

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARKLI LABORATUVARLARDA YETİŞTİRİLEN
SIÇANLARIN YETİŞTİRİLME ŞARTLARININ
BAZI FİZYOLOJİK PAAMETRELER ÜZERİNE
ETKİLERİ**

HATİCE EFSUN KOLATAN

LABORATUVAR HAYVANLARININ SAĞLIK
BİLİMLERİNDE KULLANIMI YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR-2008

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARKLI LABORATUVAR ORTAMLARINDA
YETİŞTİRİLEN SIÇANLARIN YETİŞTİRİLME
ŞARTLARININ FİZYOLOJİK PARAMETRELER
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

LABORATUVAR HAYVANLARININ SAĞLIK
BİLİMLERİNDE KULLANIMI YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Osman YILMAZ

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından 2006.KB.SAG.035 sayı ile
desteklenmiştir

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	1
KISALTMALAR	4
TEŞEKKÜR:	5
ÖZET:	6
GİRİŞ VE AMAÇ	8
GENEL BİLGİLER.....	9
1. Deneylede Hayvan Kullanımının Tarihçesi.....	9
2. Laboratuvar Hayvanı Olarak Sıçan ve Kullanıldığı Çalışmalar	10
3. Laboratuvar Hayvanı Olarak Yetiştirilen İlk Sıçan Suşları ve Orijinleri	13
4. Gelişmiş Ülkelerde Laboratuvar Hayvanı Yetiştiriciliği.....	14
i. Gelişmiş Ülkelerde Laboratuvar Sıçanlarının Mikrobiyolojik Standardizasyonu ...	14
ii. Gelişmiş Ülkelerde Laboratuvar Sıçanlarının Genetik Standardizasyonu	15
5. Türkiye'deki Laboratuvar Hayvanı Yetiştiriciliği	16
6. Gelişmiş Ülkelerde Laboratuvar Hayvanları Etiği ve Yasalar	16
7. Türkiye'de Laboratuvar Hayvanları Etiği ve Yasalar	17
8. Konvansiyonel Standardizasyon ve Standart Yetiştirme Koşulları,	18
9. Konvansiyonel Hayvan Laboratuvarı Şartları.....	18
a. Nem (Nısbı rutubet) ve Sıcaklık	18
b. Havalandırma	19
c. Gürültü	19
d. Aydınlatma	20
e. Yem	20
f. Su	21
g. Altlık materyali.....	21
h. Kafes ve kafes içi barındırma.....	22
i. Temizlik.....	23
j. Çevresel zenginleştirme.....	23
GEREÇ VE YÖNTEM	24
Değerlendirme ölçütleri:	26
Gözleme Dayalı Değerlendirme:	26
İstatistiksel Analizler.....	26
KISITLILIKLAR:	26
BULGULAR.....	27
1. Merkez Binalarının Konumu.....	28
2. Çevresel Ölçümler	29
2.1. Sıcaklık	30
2.2. Nem	31
2.3. Havalandırma	32
2.4. Gürültü	32
2.5. Aydınlatma	33
2.6. Yem	33
2.7. Su	34
2.8. Altlık materyali	34
2.9. Kafes.....	34
2.10. Kafes içi barındırma.....	35
2.11. Temizlik	36

2.12. Çevresel zenginleştirme	37
3. Fizyolojik Parametreler	37
4. Hematolojik Parametreler.....	37
Alyuvar Sayısı.....	38
Hemoglobin deyerleri	40
5. Kan glukoz değerleri.....	41
6. Parazitoloji sonuçları	42
TARTIŞMA	43
1. Merkez Binalarının Konumu.....	43
2. Çevresel ölçümler	43
2.1. Sıcaklık	43
2.2. Gürültü şiddeti	44
2.3. Kafesler	44
2.4. Kafes içi barındırma.....	44
2.5. Çevresel zenginleştirme.....	44
3. Hematolojik parametreler	45
4. Kan şeker düzeyleri	45
5. Parazitolojik inceleme	45
SONUÇ	46
KAYNAKLAR	47
Ek:1	50
Ek:2	52

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: Merkezlerdeki bakım odası sıcaklıkları.	30
Grafik 2: Merkezlerdeki bakım ve üretim odalarının nem oranları.	31
Grafik 3: Merkezlerdeki bakım ve üretim odalarının gürültü şiddetleri.	32
Grafik 4: Merkezlerdeki bakım odalarının ışık şiddetleri.	33
Grafik 5: Merkezlerdeki Wistar sıçan dişi ve erkeklerinin ortalama alyuvar seviyeleri 38	
Grafik 6: Merkezlerdeki Sprague Dawley sıçan dişi ve erkeklerinin ortalama alyuvar 39	
Grafik 7: Merkezlerdeki Sprague Dawley sıçan dişi ve erkeklerinin ortalama hemoglobin seviyeleri.	40
Grafik 8: Merkezlerdeki Wistar ve Sprague Dawley sıçan suşlarının ortalama kan glukoz seviyeleri 41	

SEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Andreas Vesalius'un diseksiyon çizimi 10	
Şekil 2: Çok fonksiyonlu çevresel ölçüm cihazı DT-8820 25	
Şekil 3: Çalışmanın deneysel aşaması..... 26	
Şekil 4: Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi; 29	
Şekil 5: Merkezlerde görülen kafes tipleri..... 35	
Şekil 6: C Merkezinde kullanılan kafesler..... 35	
Şekil 7: C Merkezi; temiz altlık eklenmiş kafes 36	

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: <i>Rattus</i> cinsinin taksonomik sınıflandırması 11	
Tablo 2: Sıçan ağırlıklarına göre alan gereksinimleri 23	
Tablo 3: Merkezlerin bağlı olduğu üniversiteler ve üretimi yapılan türler ve suşlar 27	
Tablo 4: sıçanlardan alınan dışkı örneklerinin parazitolojik inceleme sonuçları 42	

KISALTMALAR

SPF (Specific Pathogen Free): Belirli patojenlerinden arınmış

GF (Germ Free):

PF (Pathogen Free): Patojen bulundurmayan

CV (Conventional): Konvansiyonel

DF (Defined Flora): Tanımlanmış Flora

MPF (Murine Pathogen Free): Murine patojenlerden arındırılmış

VF (Virus Free): Virüsten arındırılmış

TİBDAM: Çukurova Ün. Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi

DÜSAM: Dicle Ün. Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi

DEKAM: Erciyes Ün. Tıp Fak. Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi

TEŞEKKÜR:

Laboratuvar hayvanlarının Sağlık Bilimlerinde Kullanımı Yüksek Lisans eğitimim boyunca her türlü desteği veren danışmanım Laboratuvar Hayvanları Bilimi AD Başkanı Sn. Prof. Dr. Osman Yılmaz'a ve Laboratuvar Hayvanları Bilimi AD. Öğretim Üyesi Sn. Yrd. Doç. Dr. Ensari Güneli'ye, tecrübelerini esirgemeyen Teknik Personel Sn. Yunus Karayel'e ve Sn. Kürşat Sarımuratoğlu'na,

Çalışmanın biyokimyasal değerlendirmelerinde yardımlarını esirgemeyen Biyokimya AD. Araş. Gör. Uzm. Dr. Tuncay Küme, parazitolojik değerlendirmeleri yapan Parazitoloji AD Öğretim Görevlisi Uzm. Dr. Tonay İnceboz'a,

Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı sorumlusu Sn. Prof. Dr. Tuncay Altuğ'a, Sn. Doç. Dr. Serdal Uğurlu'ya, Sn. Yrd. Doç. Dr. Vehbi Altunçul'a, Tıbbi Biyolog Sn. İbrahim Bayrak'a, Tıbbi Biyolog Sn. Çetin Karaca'ya,

Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (TİBDAM) Müdürü Sn. Prof. Dr. Hasan Okur'a ve Veteriner Hekim Sn. Dr. Kenan Dağlıoğlu'na,

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi (DÜSAM), Müdürü Sn. Prof. Dr. Seçkin Gündüz'e, Müdür Yardımcısı Sn. Doç. Dr. M. Aydın Ketani'ye

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM) Sn. Doç. Dr. Harun Ülger'e ve Sn. Vet. Dr. Zeynep Soyer Sarıca'ya,

Hacettepe Üniversitesi Deneysel Hayvanları Ünitesi, Deneysel Hayvanları Ünite Başkanı Sn. Prof. Dr. Attila Dağdeviren'e ve Deneysel Hayvanları Ünite Sorumlusu Sn. Vet. Dr. İlyas Onbaşlar'a

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Başkanı Sn. Prof. Dr. A. Hakan Öztürk ve Teknisyen Sn. Mehmet Acıoğlu'na sonsuz teşekkür borçluyum.

Değerli katkı ve deneyimlerini paylaşan Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ferzan Lermioğlu'na ayrıca teşekkür ediyorum.

Araş. Gör. Efsun Kolatan
İZMİR, 2008

ÖZET:

Laboratuvar hayvanlarıyla yapılan deneysel çalışmalarda, güvenilir sonuçların elde edilmesi ve çalışmaların tekrarlanabilirliği temel öneme sahiptir. Konvansiyonel yetiştirilen laboratuvar hayvanlarının kullanıldığı bilimsel araştırmalarda, çalışmaya alınan laboratuvar hayvanlarının fizyolojik özelliklerinin standart olduğu varsayılır. Fakat laboratuvar hayvanlarının bakım şartları standart değilse bu varsayım çoğu zaman doğru değildir.

Gelişmiş ülkelerde, ülke genelinde yapılan çalışmalarda standardizasyonu sağlamak için üretim yapan firmalar ile bu hayvanların kullanıldığı araştırma merkezleri ayrı tutulmuştur. Fakat yurdumuzda hemen her tıp fakültesinin laboratuvar hayvanı üretim merkezi bulunduğu için farklı üniversitelerde yetiştirilen laboratuvar hayvanlarının yetiştirilme şartları birbirlerinden farklı olabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, ülkemizde üniversite rektörlüklerine bağlı farklı laboratuvar hayvanları üretim merkezlerindeki konvansiyonel sıçan yetiştirme koşullarını, standart kabul edilen koşullarla karşılaştırarak; ülkemizde yapılan çalışmalar yurt içinde ve yurt dışında tekrarlandığında elde edilecek sonuçların birbirine yakın olması sağlanacaktır. Böylece ülkemizde yapılan çalışmaların hem standardizasyonu hem de güvenilirliği arttırılacaktır.

Bu projede etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye’de yedi laboratuvar hayvanı yetiştirme merkezi çalışmaya dâhil edildi. Her bir merkezde hayvan yetiştirme odalarında yapılan ölçümlerde ısının bir merkezde yüksek, nemin bütün merkezlerde düşük, ışık ve gürültü şiddetlerinin bütün merkezlerde standart seviyede olduğu belirlendi. Merkezde yetiştirilen yetişkin Wistar ve/veya Sprague Dawley suşları erkek ve dişilerinde yapılan kan şekeri ölçümleri normal parametreler içinde olmasına rağmen bir merkezde diğerlerine göre yüksek bulundu. Alınan sıçan kanlarının tüm hemogram ölçümlerinde bir merkezde alyuvar sayısı; bir merkezde hemoglobin sayıları standart değerlere göre yüksek bulunmuştur. Parazitolojik inceleme için alınan dışkı örneklerinde iki merkezde *Giardia sp.* bir merkezde *E. coli* saptanmıştır.

Belirlenen bu farkların ana nedeni Türkiye’de laboratuvar hayvanı yetiştirilen hiçbir merkez binası inşaatının merkeze özgü yapılmamış olmasıdır. Bu nedenle standart yetiştirme koşulları bilinse bile teknik sorunlar bu koşulların uygulanmasını zorlaştırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Laboratuvar hayvanı sıçan, geleneksel yetiştirme koşulları, alyuvar, hemoglobin, Ulusal laboratuvar hayvanları merkezleri.

SUMMARY:

In scientific studies in which laboratory animals were used, the repeatability of experiments and obtaining reliable results have basic importance. It is assumed that physiological characteristics of the animals included in the experiment are the same, but if housing conditions are not the same this assumption is mostly wrong.

In developed countries, to obtain standardization in experimental studies, the research centers that animals are used and the firms that breed laboratory animals were separated. But in Turkey as nearly every medical faculty has laboratory animal breeding facility, housing conditions of laboratory animals might be different from each other. Therefore, to make research results closer to each other even if the study repeated in other countries and to increase the reliability and standardization of the researches done in Turkey, we compared conventional rat breeding conditions in different laboratory animal breeding facilities of the different medical faculties of different universities with the conditions that accepted as standards.

After approved by the ethical committee, 7 laboratory animal breeding facility were included in this study. In animal breeding rooms of each facility it was measured that room temperature of one facility was higher than the others, humidity was low in each facility, noise and light levels were standard. Although, blood glucose measurements of adult male and female Wistar and/or Sprague Dawley stocks bred in the facility were observed within the standard parameters, in one facility it was observed higher than others. In one facility erythrocyte counts and in other facility hemoglobin counts were observed higher than the standard values In, 2 facilities *Giardia sp.*, and in 1 facility *E. coli* were determined by the parasitological examination of feces samples.

The main reason of these differences was that none of the laboratory animal facility building was built specially for the facility. Therefore, even if the standard housing conditions are known technical problems make difficult carrying it out.

Key words: Laboratory animal rat, conventional husbandry requirements, RBC, HGB National laboratory animal facilities.

GİRİŞ VE AMAC

Laboratuvar hayvanlarıyla yapılan deneysel çalışmalarda, güvenilir sonuçların elde edilmesi ve çalışmaların tekrarlanabilirliği temel öneme sahiptir. Bunun için kullanılacak hayvanların sağlıklı bir şekilde üremeleri ve yaşamlarını devam ettirebilmeleri için gerekli standart biyolojik şartların ve ortam şartlarının sağlanmış olması gerekir.

Ülkemizde ilk defa Anabilim Dalı olarak Dokuz Eylül Üniversitesi'nde yapılan "Laboratuvar Hayvanları Bilimi" (LHB), biyomedikal araştırmalarda hayvanların insani kullanımının ve verilerin aydınlatıcı, ön yargısız, tekrarlanabilir şekilde toplanmasının öğretildiği çok dalı bir bilim dalıdır. Bu bilim dalı laboratuvar hayvanlarının türlere özgü biyolojik özelliklerine uygun yetiştirme ve barındırma gereksinimlerini göz önünde bulundurarak iyilik hallerinin devamlılığını sağlar ve araştırmalarda kullanılan hayvanların stresini en aza indirmeye çalışır (1,2). LHB, araştırmalar için gereken laboratuvar hayvanı modellerini geliştirir veya mevcut modelleri iyileştirir. Araştırmalar için üretilen ve yetiştirilen hayvanların sağlıklı olmalarını sağlar. Araştırmalara verilen hayvanların, çalışma boyunca araştırma modelinin neden olduğu etkiler dışında, çalışma sonuçlarını etkileyerek araştırmayı bozabilecek etkenleri engellemeye çalışır.

Gelişmiş ülkelerde, ülke genelinde yapılan çalışmalarda standardizasyonu sağlamak için üretim yapan firmalar ile bu hayvanların kullanıldığı araştırma merkezleri ayrı tutulmuştur. Konvansiyonel yetiştirilen laboratuvar hayvanlarının kullanıldığı bilimsel araştırmalarda, çalışmaya alınan laboratuvar hayvanlarının fizyolojik özelliklerinin standart olduğu varsayılır. Ülkemizde hemen her tıp fakültesinin laboratuvar hayvanı üretim merkezi bulunduğu için farklı üniversitelerde yetiştirilen laboratuvar hayvanlarının yetiştirilme şartları birbirlerinden farklı olabilir. Bu merkezlerde laboratuvar hayvanlarının bakım şartlarının standardizasyonu, çalışma sonuçlarının güvenilirliği ve karşılaştırılabilmesi açısından önemlidir. Bu nedenle, Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı olarak, çalışmamızda, farklı üniversitelerin tıp fakültelerindeki laboratuvar hayvanları üretim merkezlerinde konvansiyonel sıçan yetiştirme koşullarını inceleyerek, standart kabul edilen koşullarla karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık. Ülkemizde ilk kez yapılacak olan bu tip bir araştırmanın sonuçları, farklı merkezlerde üretilen laboratuvar hayvanlarının fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerinin belirlenmesi ve farklılıkların ortaya konması açısından önemli verilerin elde edilmesini sağlayacaktır. Verilerin değerlendirilerek sıçan yetiştirme koşullarının yeniden gözden geçirilmesi; standart kabul edilen koşulların oluşturulabilmesi için gerekli iyileştirmelerin

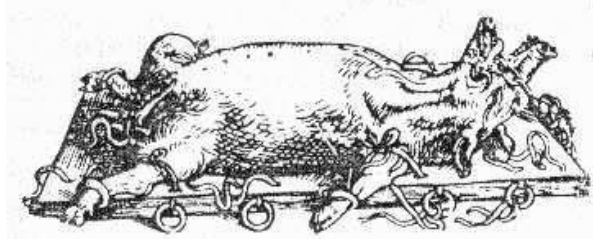
araştırılarak uygulamaya konması sonucu, yurt içi ve yurt dışı çalışmalarla karşılaştırılabilir, güvenilir çalışmaların yapılması olanaklı olacaktır.

GENEL BİLGİLER

1. DeneYlerde Hayvan Kullanımının Tarihçesi

Hayvan deneyleri ile ilgili ilk bilgiler MÖ 4. ve 5. yüzyılların Yunan filozof ve fizikçisi, biyolojinin de kurucusu olarak nitelendirilen, Aristo'nun (MÖ 380–322) yazılarında bulunmuştur. Aristo, diseksiyon yaparak, ilk kez hayvanlar arasındaki farklılıkları ortaya çıkarmıştır. Canlı hayvanlarda deney gerçekleştirdiği bilinen ilk kişi Erasistratus (MÖ 304–250)' dur. Domuzlarda trakenin bir hava borusu, akciğerlerin ise pnömatik organlar olduğunu kanıtlamıştır. Daha sonra Galen (MS 130–200) domuz, maymun ve çeşitli hayvanlarda anatomik diseksiyonlar gerçekleştirmiştir. Galen, hayvan deneylerine dayanmayan, kontrol edilemez koşulların bilimsel gelişmeye öncülük edemeyeceğine inanarak, hayvan deneylerini “gerçeğe giden uzun, çetin bir yol” diye tanımlayarak savunmuştur (3).

İlk çalışmalarda cesetlerin ve ölü hayvanların diseksiyonu yapılırken, orta çağ döneminde bu uygulama, doğal dünya ile ilgili bilgi edinmenin tanrıya hakaret olabileceğini düşünen Hıristiyanlık kilisesi yetkililerince yasaklanmıştır. Rönesans döneminin başladığı 1500'lü yıllara kadar bilime ilgide bir uyanış olmadı. Modern anatominin kurucusu Andreas Vesalius (1514–1560), köpek ve domuzları kullanarak herkese açık anatomik demonstrasyonlar yaptı (Şekil 1). Bu “dirikesim” anatominin fizyoloji ile benzer taraflarının anlaşılmasında büyük sıçramalara neden oldu. Renè Descartes'a (1596–1650) göre; hayvanların ruhunun olmaması, dolayısıyla bilinçlerinin de olmayışı; hayvanları insanlardan ayıran temel fark olarak düşünölmekteydi (1). Jeremy Bentham, 1789 yılında Descartes'in bu görüşüne “Asıl soru olayları sorgulayıp sorgulayamadıkları veya konuşup konuşamadıkları değil, acıya katlanıp katlanamadıklarıdır” sözüyle karşı çıktı.



Şekil 1: Andreas Vesalius'un çizimi. Dirikesimi yönetmek için domuz diseksiyon tahtasına bağlanmış (3).

1800'lerde Fransa, deneysel tıp ve biyolojide başlıca merkez oldu. Deneysel fizyolojide François Magendie (1783–1855) ve Claude Bernard (1813–1878), mikrobiyolojide Louis Pasteur (1822–1895) gibi bilim adamları hayvan kullanımını da içeren bilimsel yöntemlerin geçerli olmasına bulundular.

2. Laboratuvar Hayvanı Olarak Sıçan ve Kullanıldığı Çalışmalar

Sıçan memelilerin % 40'ını oluşturan kemirgenler grubunda yer alır. Kemirgen anlamına gelen Rodentia, Latince “rodere” fiilinden türemiştir. Rodentia takımında 35 familya altında 389 cinsle bağlı 1700 kemirgen türü vardır. Tablo 1 'de Rattus (sıçan) cinsinin taksonomik sınıflandırması görülmektedir. Murid ailesine mensup yaklaşık 1325 adet yaşayan kemirgen tanımlanmıştır (4,5).

Sıçan, nispeten kısa ömürlü olması, gebelik süresinin kısa olması, uysal olması, iyi tanımlanmış sağlık ve genetik geçmişine sahip olması gibi karakteristik özellikleri nedeniyle deneysel çalışmalarda tercih edilen bir laboratuvar hayvanıdır (3, 5).

Sıçan özellikle ilaç endüstrisinde ve devlete bağlı kurumlarda toksisite, teratojenite ve karsinojenite testlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyomedikal ve davranış araştırmalarında fareden sonra en sık kullanılan 2. memelidir. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik rahatsızlıklar, nörolojik bozukluklar, nörodavranışsal çalışmalar gibi pek çok önemli biyomedikal araştırmalarda tercih edilen model organizmadır. İnsan hastalıkları modelleri için, yeni ilaçların geliştirilmesinde ve çevresel ajanlara yanıtların araştırılmasında kendine özgü avantajlar sunar. Yakın akraba (inbred) yetiştirilen sıçanlar özellikle immünoloji çalışmalarında kullanılmaktadır (3,6).

Tablo 1: *Rattus* cinsinin taksonomik sınıflandırması (5).

Kingdom (Âlem): *Animalia* (Hayvanlar)
Phylum (Şube): *Chordata* (Sırt ipliler)
Subphylum (Altşube): *Vertebrata* (Omurgalılar)
Classis (Sınıf): *Mammalia* (Memeliler)
Subclass (Altsınıf): *Theria* (Keseliler)
Infraclass: *Eutheria* (Gerçek keseliler)
Ordo (Takım): *Rodentia* (Kemirgengiller)
Subordo (Alttakım): *Myomorpha*
Family (Aile): *Muridae*
Superfamily: *Muroidea*
Subfamiy: *Murinae*
Genus (Cins): *Rattus*
Species: ***Rattus norvegicus* (Berkenhout, 1769)[Norveç sıçanı-Kahverengi sıçan]**

<i>Rattus exulans</i> (Peale, 1848)	[Polynesian rat]
<i>Rattus rattus</i> (Linnè, 1758)	[Ev sıçanı-Siyah sıçan]
Subspecies: <i>R. rattus rattus</i>	[Siyah sıçan]
<i>R. rattus alexandrinus</i>	[İskender siyah sıçanı]
<i>R. rattus breviceaudatus</i>	[Savah sıçanı]
<i>R. rattus diardii</i>	[Malay sıçanı]
<i>R. rattus frugivorous</i>	[Meyve sıçanı]

Sıçanın evcilleştirilmesi, 1800'lü yıllarda Avrupa ve Amerika'da spor oyunlarında sıçanın av hayvanı olarak kullanılmasıyla başlamıştır. Bu spor için çok sayıda sıçana gereksinim olduğu için vahşi sıçanlardan üretim yapılmaktaydı ve elde edilen Albino sıçanlar pet hayvanı olarak beslenmekteydi (3, 5).

1828'da ilk Albino sıçan fizyoloji çalışmaları için laboratuvara getirildi. Bundan dolayı, kahverengi sıçanın bilimsel nedenlerden dolayı evcilleştirilen ilk hayvan türü olduğu belirtilebilir (6).

1850'lerde Bernard'ın, önemli fizyolojik ilkelerin canlı hayvanlardaki demonstrasyonunun da dahil olduğu eğitici yöntemlerinden çok etkilenen Amerika'lı fizyolog

John Call Dalton, tıp öğrencilerine verdiği derslerinde bu demonstrasyonlardan yararlanmıştır. Böylece çok eski zamanlarda başlayan ve günümüzde de devam eden hayvan deneyleri, biyolojik ve tıbbi araştırma ve eğitimin bilimsel yöntemlerinin, temel yaklaşımlarından biri haline gelmiştir (3).

1856'da Philipeaux'un adrenalectominin Albino sıçanlar üzerine etkilerini araştırdığı ve Fransa'da yayımladığı çalışma, sıçanların kullanıldığı ilk çalışma olarak bilinmektedir (7). Hayvan deneyleri, 19. yüzyıl sonlarından başlayarak hızla artmış ve biyomedikal araştırmaların ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Bu artışa katkıda bulunan faktörlerden bazıları şunlardır (1):

- Ondokuzuncu yüzyılın ilk yarısında anestezi ilaçlar keşfedilmiş ve hayvan deneylerinde de kullanılmaya başlanmıştır.
- 1859'da Charles Darwin'in evrim teorisinin temelini oluşturan "Türlerin Kökeni" adlı yapıtının yayımlanmasıyla insan ve hayvanlar arasındaki homolojiye dayanan benzerlik, hayvanların insan modeli olarak kullanılmasında etkili olmuştur.
- 1865'te Claude Bernard'ın, fizyolojik deneylerin tasarımında hayvan kullanımı metodolojik bir araç olarak tanıtılan ve deneysel tıbbın daha da gelişmesi için hayvan kullanımına olan gereksinim üzerinde durulan "Deneysel Tıp Çalışmalarına Giriş" (*Introduction a l'etude de la medicine experimentale*) adlı eseri yayımlanmıştır.
- Mikrobiyoloji alanında olan gelişmelerle mikropların oluşturduğu patolojilerin anlaşılmasına yönelik çalışmalar, hayvan kullanımını olumlu yönde etkilemiştir. 1884'te yayımlanan "Postulates" adlı kitabında Koch, bir mikroorganizmanın patolojisinin belirlenmesinin, sağlıklı bir hayvana inokulasyonu ile mümkün olabileceğini belirtmiştir. Böylece, mikrobiyolojide deney hayvanı kullanımı vazgeçilmez olmuştur.
- Farmakoloji, toksikoloji, viroloji, immünoloji gibi biyomedikal branşlarda ve özellikle eczacılık endüstrisindeki gelişmeler sonucu ilaçların insanlardan önce hayvanlarda denenmesi, deney hayvanlarının kullanımında hızlı bir artışa yol açmıştır.

3. Laboratuvar Hayvanı Olarak Yetiştirilen İlk Sıçan Suşları ve Orijinleri

Deneysel cerrahi sahasında en sık rastlanan sıçan suşları Sprague Dawley ve Wistar sıçanlarıdır. Wistar ismi Dr. Caspar Wistar (1761–1818) tarafından Philadelphia’da kurulan bir araştırma enstitüsünden gelmektedir (7,8). Dr. Donaldson tarafından 1906’da Wistar Enstitüsüne dört çift sıçan getirilmiştir. Bu sıçanların bir kısmı yakın akraba King Albino, şimdiki isimleri ile PA; bir kısmı uzak akraba (outbred) yetiştirilmiştir. Uzak akraba yetiştirilen bu sıçanları, Dr. Donaldson ekibi ile standardize etmeye başlamıştır. Bu çalışma sonuçları sıçanın beslenme, biyokimya, endokrinoloji, genetik ve davranış araştırmaları gibi pek çok alanda kullanımı için geniş bir temel sağlamıştır (7).

Wistar sıçanlarla östrus döngüsü üzerine çalışmalara başlayan Joseph Abraham Long ve Herbert McLean Evans’ın bu hayvanların yeterince güçlü olmadıklarını düşünerek 1915 yılında Berkeley’de yakalanan yabani bir Norveç sıçanı ile birkaç Wistar dişisini çiftleştirmeleri sonucu “Long-Evans” olarak bilinen sıçan soyu oluşmuştur.

Yakın akraba ürettiği sıçanlarda farklı beslenmenin çalışmalarda biyolojik değişkenliklere neden olduğunu belirlemesi nedeniyle Herbert McLean Evans 1920’lerde sıçanların standart yemle beslenmesi için çalışmalara başlamıştır. Sıçanlar için; yeterli havalandırma, tek tip aydınlatma, sıcaklık kontrolü, kolay temizlenen kafesler ve her bir sıçanın yaşı, üreme geçmişi gibi bilgileri içeren ayrıntılı kayıtların tutulması gibi yenilikler getirmiştir (7,9).

Robert M. Dawley (1897–1949) 1925’te atası belli olmayan, genetik olarak yarı beyaz, siyah başlı, iri ve kuvvetli bir erkeği büyük ihtimalle Wistar soyundan olan Douredoure suşundan beyaz bir dişi sıçanla ve takip eden 7 nesil boyunca, beyaz dişi yavrularıyla çiftleştirmiştir. Bu üretim sonucunda ortaya çıkan yeni suşa eşinin soy ismini vermiş ve böylece “Sprague Dawley” suşu oluşmuştur (7).

Pastuer’un 1885’de mikropsuz bir hayatın mümkün olamayacağı savını ortaya atmasından sonra ilk “germ-free kobay” 1895’de yetiştirilmiştir. Ancak, ilk germ-free sıçan kolonisi, 1946 yılında İsveç’de, Lund Üniversitesi’nden Bengt Erik Gustafsson ve İndiana’da Notre Dame Üniversitesi, Lobund Enstitüsü’nden Reyners ve meslektaşları tarafından üretilmiştir (7).

4. Gelişmiş Ülkelerde Laboratuvar Hayvanı Yetiştiriciliği

Gelişmiş ülkelerde, ülke genelinde yapılan çalışmalarda standardizasyonu sağlamak ve çalışmalarda kullanılan hayvanların bakım masraflarını en aza indirmek için üretim yapan firmalar ile bu hayvanların kullanıldığı araştırma merkezleri ayrı tutulmuştur. ABD’de hayvan üreten Taconic, Charles River, Jackson gibi merkezlerde inbred, outbred ve transgenik olarak yetiştirilen, genetik ve/veya mikrobiyolojik olarak standart pek çok hayvan suşu, belirli bir ücret karşılığı araştırma merkezlerine satılmaktadır. Üreticilerden elde edilen hayvanlar yurt içinde ve yurt dışında çeşitli üniversitelerde, enstitülerde ve diğer araştırma merkezlerinde (Rockefeller Üniversitesi, New York, ABD; Cornell Üniversitesi, New York, ABD; Groningen Üniversitesi, Hollanda) planlanan ve etik kurul onayı almış çalışmalarda kullanılmaktadır. Charles River Laboratuvarlarının Avrupa’nın çeşitli yerlerindeki üretim merkezlerinden de Avrupa içerisindeki araştırma merkezlerine hayvan satışı yapılmaktadır (10).

Araştırma için talep edilen hayvanlarda önceden katater takmak gibi herhangi bir cerrahi uygulama yapılması gereken projelerde, üretim merkezi, hayvanlarda bu uygulamayı yaparak araştırma merkezine naklettirmektedir. Araştırmacılar, yapılacak çalışma için, üretim merkezindeki teknik personelden belli bir ücret karşılığı yardım alabilmektedirler (11).

i. Gelişmiş Ülkelerde Laboratuvar Sıçanlarının Mikrobiyolojik Standardizasyonu

Laboratuvar hayvanları için en önemli mikroorganizma kaynağı, kontamine olmuş diğer bir laboratuvar hayvanıdır. Mikrobiyolojik kalite açısından alınan tüm önlemlere rağmen, yetiştiricilik kolonilerinden satın alınan hayvanlar, laboratuvara potansiyel patojen mikroorganizmaların girmesine neden olmaktadır (12). Bunun dışında üretim, hasat ve depolama sürecinde, altlıklar ve gıdalar yabancı kemirgenler tarafından kontamine edilebilir. İçme suları da laboratuvar hayvanları için kontaminasyon kaynağı olabilir.

Mikrobiyolojik bir kontaminasyon sonrası hayvanlarda her zaman klinik belirtiler gözlenmeyebilir; ancak bu tip kontaminasyonlar gizli enfeksiyonlara neden olup hayvanların fizyolojilerini, dolayısıyla çalışmaları olumsuz yönde etkileyebilir (12). Bu nedenle laboratuvar hayvanlarının mikrobiyolojik olarak standartlaştırılması gerekir. Mikrobiyolojik standardizasyonu yapılan hayvanlar genel olarak “Gnotobiyotik hayvanlar” olarak tanımlanır. Bu hayvanlar arasında aksenik hayvanlar, tanımlanmış floraya veya faunaya sahip hayvanlar,

Silinmiş: ¶

Silinmiş: ¶

patojen arındırılmış (PF) hayvanlar, belirli patojenlerden arındırılmış (SPF) hayvanlar, murine patojenlerden arındırılmış (MPF) hayvanlar vb sayılabilir.

Aksenik hayvan, germfree (GF) hayvan olarak da bilinir. Bu hayvanlar endojen virüsler hariç, bütün aerobik ve anaerobik organizmalardan arındırılmışlardır.

Belirli patojenlerinden arınmış (Specific Pathogen Free SPF) hayvanlar, aseptik çevrede sezeryanla alınmış ve tanımlanmış mikrobiyal florali ortama yerleştirilirler. Bu hayvanlar daha sonra sıkı bir şekilde kontrol edilen izolatör sistemlerinden, teknisyenlerin çalışırken koruyucu giysiler giydiği, daha geniş, kontrollü bir alana nakledilirler. Bu alan patojen organizmaların girişini engellemek için tasarlanmıştır.

Gnotobiyotik hayvan grubuna girmeyen hayvanların tamamı konvansiyonel (CV) hayvanlar olarak gruplandırılırlar. Konvansiyonel hayvanların bakımı sadece kabul edilmiş yetiştirme şartları altında yapılır (13).

ii. Gelişmiş Ülkelerde Laboratuvar Sıçanlarının Genetik Standardizasyonu

Uzak akraba yetiştirme (outbreed): Günümüzde kullanılan sıçan kolonilerinin ataları outbreed yetiştirilen soylardır (6). Yetiştirilen kolonilerdeki hayvanlar genetik olarak hemen hemen heterojendirler. Yeni eşleştirmeler ya rasgele yapılır, ya da yakın akrabalık kat sayısını mümkün olduğu kadar çok azaltmak için “eşleştirme çizelgesi” ile yapılır. Yayımlanmış eşleştirme çizelgesinin kullanımının asıl amacı, insan popülasyonunun genetik yapısını mümkün olduğu kadar taklit etmek ve genetik çeşitliliği korumaktır (5). Rasgele eşleştirmede hayvanlar arasındaki akrabalık derecesine bakılmaksızın eşleştirilecek hayvanlar seçilirler. Bu eşleştirmenin amacı genetik çeşitliliği arttırmak ve yakın akraba yetiştirmede görülen depresyonu azaltmaktır.

Uzak akraba yetiştirilen sıçanların en önemli avantajları uzun ömürlü olmaları, hastalıklara karşı yüksek dirence sahip olmaları, cinsel gelişimlerinin erken olması, yüksek sayıda ve sık yavru vermeleri, doğum sonrası ölüm oranının düşük olması, hızlı büyümeleri ve iri olmalarıdır. Bu şekilde yetiştirilen soyların heterojen genetik yapılarını kuvvetlice etkileyen faktörler etkili popülasyon büyüklükleri, nesillerin ardışıklığı, gelecek damızlıkların seçimi ve uygulanan eşleştirme sistemidir (5). Wistar Hannover, Sprague Dawley, Long-Evans uzak akraba üretilen suşlara örnek olarak verilebilirler (14).

Yakın akraba yetiştirme (İnbreed): Bir suşa inbred suş diye bilmek için o hayvanların en az yirmi ardışık nesil boyunca kız kardeşlerin erkek kardeşlerle veya ebeveynlerin yavrularla çiftleştirilmesi gereklidir. İnbred bir suşun en temel özelliği genetik bir örnekliktir. İnbred

Silinmiş: ¶

suşlarda herhangi bir fenotipik çeşitlilik, çevresel ve metodolojik faktörler gibi genetik olmayan bir faktörle ilişkilidir (5). Bu nedenle bu suşlar test koşullarının daha iyi standardizasyonunu sağlar ve çalışma sonuçlarının kalitesini artırır (6). Fisher 344, Lewis suşları yakın akraba üretilen suşlara örnek olarak verilebilirler (14).

Koizojenik soy: İnbred olarak yetiştirilen soyların arasında mutant bireyler bulunur. Bu mutant özelliği taşıyan bireylerden kurulan soy “koizojenik soy” olarak tanımlanır (15).

Rekombinant inbred soy: Akraba olmayan iki inbred soyun melezlenmesi ile ikinci nesildeki kardeşlerden kurulan yeni soydur (15).

Transjenik soy: Bir hayvandan alınan bir genin başka bir hayvana aktarılmasıyla üretilen bu gene sahip soydur. Aktarma işi gen transferiyle ya da hedeflenmiş gen mutasyonu yoluyla yapılmaktadır (15).

5. Türkiye’deki Laboratuvar Hayvanı Yetiştiriciliği

Ülkemizde deney hayvanlarıyla yapılan çalışmaların 1950’ li yıllarda başladığı öne sürülmektedir. Ancak deney hayvanları ile ilgili yönetmeliklerin 2004 yılında hazırlanıp yürürlüğe girmesi ve yapılan çalışmalara ait geri bildirim raporlarının hayvan üretim merkezlerinden son yıllarda istenmeye başlanması nedeniyle, Türkiye’de deney hayvanları ile yapılan çalışmaların başladığı kesin tarih ve yıllık laboratuvar hayvanı kullanım sayısı bilinmemektedir.

Şu anda ülkemizde, tıp fakültesi olan hemen her üniversitede, üniversitelerin maddi güçleri doğrultusunda kurulmuş deney hayvanı yetiştiren ve kullanan hayvan merkezleri bulunmaktadır. Bu merkezlerin çoğunluğunda, merkez yöneticileri tıp hekimleridir. Laboratuvar hayvanları yetiştiriciliği pek çok merkezde bilim dalı olarak görülmediği için, hayvan temini konusunda bir sıkıntı olmadığı sürece, merkezler arası iletişim kurulmamaktadır.

Gelişmiş ülkelerdeki araştırmacılar mikrobiyolojik veya genetik olarak standartlaşmış hayvanlarla çalışma yürütürken, ülkemizde hala konvansiyonel olarak yetiştirilen hayvanlarla çalışmalar yapılmaktadır.

6. Gelişmiş Ülkelerde Laboratuvar Hayvanları Etiği ve Yasalar

Fizyolojik ve bakteriyolojik alanlardaki avantajlarına rağmen, özellikle İngiltere’de, 1875 yılından itibaren bilimsel amaçla hayvan kullanımına yönelik eleştiriler başlamıştır. Bu konudaki tartışmaların sonunda, 1876 yılında İngiltere’de deney hayvanlarının korunmasıyla

ilgili ilk yasa olan “Hayvanlara Karşı Şiddetin Önlenmesi Sözleşmesi (Cruelty to Animal Act)” çıkarılmış ve yürürlüğe konmuştur (16).

Zoolog ve psikolog Dr. William Russel ile mikrobiyolog Rex Burch 1959 yılında yayımladıkları kitapta Üç R kuralını –Replacement, Reduction, Refinement– ortaya atmışlardır:

Replacement (yerine koyma): Deneysel çalışmalarda, canlı organizma yerine *in vitro* teknikler gibi alternatif yöntemlerin kullanılmasıdır.

Reduction (azaltma): Deneysel çalışmalarda sağlıklı sonuçların elde edilmesi için mümkün olan en az sayıda hayvanın kullanılmasıdır.

Refinement (iyileştirme): Deneysel çalışmalarda hayvanlara uygulanacak işlemler sırasında hayvanın ağrısının ve stresinin en aza indirilmesi, yetiştirilen hayvanların biyolojik ihtiyaçlarının neler olduğunun öğrenilerek bunlara uygun barındırma ve çevresel şartlarının sağlanmasıdır (16,17).

Amerika Birleşik Devletleri’nde hayvanları koruyan ilk federal yasa 1873’de yürürlüğe girmiştir. Araştırmalarda kullanılan hayvanların korunmasına yönelik ilk federal yasa ise 1966’da yürürlüğe giren ve yalnızca araştırmalar için satılan kedi ve köpekleri kapsayan “Hayvan Refahı Kanunu (Animal Welfare Act)” ’dur. Bu yasa 1985 yılında “Laboratuvar Hayvanları İçin İyileştirilmiş Standartlar (Improved Standard For The Laboratory Animals Act)” adıyla yeniden düzenlenmiştir (16, 17).

7. Türkiye’de Laboratuvar Hayvanları Etiği ve Yasalar

Türkiye’de 2004 yılında Tarım ve Köyişleri Bakanlığı; “Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deney Hayvanlarının Korunması, Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri İle Deney Yapacak Olan Laboratuvarın Kuruluş, Çalışma, Denetleme, Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliği” (18); 2006 yılında ise Çevre Bakanlığı, “Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliği” ’ni hazırlamışlardır (19). Bu iki yönetmelik de hazırlandıkları yıllarda Resmi Gazetede yayımlanmış ve yürürlüğe girmişlerdir. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, 2007 yılı başından itibaren, çalışma izni için başvuruda bulunan merkezleri incelemeye başlamıştır.

Bu yönetmelikler dışında, 24 Haziran 2004 tarihinde kabul edilen 5199 numaralı Hayvan Koruma Kanununun 9. maddesinde; “Tıbbî ve bilimsel deneylerin uygulanması ve

deneilerin hayvanları koruyacak şekilde yapılması ve deneylerde kullanılacak hayvanların uygun biçimde bakılması ve barındırılması esastır” hükmü bulunmaktadır.

8. Konvansiyonel Standardizasyon ve Standart Yetiştirme Koşulları,

Deneysel bulgular, prensipte, o deneyde kullanılan hayvanların barınma koşulları, ile bireysel özelliklerine bağımlıdır ve yalnızca uygulanan deney koşullarında ve çalışmanın yapıldığı çevre ile aynı biyolojik, fiziksel ve kimyasal unsurlara sahip çalışma ortamı için geçerlidirler (20).

Hayvan deneylerinin standartlaştırılması; çalışmalarda kullanılacak hayvanların çevresel ve deneysel koşullarının sabit tutulması veya kontrol altına alınması anlamına gelir. Standartlaştırma; bir deney tekrarlandığında, aynı veya yakın sonuçların edilebilmesini amaçlar. Bu da, aynı ya da farklı laboratuvarlarda yapılan aynı veya benzer çalışmalardan elde edilen verilerin karşılaştırılabilirliğini ve araştırma sonuçlarının güvenilirliğini sağlar (20).

Laboratuvar hayvanlarının bulunduğu çevre türe, laboratuvar hayvanının biyolojik özelliğine ve onun planlanan kullanımına uygun olmalıdır. Hayvanlar için türe özgü davranışlarının fazlaştırılmasının ve stresin neden olduğu davranışlarının azaltılmasının hedef olduğu bir barınma sağlanmalıdır. Laboratuvar hayvanı merkezlerinin iyi yönetimi; çevrenin, barındırmanın ve bakımın hayvanların büyümesine, olgunlaşmasına, üremesine ve sağlıklı kalmasına izin vermesini sağlar, laboratuvar hayvanlarının iyilik hallerinin gereklerini karşılar ve araştırma sonuçlarını etkileyebilecek değişkenleri en azda tutar (21).

9. Konvansiyonel Hayvan Laboratuvarı Şartları

a. Nem (Nisbi rutubet) ve Sıcaklık

Çevresel sıcaklık ve nem, hayvan bakımı ile barındırmanın tasarımına bağlıdır ve mikro çevre (laboratuvar hayvanın yaşadığı kafes içindeki koşullar) ile makro çevre (laboratuvar hayvanının barındırıldığı oda koşulları) arasında önemli farklılık gösterirler (21,22). Kafes materyali ve yapısı, bir kafeste barındırılan hayvanların sayısı, mikro ve makro çevrenin zorunlu havalandırması, altlık değiştirme sıklığı ve altlık tipi, nem ve sıcaklıktaki değişimlere yol açan faktörlerdir (21).

Genellikle; 4,4°C’den düşük ve 29,4 °C’den yüksek sıcaklıklar, adapte olamayan hayvanların yaşamlarını tehdit edecek klinik etkilere neden olabilirler. Laboratuvar sıçanı için uygun sıcaklık aralığı bazı kaynaklarda 22±4°C, bazı kaynaklarda ise 20-25°C olarak

belirtmiştir (21, 23). Dışarıdaki iklim şartları ne olursa olsun hayvanların barındırıldıkları oda içerisindeki hava sıcaklığı optimal $\pm 4^{\circ}\text{C}$ farklılık gösterecek şekilde tasarlanmalıdır; ancak kafes içi sıcaklık oda sıcaklığından $\pm 3-6^{\circ}\text{C}$ sapmalar gösterecektir (2).

Nisbi nem de, sıcaklık kadar sık olmasa da, kontrol edilmelidir (21). Nisbi nemdeki aşırı değişiklikler sıcaklık kaybı oranını ve yem alınmasını etkiler. Nisbi nem $\% 55\pm 10$ 'da tutulmalıdır (2, 21, 22). Nem oranının uzun süre $\% 45$ 'nin altında bulunması, halkalı kuyruk (ringtail) denilen, kuyrukta boğumların oluşmasıyla karakterize duruma neden olur (2).

b. Havalandırma

Havalandırma; yeteri miktarda oksijen sağlamak, hayvan solunumunun, ışığın ve cihazların neden olduğu sıcaklık yüklemesini önlemek, gaz ve partikül kontaminasyonunu seyreltmek ve oda havasının nem miktarını ayarlamak amacıyla yapılır (2,21,22).

Bir odanın havalandırma oranı o odaya yerleştirilen hayvan sıklığı ve burada hayvanlar tarafından yayılan termal ısı ile orantılı olmalıdır (2). Saatte 10-15 kez taze hava değişimi makro çevre için yıllardır uygulanan ve kabul edilmiş genel bir standarttır. Hayvan barındırma yerlerinde bu değerler geçerli olsa da, tür, büyüklük, hayvan sayısı, altlık tipi, kafes değişim sıklığı, oda boyutları veya makro çevreden mikro çevreye hava dağılımı gibi olası sıcaklık yüklemelerinin göz önüne alınarak uygun ayarlamaların yapılması gereklidir (2, 21). Sıkça altlık ve kafes değiştirme; oda içerisinde düşük hayvan yoğunluğu ve düşük çevre sıcaklığı ve nemi gibi bakım uygulamalarıyla birleştirildiğinde, havalandırma, hayvan odası içindeki havada toksik veya kokuya neden olan gazların konsantrasyonunu azaltabilmektedir (21).

Havalandırmada, havanın, odanın her tarafına eşit şekilde dağılmasını temin etmek önemlidir. Havanın içeriye verilmesi ve çıkarılmasında kullanılan dağıtım sistemi, hava akımı yapmadan ve düşük ses seviyesinde iyi bir sirkülasyonu sağlamalıdır. Ancak; odalarda belirli bir havalandırma hızı sağlansa da bu mikro çevrenin hava kalitesini garanti etmez (2,21).

c. Gürültü

Hayvanların oluşturduğu ve hayvan bakımı aktiviteleri nedeniyle oluşan gürültü hayvan merkezlerinin doğasında vardır. Şiddetli gürültü, gastrointestinal, immünolojik, üreme, sinir ve kardiyovasküler sistemler ile gelişim, hormon düzeyleri, kan hücre sayısı, metabolizma, organ ağırlıkları, yiyecek alımı ve davranış üzerinde değişikliklere neden olmaktadır. Ani olarak şiddetli gürültü oluşumu epileptik krizlere neden olabilmektedir. Gereksiz ve aşırı gürültünün deneysel değişkenliklerin önemli nedeni olabileceği ileri sürülmektedir (21).

Havalandırma cihazından yayılan sesler gibi yüksek tonda, beklenmeyen ve tanıdık olmayan sesler, alışılmış olan ortam gürültüsünden daha rahatsız edicidir. Genel bir kural olarak arka plan gürültü şiddetinin 50 dB düzeyinde olması önerilmektedir (2).

Sıçanlar 70 dB'de 0,25-80 kHz aralığındaki sesleri duyabilirler ve 22'den 80 kHz'e kadar geniş bir yelpazede ultrasonik vokalizasyonlar yayabilirler (24). 85 dB'den daha yüksek ses şiddetinin kemiricilerde eozinopeni, adrenal ağırlıkta artış ve doğurganlığın azalması gibi etkilere neden olabileceği bildirilmiştir (21).

d. Aydınlatma

Aydınlatmanın en önemli kriterleri ışığın yoğunluğu, dalga boyu ve fotoperiyottur (21).

Yoğunluk: Albino sıçanlar fototoksik retinopatiye karşı diğer hayvan türlerine göre daha duyarlıdır. Tabandan bir metre yükseklikte, 325 lux civarındaki ışık düzeyi hayvan bakımı için yeterlidir ve Albino sıçanlarda fototoksik retinopatinin klinik bulguları görülmez. Bu nedenle, fototoksik retinopatiye karşı duyarlı olan hayvanların kafes seviyesindeki ışık 130-325 lux olmalıdır (2,21).

Dalga boyu: Birçok laboratuvar hayvanı renk körüdür. Floresans veya beyaz ışığın yan etkiler yaptığına ilişkin belirtiler yoktur (2).

Fotoperiyod: Çoğu hayvan türünün üreme davranışları için kritik öneme sahip bir düzenleme olan fotoperiyod, yem tüketimini ve vücut ağırlık değişimini etkiler (21). Birçok laboratuvar türü 12 saat aydınlık 12 saat karanlıktan hoşlanırlar. Karanlık sırasında ani ışıklandırma normal fotoperiyod ritmini bozabilir. Ancak ortam aydınlıkken karanlık yapma zararsız görünmektedir. Ayrıca planlanan fotoperiyod düzeninde pencerelerden giren doğal ışığın da etkili olabileceği unutulmamalıdır (2).

Genel olarak ışık, hayvanların barındırıldığı alan boyunca yayılmalı ve hayvanların iyilik halleri için yeterli aydınlatma sağlamalıdır. Aynı zamanda bakım uygulamalarının iyi yapılmasını sağlamalı, sorun en altındakiler de dahil, hayvanların denetimi için yeterli olmalı ve personelin güvenli bir şekilde çalışabilmesini sağlamalıdır (21).

e. Yem

Yemlerin içeriği, yeme şekli ve laboratuvar hayvanlarının beslenme alışkanlıkları; laboratuvar hayvanlarının sağlık, performans ve metabolizmalarını, dolayısıyla, refahlarını etkiler. Yemlerin içeriğindeki farklılıklar; araştırma sonuçlarında istenmeyen ve nedeni belli olmayan varyasyonlar görülmesine yol açmakta ve deneysel bulguların doğruluk ve

duyarlılığını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu da laboratuvar hayvanlarının gereksiz yere kullanılmasına, zaman ve kaynak israfına neden olmaktadır (25).

Laboratuvar hayvanlarının beslenme gereksinimleri iyi tespit edilmiştir. Hayvanların gereksinimlerine uygun olarak hazırlanan yemler ticari olarak paketlenmiş ya da pellet formunda piyasaya sunulmuşlardır. Bununla birlikte uygun olmayan şartlarda uzun süre depolamanın bu yemlere kolayca zarar vereceği ve esansiyel vitaminleri yok edebileceği unutulmamalıdır. Hayvanların gruplar halinde barındırıldığı yerlerde, güçsüz hayvanların bir kenara sıkışmaları önlenerek suya ve yeme kolayca ulaşabilmeleri sağlanmalıdır (2).

f. Su

Temiz içme suyu, gerek su şişelerinde gerekse otomatik sulama musluklarında her an için mevcut olmalıdır. Şişeler sterilize edilebilmeli ve boşalanlar olduğu yerde doldurulmak yerine temiz olanlarıyla değiştirilmelidirler (2). Su şişelerinde bakteriyel üreme, içme suyunun asitleştirilmesi veya klorlanması ile önenebilir (12).

g. Altlık materyali

Sert zeminli kafeslerde, altlık materyali sıçan çevresinin en önemli parçasıdır. Altlığın asıl amacı idrar ve dışkıdan nemi ve amonyumu absorbe etmesi. Altlık materyali hayvanları temiz ve kuru tutabilecek kadar sık değiştirilmelidir (24).

Altlık materyali; kuru, emici, tozsuz, zehirsiz; enfeksiyöz ajanlardan, haşarelerden ve güçlü iritan maddelerden arındırılmış olmalıdır (2). Yabani kemirgenlere ait dışkı veya idrar ile kontamine olmamalıdır (26). Altlık materyalleri ısı izolasyonunu temin etmeli ancak hayvanlara ve yeni doğan yavrulara zarar vermemelidir (2).

Dokunma ve koku duyuları sıçanların en önemli duyularıdır. Bu duyular sıçanın sosyal ve fiziksel çevresi ile ilgili cinsiyet, kimlik, sosyal statü, üremeye yönelik durum gibi önemli bilgileri koku aracılığı ile iletmesini ve almasını sağlar. Bu nedenle sıçanların altlık değişimi ile hayvanların alışık oldukları çevre değiştirilmiş olduğu için hayvanlar strese girerler. Hayvanlara ait kirli kafesten bir miktar altlık temiz kafese konularak stres parametreleri azaltılmış olur (24).

h. Kafes ve kafes içi barındırma

Kafes; pürüzsüz, su geçirmez yüzeyli, az köşeli olmalıdır. Böylece yerleşik kir, döküntü, nem azaltılmış, yeterli temizlik ve dezenfeksiyon sağlanmış olur. Oksitlenmiş veya paslanmış malzemeler tamir edilmeli ya da değiştirilmelidirler (21).

Kafes ortamı sıçanların yem arama, çiğneme, dinlenme, saklanma, inceleme, kendine çekidüzen verme gibi fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamalıdır (24).

Kafes tipi ve materyali, altlık, kafes içi havalandırması ve bir kafeste barındırılan hayvan sayısı kafes içindeki şartları oldukça etkiler (24).

Kafesler, hayvanların normal postural ve davranış tarzlarına izin verecek şekilde yeterli alana sahip olmalı; hava akımı olmaksızın havalandırmaya, hayvanların yem ve suya çabuk ulaşmalarına ve rahatça gizlenebilmelerine olanak sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır (2,21,24). İki ayak üzerinde kalkmak sıçanların keşif davranışlarında çok sık gözlenen bir davranış oluşu için kafes yüksekliğinin de bu davranışa olanak sağlaması gerekmektedir. Kafeslerin yüksekliği bazı türlerin normal davranışları ve postüral ayarlamaları için önemli olabilir (Tablo 2) (21).

Silinmiş: ¶

Kafes materyali hayvanlar için zararsız olmalı, yenebilecek bir maddeden olmamalı, temizlenmesi ve sterilize edilmesi kolay olmalı, atık ürünlere karşı dayanıklı olmalı ve hayvanların kaçmasına olanak vermemeli, hayvanları rahatsız etmeden gözlenmelerini sağlamalıdır (2,21).

Kemirgen kafesleri genellikle polikarbonat veya polipropilen ya da buharla sterilize edilebilen polistiren gibi kalıplanmış plastikten yapılır (2). Polikarbonat veya polipropilen kafesler daha hafif olmaları, daha az gürültü yapmaları ve ısı izolasyonunu daha iyi yapmaları nedeniyle, metal kafeslere göre daha çok tercih edilmektedirler. Ancak, 20-28°C çevre sıcaklığında, metabolizma hızı ve buharlaşmayla su kaybı gibi termoregülatör yanıtların, zemin tipinden etkilenmediği bildirilmiştir (24).

Silinmiş: ¶

Laboratuvar hayvanlarının üretim çok eşli (poligamik, harem), bir erkek ve bir dişi (monogamik) ve bir erkek üç dişi (trios) sistemleri ile yapılmaktadır. Çok eşli üretim sisteminde bir erkek 3-6 dişi ile birlikte barındırılır ve gebe kalan dişiler ayrı ayrı kafeslere alınır. Monogamik ve trios üretim sisteminde ise erkek sürekli dişilerle barındırılır. Yavruların süten kesilme vakti geldiğinde yavrular ayrı kafeslere alınır (27).

Hayvanların barındırıldıkları kafesten başka bir kafese alınmaları için, hayvanın gebelik, doğum sonrası bakım gibi ihtiyacına ve bireysel barındırma durumları incelenmeli ve kafesleri buna göre değiştirilmelidir (21).

Tablo 2: Sıçan ağırlıklarına göre alan gereksinimleri (21)

Ağırlık	Alan/hayvan (cm²)	Yükseklik (cm)
<100 g	110	18
200 g'a kadar	149	18
300 g'a kadar	188	18
400 g'a kadar	258	18
500 g'a kadar	387	18
> 500 g	> 452	18

i. Temizlik

Sıçanların alt değiştirme sıklığı kafes tipine, kafesteki hayvan sayısına, beslenme tipine bağlı olarak değişir. Sıçan kafeslerinin haftada bir ya da iki kez değiştirilmesi uygundur (22).

j. Çevresel zenginleştirme

Çevresel zenginleştirmenin amacı, laboratuvar hayvanının davranışlarının, mümkün olduğunca türüne özgü vahşi yaşamındaki davranışlarına yakın olmasını sağlamak, yani hayvanların çevresini mümkün olduğu kadar doğal yapmaktır (22,24).

Zenginleştirme yöntemi olarak yuva materyali sağlanması, oyuncaklar gibi kafese eklenen diğer materyallere kıyasla, kemirgenlerin rahatı üzerine daha belirgin bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Sıçanlara zenginleştirme materyali olarak çoğunlukla çiğneme davranışına yönelik materyal verilir (24). Sıçanlar, fareler gibi iç güdüsel olarak yuva materyali kullanmamakta ancak yavruluk materyali kullanılmış kafeste doğan sıçanlar kendi yuvalarında yavruluk materyali kullanmaktadırlar (28).

GEREC VE YÖNTEM

Proje çalışmasını belirlerken yaptığımız durum analizinde; ülkemizde bilimsel araştırmalarda en çok tercih edilen laboratuvar hayvanının sıçan olması nedeniyle, laboratuvar hayvan üretim merkezlerinde en az bir sıçan suşunun yetiştirildiği ve tüm merkezlerde hayvanların konvansiyonel ortamda üretildikleri belirlenmiştir. Bu nedenle çalışmada sıçan seçilmiş ve çalışma planı yapılırken konvansiyonel üretim özelliği göz önüne alınmıştır.

Projemiz Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Yerel Etik Kuruluna sunulmuş ve onay almıştır (23 Haziran 2006 toplantı tarihinde 49 protokol numaralı proje). Çalışmaya dahil etmeyi düşündüğümüz merkezlere çalışma ile ilgili bilgiler verilerek çalışma izni istenmiş ve olumlu yanıt veren merkezler çalışmaya alınmıştır. Bu merkezlerin bazıları deneysel çalışmaya alınacak sıçanlar için o merkezin bağlı olduğu etik kuruldan da onay alınması istenmiştir ve başvuru yapıp onay alınmıştır.

Proje çalışmaları, ilk üç aşaması merkezlerde yapılmak üzere, 4 aşamalı olarak tasarlanmıştır:

1.Aşamada çalışılan merkezlerde, merkezin bulunduğu binadaki konumu, merkezde yetiştirilen tür sayısı, bir odada barındırılan tür sayısı gibi fiziki gözlemlerin yapılması;

2.Aşamada merkezlerde sıçan üretim ve yetiştirme odalarının sıcaklık, nem, gürültü şiddeti, ışık şiddeti ölçümlerinin yapılması;

3.Aşamada vücut sıcaklığı, oksijen doygunluk oranı gibi fizyolojik ölçümlerin yapılması, tüm kan değeri ölçümler için kan örneklerinin alınması, parazitolojik bakı için dışkı örneklerinin alınması ve örneklerde gerekli analizlerin yapılması;

4.Aşamada elde edilen değerlerin istatistiksel analizlerinin yapılması planlanmıştır.

Çalışmada, merkezlerde yürütülen yetiştirme tekniklerine yönelik bilgiler sorumlu kişilerden alınmıştır (Bkz. Ek 1). Hayvan üretim, yetiştirme, postoperatif, preoperatif ve karantina odalarının gürültü şiddetleri, ışık şiddetleri, nisbi nem oranları ve sıcaklık ölçümleri yapılmıştır. Ölçümler için Çok fonksiyonlu çevre ölçüm cihazı (Multi funktion Environmental Meter) DT-8820 kullanılmıştır (Şekil 2).

Laboratuvar hayvanlarıyla yapılan çalışmalar: Çalışmaya katılan merkezlerde yetiştirilen Wistar ve/veya Sprague Dawley sıçan soylarından yetişkin dişi (n=7) ve erkek (n=7) sıçan seçilerek ağırlıklarına bakılmıştır. Fizyolojik parametrelerin ölçümünden önce,

Silinmiş: ¶

anestezi amacıyla sıçanlara 100 mg/kg ketamin (Ketasol 100 mg/ml; Richter Pharma ag) intraperitoneal olarak verilmiştir.



Şekil 2: DT-8820 çevresel ölçüm cihaz kutusu (A) ve cihazın kullanımı (B)

Fizyolojik parametrelerin ölçümü: Anestezi altındaki sıçanların diline yerleştirilen prob ile kalp atım oranı ve oksijen doygunluk oranları; rektal prob ile vücut sıcaklıkları ölçülmüştür (Heska Vet/Ox 4404, Heska Corp., Fort Collins, CO, ABD) (Şekil 3).

Kan şekeri ve Hematolojik Ölçümler: Fizyolojik ölçümleri yapılan ve dışkı örnekleri alınan sıçanların toraks açılarak kalpten 10 ml'lik enjektörle 5-6 ml kan örneği alınmıştır. Bu kanın 2 ml'si, hematolojik ölçümler için 2 ml'lik K3 EDTA'lı tüpe aktarılmış, enjektörde kalan kanın bir damlası kan şekeri ölçümü için kullanılmıştır.

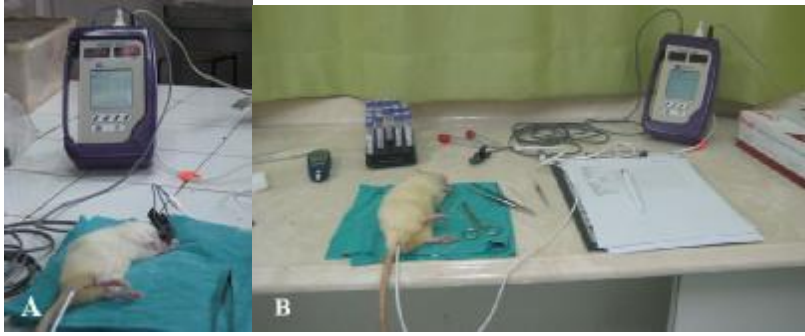
Hematolojik ölçümler: tüm kan sayımı ölçümü kan örnekleri alındıktan sonra 2 saat içinde yapılması gerektiği için, çalışılan merkezin bağlı olduğu üniversitenin merkez laboratuvarında veya merkeze yakın özel bir laboratuvarında yapılmıştır. Yapılan tüm kan sayım ölçümünde alyuvar sayılarına ve hemogram miktarına bakılmıştır.

Kan şeker düzeyleri "ACCU-CHEK Active (Roche)" Kan Şeker Ölçüm Cihazı kullanılarak belirlenmiştir.

Sıçanlara ait özellikler ve ölçüm sonuçları her hayvan için ayrı bir form şeklinde kayıtlanmıştır (Ek 2).

Çalışmaya alınan sıçanlara anestezi madde verildiği için bu sıçanlar başka bir çalışmaya verilemeyecek ve çalışma sonunda merkez sorumluları tarafından kurban edilecekti. Bu nedenle bu sıçanlar çalışma sırasında yüksek miktarda kan alınarak kurban edilmişlerdir.

Parazitolojik bakı: Sıçanlardan dışkı örnekleri alınmıştır. Bu örnekler 10 ml'lik tüplere konarak üzerlerine 2' şer ml fizyolojik serum çözeltisi eklenmiştir. Dışkı örnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı Parazitoloji Biriminde parazitoloji laboratuvarında Native-Lugol, çöktürme yöntemi ve trichrome boyama yöntemleri ile incelenmiştir (29). Her dışkı örneğinden ikişer preparat hazırlanarak merdiven basamağı tarzında bütün alan; mikroskop X10 ve X40 büyütme ile, kalıcı boyama yöntemi kullanılarak X100 büyütme ile incelendi.



Şekil 3: Çalışmanın deneysel aşaması. (A) C Merkezi, (B) F Merkezi

Değerlendirme ölçütleri:

Yurt dışında referans kabul edilen kaynakların standart değerleri kontrol olarak kabul edilmiş, elde edilen değerler bu değerlerle karşılaştırılmıştır (4,21,22,30).

Gözleme Dayalı Değerlendirme:

Çalışmaya katılan merkezlerde sıçan üretim ve yetiştirme koşulları hakkındaki bilgiler anket yapılarak ve gözlemleyerek edinilmiştir (Bkz. Ek 1)

İstatistiksel Analizler

Çalışma gruplarına ait verilerin istatistiksel analizleri SPSS 11.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar one-way ANOVA testi ile analiz edilmiş ve $p < 0,005$ olduğunda anlamlı kabul edilmiştir. Farklığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

KISITLILIKLAR:

Kısa zaman içinde birkaç merkeze birden çalışmaya gidilmesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğünden ön ödenek talep edilmesini, dolaylı olarak rektörlük bütçesinin

açılmasının beklenmesini gerektirmiştir. Proje süresi kısıtlı olduğu için, ziyaret edilmesi planlanan merkez sayısı 14'den 7'ye düşürülmüştür.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen merkezlerin bazılarında, mevcut yetiştirme veya bakım şartlarının iyileştirilmesi için merkezlerin maddi olanakları ve bağlı oldukları üniversitenin maddi desteği ile yapısal ve üretimsel yeniliklere başlamışlardır, bu yenilikler, merkezin ihtiyaç duyduğu yıkama makinesi, etüv gibi makine-teçhizat alımı (E Merkezi), genetik olarak tanımlanmış damızlık hayvan alımı (E ve F Merkezleri), şartları daha uygun bir binaya taşınma (E Merkezi) veya merkez içerisinde iş akışını düzenlemeye yönelik inşaat yapılması (D Merkezi) şeklinde gözlemlenmiştir.

Sirkadiyen ritm odası ve radyoaktivite çalışmaları için kurşunla kaplı radyoaktivite odasının sadece G Merkezinde bulunmaktadır.

Merkezlerde üretilen ve barındırılan hayvan türleri ve suşları çeşitlilik göstermektedir (Tablo 3). G merkezinde yetiştirilmekte olan Wistar sıçanların 1998 yılında merkeze getirilmiş ve aralarına başka hiç bir Wistar sıçanı eklenmemiştir.

Tablo 3: Merkezlerin bağlı olduğu üniversiteler ve merkezde üretimi yapılan türler ve suşlar

Merkez	Sıçan	Fare	Tavşan	Diğer
Cerrahpaşa Ünv.	Wistar Sprague Dawley	Balb/c	Yeni Zelanda	—
Çukurova Ünv.	Wistar	Balb/c	Yeni Zelanda	Domuz
Dicle Ünv.	Wistar Sprague Dawley	Balb/c	Yeni Zelanda	Kobay
Dokuz Eylül Ünv.	Wistar Sprague Dawley	Balb/c C57/BL	Yeni Zelanda	—
Erciyes Ünv.	Wistar Sprague Dawley	Balb/c	Yeni Zelanda	—
Hacettepe Ünv.	Wistar Sprague Dawley	C57BL Swiss NTH	—	—
Mersin Ünv.	Wistar	Balb/c	—	—

1. Merkez Binalarının Konumu

Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı; operasyon ve post-operatif bakım odaları zemin katta, bakım ve üretim odaları bodrum katında bulunmaktadır. Soğutma klimalarla sağlanmaktadır.

Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (TİBDAM); zemin kattadır. Merkeze ait 3 giriş bulunmaktadır. Mesai saatleri içerisinde kapıların hiçbiri kilitlenmemektedir. Domuz yetiştirme alanı bina dışında bulunmaktadır.

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi (DÜSAM); zemin kattadır. Hafta sonları ve resmi tatil günlerinde bir personel merkezde görevlidir. Geceleri kampüs güvenliği bulunmaktadır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Deney Hayvanları Birimi; 3 katlı bir binanın son katında bulunmaktadır. Kampüs güvenliğinin yanı sıra binada, mesai saatlerinin dışında devreye giren alarm sistemi bulunmaktadır. Hafta sonlarında ve resmi tatillerde hayvanların yemini ve suyunu kontrol etmek için bir personel gelmektedir. Havalandırma sistemi çatı katında bulunmaktadır. Isıtma merkezi kalorifer ile soğutma ise odalarda bulunan klimalarla sağlanmaktadır. Şu an kullanılmayan temiz-kirli koridor sistemi bulunmaktadır.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM); merkez binanın 3. katında bulunmaktadır. Temiz- kirli koridor sistemi aktif olarak kullanılmaktadır. Isınma merkezi kalorifer sistemiyle sağlanmaktadır.

Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi; bodrum kattadır. Aktif olarak kullanılan temiz ve kirli koridorlar bulunmaktadır. Merkez girişi kartlı sistemle kontrol edilmektedir (Şekil 4A).

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı; zemin katta bulunan birbirine yakın 2 adet tek katlı yapıdan oluşmaktadır. Binalar arasında üniversitenin merkezi kalorifer dairesi bulunuyor. Kampüs içi güvenlik dışında bir güvenlik sistemi yoktur. Bir personel hayvanların yem ve suyunu kontrol etmek için hafta sonları ve resmi tatil günlerinde merkeze gelmektedir.



Şekil 4: Hacettepe Üniversitesi Deneysel Hayvanları Ünitesi; (A) kart kontrollü giriş, (B) Temiz koridor

2. Çevresel Ölçümler

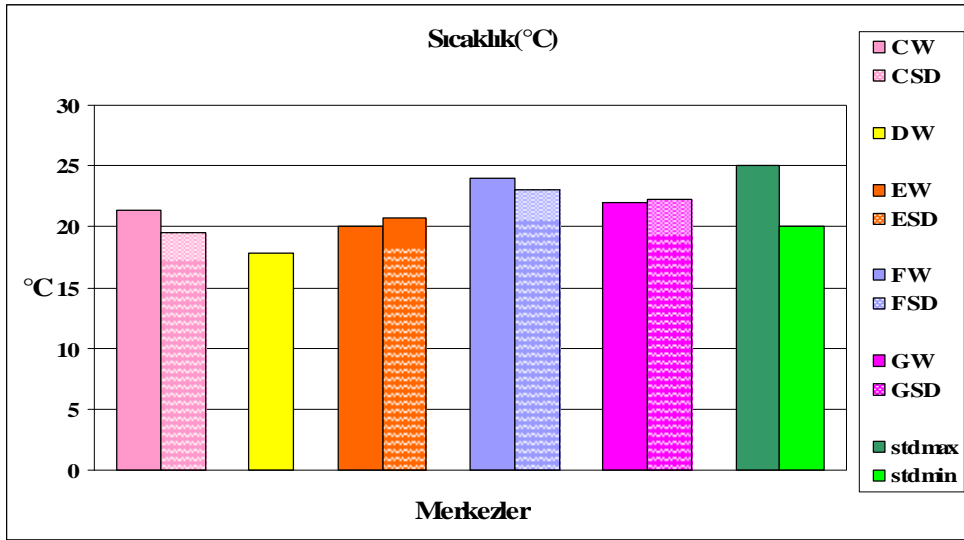
Etik açıdan sakınca yaratmaması için; çevresel, fizyolojik ve hematolojik ölçümlere ait verilerin elde edildiği merkezler, isimleri belirtilmeden A, B, C, D, E, F ve G merkezleri olarak ifade edilecektir. Bu şekilde verilerin hangi merkezden elde edildiği üzerinde değil de ülkemizde araştırma merkezlerinin koşulları ve bu koşulların verilere etkisi üzerinde durulacaktır.

2.1. Sıcaklık

Sadece 2 merkezde (D ve E) hayvan barındırılan bütün odalarda termometre bulunmaktadır. Günlük oda sıcaklığı ve nem oranı sadece E merkezinde kontrol edilmektedir.

F merkezinin bulunduğu binanın 2. katında biyoeşdeğerlik çalışması yapıldığı için hastalar düşünülerek kalorifer yüksek sıcaklıkta çalıştırılmaktadır. Kalorifer kazanında sorunlara neden olacağı için, laboratuvar hayvanları merkezinin kalorifer petekleri kapatılmamaktadır. Bu nedenle merkezdeki yetiştirme odalarının sıcaklığı standart değerlerin üst sınırındadır (Grafik 1).

Grafik 1: Merkezlerdeki bakım odası sıcaklıkları.

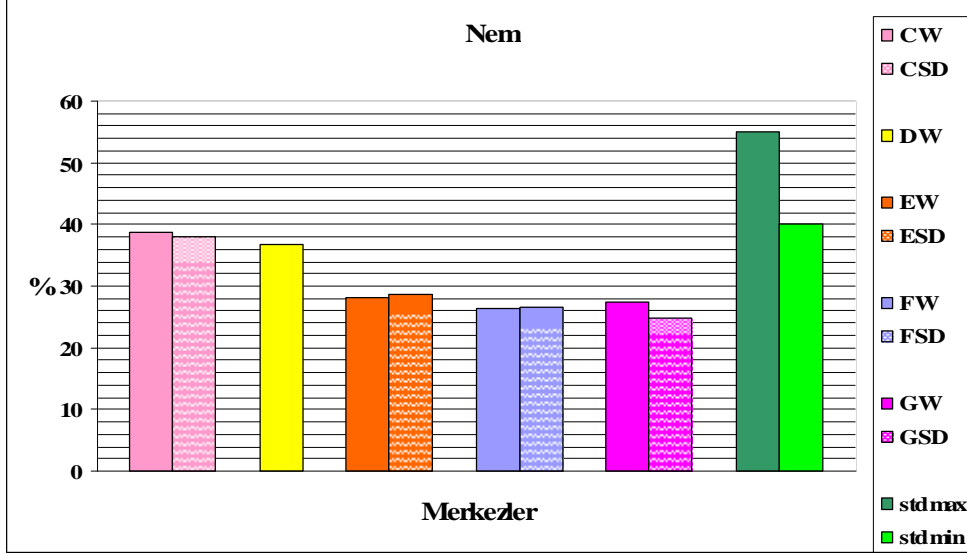


C W: C Merkezi Wistar suşu sıçan
C SD: C Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan
D W: D Merkezi Wistar suşu sıçan
E W: E Merkezi Wistar suşu sıçan
E SD: E Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan
F W: F Merkezi Wistar suşu sıçan
F SD: F Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan
G W: G Merkezi Wistar suşu sıçan
G SD: G Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan
Std max: En yüksek standart değer
Std min: En düşük standart değer

2.2. Nem

Sadece E Merkezinde, hayvan barındırılan bütün odalarda nem ölçüm cihazı bulunmaktadır. Yapılan ölçümlerde merkezlerin tümünde nisbi nem oranları, standart olarak belirlenen değerin altında bulunmuştur; ancak merkezlerin hiçbirinde odaların nem oranını düzenleyecek cihaz bulunmamaktadır. Merkezlerin nem ölçüm değerleri Grafik 2’de verilmiştir.

Grafik 2: Merkezlerdeki bakım ve üretim odalarının nem oranları.



C W: C Merkezi Wistar suşu sıçan
C SD: C Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan
D W: D Merkezi Wistar suşu sıçan
E W: E Merkezi Wistar suşu sıçan
E SD: E Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan
F W: F Merkezi Wistar suşu sıçan
F SD: F Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan
G W: G Merkezi Wistar suşu sıçan
G SD: G Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan
Std max: En yüksek standart değer
Std min: En düşük standart değer

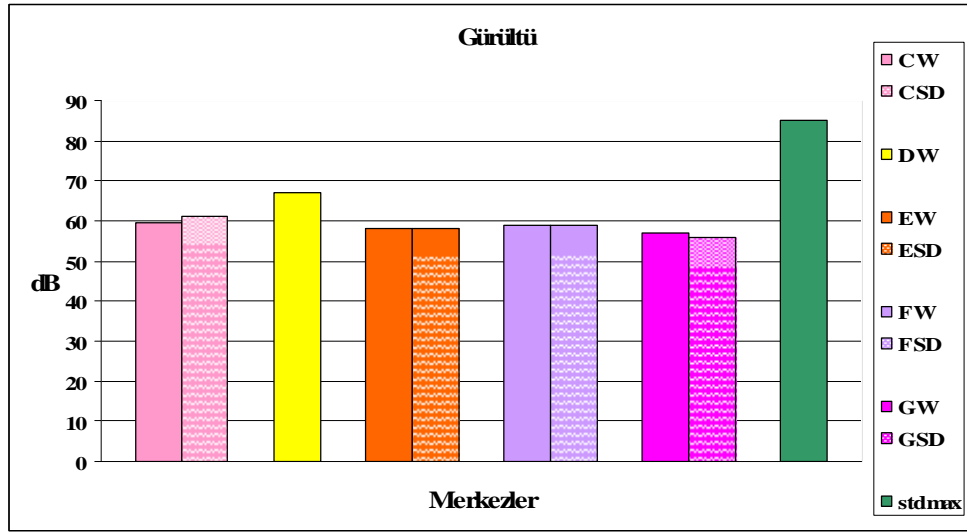
2.3. Havalandırma

Bütün merkezlerde saatte 15 defa havalandırma yapılmaktadır; ancak merkezlerin havalandırma mekanizmaları farklıdır. A merkezinde havalandırma sistemi yoktur, pencere tipi klimalar bulunmaktadır. İki merkezde (B, D) havalandırma aspiratör ile sağlanmaktadır. Dört merkezde (C, E, F, G) gelişmiş havalandırma sistemleri bulunmaktadır. Fakat bu merkezlerin hiçbirinde düzenli sistem kontrolü yapılmamaktadır. Arıza olduğu zaman, onarım merkezlerin bağlı olduğu üniversitelerin teknik personelleri tarafından yapılmaktadır.

2.4. Gürültü

Merkezlerin hiçbirinde gürültü şiddeti en yüksek standart değer olan 85 dB'li geçmemektedir (Grafik 3).

Grafik 3: Merkezlerdeki bakım ve üretim odalarının gürültü şiddetleri.

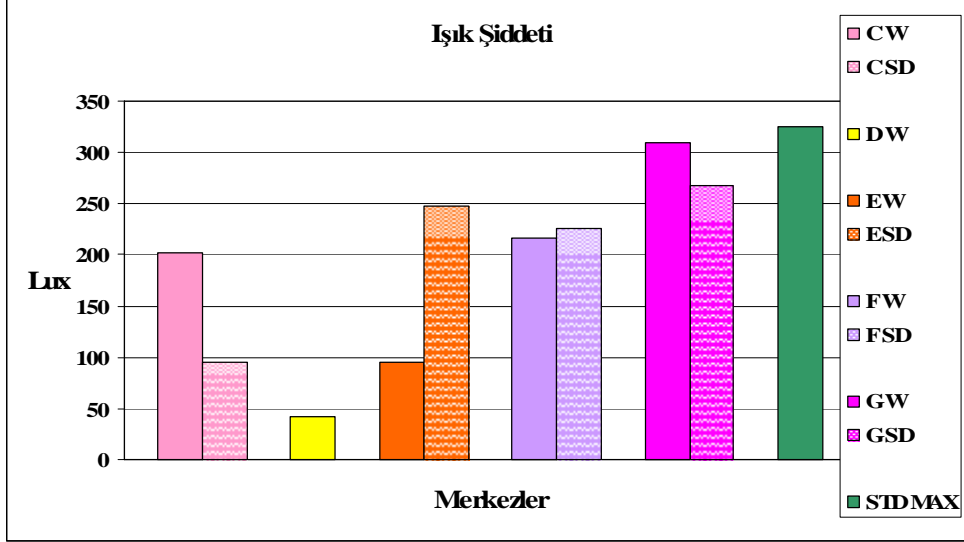


C W: C Merkezi Wistar suşu sıçan
C SD: C Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan
D W: D Merkezi Wistar suşu sıçan
E W: E Merkezi Wistar suşu sıçan
E SD: E Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan
F W: F Merkezi Wistar suşu sıçan
F SD: F Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan
G W: G Merkezi Wistar suşu sıçan
G SD: G Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan
Std max: En yüksek standart değer

2.5. Aydınlatma

Merkezlerin hiçbirinde ışık şiddeti, en yüksek standart değer olan zeminden 1 m yükseklikte 325 lux'u geçmemektedir. Hayvan barındırılan odaların aydınlatmaları, merkezlerin hepsinde floresan lambalarla yapılmaktadır. A merkezinde ışık periyodu elle ayarlanırken diğer bütün merkezlerde otomatik zamanlayıcı kullanılmaktadır. Merkezlerin hepsinde fotoperiyod 12 saat gündüz ve 12 saat gece olarak düzenlenmiştir (Grafik 4).

Grafik 4: Merkezlerdeki bakım odalarının ışık şiddetleri.



C W: C Merkezi Wistar suşu sıçan
C SD: C Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan
D W: D Merkezi Wistar suşu sıçan
E W: E Merkezi Wistar suşu sıçan
E SD: E Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan
F W: F Merkezi Wistar suşu sıçan
F SD: F Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan
G W: G Merkezi Wistar suşu sıçan
G SD: G Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan
Std max: En yüksek standart değer
Std min: En düşük standart değer

2.6. Yem

G Merkezinde sıçan yemi üreten firmalar ihaleye girmedikleri için sıçanlara daha büyükbaş hayvan yemi verilmekte, diğer tüm merkezlerde sıçan yemi kullanılmaktadır.

Sadece E merkezinde gebelere zaman zaman özel yem verilmekle birlikte, yem üreten fabrikanın yoğunluğu nedeniyle bu uygulama düzenli yapılmamaktadır.

Merkezlerin yem tüketim süreleri 2-4 ay arasındadır. Bu süre yem üreten firmaların yoğunluğuna ve merkezde barındırılan hayvan sayısına bağlı olarak değişmektedir. Hiçbir merkezde yemler sterilize edilmemektedir.

2.7. Su

G merkezinde şebeke suyu, B merkezinde ise sondaj suyu artırılarak hayvanlara verilmektedir. Diğer merkezlerde hayvanlara doğrudan şebeke suyu verilmektedir.

E merkezinde suluklar ayda bir kez kafes yıkama makinesinde yıkanmaktadır. F merkezinde suluklar 2 haftada bir dezenfekte edilmektedir. A merkezinde suluklar yeniden doldurulmadan her seferinde önce yıkanmakta, diğer merkezlerde ise gerekli görüldüğü zaman yıkanmaktadırlar. Hiçbir merkezde laboratuvar hayvanlarına merkezlerin hiçbirinde sterilize edilmiş su verilmemektedir.

2.8. Altlık materyali

Tüm merkezlerde altlık olarak talaş kullanılmaktadır. E merkezinde talaş, talaş üretim fabrikasından alınmaktadır. Bu nedenle, marangozhanelerden toplanan talaşlardan farklı olarak bu talaşta kalem, sigara izmariti, şişe kapağı gibi nesnelere yoktur; talaş tozu da içermemektedir. Diğer merkezlerde marangozhane artıkları kullanılmaktadır.

Çalışmaya katılan merkezlerin hiçbirisinde gebe sığanlara yuva yapması için herhangi bir yuva materyali verilmemektedir.

2.9. Kafes

A, E, ve G merkezlerinde polikarbonat kafesler (Şekil 5-A); B merkezinde metal kafesler (Şekil 5-B); D ve F merkezlerinde polipropilen kafesler (Şekil 5-C) kullanılmaktadır. C merkezinde, yetiştirilmedeki hayvanlar polikarbonat kafeslerde barındırılırken çalışmaya verilen bazı hayvanlar polipropilen kafeslerde barındırılmaktadırlar (Şekil 6 A ve B).



Şekil 5: Merkezlerde görülen kafes tipleri; (A) G merkezine ait polikarbonat kafesler. (B) B Merkezine ait metal kafesler. (C) F Merkezine ait polipropilen kafesler.



Şekil 6: C Merkezinde kullanılan kafesler. (A) Yetiştirmede kullanılan kafesler. (B) Bazı çalışmalar için kullanılan kafesler

2.10. Kafes içi barındırma

A, E ve G merkezlerinde yetiştirmede stok kafesleri kullanılmaktadır. Bir kafeste en fazla 7 sıçan barındırılmaktadır. Gebe dişi 15x26x43 boyutlarındaki kafeslere alınmaktadır. Yavrular süttten kesilince cinsiyetlerine göre 20x38x60 boyutlarındaki stok kafesine alınmaktadırlar. G merkezinde anne sağlıklıysa katım kafesine geri konulmaktadır. A merkezinde annenin 3. doğumu ise katımdan çıkartılmaktadır.

B merkezinde 21x30x 52 boyutlarında D merkezinde 15x26x43 boyutlarında kafesler kullanılmaktadır. Her iki merkezde de gebe sıçanlar ayrı bir kafese alınmaktadırlar.

C merkezinde yeterli sayıda kafes olmadığı için 15x26x43 boyutundaki bir kafeste 6-7 yetişkin sıçan barındırılıyor. Gebe sıçan ayrı bir kafese alınmaktadır.

F merkezinde sadece 15x26x43 boyutlarındaki kafesler kullanılmaktadır. Gebe sıçan ayrı bir kafese alınmaktadır.

E Merkezi hariç tüm merkezlerde poligamik üretim yapılmaktadır. E merkezinde ise monogamik üretim yapılmaktadır. Dişi sıçan gebe kaldığında erkek sıçan ayrı bir kafese

alınmıyor. Üremede sorun yaşayan çiftler değiştiriliyor. Yavrularda kalıtsal bir sorun görüldüğünde hem dişi, hem de erkek sıçan üretimden alınmıyor. Dişi sıçanlarla çalışma talebi az olması nedeniyle, E merkezinde talep olmadığı zaman süttten kesilen dişi sıçanlar sakrifiye ediliyorlar.

A, B, C, D, E, ve F merkezlerinde çalışma talebi gelirse katım yapılıyor. G merkezinde devamlı üretim var, artan taleplerde katım sayısı arttırılıyor.

2.11. Temizlik

A merkezinde; 3 günde bir hem kafesler temizleniyor hem de altlıklar değiştiriliyor. Kirli kafesler elde yıkıyor.

C merkezinde, haftada iki defa altlık temizliği yapılıyor. Fakat yedek kafes sayısı yeterli olmadığı için kafes değişimi her defasında yapılmıyor (Şekil 7). Kirli kafesler elde yıkıyor.

D merkezinde, 3 günde bir altlık ve kafes değiştiriliyor.

E merkezinde, haftada bir hayvanlar temiz altlıklı temiz kafeslere alınıyorlar. Kafesler kafes yıkama makinesinde yıkıyor. Yıkanan kafeslere talaş konulup bir dahaki temizliğe kadar depoda tutuluyor.

F merkezinde, haftada 2 defa kafesler ve altlıklar değiştiriliyor. Kirli kafesler elde yıkıyor.

B ve G merkezlerinde, kafesler haftada bir temizleniyor ve kafesler elde yıkıyor.

C merkezi hariç, çalışılan diğer bütün merkezlerde kafes ve altlık değişimi aynı anda ve haftada bir yapılmaktadır.



Şekil 7: C Merkezi; temiz altlık eklenmiş kafes

2.12. Çevresel zenginleştirme

Çalışılan merkezlerin hiçbirinde kafes içi zenginleştirme ürünü kullanılmamaktadır.

3. Fizyolojik Parametreler

Wistar ve Sprague Dawley sıçanlarda yapılan vücut sıcaklığı ölçümleri standart bir şekilde yapılmadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Oksijen doyum ölçümlerinde yeterli veri elde edilemediği için istatistiksel olarak hesaplama yapılamamıştır.

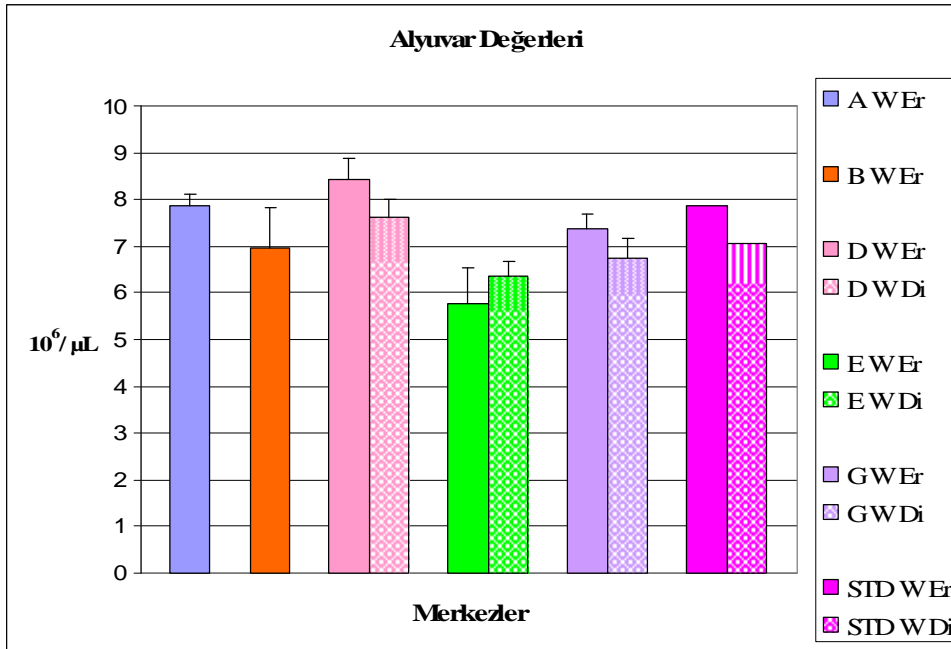
4. Hematolojik Parametreler

Wistar ve Sprague Dawley suşları arasında ve suşlar içinde hematolojik parametreler cinsiyete göre farklılık gösterdiği, için her bir suşun dişi ve erkekleri ayrı ayrı incelenmişlerdir.

Alyuvar Sayısı

Wistar erkek ve dişi gruplarının alyuvar sayılarında merkezler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar olduğu görülmüştür (Wistar erkekler; $F=17,647$; $p<0,0001$; Wistar dişiler; $F=18,868$; $p:0,0001$). Benferoni düzeltilmiş t-testisi yapıldığında, E merkezindeki Wistar erkek gruplarının alyuvar sayıları diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük; D merkezindeki Wistar dişilerinin alyuvar sayıları ise diğerlerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Grafik 5).

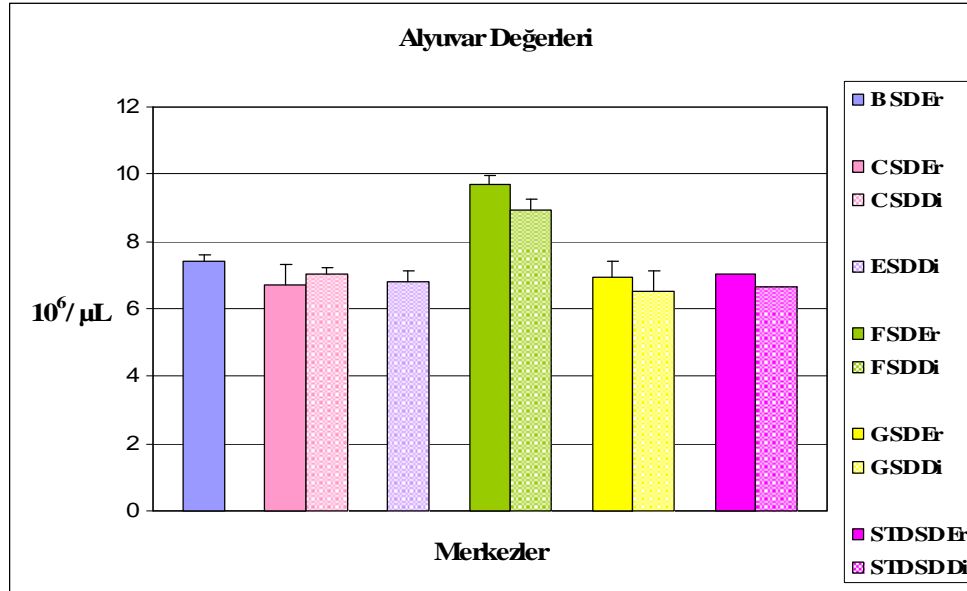
Grafik 5: Merkezlerdeki Wistar sıçan dişi ve erkeklerinin alyuvar (RBC) miktarlar ortalamalarının standart (4) değerlerle karşılaştırılması.



A W: A Merkezi Wistar suşu sıçan
B W: B Merkezi Wistar suşu sıçan
D W: D Merkezi Wistar suşu sıçan
E W: E Merkezi Wistar suşu sıçan
G W: G Merkezi Wistar suşu sıçan
STD W Er: Wistar suşu erkekleri için standart değer (4)
STD W Di: Wistar suşu dişileri için standart değer (4)

Sprague Dawley erkek ve dişi gruplarının alyuvar sayılarında ise merkezler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar olduğu görülmüştür (erkekler; $F=65,132$; $p<0,0001$; Sprague Dawley dişiler; $F=44,562$; $p:0,0001$). Benferoni düzeltmeli t-testisi yapılarak bu farklılığın F merkezi hayvanlarından kaynaklandığı saptanmıştır. Bu merkezde hem dişi, hem de erkek sıçanların alyuvar sayıları, diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$). Bu hayvanların alyuvar sayıları, standart kabul edilen değerlerden de yüksektir (Grafik 6) (4).

Grafik 6: Merkezlerdeki Sprague Dawley sıçan dişi ve erkeklerinin alyuvar (RBC) seviyesi ortalamalarının standart (4) değerlerle karşılaştırılması.



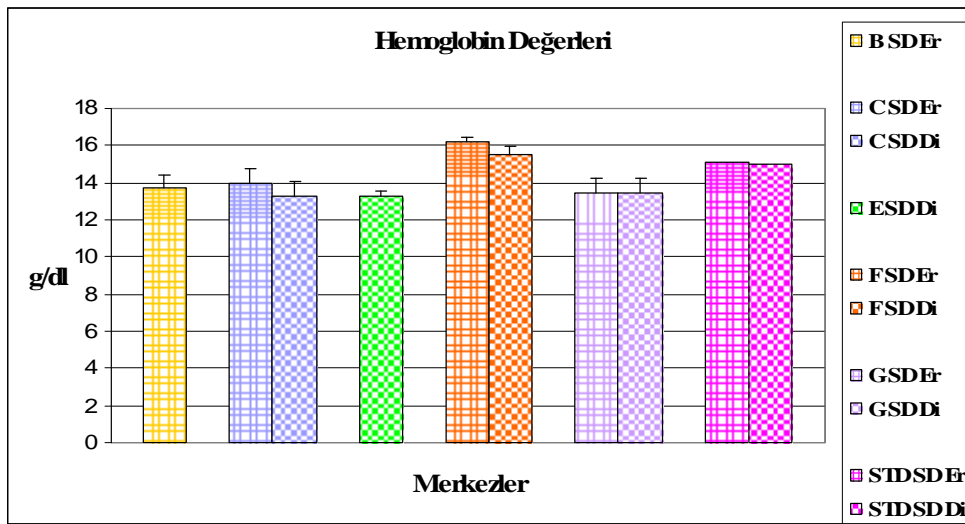
B SD: B Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan. Er: Erkek.
C SD: C Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan. Er: Erkek, Di: Dişi
E SD: E Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan Di: Dişi
F SD: F Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan. Er: Erkek, Di: Dişi
G SD: G Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan. Er: Erkek, Di: Dişi
STD SD Er: Erkek Sprague Dawley standart değer (4)
STD SD Di: Dişi Sprague Dawley standart değer (4)

Hemoglobin deyerleri

Wistar grubu erkek ve dişi sıçanların hemoglobin değerlerinde, merkezler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sprague Dawley sıçanlarının hemoglobin değerleri her iki cinsiyette de anlamlı farklılık göstermiştir (erkekler; F:25,835; p:0,0001; dişiler; F:20,141; p:0,0001 Benferoni düzeltilmeli t-testisi yapılarak F merkezinde yetiştirilen erkek ve dişi sıçanların hemoglobin değerlerinin diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (p:0,0001). Bu hayvanların hemoglobin değerleri standart olarak kabul edilen değerlere göre de yüksektir (Grafik 7) (4).

Grafik 7: Merkezlerdeki Sprague Dawley sıçan dişi ve erkeklerinin hemoglobin (g/dl) seviyesi ortalamalarının standart (4) değerlerle karşılaştırılması.

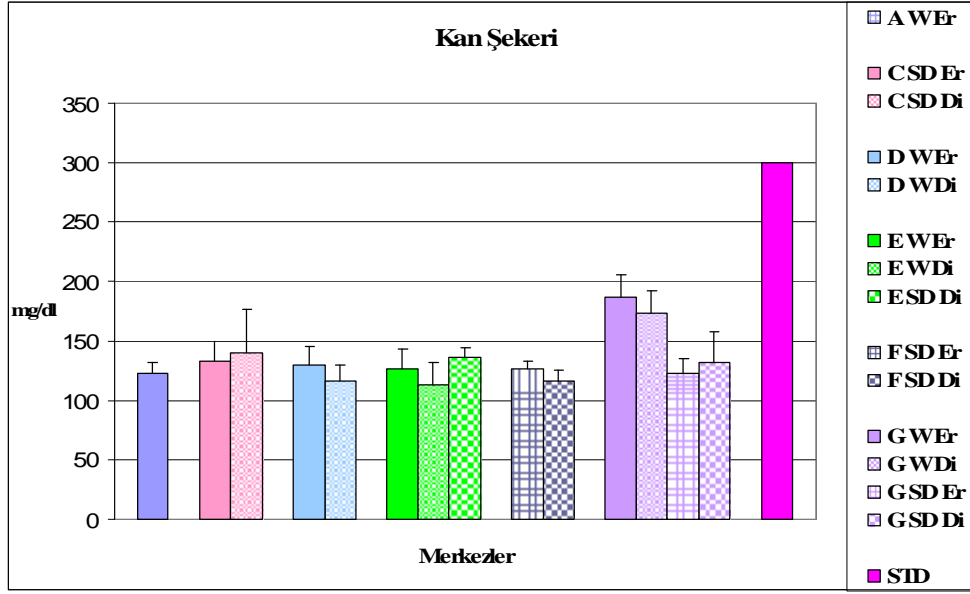


B SD: B Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan. Er: Erkek.
C SD: C Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan. Er: Erkek, Di: Dişi
E SD: E Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan Di: Dişi
F SD: F Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan. Er: Erkek, Di: Dişi
G SD: G Merkezi Sprague Dawley suşu sıçan. Er: Erkek, Di: Dişi
STD SD Er: Erkek Sprague Dawley standart değer (4)
STD SD Di: Dişi Sprague Dawley standart değer (4)

5. Kan glukoz değerleri

Merkezler arası karşılaştırma yapıldığında, Wistar erkek ve Wistar dişi gruplarının kan şekeri ölçümleri arasındaki farklar anlamlıdır (Wistar erkekler; F:24.584, p:0.000<1; Wistar dişiler; F:25.7; p:0.000<1; One Way ANOVA). Farka neden olan grubu belirlemek için Benferoni düzeltmeli t-testisi yapılmıştır. Buna göre, Grup G Wistar erkek ve Wistar dişilerinin kan şekeri değerlerinin diğer gruplardakine göre anlamlı olarak yüksektir (p:0.000<1). Bütün grupların kan şekeri değer ortalamaları Grafik 8’de verilmiştir.

Grafik 8: Merkezlerdeki Wistar ve Sprague Dawley sıčan suşlarının kan glukoz (mg/dl) seviyesi ölçümlerinin standart (34) değerlerle karşılaştırılması.



A W: A Merkezi Wistar suřu sıčan. Er: Erkek
C SD: C Merkezi Sprague Dawley suřu sıčan. Er: Erkek, Di: Diři
D W: D Merkezi Wistar suřu sıčan. Er: Erkek, Di: Diři
E W: E Merkezi Wistar suřu sıčan. Er: Erkek, Di: Diři
E SD: E Merkezi Sprague Dawley suřu sıčan Di: Diři
F SD: F Merkezi Sprague Dawley suřu sıčan. Er: Erkek, Di: Diři
G W: G Merkezi Wistar suřu sıčan. Er: Erkek, Di: Diři
G SD: G Merkezi Sprague Dawley suřu sıčan. Er: Erkek, Di: Diři
STD: Erkek Wistar ve Sprague Dawley suşları için standart değer (34)

6. Parazitoloji sonuçları

Çalışmamızda sıçanlardan alınan dışkı örneklerinin parazitolojik inceleme sonuçları Tablo 4' de verilmiştir. Merkezlerden 5'inde toplam 20 sıçanın dışkı örneğinde *Blastocystis hominis* kistleri, 2 merkezde toplam 3 sıçanda *Giardia spp.* kistleri, ve 1 merkezde 1 örnekte *E. coli* kisti görülmüştür.

Tablo 4: Sıçanlardan Alman Dışkı Örneklerinin Parazitolojik İnceleme Sonuçları

Ø: Parazit görülmeyen örnekler

—: Çalışmaya dahil edilmeyen sıçanlar

§: Merkezde üretilmeyen suş

Merkez	Wistar erkek	Wistar dişi	SD erkek	SD dişi
A	1 örnekte Blastocystis	Ø	Ø	Ø
B	Ø	Ø	1 örnekte Giardia	Ø
C	Ø	1 örnekte <i>E. coli</i> kisti	Ø	Ø
D	1 örnekte Blastocystis 1 örnekte prekistik yapılar	Ø	§	§
E	1 örnekte Blastocystis	Ø	—	Ø
F	—	—	1 örnekte Giardia 1 örnekte Blastocystis granülleri	1 örnekte Giardia
G	4 örnekte Blastocystis	5 örnekte Blastocystis	4 örnekte Blastocystis	3 örnekte Blastocystis

TARTIŞMA

Deney hayvanlarının içinde bulunacağı koşullar ve bunlara uygulanacak işlemler, güncel uluslararası standartlara ve kurallara uygun olmak zorundadır. Deneysel çalışmaların tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği için kullanılan deney hayvanlarının standartizasyonu da önemlidir. Gelişmiş ülkelerde, ülke genelinde yapılan çalışmalarda standardizasyonu sağlamak için üretim yapan firmalar ile bu hayvanların kullanıldığı araştırma merkezleri ayrı tutulmuştur. Ülkemizde ise bu konu uzun yıllar ihmal edilmiştir. Laboratuvar hayvanı üretimi ve yetiştiren merkez sayısı fazla olmasına rağmen, deney hayvanları ile ilgili düzenlemeler için “Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deney Hayvanlarının Korunması, Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deney Yapacak Olan Laboratuvarların Kuruluş, Çalışma, Denetleme, Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik” 16.05.2004 tarihinde Resmi Gazete’ de yayımlanarak yürürlüğe girmiştir.

Çalışmamızda çalışmaya dahil edilen merkezlerdeki konvansiyonel sıçan üretimindeki koşullar, merkezler arasında ve referans koşullarla farklılık göstermektedir. Bunları değerlendirecek olursak:

1. Merkez Binalarının Konumu

A, B, C ve D merkezlerinde girişin korunaklı olmadığı görülmektedir. Bu durum yabani kemirgenlerin merkeze girmesi, yem ve talaş depolanan odalarda yuva yapmaları açısından önemli sakınca oluşturmaktadır. Önlem alınmazsa, bu yabani hayvanların taşıyıcısı olduğu parazitler ve/veya hastalıklar merkezlerde bulaşa neden olabilir. Bu hayvanlar kimyasal olmayan, insancıl yöntemlerle sakrifiye edilmelidirler (21).

2. Çevresel ölçümler

2.1. Sıcaklık

Yaptığımız ölçümlerde, F merkezi dışında, sıcaklığın istenen düzeylerde olduğu saptanmıştır. F merkezinde yetiştirme odalarındaki sıcaklık standart kabul edilen değerin üst sınırında bulunmuştur. Bu merkezdeki Sprague Dawley sıçanlarının kan alyuvar ve hemoglobin düzeylerinin diğer merkezlerdekinden yüksek oluşunda bu faktörün rol oynayabileceği düşünülmektedir (21).

2.2. Gürültü şiddeti

Gürültü şiddeti ölçümleri, personelin kafes ve altlık değiştirmek veya yem ve su kaplarını doldurmak gibi rutin işlerin yapılmadığı bir zamanda alındığı için normal düzeylerde bulunmuştur. Sıçanların işitme duyuları iyi gelişmiş olması nedeniyle gürültü strese neden olmaktadır (31). B merkezinde metal kafesler kullanıldığı için, rutin işler sırasında özenli çalışılmamasının sıçanlarda bu tip etkiye neden olabileceği öngörülebilir.

2.3. Kafesler

D ve F Merkezlerinde kullanılan polipropilen ve B Merkezinde kullanılan metal kafesler saydam olmadıkları için laboratuvar hayvanlarını rahatsız edilmeden gözlenmesi mümkün olamamaktadır. Bu durum, kafeslerin yeterince aydınlanmasına da engel olmaktadır (26). A, E ve G Merkezlerinde kullanılan polikarbonat kafesler daha avantajlıdır. Diğer taraftan, B merkezinde kullanılan metal kafeslerin, kafes içerisindeki sıcaklık düzeyine olumsuz bir etkisi yoktur (24).

2.4. Kafes içi barındırma

C Merkezinde kafeslerin kalabalık olması nedeniyle kafes içinde hayvan başına düşen alan standart değerinin altındadır. Bu durumda kafes içi sıcaklık, nem ve havalandırma standartları sağlanamamaktadır (26). Altlık materyalinin idrarla hızla nemlenmesi nedeniyle bakteriler hızla ürerler, bu da idrar yolları enfeksiyonu görülme sıklığını artırır (32). Bu nedenle, özellikle C merkezinde kafes temizliğinin daha sık yapılması gereklidir (2,21, 22,24).

2.5. Çevresel zenginleştirme

Çalışmaya katılan merkezlerin hiçbirinde zenginleştirme materyalinin kullanılmadığı saptanmıştır. Farklı zenginleştirme ürünleri hayvanların fizyolojilerini ve davranışlarını farklı etkiler (33). Bu durum çalışmalarda hayvanların verdiği yanıtların farklı olmasına neden olur. Genel olarak merkez içinde ve merkezler arasında standartizasyonu sağlamak için zenginleştirme materyalinin kullanılmaması ya da tüm merkezlerde standart bir zenginleştirme materyalinin kullanılması uygun olacaktır.

3. Hematolojik parametreler

Projenin oluşturulan modeli doğrultusunda, özellikle çalışmanın 3. aşamasında gerçekleştirilen deneysel çalışma ve hematolojik analizler, farklı merkezlerin olanaklarıyla ve bu merkezlerde bulunan cihazlarla ölçülmüştür. Bu nedenle, elde edilen sonuçlara; farklı cihaz modelleri veya ölçümleme farklılığı gibi değişkenler yansımış olabilir.

Yukarıda da belirtildiği gibi F merkezinde Sprague Dawley sıçanlarında alyuvar ve hemoglobin değerleri yüksek bulunmuştur. Bu durumun, anılan merkezde yetiştirme ve barındırma odalarında sıcaklıkların standart değerinin üst sınırında olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (21, 22).

4. Kan şekeri düzeyleri

Çalışmamızda kan şekeri düzeyleri tüm merkezlerde normal kabul edilen sınırlarda bulunmuştur (34-36). G merkezindeki Wistar sıçanlarının kan şekeri düzeylerinin diğer merkezlerdekinden yüksek oluşunun hayvanların genetik özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

5. Parazitolojik inceleme

Çalışmaya alınan hayvanlarda *Blastocystis*, *Giardia* ve *E. coli* kistleri görülmüştür. Bu durumun merkezlerde yem ve suların sterilize edilmemesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Blastocystis kistlerinin dışkıda görülmesi dalgalı bir seyir izlemektedir (37). Bu nedenle enfekte hayvan olduğu belirlenen merkezlerde, dışkıda herhangi bir kist görülmeyen hayvanların *blastocystis* ile enfekte olmadığını söylemek olanaklı değildir. Ancak, *Blastocystis*'in patojen olup olmadığı hala tartışılmaktadır (38). Laboratuvar sıçanlarında *Blastocystis*'in patojen olduğu konusunda bir söylem yoktur.

SONUC

Çalışmaya katılan merkezlerin binalarının tasarımı ve donanımları açısından standart kabul edilen merkezlerden farklı oldukları belirlenmiştir. Merkezlerde yetiştirme koşulları arasındaki farklılıkların deney hayvanlarının bazı parametrelerinde değişikliklere neden olduğu görülmektedir.

Bodrum veya zemin katta yer alan ve girişinde iyi korunma sağlanamayan merkezlerde, merkeze giren yabani hayvanların taşıyıcısı olduğu parazitler ve/veya hastalıklar merkezlerde bulaşa neden olabilir.

Yetiştirme odalarının sıcaklığının standart kabul edilen değerden yüksek olması yetiştirilen hayvanların alyuvar ve hemoglobün düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır.

Belirlenen bu farkların ana nedeni Türkiye’de laboratuvar hayvanı yetiştirilen hiçbir merkez binası inşaatının merkeze özel yapılmamış olmasıdır. Bu nedenle standart yetiştirme koşulları bilinse bile teknik sorunlar bu koşulların uygulanmasını zorlaştırmaktadır.

Sonuç olarak deneysel çalışmalarda kontrol ve deney grupları aynı merkezden olduğu için sonuçlar kendi içinde değerlendirilebilirler. Ancak bu çalışmaları diğer merkezlerdeki çalışmalarla ya da yurt dışında yapılan çalışmalarla karşılaştırmak hatalı olacaktır. Dolayısıyla tüm merkezlerin ulusal ve uluslar arası standartlara uygun olarak yeniden yapılandırılmaları zorunludur.

KAYNAKLAR

1. İde T. Giriş In: Laboratuvar hayvanları biliminin temel ilkeleri, Ankara, 2003 p:1-9
2. Yavru N, Yavru S. Deneysel hayvanların seçimi ve barındırılması. In: Deneysel hayvanları. Konya, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitisi 1996. p; 2-14
3. Loew FM, Cohen BJ, Laboratory animal medicine: historical perspectives In: Fox JG, Anderson LC, Loew FM, Quimby FW editors. Laboratory animal medicine; 2nd ed. California: Academic Press; 2002; p:1-17)
4. Kohn DF, Clifford CB. Biology and diseases of rats In: Fox JG, Anderson LC, Loew FM, Quimby FW editors. Laboratory animal medicine 2nd ed. California: Academic Press; 2002; p:121-158
5. Hedrich HJ. Taxonomy and stocks and strains In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL editors. The laboratory rat 2nd ed. USA: Elsevier 2006; p. 73–91
6. Hedrich HJ. History, strains and models. In: Krinke GJ editor. The rat. Academic Press; 2000 p. 3-15
7. Lindsey JR, Baker HJ, Historical foundations In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL editors. The laboratory rat 2nd ed. USA: Elsevier 2006; p. 1-47
8. Yenidünya MO, Taşbaş BA, Demirseren ME. Sıçanlarda deneysel rekonstrüktif cerrahinin temel kuralları, birinci baskı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003, sf: 9-10
9. Raacke ID. Herbert McLean Evans (1882-1971): A Biographical sketch; The journal of nutrition. J. Nutr. 1983; 113: 927-943
10. Robosky LC, Wells DF, Egnash LA, Manning ML ve ark. Metabonomic identification of two distinct phenotypes in Sprague-Dawley (crl:cd(sd)) rats. Toxicological Sciences, 2005; 87(1), p:277–284
11. <http://www.criver.com/> Erişim tarihi 14 Mayıs 2008
12. Pekcan M. Laboratuvar hayvanlarının mikrobiyolojik konumlarının standartlaştırılması In: Laboratuvar hayvanları biliminin temel ilkeleri, Ankara, 2003 p:145-165
13. Carter PB, Foster H. Gnotobiotics. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL editors. The laboratory rat 2nd ed. USA: Elsevier 2006; p: 695-696
14. <http://www.taconic.com/wmspage.cfm?parm1=1575#ratsinbred> Erişim tarihi 1 Haziran 2008
15. İde T. Genetik standardizasyon In: Laboratuvar hayvanları biliminin temel ilkeleri, Ankara, 2003 p:127-144

16. Güneren G, İde T. Hayvan deneyleri hakkındaki yasalar In: Laboratuvar hayvanları biliminin temel ilkeleri, Ankara, 2003 p:
17. Gnadt BJ. Ethical and legal perspectives. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL editors. The laboratory rat 2nd ed. USA: Elsevier 2006; p: 60-65
18. Resmi Gazete 16.05.2004 gün, sayı: 25464; Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan deney hayvanlarının korunması, deney hayvanlarının üretim yerleri ile deney yapacak olan laboratuvarların kuruluş, çalışma, denetleme, usul ve esaslarına dair yönetmelik.
19. Çevre Bakanlığı, Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliği
20. Güneren G, İde T. Hayvan deneylerinin standartlaştırılması In: laboratuvar hayvanları biliminin temel ilkeleri, Ankara, 2003 p:101-108
21. Animal environment, housing and management In: Guide for the care and use of laboratory animals. Institute of Laboratory Animal Resources Commission on Life Sciences National Research Council. Washington DC National Academic Press, 1996; sf: 21-56
22. http://www.ccac.ca/en/CCAC_Programs/Guidelines_Policies/GUIDES/ENGLISH/V1_93/CHAP/CHIII.HTM Erişim tarihi:14 Mayıs 2008
23. http://www.ccac.ca/en/CCAC_Programs/Guidelines_Policies/GUIDES/ENGLISH/V1_93/APPEN/APPLI.HTM Erişim tarihi; 15 Mayıs 2008
24. Kaliste E, Mering S. The Welfare of Laboratory Rats. In: Kaliste E editor. The welfare of laboratory animals 1st ed. Dordrecht, Springer 2007 p: 153-182
25. Güneren G, İde T. Deney hayvanlarının beslenmesinin deneysel bulgulara etkisi In: İde T editor. Laboratuvar hayvanları biliminin temel ilkeleri, Ankara, 2003 p:109-125
26. Faith RE, Hessler JR Housing and environment In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL editors. The laboratory rat 2nd ed. USA: Elsevier 2006; p: 303-327
27. Aydın C, Karahan S. Laboratuvar hayvanlarının biyolojisi, yetiştirme ve barındırılması In: İde T editor. Laboratuvar hayvanları biliminin temel ilkeleri, Ankara, 2003 p:25-31
28. Van Loo PLP, V. Baumans The importance of learning young: the use of nesting material in laboratory rats. Lab Anim. 2004; 38(1): 17-24.

29. Daldal N, Atambay M, Çelik T. İshalli Olgularda Bağırsak Protozoonlarının Tanısında Nativ-Lugol ve Trikrom Boyama Yöntemlerinin Karşılaştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 9(3): 175-178
30. http://www.ccac.ca/en/CCAC_Programs/Guidelines_Policies/GUIDES/ENGLISH/TOC_V2.HTM Erişim tarihi: 14 Mayıs 2008
31. Voipoi HM, Nevalainen T, Halonen P, Hakumäki M ve ark. Role of cage material, working style and hearing sensitivity in perception of animal care noise. Lab. Anim., 2006; 40: 400-409
32. Kohn DF, Clifford CB. Biology and diseases of rats In: Fox JG, Anderson LC, Loew FM, Quimby FW editors. Laboratory animal medicine; 2nd ed. California: Academic Press; 2002; p:152-153
33. Würbel H. Ideal homes? Housing effects on rodent brain and behaviour. Trends Neurosci. 2001; 24 (4): 207-11
34. Sharp PE, La Regina MC. Important biological features, In: Suchow MA editor. The laboratory animal pocket reference series; The laboratory rat CRC Press; 1996; p:16
35. Haidara MA, Mikhailidis DP, Rateb MA, Ahmed ZA ve ark. Evaluation of the effect of oxidative stress and vitamin E supplementation on renal function in rats with streptozotocin-induced Type 1 diabetes. J Diabetes Complications 2008 Apr 22. [Epub ahead of print]
36. Wu TG, Li WH, Lin ZQ, Wang LX. Effects of folic acid on cardiac myocyte apoptosis in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. Cardiovasc Drugs Ther 2008 May 10. [Epub ahead of print]
37. Vennila GD, Suresh Kumar G, Khairul Anuar A, Rajah S, Saminathan R, Sivanandan S, Ramakrishnan K. Irregular shedding of *Blastocystis hominis*. Parasitology research, 1999;85:162-164
38. Al FD, Hökelek M. Is *Blastocystis hominis* an opportunist agent? Türkiye Parazitoloj Derg., 2007; 31(1): 28-36

Ek:1

A.Genel Bilgiler

Bölge:	
İl:	
Üniversite ve Fakülte / AD:	
Birim:	
Kaç Proje yapılıyor ve yayın sayısı	

B.Birimin Fiziki Özellikleri

Konumu: (yerleşim düzeni)	
Güvenliği:	
Birimin binada çalışmaya başladığı süre:	
Kaç tür hayvan yetiştiriliyor:	
Katların düzeni	
Odalarda bulunan suş sayısı	
Odalarda bulunan tür sayısı:	
Karantina odası bulunuyor mu:	Yok
İş akışı: (kirlil/ temiz koridor):	Yok

C.Personel

Akademik Personel, Ünvanı ve İsmi	Bilim Dalları
Prof.	
Doç.	
Uzman	
Araş. Gör.	

İdari Personel	Eğitim Durumu
hayvan bakıcısı	
sekreter	

D.Makro Çevre

Gece/gündüz	
Havalandırma	Özel bir sistem var mı?
	Ne kadar sürede bir havalandırma yapılıyor
	Sistemin bakımı ne kadar sürede bir yapılıyor
Isı	Regülasyon nasıl sağlanıyor: (klima, vs)
	Sistem bakımı ne kadar sürede bir yapılıyor?
Işık	
Gürültü	
Nem	

E.Mikro Çevre

Yem özelliği			
Yemin saklama koşulları			
Yemler sterilize ediliyor mu?			
Yemin alım sıklığı			
Depolanma süresi			
Deponun durumu			
Talaş özelliği			
Talaş sterilize ediliyor mu?	Evet	Hayır	Nasıl?
Hayvanların içtiği su			
Sulukların özelliği			
Sulukların yıkanma sıklığı			
Kafes tipi, boyutları			
Bir kafeste barındırılan hayvan sayısı			
Kafeslerin temizlenme sıklığı			
Kafeslerin temizlenme şekli	Elle		Makine ile
Kullanılan deterjan/ dezenfektan			

F.Biyolojik özellikler

Katım özellikleri:		
Ortalama gebelik süresi:		
Gebe hayvanın bakımı:	- ayrı kafes:	
	- özel yem/ su/ vitamin	
Bir batında doğan ortalama yavru sayısı:		
Yavruların gelişimi	-sütten kesilme zamanı	
ile ilgili yetiştirme:	cinsiyet ayrımı:	
Senede üretilen ortalama hayvan sayısı:		

G. DESTEK BİRİMLERİ

Laboratuvarlar analizlerinin yapıldığı birimler (biyokimya, parazitoloji, patoloji.. gibi), teknik ofisler (tesisat, yapı işleri, elektrik gibi), diğer birimler.

H. NOTLAR

-
-
-

Ek:2

...../...../.....

Laboratuvar:

Tür/Suş:

No:

Cinsiyet:	
Ağırlık:	
Vücut ısısı:	
Nabız:	
Kan şekeri:	
SpO ₂ :	
Gözler:	
Burun:	
Dişler:	
Baş	
Boyun	
Gövde	
Tüyler	
Parmaklar	
Tırnaklar	
Kuyruk	
Deri	
İdrar ve dışkının makroskopik görünümü	

Notlar: