

PROF.DR.HASAN BESİM

DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

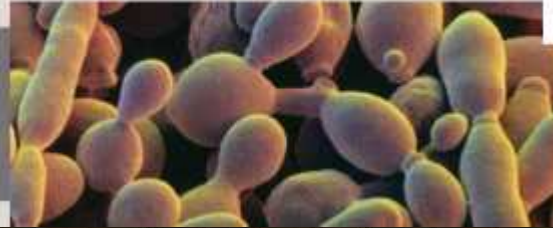
DESAM/DEHAM – YDÜ – 2017

2 MODEL NEDİR?

- Bilimsel anlamda Model, **kompleks bir antitenin daha basit ve ulařılabilir hale getirilmiř, orijinali ile benzerlikler içeren versiyonudur**
- Biyolojik süreçlerin anlaşılması için, hipotezi bilimsel kurallara göre kurulmuş araştırmalarda ve biyolojik testlerde kullanılan canlılara **model organizma** denir.
- **Hayvan Modeli** ise insanlara ait bir hastalıkta, insana herhangi bir zarar vermeden, veya etik bir soruna neden olmadan, hastalı ı daha iyi anlamaya, tedavi yöntemlerini test etmeye yarayan çalışmaların yapıldı ı insan haricindeki bir hayvandır
- Modeller «izomorf» lardır.

3 MODEL ORGANİZMA?

- Temel ökaryotik hücre fonksiyonlarının çalışılmasında – *Saccharomyces*
- Sinyal iletişimi veya genlerin koordineli fonksiyonları – *Caenorhabditis elegans* veya *Drosophila*
- İnsan hastalık modelleri – Basit omurgalı hayvanlar (kurbağa, zebrafish) veya memeli Hayvanlar (fare, sıçan, tavşan..)



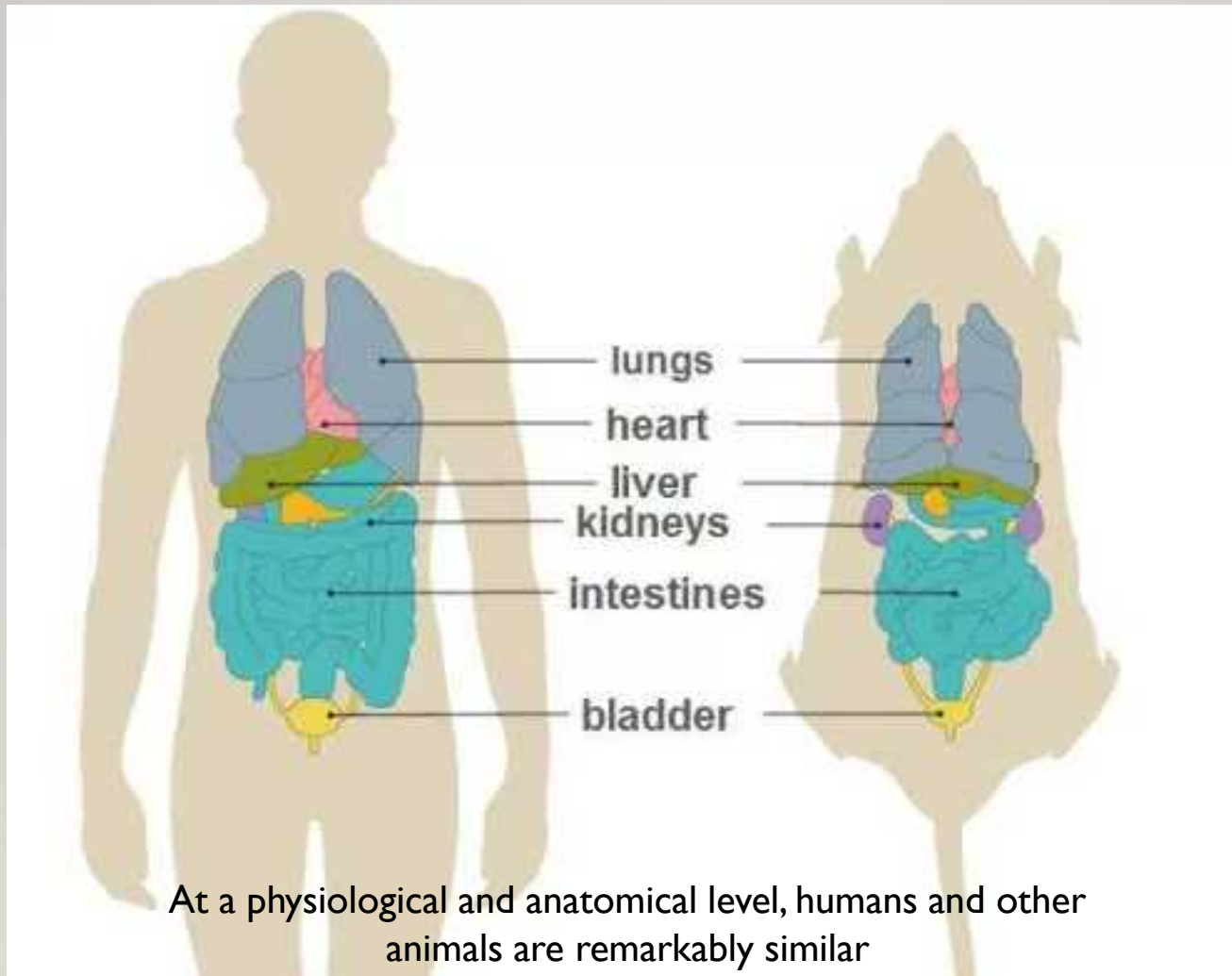
4

NSAN VE Dİ ER HAYVANLAR ARASINDAKİ BIYOLOJİK BENZERLİKLER



- İnsan ve hayvanlar arasında görünüşte belirgin bir farklılık olmasına rağmen fizyolojik ve anatomik anlamda kayda değer benzerlikler bulunmaktadır
- Fare'den maymun ve diğer primatlara kadar tüm hayvanların benzer organları (kalp, beyin, böbrekler, bağırsaklar..vs) ve organ sistemleri (G S, solunum sistemi, KVS..) bulunmaktadır
- Benzerliğin yanı sıra bu organ ve sistemler benzer şekilde fonksiyon göstermektedir
- İnsan ve hayvanlarda tedavi amacı ile kullanılan ilaçlar da büyük oranda benzerlik göstermektedir
- İnsan ve fare genetik materyali %99 oranında benzerlik göstermektedir

5



6

-
- Türler arasındaki farklılıklar nedeniyle, kullanılan hayvan modelleri, hastalıkların anlaşılmasında ne kadar önemli olursa olsun, insanı tam olarak yansıtmaz !
 - Model asla prototipinin aynı değildir
 - Modeller asla son sözü söylemez ama yaklaşık bir fikir verir



7 NOBEL ÖDÜLÜ – HAYVAN ARAŞTIRMALARI



- Yüz yıldan daha uzun bir süredir her yıl en iyi bilimsel araştırmalara Nobel Ödülü verilmektedir
- Tıp ya da fizyoloji alanında verilmiş 108 Nobel Ödülü nün 96 adeti hayvan çalışmalarına verilmiştir

8 NEDEN HAYVAN MODELİ?

- *«If you are going to study a human disease that you can't, for ethical reasons, perform the initial work in humans; you have to develop a model.»* “The Animal Research War”, by Michael Conn and James Parker
- *Araştırmalar her zaman deney tüpünde (invitro) yapılamayabilir. Hayvan modelleri insan cevabını daha yakın simüle etmeye yarar sa ėlaması nedeni ile kullanılmaktadır*
- *Hayvan modelleri her zaman kusursuz olmayabilir. Hayvanlarda farklı hastalıklar ya da insanlardan farklı cevaplar olabilir*
- *Bazı hayvanlar bir model için uygun bulunurken di ėer bir hayvan türü başka bir model için daha uygun olabilmektedir*

9 ARAŞTIRMADA KULLANILAN HAYVANLAR

- Baımlılık – Maymun
- Alzheimer Hst – Fare
- Ambliyopi – retinal transplant – Köpek , kedi, fare
- Antikoagülanlar – Sıçan, tavşan, maymun
- Tip I DM – Fare
- Yüz transplantı – Maymun
- Parkinson Hst – Makak Maymunları
- PKOS – Maymun



10 MODEL HAYVANLAR



• OMURGASIZLAR

- Caenorhabditis elegans-nematod

• OMURGALILAR

- Guinea pig Kobay (Cavia porcellus)
- Tavuk (Gallus gallus domesticus)
- Kedi (Felix cattus)
- Köpek (Canis Lupus familiaris)
- Fare (Mus musculus)
- Sıçan (Rattus norvegicus)
- Zebra balı ı (Danio rerio)

Bakteriyal enfeksiyonlarda konak

Gelişim çalışmaları ve mikromanüpilasyon

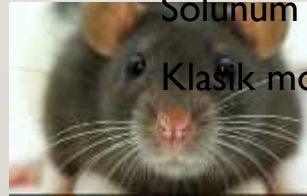
Nörofizyolojik araştırmalar

Solunum ve kardiyovasküler çalışmalar

Klasik model hayvan

Toksikoloji ve di er

Gelişim çalışmaları ve toksikoloji-toksipatoloji



II HANGI HAYVANI SEÇMELİYİZ ?

- Alternatif bir yöntem var mı ? Hayvan dışı modeller kullanılmalı !!!
- n vitro çalışmalar yapılmalı

HANGI HAYVAN ?

-
- İnsan genomu ile homolojisi yüksek olmalı
 - Kısa yaşam döngüsüne sahip olmalı
 - Jenerasyonlar arası süre kısa olmalı
 - Embriyonik gelişimine müdahalenin kolay ve gelişimi kolayca incelenebilir olmalı
 - Kolay kültüre alınabilmeli
 - Deney manipülasyonuna uygun olmalı
 - Genetik uygulamalar için uygun olmalı
 - Etik açıdan sorun oluşturmamalı
 - Organizma büyüklüğü uygun olmalı
 - Kolay bulunabilir ve uygulanabilir olmalı
 - Ekonomik açıdan hesaplı olmalı

13 HAYVAN MODELLERİ

- İndüklenmiş modeller
- Spontan modeller
- Negatif modeller
- Olası modeller

14 İNDÜKLENMİŞ MODEL

- Bu modelde amaç çeşitli yollarla oluşturulan hastalıkları, hedef organizmada görülenlere benzer kılmaktır
- Cerrahi yolla ya da diğer yöntemlerle hayvanlarda deneysel olarak oluşturulan hastalıkların hedef organizmada görülenlere benzetilmeye çalışılır
 - Streptozosin ile DM oluşturmak
 - CCl4 ile karaciğer yetmezliği oluşturmak
 - Deneysel tıkanma sarılığı modeli
 - İskemik- reperfüzyon modeli
 - Deneysel sepsis ya da adezyon modeli...vb

-
- ndüklenmiş modeller tür seçimi yapmaya imkan veren modellerdir.
 - Genomlarına yabancı bir DNA yerleştirilen transgenik hayvanlar da indüklenmiş modellerdir

16 SPONTAN MODEL

- Genetik olarak kendiliğinden oluşan ve insandakine benzer patofizyoloji gösteren hastalıkların hayvanlar üzerinde geliştirilmesi
- Doğal olarak genetik varyantlardan yararlanılabilir
 - Knock-out farelerde astım
 - Atimik fareler – T hücresi içermezler ve rejeksiyon mekanizması olmadığından diğer canlılardan yapılan nakillerde önemli modellerdir.

17 NEGATIF MODEL

- Bazı hastalıkların hiç gelişmediği hayvan türlerinin kullanıldığı modellerdir
 - Genellikle deneysel bir sonucu doğrulamak için kullanılan kontrol hayvanlarıdır
 - Bir uyarıya reaksiyon göstermeme durumu vardır
 - Enfeksiyon hastalıkları ile ilgili modeller genellikle bu hastalığa duyarlı modellerde uygulanmaktadır. Etkilenmeyen hayvanlar ise negatif model olarak seçilip daha çok da kontrol hayvanı olarak kullanılabilirlerdir
 - Örneğin tavşanlarda gonokok enfeksiyonu gibi bir durum gerçekleştirilemez

18 OLASI MODEL (ORPHAN)

- Bazı hastalıklar ilk olarak hayvanlarda tanımlanmıştır. Bu tip modellerde yapılan çalışmalar benzer bir hastalığın insanlarda da görülmesi durumunda adapte edilebilmektedir
 - Koyunlardaki Visna Hast, Marek Hast, Bovin Spongiform ensefalopati (BSE) gibi hastalıklar örnek verilebilir.

19 DOĞRU MODELİ SEÇMEK

- Hayvan çalışmalarından elde edilen bilginin de eri seçilen hayvanın uygunlu u ile ilişkilidir
- Örne in anjiyoplasti sonrasında re-stenoz çalışması sonuçları, domuz ve primatların kullanıldığı çalışmalarda insanlardaki sonuçlarla çok daha benzerdir. Küçük hayvanlarda daha farklı sonuçlar alınabilmektedir
- Yapı ve fonksiyonları insana benzedi i için memeliler (sıçan, fare, kobay, hamster) sıklıkla kullanılır
- Yaşam süreleri kısa, manipülasyon kolay üretimler pratiktir



-
- Uygun barındırma olanakları sağlanmalı
 - Hayvanın büyüklüğü, ihtiyaç duyulan sayı, cinsiyeti, yaşı dikkate alınmalı
 - Sonuçları bir türden diğere aktarırken dikkatli olunmalı ! Unutulmamalıdır ki insanlar outbred'dir
 - Diğer araştırmacılara yol gösterebilmek için soy, alt soy ve varsa özel genetik özellikler belirtilmelidir

21 ETİK ?

- **Hayvan refahı ve minimum sayıda hayvanın kullanılması çok önemlidir**
- **R – Replacement** – Araştırmada mümkünse hayvan yerine başka deney materyalleri kullanılmalıdır
- **R – Reduction** – Çalışmada hayvan türü dikkatlice belirlendikten sonra EN AZ SAYIDA hayvan kullanılmalıdır
- **R – Refinement** – Hayvanların çok iyi şartlarda bakılıp beslenmesi sağlanmalı, çevre koşulları standardize edilmelidir

22 GENETİK E GÖRE DENEY HAYVANLARI

- **inbred Hayvanlar** Kardeşlerin çiftleşmesinden en az 20 jenerasyon sonra elde edilen hayvanlardır. Genetik olarak homojendirler
- **Outbred Hayvanlar** Kardeş olmayan hayvanların çiftleşmesi ile elde edilen hayvanlardır. Görünüm aynı olmakla birlikte genetik farklılıklar vardır
- **F1 Hibridler** ki farklı inbred soyun çaprazlanması ile elde edilirler. Genetik olarak benzerdirler ancak üreme yetenekleri yoktur
- **Mutantlar** Biyomedikal anlam ifade eden mutasyonlu inbred hayvanlardır

23 SIK KULLANILAR DENEY HAYVANLARI - FARE



- Biyomedikal çalışmalarda en sık kullanılan omurgalıdır
- Farklı mutasyonlara sahip inbred 400 civarında türü bulunmaktadır
- İmmünolojik, transplantasyon , teratoloji ve toksikoloji çalışmalarında kullanılabilirler
- Farklı soyları arasında anatomik ve fizyolojik farklılıklar vardır



24 SİÇAN



- Anatomik yapı itibarı ile fareye bezer
- Çok uyumlu, üretimi kolay ve dayanıklı bir hayvan olması nedeni ile birçok deneysel araştırmada sık bir şekilde kullanılmaktadır
- Mikrocerrahi, fizyoloji, onkoloji, transplantasyon ve di er çalışmalarda kullanılabilir

25 KOBAY



-
- Ucuz, bakımı kolay uysal bir hayvandır
 - İmmün yanıt, genetik çalışmalar, mikroorganizmalar için konak olarak, aşı ve diğer biyolojik maddelerin üretiminde kullanılabilirler
 - Kulak yapıları nedeni ile otolojik çalışmalara uygundur

26 TAVŞAN



- Atheroskleroz çalışmalarında kullanılır
- Bazı soylarının sistolik kan basınçları yüksek oldu undan hipertansiyon çalışmalarında kullanılabilirler
- Çinçilla tavşanları von Willebrant's hastalı ı özelli i taşır ve bu çalışmalarda kullanılır.

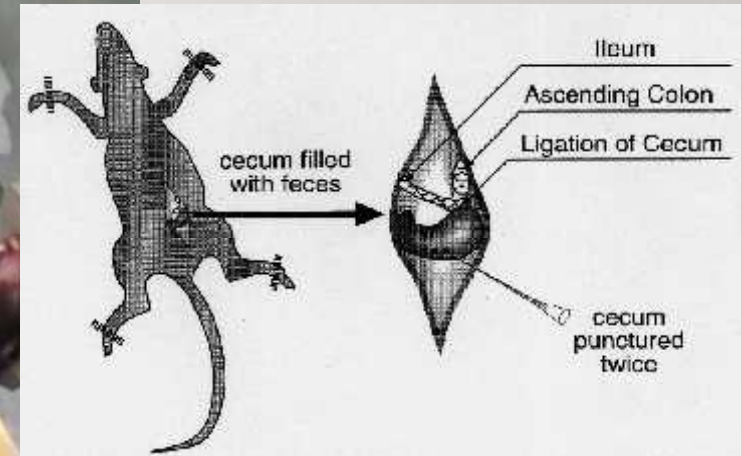
27 KEDI, KÖPEK, DOMUZ...

- Çok yaygın bulunur ve aynı zamanda evcil bir hayvan özelli i taşımaktadırlar
- Kediler, fizyolojik deneyler, nörofizyolojik çalışmalar, onkolojik çalışmalarda kullanılabilir
- Köpekler ise kalp hastalıkları, diyabet, kolit, organ transplantasyonu ve cerrahi tekniklerin geliştirilmesi için kullanılabilir
- Domuzlar çeşitli biyomedikal araştırmalar, ameliyatlara, özellikle minimal invaziv ameliyatlarda kullanılabilir

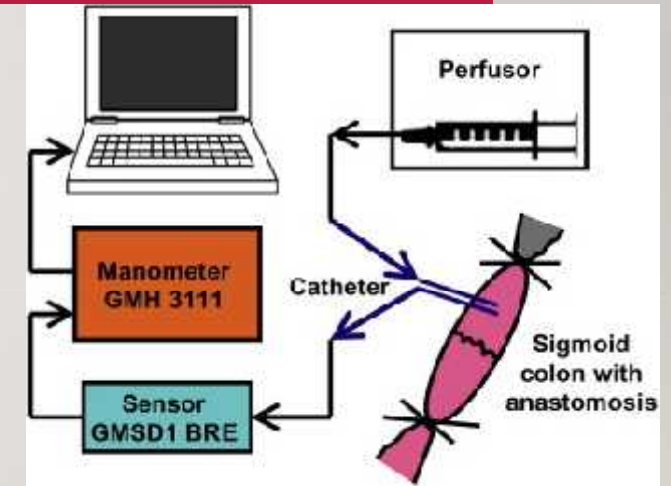
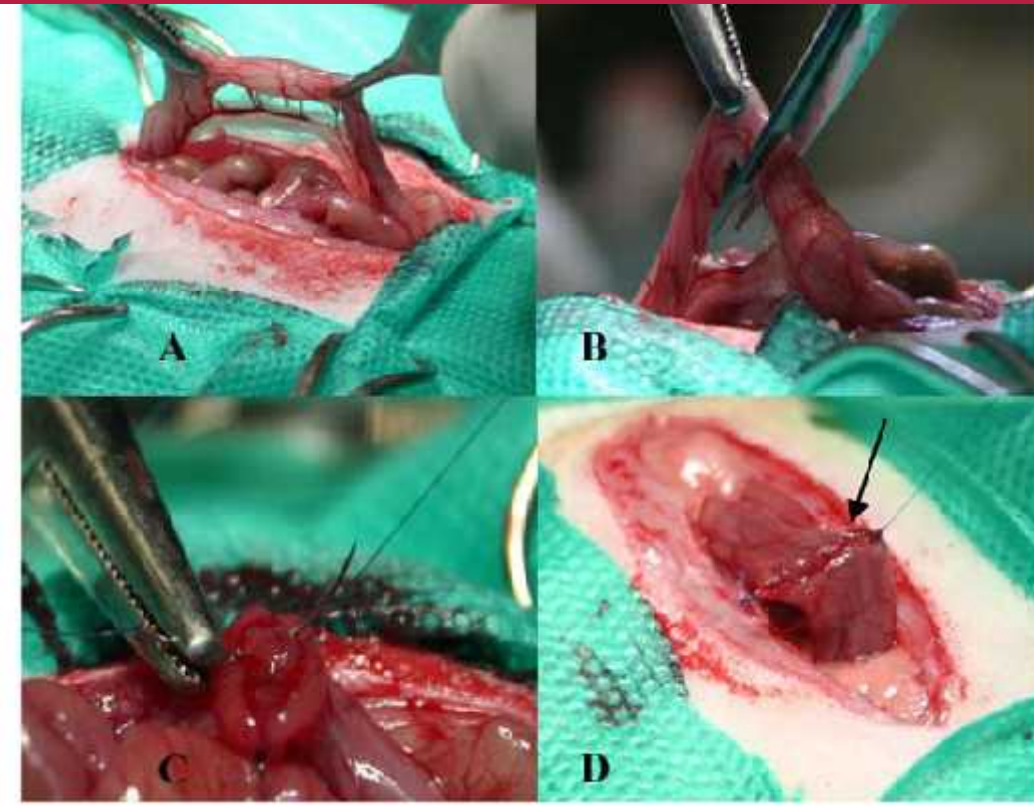
28 CERRAHIDE EN SIK KULLANILAN MODELLER

- Peritoneal adezyon modelleri
- skemi – reperfüzyon modelleri
- ntraabdominal sepsis modelleri
- Deneysel şok modelleri
- Rezeksiyon – anastomoz – patlama basıncı modelleri
- Transplantasyon modelleri
- Deneysel tıkanma sarılı ı modelleri
- Deneysel pankreatit modelleri
- Deneysel kolanjit modelleri

29 CECAL LIGATION AND PUNCTURE



30 KOLON ANASTOMOZU VE PATLAMA BASINCI

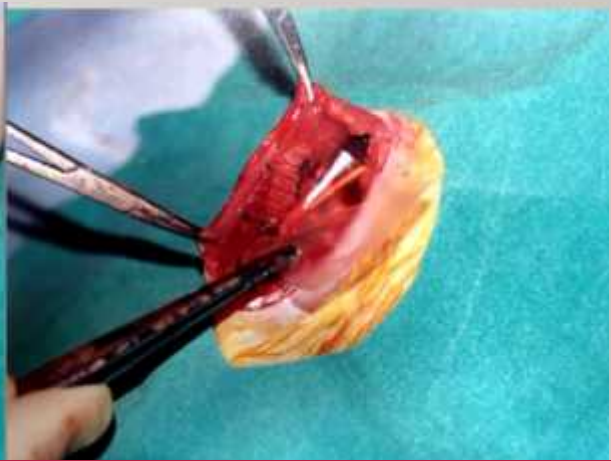
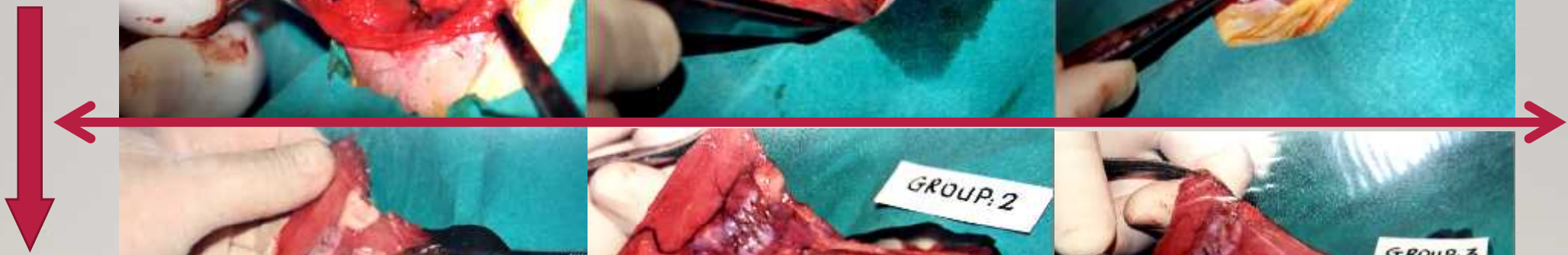


PERITONEAL ADEZYON MODELİ

31



32



- Gereksiz hayvan deneyi yapmayın
- Mümkünse hayvanların kullanılmadığı diğer bilimsel çalışmalarla araştırmalarınızı yapmaya çalışın
- Çok gerekli durumlarda, **iyi planlanmış** ve mümkün olduğunca **en az sayıda hayvan** kullanılacak çalışmalar planlayın



34 KAYNAKLAR

- Hau J. Animal Models for Human Disease in Sourcebook of Models for Biomedical Research. Conn PM Eds, Humana Press 2008.
- Utkan NZ, Cantürk NZ. Deney Hayvanlarının ve Devey Modellerinin Seçimi. n Cerrahi Araştırma Eds Cantürk NZ, Sayek . Nobel Tıp Kitabevi,2005.
- Ural B, Özkan Ö, Yıldız B et al. Hayvan Modelleri: Molekülden Hastallı a.YK.Terzi.
- Der Staay FJ. Animal Models of Behavioural Dysfunctions. Basic concepts and classifications and an evaluation strategy. Brain Research Rewievs 52:2006.