

Laboratuvar Hayvanlarının Veteriner Hekimliğinin Deneysel Araştırmalarında Kullanılması (*)

Ataman GÜRE **

"Bir konuşmada doğrunun anlaşılması, yalnız konuşanın doğru konuşması ile olmaz, dinleyicilerin de doğru anlaması veya anlayabilmesi gerekir. Bunun için doğru usul, konuşan ve dinleyen için kelimelerin ortak açıklamasını yapmaktır".

Canlıları oluşturan Bitkiler ve Hayvanlar alemindeki ⁸ bireylerin en mükemmel şüphesiz "İnsan'lar" dır. Çünkü insanlar, baş parmaklarının ucunun diğer parmaklarının ucuna değebilmesinden dolayı (Yeryüzünde bu özelliği gösteren başka hayvan yoktur) alet yapabilmıştır. Bu aletleri doğada mevcut olmayan veya benzerini görmediği şekle dönüştürebilmiştir.

İnsanlara has olan mesleklerden biri hekimliktir. Hekimlik kelimesi Türk dilinde, arapça kökenli olarak "Hekim", "Tabib" veya latinde "Doctus" yani bilmek anlamında gelen ve en iyi bilen anlamının karşılığı olan "Doktor" kelimesiyle ifade ediliyorsa da, öz türkçesi "Atasagun" ¹³ dur.

Hekimliğin temel ilkeleri: Hastalandırmama yani koruyucu hekimlik (Proflaksi), hastalık etkenini uzaklaştırma (Tedavi) ve normal fizyolojik duruma döndürme (Sağaltma) dır. Pratik olarak günlük konuşmamızda, hepsine birden tedavi denilmektedir ki, bunun da öz türkçesi "Otama" dır ¹⁷.

Hayvanlar aleminde bulunan insan ile hayvanların hekimliği ayrı amaçlara yöneliktir. Proflaksi, tedavi ve sağıtma her ikisinde de önemli olmasına rağmen, ekonomik değer kavramından dolayı Veteriner Hekim'in hedefi sağaltımdır. Aynı zamanda hayvanlardan insanlara geçebilecek enfeksiyon hastalıkları önleyerek, insan koruyucu hekimliğine dolaylı olarak katkıda bulunmaktadır.

* U.Ü. Veteriner Fakültesinde Konferans olarak sunulmuştur. (22.3.1983).

** Doç. Dr.; U.Ü. Vet. Fak., Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa/TÜRKİYE.

Veteriner Hekim sağaltıma önem vermek zorundadır. Zira mastitis olan bir ineğin memesinin tedavisi, amaca yönelik değildir. Çünkü hastalık tedavi edilmiş olabilir, yani mastitisi oluşturan enfeksiyon etkenleri ortamdaki arıtılabilir. Fakat bu işlemden sonra inek süt vermiyorsa, ekonomik değer kaybolmuştur. Bir diğer örnekte, eğer ayağı kırlan yarış atının, tedavi sonrası ayağı iyileşebiliyor, fakat at eskisi gibi yarışmıyorsa bu durumda sağaltım değildir. Öyleyse Veteriner Hekimin görevi çok zordur. Zor olan bu görevin yerine getirilmesi, ancak önceden yapılacak pek çok deneysel çalışmalarla mümkün olabilir.

Hayvanlar âleminde bilimsel araştırmalar için en iyi model, araştırmaya konu olan hayvanın kendi cinsidir. Fakat az yer kaplaması, ucuz olması, kolay beslenmesi ve kısa zamanda yüksek homojenitede elde edilmesi nedeniyle, deney yapılan laboratuvarlara sığabilen fare, sıçan, kobay, hamster, tavşan, kedi, köpek, koyun, mini domuz ve çeşitli kanatlı hayvanlar, laboratuvar hayvanı olarak seçilmektedirler.

Veteriner hekim ayrıca hayvanların psikolojik davranışlarını da, önem vererek izlemelidir. Nitekim uzayda astronotların nasıl hareket edebileceği, yüksekten sırt üstü yere bırakılan bir kedinin, dört ayağı üzerine düşebilmek için yaptığı hareketler etüd edilerek saptanabilmiştir (Resim: 1).



Resim: 1

Sırt üstü yere düşmekte olan bir kedinin hareketleri ile uzayda hareket etmesi gereken astronotun eğitimi

Laboratuvar hayvanı olarak Mendel prensiplerine göre ilk yetiştirme 1902 yılında Cue'net tarafından başlatılmıştır ¹.

Bu çalışmalara 1906 yılında Drozafilalar'da Castle ve ark. ³, 1907 de Fareler'de Little ¹¹, 1911'de Sıçanlar'da King ¹⁰, 1922'de Kobaylar'da Wright ¹⁰ tarafından devam edilmiştir.

Yüksek homojeniteyi amaçlayan, tek yumurta ikizlerine benzer karakterde populasyonların oluşmasını sağlamak amacıyla inbred yetiştirmeye (Kızkardeş X Erkek kardeş) şeklinde 1909 yılında Little tarafından farelerde başlanmıştır ^{6,11}.

Ülkemize resmi belgeli olarak getirilen ilk deney hayvanı farelerdir. Bu laboratuvar hayvanları 1960 senesinde Erhan tarafından, bu yıllarda Türkiye'de görülen at ve basına karşı aşı hazırlamak amacıyla, İngiltere'de bulunan Allington çiftliğinden getirilmiştir ⁴. Zamanla mutasyona bağlı sebeplerden dolayı dejenere olan bu fareler, 1969 senesinden itibaren Odabaşoğlu ve Güre tarafından inbred olarak F18 generasyonuna kadar yetiştirilmişlerdir ¹⁴. Aynı yetiştirme 1976 senesinden itibaren Odabaşoğlu (Ankara) ve Güre (Bursa) tarafından ayrı ayrı yetiştirilmeye devam edilmiş ve Bursa hattı 1982 yılı sonlarında F28 generasyonuna kadar getirilebilmiştir ⁷. Halbuki aynı özellikte olan bu laboratuvar hayvanlarının benzerleri Jaxson laboratuvarlarında 1976 senesinde inbred olarak 117. generasyona gelmişti ¹⁶.

Bütün bu ihtimamlara rağmen mutasyona bağlı dejenerasyon her an açığa çıkabileceğinden, teorik olarak tek yumurta ikizleri vasıflarında yani % 99.99999 oranında homojeniteye ulaşmış olan laboratuvar hayvanlarından farelerin, inbred yetiştirilmesine devam edilmektedir.

Laboratuvar hayvanlarının yetiştirildiği ve üzerlerinde araştırmaların yapıldığı ortamın çevre şartlarının standart olması (Basınç 760 ± 10 mm Hg, Nem % 55 ± 5, sıcaklık 20° ± 2°C, gün ışığı veren lambalarla 12 saat aydınlatma ve 12 saat karanlıkta bırakma, standart diet) bile, mutasyonu önleyemez. Zira anne ve babadan gelen homolog kromozomların "Kross over" (Resim: 2), durumlarında ^{2,15} standar-



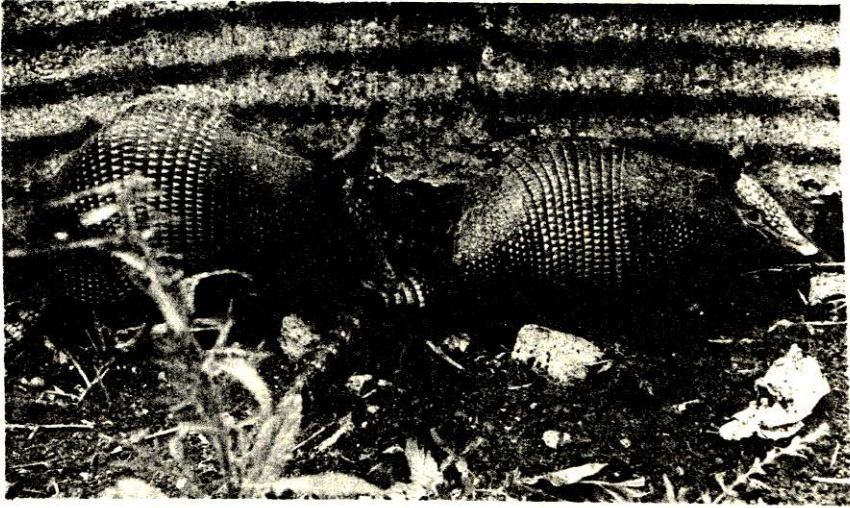
Resim: 2
Çin Hamsterinde anne ve babadan gelen homolog kromozomların kros over durumları

dı sağlamak bugünkü bilgilerimize göre mümkün değildir. Homojenite generasyonlar arasında olmayıp, aynı generasyon içinde geçerlidir. Hatta aynı generasyondaki değişik batınlar arasında bile, batın popülasyonları arasında homojenite düşmekte, aynı batını oluşturan popülasyon fertleri arasında homojenite yükselmektedir.

Homojenite üzerinde titizlikle durmak şarttır. Zira, yapılacak veya yapılmış bir araştırmaya güvenilirlik, ancak o araştırmaya etki eden faktörlerin tek'e indirilmesi ile veya en aza indirilmesi ile sağlanabilir.

Bütün bu genel bilgilerin ışığında, hayvanlar üzerinde yapılacak deneylerde, Veteriner Hekim'e büyük görev düşmektedir. Kanunlarımız da bu görevi (Kanun No: 6343, Madde: 11) "Veteriner Hekim bulunan şehir, kasaba ve köylerde, Veteriner Hekim olmayanların her türlü hayvan hastalıklarını muayene ve tedavi etmeleri, hayvanlar üzerinde ameliyat yapmaları yasaktır" ⁵ şeklinde Veteriner Hekim'e vermektedir.

En basit olarak, safra kesesi üzerindeki çalışmaların, sıçanlarda safra kesesi olmadığından, bu hayvanlarda yapılamıyacağına, buna karşılık cüzzam (*Mycobacterium Leprae*) ile bir araştırmanın ise ancak Armadilyo (*Tolypeutes tricinctus*)*^{1 2} veya Dokuz-kemerli tatu (*Dasyopus novemcinctus*)**⁹ (Resim: 3) adlı hayvanlarda yapılabileceğine yine bir Veteriner Hekim karar verebilir.



Resim: 3

Cüzzam araştırmalarında kullanılabilen tek laboratuvar hayvanı olan Armadilyo

* İng., Fr.; Apar, Alm; Kurgelgürteltier.

** İng.; Peba, Fr.; Tatusia, Alm.; Neungürteliger veya Weichgürteltier. Her ikisi de dişsizler (Edentala) takımının, kemerli-hayvanlar (Dasyopodidae) familyasından bir memeli türüdür. Uzunluğu 20-30 cm, kuyruğu 15-25 cm. dir. Hareket edebilen 3 veya 9 kemerleri vardır. Vücudu ve kuyruğu zırh gibi kaplanmış pullarla örtülüdür.

Ayrıca, özet olarak belirteceğim hususlarda, çalışmanın hangi laboratuvar hayvanı üzerinde yapılabileceğine yine Veteriner Hekim karar verebilir.

A. Mikrobiyolojik Çalışmalarda:

1. Amipli ishal (Entamoba harmoni) — Kedi —.
2. Blastomikose (Blastomyces dermatitis) — Köpek —.
3. Çocuk felci (Poliomyelitis V.) — Fare — Hamster —.
4. Kolera (Vibrio Comma) — Tavşan — Kobay —.
5. Difteri (Corynebacterium diptheriae) — Tavşan — Kobay — Fare — Hamster — Yumurta kültürü (sıçanlarda çalışılmaz).
6. Ensefalitis virüsleri (Encephalitis V.) Tavşan — Kedi — Tavuk (Diğer laboratuvar hayvanlarında ve virüslere karşı çok hassas olmasına rağmen Hamsterde çalışılmaz).
7. Gambiya humması grubu (Bacillus ovitoxicus ve diğerleri ile Cl. perfringens tip D-E ve diğerleri) — Kobay — (Diğer laboratuvar hayvanlarının hiç birinde çalışılmaz).
8. Grip (Grip V.) — Fare — Hamster — Gelincik — Yumurta kültürü —.
9. Herpes simplex (Herpes V.) — Tavşan — Kobay — Sıçan — Fare — Kedi — Köpek — Yumurta kültürü (Hamsterde çalışılmaz).

B. Sinir sistemi Fizyolojisi çalışmalarında — Kedi — (Gelişmiş memeliler içinde standart beyin atlası olan yegane deneme hayvanıdır).

C. Toksikolojik çalışmalarda — fare —.

D. İlaç dozu tayini çalışmalarında — sıçan —.

E. Anti serum elde etmede — Tavşan —.

F. Onkolojik çalışmalarda.

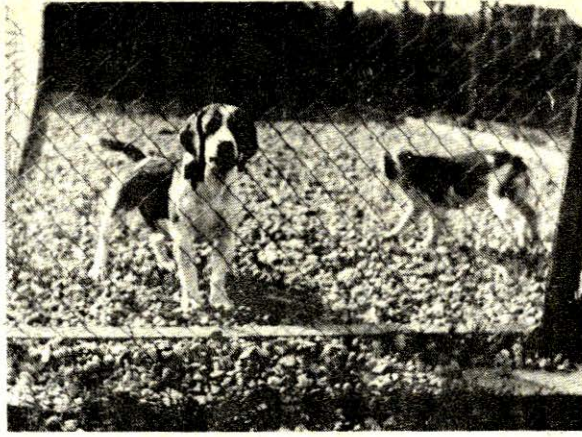
1. Fibrom (deri ve deri altı) — Sıçan —.
2. Fibromyxon — Maymun —.
3. Chandrom (Troit) — Fare —.
4. Hemangiom — Sıçan —.
5. Myosarcom (Uterus) — Tavşan —.
6. Rabdomyom (Kas) — Kobay —.

G. Cerrahi çalışmalarda: — Köpek — (Genetik yönden standart olan en ideal köpek "Bigl" (Resim: 4) türüdür).

L. Lenfödem çalışmalarında — Keçi—.

Unutulmaması gereken en önemli hususlardan biri, her canlının en iyi modeli kendi cinsidir. Bu bakımdan diğer cins modeller üzerinde alınan sonuçlar, ancak bir fikir verebilir. Yani insanlara veya herhangi bir hayvan cinsine uygulanacak yeni bir buluş, hangi laboratuvar hayvanında denenirse denensin, muhakkak granüllü insan gruplarına veya uygulanması düşünülen hayvanlardan seçilecek bir grub üzerinde de denenmeli, sonra geniş uygulamaya geçilmelidir. Nitekim bu durumun en önemli örneği, insanlarda doğum kontrolü için kullanılan Thalidomid'tir. Farelerde denendiğinde hiç bir yan etki yapmayan bu ilaç, insanlarda sakat ve eksik uzuvlu çocukların doğmalarına sebep olmuştur.

Son olarak belirtmek istediğim husus spesifik patojen fri (SPF) yani özel patojen etkenlerden arıtılmış ve germ fri (GF) bugün için bilinen mikroorganizmayı taşımayan fare — sıçan — kobay — kedi — köpek — mini domuz — tavuk gibi labora-



Resim: 4
Standart genetik karakteri olan "Bigl" köpeği

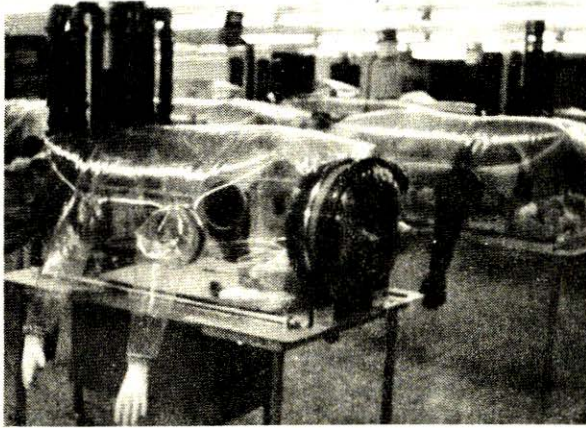
tuvar hayvanları yetiştirilerek, yeni bir aşamaya geçilmiştir. Bu şekilde, yani GF olarak yetiştirilmiş hayvanların en belirgin özelliği, gaytalarının kokmaması ve öldüklerinde kokuşmayarak mumyalaşmış halde kalmalarıdır. Bu konuda elde edinilen bilgi ile timussuz olarak doğan insan ve fareler uzun süre yaşatılabilmektedir. Bu insanlar uzay çalışmaları için şimdiden eğitime başlanmıştır. Timussuz farelerin bir özelliği de tüysüz olmalarıdır (Resim: 5). Bu hayvanlarda T lenfositler olmadığı



Resim: 5
Timussuz çıplak fare ve üzerine transplante edilen güvercin tüyü

için doku reddi de olmamaktadır. Güvercin tüyü transplante edilen bu farelerde, kanatlı tüyü tutmakta ve farenin kendi yapısıymış gibi üzerinde kalmaktadır. Ayrıca bu farelere kanserli bir insanın tümör dokusu transplante edildiğinde, bu doku tutabilmektedir (normalde insan tümör dokusu hiç bir deneme hayvanında transplante edildikten sonra tutmamaktadır). Bir hafta sonra aynı kanserli insanın timusundan da transplante ederek, o insana ait pek çok kanserli modeli oluşturulabilmektedir. Bu deneme hayvanlarında en uygun bulunan tedavi metodu, insanda uygulamaya başlamaktadır. Böylelikle insan — Hayvan hekimliği arasında en önemli ortak bilimsel çalışma başlamış bulunmaktadır.

GF yetiştiriminin ekonomik yönü de vardır. Steril yetiştirilen tavuklar 30 günde 2-2.5 kg alabilmektedir. Zira bu hayvanlar bir mikroorganizma taşımadıkları için normal yetiştirmede mikroorganizmalarla mücadele veya ortak yaşam için harcadıkları enerji kayıpları olmamakta, bu kazanılan enerji GF tavuklarda kısa zamanda kendi proteini olarak kazanılmaktadır. Ayrıca bu hayvanların kesimden sonra da kolay ve uzun süre bozulmadan saklanabilmeleri de diğer bir ekonomik kazançtır. GF olarak yetiştirme özel plastik kafeslerde yapılabilmektedir (Resim: 6).



Resim: 6

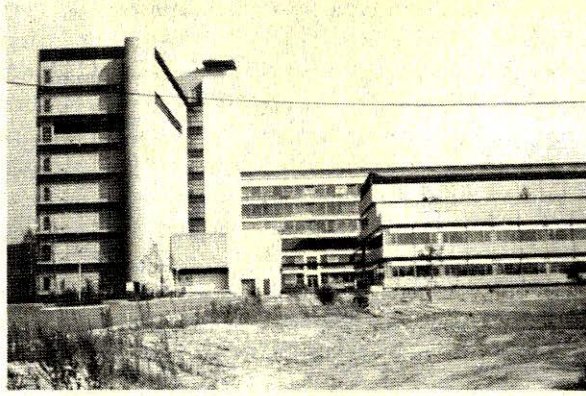
Germ fri yetiştirmelerin yapıldığı plastik kafesler

SPF ve GF laboratuvar hayvanlarının Türkiye'de yetiştirilmesine yakın bir zamanda başlanacaktır. Bu amaçla Uludağ Üniversitesi Görükle Kampüsünde, Almanya'da bulunan Hannover Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Merkezi'nin (Resim: 7) yarısı büyüklüğünde Merkez inşaatı tamamlanmak üzeredir.

Soru 1 — Doç. Dr. Aşkın BERKER:

GF ve timussuz insanlara uzay çalışmalarında ne gibi faydalar sağlamaktadır?

Cevap 1 — Halen uzaya gönderilen insan, çok sıkı bir tıbbi kontrolden geçirilmektedirler. Çeşitli ilaçlarla mikroorganizmalardan arınmalarına rağmen, yine de bir floraya sahiptirler. Bu durumda herhangi bir mikroorganizmanın mutasyon ile veya ilaçların etkisinin azalması ile patojen hale geçebileceği söz konusudur. Ayrıca



Resim: 7

Almanya'nın Hannover şehrinde bulunan tıp fakültesinin, sekiz katlı deney hayvanları araştırma merkezi

ilaçlarla olan bir baskılayıcı uygulama uzun süreler yapılamaz. Bundan dolayı uzay laboratuvarları için en uygun model GF ve timussuz insan ve hayvanlardır diyebiliriz.

Fakat bu durum, hiç bir problem getirmeyecek midir? Bu sorunun doğru cevabını ancak zaman gösterecektir. Bence bu durumda en önemli husus, halen tam anlamıyla biyolojik özelliklerini bilemediğimiz yavaş üreyen viruslardır. Uzayda uzun yıllar kalabilecek insan veya hayvanlarda yavaş üreyen virusların olabilmesi ihtimali bana çok korkutucu gelmektedir.

KAYNAKLAR

1. BATESON, W. (1903): The present state of knowledge of colourheredity in mice and rats. Proc. Zool. Soc. Lond. 2: 71-99.
2. BRADBURY, E.M., MACLEAN, N., MATTHEWS, H.R. (1981): DNA, Chromatin and Chromosomes. Blackwell Scientific Publications. Oxford-London-Edinburgh-Boston-Melbourne. S: 177-183.
3. CASTLE, W.E., CARPENTER, F.W., CLARK, A.H., MAST, S.O., BARROWS W.M. (1906): The effects of inbreeding, cross-breeding, and selection upon the fertility and variability of Drosophila. Proc. Amer. Acad. Arts. Sci. 41: 731-786.
4. ERHAN, M. (1967): Elazığ Veteriner Viroloji Enstitüsünde fare yetiştiriciliği. Türk Veteriner Hekimler Derneği Dergisi. Ankara, S: 9-12.
5. ERTEN, İ. (1975): Veteriner Hizmetleri ve Veteriner personeliyle ilgili kanunlar. Türk Veteriner Hekimleri Birliği Merkez Konseyi Yayınları. No: 16, S: 88.
6. GREEN, E.L. (Editor) (1966): Biology of the laboratory Mouse. The Jackson Laboratory. Mc Graw Hill Company, New York-Toronto, Sydney-London, S: 1-9.

7. GÜRE, A. (1983): Dejenerasyon halinde olan Swiss Albino (SWR) farelerin inbred yetiştirme sistemiyle saflaştırılması ve "Mus musculus Swiss Albino/ Allington Bursa" (SWR/AB) suş'unun oluşumu yayınlanmak üzere.
8. KAROL, S. (1963): Zooloji Terimler Sözlüğü. Türk Dil Kurumu Yayınları, 209. S: 9.
9. KAROL, S. (1963): Zooloji Terimler Sözlüğü, Türk Dil Kurumu Yayınları, 209, S: 18-63-74-267.
10. KING, H.D. (1911): The sex ratio in hybrid rats. Biol. Bull. 21: 104-112.
11. LITTLE, C.C. (1913): Experimental studies of color in mice. Cornegie. Inst. Pub. No. 179: 17-102.
12. MAUGH, T.H. (1982): Armadillo. Science 215: 1083-1086.
13. MEYDAN – LAROUSSE (1969): Büyük Lugat ve Ansiklopedi. Meydan Gazetecilik ve Neşriyat Ltd. Şti. Cilt: 1, S: 798.
14. ODABAŞIOĞLU – GÜRE (1978): Laboratuvarımızda yakalanan Türk Yabansal kara ev faresi ile O - ASA farelerinin doğal melezlemelerinden elde edilen dört yeni fare soyu ve davranış nitelikleri. 3. Uluslararası kanser ve çevre sempozyumunda 23-25 Mart, Ankara tebliğ edildi.
15. PERRY, P., EVAN, H.J. (1975): Crossing over of Chinese Hamster Nature 258: 121.
16. STAATS, J. (1980): Standardized Nomenclature for Inbred Strains of Mice. Seventh Listing, Cancer Res. 40: 2083-2124.
17. TÜRKÇE SÖZLÜK (1969): Türk Dil Kurumu Yayınları, No: 293, S: 719.
18. WRIGHT, S. (1922): The effects of inbreeding and cross breeding on quinea pigs. U.S. Dep. Agr. Bull. No: 1090: 1-63.