar (g/kg)** |
| Yonca unu (17% protein)  | 350.0 |
| Soya unu (49% protein) | 120.0 |
| Öğütülmüş tam yulaf | 252.5 |
| Öğütülmüş tam buğday | 236.0 |
| Soya yağı  | 15.0 |
| Dikalsiyum fosfat  | 5.0 |
| Kalsiyum karbonat | 10.0 |
| Tuz  | 7.5 |
| Vitamin mineral premix | 4.0 |

Tablo III Nutrient Requirements of Laboratory Animals’dan derlenmiştir.

**Hamsterlerin Beslenmesi**

Hamsterlerin bilinen 7 cins ve 18 türü bulunmakta olup beslenme dinamikleri tam olarak ortaya konmamıştır. Yanakları keseli olan bu hayvanlarda keseler depo amaçlı kullanılmakta olup sindirim görevinde yer almamaktadırlar. Diş formülü: 3M-0PM-0C-2İ-0C-0PM-3M olacak şekildedir. Sıçan, fare ve kobayların aksine mideleri iki kompartmanlıdır. İlk kompartman keratinize ve nonglandular ön mide diğeri ise sfinkter bir kasla ayrılan glandular yapılı midedir. Sfinkter, özefagustan duodenuma içerik geçişini kontrol eder. Ön mide ruminantların rumeni gibi görev yapmaktadır. Özefagustan ön mideye gelen içerik 10 ila 60 dakika arasında bir süre içinde glandular mideye geçer (*Ehle and Warner, 1978*). Ön midenin diyet kaynaklı üreden yararlanma fonksiyonu da vardır (sakaguchi 1981). Sekumları midelerinden daha büyük ve J harfi şeklindedir (Magalhes, 1968). Suriye hamsterlerinde (*Mesocricetus auratus*) ergin canlı ağırlığı dişilerde 140-160 g, erkeklerde 120-140 g’dır. Genelde tüm gün aktiflerdir ancak çoğu aktiviteler gece gerçekleşir. Yem tüketimi 2 saatlik aralarla gerçekleşir, 10-15 g/gün. Su tüketimi 8-10 ml/100g ca.

Hamsterler yalnız yaşamayı severler. Sonradan oluşturulan gruplarda kavga olur. Hibernant hayvanlardır. Ortam sıcaklığının 5 °C’nin altına düşmesi ve 8 saatin altında aydınlık olması durumunda hibernasyon görülür ve fizyolojik değerler düşmeye başlar. Hibernasyon sırasında hayvan kendisine dokunulursa uyanır. Bu dönemde 2 veya 3 günlük devrelerle uyuma ve 12 saat uyanık kalma durumu gözlenir. Hibernasyon peryodunda da beslenme devam eder.

Hamster yavruları gelişmemiş olarak doğar ve canlı ağırlıkları ortalama 1,5-3 g’dır. Kulakları 4 gün, gözleri ise 12-14 gün içinde açılır. Sütten kesim en erken 19-21. gün ve hayvanlar 30-40 g canlı ağırlığa ulaştıktan sonra olmalıdır. Yavrular 7-14 günlükken katı gıda tüketmeye başlarlar. Büyüme döneminde rasyon protein düzeyi %13,7-16,7 olmalıdır. Bu dönemde enerji kaynağı olarak rasyona %4-5 oranında yağ katılabilir. Erişkin dönemde yaşam payı besin madde ihtiyaçları %16 HP, laktasyon döneminde %24 HP, %5-7 HY, %60-65 karbonhidrat, %8 HS, %0,5-0,8 Ca olarak kullanılabilir. Yem tüketiminin gebeliğin 13. gününden itibaren azalmaya başlaması fizyolojik bir durumdur. Sosyal bir davranış olarak stok yapmayı seven hayvanlar olup yem stokları yaparlar. Bu nedenle stres yaşamamaları için kafes içine stoklama yapabilecek miktarda yem peletleri bırakılmalıdır.

**Tavşanların Beslenmesi**

Tavşanlar beslenme fizyoljisi itibarıyla herbivor canlılardır. Üst çenelerinde iki, alt çenelerinde 1 çift kesici diş bulunur. Tavşanlarda dizilim formülü M3/3, PM3/2, C0/0, İ2/1, İ2/1 C0/0 PM 3/2 M3/3 olacak şekilde toplam 28 diş mevcuttur. Sekum gastrointestinal sistem içinde büyüklüğü ile dikkat çeken bir organdır. Sekumdaki fermentasyon etkisi nedeni ile tavşanlar pre-ruminant olarak değerlendirilebilirler. Sekumda mikrobiyal sindirim olurken midede ve bağırsaklarda enzimatik sindirim gerçekleşir. Bakteri florasının etkinliği, diyeter selülozun kısmi parçalanması, yağ asitlerinin üretimi, amino asit yapımı ve proteinlerden yararlanım etkinliği ile sekum tavşanlarda dikkat çeken bir organdır. Bir çeşit pseudo-ruminasyon olarak da nitelenen koprofaji tavşanlar için hayati önem taşıyan bir beslenme olgusudur. Tavşanda iki çeşit gaita üretilmektedir. Üretilen bir çeşit gaita sert peletler şeklinde ve tamamen atılırken diğeri oldukça yumuşak olup direkt olarak anüsten oral yolla alınan ve çiğnenmeden yutulan sekotrof olarak adı verilen diğer gaita türüdür. Sekotrof toplam gaitanın 1/3’ü kadardır. Bahsedilen bu koprofaji olayı evcil ve modern işletmelerde yetiştirilen tavşanlarda gece, yabani tavşanlarda ise gündüz gerçekleşir. Sekotrof gaita %32 HP içeren vitamince (K, B) zengin ve sulu (%70) bir yapıya sahiptir ve ikinci sindirimde tamamen sindirilir. Sindirim sistemi mikroorganizmaları da tekrar sisteme dahil edilmiş olur. Koprofaji ilk diyetin tüketiminden 8-12 saat sonra başlar. Biyolojik olarak sütten kesim sonrası dönem olan 3 haftalık yaşta başlamaktadır. Tavşanların herhangi bir nedenle ishal olması koprofaji yapamamalarına neden olacağı için uzun süren ishal tablolarında hayati risk oluşmaktadır.

Normal fizyolojik yapıdaki bir tavşanın (erkek veya dişi) diyetinde bulunması gereken besin madde miktarları ve enerji değeri Tablo II’de verilmiştir. Bu hayvanlarda normal diyet rasyonuna her hangi bir ek yapılmasına gerek yoktur. HP düzeyleri gebelerin rasyonlarında %15, laktasyondaki tavşanların rasyonunda %17 düzeyinde olmalıdır. Enerji değerleri ise gebelikte ve laktasyonda 2500 kcal/kg ME olmalıdır. Gebelik tavşanlarda 29-35 gün arasında sürmektedir. Ortalama 3.5 kg canlı ağırlığa sahip bir tavşan günde 125-150 gram yem (max 400) ve 250-300 ml su tüketir (ad libitum). Büyüme döneminde rasyonda %16 HP ve 2500 kcal/kg ME olmalıdır. Bu dönemde yağ %2.5-5 selüloz ise %40 kadar olmalıdır. Tavşanlarda sütannelik uygulaması da yapılabilmektedir. Anne, asıl yavrunun yaşına uygun bir başka yavruyu da emzirebilmektedir. Yavrular 16-18 haftalık oluncaya kadar anneleri ile birlikte kalabilirler. Yavrular ilk 15 gün sadece anne sütü tüketirler. 15. günden sonra anne sütü+pelet (annenin tükettiğin %5’i), 20. günden sonra koprofaji + pelet yem ve sütten kesim sonrasında pelet + kuru ot ya da sadece uygun selüloz içerikli pelet tüketirler.

Tavşanlar için başlıca enerji kaynağı karbonhidrat ve yağlardır. Tahıl taneleri en çok kullanılan enerji kaynağı yem hammaddeleridir. Protein kaynağı olarak da küspe ve baklagil taneleri tercih edilir. Büyüme döneminde su ihtiyacı 90ml/100 g ca düzeyindedir. Su tüketimi katı yeme geçiş ile birlikte başlamaktadır. Genç tavşanlar için protein kalitesi oldukça önemli olup protein yapıtaşları olan amino asitlerden özellikle metiyonin, sistin, lizin, arjinin rasyonlarında yeterli düzeyde mutlaka bulunmalıdır.

Tavşanların beslenmesinde kaba yem (kaliteli baklagil kuru otu) büyük önem taşımaktadır. Kaba yemin eksikliği sekumdaki mikrobiyal sindirim ve sentezi ve dolayısıyla sekotrofiyi olumsuz yönde etkileyeceğinden sağlık sorunları baş gösterebilir. Geçmiş yıllarda modern işletmelerde dahi konsantre pelet yem ve kaba yem ayrı ayrı yedirilirken, besleme prosedüründe kolaylık sağlayan bir uygulama olan selüloz miktarı artırılmış pelet yemle besleme yolu tercih edilmeye başlanmıştır. Buna istinaden peletlerde ortalama %50 oranında selüloz kaynağına yer verilmektedir. Peletler fiziksel özellikler gereği uygun kemirme sertliğine sahip, 3-5 mm çapında ve 3-6 mm uzunluğunda olmalıdır.

Tablo IV. Dönemlerine ve yaşam-verim paylarına göre tavşan rasyonlarında bulunması gereken enerji ve besin maddesi miktarları.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Büyüme** | **Yaşama** | **Gebelik** | **Laktasyon** |
| Sindirilebilir enerji (kcal) | 2500 | 2100 | 2500 | 2500 |
| Toplam sindirilebilir madde (%) | 65 | 55 | 58 | 70 |
| HS(%) | 10-12 | 14 | 10-12 | 10-12 |
| HY (%) | 2 | 2 | 2 | 2 |
| HP (%) | 16 | 12 | 15 | 17 |
| Ca (%) | 0.4 | - | 0.45 | 0.75 |
| P (%) | 0.22 | - | 0.37 | 0.5 |
| Mg (%) | 300-400 | 300-400 | 300-400 | 300-400 |
| K (%) | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 |
| Na (%) | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| Cu (mg) | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Mn (mg) | 8.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| A vit (IU) | 580 | - | 1160 (en az) | - |
| E vit (mg) | 40 | - | 40 | 40 |
| K vit (mg) | - | - | 0.2 |  |

Tablo IV: Poyraz (2000) ve Salman (2010)’dan derlenmiştir.

 **Kaynaklar**

**Breazile JE ve Brown EM 1976.** Anatomy. Pp. 53–62 in Biology of the Guinea Pig, J. E. Wagner, and P. J. Manning, eds. New York: Academic Press.

**Ehle FR ve Warner RG 1978**. Nutritional implications of the hamster forestomach. J. Nutr. 108:1047–1053.

**Fitts DA ve Dennis C 1981.** Ethanol and dextrose preferences in hamsters. J. Stud. Alcohol 42:901–907.

**Hunt CE ve Harrington DD 1974.** Nutrition and nutritional diseases of the rabbit. In The Biology of the Laboratory Rabbit. New York: Academic Press.

**Liu E ve Fan J 2018.** Fundamentals of laboratory animal sience. CRC Press Taylor&Francis Group U.S

**Magalhaes H 1968.** Gross anatomy. Pp. 91–109 in The Golden Hamster—Its Biology and Use in Medical Research, R. A. Hoffman, P. F. Robinson, and H. Magalhaes. Ames: Iowa State University Press.

**Navia JM ve Hunt CE 1976**. Nutrition, nutritional diseases and nutrition research application. Pp. 235–265 in Biology of the Guinea Pig, J. E. Wagner and P. J. Manning, eds. New York: Academic Press.

**Nutrient Requirements of Laboratory Animals 1995.** Fourth Revised Edition, Washington, D.C. USA. 1995

**Parra R 1978.** Comparison of foregut and hindgut fermentation in herbivores. Pp. 205–229 in The ecology of arboreal folivores, G. G. Montgomery, ed. Washington, D.C.: Smithsonian Institution Press.

**Poyraz Ö. 2000.** Laboratuvar hayvanları bilimi. Kardelen Ofset Ankara 2000.

**Salman M 2010.** Deney hayvanlarının beslenmesi. Laboratuvar hayvanları. I. ed. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları. pp: 285-303. Samsun

**Sakaguchi EJ, Itoh H, Shinohara, Matsumoto T 1981.** Effects of removal of the forestomach and caecum on the utilization of dietary urea in golden hamsters ( Mesocricetus auratus ) given two different diets . Br. J. Nutr. 46:503–512.

**Typpo JT, CurtisDJ, Ayers LS, Mokros SC, Link JE, Krause GF. 1990.** Amino acid requirements of guinea pigs using chemically defined diets. Amino Acids 2:1132–1140.

**Hafta 10**

**ETİK**

İnsanlar ile kontrol ettikleri hayvanlar arasındaki ilişki üzerine hissedilen bazı etik kaygılar miladın başlangıcına kadar uzanmasına rağmen (Linzey, 1987) hayvanların bilimsel çalışmalarda nasıl kullanılması gerektiğine ilişkin ahlaki düşünceler 19. yüzyılın ortalarında ortaya çıkmıştır (Fry, 2012). *Tarihi kayıtlarda Martin’s Act adıyla da geçen ve 1822 yılında hayvanların eziyet çekmesinin önlenmesine yönelik bir tasarı İngiltere’de Richard Martin adlı bir hümanist tarafından ortaya atılmıştır. Bu tasarı Cruel Treatment of Cattle Act adıyla bilinen ve ilk hayvan refahı kanunu düzenlemelerinin bir parçası olarak tanımlanmaktadır ve bu yasa tasarısına göre ilk defa hayavna yapılacak olan eziyetler suç niteliği taşımaktadır. Her ne kadar bu tasarıda sadece sığır, koyun, at ve domuzların yaşam hakları ele alınmış olsa da hayvan refahı konusunun tarihçesi bakımından önemli bir girişim olarak nitelendirilebilmektedir. Bu tasarı zaman içinde farklı ülkelerde de dikkat çekmiş olup 1849 yılında Cruelty to Animals Act adında tekrar düzenlenmiştir (Liu ve Fan; 2018).*

Bu konuda dikkat çeken bir diğer eser ise bugün hala kabul gören maddeleri içeren Marshall Hall adlı bir Fizyoloğun 1831 yılında yayımlanmış olan Hall Prensipleridir (Zurlo ve ark., 1994).

*Küresel anlamda zaman içinde farklı ülkelerde de hayvan refahının önem kazanması bu ülkelerde de hayvan refahı yasalarının oluşturulmasıyla görünür olmaktadır. Fransa’da 1850 yılında “Anti-animal Cruelty Law” kanunun kabulü ve hemen arkasından, İrlanda, Almanya, Avusturya, Belçika ve Hollanda’da da benzer yasaların kabülü dikkat çekmektedir (Liu ve Fan, 2018).*

 *Bu alandaki geniş kapsamı ile en çok dikkat çeken yasal düzenleme ise 1876 yılında Birleşik Krallık tarafından kabul edilen “Birleşik Krallık Hayvanlara Zulüm Yasası 1876” olarak bilinmektedir. Bu kanunla birlikte canlı hayvanlar üzerinde yapılacak olan deney amaçlı uygulamalara sınırlar getirilmeye başlanmış ve bu konuda lisans alma zorunluluğu getirilmiştir* *(Liu ve Fan, 2018). Kanunun kabulünden 110 yıl sonra “Animals (Scientific procedures) Act” adıyla 1986 yılında yenilemeler yapılmış*tır. *Aynı yıl Council of European Convention tarafından deneysel ve bilimsel araştırmalarda kullanılan hayvanların korunmasını amaçlayan “Directive 86/609/EEC” direktifini yayımlamış ve daha sonra bu direktif EU Directive 2010/63/EU olarak Avrupa birliği tarafından yeniden düzenlenmiştir. Bu haliyle direktif dünya üzerindeki bilimsel amaçlı kullanılan hayvanların etik haklarını ve refahı koruyan en ciddi kanun olarak ortaya çıkmıştır (Liu ve Fan, 2018).*

Bu güne dek dünyadaki pek çok ülke hayvan deneyleri hakkında yasalar kabul etmiştir ve halen evrensel olmasa da, her kıta içinde bunu yapmış ülkeler bulunmaktadır. Bu ülkeler bulundukları kıtalara göre aşağıdaki gibi sıralanmaktadır.

**Afrika:** Kenya, Güney Afrika, Tanzanya, Uganda

**Avustralya/Okyanusya:** Avustralya, Fiji, Yeni Zelanda, Solomon Adaları

**Asya:** Çin, Hindistan, İsrail, Japonya, Singapur, Güney Kore, Tayvan, Tayland

**Avrupa:** 27 AB Üyesi ülke, Hırvatistan, İzlanda, Norveç, İsviçre, Türkiye

**Kuzey Amerika:** Kanada, ABD

**Güney Amerika:** Brezilya, Peru.

Hayvan haklarını koruma anlayışı içinde uluslararası alanda faaliyet gösteren örgütler de mevcuttur. Bu örgütler, 30 üyesi ile ICLAS (International Council for Laboratory Animal Science), 178 üyesi ile OIE (World Organisation for Animal Health) ve 34 üyesi ile OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development) olarak sıralanabilir.

**3R Kuralları**

Bilimsel araştırmalarda hayvan haklarını korumaya yönelik çalışmalar aynı zamanda çalışmanın bilimsel geçerliliği ve yeterliğini de olumlu yönde etkilemektedir. Bu çalışmaların sadece hayvanların daha az acı çekmesini ya da hiç acı hissetmemesini sağlayan kurallar bütünü olarak algılanması doğru olmayacaktır. Nitekim bu kurallar bütünü araştırmada uygulanması gereken en doğru ve uygun yöntemin saptanmasında da yol gösterici olmaktadır. Nitekim bu amaçlarla oluşturulan ve günümüzde de geçerliliğini koruyan 3R kurallar bütünü Zoolog William Russell ve mikrobiyolog Rex L. Burch tarafından ortaya konmuştur. Bu kurallar 1959 yılında iki araştırmacı Jeremy ve Betham’ın yayımladığı “The Principles of Humane Experimental Technique” başlıklı kitapta tanımlanmış ve günümüze kadar geliştirilerek son halini almıştır. 3R kuralları Replacement (yerine koyma), Reduction (sayı azaltma) ve Refinement (iyileştirme) başlıkları ile belirlenmiş olup hayvan refahını ve bir araştırmanın bilimsel geçerliliğini sağlayan ve koruyan detayları içermektedir.

**Replacement (Yerine koyma-yerini alma)**

Bu kural, yapılacak olan çalışmada sinir duyarlılığı daha az ya da tamamen duyarsız olan bir materyalin kullanımını önermektedir. Böylelikle araştırma deneği ya da modelinin daha az acı hissetmesi sağlandığı gibi hissedilen acıya bağlı olarak araştırma parametrelerindeki olası değişimlerin de önüne geçilebilmektedir.

**Replacement uygulama yöntemleri:**

**Tam replacement:** Araştırmanın sürdürülmesi için herhangi bir şekilde canlı hayvan ya da hayvandan sağlanan hücre, doku organ gerekli değilse model olarak hissiz ya da cansız alternatiflere başvurma olarak tanımlanabilir. Mutajenlerin tespiti için bakterilerin kullanılması (Ames testi) buna örnek olarak gösterilebilir.

**Tam olmayan replacement:** Model olarak canlı ya da ölü bir hayvandan sağlanacak olan hücre, doku, organ ya da embriyonun kullanılmasıdır. Böylelikle canlı ve bütünlüğünü koruyan bir hayvanın acı hissetmesi ve stres altında olması engellenmiş olacaktır.

**Bilgisayar modelleri:** İn-vivo veriler yeterli olduğu durumlarda bu veriler kullanılarak simülasyon modelleri ile vücut sistem komponentleri ilişkileri, bazı maddelerin etkileri, vahşi yaşam ve popülasyon çalışmaları yapılabilir. Böylelikle canlı hayvan kullanımına dair acı-stres parametreleri eleneceği gibi hayvan üretme, barındırma ve tesis uygulamalarına da gereksinim duyulmayacaktır.

**Gönüllük esası (İnsan):** İnsan sağlığını ilgilendiren çalışmalarda genetik yakınlığı çok yüksek (%99.6) olan insan dışı primatlar yıllardır çok sayıda kullanılmış olup halen bir çok ülkede kullanımına devam edilmektedir. Gönüllülük esası, yapılması planlanan araştırmanın amacı sadece insan sağlığına yönelik olması durumunda gönüllü insan modellerinin kullanımını nitelemektedir. Bu uygulamayla söz konusu primatların kullanımı kısıtlanabilmektedir.

**Reduction (Sayı azaltma):**

Çalışmalarda kullanılacak olan hayvan sayısının minimize edilmesidir. Buradaki amaç en az sayıda hayvan kullanımına yöneliktir ancak olması gerekenden daha az hayvan kullanımı bilimsel veri elde etme hususunda yeterli olmayacaksa yapılacak olan araştırma geçersiz olacağı gibi gereksiz yere hayvan kullanılmış da olacaktır. Söz konusu azaltma şu şekillerde yapılabilir:

**-Programın dizaynı:** Araştırma başlamadan önce ihtimal dahilinde olan tüm zorunlu ya da tercihli değişikliklerin önceden öngörülmesi ve plana dahil edilmesi gereklidir. Sonradan yapılacak olan plan dışı değişiklikler çalışmada devamlılığı hususunda sorun yaratabilir ve bu durum da kullanılan hayvanların amaca hizmet etmemesi ile sonuçlanabilir.

**- Her deneme-safhanın uygun dizaynı:** Bilimsel çalışmalar içerik ve kapsamına göre farklı basamak ve safhaları içerebilmektedir. Bu basamaklar arası geçiş ve uygulama sürecinde model olarak kullanılan hayvanların tür, fizyolojik ve sağlık açısından durumları, adaptasyonları ve yeter sayılarının uygunluğu yine çalışmanın geçerliliği ve devamı için önem arz etmektedir. Çalışma içinde farklı safhalarda (mevcutsa) farklı gereksinimlerin önceden bilinip uygulamaya hazır olunması kaçınılmazdır.

**- Çeşitliliğin azaltılması (minimal stresin sağlanması):** Çalışmanın tüm aşamalarında model hayvanların alışık olmadığı planlı ve/veya plansız gerçekleşen tüm değişkenlerin minimum seviyede tutulması gerekmektedir. Aksi takdirde gerçekleşecek olan herhangi bir durumun model hayvanda yaratacağı tepki ya da tepkisizlik, stres ve fiziksel olgular, hayvana zarar verebileceği gibi çalışmanın geçerliliğini de aksatabilir.

**- Veri toplama :**Konu ile ilgili mümkün olan en fazla miktarda verinin önceden toplanıp deneme sayısının azaltılması araştırma kapsamında yapılacak olan gereksiz prosedürlerin ve buna bağlı olarak fazla hayvan kullanımının önüne geçilmesinde etkili olacaktır.

**- Doku sayısının maksimum seviyede kullanılması:** Hayvandan elde edilecek dokulardan en ekonomik şekilde yararlanım yeni bir hayvan kullanma ya da aynı hayvanı birden fazla defa kullanma zaruretini ortadan kaldıracaktır.

**- Tekrarlı kullanım:** Çalışmada, eğer araştırma sonuçlarını etkilemeyecekse bir önceki çalışmada kullanılan hayvanlara yer verilmesi, kullanılacak hayvan sayısının azalmasını sağlayacaktır.

**- Çalışmanın her safhasında kontrol:** Araştırma sürecinde belirli aşamalarda ve periyotlarda yapılacak olan kontroller çıkabilecek aksaklıkları zamanında belirleyip önlem almak açısından önemli olacaktır.

**- Düzenli sağlık kontrolü:** Sağlık gözlemi (Health monitoring) olarak nitelenen ve yetkili veteriner hekim tarafından yapılacak düzenli sağlık kontrolü ile hastalanan hayvanların deneme dışı kalma riski azalacak böylelikle yeni hayvan kullanım zorunluluğunun önüne geçilebilecektir.

**- Tür ve soy saptama:** Çalışmaya en uygun tür ve soyun tespiti çalışmanın istenen şekilde ilerlemesi ve sonlanması için önemli olup bu şekilde gereksiz hayvan kullanımının önüne geçilebilmektedir. Transgenik hayvanlar bilinen genetik özelliklere sahip olmaları nedeniyle araştırma için en uygun model oluşturma yönünde kolaylaştırıcı bir seçenek olabilir.

**- Kolektif çalışma ve konsültasyon:** Farklı disiplinlerle yapılacak olan işbirliği bazı gereksiz manipülasyonların yapılmasını engelleyebilir. Gereksiz farklı özelliklerde ve fazla sayıda hayvan modeli grubu oluşturma, gereksiz injeksiyon uygulamaları gibi işlemler bu şekilde ortadan kalkabilir.

**Refinement (İyileştirme)**

İyileştirme kavramı hayvan refahı konusundaki en önemli parametreleri içeren, denemede kullanılacak olan model hayvanların tabiatlarına uygun olan şartların sağlanması, deneme sırasında ve sonrasında en uygun anestezi, ötenazi ya da çalışmadan çıkarma yöntemlerinin uygulanması ve deneme sürecinde hissedilecek acının minimuma indirilmesi ile ilgilidir. Bu kurala göre araştırmacı ve/veya bakıcıların hayvanlar ve uygulanacak yöntemler ile ilgili geniş bir bilgi birikimine sahip olmaları zorunludur. Yaşam şartlarına uygun ortamlarda (kafes veya uygulama alanı ölçüleri ve fiziksel özellikleri, ısı, ışık, nem, gürültü seviyesi, beslenme özellikleri) tutulmaları doğruya en yakın bilimsel verilerin elde edilmesi için gereklidir. Vahşi ortamda yaşayan hayvanlarda yapılacak olan araştırmalar için de yine kendi şartlarına uygun olan özelliklerin korunması gerekmektedir.

İyileştirme uygulanmış bir araştırma planı olumsuzluk yaratma potansiyeline sahip çeşitliliğin daha az olmasını sağlayacağı gibi daha sonraki çalışmalar için 3R kurallarına uyum açısında örnek bir çalışma teşkil eder. İyileştirme tanımını geniş anlamda düşünmek gerekmektedir. Zira bir hayvanın doğal hayatında kayıtlı gözleminin yapılması dahi onun gözlemlemek için zapt edilme zorunluluğunu ortadan kaldıracaktır ki bu uygulama da iyileştirme anlayışı içinde yer almaktadır. Bugün doğal ortam çalışmalarında telemetri teknolojisinin kullanılması buna en güzel örnektir. (NRC 2001).

**Acı-ağrı-stres parametreleri ve skorlama**

**Ağrı:** Gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili tatsız bir duyusal ve duygusal deneyim. (Pain Terminology)

**Acı çekme:** Olumsuz fiziksel, fizyolojik ve psikolojik koşullardan, türlerin ve bireyin bilişsel kapasitesine ve yaşam deneyiminden kaynaklanan olumsuz bir duygusal durum. (Morton ve Hau; 2002)

Evrimsel terimlerle ağrı, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütünü olan nosisepsiyondan, zararlı deneyimler konusunda uyaran caydırıcı bir duyusal mekanizma olarak gelişmiştir.

Ağrı üç ana işleve sahiptir: Birincisi; ağrılı deneyimler, genellikle doku hasarı şeklinde zarara neden olan durumlardan kurtulup kaçmak için acil bir dürtü uyardığı için, hayvanları ve insanları tehlikeli durumlardan kaçınmalarına izin verir. İkincisi; ağrı, oluştuğu çevresel bağlamla yakından ilişkili olduğu için, tecrübesi, tekrarlanan hasarı önlemeye yardımcı olabilir. Ağrıya neden olan deneyimler benzer bir durumla karşılaşıldığında öğrenme yoluyla engellenir. Üçüncü olarak, etkilenen vücut parçaları normal faaliyetlerde mümkün olduğunca kullanılmadığından, ağrı yaralanmaların iyileşmesini teşvik eder (Nuffield Council on Bioethics; 2005).

Ağrı her ne kadar canlılığın devamı için gerekli olan bir savunma mekanizması olsa da hayvan modeli kullanılan araştırmalarda vicdani açıdan en aza indirgenmesi gereken bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Çoğunlukla insanların acıyı deneyimsel olarak öğrenmiş olmasının başka canlıların benzer acıyı hissetmeleri konusundaki anlayışları üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Öyle ki bir başka türdeki canlının kendisine yapılan bir uyarıma karşı hissettiği şekilde bir acı ya da ağrı hissedeceğini düşünmektedir. Bu bir çeşit empati yoluyla anlama ve karar verme mekanizmasıdır. Oysaki her türün uyaranlara karşı vermiş olduğu reaksiyon farklı olabilir. Bu durum da araştırmacı ya da çalışmadaki bir sorumlunun deneğin tepkilerini doğru biçimde gözlemleyememesine neden olabilir. Acı ve ağrı canlı organizmanın refahını direkt olarak etkilemesinin yanında çalışmanın sonuçlarını değiştirebilecek bir güce de sahiptir. Acı ve ağrı hissi içinde olan bir hayvanın normal şartlar altında bu hisse karşı bir tepki vereceği ve bu tepkinin fiziksel ve kimyasal etkilerinin olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır.

Hayvanların acı veren uygulamalara karşın gösterdikleri klinik bulgular çok geniş bir yelpazede yer alır. Yelpazenin bir ucunda kafeslerinden kaçmak için telaşla harekete geçenler ve ele alınmaya karşı direnenler olurken, diğer tarafında besin ve su tüketimi, vücut ağırlığı, hormon ve glikoz seviyeleri, adrenal bez kütlesi veya türlere özgü görünüm, duruş ve davranış gibi biyolojik özelliklerde meydana gelen değişiklikler gibi daha az belirgin diğer işaretleri gösterenler ve hatta streotipik hareket (RRRWP, 1998) sergileyenler olabilir (Moberg ve Mench; 2000).

Vücut ağırlığı ve sıcaklığı, solunum ve kalp hızı gibi klinik belirtiler objektif yollarla ölçülebilir. Solunum kalitesi (derin, sığ, çalışkan), duruş, görünüm (kapalı gözler, kabarık kürk), diyare, öksürük ve konvülsiyonların niceliklerini belirlemek daha zordur.

Belirli durumların hayvanlar için öznel olarak hoşnutsuz olup olmadığının değerlendirilmesinin diğer bir yararlı yolu, hayvanların seçimlerini ölçmektir (Dawkins, 1980). Başlangıçta Marian Dawkins tarafından önerilen bir yaklaşım, belirli seçenekler grubu arasındaki tercihleri ve kaynaklara erişmek için motivasyonlarını test eder. Yaklaşım, hayvanların felsefi anlamda 'zihnin içine' girilmesini açıkça belli etmese de antropomorfizmlerden kaçınarak türlere özgü ihtiyaçları anlamak için çok yararlı olabilir.

**Anatomik bölgelere göre acı ve ağrı hissine neden olabilecek klinik tablo ve uygulamalar:** (Gerald F. Gebhart, 2009)

**Abdominal bölgede:** Peritonitis, pankreatitis, hepatitis, kolelitiyazis, iç organ distansiyonu, bağırsak obstrüksiyonu, organ tümörleri, laparotomi.

**Kardiyotorasik bölgede:** Myocarditis, pnömoni, myokardiyal enfarktüs, pnömoni, bronşitis, vaskülitis, vasküler greft, torakotomi.

**Dermatolojik :** Pruritis,kimyasal ve termal yanıklar, sellülitis, otitis, cilt tümörleri, insizyon, iğne batırma.

**Kas-iskelet sisteminde:** Zapt etme, artritis, periostitis, iskemi, turnike uygulamaları, tendinitis, eklem enfeksiyonları, derin kimyasal veya termal yanıklar, kırık, morarma, nekrozis, çatlak, kemik grefti alma, kemik tümörü, osteotomi, insizyon, kraniyotomi, dejeneratif eklem hastalıkları.

**Nörolojik:** Encefalitis, meningitis, kırık, sinir ligatürü veya transeksiyonu, sinir doku tümörü, nöroma.

**Oküler:** Glokoma, uveitis, kornea ülseri, orbital kan alımı, oküler tümör.

**Orofasiyal:** Oral tümörler, temporomandibular eklem hastalığı, gingivitis, diş çekimi, pulpotomi, diş abseleri.

**Sistemik:** Sepsis, sendromlar, otoimmun hastalıklar.

**Ürogenital:** Piyelonefritis, sistitis, akut renal yetmezlik, üretral veya üreteral obstrüksiyon, piyometra, üriner kateterizasyon, mastitis, ovariohisterektomi, kastrasyon, ürogenital tümör, distosya.

**Ağrı-Acı Parameterleri**

Laboratuvar hayvanlarında acı, ağrı ve stres duyguları genelde şu şekilde kendini gösterebilmektedir: kafes bakımının terk edilmesi, aktivite azalması, sebepsiz olarak ses çıkarma ya da sessizlik, agresif davranış, yürümede değişiklik, kambur duruş, dağınık kürk örtüsü, kürk bakımını terk etme, diyet ve su tüketiminde azalma, idrar ve gaita miktarında azalma, dehidrasyon, doğal olmayan solunum, şaşılık-kısık gözle bakış, kendini yaralama. Herhangi bir hayvanda ya da kafeste bu belirtilerden bir ya da birkaçı gözlemlenecek olursa mutlaka sorumlu veteriner hekim ya da veteriner teknisyene bildirim yapılmalıdır (Anonim, 2014).

**Deney hayvanları çalışmalarında hayvanlara verilen rahatsızlığın derecesine göre uygulamaların sınıflandırılması (Canadian Council on Animal Care)**

**Çok Hafif rahatsızlığa neden olan uygulamalar:**

Kısa dönem zapt-ı rapt ile gözlemlemek; yan etki yapmayan intravenöz, intramuskuler, subkutan, intraperitoneal ve oral injeksiyon; sonunda yaşamı sonlanacaksa tam anestezi ile işlem yapmak, tam anestezi ile uyutmak, tek sefer kan almak, anestezi altında görüntülemek, kısa dönem arkadaşlarından ayırmak (CCAC).

**Hafif şiddette rahatsızlığa neden olan uygulamalar:**

Anestezi altında kanül takma (damar ya da vücut boşluğuna); anestezi altındae minör cerrahi (biyopsi, laparoskopi); kısa dönemli diyet ve suya erişememe; ölümcül olmayan ilaç ve kimyasal uygulama; hayvanın fizyolojik değerlerini (fekal, üriner, kardiyolojik, sinirsel veriler) değiştirmeyen uygulamalar (CCAC).

**Orta ve Şiddetli rahatsızlığa neden olan uygulamalar:**

Genel anestezi altında majör cerrahi (post-op iyileşme döneminde hayvanı kısıtlayan durumlar varsa);anne yoksunluğu, saldırganlık, avcı-avcı etkileşimleri gibi davranışsal streslerin uyarılması; sensorimotor organizasyonun şiddetli, kalıcı veya geri dönüşümsüz bozulmasına neden olan prosedürler; akut toksisite çalışmaları; aşı testleri; kanser çalışmaları (tümör kaynaklı ağr); elektrik şoku uygulamaları (CCAC).

**Anestezi uygulanmaksızın ağrı tolerans eşiğinde ve/veya üstünde şiddetli ağrıya neden olan uygulamalar:**

Etkileri bilinmeyen zararlı uyaranlara veya ajanlara maruz kalma; fizyolojik sistemleri belirgin biçimde bozan ve ölüme neden olan seviyelerde ilaçlara veya kimyasallara maruz kalma; yüksek derecede invaziv etkiye sahip daha önce denenmemiş yeni biyomedikal deneyler; tehlike derecesinin etkilerinin bilinmediği davranışsal çalışmalar; anestezi olmadan kas gevşeticilerin veya paralitik ilaçların kullanımı; anestezi uygulanmamış hayvanlarda yanık veya travma uygulamaları; CCAC tarafından onaylanmayan bir ötenazi metodu; ağrı tolerans eşiğine yaklaşan ve analjezi ile hafifletilemeyen ağrı ile sonuçlanacak herhangi bir prosedür (örn., zararlı ajanların enjeksiyonu veya şiddetli stres veya şokun indüklenmesi (CCAC).

Hayvan türüne göre sık görülen ağrı ve acı hissi belirtileri tablo…. Verilmiştir.

**Tablo I. Hayvan türüne göre sık görülen ağrı-acı hissi belirtileri\***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  **Belirti** | **Fare** | **Sıçan** | **Tavşan** |
| Azalan diyet ve su tüketimi | ✓ | ✓ | ✓ |
| Canlı ağırlık kaybı | ✓ | ✓ | ✓ |
| Saklanma/izolasyon | ✓ | ✓ | ✓ |
| Kendine zarar verme/bacak kemirme | ✓ | ✓ | ✓ |
| Hızlı solunum | ✓ | ✓ | ✓ |
| Ağızdan solunum | ✓ | ✓ | ✓ |
| Abdominal solunum | ✓ | ✓ | ✓ |
| Diş gıcırdatma |  | ✓ | ✓ |
| Isırma-hırlama-agresyon |  | ✓ | ✓ |
| Harekette azalma-artma | ✓ | ✓ | ✓ |
| Bakımsızlık (kıllarda ereksiyon, bozulma, dağınıklık) | ✓ | ✓ | ✓ |
| Anormal postür (kamburluk, karın çekme) | ✓ | ✓ | ✓ |
| Huzursuz uyku |  |  | ✓ |
| Porfirin içeren göz yaşı akıntısı-Blinking refleksi eksikliği |  | ✓ | ✓ |
| Pupilla dilatasyonu |  |  | ✓ |
| Kas sertliği-tonus kaybı | ✓ | ✓ | ✓ |
| Dehidrasyon, göz kürelerinde çökme | ✓ | ✓ | ✓ |
| Seğirme ve titreme | ✓ | ✓ | ✓ |
| Ses çıkarma (yükses ses) | ✓ | ✓ | ✓ |
| Operasyon bölgesinde şişlik ve kızarıklık | ✓ | ✓ | ✓ |
| Artan salivasyon | ✓ | ✓ | ✓ |

\* Guidelines for Pain and Distress in Laboratory Animals: Responsibilities, Recognition and Alleviation’derlenmiştir.

Sonuç olarak, hayvanların ağrı ve acı ile ilgili öznel deneyimlerini tam olarak tespit etmek son derece zordur. Bununla birlikte, insanlar, primatlar ve diğer hayvanlar arasındaki fizyolojik, nörolojik ve davranışsal benzerliklerin bariz olduğu evrimsel süreklilik, anlamlı yaklaşımlar yapmamızı sağlar. Hayvanların kaynak ve çevre koşullarına yönelik davranışsal ve fizyolojik tepkilerini değerlendirmek temel olarak ampirik bir araştırma konusudur ve nispeten basittir, ancak laboratuar ortamları için refah etkilerinin yorumlanması daha karmaşık olabilir.

 **İnsani sonlandırma**

İnsani sonlandırma hayvanların acı ya da stres altında iken göstermiş oldukları ve daha önceden belirlenmiş olan fizyolojik veya davranışsal belirtilerin ortaya çıkması durumunda acıyı ve stresi azaltmak ve/veya ortadan kaldırmak adına yapılacak uygulamaları ve Hendriksen ve Morton (1999)’un da açıkladığı üzere denek hayvanın hayatını sonlandırmayı (ötenazi) niteler.

İnsani sonlandırmanın gerektiği durumlar aşağıda özetlenmiştir:

-Canlı vücut ağırlığının %20’sinden fazlasının hızlı bir şekilde kaybı (hayvanın tür, yaş, cinsiyet ve fizyolojik durum özelliği ve tartım zamanına bağlı olarak değişebilir), kaşeksi ve ciddi kas kaybı.

- Kilo kaybı süresinin uzun olması, zayıflamaya kadar ilerleme durumu.

-Siyanoz, dispne, hematokrit değerin %20’nin altına inmesi, sürekli kusma, diyare, obstrüksiyon, intususepsiyon (bağırsağın kendi içine girmesi), eviserasyon (göz içeriğinin çıkarılması), peritonitis, kreatin ve kan üre azotu (BUN) artışı ile karakterize renal yetmezlik, üreperitoneum, merkezi sinir sistemi depresyonu, ekstremite felçleri, analjeziğe cevap vermeyen ağrılı durum.

- İştahsızlık: Küçük rodentlerde 24 saate büyük hayvanlarda 5 güne varan tam anoreksi, küçük rodentlerde 3 güne, büyük hayvanlarda 7 güne varan kısmi anoreksi (enerji ihtiyacının %50’sinin altında olmak koşulu ile).

- Tıbbi müdahaleye yanıt vermeyen cerrahi komplikasyonlar.

-Kombine tablolar: Zayıf fiziksel görünüm, çok kaba kürk görünümü, anormal postür, nefes verirken anormal ses çıkarma, anormal davranış, hareket kaybı, bilinç kaybı, anormal ses çıkarma, kendine zarar verme, şiddetli depresyon veya dış uyaranlara anormal veya abartılı tepki verme.

- Tedaviye yanıt vermeyen ciddi solunum sıkıntısı.

- İyileşmenin muhtemel olmadığı ciddi yaralanma veya travmanın ortaya çıkması.

- Yeme ve içmeye engel olabilen ve iyileşmenin mümkün olmadığı nörolojik bulgular (örn., Kalıcı konvülsiyonlar, parezis ve paraliz).

- Ölüm öncesi hali: Hayvanın zarar vermeyen uyarılara karşın tepki verememesi (Büyük hayvanlarda vücut ısısının düşmesi ile komplike depresyon durumu olabilir, tepkisizlik anestezi sonrası reanimasyon dönemi ile karıştırılmamalıdır).

- Organ ya da sistemi tutan vücut ısısı ve kan tablo değerlerini değiştiren lokal-generalize enfeksiyon varlığı.

- İyileşemeyecek durumda olan (Veteriner Hekim kararıyla) organ ya da sistem disfonksiyonu bulunması.

- Tedaviye yanıt vermeyen doğal deliklerden gelen Frank kanaması (Yüzeysel kanama).

- Tipine ve şiddetine bağlı olarak iyileşmeyen bir veya daha fazla cilt ülseri.

- Normal vücut ağırlığının% 15'inden daha büyük bir kütlenin varlığı. Kronik toksikoloji çalışmaları (örn., 2 yıl süren kanserojen etken çalışmaları)

-Tümör yükünün hayvanın canlı ağırlığının %’10 una ulaşmış ve/veya fareler için herhangi bir yöne doğru 2 cm’yi ratlarda ise 4 cm’yi geçmiş büyüklükte olması (Gebhart, 2009; Anonim, 2014, Montgomery, . 1990 Stokes, 2002).

Yukarıda anılan tablolardan biri ya da birkaçı planlanan çalışmanın amaçlarından biri olmadığı durumlarda model hayvanın sağlığını etkileyecek bir boyuta ulaşıyorsa insani sonlandırma protokolü mutlaka uygulanmalıdır. Aksi halde hem hayvan haklarının ihlal edilmesi hem de çalışmanın bilimsel güvenilirliğine gölge düşürülmesi söz konusu olacaktır.

**KAFES TİPLERİ (referansı benim)**

Yetiştirmeye tabi tutulan ve araştırmalarda kullanılan laboratuvar hayvanlarının, hayvan refahını karşılayacak özellikte yaşatılmaları vazgeçilmez bir unsurdur. Bu kapsamda hayvanların yaşayacakları, fizyolojik ve sosyal gereksinimlerini rahatlıkla ve uygun şartlarda sağlayabilecekleri kafeslerin tercihi önemlidir. Tercih edilen kafeslerin, hayvanların diyetlerini yeme, su içme, yuva yapma, uyuma, oyun oynama, defekasyon, saklanma, yavru yetiştirme, vücut ısılarını sabit tutma, uygun ışık değeri aralığında bulunma gibi temel ihtiyaçlarına karşılık vermesi sadece hayvan refahının sağlanması bakımından değil, aynı zamanda standardizasyonlara uygun, sürdürülebilirliği ve kabul edilebilirliği sağlanmış araştırmaların yapılabilmesi için de gereklidir. Kullanım amacı doğrultusunda bu özellikleri ve/veya bazılarını sağlayan standardizasyona uygun kafesler şu başlıklar altında toplanmaktadır:

1- Açık kafes

2- Tek kullanımlık kafes (Disposable cages)

3- Filtreli kafes (Filter top cages)

4- IVC (Individually ventilated cages)

5- Metabolik kafes

**1- Açık Kafes:** Alt kısımları çoğunlukla tam şeffaf olmayan pleksiglas, üst kısımları ise paslanmaz çelik malzemeden yapılmış olan kafeslerdir. Üst kısımların paslanmaz özellikte olması özellikle sağlık açısından çok önemli olup kimyasal, dezenfektan ve sterilizasyon yöntemlerine karşın dayanıklılığı yüksek olması istenen özellikleri arasındadır. Bu metal kısım ızgaralı yapıda olup hava, ısı, ışık geçirebilmekte ve hayvanın tutunup yürüme, asılma ve sallanma hareketlerine olanak sağlamaktadır. Ön kısımlarında bulunan açıklıklar diyet ve suluk yerleştirmeye uygun özellikte dizayn edilmelidir. Bu kısımlar uygulama, temizlik ve dezenfeksiyon sırasında alt üniteden kolayca çıkarılabilmeli ve tekrar hayvana stres yaratmayacak şekilde kolayca yerine yerleştirilebilmelidir. Hiçbir şekilde hayvana zarar verecek bir unsur içermemelidir. Kafeslerin alt üniteleri pleksiglas gibi sert ve hayvanları dış etkenlere karşın koruyan bir yapıda olmalıdır. Standardizasyonlara uygun olacak şekilde çok az renklendirilme suretiyle tam şeffaf olmayacak şekilde üretilmiş olmalıdır. Zira kafes içi aydınlığıınn gereken 40 lux değerinde bir ışıkla sağlanması için tam saydam olması bir dezavantaj oluşturmaktadır. Alt ünitelerin yüksekliği (bkz. Kafes özellikleri) hayvanların beslenme, suya erişim, koprofaji, oyun oynama gibi temel ihtiyaçların karşılanması adına türe özgü değerlerde olması gerekmektedir. Bu ünitelerin de yine üst üniteler gibi dezenfeksiyon materyaline dayanıklı ve sterilizasyon yöntemlerine uygun yapıda olması şarttır.

Açık kafesler, kullanım kolaylığı, paslanmaz çelik raf dışında başka bir ekipmana ihtiyaç duyulmadan kullanılabilmesi ve teknolojik özelliği yüksek kafeslerden daha az maliyete sahip olması gibi avantajlara sahip olup, çoğunlukla konvansiyonel yetiştirme uygulanan hayvanlarda kullanılmaktadır. Enfeksiyöz ajanlara karşın korunma düzeyi bu kafeslerde oldukça düşüktür. Bireysel havalandırma sisteminin kullanılmadığı bu kafes sistemlerinde altlıkların; hayvan türüne göre değişmekle birlikte en az haftada bir defa değiştirilmesi gerekmektedir.

**2- Tek kullanımlık kafes (Disposable cages):** Bu kafesler, açık kafesler gibi konvansiyonel hayvan yetiştirme yöntemine uygun olmakla birlikte, kısa süreli kullanımlar için daha uygun görülmektedir. Daha hafif ve şeffaf malzemeden üretilen bu kafeslerde metal aksam bulunmamakta olup, yemlik ve sulukları taşıyan üst ünite de plastik malzemeden üretilmektedir. Suluklar naylon poşet yapısındadır ve iğneli bir aparata geçirilerek iğnenin diğer ucundaki başlıktan (nipple) hayvanın suya erişimi sağlanır. Bu kafeslerde yemlik ve suluklar tek kullanımlık olup kullanımlarında dezenfeksiyona ihtiyaç duyulmamaktadır. Bu kafeslerde üst ünite tel ızgara niteliğinde olmayıp kafes içerisine hava girişi engellenmektedir. Bu özelliğiyle dışarıdan etken girişini zorlaştıran bir bariyer görevi görmesi avantaj olarak kabul edilebilir. Ne var ki bu sistemde IVC kafeslerde olduğu gibi dışarıdan bir sistemle kontrollü biçimde hava girişi ve çıkışının sağlanması gerekmektedir. Bu fonksiyon için kafeslerde hava valfleri bulunmaktadır. Açık kafeslere göre maliyetinin daha yüksek olması bir dezanavtaj olarak görülse de mikrobiyal bulaşımı engelleyen bariyer özelliği taşıması, dezenfekte edilecek materyalin daha az olması ve ve kontrollü hava girişinin sağlanması gibi özellikleri ile avantaj sağlamaktadır.

 **3- Filtreli kafes (Filter top cages):** Filtreli kafesler açık kafeslerin üst ünitelerine yerleştirilen bir filtre kağıdı ve üst kapağın varlığıyla bu kafeslerden farklılık göstermektedir. Yemlik ve suluk ekipmanı bu kapağın alt kısmında kalmaktadır. Kullanılacak olan filtre malzeme çoğunlukla selülozik yapıda olup hava giriş ve çıkışında bir bariyer görevi görmektedir. Bu özelliğiyle çapraz kontaminasyonları engelleme, alerjen proteinlerin geçişini zorlaştırma gibi avantajlar sunmaktadır. Ancak hava girişi herhangi bir sisteme bağlı olmamakta ve tamamen atmosferik şartlarda havalandırma sağlanmaktadır. Gelişmiş sistemlere göre düşük maliyetli oluşu, ve kullanım kolaylığı hassasiyet gerektiren hayvanlar için uygun bir opsiyon sağlamaktadır. Ne var ki havalandırmanın daha zor sağlanması nedeniyle kafes içinde nem oranı hızla yükseldiği gibi amonyak birikimi de hızlı olmaktadır. Kullanılan filtre malzemenin şartlara bağlı olarak düzenli aralıklarla değiştirilmesi gerekmektedir.

**4- IVC (Individually ventilated cages):**

Günümüzde laboratuvar hayvanı yetiştirme ve araştırma amaçlı kullanılan en gelişmiş özellikte kafesler kendinden havalandırma sistemine sahip olan IVC sisteminde yer almaktadır. Bu kafes sisteminde her bir kafese entegre olan özel havalandırma imkanı bulunmaktadır. Merkezi bir HEPA filtreli havalandırma motorundan gelen hava tüm kafeslere özel valflerle gelirken, kafeslerin içindeki hava yine valfler aracılığıyla ve motor gücüyle çekilmekte ve HEPA filtreye yönlendirilmektedir. Kapalı devre havalandırma imkanı sunan bu yöntemde kafeslere dışarıdan hava yolu ile etken erişimi engellenebilmektedir. Her kafesin içindeki hava ayrı kanalla tahliye edildiği için bir kafesten diğerine yine hava yolu ile bulaşma görülmemektedir. Bu özelliği ile IVC sistemi yaşam, deneme ve yetiştirmeye uygun mikro çevre sağlar. Aynı zamanda bir oda içinde farklı özellikli hayvan bulundurabilme, çevre şartlarının kontrolü, amonyak ve CO2 seviyesini kontrol edebilme imkanı da sağlanmış olur. IVC sistemleri konvansiyonel sistemlerde kullanılan açık ve filtreli kafes sistemlerinden daha maliyetli olmaktadır. Bu sistemde hayvanlara diyet ve su sterilizasyon uygulamasına tabi tutulduktan sonra sunulmaktadır. Böylelikle dışarıdan kafeslere patojen etkenlerin erişimi büyük orana elemine edilmektedir. IVC kafeslerde SPF (spesific patogen free) hayvanlar yetiştirilebilmekte ve araştırmalarda kullanılmak üzere barındırılabilmektedir. Satın alma, bakım, yedek parça gibi maliyeti yüksek bir sistem olsa da mikrobiyal bariyer sağlama konusunda güvenli bir sistem olması tercih edilmesini sağlamaktadır.

**5- Metabolik kafes:** Araştırma amaçlı kullanılan metabolik kafesler hayvanlara dair olan vital bulguları elde etmekamacıyla özel olarak dizayn edilmiş olan kafeslerdir. Farklı araştırma parametrelerini elde etme yönünde amaca yönelik farklı yapı ve işleve sahip birden çok çeşitte olabilirler. Bir metabolik kafeste hayvanın idrarı ve dışkısı ayrı olarak elde edilebilmekte, sensör ve diğer teknolojik aparatlarla hayvanların kalp ve beyin fonksiyonları, vücut ısıları ölçülebilmektedir. Yine amaca yönelik üretilen bazı metabolik kafeslerde hayvanlarda ödül ceza uygulaması ile davranış araştırmaları yapmak da mümkün olabilmektedir. Metabolik kafesler çoğunlukla tek hayvanın içinde barınabileceği yapıda olup hayvan refahı gereği aralıksız olarak bir hayvan için bir haftadan daha uzun süre kullanılmamalıdır. Aksi takdirde sosyal ortamından uzun süre ayrı kalmış olan hayvanlarda stres gelişebilmekte ve bu durum hayvan refahına gölge düşürürken bilimsel bakımdan yanıltıcı sonuçların doğmasına da neden olabilmektedir. Maliyeti oldukça yüksek olan metabolik kafesler yetiştirme amaçlı kullanıma uygun değildir.

Yetiştirme ve araştırma amaçlı hangi kafeslerin kullanılması gerektiğine karar verilirken hayvan türüne uygunluk, yetiştirme ve araştırmadaki amaç, denemede maksimum esneklik ve opsiyonun hangisi ile sağlanabileceği ve ekonomik durum göz önüne alınmalıdır (Tamamı için Buğra Genç).

**Hafta 11-12**

**STANDARDİZASYON (Jann hau handbook….)**

**HAYVANLARIN STANDARDİZASYONU, GENETİK VE MİKROBİYOLOJİK STANDARDİZASYON**

**Genetik Özellikler Yönünden Standardizasyon**

Çalışmalarda kullanılacak olan hayvanların genetik özelliklerinin biliniyor olması bilimsel veriye ulaşmada etkin bir rol oynamaktadır. Kalıtsal özelliklerin ön plana çıkmadığı bazı çalışmalar için genetik özelliğin bilinmesine ihtiyaç duyulmaması durumunda sıklıkla, üretim ve elde tutma konusunda daha ekonomik olan ve kolaylık sağlayan soyların kullanımına başvurulmaktadır. Bu soylar çevre şartlarına ve hastalıklara olan dirençlerinin yüksek olması, bir batında daha fazla yavru verebilmeleri gibi özellikleri nedeniyle de bilim dünyasında önemli bir yer almaktadır. Ekonomik üretim özellikleri nedeniyle uluslar arası alanda laboratuvar hayvanları sağlayan büyük firmaların yanı sıra lokal üretim merkezleri ve araştırma merkezlerinde de üretilebilmekte ve elde tutulabilmektedir. Ne var ki bilimsel gelişmenin gerektirdiği daha detaylı bilgiye ulaşma zorunluluğu özellikle biyoloji ve sağlık alanında genetik ve fizyolojik özellikleri daha belirgin hayvan modeli geliştirme ve kullanma ihtiyacını doğurmaktadır. Bu ihtiyaca yönelik üretilen sahip oldukları genetik yapıları tüm ya da kısmi olarak belirlenmiş olan soylarla bilimsel araştırmaların sürekliliği de sağlanabilmektedir. Genetik yönden tanımlı ve saf olarak elde edilip sürekliliği sağlanan soylar diğer akrabalık özelliği bulunmayan soylara göre çevre şartlarına karşın daha hassas olabilmekte ve elde edilen yavru sayısı daha düşük kalmaktadır. Bunun gibi üretimini ve elde tutulmasını olumsuz yönde etkileyen faktörler nedeniyle ancak gelişmiş özelliklere sahip uluslararası alanda tedarik yapabilen laboratuvarlar tarafından üretilebilmekte olup maddi açıdan yüksek değerlere sahiplerdir.

Genetik standardizasyon kavramı altında laboratuvar hayvanları genetik yönden tanımlanmamış, kısmi genetik yönden tanımlanmış ve izogenik soylar olmak üzere üç ana başlık halinde sınıflandırılmaktadır.

**1-GENETİK YÖNDEN TANIMLANMAMIŞ SOYLAR**

**Outbred soy:** Bireysel olarak genetik yapısı %100 bilinmeyen, oldukça heterojen yapıda olan soylardır. Rastgele seçilen bireyler arası akrabalık yoktur. Elde edilişleri ekonomik olup üreme kapasiteleri yüksektir. Bireyler aynı fenotipte ancak farklı genotiptedir. Outbred soydan oluşan bir stokta başka stok veya soylardan gelen bir hayvan bulunmamakta olup, kapalı bir koloni halinde elde tutulmaktadır (İde ve Ağaoğlu, 2011). Outbred soy hayvanlarla yapılan bir araştırmanın farklı bir zamanda ya da laboratuvarda aynı sonuçları alacak şekilde tekrarlanması zor olabilir. Bunun nedeni ise hayvana bağlı faktörlerin değişkenlik özelliğinin yüksek olmasıdır.

İnbred soylar uluslar arası literatürde soy (strain) olarak nitelendirilirken outbred soylar soy(strain) veya stok (stock) olarak da nitelendirilebilirler. Örn: C57BL/6J stock, C57BL/6J strain (Liu ve Fan, 2018).

**Genetik heteroginöz soy**: Birçok inbred soyla outbred jenerasyonların çaprazlanması ile elde edilir. Bu hayvanların oluşturulmasında genotipi bilinen inbred hayvanların kullanımı istenen gen özelliklerinin sabit kalması konusunda avantaj sağlamaktadır. Oluşan genetik heteroginöz soya ait hayvanların üreme kapasitelerinin yüksek olması nedeniyle kalabalık sürü oluşturmaya ihtiyaç duyulan davranış çalışmaları için kullanımı uygun ve ekonomiktir. Gen lokus kantitatif çalışmaları (QTLs) için de uygun hayvanlardır.

**Segregasyon hibrid soy:** Birçok inbred soy yarı-rastgele çaprazlanarak elde edilir ancak outbred bir sürü oluşturulur. Elde edilen yavrular outbred stok kaynağı olarak elde tutulabilir. Kullanıldığı araştırma alanları genetik haritalama, heterozigot özellik çalışmalarıdır. Aynı zamanda bu stoklar genel olmayan özellikli çalışmalar ve davranış araştırmaları için sıklıkla tercih edilmektedir (Mc Clearn 1970, 1999; Heller, 1998)

**Outbred seçilmiş soy:** Genetik heterojenliğin korunması ile genetik seleksiyon, araştırmacılar tarafından yeni hayvan modelleri üretmek için bir araç olarak kullanılmıştır. Koyun eritrositine immun cevap oluşturma çalışmalarında Biozzi fare, cilt karsinogenezi çalışmalarında Sencar sıçan, tuz diyeti ile tansiyon ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda Dahl sıçan ve alkol bağımlılığı çalışmalarında kullanılan birçok fare soyu outbred seçilmiş soylara örnek gösterilebilir. İnbred olmamaları daha kolay elde edilmeleri ve elde tutulmaları avantajını sağlamaktadır. Aynı şekilde saf olan inbred soylara göre çevresel şartlara daha dayanıklı olmaları da yine önemli avantajları arasında olup bu özellikleri ile inbred soylara alternatif olarak görülmektedir. Ancak ne var ki “seçilmiş soy” teriminden de anlaşılacağı gibi her çalışma için uygun olmadıkları unutulmamalıdır ( Feingold, Updike, Radd)

**Kapalı Koloniler:** Bu kolonilerde bilinen heterozigot özelliklere sahip ve outbred bir soy dışarıdan hiçbir şekilde bir hayvanın giremeyeceği şekilde tutulmakta ve kendi içinde üretilmektedir. Kapalı koloniler belirgin bir geçmiş özelliğin ve zor oluşturulan bir mutasyonun korunması için başvurulan bir yetiştirme prosedürü olarak kullanılabilir. Ancak bu hayvanlarda üreme performansı diğer outbred ırklara göre daha düşüktür.

**2-KISMİ GENETİK TANIMLANMIŞ SOY**

**Outbred kökten gelen mutantlar:** Outbred uzak akrabalı sürüler olması nedeniyle stok içinde genetik varyasyon oldukça fazladır. Yapılarında mutant bir gen taşırlar ve bu özellikleri ile söz konusu mutant genin ekspresyonu ve diğer özellikleri üzerine yapılacak olan çalışmalar için önemli model seçeneklerini oluştururlar.

**Outbred kökten gelen transgenikler:** Transgenik hayvanlar kendi genomunda başka bir organizmaya ait rekombinant bir geni taşıyan hayvanlardır. Taşıdıkları yabancı gen “transgen” olarak adlandırılır. Mikroenjeksiyon tekniği ile üretilir ve daha çok hastalık modellemesi amacıyla geliştirilirler (Bağış, 2002).

**Gelişme aşamasındaki inbred soylar:** Bu soylar üzerlerinde halen genetik çalışmalar yapılan hayvanlara aittir. Araştırmaların aşamasına bağlı olarak genetik haritaları bilinmektedir.

**3- GENETİK YÖNDEN TANIMLANMIŞ SOYLAR (İZOGENİK SOYLAR)**

Genetik yönden tanımlanmış soylar yakın kan akrabalığı bulunan hayvanlarının eşleştirilmesi esasına dayanmaktadır. Bu akrabalıklar, baba-kız, kuzenler arası, erkek-dişi kardeş ve anne-oğul yakınlığındaki bireyler arasından belirlenmektedir (Lİu ve Fan, 2018). Yakın akrabalık çalışmaları 1906 yılında G. M. Rommel (Wright, 1960) tarafından başlatılan kobaylar (*Cavia porcellus*) üzerinde yapılan denemelere dayanmaktadır. Bu çalışmadaki hayvanlar bilinen en eski inbred modellerdir (Casellas, 2010). Bu keşif daha sonraları geliştirilecek olan memeli, kuş, sürüngen ve balık modellerine öncülük etmiştir. 1909 yılında Little’ın çalışmalarıyla ortaya çıkan inbred fare denemeleri 20. Yüzyılda laboratuvar hayvanı modelleri ve genomik çalışmalar alanında damga vuran gelişmelere yol açmış (Holmes, 2003) ve 1920’li yıllarda günümüzde çok sık kullanılan BALBc, C3H, C57BL/6 ve CBA gibi inbred soyların üretimi gerçekleşmiştir (Beck ve ark., 2000). Genotipik özellikleri sayesinde çalışmalarda aranılan materyaller olmuşlardır.

**İnbred Soylar:** Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice (1952) tarafından yapılan tanıma göre bir sürü içindeki bireysel genomların tüm sürü içindeki hayvanlarda genetik olarak tanımlanmış olduğu ve bu sürü içinde rezidüel heterozigosite frekansının ortalama olarak 0.01 den az olduğunu nitelenmektedir. En az 20 jenerasyon boyunca kardeşler arası ya da ebeveyn ile yavrular arası birleştirmelerle üretilen bir sürü söz konusudur. Sonsuz soy elde etme imkânı vardır. Homozigot özelliği artıran bir yöntemdir. Bu sayede tüm hayvanların geldiği soyun ataları belli olmakta ve paralel hatların ortadan kaldırılması mümkün olmaktadır. Bu hayvanların kullanımının tercihi ile saflık derecesinin tespiti için test yapımına gerek kalmamaktadır. Hat içinde gen varyansı azalmış, resesif gen varyansı ise artmıştır.

İnbred yetiştirme tekniğinde soyun ataları, alt yapı stoku, pedigri genişleme stoku (pedigree expansion stock), ve üretim stoğunun belirgin olması gereklidir (Fox ve Witham, 1997). Ata (ancestor) stok, alt yapı stoku ve pedigri genişleme stokunda kardeş çiftleştirmeleri yapılırken bunlardan oluşan üretim stokunda artık genetik stabilite sağlanmış olduğu için rastgele çiftleştirme yapılabilir (Liu ve Fan, 2018).

20. yüzyılın sonuna kadar yapılan çalışmalardan Nobel ödülüne layık görülenlerin 17 adedi inbred soy kullanımını gerektiren farklı soylar kullanıldığında tamamlanması çok zor olan araştırmalardır (Festing, 2000). Günümüzde yapılan araştırmalara bakıldığında inbred soyun kullanıldığı çalışmaların %80’inde tüm inbred soylar içinde 10-15 farklı inbred soyun çoğunlukla yer aldığı görülmektedir. Bu gruptaki fare soyları BALB/c, C3H C57BL/6, CBA, DBA/2, C57BL/10, AKR, A, 129, SJL olurken sıçan soyları ise F344, LEW, SHR, WKY, DA BN, WAG, PVG, 10 ve WF olarak sıralanmaktadır (Festing, 1993). Belirgin çalışmalarda C57BL/6 faresi ve F344 sıçanının çoğunlukla kullanılıyor olmasının nedenlerinden biri genel özellikleri itibarı ile çalışmalara olan uygunluğu sayesinde büyük avantaj sağlamasıdır. C57BL/6 farelerin tatlı ve alkolü sevmeleri, yüksek yağlı diyetle kolayca aterosklerozis tablosunu geliştirebilmeleri, insan diyabet, yağ metabolizması, kardiyovasküler hastalıklar ve alkol bağımlılığı çalışmalarında kullanılmaları spesifik amaçlı kullanım uygunluklarını gösterirken bunun yanı sıra, Swiss fare ve Wistar sıçan gibi genel amaçlı kullanılan outbred soyların yerini alabilecek kadar geniş bir alanda kullanılabilir oldukları görülmüştür (Beck ve ark; 2000). Bu şekilde aynı zamanda inbred soyların sahip olduğu karakterlerin hepsinin biliniyor olması nedeniyle araştırmada outbred soylardan gelmesi muhtemel elenmesi gereken karakteristik özelliklerin önüne de geçilmiş olunmaktadır(Gerald ve Hoosier).

İnbred soylar outbred soyların aksine çok az yetiştirme stokları ile korunabilmektedirler. İnbred hayvanlar tek eşli olarak yetiştirilme metodu ile elde edilirler. Araştırma amaçlı çok sayıda hayvana ihtiyaç duyulduğunda, uygun bir yetiştirme şeması yaklaşık on ila 30 üreme çiftinin "kök-çizgi" kolonisini korumakla sağlanır. Kök hattı kolonisi kardeş × kardeş çiftleşmesi ile oluşturulup muhafaza edilmeli ve mümkün olduğunca aynı türün diğer hayvanlarından fiziksel olarak ayrı tutulmalıdır. Bazı yetiştiriciler bu kolonileri izolatörler veya dondurulmuş embriyo elde ederek sürdürmektedirler.

**İnbred Soyların Özellikleri**

**1- Isogenicity (izogenetik özellik):** İnbred bir kolonideki hayvanların hepsi genetik olarak tanımlıdır. Tek bir lokustan yapılan sekansla tüm soyun haritasına ulaşılabilir. Böylelikle dişi ya da erkek herhangi bir hayvandan alınacak bir örnekten tüm koloninin genetik özelliklerine ulaşılabilir. Bu özelliklerdeki hayvanlarda yapılacak olan üretimde genetik drift riski azalmaktadır. Böylelikle uzun dönem sabit genetik özellikli sürü elde edilmiş olur. Bu hayvanlarda bireyler arası doku ve organ nakillerinde immunulojik reaksiyonlar görülmez ve doku reddi oluşmaz. İnbred iki hayvanın ilk yavruları olan F1 hibridler de izojeniktirler ve parental soylardan greft kabul edebilirler (gearld ve hoosier).

**2- Homozygosity (homozigot özellik):** Bireyler arasındaki genetik varyasyon ortadan kalkmıştır. Saklı resesif gen yoktur. Ancak %100 homozigot özellikten yine de bahsedilemez rezidüel düzeyde 5-10/30000 lokus) heterozigot lokuslara rastlanabilir bu durum araştırmalarda göz ardı edilebilecek düzeydedir. Festing (1981)’in bu konudaki inbred soylarda kromozomal lokuslardaki %98’in üzerindeki benzerliğin varlığı açıklaması dahi daha sonraki yıllarda yapılan bazı çalışmalarla ((Keightley, 1998; Hill, 2000; Casellas and Medrano, 2008) zayıflatılmış olsa da yine de pratik anlamda inbred soyların tam homozigot olduğu kabul edilmektedir. Homozigotluğun getirdiği bir diğer özellik ise bazı silici resesif genlerin sabitlenmesidir bu durum inbred depresyonu (bkz: duyarlılık) olarak tanımlanır ve oluşması saf bir inbred soy elde etmenin işaretidir. Aynı zamanda outbred sürülerde 12 yavru/doğum performansının inbred soylarda yarısı olarak şekillenmesi de bu etkinliğe bağlıdır.

**3- Fenotipik tek örneklik:** İnbred bir soy içinde genetik bir varysyon bulunmadığı için oldukça yüksek kalıtsal karakterlerin fenotipi de daha fazla bir örneklik gösterir. Canlı ağırlık, yaşam süresi, enzim aktivitesi gibi gözlemlenebilir olan bu fenotipik karakterler genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle şekillenmektedir. Ancak izojenik bir soy içinde genetik varyasyon olmaması ve çevresel faktörlerin genetik aktarımdaki etkisinin önemsiz boyutta olması inbred bir soy içinde tüm hayvanlar aynı fenotipte olmasını sağlamaktadır. (gearld ve hoosier, ben).

**4- Tanımlanabilir olma:** Araştırmada kullanılacak olan bir hayvanın genetik saflığının kontrolü önemlidir. Bu nedenle çalışma için tüm genetik özellikleri daha önceden belirlenmiş ve raporlanmış olan inbred soyları tercih etmek genetik kontrol yapma işlemini gereksiz kılar. Aksi takdirde zaman ve mali açıdan kayıplara neden olabilecek ve hata riski yüksek olan geri çaprazlama gibi testlere ihtiyaç duyulmaktadır.

**5- Uzun dönem sürdürülebilirlik:** İnbred soyların genetik açıdan tanımlanmış, saflaştırılmış ve varyasyonu ortadan kaldırılmış olduğu için kendilerinden elde edilen jenerasyonlar süregelen çalışmalarda genetik saflık açısından şüphe duyulmadan kullanılma imkanı vardır. Bu yeni jenerasyonlardaki olası bir genetik kontaminasyon geri çaprazlama testleri ile saptanabilir. Böylelikle her durumda kontrol edilebilen deneme hayvanı kolonisi kurma imkanı elde edilmiş olur.

**6- Bireysellik:** Her bir izojenik soy kendine özgü karakterleri taşıyacak şekilde özel ve bireyler arası ortaklığa sahiptir. Genetik açıdan bakıldığında her soyun fenotipik özelliklerini ortaya çıkaran kendine özgün allel kombinasyonlarınasahip olduğu görülmektedir. Bireysellik özelliği ile belli soyların sadece belli araştırmalarda kullanılmaları nitelenmekte olup soyun o araştırma konusu için özelleşmiş olması söz konusudur. Birçok farenin kanser araştırmalarında kullanılmasında belli kanser türleri için belli bazı soyların tercihi (AKR soyu-lösemi, SJL soyu-retikulum hücre karsinomu ve C3H soyu-meme tümörü gibi) söz konusu iken bazı soyların (C57BL/6 soyu-karsinogenez) ise kanser çalışmalarında dirençli olmaları nedeniyle kullanılmadıkları görülmektedir. Bu özellikler spesifik çalışmalar için daha gerçekçi sonuçları elde etmek adına bireysel hayvan seçimi olanağı sunmaktadır.

**7- Duyarlılık:** Diğer hayvanlarda olduğu gibi laboratuvar hayvanlarında da genetik saflığın artışı ile çevresel faktörlere olan direnç azalması mevcuttur. Bu olay “inbreeding depression”, inbred depresyonu olarak anılır. Bu depresyon aynı zamanda inbred laboratuvar hayvanları için popülasyon darboğazı adı verilen koloni içindeki hayvan sayısının regülasyonunda rol oynayan bir faktör olarak da görülür. (Lİu ve Fan, 2018). İnbred soyların çevresel faktörlere ve değişkenlere daha duyarlı olmaları kaçınılmaz olup yetiştirme, bakım, besleme ve elde tutma işlemleri için iyi kalitede şartların sağlanması gerekmektedir. Deney şartlarına da outbred soylara göre daha hassas bir yapıya sahip oldukları için deney ortamı şartlarının da yine en iyi kalitede olması mecburidir.

**8- Uluslararası dağıtım:** İnbred soylarıngenetik bakımdan tanımlanmış olması, izogenik özelliği ile yalnızca tek bir ıslah çifti kullanılarak istenilen zamanda aynı özellikte koloni kurulabilmesi ve yakın akrabalık özelliğinin uzun vadeli istikrarı nedeniyle uluslararası alanda herhangi bir laboratuvarda güvenli biçimde kullanılmaları olanağı doğmaktadır. Bugün söz konusu hayvanların teminini ulusal ve uluslararası alanda sağlayan dünya çapında tanınan firmalar mevcuttur.

Substrain (alt soylar): Bu soylar inbred soy elde etme sırasında meydana gelen rezidüel düzeyde heterozigot özelliğin veya mutasyonun oluşmasıyla ortaya çıkan farklı bir genetik yapıya sahip olan hayvanlardır (Liu ve Fan, 2018).

 Hibridizasyon yöntemi ile elde edilenler:Bir hayvanın farklı bir soy, stok, tür veya cinsten bir hayvanla eşleştirilmesiyle yeni bir hayvan elde edilmesi hibridizasyon ya da crosbsreeding olarak tanımlanmaktadır. Bu yöntemle anne ve babanın bilinen genetik geçmişine göre farklı hibrid türleri elde edilebilmektedir. Hybrid hayvan elde etmede anne ve baba genetik özellikleri içinde bir gen etkisini ortadan kaldırmak ya da daha da artırmak hedeflenmektedir. Bu duruma “hybrid vigor, heterosis ya da outbreeding enhancement” adı verilir. Böylelikle istenmeyen bir gen etkisi, canlının zayıf bir yönünü ortadan kaldırmak amaçlanır. Bunun tersine hastalık modeli oluşturabilmek adına da canlıda gen etkilerini aktif hale getirmek de hedeflenebilir (Liu ve Fan, 2018).

**F1 hibridler (Single cross hybrid):** A(İnbred) X B(İnbred) soyların ilk jenerasyon yavruları olup genetik yapıları ve geçmişleri bilinmektedir. İki inbred soydan elde edilen ilk nesil ve izogenik oldukları için, ebeveynde bulunan olumlu özelliklerin çoğuna sahiptirler. Her ne kadar inbred ebeveynlere sahip olsalar ve genetik açıdan tanımlanmış olsalar da ebeveyn soylarına göre daha az iyi tanımlanmış özellikleri taşırlar. Bu nedenle ebevenyde olmayan özelliklerin ortaya çıkma olasılığı vardır. Buna örnek olarak NZB ve NZW soylarının ilk jenerasyonu olan NZBNZWF1’in ebeveyninde görülmeyen özellikleri bu F1 soyun lupus erythematosus hastalığı için uygun bir model olmasını sağlaması gösterilebilir. F1 hibridler ebeveynin her ikisinden de immünolojik reddetme olmaksızın hücre grefti, doku, organ ve tümör transferine uygun özelliktedirler. Bu özellikleri özellikle akraba içi transplantasyon çalışmaları için avantaj sağlamaktadır. F1 hibridler, outbred soylara göre daha az etkinlikte üreme kapasitesine sahip olup daha yavaş büyürler. Genel olarak inbred soylarda görülen küçük vücut yapı özelliği F1 hibridleri için de geçerlidir. Hibrid olma özelliği sayesinde çevre şartlarına inbred soylardan daha dayanıklıdırlar.

SJLDBA/2F1 bir hayvanın ebeveyni: SJL♀ X DBA/2♂

B6D2F1 bir hayvanın ebeveyni: C57BL/6 ♀ X DBA/2♂

Double cross hybrid: İki farklı F1 hibridin kullanılarak elde edilen F2 soylardır. Bu soy ile ilgili unutulmaması gereken husus, F2 jenerasyonunda tamamen farklı genetik yapının görülecek olmasıdır. Yani kardeş 2 F1 hibrid hayvanın yavruları ebeveyninden ve birbirlerinden farklı lokus özelliklerine sahip olacaktır.

**Rekombinant inbred soylar (RI):** Rekombinant inbred (RI) soylar iki farklı orijinal öncül (progenitör) inbred soydan neredeyse eşit oranda gelen genetik özellikleri taşıyan soylardır. İki farklı inbred soydan elde edilen F1 hibrid kardeşlerin en az 20 jenerasyon sonrası elde edilirler (Taylor, 1978). Alternatif elde etme yöntemlerine de başvurulabilmektedir; F2 hayvanların kardeşler arası olmayan çiftleştirme ile elde edildiği ve ardından 20 ya da daha fazla jenerasyon kardeşli çiftleştirmenin uygulandığı bir yöntem olan Advanced Intercross hatlardan RI soylar elde etme yöntemi buna örnek olabilir. Burada eğer parental soylardan birine doğru geri çaprazlama yapılacak olursa rekombinant konjenik soy elde edileceği ve buna göre isimlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır (Liu ve Fan, 2018).

RI soylar her iki parental soyun isimlerinden gelen bir-iki harfin büyük harf olarak yazılması ile adlandırılır. İlk harf dişinin adından gelirken büyük “X” harfi ile ayrılarak boşluk bırakmadan erkeğin adından gelen harf eklenir.

Örnek adlandırma:

Dişi: BALB/c Erkek: C57BL/6J RI yeni birey: BALB/cXC57BL/6J Kısa adlandırma: CXB

Fenotip, toksikoloji, enzim çalışmaları ve genetik haritalama araştırmaları için idealdir. Bu hayvanların kullanıldıkları araştırma alanları: Fenotip, toksikoloji, enzim çalışmaları, genetik harita belirleme.

R**ekombinant congenic soylar (RC):** RC üretiminde RI ile aynı yöntem kullanılır ancak fark olarak F2 hibridlerinden inbred olarak elde etme yolu yerine parental soya doğru birkaç (genelde yaklaşık 2) geri çaprazlama yapılır ve sonrasında elde edilen kardeşler arası 20 jenerasyon eşleşme yapılır (Demant ve Hart; 1986). Akrabalık katsayısı arttıkça soyun inbred olma özelliği de artacaktır. Geriye yapılacak olan bir jenerasyon çaprazlama, kardeş çiftleşmesi ile yapılacak olan iki jenerasyona eşit sayılabilecektir. Böylelikle yapılacak olan 2 geri çaprazlama ve ardından 14 jenerasyon kardeş çiftleşmesi ile soy tamamen inbred özellik kazanacaktır (Liu ve Fan, 2018).

**Örnek adlandırma:**

RC soylar iki soyun isimlerinden gelen büyük harflerle adlandırılırlar ilk olarak alıcı olan soy ardından ise küçük “c” harfi ile ayırım yapılır ve donör soyun harfi yine büyük olarak eklenir.

BALB/c alıcı soy, STS donor soy olursa RC yeni soy: CcS

 Araştırma alanları: Lokus özelliklerinin kantitatif olarak belirlenmesi, genetik haritalama, kanser, patojenite, kemik direnci.

**Koizojenik soylar:** İki soy arasında bir soyun bir dalında bir mutasyon sonucu tek bir genetik lokusta farklılık olması durumunda, bu iki soy birbirine koizojendir. Bu soylar rastlantısal mutasyonla oluşabildiği için ilk oluşumda bilinçli bir girişimle elde etmek mümkün değildir. Oluşumu sonrasında doğal yolla üretilmeleri soyun saflığının korunması açısından tehlikelidir bu nedenle ancak embriyonik kök hücre ile üretilebilir. Elde edilen ilk jenerasyon teknik olarak F1 hibrid olur.

Bu soylar mutasyon etkileri ve transgen kullanılmayan genetik geçmiş özelliklerin araştırıldığı çalışmalarda kullanılmaktadır (Liu ve Fan,2018).

Koizojenik bir soyun adlandırılmasına örnek olarak C57BL/6N-*TyrcWTSI* örnek olarak verilirse *TyrcWTSI* burada soydaki mutasyonu göstermektedir (Ryder et al., 2018).

**Konjenik ve Konzomik Soylar:** Konjenik bir hayvan soyundaki bir genom başka bir soya özgü bir genomik bölgeyi taşımaktadır. Eğer taşınan bölge bir kromozomun tamamı ise bu soya konzomik soy denir. Konzomik ve konjenik soyların her ikisi de inbred özellik taşırlar. İki soyu elde etmenin de yolları benzerlik taşımaktadır. Bu soylar donör inbred soydan alıcı inbred soya doğru olacak şekilde tekrarlı geri çaprazlama yöntemi ile ve alınan kromozomal bölge (konjenik) ya da tam kromozom (konzomik) için belirlenen donör markırların seçilmesiyle üretilirler(Flaherty, 1981).

Bir soyun konjenik sayılabilmesi için geriye doğru yapılan çaprazlamanın ilk hibrid soy veya F1 soy ilk soy olarak saptanıp en az 10 defa tekrarlanması gerekmektedir.

Konjenik suşlar üç parçadan oluşan bir sembol ile gösterilir. Alıcı suşun tam veya kısaltılmış sembolü, verici suşun kısaltılmış simgesinden bir periyotla ayrılır; ardından, bir tire işareti, donörı soyundan alınan diferansiyel alelin sembolünden (italik olarak) soy adını ayırır. Mutasyonun ortaya çıktığı kromozomun bilinmediği durumlarda, örneğin donör inbred değil veya kompleks veya bir F1 hibridi ise, bu kompleks genetik orijinini belirtmek için Cg sembolü kullanılmalıdır.

**Örnek konjenik adlandırmalar:**

**B6.AKR-H2k:** C57BL / 6'nın genetik geçmişine sahip olan fakat AKR / J soyundan türetilmiş bir diferansiyel alleli (H2k) alarak bu soydan farklı hale gelen bir fare soyu.

**SHR.BN-*RT1n*:** SHR’nin genetik geçmişine sahip olan fakat BN soyundan türetilmiş bir diferansiyel bir segment (RT1n) alarak bu soydan farklı hale gelen bir rat soyu.

**ACI.BUF-*Pur1*/Mna:** ACI soyu genetik geçmişine sahip fakat Pur1 QTL transferi yapılmış bir BUF soyundan gelen segment taşıyan bir rat soyu.

|  |
| --- |
| **B6.Cg- *KitW-44J Gpi1a***: C57BL/6A genetik geçmişine sahip olan fakat CAST/Ei’ den orijin alan GPi1 alleli ve C3H/HeJ den orijin alan Kit allelerini taşıyan donöre sahip bir fare soyu.  |
|  |  |

Konzomik soyların kullanıldığı araştırma alanları, kompleks genetik özellikler ve lokus özelliklerinin kantitatif olarak belirlenmesi, Y kromozom özellikleri, tuz diyetiyle tansiyon modeli, kalp, akciğer, damar ve kan fonksiyonları, 19. kromozoma bağlı germ hücre tümörleri olurken konjenik soylar ise immun sistem, allograft, histocompatibility complex, karsinogenezis, Leishmania ve diabet için kullanılmaktadır.

**Örnek konzomik adlandırmalar:**

**SHR-Chr YBN** : BN soyundan gelen Y kromozomu hedeflenerek SHR soyuna geri çaprazlama yapılmış.

**C57BL/6J-Chr 19SPR***: M.spretus*  19 kromozomu hedeflenerek C57BL/6J soyuna geri çaprazlama yapılmış.

**C57BL/6J-Chr 1A/J Chr 3DBA/2J**   A/J soyundan gelen Kromozom 1 ve DBA/2J soyundan gelen kromozom 3 hedeflenerek C57BL/6J soyuna geri çaprazlama yapılmış.

**Konplastik Soylar:**

Bir soydan gelen nükleer genomun diğer bir soyun sitoplazmasına transferi, geri çaprazlama veya çekirdeği çıkarılmış bir zigota nükleus transferi yoluyla elde edilir (Liu ve Fan, 2018).

C57BL/6J-mt BALB/c (C57BL/6J’ya ait nükleer genom ve BALB/c’ye ait sitoplazmik genom)

Bu soyda C57BL/6J erkek BALB/c ise dişidir. Dişi yavrudan erkeğe doğru geri çaprazlama yapılmıştır. F1 jenerasyonun ilk jenerasyon sayılabilmesi için en az 10 defa geri çaprazlama yapılması gerekmektedir (Liu ve Fan, 2018).

**Kollaboratif Cross Soylar:**

Kollaboratif Cross (CC) soylar herbiri farklı olmak üzere 8 öncül soy hayvandan gelen karakteristik özelliği taşıyan multiparental rekombinant inbred hatlardır. Bu parental öncül soylara örnek olarak, A/J, C57BL/6J, 129S1/SvImJ, NOD/ShiLtJ, NZ)/HILtJ, CAST/EiJ, PWK/PhJ, and WSB/EiJ soyları verilebilir (Threadgill and Churchill 2012, Collaborative Cross Consortium 2012).

**Örnek adlandırma:**

Bu soylar “CC”, “4 adet numara”, “/” ve “laboratuvar kodu” nun art arda getirilmesi ile tanımlanır ve adlandırılır. Örn: CC0058/Unc Collaborative Cross strain 0058, University of North Carolina.

**Advanced intercross hatlar (AIL):**

AIL iki inbred soy arasındaki F2 jenerasyon hattı üretimi ve ardından her yeni gelen nesille intercross çaprazlama yapılarak üretilmektedir burada kardeş çiftleştirmeleri yapılmamaktadır (Darvasi and Soller, 1995). Burada amaç sıkı biçimde bağlı olan genlerin rekombinasyon olasılığını arttırmaktır.

**Örnek adlandırma:**

Bir AIL soyundaki hayvan, “Laboratuvar kodu”, “:”, iki inbred soy isim harfleri”, “,”,”jenerasyon kodu”, “-“ işaret ve kodlarıyla isimlendirilir.

Örn: Pri:B6,D2-G# (Princetonda üretilmiş, inbred C57BL/6 x DBA/2 soylarından elde edilmiş, G jenerasyon kodlu).

**Segregasyon İnbred Soylar:**

Bu soylar, heterozigot durumda belirli bir allel veya mutasyonun muhafaza edildiği inbred soylardır. Genellikle kardeş çiftleştirilmesinin kullanıldığı akrabalı yetiştirme yöntemi ile her jenerasyonda heterozigot özellikte üretilirler.

Bu soylar daha çok ölümcül, infertil ve silici özellikteki mutasyon çalışmalarında tercih edilirler (Liu ve Fan, 2018).

**İnbred Transgenik hayvanlar:** İnbred bir hayvanın, germ hattına stabil olarak sokulan herhangi bir DNA’ya sahip olması ile oluşturulur. Yapılan değişiklik yeni jenerasyona aktarılır. Örn: Tg(Zfp38)D1Htz, Tg transgenik olduğunu tanımlar. Parantez içi ilave edilen DNA'yı gösterir. Parantez sonrası lab line'ını gösterir. Sonrası orijinal lab kodunu gösterir. Nathaniel Heintz tarafından D1 line'da rapor edilmiş Zfp38 genini içeren fare.

**Mutant inbred hayvanlar:** Her hayvan kalıtsal bir özellik taşır veya spesifik biyolojik bir prosesin veya hastalığın araştırılmasına izin veren özelliklerin kombinasyonunu içerir. Çapraz eşleşmeyle tek bir mutant genin sokulduğu inbred soylardır. Tek bir genin etkisini çalışmak için bu soy kullanılır. Farede 500'ün üzerinde farklı mutasyon tanımlanmıştır. Bir inbred soy mutant hale gelirse elde edilecek diğer jenerasyonlar da inbred ve mutant olur.

**Hafta 13**

**MİKROBİYOLOJİK STANDARDİZASYON**

Laboratuvar hayvanları taşıdıkları mikroorganizma özelliklerine göre farklı sınıflara ayrılırlar. Bu sınıflandırma farklı ülkelerdeki yasal düzenlemelere göre bazı farklar içerse de genel olarak konvansiyonel, kolonizasyona dirençli (CFR), özel patojenlerden ayrılmış (SPF), gnotobiyotik ve germ free olacak şekilde yapılmaktadır.

**Konvansiyonel (CV) Hayvanlar:** Bu hayvanlarınüretilmeleri, elde tutulmaları ve araştırmalara sunulmaları kapsamında ve sürecinde yaşamalarının devamı için herhangi bir özel uygulama (kafes tipi, havalandırma, diyet ve çevre faktörleri ve sterilizasyon) yapılmayan ve tamamen normal bakım ve besleme koşulları altında açık kafeslerde tutulan hayvanlardır. Zoonoz ve mortalitesi yüksek enfeksiyöz ajanları taşımayan hayvanlardır. En çok kullanılan hayvan grubunu oluşturan bu hayvanlar, biyomedikal araştırmalar, eğitim çalışmaları ve bazı özel araştırmalar için tercih edilirler. Araştırma öncesinde mikrobiyal özellikleri bilinmediğinden karantina prosedürü en çok bu hayvanlarda kullanılır.

**Temiz hayvanlar (Clean Animals):** Çin Ulusal Standartları (GB14922.2 2010) kapsamında tanımlanmış olan herhangi bir zararlı ya da patojen olabilen bir mikroorganizma bulundurmayan hayvanlardır. Bu hayvanlar germ free ya da SPF hayvanlardan elde edilen ve kısmi bariyerli sistemde bulundurulurlar. Mikrobiyolojik açıdan konvansiyonel hayvanlardan daha güvenilir olan bu hayvanlar sınıflandırma çerçevesinde bir geçiş sınıfı olarak görülürler. Daha çok, kısa sürede tamamlanacak olan araştırmalarda kullanılırlar (Liu ve Fan, 2018).

**Kolonizasyona Dirençli Flora(CFR)Hayvanlar:** Normal şartlar altında bireysel olarak kendine özgü bakteriyel florası bulunan gerektiğinde başka mikroorganizmaları bulundurmaya da elverişli olan hayvanlardır. SPF kolonisi oluşturmak için başlatıcı hayvan grubudur. Mutlak surette germ free hayvanlar gibi tam bariyer sistemlerinin bulunduğu mikroorganizma girişlerine kapalı sistemlerde barındırılmaları gerekmektedir.

 **Özel Patojenlerden Arındırılmış (SPF)Hayvanlar:** Mikrobiyal kolonizasyona dirençli, germ free ya da gnotobiyotik hayvanlardan farklı tekniklerle elde edilen ve hiçbir doku ve organında patojen mikroorganizma taşımayan deney hayvanlarıdır. Bulunduğu ortamda kısmi bariyer uygulaması şarttır. Bunun için IVC (İndividual ventilated cages) kafeslerin kullanılması uygundur. Kafeslerde olduğu gibi hayvanların diyetlerinde de sterilizasyon uygulamaları gerekmektedir. Bu yemler direkt olarak steril halde üreticiden sağlanabileceği gibi, merkezlerde otoklavlama gibi besin madde kaybına ve denatürasyonuna neden olabilen ısı ve basınç altında sterilizasyon yapan sistemler de kullanılmaktadır (Genç, 2017). Bu hayvanlar çeşitli medikal, kozmetik ve kimyasal ürünlerin güvenlik testlerinde ve enfeksiyon çalışmalarına dayalı araştırmalarda ve kanser araştırmalarında kullanıma uygundur. Yaşam sürelerinin konvansiyonel hayvanlara göre daha uzun olmaları nedeniyle geriatri çalışmaları için tercih edilirler. Dünya çapında güvenilirlikleri bakımından standart laboratuvar hayvanı olarak kabul edilirler. İmmun sistem araştırmalarında kullanılan T ve B hücresi yetersizliği, nude fare, immun yetersizlik ve immunsupresyon modelleri en az SPF seviyesindeki hayvanlardan elde edilirler.

**Gnotobiyotik Hayvanlar:** İzolatörlü sistemlerde yetiştirilen bu hayvanlarda bilinen belli mikroorganizmalar haricinde başka bir organizma bulunmamaktadır. Aksenik olmadıkları halde taşıdıkları mikroorganizma çeşitliliğine göre monoksenik, dioksenik, treksenik veya poliksenik olarak da adlandırılabilirler ( Liu ve Fan, 2018, Hem, 1994). Belirgin mikroorganizmaların konak içinde konak ve birbirleri ile olan simbiotik yaşamını araştırmak için tasarlanan çalışmalar, viral aşı üretimi, kanser araştırmaları, biyotransformasyon, letal olmayan radyasyon doz ve etki belirleme, kanser çalışmaları için uygundurlar (Fox 2006, Liu ve Fan, 2018). Bu hayvanlar, immun sistemleri diğer hayvanlara göre gelişmemiş özellikte olup bu nedenle özellikle dış etkenlere karşın oldukça hassastırlar.

**Germ Free (GF) veya Aksenik Hayvanlar:** Organizmasında hiçbir mikroorganizmaya rastlanmayan hayvanlardır. Mikrobiyolojik standardizasyon yöntemleri ile model ve koloni elde etmek için öncelikle germ free hayvan elde edilmesi gerekmektedir. Bu hayvanların üretiminde doğal üretim yolları uygun olmayıp konvansiyonel hayvanlardan steril şartlarda histerektomi, aseptik sezeryan veya embriyo transferi yöntemleri kullanılır (Karaman 2015; Liu ve Fan, 2018). Histerektomi normal doğum süresinden daha erken bir zamanda steril cerrahi yöntemi ile yapılır ve alınan materyal steril tank aracılığıyla dezenfektan solüsyonları içinde bir izolatöre alınır. Doğan yavrular insan eliyle ya da sütanne yöntemi ile beslenirler (Liu ve Fan, 2018). Burada önemli bir nokta konvansiyonel özellikte olan anneden plasental yolla herhangi bir mikroorganizmanın fetüse geçmemiş olma şartıdır.

Germ free hayvanlar konvansiyonel hayvanlara göre daha farklı fizyolojik ve anatomik özelliklere sahiptir. Sekumlarının daha büyük ve ince bağırsak duvarlarının daha ince olması bunlardan bazılarıdır. Eğer konvansiyonel hayvanların şartlarında yaşamaya başlarlarsa intestinal sistemlerindeki bu farklılık ortadan kaybolacaktır. Üretilen kolonilerin mutlaka izolatörlü bir sistemde tutulması şarttır. Genetik ve mikrobiyolojik standardizasyonunun devamı için ise sağlık gözetimi kapsamında 3 aylık ve yıllık periyotlarla rutin olarak uygulanması gereken kontrollerinin yapılması gerekir.

**Kaynaklar**

**Liu E and Fan J. 2018.** Fundamentals of laboratory animal science. CRC Press Taylor and Francis Group LLC.2018

**Karaman M. 2015** Küçük Laboratuar Hayvanlarında Mikrobiyolojik Standardizasyon ve İzlem için Öneriler J Clin Anal Med 2015;6(5): 673-7

**Fox JG. Normative Biology, Husbandry, and Models Gnotobiotics.** In: Fox JG, Barthold S, Davisson M, Newcomer C, Quimby F, Smith A, editors. The Mouse in Biomedical Research. San Diego: Elsevier; 2006.p.217-33.

**Hem A.** Gnotobiology. In: Svendsen P, Hau J, editors. Laboratory Animal Sci-ence, Selection and Handling of Animals in Biomedical Research. CRC Press Inc; 1994.p.273-91.

**Genç B.(2017).** Laboratuvar hayvanı diyetleri ve hayvan besleme bilimindeki yeri. Lalahan Hay. Araşt. Enst. Derg. 2017, 57 (2) 105-111

**Hafta 14-15**

**SAĞLIK GÖZETİMİ (HEALTH MONİTORİNG)**

**Sağlık Gözetimi ve Önemi**

Araştırmalarda kullanılacak olan hayvanların sağlık durumları araştırmaya olan uygunluk özelliklerini direkt olarak etkileme potansiyeline sahiptir (Seelers ve ark, 2012; Treuting ve ark, 2012). Yetiştirme hattında veya araştırma dahilinde herhangi kritik bir noktada enfeksiyöz etken bulunma ihtimali dahi hayvanların mikrobiyolojik yönden kaliteli bir takip altında bulunmaları gereksinimini doğurmaktadır (Mansfield, 2010). Bu nedenlerle hayvan modeli kullanılan bilimsel araştırmalarda bilinen biyolojik özelliklere sahip hayvanların kullanımı deneysel sonuçların tekrarlanabilirliğini sağlamak açısından önemlidir. Bu saptamaların işaret ettiği nokta bilimsel, yasal ve hayvan refahına ilişkin gereksinimlerin sağlanmasına yardımcı olan ve araştırmalarda kullanılan hayvanların mikrobiyolojik kalite bilgileri hakkında bilgi sağlamaya yarayan sağlık gözetim programlarını (dizayn, örnekleme, gözetim, raporlama ve yorumlama gibi) harmonize etmektir (Mahler ve ark, 2014).

Her alanda olduğu gibi laboratuvar hayvanlarında da enfeksiyona neden olabilecek çok çeşitli mikroorganizma bulunmaktadır. Bu mikroorganizmaların birçoğu klinik belirti ortaya çıkarmayan enfeksiyona neden olabilir. Bu nedenle sadece klinik belirti gözlemi yaparak sağlık gözetimi yapmaya çalışmak yeterli bir yöntem olmayacaktır. Latent formda ve görünmeyen semptomlar araştırma sonucunu etkileyebilecek nitelikte olabilir. Belirti gösteren ve göstermeyen enfeksiyonlar araştırma sonuçlarında karmaşık sonuçlara yol açabileceği gibi biyolojik ve deneysel varyasyonların ve kullanılan hayvan sayısının artmasına neden olabilir. Araştırma sürecinde model hayvanlarda bulunması istenmeyen transplant olabilir tümörlerin ve diğer dokuların, hücre hatlarının, serum, embriyo ve gametlerin varlığı latent bir enfeksiyonun sorumluluğunda kendini gösterebilir (Nicklas 1993, Mahabir 2008). Laboratuvar hayvanlarında mevcut olabilen enfektif ajanlar içinde zoonoz karakterde olanların var olabileceği de unutulmamalıdır. Zira bu durum sadece hayvan sağlığı ve araştırma kalitesini kötü yönde etkilemekle kalmayıp halk sağlığını tehdit edecek boyutlara da varabilmektedir. Bu ve bunun gibi nedenlerle laboratuvar hayvanı ile çalışan tüm merkezlerin ve bağlı bulunan birimlerin çalışma trafiği boyunca her kritik noktayı kapsayacak şekilde ve herhangi bir kalite güvence sisteminin entegre bir parçası olarak bir laboratuvar hayvanı sağlık gözetimi programı oluşturması önemlidir. Bu noktada koruyucu tedbirlerin ve sağlık gözetimi programı gereksinimlerinin maliyeti yüksek görünebilir, ancak araştırma projesinin ve kuruluştaki sürekliliğin toplam maliyetiyle ilişkili olarak oldukça düşüktür. Sağlık gözetimi masraflarının olası bir zararın karşısında kurtarıcı olması bu maliyetin göz ardı edilmesini gerektirir (Newcomer 2007).

Sağlık gözetimi karmaşık bir konu olup bu sistemi kuracak olan kişinin eğitimi ve yeterliliği sistemin başarısını direkt olarak etkileyeceğinden, bir uzman tarafından yapılmalı ve bu uzman tam yetki ile donatılmalıdır. İyi bir sağlık gözetimi ve sağlık taramalarının düzgün yürütülmesi, sonuçlarının doğru bir şekilde yorumlanması ve sonraki müdahalelerin uygun olması için, hayvan bakım ve kullanım programında yer alan herkes arasında bir iletişim kültürünün varlığı kaçınılmazdır (Koszdin 2002).

Günümüzde en çok öne çıkan sağlık gözetimi programı FELASA tarafından önerilen program olup, içeriği itibarı ile rodent ve tavşanlar üzerine yoğunlaşılmış bir programdır. Çalışmalarda daha az sıklıkla kullanılan Çin hamsterı ve Moğol gerbili gibi hayvanların enfeksiyöz hastalık ajanları hakkında yayımlanan yeterli çalışma ve bilgi birikiminin olmaması nedeniyle bu gibi türler ile ilgili geçerli bir sağlık gözetimi prosedürü eksikliği bulunmaktadır.

**Sağlık Gözetiminde Ünite Kavramı**

Sağlık gözetimi programlarına göre hayvan tesisleri mikrobiyolojik esasa göre yapılandırılmalı (mikrobiyolojik ünite) ve organize edilmelidir. Mikrobiyolojik bir ünite, hayvanlar, personel ve malzemeler için ayrı alan ve trafiğe sahip kendi başına bir kavram olarak tanımlanır. Bu tanıma göre personel, ekipman ve hayvanların özgürce hareket ettikleri veya hayvanların açık kafeslerde tutulduğu bir bariyer tesisi, bir izolatör, yatay trafik geçişi için doğrudan hayvan kontaklarının bulunduğu bir grup mikro izolasyon kafesi ve IVC kafes mikrobiyolojik ünite olarak adlandırılabilir. Mikrobiyolojik ünitenin tanımlanması, örnekleme programını, testlerin niteliğini ve sıklığını ve sonuçların yorumlanmasını etkileyeceğinden, sağlık gözetimi programının tasarımında kritik bir adımdır. Örneğin, mikrobiyolojik kontaminasyonun risk faktörleri ve sonuçları deneysel üniteler arasında farklılaşabildiği için sağlık gözetimi programının tasarımı bu çeşitliliğe göre olmalıdır.

Sağlık gözetiminin uygulanabilmesi için tesis bünyesinde uygulanması gereken katı kurallara da ihtiyaç duyulmaktadır. Tesis içinde erişimin kontrol altında olması en az sayıda ve yetkili kişilerin erişiminin sağlanması, malzeme ve hayvan giriş çıkışlarında trafik düzeni ve sıranın kontrollü ve çapraz kontaminasyona neden olmayacak şekilde düzenlenmesi bu kuralların başında gelmektedir. Bunların yanı sıra teknolojik anlamda daha üstün materyalin kullanımı da program etkinliğine yardımcı unsur teşkil edebilir. Son zamanlarda hızla yaygınlaşan IVC (individually ventilated cages) kafes kullanımı hayvanlar arasında potansiyel bir kontaminasyonun önüne geçmede konvansiyonel açık kafeslere göre büyük avantaj sağlamaktadır. Bu ünitelerin kullanımıyla sadece enfeksiyöz ajanların değil laboratuvar hayvanlarında sıklıkla görülen alerjen etkenlerin de bulaşması en aza indirgenmiş olacaktır.

Genel itibarı ile bir sağlık gözetim programı mikrobiyolojik ünitenin, tür bazında hayvanların, hayvan sayısının, immünolojik durumlarının, gereken izleme sıklığının, toplanması gereken örnek materyal çeşitliliği ve sıklığının o tesise özel şartlar göz önünde bulundurularak oluşturulmalıdır. Mikrobiyolojik ünitede birden fazla tür bulunuyorsa bu türlere ait hayvanların ayrı ayrı gözetimlerinin yapılması sağlanmalıdır.

Tablo\*: Bir hayvan ünitesinde istenmeyen etkenlerin girişine neden olabilecek riskli durumlar:

|  |  |
| --- | --- |
| **Yüksek risk içeren** | **Düşük risk içeren** |
| Ayda birden fazla hayvan girişi | Kapalı yetiştirme  |
| Farklı mikrobiyolojik özellikteki ünitelerin yakınlığı | “Hepsi içeri”-“Hepsi dışarı” sistemi |
| Farklı kolonilerden hayvan girişi | Ünite içine doğru ara sıra yapılan personel hareketliliği |
| Manipülasyon ve sonraki dönüş için hayvan hareketliliği | Sınırlı çeşitlilikte yapılan araştırmalar |
| İnsekt ve vahşi rodentlerin hayvan odalarına veya yem ve yataklık depolama alanlarına girişi |  |
| Ünitede barındırılan aynı hayvan türünden kaynaklanan biyolojik materyallerin sıkça kullanılması |  |
| Çeşitli çalışmaların yapıldığı çok amaçlı tesisler |  |
| Ünite içine doğru çok sık yapılan personel hareketliliği |  |
| Ortak kullanımlı dezenfekte edilemeyen materyal  |  |

 \*: Tablo Mahler (2014)’ten derlenmiştir.

**Bulaşma**

Bazı mikroorganizmalar bir türe ya da çok sınırlı sayıda birden fazla türe özgü olurken bazıları ise çok sayıdaki farklı türlerde etkin olabilmektedir. Hatta bazı mikroorganizmalar hayvan-insan arası geçiş özelliğine de sahip zoonozlar olarak bilinmektedir. Daha önce anılan trafik, hayvan-insan etkileşimi, materyal kaynaklı ve çevresel nedenli bulaşmaların yanında araştırma protokolünce uygulanan biyolojik materyal kullanımı sırasında da bu etkenlerin geçişi mümkün olabilmektedir. Hamster tümör hücre hatlarının lenfositik koriyomenenjit virüs (LCMV) ile enfekte olması buna örnek gösterilebilir. Günümüzde, hümanize immun baskılanmış hayvanlar (humanized immunodeﬁcient animals), insan bağışıklık sistemi, ksenotransplantasyon ve enfeksiyon modelleri çalışmaları için kullanılmaktadır. Bu hayvanlar transplantları kabul ettikleri gibi insan kaynaklı AIDS hastalığı virüsü olan HIV’yi de alabilmektedirler (Berges, 2011). Bu nedenle hayvanlarda kullanılmak istenen hücre hatlarının da sağlık gözetimi protokolü kapsamında kontrolden geçirilmesi gereklidir.

Klinik bulguya neden olmayan birçok mikroorganizma bağışıklık sistemi baskılanmış ve hastalık veya araştırma gereği kullanılan ilaçlar nedeniyle direnci azalmış olan hayvanlarda hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Nitekim genetiği değiştirilmiş rodentler beklenmedik olgu ve bulgulara rastlanabilen grubu oluşturmaktadır. Bu türlerde önceden bilinen ya da kommensal olarak hayvanda bulunan organizmaların neden olduğu hastalıklar görülebileceği gibi hastalık açısından önemli sayılabilecek planlanmamış fenotiplerin ortaya çıkması da mümkündür (Treuting; 2012, Franklin; 2006).

Günümüz literatür bilgilerine dayanarak bütün türler ve soylar için ayrı ayrı tüm fırsatçı mikroorganizmaların listesini çıkarmak mümkün olmamaktadır ancak olası fırsatçı ve nadiren görülen mikroorganizmalar açısından da tesis yönetimi ve araştırma ekibinin takdirince periyodik olarak denetim yapılmalıdır. Aşağıdaki tabloda bir laboratuvar hayvanı tesisinde belirli dönemlerde yapılması gereken mikrobiyolojik testlerde araştırılması gereken etkenler hayvan türlerine göre sınıflandırılmıştır

**Tablo: Hayvan türlerine göre üç aylık (A) ve yıllık (B) dönemlerde kontrol edilmesi gereken etken mikroorganizmalar**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Etken** | **Fare** | **Etken** | **Sıçan** | **Etken** | **Kobay** | **Etken** | **Hamster** | **Etken** | **Tavşan** |
|  | A | B |  | A | B |  | A | B |  | A | B |  | A | B |
| Fare hepatitis virüs | ✓ |  | Kilham rat virus | ✓ |  | *Kobay adenovirus* | ✓ |  | Lenfositik Koriyomenenjit virus | ✓ |  | Tavşan hemorajik hastalığı virüsü (RHDV) | ✓ |  |
| Fare rota virus | ✓ |  | Sıçan küçük virus | ✓ |  | Kobay parainfluenza virus 3/Caviid parainfluenza virüs 3 | ✓ |  | Sendai virus | ✓ |  | Tavşan rotavirus | ✓ |  |
| Murine norovirus | ✓ |  | Sıçan parvovirus |  |  | Sendai virus | ✓ |  | Pasteurella pneumotropica | ✓ |  | Bordetella bronchiseptica | ✓ |  |
| Fare küçük virusu (Parvo) | ✓ |  | Toolan’s H-1 virus | ✓ |  | Guinea pig cytomegalovirus |  | ✓ | Clostridium piliforme |  | ✓ | Clostridium piliforme | ✓ |  |
| Fare parvovirus | ✓ |  | Fare pnömovirus | ✓ |  | Bordetella bronchiseptica | ✓ |  | Corynebacterium kutscheri |  | ✓ | Encephalitozoon cuniculi | ✓ |  |
| Theiler’s murine ensefalomiyelit virus | ✓ |  | Sıçan coronavirus/Sialodacryoadenitis virus | ✓ |  | Corynebacterium kutscheri | ✓ |  | Helicobacter spp. |  | ✓ | Pasteurella multocida | ✓ |  |
| Lenfositik Koriyomenenjit virus |  | ✓ | Sıçan theilovirus | ✓ |  | Streptococci β -haemolytic (D grubu hariç) | ✓ |  | Salmonella spp. |  | ✓ | Silli respiratuvar basil |  | ✓ |
| Fare adenovirus tip 1 (FL) |  | ✓ | HantaviruslarFare adenovirus tip 1 (FL) |  | ✓ | *Streptococcus pneumoniae* | ✓ |  | Endo-ektoparazitler | ✓ |  | Salmonella spp. |  | ✓ |
| Fare adenovirus tip 2 (K87) |  | ✓ | Fare adenovirus tip 2 (K87) |  | ✓ | Clostridium piliforme |  | ✓ | Hamster polyomavirus | \* | \* | Endo-ektoparazitler | ✓ |  |
| Fare çiçek virusu (Mousepox-ectromelia)  |  | ✓ | Reovirus tip 3 |  | ✓ | Encephalitozoon cuniculi |  | ✓ | Pneumonia virus of mice | \* | \* | Adenovirus | \* | \* |
| Fare pnömoni virusu |  | ✓ | Sendai virus |  | ✓ | Salmonella spp |  | ✓ | Encephalitozoon cuniculi | \* | \* | Coronavirus | \* | \* |
| Reovirus tip 3 |  | ✓ | Clostridium piliforme | ✓ |  | Streptobacillus moniliformis |  | ✓ | Lawsonia intracellularis | \* | \* | Myxomatosis virus | \* | \* |
| *Helicobacter hepaticus* | ✓ |  | *Helicobacter bilis* | ✓ |  | Endo-ektoparazitler | ✓ |  |  |  |  | Clostridium spp. | \* | \* |
| *Helicobacter bilis* | ✓ |  | Mycoplasma pulmonis | ✓ |  |  |  |  |  |  |  | Dermatophytes | \* | \* |
| *Helicobacter typhlonius* | ✓ |  | Pasteurella pneumotropica | ✓ |  |  |  |  |  |  |  | Escherichia coli (enteropatojenik soylar) | \* | \* |
| *Pasteurella pneumotropica* | ✓ |  | *Streptococci β -haemolytic (D grubu hariç)* | ✓ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *Streptococci β -haemolytic (D grubu hariç)* | ✓ |  | *Streptococcus pneumoniae* | ✓ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *Streptococcus pneumoniae* | ✓ |  | Silli respiratuvar basil |  | ✓ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *Citrobacter rodentium* |  | ✓ | *Pneumocystis spp.* |  | ✓ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *Clostridium piliforme* |  | ✓ | *Salmonella spp.* |  | ✓ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *Corynebacterium kutscheri* |  | ✓ | *Streptobacillus moniliformis* |  | ✓ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Mycoplasma pulmonis |  | ✓ | Endo-ektoparazitler | ✓ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Salmonella spp. |  | ✓ | Bordetella bronchiseptica | \* | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Streptobacillus moniliformis |  | ✓ | Corynebacterium kutscheri | \* | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Endo-ektoparazitler | ✓ |  | Encephalitozoon cuniculi | \* | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hantaviruslar | \* | \* | Klebsiella oxytoca,  | \* | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| HerpesviruslarFare sitomegalovirus fare timik virus | \* | \* | Klebsiella pneumoniae | \* | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Laktatdehidrogenaz artırıcı virus | \* | \* | Pseudomonas aeruginosa | \* | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Fare polyomavirus  | \* | \* | Staphylococcus aureus | \* | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| K virus | \* | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Silli respiratuar basil | \* | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Klebsiella oxytoca, | \* | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Klebsiella pneumoniae | \* | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Pneumocystis murina | \* | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Pseudomonas aeruginosa | \* | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Staphylococcus aureus | \* | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**Tablo Mahler ve ark. (2014)’ün verilerinden derlenmiştir.**

**\*:Tetkiki gerekli görüldüğünde yapılması gereken etken mikroorganizmalar.**

Bir sağlık gözetimi programında izlenecek olan enfeksiyon kaynaklarının seçiminde hayvan sağlığı, araştırma niteliği, hayvan türü, yaygınlık, lokal faktörler, etkenin zoonotik özelliği, prevalansı, birimin ve hayvanın mikrobiyolojik ve immunolojik durumu ve hedeflenen sonuçlar önemli rol oynamaktadır. Bu değişkenlerin durumuna göre izlenmesi gereken hastalık etkeni listesinde farklılıklara gidilebilmektedir. Dolayısıyla hastalıkların öneminin değişmesi, liste dışı kalması veya listeye girmesi söz konusu olabilir. Gözetim uygulamaları sürecinde programa dahil edilmemiş olan liste dışı bir etkenin varlığı saptanması durumunda program değişikliğine gerek duyulmaz söz konusu etken de listede var olan diğer etkenler gibi etkisiz hale getirilmeye çalışılır ve bundan sonraki süreçte buna yönelik de önlem alma yoluna gidilir.

**Sağlık Gözetiminde Hayvan Seçimi**

Sağlık gözetimi programı kapsamında yapılacak olan testler için hayvan seçimi programın kalitesini ve uygulama sonuçlarını etkileyebilecek niteliktedir. Koloni içinden belirlenmiş olan belirli sayıda hayvanın belirgin süre aralıklarıyla muayene ve tetkiklere tabi tutulması esas alınmaktadır.

Program kapsamında gerçekleşen muayene ve tetkiklerde bir hayvanda klinik bulgu ve/veya zararlı mikroorganizma bulunması kolonideki diğer hayvanlarında aynı şekilde tedavi edilmesini gerektirmektedir. Bu nedenle yapılan gözlem ve işlemler tüm küme içindeki bir örneklemin tüm kümeyi temsil etmesi mantığına dayanmaktadır. Seçilen örnek hayvanlarda saptanamamış olan bir etkenin kolonideki diğer hayvanlarda da olmadığı varsayılır bu doğrultuda bu etkene karşın herhangi bir tedavi ve uygulamanın yapılması gerekmez. Hayvan bulundurulan oda, kafes, bina yapısı, büyüklüğü, bariyer sistemleri ve koruma sistemleri mikrobiyolojik varlığın teşhisi için kolaylaştırıcı olabileceği gibi daha fazla kontrol noktası teşkil etmelerinden dolayı iş yükünü de artırmaktadır. Artan iş yükü durumunda sağlık gözetimi uygulamalarındaki detaylar (hayvan sayısı vs.) görevlilerin inisiyatifinde olup değişkenlik gösterebilir.

**Gözetimde Yer Alacak Hayvan Sayısı**

Hayvan kullanılan araştırmalarda hayvan refahını olduğu kadar bilimsel gerçekliğin sağlanması açsından kullanılacak olan hayvan sayısının yeterli olması çok büyük önem arz etmektedir. Aynı önem sağlık gözetimi programı dahilinde de karşımıza çıkmaktadır. Koloni büyüklüğü, hayvanların fizyolojik, mikrobiyolojik, genetik ve bireysel özellikleri, araştırma detayları gözetim için ayrılacak olan hayvan sayısını belirlemekte anahtar rol oynayan parametrelerdir. Koloninin sağlık durumunun seçilen hayvanlarca aksettirileceği bu sistemde gözetim yapılan hayvan sayısı ve niteliğinin ne derece önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

 Laboratuvar hayvanlarına dair uygulamaların belli bir standardizasyon içinde yapılması üretim merkezlerinin vereceği raporların doğruluğu ve güvenilirliği açısından önemlidir. Bu nedenle Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA) tarafından hazırlanmış olan sağlık gözetim protokolünü uygulamak mevcut sistemler içinde en uygunu olarak kabul edilmektedir (Nicklas ve ark., 2002). Ne var ki bu protokol esas alınarak protokolde belirtilmeyen ancak gereken eklemeler de yapılabilmektedir. Bu nedenle hangi hayvan grubunda kaç hayvanın seçileceği, tetkik yöntemi gibi kriterler uluslararası olarak kabul edilen çok sıkı kurallarla belirlenen sistem içinde değil araştırmanın niteliğine uygun olarak tasarlanabilir ve bu yaklaşım gözetimi daha sağlıklı hale getirebilir.

Sağlık gözetimi için seçilmesi gerek hayvan sayısı ve bazı değerler için formüller **Hansen (1993)**.

Nosografic duyarlılık: N1

**N1 = Çalışmada enfekte görülen hayvan sayısı/Çalışmada enfekte görülen ve görülmeyen hayvan sayısı**

Kolonideki tahmini prevalans= p

**p = Enfekte hayvan sayısı/Toplam hayvan sayısı**

Enfekte bir kolonide yanlış negatif sonuç çıkma riski: C

**C = Negatif sonuçlarla test edilen enfekte kolonilerin sayısı /Test edilen toplam enfekte kolonideki hayvan sayısı**

1000 hayvandan fazla koloniler için örnek sayısı: S

**S ≥ log C/log (1-(p\*N1 ))**

1000 hayvandan az koloniler için örnek sayısı: S

**S ≥ (1 – C1/D )\* (T- ((D-1)/2))**

D=Enfekte hayvan sayısı T=Toplam hayvan sayısı

**Gözcü Hayvan Kullanımı**

Bazı araştırmalarda sağlık gözetimi yapmak amaçlı deneme gruplarından hayvanların seçilmesi mümkün olmamaktadır. Bu gibi durumlarda aynı genetik ve fizyolojik özelliklere sahip deneme dışındaki bir hayvan deneme ortamında tutulur sağlık gözetimi bu hayvan üzerinden yürütülür. Bu amaçla kullanılan hayvana gözcü ya da nöbetçi hayvan denir (Hansen; 1995). Gözcü olarak tayin edilen bir hayvanın diğer denemedeki hayvanlarla birebir aynı özellikte olması hastalık seyri ve tespiti için önemlidir. Gözcü hayvanların yaşı ve genetik özellikleri izlenecek enfeksiyonlar için özel olarak düşünülmeli ve uygun olmayan bir durum yaratmamalıdır (Hansen ve ark.; 1994) .

Hayvanların tutuldukları yerde genel bir uygulama olarak gözcüler alt raflarda yer alırlar ve kendi altlıklarına diğer hayvanların kirlenmiş olan altlıkları karıştırılarak eklenir. Kirli altlıklar olası bir enfeksiyonun yayılımı ve tespiti konusunda hız kazandırmak için etkilidir. Bu yöntemin güvenli olamayacağı durumlar da bulunmaktadır. Sendai virüs (Arthwohl, 1994), askaritler ve diğer direkt olarak gaitadan teşhis edilen enfeksiyonlar için bu yöntem uygun değildir. Bunun yanı sıra her enfeksiyonun altlıktaki gaita ve idrardan bulaşmayacağı da unutulmamalıdır.

**Metod Seçimi**

Bazı etkenler hayvanlardan kolayca izole edilebilirken bazılarını ise çok özel teknikler ve şartlara bağlı olarak elde etmek mümkün olmaktadır. Bir rodent etkeni olan *Spirillum minus* (rat ısırığı ateşi etkeni) in vitro olarak eldesi ve üretimi mümkün olmazken birçok endo ve ektoparazit etkeni kolaylıkla izole edilmekte ve mikroskop altında gözlemlenebilmektedir (Hau ve ark, 2003). Kısa sürede ve doğru sonuç alabilmek adına önce gözlem yoluyla hastalık belirtileri aranmalı gerekiyorsa daha detaylı testlere geçilmelidir böylece zamandan ve maddi açıdan ekonomi sağlanabileceği gibi 3R kuralları çerçevesinde hayvanların rahatsızlığı asgariye indirilebilir.

Kültür ekimi mikroorganizmaların (bakteri ve mantar) sun’i ortamda yetiştirilebileceği bir yöntemdir. Bakteriyolojik bakı için organlardan alınacak örnekler seçici veya seçici olmayan vasatlar kullanılarak saptanabilir. Etkeni en saf haliyle elde etmek için ise daha spesifik yöntemlere ihtiyaç duyulur. Kültürü kolay yapılamayan mikroroganizmalar için bazı seroloji testlerinin (immunofluorescence assay (IFA), enzymelinked immunosorbent assay (ELISA) ve western immunoblotting) yapılması FELASA tarafından uygun görülmektedir (Nicklas ve ark 2002).

Serolojik ve/veya kültür yolu ile saptanamayan etkenler için ise moleküler tespit yöntemlerine başvurulabilir. Bugün en çağdaş moleküler yöntemler (PCR, qPCR, in situ hibridizasyon, FISH gibi) mikroorganizmalara ait DNA, RNA ve fraksiyonlarını tespit edebilmektedir.

**Raporlama**

Yapılan tüm testler ve gözlemlerin sonuçları zamanında ve eksiksiz olarak kayıt altına alınmalı ve diğer tüm ilgililerle açık olarak paylaşılmalıdır. Böylelikle daha sonra yapılacak olan çalışmalarda çok önemli olabilecek veriler yaygın biçimde ulaşılabilir olacaktır.

**Kaynağı Belli Olmayan Hayvan Alımı ve Karantina**

Laboratuvar hayvanı sağlayan ticari ve araştırma merkezleri eğer hayvanlarının sağlık durumunu rapor edemiyorsa bu hayvanların direkt olarak çalışmaya dahil edilmesi sakınca doğurabilir. Bu gibi yerler güvenli olmayan kaynaklar olarak nitelendirilmelidir. Nitekim özellikle üretilmesi yaygın olmayan transgenik hayvanlar (özellikle fareler) istenildiği anda elde edilememekte ve uzun süre stok olarak bulundurulamamaktadır. Bu hayvanlar ihtiyaç duyulduğunda çok sayıda farklı küçük çaplı yetiştiriciler tarafından sağlanabildiği için işletmenin güvenilirliği takip edilemeyebilir. Bu durumda hastalık riski konvansiyonel hayvan alımından daha büyüktür. Transgenik hayvan sağlamadaki zorluk nedeniyle özellikle üniversite hayvan tesisleri halen hayvan kullanıcılarından, sağlık durumunun değerlendirilmesi zor olabilen farklı kaynaklardan transgenik fareler almalarını talep etmekte olup bu kontaminasyon riskini düşürememektedir. Araştırma sırasında deneme dışı kalacak olan hayvanların yerine yenisinin getirilmesi zorunluluğu yine farklı hayvan sağlayıcılarından temini zorunlu kılmakta ve riski yükseltmektedir. Dolayısıyla sağlık gözetimindeki uygulamanın başarısı denemedeki devamlılıktan etkilenmektedir.

Çalışmaya az sayıda hayvan dahil edilmesinden çok karantina uygulaması enfeksiyon bulaşmasını önleyen etkili bir uygulamadır. Bu hayvanların en az dört hafta boyunca çalışma alanından uzak bir kapalı ortam olan karantinada gözlemlenmesi gerekmektedir (Bu süre farklı kaynaklarda farklı değerlere sahip olabilir). Daha sonra istenmeyen mikroorganizmaların tespit edilemediği anlaşıldığında hayvan deneme grubuna dahil edilebilir. Büyük çaplı ve teknik açıdan gelişmiş olan merkezlerde ise her gelen hayvan grubu ayrı bir yerde karantina şartlarında tutulabilir bunun için negatif basınçlı odalar, IVC sistemli kafesler en çok tercih edilenlerdir.

Yüksek standartlara sahip bariyer sistemlerini kullanan ve sağlık gözlem raporu sunabilen merkezlerden sağlanan hayvanlar karantina süreci tabi tutulmadan direkt olarak çalışmaya dahil edilebilir. Bu hayvanların transportu sırasında da aynı özellikte bariyer sistemlerinin kullanılmış olması zorunludur.

Bir diğer koruma yöntemi her hayvanın birbirinden bağımsız farklı kafeslerde (IVC) tutulmasıdır. Böylelikle her hayvan kendi mikrobiyolojik özelliğini devam ettirir.

**Kaynaklar**

Categories of Invasiveness in Animal Experiments. Canadian Council On Animal Care Erişim: https://www.ccac.ca/Documents/Standards/Policies/Categories\_of\_invasiveness.pdf

Montgomery CA. 1990. Oncologic and toxicologic research: Alleviation and control of pain and distress in laboratory animals. Canc Bull 42(4):230-237.

Stokes WS. 2002. Humane endpoints for laboratory animals used in regulatory testing. ILAR J 43(Suppl):S31-S38.

Poyraz Ö. Laboratuvar Hayvanları Bilimi. Kardelen ofset. Ankara. 2000.

Koszdin KL and DiGiacomo RF. Outbreak: detection and investigation. Contemp Top Lab Anim Sci 2002; 41: 18–27.

Artwohl, J.E., Cera, L.M., Wright, M.F., Medina, L.V., and Kim, L.J., The efficacy of a dirty bedding sentinel system for detecting Sendai virus infection in mice: a comparison of clinical signs and seroconversion, Lab. Anim. Sci ., 44, 73, 1994.

Hansen, A.K. and Jensen, H.J.S., Experience from sentinel health monitoring in units containing rats and mice in experiments, Scand. J. Lab. Anim. Sci. , 22, 1, 1995.

Hansen, A.K., Andersen, H.V., and Svendsen, O., Studies on the diagnosis of Tyzzer’s disease in laboratory rat colonies with antibodies against Bacillus Piliformis (Clostridium Piliforme), Lab. Anim. Sci. , 44, 424, 1994.

Nicklas, W., Baneux, P., Boot, R., Decelle, T., Deeny, A.A., Fumanelli, M., and Illgen-Wilcke, B., Recommendations forthehealthmonitoringofrodent and rabbit colonies in breeding and experimental units, Lab. Anim. , 36, 20, 2002.

Hansen, A.K., Statistical aspects of health monitoring of laboratory animal colonies, Scand . J. Lab. Anim. Sci. , 20, 11, 1993.

Franklin CL. Microbial considerations in genetically engineered mouse research. ILAR J 2006; 47: 141–155.

Berges BK and Rowan MR. The utility of the new generation of humanized mice to study HIV-1 infection: transmission, prevention, pathogenesis, and treatment. Retrovirology 2011; 8: 65.

Newcomer CE and Fox JG. Zoonoses and other human health hazards. In: Fox JG, Barthold SW, Davisson MT, Newcomer CE, Quimby FW and Smith AL (eds) The mouse in biomedical research. Vol. II. Diseases , 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2007, pp.719–745.

Nicklas W, Kraft V and Meyer B. Contamination of transplantable tumors, cell lines, and monoclonal antibodies with rodent viruses. Lab Anim Sci 1993; 43: 296–300.

Mahabir E, Bauer B and Schmidt J. Rodent and germplasm trafficking: risks of microbial contamination in a high-tech biomedical world. ILAR J 2008; 49: 347–355.

M Ma¨hler (Convenor) , M Berard , R Feinstein , A Gallagher , B Illgen-Wilcke ,K Pritchett-Corning and M FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental unitsRaspaLaboratory Animals 2014, Vol. 48(3) 178–192

Mansfield KG, Riley LK and Kent ML. Workshop summary: detection, impact, and control of specific pathogens in animal resource facilities. ILAR J 2010; 51: 171–179.

Sellers RS, Clifford CB, Treuting PM and Brayton C. Immunological variation between inbred laboratory mouse strains: points to consider in phenotyping genetically immunomodified mice. Vet Pathol 2012; 49: 32–43.

 Treuting PM, Clifford CB, Sellers RS and Brayton CF. Of mice and microflora: considerations for genetically engineered mice. Vet Pathol 2012; 49: 44–63.

Darvasi A, Soller M. 1995. Advanced intercross lines, an experimental population for fine genetic mapping. Genetics 141: 1199-1207.

Collaborative Cross Consortium. 2012. The genome architecture of the Collaborative Cross mouse genetic reference population. Genetics 190: 389-401

Threadgill, D.W., Churchill, G.A. 2012. Ten years of the Collaborative Cross. Genetics. 190: 291-294

Demant, P. and Hart, A.A.M. 1986. Recombinant congenic strains- a new tool for analyzing genetic traits determined by more than one gene. Immunogenetics 24:416-422.

Taylor B.A. 1978. Recombinant inbred strains: use in gene mapping. In Origins of Inbred Mice, Morse, HC. (eds.), Academic Press, New York, pp. 423-438.

Flaherty L. 1981. Congenic strains. In The Mouse in Biomedical Research, Vol. 1, Foster HL, Small JD, Fox JG (eds.), Academic Press, New York, pp. 215-222.

Beck, J.A., Lloyd, S., Hafezparast, M., Lennon-Pierce, M., Eppig, J.T., Festing, M.F.W., and Fisher, E.M.C., Genealogies of mouse inbred strains, Nature Genet. , 24, 23, 2000.

Festing, M.F.W., International Index of Laboratory Animals , 6th ed., Michael F.W. Festing, Leicester, United Kingdom, 1993.

Festing, M.F.W. and Fisher, E.M.C., Mighty mice, Nature , 404, 815, 2000.

Bağış, H 2002. Transgenik biyoreaktörlerde rekombinant proteinlerin üretimi.İstanbul Üniv. Vet Fak Derg. (28) 1, 113-123.

28. Feingold, N., Feingold, J., Mouton, D., Bouthillier, Y., Stiffel, C., and Biozzi, G., Polygenic regulation of antibody synthesis to sheep erythrocytes in the mouse: a genetic analysis, Eur. J. Immunol. , 6, 43, 1976.

29. Updyke, L., Yoon, H.L., Chuthaputti, A., Pfeiffer, R.W., and Yim, G.K.W., Induction of interleukin1 and tumor necrosis factor by 12- O -tetradecanoylphorbol-13-acetate in phorbol ester-sensitive (SENCAR) and resistant (B6C3F1) mice, Carcinogenesis , 10, 1107, 1989.

30. Rapp, J.R., Dahl salt-susceptible and salt-resistant rats. A review, Hypertension , 4, 753, 1982.

22. McClearn, G.E., Wilson, J.R., and Meredith, W., The use of isogenic and heterogenic mouse stocks in behavioral research, in *Contribution to Behavior Genetic Analysis. The Mouse as a Prototype*, Lindzey, G. and Thiessen, D.D., Eds., Appleton-Century-Crofts, New York, 1970, 3.

23. McClearn, G.E. and Hofer, S.M., Genes as gerontological variables: genetically heterogeneous stocks and complex systems, *Neurobiology of Aging*, 20, 147, 1999.

24. Heller, D.A., Ahern, F.M., Stout, J.T., and McClearn, G.E., Mortality and biomarkers of aging in heterogeneous stock (HS) mice, *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.*, 53, B217, 1998.

**Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice 1952**. Standardized nomenclature for inbred strains of mice. Cancer Research 12, 602–613.

**Hill WG 2000**. A century of corn selection. Science 307, 683–684

**Casellas J, Medrano JF 2008**. Within-generation mutation variance for litter size in inbred mice. Genetics 179, 2147–2155.

**Keightley PD 1998**. Genetic basis of response to 50 generations of selection on body weight in inbred mice. Genetics 148, 1931–1939.

**Beck JA, Lloyd S, Hafezparast M, Lennon-Pierce M, Eppig JT, Festing MF and Fisher EE 2000**. Genealogies of mouse inbred strains. Nature Genetics 24, 23–25

**Holmes DJ 2003**. DBA/2 mouse. Science of Aging Knowledge Environment 44, 3.

**Casellas J 2010.** Inbred mouse strains and genetic stability: a review. Animal (2011), 5:1, pp

1–7

**Wright S 1960.** The genetics of vital characters of the guinea pig. Journal of Cellular and Comparative Physiology 56 (suppl. 1), 123–151.

**İde T, Ağaoğlu AR (2011).** Deney Hayvanı Seçimi. Turkısh Journal Of Immunology. The Official Journal of the Turkish Society of Immunology. Deneysel Hayvan Modelleri Çalıştayı, 2011. Volume: 1, Number: 18

**Anonim 2017.** Guidelines for Pain and Distress in Laboratory Animals: Responsibilities, Recognition and Alleviation **Erişim:**https://oacu.oir.nih.gov/sites/default/files/uploads/arac-guidelines/pain\_and\_distress.pdf✓✓

**Hendriksen CFM, Morton DB, editors.** Humane Endpoints in Animal Experiments for Biomedical Research. Proceedings of the International Conference; 22–25 November 1998; Ziest, The Netherlands. London: The Royal Society Medical Press; 1999.

**Anonim (2014):** Assessing Pain and Distress in Laboratory Animals 2014. Erişim:http://www.ahc.umn.edu/rar/documents/RARClassHandoutonPainandDistressinLabAnimals.pdf. erişim tarihi: 04.07.2017

**Gerald F. Gebhart 2009.** Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals. Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals, National Research Council ISBN: 0-309-12835-8.

**Rodent Refinement Working Party (1998)** Refining rodent husbandry: the mouse Lab Anim 32: 233–59.

**Dawkins MS (1980)** Animal Suffering: The Science of Animal Welfare (London: Chapman and Hall).

**Moberg G and Mench JA (Editors) (2000) The Biology of Animal Stress, Basic principles and implications for animal welfare (Wallingford: CABI Publishing).**

**Morton DB and Hau J (2002)** Welfare assessment and humane endpoints, in Handbook of Laboratory Animal Science: Essential principles and practices, Vol I, 2nd Edition, Hau J and Van Hoosier GL (Editors) (Seattle, WA: CRC Press), Chapter 18, pp457–86.

**International Association for the Study of Pain (1994)** Pain Terminology available at: http://www.iasppain.org/terms-p.html#Pain. Accessed on: 30.06.2017

 **William Harvey 1628**. On The Motion Of The Heart And Blood In Animals. Scientific papers; physiology, medicine, surgery, geology, with introductions, notes and illustrations. New York, P. F. Collier & son [c1910], The Harvard classics v. 38.

 **Kiple, K.F. and Ornelas, K.C**.**2001.** Experimental animals in medical research: a history, in, Frankel, P.E. and Paul, J., Eds., Why Animal Experimentation Matters: The Use of Animals in Medical Research, New Brunswick and London: Transaction Publishers, 2001.

**Anonim: Research Defence Society,** **2002**. www.rds-online.org.uk .

**Smith, J.A. and Boyd, K.M.,** Lives in the Balance: The Ethics of Using Animals in Biomedical Research , Oxford, 1991.

**Jann Hau and Gerald L. Van Hoosier, Jr. 2003**. Handbook of Laboratory Animal Science Second Edition Vol I. Essential, Principles, and Practices. © 2003 by CRC Press LLC. US, 2003

**Nadeau, J.H., Balling, R., Barsh, G., Beier, D., and Brown, S.D.M. 2001**. Functional annotation of mouse genome sequence, Science , 291, 1251–1255.

**Fry DJ. 2012**. Ethical Review of Animal Experiments. A global perspective. Report commissioned by the World Society for the Protection of Animals, for consideration by the International Whaling Commission.UK. March 2012.

**Linzey, A. (1987).** Christianity and the Rights of Animals. London: SPCK

**NRC 2001**.Guıde For The Care And Use Of Laboratory Anımals .Eighth EditionNational Research Council. National Academies Press. Washington D.C.2001

**Nuffield Council on Bioethics 2005**. The ethics of research involving animals. 28 Bedford Square London WC1B 3JS. 2005

**Çenesiz S 2010.** Deney hayvanlarının biyokimyası. Laboratuvar hayvanları. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları Yayın No: 132.Samsun.

**Kaya M, Çenesiz M. 2010.** Deney hayvanlarının fizyolojisi. Laboratuvar hayvanları. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları Yayın No: 132.Samsun.

**Poyraz Ö 2000.** Laboratuvar hayvanları bilimi. Kardelen Ofset. Ankara.

**Sayers I, Smith S2010.** Mice, rats, hamsters, gerbils. BSAVA manual of exotic pets. 5. ed. England.

**Delaney CJ 2010.** Guinea pig, chinchillas degus and duprasi. BSAVA manual of exotic pets. 5. ed. England.

**Fox, R. R, Witham, B 1997**. Handbook on Genetically Standardized JAX Mice. The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine.

**Zurlo, J., Rudacille, D., & Goldberg, A. M. (1994).** Animals and alternatives in testing: History, science, and ethics. Mary Ann Liebert, Inc., 2 Madison Avenue, Larchmont.

**Ryder E, Wong K, Gleeson D, Keane TM, Sethi D, Vyas S, Jones HW, Bussell JN, Houghton R, Salisbury J, Harvey N, Adams DJ, Solis RR. 2013**. Genomic Analysis of a Novel Spontaneous Albino C57BL/6N Mouse Strain. genesis 51:523–528 (2013).