



## Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

### Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381

Mustafa YİPEL<sup>1a</sup>  
Aysun İLHAN<sup>1b</sup>

<sup>1</sup>Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve  
Toksikoloji A.D., 31060 Antakya, Hatay

ORCID<sup>a</sup>: 0000-0002-6390-9313  
ORCID<sup>b</sup>: 0000-0003-3491-5949

\*Sorumlu Yazar: Aysun İLHAN  
E-Posta: aysunilhan1@gmail.com

Geliş Tarihi: 09.10.2021  
Kabul Tarihi: 10.12.2021

12 (3): 161-167, 2021  
DOI: 10.38137/vftd.1007548

\*Bu derleme 6th International Congress  
on Veterinary and Animal Sciences  
(ICVAS) 02-04 Eylül 2021 tarihinde  
özet bildiri olarak sunulmuştur.

#### Makale atf

Yipel, M. & İlhan, A. (2021). Zebra balığı (*Danio rerio*):  
Toksikolojik çalışmalar için uygun bir model organizma.  
Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 12 (3),  
161-167. DOI: 10.38137/vftd.1007548

## ZEBRA BALIĞI (*Danio rerio*): TOKSİKOLOJİK ÇALIŞMALAR İÇİN UYGUN BİR MODEL ORGANİZMA

**ÖZET.** Zebra balığı önceleri sadece genotoksikoloji ve ekotoksikoloji araştırmaları için kullanılan bir omurgalı model organizmayken zamanla (1990-2020) birçok alanda kullanılmaya başlamıştır. Zebra balığı; farmakoloji ve toksikoloji (ekotoksikoloji, nörotoksikoloji ve toksikogenomik) yanında genetik, sinirbilim, gelişim, fizyoloji, biyotıp, ilaç geliştirme, hastalık modellemesi, ilaç taraması, hedef belirleme gibi alanlarda önemli omurgalı model organizmalardan biri haline gelmiştir. Diğer omurgalı deney hayvanlarıyla karşılaştırıldığında, hastalıklarda model organizma olarak birçok avantaja sahiptir. Zebra balıkları yüksek üreme yeteneği ve dışsal döllenme özelliğine sahip olması, emriyolarının; optik şeffaflık, hızlı gelişim özelliği ve küçük boyutları olması, ayrıca insanlara yüksek genetik benzerlik, düşük maliyet gibi üreme, bakım ve bilimsel çalışmalar açısından önemli avantajlara sahip model organizmalardır. Solunum ve üreme sistemi gibi bazı doku, organ ve sistem farklılıkları ise bu konularda model olarak kullanımlarını kısıtlamaktadır. Diğer omurgalı hayvan modelleri (tavşan, rat ve fare) ile kıyaslandığında dahil edildiği çalışmaların arttığı gözlemlenmiştir. Zebra balıkları üzerindeki manipülasyon teknik ve teknolojileri geliştikçe, modern tıbbı olan katkısının artışıyla gelecekte kilit model organizma olacağı düşünülmektedir. Bu derlemenin amacı, zebra balıklarının toksikoloji çalışmaları açısından avantajlarının diğer omurgalı hayvan modellerinin dahil edildiği çalışma verileriyle (yıllık artış, artış yüzdeleri ve çalışma alanları vb.) karşılaştırılmasıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Deney hayvanları, Hayvan modelleri, Toksikoloji, Zebra balığı.

## ZEBRAFISH (*Danio rerio*): TOWARDLY MODEL ORGANISMS for TOXICOLOGICAL STUDIES

**ABSTRACT.** While zebrafish was a vertebrate model organism used only for genotoxicology and ecotoxicology research, it has started to be used in many fields over time (1990-2020). Zebrafish; It has become one of the important vertebrate model organisms in fields such as genetics, neuroscience, development, physiology, biomedicine, drug development, disease modeling, drug screening, target setting, as well as pharmacology and toxicology (ecotoxicology, neurotoxicology and toxicogenomics). Compared to other vertebrate experimental animals, zebrafish has many advantages as a model organism in diseases. Zebrafish are model organisms with important advantages such as low cost, high reproductive ability, external fertilization, optical transparency of embryos, rapid development, small size, high genetic similarity with humans in terms of reproduction, maintenance and scientific studies. Some tissue, organ and system differences, such as the respiratory and reproductive systems, limit their use as models for these issues. According to the experimental study data, it was observed that the percentage of increase in studies including zebrafish was higher compared to other vertebrate animal models (rabbit, rat and mouse). In addition with the development of manipulation techniques and technologies, it is thought that it will be a key model organism in the future and its contribution to modern medicine will increase. The aim of this review is to reveal the advantages of zebrafish in terms of toxicology studies and compare it with the data of studies (annual increase, percentages of increase and study areas, etc.) including other vertebrate animal models.

**Keywords:** Animal models, Experimental animals, Toxicology, Zebrafish.

## GİRİŞ

Genetik ve çevresel toksikoloji araştırmaları için bir model olarak kullanılan zebra balığı, zamanla araştırmacılar tarafından biyolojinin her safhasında kullanılmaya başlamıştır (Gautam, 2017). Zebra balığının bilimsel çalışmalarda model organizma olarak kullanılması, George Streisinger ve Oregon Üniversitesi'ndeki meslektaşları tarafından önerilmiştir. Tropikal bir balık olan zebra balığı, yakın zaman içinde gelişim ve organogenez çalışmaları için model organizma haline gelmiştir. Fare ile karşılaştırıldığında insan hastalıklarını modellemek için zebra balığı birçok avantaja sahiptir. Ayrıca zebra balığını deneysel manipülasyona daha uygun hale getiren özellikleri de bulunmaktadır (López-Olmeda ve Sánchez-Vázquez, 2011). Küçük boyutu ve çevresel koşullara dayanıklı olmasıyla birlikte laboratuvar koşullarında yıl boyunca yüksek üreme yeteneğine sahiptir. Böylece ulaşılması kolay ve maliyeti düşüktür (Kimmel ve ark., 1995). Dişiler her 2-3 günde bir ve tek seferde birkaç yüz yumurta üretebilmektedir (Spence ve ark., 2008). Yüksek doğurganlık ve düşük bakım maliyeti, çoğu zebra balığı laboratuvarının büyük ölçekli genetik taramalar gerçekleştirebilmesine imkan sağlar. Küçük boyutu, hızlı gelişimi, kısa üreme süresi, gelişimi sırasındaki optik şeffaflığı, genetik taramalarda izlenebilirliği ve insanlarla genetik benzerliği gibi özellikleri, bu türün bilimsel önemini artırmaktadır. Döllenme dışsaldır ve canlı embriyoları tüm gelişim aşamaları boyunca manipülasyona açıktır (Kimmel ve ark., 1995; López-Olmeda ve Sánchez-Vázquez, 2011). Fare embriyoları rahimde gelişirken, zebra balığı embriyoları dış ortamda gelişir ve döllenmeden hemen sonra gözlem ve manipülasyona uygundur. Birçok hastalık modellemesinde farelerde hastalık ilerlemesini, ameliyat ve ölüm sonrası muayene olmadan incelemek zor olmaktadır. Şeffaf zebra balığı embriyosu, embriyogenezin erken aşamasından başlayarak farklı gelişim aşamalarının incelenmesine izin vermektedir. Ek olarak, zebra balığı embriyoları, döllenmeden sonraki 48 saat içinde kalp, bağırsak ve kan damarları dahil olmak üzere tam organ sistemleri oluşturmaktadır (Perry ve ark., 2010; Teame ve ark., 2019).

Farelerin, genomik homolojiden anatomi ve fizyolojiye kadar birçok alanda insanlarla benzer özellikleri bulunmaktadır. Araştırmacıların, fare embriyonik kök hücrelerinde homolog rekombinasyon ile tanımlanmış

olduğu bir gen, genetik mutasyonların neden olduğu insan hastalıklarını taklit edebilen fare modelleri oluşturmasına olanak tanımaktadır. Buna ek olarak, transgenik teknoloji, hastalığa neden olan alelleri ifade eden fare modellerinin üretilmesini sağlamaktadır. Transgenik fareler, insanlarda bulunan onkojenlerin dokuya özgü aktivasyonu olan kanser modelleri ve spesifik nöronlarda poliglutamin genişlemelerini ifade eden nöral dejeneratif modeller oluşturmak için kullanılabilir (Perry ve ark., 2010). Tavşan ve fareler gibi küçük memeli hayvanların yetiştirilmesi domuz ve insan olmayan primatlara göre daha ucuzdur ve fareler genetik olarak kolayca manipüle edilebilir (Tang ve ark., 2021). Fare modellerinin avantajlarına rağmen, zebra balıkları ile kıyaslandığında yüksek maliyetlerinin olması, büyük ölçekli genetik yaklaşımlı birçok deneyi sınırlayabilmektedir. Alternatif bir omurgalı organizma olan zebra balığı, büyük ölçekli genetiğe elverişlidir (Perry ve ark., 2010).

Kemirgenlerin aksine, zebra balığı larvaları fetal değildir. Zebra balığı larvaları olgunlaşmış sinir sistemi ve fonksiyonel organ sistemleri ile kemirgenlere kıyasla juvenile (gençlik) yaşam evresine daha yakındır. Zebra balığı, araştırmada kullanılan diğer *in vivo* modellere kıyasla ekonomik bir sistemdir. Bir çift yetişkin zebra balığı, her 2-3 günde bir yumurtlayabildiği ve tek bir yumurtlama birkaç yüz yumurta içerebildiği için zebra balığı kemirgenler gibi diğer modellerle karşılaştırıldığında yavruların fazla sayısı, çeşitli farmakolojik ve toksikolojik parametreler için değerlendirilen bileşiklerin hızlı taranmasını kolaylaştırır. Ayrıca, balıklar 50 µl kadar az sıvı ortamda yaşayabildiğinden, değerlendirme için küçük miktarlarda ilaç gereklidir, bu da tarama için kullanılan kimyasalların maliyetini düşürür. Zebra balığı embriyosunun optik berraklığı, mikroskop ile doğrudan gözlem yoluyla iç organların görüntülenmesini ve ayrıca hedef hücre popülasyonlarının yerlerini veya aktivitelerini vurgulayan floresan işaretleyicilerin kullanımını kolaylaştırır (Gautam, 2017).

Zebra balıkları, vahşi tip (wild-type), mutant ve transgenik olmak üzere 3 temel genetik kategoriye ayrılır (Yipel, 2020). Birden fazla zebra balığı türünün bulunması, bir başka önemli avantajdır. Zebra balığı kolay bir yönetim gerektirse de, balık sağlığını ve büyümesini optimize etmek için sağlıklı bir diyet ve yeterli su kalitesinin sağlanmasına dikkat gösterilmelidir. Dünya çapında 800'den fazla biyolojik laboratuvar zebra balığı

ile temel ve uygulamalı araştırmalar yürütmektedir. Bu laboratuvarların çoğu, sinirsel bozukluklar, kanser, bulaşıcı hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, diyabet, körlük, sağrlık, sindirim hastalıkları, hematopoez ve kas bozuklukları dahil olmak üzere çeşitli hastalıkları incelemek için zebra balığını kullanmaktadır. Zebra balığı, hastalıkları tedavi etmek, önlemek, yeni tedaviler geliştirmek veya yeni ilaçları taramak için önemlidir (Teame ve ark., 2019).

Zebra balığı önemli bir biyomedikal model olsa da, solunum sistemi ve üreme sistemi gibi bazı organların farklılığı bazı sınırlamalara neden olmaktadır. Bu organlardaki farklılık zebra balığının insanlarda solunum veya üreme için bir model olarak kullanılmasını zorlaştırır. Ek olarak, zebra balığı su ortamında yaşadığından, zebra balıklarında suda çözünmeyen bazı ilaçların taranması bir başka sınırlamadır (Teame ve ark., 2019). Zebra balığı model sistemlerindeki bazı eksiklikler ilaç uygulaması, metabolizması ve verimliliği etkilemektedir. Bu eksiklikler; akciğer gibi kritik organların yokluğu, biyolojik mikro ortamdaki farklılıklar, zebra balıkları ve memeliler arasındaki organ ve beden ölçüsündeki farklılıklardır. Zebra balığı vücut ısısının düşük olması memelilerle kıyaslandığında enzim kinetiğinde veya metabolik olaylarda değişikliklere sebep olabilmektedir. Zebra balıklarındaki bu düşük vücut ısısı membran yağ bileşimine etki etmektedir. Bu etki zebra balıklarının soğuk ortam türlerindeki gibi membran akışkanlığının korunması için doymamış yağ asit miktarını arttırmaktadır. Zebra balıklarında oksidasyona daha duyarlı yağ asitlerinin membran içeriğinde artması ise lipid oksidasyonuna karşı koruma için antioksidan mekanizmaların olduğunu göstermektedir. Ayrıca zebra balığı vücut ısısının ortam sıcaklığına bağlı olması nedeni ile fareler ve insanların aksine bazı spesifik metabolik yolak çalışmalarında sınırlayıcı etken olmaktadır (Kayhan ve ark., 2018).

Zebra balığı; farmakoloji ve toksikoloji (özellikle ekotoksikoloji, nörotoksikoloji ve toksikogenomik) yanında genetik, sinirbilim, gelişim, fizyoloji, biyotıp, ilaç geliştirme, hastalık modellemesi, ilaç taraması, hedef belirleme dahil olmak üzere birçok araştırma alanında önemli omurgalı model organizmalardan biri haline gelmekle birlikte birçok hastalık modelinde sıklıkla kullanılmaktadır (López-Olmeda ve Sánchez-Vázquez, 2011). Çalışmalar arttıkça ve zebra balıkları üzerindeki

manipülasyon teknik ve teknolojileri geliştikçe, modern tıpa olan katkısının artışıyla gelecekte kilit model organizma olacağı düşünülmektedir (MacRae ve Peterson, 2015).

Bu derleme makalenin amacı zebra balığının deney hayvanlarına göre avantajları ve dezavantajlarının belirlenmesi, zebra balığı ile diğer deney hayvanlarının yıllara göre yapılan çalışma sayılarının toplam verilerinin sınıflandırılması ve yüzdeler artışlarının karşılaştırılmasıdır.

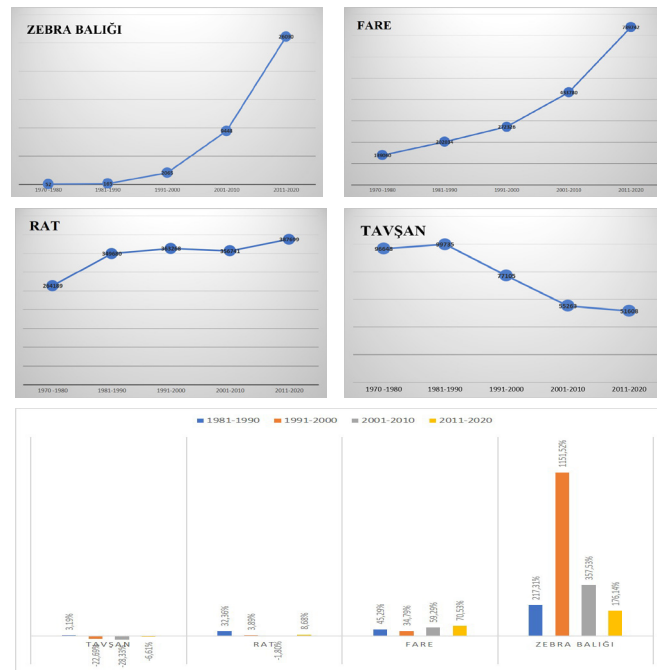
Scopus veri tabanında arama terimi 'zebrafish' seçilmiş ve arama alanları 'title-abstract-keywords', 'article' olarak seçilip '1970-2020' yılları arasındaki çalışmaların artış oranları incelenmiştir. Aynı işlemler Scopus veri tabanında 'zebrafish' yanında 'rat', 'rabbit', 'mouse' yazılarak tekrarlanmış ve sadece ratlara özel olarak doğru sonuç vermesi için arama alanı 'rat-animal' olarak daraltılmıştır. Pubmed'te ise arama butonlarına ayrı olarak 'zebrafish' yazılarak ve arama alanları 'journal article, other animals' seçilip yapılan tüm çalışma sayıları Scopus'la karşılaştırılmıştır. Scopus veri tabanında arama terimi 'zebrafish' seçilmiş ve arama alanları 'title-abstract-keywords', 'article', 'Pharmacology, Toxicology' olarak seçilip '1970-2020' yılları arasındaki artış miktarı ve yüzdeleri kontrol edilmiştir. Aynı işlemler Scopus'ta 'zebrafish' yerine 'rat', 'rabbit', 'mouse' yazılarak tekrarlanmış ve sadece ratlara özel olarak doğru sonuç vermesi için arama alanı 'rat-animal' olarak daraltılmıştır. Ayrıca, Scopus veri tabanı kullanılarak toksikoloji alanında yapılan çalışma verilerini değerlendirmek içinde arama yapılmıştır. Scopus veri tabanında arama terimi 'zebrafish, toxicology' seçilmiş ve arama alanları 'title-abstract-keywords', 'article' olarak seçilip '1970-2020' yılları arasındaki artış miktarı ve yüzdeleri kontrol edilmiştir. Aynı işlemler Scopus'ta 'zebrafish, toxicology' yerine 'rat, toxicology', 'rabbit, toxicology', 'mouse, toxicology' yazılarak tekrarlanmış ve sadece ratlara özel olarak doğru sonuç vermesi için arama alanı 'rat-animal' olarak daraltılmıştır.

Zebra balığı, rat, mouse ve tavşanlardan elde edilen çalışma verilerinin belirli kriterlerde yıllara göre (10'ar yıllık periyotlar halinde) karşılaştırması ile artış yüzdeleri belirlenmiştir.

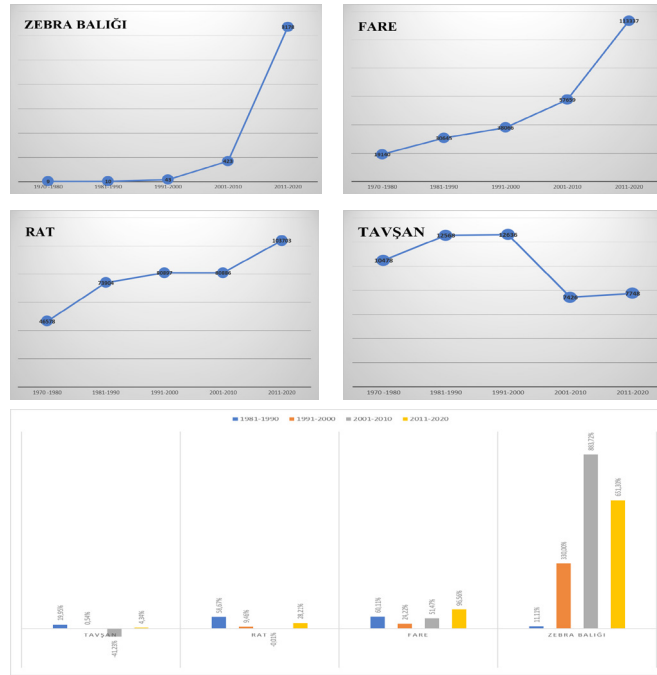
Zebra balıklarında yapılan çalışma veri yüzdelerinin diğer türlere göre daha çok arttığı görülmektedir. Zebra balıklarında yapılan ilk çalışma

Scopus veri tabanına göre 1947, Pubmed veri tabanına göre 1948 yılındadır. Zebra balıklarındaki toplam çalışma verisi Pubmed veri tabanında 45113, Scopus veri tabanında 48013 olarak bulunmuştur. Zebra balıklarındaki toplam çalışma verilerinin Scopus ve Pubmed veri tabanında yakın değerlerde olduğu görülmüştür. Zebra balığı, rat, mouse ve tavşanlarda yapılan (1970-2020 yılları arasındaki) çalışma verileri, diğer veri tabanlarına göre daha kapsamlı aramalara izin veren Scopus veri tabanında aranmış ve Scopus veri tabanında yapılan çalışmaların verileri ile artış yüzdeleri grafik haline getirilmiştir

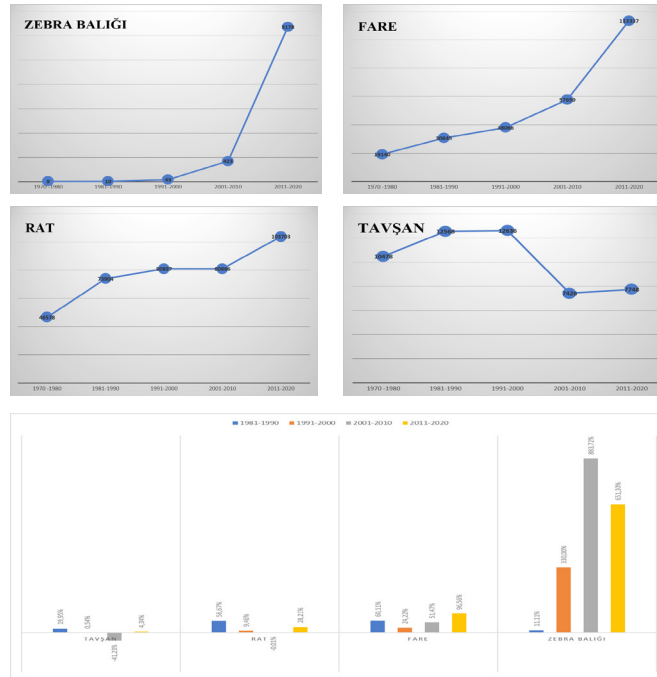
(Grafik 1). Zebra balığı, rat, mouse ve tavşanlarda Farmakoloji ve Toksikoloji alanında yapılan (1970-2020 yılları arasındaki) çalışma verileri Scopus veri tabanında aranmış ve Scopus veri tabanında yapılan çalışmaların verileri ile artış yüzdeleri grafik haline getirilmiştir (Grafik 2). Zebra balığı, rat, mouse ve tavşanlarda Toksikoloji alanında yapılan (1970-2020 yılları arasındaki) çalışma verileri Scopus veri tabanında aranmış ve Scopus veri tabanında yapılan çalışmaların sayısı ile artış yüzdeleri grafik haline getirilmiştir (Grafik 3).



**Grafik 1.** Scopus veri tabanı ‘Zebrafish’, ‘Mouse’, ‘Rat’ ve ‘Rabbit’ arama verileri



**Grafik 2.** Scopus veri tabanı Farmakoloji ve Toksikoloji alanı 'Zebrafish', 'Mouse', 'Rat' ve 'Rabbit' arama verileri



**Grafik 3.** Scopus veri tabanı 'Zebrafish-Toxicology', 'Rat-Toxicology', 'Rabbit-Toxicology' ve 'Mouse-Toxicology' arama verileri



Biyomedikal araştırma, yeni tedaviler geliştirmek, test etmek, insan ve hayvan hastalıklarının patogenezi anlamak için hayvan modellerinin kullanımına dayanmaktadır. Deneysel modellerin kullanımı için bir dizi faktör dikkate alınmalıdır; evrimsel yakınlık, atomik benzerlik ve hücresel süreçler (Lieschke ve Currie, 2007). Hayvanların bilimsel araştırmalarda kullanılması son yıllarda büyük tartışmalara neden olmaktadır. Biyoetik ve hayvan refahı ile ilgili artan endişeler vardır. Tartışmalarda, alternatif yöntemlerin, biyomedikal araştırmalarda hayvanların kullanımının yerini alabileceği öne sürülmekte ve alternatif yöntemlere bilimsel anlamda bir eğilim görülmektedir (Aventis, 2007; Simonetti ve ark., 2015).

Biyomedikal araştırmalarda kullanılan fare modelindeki stres sorunları (kolayca strese girmeleri), insan hastalıklarını modellemede sıkıntılara sebep olmaktadır (Kalueff ve ark., 2007). Memeli hayvanları model olarak kullanmanın zorlukları; geniş bir alana ihtiyaç duyulması, yüksek maliyeti, zahmetli olması ve karmaşık kullanımlarıdır. Örneğin fare embriyosu toplamak için dişi farelerin etik kurallar içinde öldürmesi gerekmekte ve ayrıca farmakolojik çalışmalarda uygulanacak maddenin her hayvana ayrı ayrı veya inhalasyon yolu ile uygulanması gerekmektedir. Akuatik canlılarda (zebra balığı) ise sudaki çözünme ile uygulanan maddenin tüm bireylere ulaşması kolaylık sağlamaktadır (Simonetti ve ark., 2015). Zebra balığı, bilimsel araştırmalarda kemirgen/memeli modellerinin yerine kullanılmakta ve memeli olmayan omurgalı zebra balığının kullanımı 3R'lere (Replacement, refinement and reduction) katkıda bulunabilmektedir. Zebra balığı modellerinin (memeliler üzerinde yapılan deneylerle karşılaştırıldığında) düşük maliyeti ve modern teknolojinin gelişmesi ile önümüzdeki birkaç yıl içinde zebra balığının kemirgen test sistemlerine göre ucuz bir alternatif olarak kullanılmasına olanak tanıyacağı düşünülmektedir (Sarvaiya ve ark., 2014). Dolayısıyla bu gereçler omurgalıların dahil edildiği deneysel çalışma kurgularına ve model organizma seçimlerine yansımıştır. Omurgalıların dahil edildiği deneysel çalışma kurgularına bakıldığında; yürütülen çalışmalarda tavşan ve rat tercihinin giderek azalarak yerini ilk sırada fare, ikinci sırada zebra balığının aldığı görülmektedir. Deneysel çalışma kurgularındaki fare ve zebra balığı kullanımındaki artış yüzdelere bakıldığında ise son 30 yılda zebra balığı tercihindeki artış trendi fareye göre onlarca kat fazladır.

## SONUÇ

Zebra balıklarının; küçük boyutu, çevresel koşullara dayanıklı olması, hızlı gelişimi kısa üreme süresi, laboratuvar koşullarında yıl boyunca yüksek üreme yeteneğine sahip olması, kolay ulaşımı, maliyetinin düşük olması, döllenmenin dışsal olması, dişilerin her 2-3 günde bir ve tek seferde birkaç yüz yumurta üretebilmesi, yüksek doğurganlığı, gelişimi sırasındaki optik şeffaflığı ve canlı emriyelerinin tüm gelişim aşamaları boyunca manipülasyona açık olması, genetik taramalarda izlenebilirliği ve insanlarla genetik benzerliği gibi özellikleri, bu türün bilimsel önemini artırmaktadır. Zebra balığı bu avantajları sayesinde, bilimsel araştırmalarda kemirgen/memeli modellerinin yerine kullanılmakta ve memeli olmayan omurgalı zebra balığının kullanımı 3R'lere katkıda bulunabilmektedir.

Scopus ve Pubmed veri tabanlarından elde edilen veriler ve yüzdelere (Zebra balıkları, Farmakoloji ve toksikoloji alanında, Toksikoloji alanında) doğrultusunda dahil edildiği çalışmaların artması, teknik ve teknolojilerin gelişmesi ve modern tıpa katkılarıyla birlikte zebra balıklarının gelecekte kilit bir model organizma olacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Aventis, S. (2007). Medical Advances and Animal Research The Contribution of Animal Science to The Medical Revolution: Some Case Histories.
- Gautam, J. (2017) Development Toxicity of Some Veterinary Drugs in Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos (Doctoral dissertation, MAFSU, Nagpur).
- Kalueff, A. V., Wheaton, M., & Murphy, D. L. (2007). What's wrong with my mouse model?: Advances and strategies in animal modeling of anxiety and depression. Behavioural brain research, 179(1), 1-18.
- Kayhan, F., Kaymak, G., Duruel, H. E. E., & Kızılkaya, Ş. T. (2018). Biyolojik Araştırmalarda Zebra Balığının (*Danio rerio* Hamilton, 1822) Kullanılması ve Önemi. Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi, 7(2), 38-45.
- Kimmel, C. B., Ballard, W. W., Kimmel, S. R., Ullmann, B., & Schilling, T. F. (1995). Stages of embryonic development of the zebrafish. Developmental dynamics, 203(3), 253-310.
- Lieschke, G. J., & Currie, P. D. (2007). Animal models of human disease: zebrafish swim into view. Nature Reviews Genetics, 8(5), 353-367.
- López-Olmeda, J. F., & Sánchez-Vázquez, F. J. (2011). Thermal

- biology of zebrafish (*Danio rerio*). *Journal of Thermal Biology*, 36(2), 91-104.
- MacRae, C. A., & Peterson, R. T. (2015). Zebrafish as tools for drug discovery. *Nature reviews Drug discovery*, 14(10), 721-731
- Perry, S. F., Ekker, M., Farrell, A. P., & Brauner, C. J. (2010). *Fish Physiology: Zebrafish*. Academic Press.
- Sarvaiya, V. N., Sadariya, K. A., Rana, M. P., & Thaker, A. M. (2014). Zebrafish as model organism for drug discovery and toxicity testing: a review. *Veterinary Clinical Science*, 2(3), 31-38.
- Simonetti, R. B., Marques, L. S., Streit Jr, D. P., & Oberst, E. R. (2015). Zebrafish (*Danio rerio*): The future of animal model in biomedical research. *Journal of FisheriesSciences. com*, 9(3), 39.
- Spence, R., Gerlach, G., Lawrence, C., & Smith, C. (2008). The behaviour and ecology of the zebrafish, *Danio rerio*. *Biological reviews*, 83(1), 13-34.
- Tang, D., Geng, F., Yu, C., & Zhang, R. (2021). Recent Application of Zebrafish Models in Atherosclerosis Research. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 352.
- Teame, T., Zhang, Z., Ran, C., Zhang, H., Yang, Y., Ding, Q., Xie, M., Gao, C., Ye, Y., Duan, M., & Zhou, Z. (2019). The use of zebrafish (*Danio rerio*) as biomedical models. *Animal Frontiers*, 9(3), 68-77.
- Yipel, M., (2020). *Balık Hekimliği, Zebra Balığı*. Ed: Yarsan, E., Ankara, Güneş tıp kitapçevleri, 507-523.