

Deneysel Çalışmalarda Uygun Hayvanlarının Seçimi ve Optimal Şartlar: Genel Bakış

Bülent Elitok*

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

ÖZET

Biyomedikal deneylerin güvenilirliğinin, bu deneylerde kullanılacak olan laboratuvar hayvanlarına bağlı olduğu kuşkusuzdur. Biyolojik deneylerdeki kaçınılmaz standart sapmaların genişliği, o deneyde kullanılan laboratuvar hayvanlarının standart şartlarda üretilip, bakılması ile minimum düzeye indirilebilir. Yetiştirme ve bakım şartları optimal düzeyde tutulduğu ölçüde sonuçlara güvenilebileceği bir gerçektir. Laboratuvar hayvanlarının biyolojik, çevresel, metabolik ve psikolojik yönden optimal ve uniform ölçülerde bakımı ve yetiştirilmesi şarttır.

ANAHTAR KELİMELER: Laboratuvar hayvanları, optimal şartlar

...

Selection of the propriate animals and optimal conditions for experimental studies: Overview

SUMMARY

The reliability of biomedical experiment is no doubt that depending on the laboratory animals used in these experiments. Inevitably width of standard deviations in biological experiments could be minimized with laboratory animals produced and feeding under standard conditions. It is a fact that the results can be trusted when training and maintenance requirements are kept at an optimal level degree. It is essential that maintenance and training of laboratory animals must be under optimal and uniform sizes in point of it's biological, environmental, metabolic and psychological care.

KEY WORDS: Laboratuvar animals, the optimal conditions

GİRİŞ VE TARİHÇE

Deney Hayvanları Bilimi'nin öncelikli amaçları, hayvan deneylerinin kalitesinin artırılması ve hayvan refahının sağlanmasıdır. Deney hayvanlarının çoğu; biyoloji, tıp, veteriner hekimliği, ziraat ve ilaç sanayisi gibi biyomedikal alanlarda kullanılmaktadır. Hayvanların büyük bir kısmı, temel tıp alanları (örneğin, insan vücudunun genel fizyolojisi, biyokimyası ve endokrinolojisi gibi bilgilerin büyük bir kısmı, bulguları insanlara uyarlanabilen hayvan deneylerinden türetilmiştir) ile ilaçların insanlar için faydalı olup olmadığının araştırılmasında ve güvenli olan dozajlarının belirlenmesinde insan modeli olarak kullanılmaktadır. Bu deneylerde kullanılan hayvanlar, bir anlamda insanın yerine konulmuş bir model olarak kullanılmışlardır (Gonder ve Laber 2007, Silverman 2008, Wilson 1987, Yıldız 1992).

Bugün laboratuvarlarda kullanılan deney hayvanları yetiştirilme durumuna ve mikrobiyolojik patojen bulundurma durumlarına göre başlıca üç gruba ayrılabilir:

1. Konvansiyonel hayvanlar:

Normal çevresel koşullar altında bulundurulan ve herhangi bir özen gösterilmeden yetiştirilen bu tür deney hayvanlarının vücutlarında her türden saprofitik ve patojenik etkene rastlamak mümkündür. Bu hayvanların bazılarında da subklinik ve klinik enfeksiyonlar bulunabildiği gibi kanlarında da çeşitli etkenlere karşı değişik titrelerde antikorlar bulunmaktadır. Bu hayvanlar mikroorganizmaları, yiyecek ve içeceklerden, havadan, altlıklardan ve diğer kaynaklardan alabilirler. Böyle hayvanlar iyi bir ıslah programına sahip olmadıkları için de, mikroorganizmaların bir kısmını prenatal dönemde iken almakta ve enfekte doğabilmektedirler. Böylece, konvansiyonel hayvanlar hem prenatal hem de postnatal dönemde mikroorganizmalarla karşı karşıya gelerek enfeksiyona yakalanabilirler. Kanlarında bulunan antikorları da aynı tarzda, prenatal ve postnatal dönemde enfeksiyon sonu kazanırlar. Bu tür hayvanlar mikrobiyolojik deneylerde kullanılmazlar (Na ve ark 2010, Nicklas 1999, Petter ve Pearson 1971, Seok ve ark 2005).

2.SPF (Spesific Pathogen Free/SPF)

Hayvanlar:

"SPF hayvanlar" tarifi iki anlam ifade etmektedir. Birincisi, özel patojen etkenleri taşımayan hayvanlar anlamına gelebildiği gibi ikinci olarak da, sayısı belli özel patojen etkenleri taşıyan hayvanlar şeklinde tanımlanabilir. SPF hayvanları elde etmek, üretmek, deneme süresince aynı koşulları devam ettirmek güç ve masraflı olabilir. Bu işlem, yetişmiş laboratuvar elemanlarınca belli aralıklarla hayvanların gaita, idrar, deri, kanlarının kontrolleri ile devam ettirilir. SPF hayvanlar, konvansiyonel yetiştirilen laboratuvar hayvanlarına göre daha fazla güvenilir sonuçlar veren araştırmalarda kullanılabilirler. Bu tip hayvanlar, sağlıklı gebe hayvanlardan doğuma yakın sezaryen ile elde edilir ve özel izolator bölmelerde veya odalar içerisinde steril su, hava, yem, altlık temin edilerek yetiştirilir. Bir yerden diğer yere naklieleri özel transport kafeslerle yapılır ve nakledildikleri laboratuvarların koşulları da aynı olmalıdır (Na ve ark 2010, Fujiwara 1980, Hrapkiewicz ve Medina 2006, Myers 1980).

3. Germ free/GF (gnotobiotic) hayvanlar:

Bugün için bilinen canlı mikroorganizmaya sahip olmayan hayvanlardır. Yetiştirilme tekniği personel, kafeslerin konulduğu izolatorler, bakım, besleme ve üretilme tekniklerinin çok özel durum göstermesi ve bakteri, mantar, virüs ve parazitler yönünden sürekli kontrolü gereken hayvanlardır (Petter ve Pearson 1971, Weisbroth 1972, Zaitsev ve Intizarov 1983).

Laboratuvar HAYVANLARININ SEÇİM VE KODLANMASI

Araştırma merkezlerinde kullanılan deney hayvanlarının mutlaka soyağacı hazırlanmalıdır. Hayvanları sınıflandırmada, tür en küçük birimdir. Türden büyük topluluklar, cins, familya, takım, sınıf, filume, alem olarak sıralanmaktadır. Deneylerde kullanılacak olan laboratuvar hayvanları seçildikten sonra aynı suş içindekiler alınmalıdır. Zira, seçilen türdeki suşlar arasında önemli genetik farklılıklar vardır. Laboratuvar hayvanlarının kodlanması ırk olarak başlar ve kendi içinde suş deyimi kullanılarak yapılır. Örneğin: Mus musculus Swiss albino suşu, Mus musculus C57 /BL suşu gibi (Petter ve Pearson 1971, Seok ve ark 2005, Baumans 2005, Hardison ve Taylor 2012).

Inbredizasyon

Saf yetiştirme anlamına gelen inbredizasyon şu yöntemlerle gerçekleştirilebilir:

Anne-oğul: Bu sistem, anne yaşı sınırlayıcı olduğundan belli jenerasyona kadar devam sağlayabildiğinden tavsiye edilmez.

Baba-kız: Bu sistemde başarı babanın spermelerinin dondurulmasıyla sağlanabilir.

Kardeşler arası: Bu sistemde gen karakterleri homojen bir saflığa yönelir ve sonuçta en iyi veya dejenere olmuş en kötü karakterler açığa çıkar. Seleksiyonla istenilen karakterler elde tutulur ve yedinci jenerasyondan sonra istenilen hedefe yaklaşılr, fakat homojenite jenerasyon içindedir. Hangi jenerasyona gelirse dahi inbred sisteme devam zorunludur. Bu yönden bugün için kabul edilen en iyi yetiştirme sistemidir (Silverman 2008, Petter ve Pearson 1971, Broman 2012, Kopaladze 2004).

LABORATUVAR HAYVANLARININ YETİŞTİRİLMESİNDE GEREKLİ OPTİMAL ŞARTLAR

1. Binanın Fiziki Durumu:

Araştırma merkezleri kurulurken deneyler için gerekli olan ihtiyaçlar düşünülerek yapılmalıdır. Hayvanları barındıran ve prosedürlerde kullanılan kuruluşlar, odaların ısı ve nem değerini ölçmek için gerekli alet, hayvanların tartılabilmesi için uygun tartı ve Bakanlıkça belirlenmiş diğer teçhizat ve ekipmanı bulundurması zorunludur. Genetiği değiştirilmiş hayvanlar aynı türde dahi olsalar diğer hayvanlar ile aynı odada, hatta birbirlerinin görüş veya koku alanı içinde barındırılmazlar (28141 Sayılı Resmi Gazete 2011).

Deney hayvanı bakımı ve üretimini üstlenecek bir merkezde şu şartlar yerine getirilmelidir:

-Laboratuvar hayvanlarının bakım ve üretim bölümleri, araştırma merkezlerinin tamamen müstakil bir bölümünde veya araştırmacıların ve merkez personelinin kolaylıkla erişemeyeceği bir mahalde tercihan binanın üst katlarında kurulmalıdır.

-Araştırma laboratuvarları, ameliyathanelere, post-operatif yoğun bakım servisine ve nekropsi salonuna yakın bir konumda bulunmalıdır.

-Yem ve altlık depoları müstakil olmakla beraber yetiştirme yerlerine yakın olmalıdır.

-Yönetim ve denetim bölümleri bulunmalıdır.

-Bakım personeli için banyo, tuvalet, istirahat odaları ve depolar ile yıkanma ve sterilizasyon ihtiyacını karşılayacak araç-gereç hazırlanmalıdır.

-Atıkların bina dışına çıkarılıncaya kadar muhafaza edileceği yerler, bunlara ait çöp torbaları hazır bulundurulmalıdır.

-Hayvan bakım ve üretim odalarının duvarları tazyikli su ile yıkanabilir özellikte tamamen fayans kaplı, kapı ve pencereleri ısı ve ses geçirmeyen özellikte olmalıdır.

-Kapılar, kafeslerin kolayca naklini sağlayacak ölçüde geniş tutulmalıdır.

-Yetiştirme bölümlerinin ısı, rutubet ve havalandırma yönünden donatılmış olması şarttır.

-Deney sonrası ameliyat salonları ve masaları iyice temizlenip dezenfekte edilmelidir.

-Merkezlerin yetiştirmeye karar verdiği laboratuvar hayvan türleri için özelliği uzman kurulunca kararlaştırılmış kafes modelleri kullanılmalıdır.

-Araştırma kurumlarında, hayvan bakım ve üretim faaliyetlerinin araştırmacıların özenli çalışmasına ihtiyaç gösterdiği ve mesleki bilgi ve beceri istediği, bu nedenle özel personele ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir.

-Araştırmacıların;

* laboratuvar hayvanlarının bakım, üretim ve deneyleri için teknik ve metotlar

* laboratuvar hayvanları biyolojisi ve hastalıkları

* laboratuvar hayvanları üretim tesislerini idare ve yönetmede gerekli bilgiye sahip olmaları gerekir (Petter ve Pearson 1971, Hrapkiewicz ve Medina 2006, 28141 Sayılı Resmi Gazete 2011, Akins ve ark 2004, Silverman 2008).

2. Barındırma ve Kafesleme

Araştırma merkezleri için barınaklar önemli ekipmanlardandır. Hayvan bölmeleri hayvan sağlığı için zararlı malzemelerden yapılamaz. Tasarımları ve inşaları hayvanların yaralanmasına yol açmayacak şekilde olur. Kullanıldıktan sonra atılabilen cinsten olmadıkça, temizlikte arındırma tekniklerine dayanıklı malzemelerden yapılır. Hayvan bölmelerinin tabanları, türlere ve hayvanların yaşına uygun olarak ve dışkının çıkarılmasını kolaylaştıracak şekilde tasarlanır. Tabanlar hayvanın

sağlık ve refahına uygun olur. Hayvanın sağlık ve refahının korunması için uygun malzemenin altlık kullanılır.

Kafesler, hem tablalı hem de ızgaralı olarak üretilmişlerdir. Kafes yapımı için en sık kullanılan materyaller plastik ve metaldir. Plastik kafesler genellikle polycarbonate, polypropylene veya polystyrene (sonuncusu otoklav edilemez) den imal edilmiştir. Metal kafesler, galvanize çelik, saf çelik ve daha az olarak da alüminyumdan imal edilir. Galvanize kafesler idrarın ve deterjan asitlerinin aşındırmasına karşı eğik yapılmışlardır. Saf çelik daha pahalı olmasına rağmen uzun vade için şüphesiz daha faydalıdır. Aşınma (paslanma) söz konusu değildir ve uzun yıllar kullanma imkanı verir (Baumans 2005, Kopaladze 2004, Silverman 2008).

Altlıklar, fazla ıslanmadan ve gaita fazla birikmeden (haftada 2 veya 1 kez) değiştirilmeli ve kafesler her seferinde veya en azından 15 günde bir sterilleriyle değiştirilmelidir. Kirli kafesler yıkandıktan sonra 121 de otoklavda yada kimyasal dezenfektanlar ile dezenfeksiyon havuzunda dezenfekte edilmelidir (Gonder ve Laber 2007, Fujiwara 1980, Büyükdevrim ve Güre 1986, Boleji ve ark 2012).

Yem kapları, kafes üstünde bir bölme olabileceği gibi kafes içine de konulabilir. Yem kapları temizlikle beraber, su kapları her gün yıkanıp temizlenmelidir. Laboratuvar hayvanları için uygun su şişesi şöyle hazırlanabilir: Bir cam şişeye bir lastik yada mantar kapak kapatılıp bunun içine giren bir borudan hazırlanır. Borunun ağzı alevde özel olarak kütleştirilmiş ve delik daraltılmış olmalıdır (Büyükdevrim ve Güre 1986, Besch 1980).

Kuruluşa yeni gelen hayvanlar sorumlu yönetici tarafından gerekli kontrol ve muayeneleri yapıldıktan sonra araçlardan indirilerek karantina bölümlerine, kafeste barınan hayvanlar ise önce temiz kafeslere yerleştirilerek karantina odasına alınır. Karantina süreleri fare, sıçan, kobay, Suriye ve Çin hamsteri, gerbil, tavşan ve kurbağa için yedi gün, balık türleri, kedi, köpek ve diğer türler için yirmi bir gündür. Yeni damızlık stoklar temin

edildiğinde azami 30 gün karantinaya alınmalıdır (28141 Sayılı Resmi Gazete 2011, Nicklas ve ark. 2012).

Doğal olarak yalnız yaşayan hayvanlar dışındakiler birbirine uyumlu bireylerden oluşan gruplar halinde barındırılır. Tek başına barınmaya izin verilen haller dışında, gerekli süre minimum düzeyde tutulur. Aynı zamanda görsel, işitsel, koklama ve dokunma yoluyla hayvanların birbirleriyle temas etmesi sağlanır. Hayvanların önceden oluşturulmuş gruplara veya ayrıldığı gruba tekrar katılmalarının, uyumsuzluk problemlerine ve sosyal ilişki bozukluklarına neden olmaması için durumları dikkatle izlenir. Tüm hayvanlara, davranışsal özelliklerini rahatlıkla yapabilecekleri yeterli büyüklükte yer ayrılır. Hayvanların, stres kaynaklı davranışlarının azaltılması amacıyla çevrelerini seçme ve kontrol etmelerini sağlayacak şartlar oluşturulur. Kuruluşların, hayvanların yapabilecekleri faaliyetler dizisini genişletmek ve başa çıkma faaliyetlerini artırmak için türe uygun fiziksel egzersiz, yiyecek arama, el becerisine dayalı ve bilişsel faaliyetleri içeren uygun zenginleştirme teknikleri bulundurulur. Hayvan bölmelerinin çevresel zenginleştirilmesi türe ve ilgili hayvanın bireysel ihtiyaçlarına uygun hale getirilir. Zenginleştirme stratejileri düzenli olarak gözden geçirilir ve güncelleştirilir.

Bazı türlere özgü bölümlerin standartları şöyle olmalıdır (28141 Sayılı Resmi Gazete 2011):

1) Fare, sıçan, kobay, gerbil ve hamster:

Fare, sıçan, gerbil, hamster ve kobaylarla ilgili bu ve bundan sonraki tablolarda, "bölme yüksekliği" bölmenin tabanı ile bölmenin üstü arasındaki dikey uzaklık anlamına gelmektedir ve yükseltme uygulaması zenginleştirme cihazları eklenmeden önceki minimum bölme taban alanının %50'den fazlasına yapılır.

Prosedürler tasarlanırken, çalışma süresi boyunca yeterli mekanın sağlanması için hayvanların potansiyel gelişimi de dikkate alınarak uygun bölümlere yerleştirilir.

Tablo 1. Fareler

	Canlı ağırlık (gr)	Minimum bölme büyüklüğü (cm ²)	Hayvan başına taban alanı (cm ²)	Minimum bölme yüksekliği (cm)
Prosedürler sırasında veya dışında	20'ye kadar	330	60	12
	20 ile 25 arasında	330	70	12
	25 ile 30 arasında	330	80	12
	30'un üzerinde	330	100	12
Damızlık		330 bir monogam çift (soyiçi/soydiği) veya trio (soyiçi) için. Her ilave dişi artı aynı batında doğan yavrular için 18 cm ² eklenecektir.		12
Üreticilerdeki stok (*) Bölme büyüklüğü 950 cm ²	20'den az	950	40	12
Bölme büyüklüğü 1500 cm ²	20'den az	1500	30	12

(*) Sütten kesilme sonrasında fareler hayvanların yeterli zenginleştirme imkanlarına sahip daha geniş bölmelerde barındırılması şarttır. Fakat hayvanlarda saldırganlık, hastalık ve ölüm oranlarında artış, stereotip ve diğer davranış bozuklukları, kilo kaybı veya diğer fizyolojik ve davranış stresi tepkileri gibi barınak şartlarının hayvanların refahında kötüleşmeye yol açmaması koşuluyla, sütten kesim sonrası prosedüre verilene kadar kısa bir süre için bu yüksek stoklama yoğunluklarında tutulabilir.

Tablo 2. Sıçanlar

	Canlı ağırlık (gr)	Minimum bölme büyüklüğü (cm ²)	Hayvan başına taban alanı (cm ²)	Minimum bölme yüksekliği (cm)
Prosedürler sırasında veya dışında(*)	200'e kadar	800	200	18
	200 ile 300 arasında	800	250	18
	300 ile 400 arasında	800	350	18
	400 ile 600 arasında	800	450	18
	600'ün üzerinde	1500	600	18
Damızlık		800 Anne ve yavrular için geçerlidir. Kalıcı olarak bölmeye eklenen her ilave yetişkin için 400 cm ² taban alanı eklenecektir.		18
Üreticilerdeki stok (**) Bölme büyüklüğü 1500 cm ²	50'ye kadar	1500	100	18
	50 ile 100 arasında	1500	125	18
	100 ile 150 arasında	1500	150	18
	150 ile 200 arasında	1500	175	18
Üreticilerdeki stok (**) Bölme büyüklüğü 2500 cm ²	100'e kadar	2500	100	18
	100 ile 150 arasında	2500	125	18
	150 ile 200 arasında	2500	150	18

(*) Uzun süreli çalışmalarda, çalışmanın sonuna doğru her hayvan için ayrılan alan yukarıda belirtilenin altına düşerse, mevcut sosyal yapının korunmasına öncelik tanınır.

(**) Sütten kesilme sonrasında sıçanlar hayvanların yeterli zenginleştirme imkanlarına sahip daha geniş bölmelerde barındırılması şarttır. Fakat hayvanlarda saldırganlık, hastalık ve ölüm oranlarında artış, stereotip ve diğer davranış bozuklukları, kilo kaybı veya diğer fizyolojik ve davranış stresi tepkileri gibi barınak şartlarının hayvanların refahında kötüleşmeye yol açmaması koşuluyla, sütten kesim sonrası prosedüre verilene kadar kısa bir süre için bu yüksek stoklama yoğunluklarında tutulabilir.

Tablo 3. Gerbiller

	Canlı ağırlık (gr)	Minimum bölme büyüklüğü (cm ²)	Hayvan başına taban alanı (cm ²)	Minimum bölme yüksekliği (cm)
Prosedürler sırasında veya dışında	40'a kadar	1200	150	18
	40'ın üzerinde	1200	150	18
Damızlık		1200 bir monogam çift veya trio için yavrusuyla beraber.		18

Tablo 4. Hamsterler

	Canlı ağırlık (gr)	Minimum bölme büyüklüğü (cm ²)	Hayvan başına taban alanı (cm ²)	Minimum bölme yüksekliği (cm)
Prosedürler sırasında veya dışında	60'a kadar	800	150	14
	60 ile 100 arasında	800	200	14
	100'ün üzerinde	800	250	14
Damızlık		800 Anne veya monogam çiftle beraber.		14
Üreticilerdeki stok (*)	60'dan az	1500	100	14

(*) Sütten kesilme sonrasında hamsterler hayvanların yeterli zenginleştirme imkanlarına sahip daha geniş bölmelerde barındırılması şarttır. Fakat hayvanlarda saldırganlık, hastalık ve ölüm oranlarında artış, stereotip ve diğer davranış bozuklukları, kilo kaybı veya diğer fizyolojik ve davranış stresi tepkileri gibi barınak şartlarının hayvanların refahında kötüleşmeye yol açmaması koşuluyla, sütten kesim sonrası prosedüre verilene kadar kısa bir süre için bu yüksek stoklama yoğunluklarında tutulabilir. Hamsterlerin grup halinde yetiştirmeye pek müsait olmayan hayvanlar olması nedeniyle hamsterler mümkün olduğunca grup halinde barındırılır.

Tablo 5. Kobaylar

	Canlı ağırlık (gr)	Minimum bölme büyüklüğü (cm ²)	Hayvan başına taban alanı (cm ²)	Minimum bölme yüksekliği (cm)
Stokta veya prosedürler sırasında	200'e kadar	1800	200	23
	200 ile 300 arasında	1800	350	23
	300 ile 450 arasında	1800	500	23
	450 ile 700 arasında	2500	700	23
	700'ün üstünde	2500	900	23
Damızlık		2500 aynı batında doğan yavrularla beraber çift. Üreyen her ilave dişi için 1000 cm ² ekleyin		23

2) Tavşanlar

Bölme içinde yükseltilmiş bir alan sağlanacaktır. Bu yükseltilmiş alanın hayvana uzanma, oturma ve altına doğru hareket etme olanağı tanınması gerekmektedir ve taban alanının %40'tan fazlasını kaplamamalıdır. Bilimsel veya veteriner hizmetleri nedenleriyle yükseltilmiş alan kullanılmıyorsa, bölmenin tek başına bir tavşan için %33 ve iki tavşan için %60 daha geniş olması sağlanacaktır. 10 haftalıktan daha küçük tavşanlar için yükseltilmiş alan sağlamışsa, yükseltilmiş alanın büyüklüğü en az 55 cm x 25 cm olacak ve tabandan yüksekliği hayvanların onu kullanabilecekleri şekilde olur.

Tarımsal amaçlı araştırma sırasında, projenin amacı hayvanların ticari çiftlik hayvanları ile aynı şartlaraltındamuhafaza edilmesini gerektiriyorsa, hayvanların korunması en azından hayvan refahı konusundaki tavşanlarla ilgili ulusal mevzuatta belirtilen standartları sağlar.

Barınma standartları ile ilgili olarak daha detaylı bilgi ilgili Yönetmelikte daha detaylı bir şekilde sunulmuştur (28141 Sayılı Resmi Gazete 2011).

3. Sıcaklık ve Havalandırma

Bunlar, kurulması ve işletilmesi elzem olan sistemlerden ikisidir. Bir tür için sıcaklığın ayarlanmasında genellikle hayvanların termoneötrül sınırları dahilinde tutulması esas alınır. Deneysel durumlar, hayvanların vücut ısılarını ayarlamadaki yeteneklerinde geçici kayba neden olabilir. Isı kontrolü titiz bir şekilde düzenlenmeli ve 20-24 °C optimal 22 °C de tutulmalıdır. Kontaminasyonun önlenmesi bakımından klimalarda mutlaka filtre sistemi bulunmalıdır. Odadaki bir saatte değişen hava hacmi odanın büyüklüğü ve toplam hayvan sayısına göre ayarlanacaktır. Bu normal olarak saatte 12-20 hava değişimi arasında olur. Izgaraların pozisyonları hava giriş-çıkışına izin verecek şekilde olmalı ve her bir kafesin yerleşim yerine bakılmaksızın odanın her yerine eşit yayılmalıdır (Wilson 1987, Roberts ve Co-ward 1985).

Barındırma odalarının izolasyonu, ısıtılması ve havalandırılması hava akımının, toz düzeyinin ve gaz konsantrasyonunun barındırılan hayvanlar için zararlı olmayacak sınırlar dâhilinde tutulması sağlanır. Sıcaklık ve nem her gün ölçülür ve bu iş için hazırlanmış kayıt çizelgesine işlenir. Hayvan-

lar kendileri için tehlike yaratacak iklim şartları altında açık alanda bulunmaya zorlanamaz (28141 Sayılı Resmi Gazete 2011).

4. Aydınlatma

Aydınlatma, kontrol edilmesi en kolay ve en ucuz olan çevre şartıdır. Aydınlik ve karanlık periyodu her bir oda için kolaylıkla ayarlanabilir. En yaygın uygulama 12 saat aydınlık-12 saat karanlık uygulamasıdır. Aydınlik ve karanlık periyodunun ihtiyaca göre ayarlanması için "timer" kullanılır. Bazı laboratuvarlar, yalnızca personel içerde çalışırken arttırılan düşük bir aydinlatma düzeyine sahiptir. Bazen düşük yoğunlukta bir ışık-genellikle kırmızı-personelin hayvanlar tarafından fark edilmeden çalışmasını sağlayacaktır (28141 Sayılı Resmi Gazete 2011, Chiesa ve ark 2010, Larkman 1991).

Işığın yoğunluğu özellikle albino hayvanlar için önemlidir. Yüksek yoğunlukta bir ışık hayvanlarda retinal hasarlara neden olabilir. Aydınlatma düzeyi personelin rahat çalışması için elverişli olmalı ve -belki de birkaç yıl boyunca her gün bu duruma maruz kalan hayvanlarda olumsuz tesirler yapmayacak şekilde ayarlanmalıdır. Üretimdeki hayvanlar için, özellikle östrus siklusunun düzenlenmesi bakımından aydinlatmanın kontrolü çok önemlidir. Çoğu laboratuvar hayvanı, uygun durumlarda ve günlük ve mevsimsel ışıklandırma ve sıcaklık farklılıklarından uzak ortamlarda yıl boyunca üreyebilirler (Chiesa ve ark 2010, Larkman 1991, Stewart 2003).

Doğal ışığın uygun ışık/karanlık döngüsünü sağlamadığı durumlarda, hayvanların biyolojik ihtiyaçlarını karşılamak ve tatmin edici bir çalışma ortamı sağlamak için kontrollü aydinlatma yapılır. Kuruluş bu amaca uygun donanımı sağlar. Aydınlatma, hayvan yetiştirme prosedürlerinin yerine getirilmesi ve incelenmesi için gereken ihtiyaçları karşılayacak düzeyde olur. Türlerine uygun, düzenli ışık aralıkları ve ışık şiddeti sağlanır. Albino hayvanlar bulundurulduğunda, aydinlatma, ışığa olan duyarlılık dikkate alınarak ayarlanır (Stewart 2003, Leroy ve ark 2011).

5. Sıcaklık ve Nem

Tesisin ısıtma ve nem sistemleri, farklı hayvan türlerinin farklı sıcaklık ve nem ihtiyaçlarını karşılayabilecek yeterlilikte ve her odanın sıcaklığı ve

nemi ayrı olarak kontrol edilir ve ayarlanabilme-ye imkân verir. Isıtma ve nem sistemleri gürültü-süz çalışmalıdır. Oda sıcaklıkları ve nem oranları, oda düzeyinde günlük olarak kontrol edilir. Hayvan türlerinden oda ve kafeslerde serbest olarak bulunan yetişkin hayvanlar için ideal sıcaklık ve nispi nem değerleri aşağıda verilmiştir. Yeni doğan, genç, immunsuprese, diğer genetik ve mikrobiyolojik yönden tanımlanmış hayvanlar için hayvanın ihtiyacına uygun sıcaklık sağlanır. Katı zeminli muhafazalarda tavşan grupları arasındaki yerel sıcaklıklar, oda sıcaklığından 6°C kadar daha yüksek olabilir.

Genellikle rutubet, diğer çevresel faktörler kadar önemli değildir. Bir yada iki hayvan türü dışında, etkileri hakkında fazla bir şey bilinmemektedir (28141 Sayılı Resmi Gazete 2011, Fujita ve ark 1981, Njaa ve ark 1957).

Ratlarda, düşük rutubet düzeyi "ringtail" olarak bilinen durumdan sorumlu tutulabilir. Genç ratlar, bazen kuyruk derisinin nekrozuna sebep olabilen bazen de kuyruğun bütünüyle düşmesi ile sonuçlanabilen ringtail'e oldukça duyarlıdır. Ortalama nispi nem %45-65 arasında olmalıdır (Njaa ve ark 1957).

6. Koku

Koku, akraba hayvanların birbirlerini tanımalarında önemli rol oynadığı gibi üreme ile ilgili davranışları bakımından da önemlidir. Her iki seks tarafından üretilen fenomen, başarılı çift-

leştirme kolonilerin devamı için çok önemlidir. Erkekler, östrustaki dişileri koku yardımıyla tanıyarak çiftleşirler. Dişiler, erkeklerden ayrı olarak bir arada barındırıldıklarında, kısa süre sonra düzensiz ve geniş östrus siklusu gösterirler. Bu durum erkek farelerin dişilere yakın fakat ayrı bir kafeste tutulmasıyla kolaylıkla düzeltilebilir. Ancak, dişi farenin başarılı bir çiftleştirmenin ardından farklı bir erkeğin yanına konulması gebeliğin sona ermesine neden olacağını hatırlatmakta yarar vardır (Baumans 2005, Nguyen ve Ryba 2012, Jin ve ark 2012).

7. Gürültü

Gürültü açısından köpek, domuz, keçi ve insan dışı primatlar gibi hayvanlar, bunlara göre daha sessiz olan kemirgenlerle aynı binalarda barındırılmaz ya da kemirgenlerin olduğu bölümlerde yeterli düzeyde ses yalıtımı sağlanır. Hayvanlar için fondaki sabit bir ses aniden azalıp çoğalan bir sestense daha az travmatiktir. Bu nedenle, hayvan odalarında hafif bir müzik çalınması, kaçınılamayan gürültüleri hafifletmesi bakımından tavsiye edilir (Bobkov ve ark 2012, Zhou ve Merzenich 2012).

Ultrason da dâhil gürültü düzeyi, hayvan refahını olumsuz yönde etkilemeyecek şekilde düzenlenir. Kuruluşlarda, insanların işitebilecekleri düzeyde, aynı zamanda hayvanlarında hassas olduğu ses aralığı dışında uyarı veren alarm sistemi bulundurulur. Barındırma odaları, gereken durumlarda, gürültü yalıtımı ve ses emici özel-

Tablo 6. Hayvan türleri için ideal sıcaklık ve nispi nem değerleri

Tür	İdeal Oda/Kafes Sıcaklığı (°C)	Nispi Nem (%)
Gerbil	20-24	35-55
Fare	20-24	45-65
Hamster	20-24	45-65
Siçan	20-24	45-65
Kobay	20-24	45-65
Tavşan	15-21	Min. 45
Kedi	15-21	-
Köpek	15-21	-
Feretler	15-24	-
Marmosetgiller ve tamarinler	23-28	40-70
Resus Maymunu, Kısa Kuyruklu Makaklar ve Vervetler	16-25	-
Uzun Kuyruklu Makaklar	21-28	-
Babunlar	16-28	-

liği olan malzemelerle donatılır. Hayvanların bulunduğu odaların içinde ya da yakınında telefon, radyo ve televizyon gibi elektronik aletler bulundurulmaz. Personel alanları ve gürültüye sebep olan aktivitelerin gerçekleştirildiği odalar, hayvanların bulunduğu yerlere uzak olur ya da bu bölümlerde mutlaka ses yalıtımları yapılır. Hayvanların bakımlarını yapan personel, bakım, beslenme, temizlik ve dezenfeksiyon işlemleri sırasında gürültüyü en aza indirgeyerek çalışır (Baumans 2005, 28141 Sayılı Resmi Gazete 2011).

8. Besleme ve Sulama

Diyetin biçimi, içeriği ve sunumu hayvanların beslenme ve davranış ihtiyaçlarını karşılayacak nitelikte olur. Hayvanların diyeti yenilebilir nitelikte olur ve kontamine olmuş diyet beslenmede kullanılamaz. Hammaddelerin seçimi, gıdanın üretimi, hazırlığı ve sunumunda kuruluşlar; kimyasal, fiziksel ve mikrobiyolojik kirlenmeyi önlemek için gerekli önlemler alınır. Ambalaj, nakliye ve depolama kontaminasyonu, bozunmayı ve tahribi önleyecek şekilde olur. Besleme için kullanılan tüm besleme hazneleri, yemlikler ve diğer kaplar düzenli olarak temizlenir ve gerekiyorsa sterilize edilir. Rekabeti sınırlandıracak şekilde yeterli beslenme yeri sağlanarak her hayvanın yiyeceğe erişebilmesi sağlanır. Tüm hayvanlar için temiz ve kontamine olmamış içme suyu sağlanır. Otomatik sulama sistemi kullanılıyorsa, sistem düzenli olarak kontrol edilir, bakımı yaptırılır ve kazaları önlemek için bol suyla temizlenir. Sert tabanlı ve deliksiz tabanlı kafesler kullanılıyorsa, su basması riskini asgariye indirecek tedbirler alınır (Yıldız 1992, Fujiwara 1980, 28141 Sayılı Resmi Gazete 2011).

KAYNAKLAR

- 28141 Sayılı Resmi Gazete, 2011. Deneyisel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan hayvanların refah ve korunmasına dair yönetmelik.
- Akins CK, Panicker S, Cunningham CL, 2004. Laboratory Animals in Research and Teaching: Ethics, Care, and Methods. Amer Psychological Assn.
- Baumans V, 2005. Environmental enrichment for laboratory rodents and rabbits: requirements of rodents, rabbits, and research. ILAR J. 46(2):162-70.
- Besch EL, 1980. Environmental quality within animal facilities. Lab Anim Sci. 30(2):385-406.
- Bobkov Y, Park I, Ukhanov K, Principe J, Ache B, 2012. Cellular basis for response diversity in the olfactory periphery. PLoS One. 7(4):34843.
- Boleij H, Salomons AR, van Sprundel M, Arndt SS, Ohl F, 2012. Not all mice are equal: welfare implications of behavioural habituation profiles in four 129 mouse substrains. PLoS One. 7(8):42544.
- Broman KW, 2012. Genotype probabilities at intermediate generations in the construction of recombinant inbred lines. Genetics. 190(2):403-12.
- Büyükdevrim AS, Güre A, 1986. Araştırma ve Geliştirmede Türkiye'de Deney Hayvanları Üretimi ve Sorunları" 20.12.1985 tarihinde Ankara'da toplanan Ön İhtisas Komisyonunca seçilen Raportörler Raporu DETAM 1986.
- Chiesa JJ, Aguzzi J, García JA, Sardà F, de la Iglesia HO, 2010. Light intensity determines temporal niche switching of behavioral activity in deep-water Nephrops norvegicus (Crustacea: Decapoda). J Biol Rhythms. 25(4):277-87.
- Fujita S, Obara T, Tanaka I, Yamauchi C, 1981. Distribution of environmental temperature and relative humidity according to the number of conditioned air changes in laboratory animals rooms. Jikken Dobutsu. 30(1):21-29.
- Fujiwara K, 1980. Health assessment for laboratory rodent production colonies. Lab Anim Sci. 30(2):298-303.
- Gonder JC, Laber K, 2007. A renewed look at laboratory rodent housing and management. ILAR J. 48(1):29-36.
- Hardison RC, Taylor J, 2012. Genomic approaches towards finding cis-regulatory modules in animals. Nat Rev Genet. 13(7):469-83.
- Hrapkiewicz K, Medina L, 2006. Clinical Laboratory Animal Medicine. 3 edition, Wiley-Blackwell.
- Jin X, Uchiyama M, Zhang Q, Watanabe T, Niimi M, 2012. The smell of Tokishakuyaku-san (TJ-23) induces generation of regulatory T cells and prolongation of survival of fully allogeneic cardiac grafts in mice. Transplant Proc. 44(4):1070-2.
- Kopaladze RA, 2004. The experiments with laboratory animals from a bioethical point of view--history, modern time, perspectives. Usp Fiziol Nauk. 35(2):92-109.
- Larkman AU, 1991. Dendritic morphology of pyramidal neurones of the visual cortex of the rat: I. Branching patterns. J Comp Neurol. 8;306(2):307-19.
- Leroy JL, Rizos D, Sturmeier R, Bossaert P, Gutierrez-

- Adan A, Van Hoeck V, Valckx S, Bols PE, 2011. Intrafollicular conditions as a major link between maternal metabolism and oocyte quality: a focus on dairy cow fertility. *Reprod Fertil Dev.* 24(1):1-12.
- Myers DD, 1980. Control of microbial and parasitic contamination in the production of laboratory rodents. *Lab Anim Sci.* 30(2):330-8.
- Na YR, Seok SH, Lee HY, Baek MW, Kim DJ, Park SH, Lee HK, Park JH, 2010. Microbiological quality assessment of laboratory mice in Korea and recommendations for quality improvement. *Exp Anim.* 59(1):25-33.
- Nguyen MQ, Ryba NJ, 2012. A smell that causes seizure. *PLoS One.* 7(7):41899.
- Nicklas W, 1999. Microbiological standardization of laboratory animals. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 112(6-7):201-10.
- Nicklas W, Baneux P, Boot R, Decelle T, Deeny AA, Fumanelli M, Wilcke IB, 2002. Recommendations for the health monitoring of rodent and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Laboratory Animals.* 36, 20-42.
- Njaa LR, Utne F, Braekkan OR, 1957. Effect of relative humidity on rat breeding and ringtail. *Nature.* 10;180(4580):290-291.
- Petter WL, Pearson AEG, 1971. *The laboratory animal-principles and practice.* Academic Press.
- Roberts SB, Coward WA, 1985. Effect of ambient temperature on the energy requirement of the lactating rat. *J.Nutr.* 115(8): 980-5.
- Seok S, Park J, Cho S, Baek M, Lee H, Kim D, Yang K, Jang D, Han B, Nam K, Park J, 2005. Health surveillance of specific pathogen-free and conventionally-housed mice and rats in Korea. *54(1):85-92.*
- Silverman J, 2008. *Managing the Laboratory Animal Facility, Second Edition.* CRC Press.
- Silverman J, 2008. *Managing the Laboratory Animal Facility, Second Edition.* CRC Press.
- Stewart J, 2003. Stress and relapse to drug seeking: studies in laboratory animals shed light on mechanisms and sources of long-term vulnerability. *Am J Addict.* 12(1):1-17.
- Weisbroth SH, 1972. Pathogen-free substrates for gerontologic research: review, sources, and comparison of barrier-sustained vs conventional laboratory rats. *Exp Gerontol,* 7(6):417-26.
- Wilson MS, 1987. *Principles of Animal Husbandry in Laboratory Animals: An Introduction for New Experimenters,* Ed. A.A.Tuffery, USA.
- Yıldız G, 1992. *Laboratuvar Hayvanlarının Beslenmesi,* A.Ü.Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Ders Notları, Ankara.
- Zaitsev TI, Intizarov MM, 1983. Gnotobiotic animals in experimental medicine. *Vestn Akad Med Nauk SSSR.* 9:57-63.
- Zhou X, Merzenich MM, 2012. Environmental noise exposure degrades normal listening processes. *Nat Commun.* 15;3:843.