



Journal of Laboratory Animal Science and Practices

Laboratuvar Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi

Official journal of Atatürk University-Medical Experimental Application and Research Center

Volume 3 • Issue 2 • September 2023



EISSN 2791-8645
labanimscience-ataunipress.org

Journal of Laboratory Animal Science and Practices

Editor / Editör

Hakan AYDIN 

Department of Virology, Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine, Erzurum, Turkey
Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Section Editors / Bölüm Editörleri

Başak HANEDAN 

Department of Internal Medicine, Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine, Erzurum, Turkey
Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Emrah ÖZAKAR 

Department of Pharmaceutical Technology, Atatürk University, Faculty of Pharmacy, Erzurum, Turkey
Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Rukiye SEVİNÇ ÖZAKAR 

Department of Pharmaceutical Technology, Atatürk University, Faculty of Pharmacy, Erzurum, Turkey
Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Mehmet Özkan TİMURKAN 

Department of Virology, Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine, Erzurum, Turkey
Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Nergis ULAŞ 

Department of Internal Medicine, Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine, Erzurum, Turkey
Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Statistics Editor / İstatistik Editörü

Ömer ELTAS 

Department of Biometrics, Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine, Erzurum, Turkey
Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyometri Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye



Founder
İbrahim KARA

General Manager
Ali ŞAHİN

Finance Coordinator
Elif YILDIZ ÇELİK

Journal Managers
Deniz KAYA
Irmak BERBEROĞLU
Arzu ARI

Publications Coordinators

Gökhan ÇİMEN
Alara ERGİN
İrem ÖZMEN
Derya AZER
Beril TEKAY
Nuri ÇALIŞIR

Project Coordinators

Doğan ORUÇ
Sinem Fehime KOZ

Project Assistant

Batuhan KARA

Contact

Publisher: Atatürk University
Address: Atatürk University, Yakutiye,
Erzurum, Turkey

Publishing Service: AVES
Address: Büyükdere Cad. 199/6, 34394,
Şişli, İstanbul, Turkey
Phone: +90 212 217 17 00
E-mail: info@avesyayincilik.com
Webpage: www.avesyayincilik.com

Editorial Board / Yayın Kurulu

Mustafa Sinan AKTAŞ 


Department of Internal Medicine, Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine, Erzurum, Turkey
Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Osman AKTAŞ 

Department of Medical Microbiology, Atatürk University, Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Küşver MAMEDOVA 

Azerbaijan State Agricultural University, Azerbaijan
Azərbaycan Devlet Ziraat Universiteti, Azərbaycan

Latif Emrah YANMAZ 

Department of Veterinary Surgery, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Burdur, Turkey
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye

Volkan YILMAZ 

Department of Virology, Kafkas University, Faculty of Veterinary Medicine, Kars, Turkey
Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Journal of Laboratory Animal Science and Practices

AIMS AND SCOPE

Journal of Laboratory Animal Science and Practices is a scientific, open access, online-only periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is an official publication of the Atatürk University, Medical Experimental Application and Research Center, and published biannually in March and September. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of Laboratory Animal Science and Practices aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level. The journal publishes research articles, reviews and case reports that are prepared in accordance with ethical guidelines.

The scope of the journal includes but not limited to relevant to the topics of laboratory animals in the fields of medical medicine, veterinary medicine, dentistry, aquaculture, science, agriculture, pharmacy and similar fields in which laboratory animals are used, and all other related interdisciplinary theoretical research.

The target audience of the journal includes researchers and specialists who are interested or working in all fields in the journal's scope.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Journal of Laboratory Animal Science and Practices currently indexed in EBSCO.

All expenses of the journal are covered by the Atatürk University. Processing and publication are free of charge with the journal. No fees are requested from the authors at any point throughout the evaluation and publication process. All manuscripts must be submitted via the online submission system, which is available at www.labanimsceince-ataunipress.org. The journal guidelines, technical information, and the required forms are available on the journal's web page.

Disclaimer

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in the journal reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, editorial board, and/or publisher; the editors, editorial board, and publisher disclaim any responsibility or liability for such materials.

Open Access Statement

Journal of Laboratory Animal Science and Practices is an open access publication, and the journal's publication model is based on Budapest Access Initiative (BOAI) declaration. All published content is available online, free of charge at www.labanimsceince-ataunipress.org/. Authors retain the copyright of their published work in the Journal of Laboratory Animal Science and Practices. The journal's content is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial (CC BY-NC) 4.0 International License which permits third parties to share and adapt the content for non-commercial purposes by giving the appropriate credit to the original work.

From January 2023 onwards, content is licensed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 license. The journal's back content was published under a traditional copyright license however the archive is available for free access.

You can find the current version of the Instructions to Authors at <https://www.labanimsceince-ataunipress.org/>

Editor in Chief: Hakan AYDIN

Address: Department of Virology, Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine, Erzurum, Turkey

E-mail: hakanayd@atauni.edu.tr

Publisher: Atatürk University

Address: Atatürk University, Yakutiye, Erzurum, Turkey

Publishing Service: AVES

Address: Büyükdere Cad. 199/6, 34394, Şişli, İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 217 17 00

E-mail: info@avesyayincilik.com

Webpage: www.avesyayincilik.com

Journal of Laboratory Animal Science and Practices

AMAÇ VE KAPSAM

Laboratuvar Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi; bağımsız, tarafsız ve çift-kör hakem değerlendirme ilkelerine bağlı yayın yapan, Atatürk Üniversitesi, Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi, açık erişimli bilimsel elektronik yayın organıdır. Dergi Mart ve Eylül aylarında olmak üzere yılda iki sayı olarak yayınlanmaktadır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

Laboratuvar Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi, yüksek bilimsel kaliteye sahip özgün araştırma, derleme ve olgu sunumu türündeki makalelerle literatüre katkı sunmayı amaçlamaktadır.

Dergi kapsamına laboratuvar hayvanlarının kullanıldığı tıp hekimliği, veteriner hekimliği, diş hekimliği, su ürünleri, fen bilimleri, ziraat, eczacılık ve benzeri alanlarındaki ulusal ve uluslararası çalışmalar gibi konular girmektedir.

Derginin hedef kitlesini derginin kapsamındaki alanlarda araştırma yapan bilim insanları, amatör ve profesyonel olarak çalışanlar ve bu alana ilgi duyan tüm kişiler oluşturmaktadır.

Derginin editöryel ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir. Uluslararası İlişkiler Çalışmaları Dergisi'nin editöryel ve yayın süreçleri, Akademik Yayıncılıkta Şeffaflık ve En İyi Uygulama (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

Journal of Laboratory Animal Science and Practices EBSCO tarafından dizinlenmektedir.

Derginin tüm masrafları Atatürk Üniversitesi tarafından karşılanmaktadır. Makale değerlendirme ve yayın işlemleri için yazarlardan ücret talep edilmemektedir. Tüm makaleler www.labanimsceince-ataunipress.org/ sayfasındaki online makale değerlendirme sistemi kullanılarak dergiye gönderilmelidir. Derginin yazım kurallarına, gerekli formlara ve dergiyile ilgili diğer bilgilere web sayfasından erişilebilir.

Sorumluluk Reddi

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen bilgi, fikir ve görüşler Laboratuvar Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi, Baş Editör, Editörler, Yayın Kurulu ve Yayıncı'nın değil, yazar(lar)ın bilgi ve görüşlerini yansıtır. Baş Editör, Editörler, Yayın Kurulu ve Yayıncı, bu gibi yazarlara ait bilgi ve görüşler için hiçbir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir.

Açık Erişim Beyanı

Laboratuvar Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi yayınlanma modeli Budapeşte Açık Erişim Girişimi (BOAI) bildirgesine dayanan açık erişimli bilimsel bir dergidir. Derginin arşivine www.labanimsceince-ataunipress.org adresinden ücretsiz olarak erişilebilir. Yazarlar Laboratuvar Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi'nde yayınlanmış çalışmalarının telif hakkını elinde tutar. Laboratuvar Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi'nin içeriği, Creative Commons Atıf-GayriTicari (CC-BY-NC) 4.0 Uluslararası Lisansı ile yayınlanmaktadır. Söz konusu telif, üçüncü tarafların içeriği uygun şekilde atıf vermek koşuluyla, ticari olmayan amaçlarla paylaşımına ve uyarlamasına izin vermektedir.

2023 Ocak'tan itibaren dergi Creative Commons CC BY-NC 4.0 lisansı ile yayın yapmaya başlamıştır. Bu tarihten önceki dergi içeriği ücretsiz erişime açık olmakla birlikte geleneksel telif sistemiyle yayınlanmıştır.

Yazarlara Bilgi'nin güncel versiyonuna <https://www.labanimsceince-ataunipress.org/> adresinden ulaşabilirsiniz

Baş Editör: Hakan AYDIN

Adres: Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

E-mail: hakanoyd@atauni.edu.tr

Yayıncı: Atatürk Üniversitesi

Adres: Atatürk Üniversitesi, Yakutiye, Erzurum, Türkiye

Yayınevi: AVES

Address: Büyükdere Cad. 199/6, 34394, Şişli, İstanbul, Turkey

Tel: +90 212 217 17 00

E-mail: info@avesyayincilik.com

Web sayfası: www.avesyayincilik.com

Journal of Laboratory Animal Science and Practices

CONTENTS / İÇİNDEKİLER

EDITORIAL / EDITÖRYEL

- 29 Bilimsel Araştırmalarda Görülmeyen Kahramanlar
Unseen Heroes in Scientific Research
Osman YILMAZ, Canberk YILMAZ

RESEARCH ARTICLES / ARAŞTIRMA MAKALELERİ

- 32 Therapeutic Potential of *Bacopa monnieri* L. in Sciatic Nerve Ligation: Modulation of Regeneration and Oxidative Stress
Siyatik Sinir Ligasyonunda *Bacopa monnieri* L.'nin Tedavi Potansiyeli: Rejenerasyon ve Oksidatif Stresin Modülasyonu
Ziadoon AL-YAQOOBI, Öznur ALTUNLU, Feyza BURUL, Esmâ TOPATAN, Behzad MOKHTARE, Ayşenur BUDAK, SAVAŞ, Mehmet Ali YÖRÜK, Burak ÇINAR, Selma SEZEN, Cemil BAYRAM, Irmak FERAH OKKAY, Ufuk OKKAY, Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU
- 39 Spor Bilimleri Alanında Laboratuvar Hayvanları ile Çalışma Yapan Akademisyenlerin Bireysel Yenilikçilik Düzeylerinin İncelenmesi
Investigation of Personal Innovativeness Levels of Sport Sciences Academics Working with Laboratory Animals
Fatmanur ER
- 45 Highlights for the Research Involving the Lactation Period in Laboratory Rats
Laboratuvar Sıçanlarında Laktasyon Dönemini İçeren Araştırmalarda Öne Çıkanlar
Canberk YILMAZ, Defne ENGÜR, Pembe KESKİNOĞLU, Abdullah KUMRAL, Osman YILMAZ

REVIEWS / DERLEMELER

- 51 Tavşanlarda Stres ve Stres Yönetimi
Stress and Stress Management in Rabbits
Selin Sinem SÜNBÜL, Muhammed Sertaç EROĞLU, Ömer AYDIN, Emre EREN
- 55 Deney Hayvanlarında Multiple Skleroz Modelleri
Multiple Sclerosis Models in Experimental Animals
Evrin Zeren BİRER

Bilimsel Araştırmalarda Görülmeyen Kahramanlar

Unseen Heroes in Scientific Research

Osman YILMAZ¹ 
Canberk YILMAZ² 

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deneysel Hayvanlar Laboratuvarı, İzmir, Türkiye
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Deneyel Hayvan Araştırmaları

Geçmişte yaşamış bilim adamları, bugünkü bilimsel gelişmelerimizin mimarlarıdır. Bugün yaşayan bilim insanları gelecekte bilim dünyamızı aydınlatacak yarını inşa edecek kişilerdir. Bilim insanları hiç tanımadıkları insanlar için karşılıksız bilimsel araştırma yapmaktadırlar. Bilim insanları yaptıkları araştırmalardan genel olarak kendileri için bir menfaat beklemedikleri için tüm insanların saygısını hak etmektedir. Bilimsel çalışmalarda bilim insanlarından daha fazla saygı hak eden kahramanlar ise deneysel hayvan modelleridir. Deneysel hayvan modelleri hiç tanımadıkları insan ve hayvanlar için hayatlarını feda etmektedir ve bu nedenle bilimsel gelişmelerde görülmez kahramanlardır. Bilim insanları bilimsel araştırmalarında farklı modelleri kullanmaktadır. Deneysel araştırma modelleri in vivo modeller (model hayvanlar ve model organizmalar) ile in vitro deneysel modeller olarak iki grupta toplanabilir (Şekil 1).

Deneysel araştırmaların ortak özelliği kontrollü ve tekrarlanabilir olmasıdır. Deneysel araştırmalarda tekrarlanabilirlik, kişiye, zamana ve mekâna bakılmaksızın aynı koşullar altında deneysel sonuçların tekrar edilmesi durumunda benzer sonuçların elde edilmesidir ve bu tekrarlanabilirlik özelliği araştırma sonuçlarının güvenilirliğini etkiler. Deneysel araştırmalarda tekrarlanabilirliğin temel koşulu, test sonucunu etkileyen koşulların standardize edilmesidir. Deneysel hayvan araştırmalarında standardizasyon söz konusu olduğunda, araştırmada kullanılan hayvanlar, deneysel uygulama ve araştırma koşulları için tanımlanabilir standart koşulların oluşturulmasıdır. İnsan tıbbının gelişmesinde prelinik hayvan araştırmalarının yeri tartışmasız çok önemlidir. İnsan tıbbında kullandığımız ilaçların, aşıların, cerrahi tekniklerin, biyomalzemelerin, tıbbi cihaz ve ekipmanların insanlarda kullanılmadan önce prelinik hayvan deneyleri ile test edilmesi hayati önem taşımaktadır ve vazgeçilmezdir (Şekil 2). Bilimsel araştırma yöntemindeki hızlı genişlemeye rağmen hayvan deneylerine hala ihtiyaç duyulmaktadır (Ferdowsian & Beck, 2011).

Tıbbın tarihsel gelişim sürecinde insan yerine kullanılan hayvan modellerinin çok önemli katkıları olmuştur. Tarihte bilinen ilk tıp el kitabı olan Corpus hippocraticum'da (M.Ö. 400), temel anatomik yapıları ve fizyolojilerini aydınlatmak için hayvanlar üzerinde çalışmalar yapıldığından söz edilmektedir (Ergün, 2010; Franco 2013). Gerçek anlamda ilk hayvan deneyleri olan MS 130-2021 yılları arasında yaşamış olan Galen'in domuzlar, maymunlar ve köpekler üzerinde yaptığı deneyler, insan tıbbının gelişimine çok önemli bir ışık tutmaktadır (Olsson ve ark., 2003). Modern tıbbın bugünkü konumuna gelmesinde hayvan deneyleri çok önemli gelişmelere sahne olmuştur. Günümüzde deney hayvanı modellerinin kullanımını artarken, laboratuvar hayvanı bilimi gelişmiş ve spesifik hayvan modellerinin insan hastalıklarında kullanılması konusunda çok önemli gelişmeler olmuştur. Hayvan deneylerinde etik kurallar 1959 yılında Russell ve Burch tarafından 3R kuralı olarak tanımlanmıştır. 3R kuralı; yerine koyma: hayvanlar yerine alternatif yöntemlerin kullanılması, Azaltma: Deneylerde en az hayvanın kullanılması, Aritma: Deneyde kullanılan hayvanlara en az acı ve ıstırapın verilmesi olarak tanımlanır (Russell & Burch, 1959).

Deneysel hayvanları, insanın yerini alabilen ve üzerinde denenilen (maymun, kedi, köpek, tavşan, koyun, keçi) tüm hayvanlara denir. Deneysel hayvanların genetik ve mikrobiyolojik özellikleri tanımlanmış olup, hayvanların ışık, nem, sıcaklık ve ses gibi standart laboratuvar koşullarında üretilmesi, barındırılması ve deneylerin aynı koşullarda yapılması esastır.

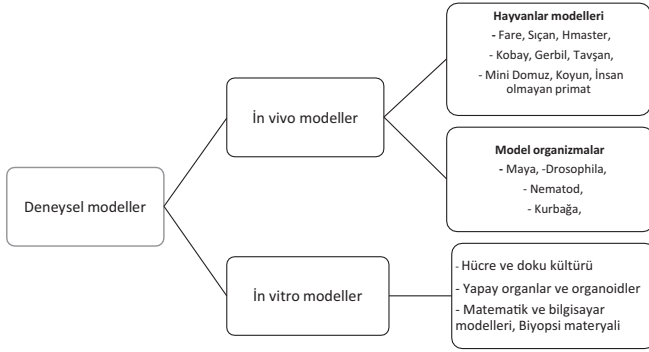
Tıbbın gelişmesinde çığır açan çok önemli hayvan deneyleri vardır. Penisilin keşfinde (1928), Alexander Fleming streptokok ile enfekte farelere penisilin verdi ve fareler sağlıklı kaldı ve bulaşıcı hastalıkların tedavisinde önemli bir atılım yaptı. Transfüzyon tarihindeki dönüm noktası, Richard Lower'ın (1914) köpeklerin transfüzyon için güvenli olduğunu gösteren kan transfüzyon denemesiydi. Selman Waksman ve Albert Schatz (1943), tüberküloz ile enfekte kobaylarda streptomisin kullanarak tüberküloz tedavisinde çok değerli bir buluş yaptılar. Prelinik hayvan araştırma sonuçları, böbrek nakli (1950), köpek ve domuzlarda cerrahi teknikler, menenjit ve çocuk felci aşılarının geliştirilmesi, tamoksifenin tedavide kullanımı gibi birçok insan hastalığında hastalığın gelişme mekanizmasının aydınlatılmasında hayati önem taşımaktadır (meme kanseri ve diyabetin tedavisi gibi). Günümüzde insan tıbbında kullanılan

Geliş Tarihi/Received: 28.03.2023
Kabul Tarihi/Accepted: 15.05.2023
Yayın Tarihi/Publication Date: 02.06.2023
Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Osman YILMAZ
E-mail: osman.yilmaz@deu.edu.tr

Cite this article as: Yılmaz O, Yılmaz C. Unseen heroes in scientific research. *Journal of Laboratory Animal Science and Practices* 2023;3(2):29-31.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License



Şekil 1.
Deneysel Modeller.

hayat kurtarıcı geleneksel cerrahi tekniklerin, endoskopik cerrahi, laparoskopik cerrahi, artroskopik cerrahi ve mikrocerrahi tekniklerinin geliştirilmesinde hayvan deneyleri vazgeçilmezdir. İnsan kalp ameliyatı yaparken hastayı hayatta tutan kalp-akciğer makinesinin geliştirilmesi, koroner baypas ameliyatı, yapay kalp kapakçıklarının geliştirilmesi, kalp pilinin geliştirilmesi gibi insan cerrahi teknikleri ve biyomateryallerin geliştirilmesinde hayvan deneyleri hala vazgeçilmezdir (implant malzemeleri, koroner stenler gibi biyomateryallerin geliştirilmesi). Hayvan deneyleri sadece insanlar için değil evcil hayvanlarında tedavisi ve hastalıklardan korunması için hayati öneme sahiptir (kuduz aşısı sadece insanlar için değil hayvanlarında kuduzdan korunmak için önemlidir).

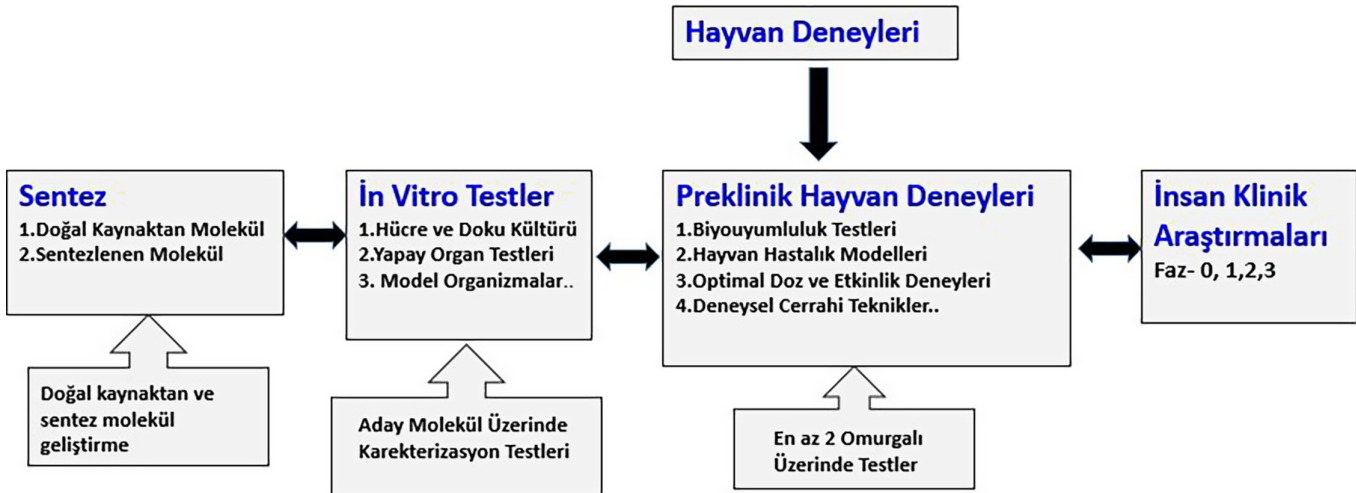
Translasyonel tıp araştırmalarında hayvan modellerinin yerini alabilecek hiçbir araştırma yöntemi yoktur. Tüm ülkeleri etkileyen Covid 19 pandemisine karşı koruyucu bir aşının geliştirilmesinde prelinik hayvan denemelerinde insanlaştırılmış fareler kullanıldı. Burada görüldüğü gibi, insanlaştırılmış fare modeli, Covid19 aşısının geliştirilmesinde kritik bir rol oynamıştır. Fare yerine kullanılacak başka bir prelinik yöntemin bulunmaması, hala vazgeçilmez konumunu korumaktadır. Bu aşının geliştirilmesinde hayvan denemeleri yapılmadan insanlara uygulanması mümkün değil. Laboratuvar hayvanları olarak çoğunlukla fareler ve sıçanlar kullanılmaktadır. Fare ve sıçanların yanı sıra kobay, tavşan, hamster, gerbil, domuz, maymun gibi memeliler ve nematodlar, sirke sinekleri, kurbağalar ve zebra balığı gibi alternatif in vivo modellerde

model organizma kullanılmaktadır (Şekil 3). Günümüzde deneysel amaçlarla kullanılan memeli modeli fare ve sıçandır. İnsan hastalıklarına dayalı tanımlanmış genetik ve mikrobiyolojik özelliklere sahip laboratuvar faresi ve sıçanın birçok alt soyu vardır.

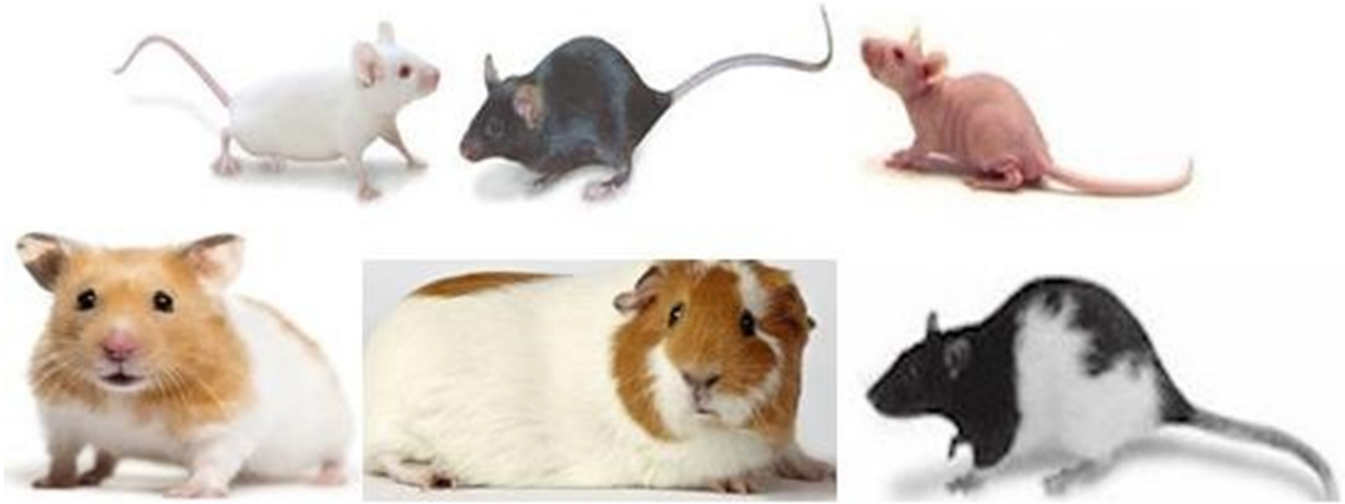
Son yüzyılda bilimsel ve teknolojik gelişmelere paralel olarak modern tıbbın gelişmesinde hızlı bir ilerleme kaydedilmiştir. Hayvan deneyleri tıbbın bu ilerlemesine en önemli katkıyı sağlamıştır ve sağlamaktadır. Deneysel sonuçlar geçerlilik ve insanlarda uygulama açısından değerlendirildiğinde translasyonel tıp araştırmalarında yeri doldurulamaz. In vitro deneysel yöntemlerle elde edilen sonuçların insanlarda kullanılması, geçerlilik ve uygulanabilirlik açısından sınırlı bir etkiye sahiptir. Hayvan modelleri araştırmalarının sonuçlarının değerli olduğunun önemli bir göstergesi de her yıl verilen Nobel Ödüllerinin 2/3'ünün hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalara verilmesidir.

Bilim adamları özverili araştırma sonuçlarıyla hiç tanışmadıkları insanların hayatlarını kurtarıyorlar. Bilim adamları araştırma sonuçlarını evrensel ilkelerle hiçbir menfaat beklemeden bilim dünyasının hizmetine sunarlar. Bu yönüyle bilim adamları, seleflerinin bilime katkılarını yeni bilgiler ekleyerek günümüz bilim ve teknolojisine şekillenmesine katkıda bulunmuşlardır. Bu nedenle tüm insanların bilim insanlarına şükran borcu vardır.

Sonuç olarak, hayvan deneyleri modern tıbbın gelişimine değerli ve hayati bir katkı yaptı ve yapmaya devam ediyor. Deneysel tıp araştırmalarında insan ikame hayvan modellerinin yerini alacak bir araştırma yöntemi hala yoktur. Bu durumda hayvan deneyleri vazgeçilmez ve gereklidir. Hayvan deneyleri yapacak tüm araştırmacılar, deneye başlamadan önce temel hayvan deneyi etik kurallarını içselleştirmelidir. Araştırmacılar test edebilecekleri araştırma sorularına cevap bulmak için öncelikle alternatif deneysel yöntemlere yönelmelidir. Alternatif yöntemlerden edindikleri somut bilgilere dayalı olarak araştırma sorularını test etmek için hayvan modellerini kullanmaları gerekir. Araştırmacılar daha az hayvan kullanarak doğru araştırma sonuçlarına ulaşabilecekler. Böylece gereksiz hayvan kullanımının önüne geçilecektir. Deney hayvanı kullanan tüm araştırmacıların, deney hayvanlarını kullanırken, deney hayvanı türlerine özgü hayvan refahını sağlamaları gerekmektedir. Bilim adamı hiç tanımadığı insanlar için bilim üretirken, deney hayvanı hiç tanımadığı insanlar için hayatını feda eder. Her canlı türü kendi soyunun değerli bir üyesidir.



Şekil 2.
Hayvan Deneyleri; In Vitro Testler ile İnsan Klinik Araştırmaları Arasında Köprü.



Şekil 3.
Model Hayvanlar.

Milyonlarca yıllık yaşamın temsilcisidir. Deney hayvanları, modern tıbbın ve bilimin gelişimine çok önemli katkılarda bulunmuştur. Deneysel hayvan araştırmaları aşıların, ilaçların, biyomalzemelerin geliştirilmesinde ve sağlık alanında birçok buluşta kullanılmıştır. Bu nedenle, tüm insanlar bu hayvana saygı duymalı ve takdir etmelidir.

Peer-review: This manuscript was prepared by the invitation of the Editorial Board and its scientific evaluation was carried out by the Editorial Board.

Author Contributions: Concept – O.Y., C.Y.; Design – O.Y., C.Y.; Supervision – O.Y., C.Y.; Resources – O.Y., C.Y.; Writing Manuscript – O.Y., C.Y.; Critical Review – O.Y., C.Y.

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Bu makale Editörler Kurulu'nun davetiyle hazırlandığından bilimsel değerlendirilmesi Editörler Kurulu tarafından yapılmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir– O.Y., C.Y.; Tasarım – O.Y., C.Y.; Denetleme – O.Y., C.Y.; Kaynaklar – O.Y., C.Y.; Yazıyı Yazan – O.Y., C.Y.; Eleştirel İnceleme – O.Y., C.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.














Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Ergün, Y. (2010). Ethics in animal experiments. *Archive*, 19, 220–235.
- Ferdowsian, H. R., & Beck, N. (2011). Ethical and scientific considerations for animal testing and research. *PLoS BİR*, 6, e24059. [\[CrossRef\]](#)
- Franco, N. H. (2013). Animal experiments in biomedical research: A historical perspective. *Animals: An Open Access Journal from MDPI*, 3(1), 238–273. [\[CrossRef\]](#)
- Olsson, A. S., Robinson, P., Pritchett, K., et al. (2003). Animal research ethics. In J. Hau & G. L. Van Hoosier Jr. (Eds.). *Handbook of laboratory animal science. Volume I essential principles and practices* (2nd ed., pp. 13–31). Usa Crc Press.
- Russell, W. M. S., & Burch, R. L. (1959). *The principles of humane experimental technique*. London: Methuen & Co. Special edition published by Universities Federation for Animal Welfare (UFAW), 1992.

Therapeutic Potential of *Bacopa monnieri* L. in Sciatic Nerve Ligation: Modulation of Regeneration and Oxidative Stress

Siyatik Sinir Ligasyonunda *Bacopa monnieri* L.'nin Tedavi Potansiyeli: Rejenerasyon ve Oksidatif Stresin Modülasyonu

Ziadoon AL-YAQOObi¹ 
Öznur ALTUNLU¹ 
Feyza BURUL¹ 
Esmâ TOPATAN¹ 
Behzad MOKHTARE² 
Ayşenur BUDAK SAVAŞ¹ 
Mehmet Ali YÖRÜK³ 
Burak ÇINAR¹ 
Selma SEZEN⁴ 
Cemil BAYRAM³ 
Irmak FERAH OKKAY⁵ 
Ufuk OKKAY¹ 
Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU¹ 

¹Department of Medical Pharmacology, Atatürk University, Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey

²Department of Pathology, Dicle University, Faculty of Veterinary, Diyarbakır, Turkey

³Department of Pharmacology and Toxicology, Atatürk University, Faculty of Veterinary, Erzurum, Turkey

⁴Department of Medical Pharmacology, Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Medicine, Ağrı, Turkey

⁵Department of Pharmacology, Atatürk University, Faculty of Pharmacy, Erzurum, Turkey

Received/Geliş Tarihi: 19.07.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 05.09.2023

Publication Date/Yayın Tarihi: 27.09.2023

Corresponding Author/Sorumlu Yazar:
Cemil BAYRAM
E-mail: cemil489@gmail.com

Cite this article as: Al-yaqoobi Z, Altunlu Ö, Burul F, et al. Therapeutic potential of *Bacopa monnieri* L. in sciatic nerve ligation: Modulation of regeneration and oxidative stress. *Journal of Laboratory Animal Science and Practices* 2023;3(2):32-38.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

ABSTRACT

Bacopa monnieri L. is a plant known for its neuroprotective properties with positive effects on neuronal regeneration and synaptic activity. In this study, the effects of *Bacopa monnieri* L. extract on the regeneration process in sciatic nerve injury, which is a peripheral nerve injury model, were investigated. Within the scope of this study, 18 Sprague–Dawley rats, each group containing six animals, were divided into three groups. Surgical ligation of the sciatic nerve was performed at the beginning of the experiment to induce sciatic nerve injury in the positive control and treatment groups. Following surgical intervention, the treatment group received a daily dose of 400 mg/kg extract for 15 days starting from the 14th day post surgery. The oxidative stress status in serum samples obtained from rats was investigated biochemically. Immunohistochemical measurements of tumor necrosis factor alpha and inducible nitric oxide synthase were also performed in the muscles surrounding the sciatic nerve. Upon examination of the results, it was observed that the treatment group exhibited a significant increase in antioxidant capacity compared to the control groups. Furthermore, the oxidant status in the treatment group was lower than that in the positive control group. Immunohistochemical examinations revealed an increase in tumor necrosis factor alpha- and inducible nitric oxide synthase immunoreactivity in the positive control group, while a decrease in the immunoreactivity of these inflammation markers was observed in the treatment group. In conclusion, *Bacopa monnieri* L. extract may contribute to recovery in peripheral nerve injury by regulating antioxidant and anti-inflammatory processes.

Keywords: Anti-inflammatory, antioxidant, *Bacopa monnieri* L., peripheral nerve injury, sciatic nerve ligation

ÖZ

Bacopa monnieri L. nöronal rejenerasyon ve sinaptik aktivite üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinen nöroprotektif özelliğe sahip bir bitkidir. Bu çalışmada *Bacopa monnieri* L. ekstresinin periferik sinir hasarı modeli olan siyatik sinir hasarında rejenerasyon süreci üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma kapsamında Sprague–Dawley ırkı 18 adet sıçan her birinde 6 hayvan bulunan 3 gruba ayrıldı. Pozitif kontrol ve tedavi gruplarına siyatik sinir hasarı oluşturmak amacıyla deneyin başlangıcında cerrahi olarak siyatik sinir ligasyonu uygulandı. Tedavi grubuna cerrahi uygulama sonrası 14. günden itibaren 15 gün boyunca 400 mg/kg/gün ekstrakt uygulandı. Sıçanlardan alınan serum örneklerinde oksidatif stres durumu biyokimyasal olarak araştırıldı. Immunohistokimyasal olarak ise siyatik sinir çevresindeki kaslarda TNF- α ve iNOS ölçümü gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde kontrol gruplarına göre tedavi grubunda antioksidan kapasite önemli ölçüde artmıştır. Oksidan durumun ise tedavi grubunda PC grubundan daha düşük olduğu görülmüştür. Immunohistochemical incelemelerde PC grubunda TNF- α ve iNOS immunoreaktivitesini artarken tedavi grubunda bu inflamasyon belirteçlerinin immunoreaktivitesinin düştüğü belirlenmiştir. Sonuç olarak *Bacopa monnieri* L. ekstresi periferik sinir hasarında antioksidan ve antiinflamatuvar süreçleri düzenleyerek iyileşmeye katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Antiinflamatuvar, antioksidan, *Bacopa monnieri* L., periferik sinir hasarı, siyatik sinir bağlama

Introduction

The nervous system is an intricate network of nerves that orchestrates its operations through the transmission of messages to and from diverse anatomical regions. The system is capable of perceiving alterations in the surrounding environment that exert an influence on the physiological state of the organism. The classification of the nervous system entails two main divisions, namely the central nervous system (CNS) and the peripheral nervous system (PNS). The CNS is composed of the spinal cord and brain, whereas the PNS is composed of nerves, which are densely packed bundles of elongated fibers, or axons. The primary role of these nerves is to establish functional connections between various organs of the body and the CNS (Vecchiarelli & Tremblay, 2023). The spinal cord's ventral and dorsal roots constitute the PNS. Dorsal root ganglia cells include motor and sensory neurons, respectively. The ventral horn and brainstem nuclei contain motor neuron cell bodies. Sensory and motor axons may reach distant organs (Zhang et al., 2021). The integrity of the injured nerve, the age of the affected individual, and the type of lesion sustained are all factors that contribute to the diverse functional settings experienced by each of them. Sciatic nerve ligation (SNL) represents a significant neurological disorder that presents a considerable risk to both human and animal patients also known as peripheral nerve injuries. These injuries can lead to profound and enduring functional and physiological impairments throughout an individual's lifetime (Dong et al., 2019). The term SNL refers to several forms of peripheral nerve stem or branch injury. Sciatic nerve ligation accounts for 1.5–4.0% of all trauma cases worldwide each year (Siemionow & Brzezicki, 2009). Sciatic nerve ligation elicits modifications in immune cells and the corresponding factors involved in immune regulation, leading to a series of immunoregulatory reactions within the cellular microenvironment. There are several immunomodulatory substances that have been identified, including interleukins (ILs) such as IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, and IL-17 (Xiaoting et al., 2013) (Wang et al., 2015), and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) (Kiguchi et al., 2015). Sciatic nerve ligation often causes poor function, nerve damage, and sensory and motor impairment. Partial healing, muscle atrophy, prolonged pain, and significant weakening follow (Wang et al., 2019). In order to achieve reinnervation and establish connections with distal motor endplates, axons often necessitate regeneration over considerable distances, exhibiting a relatively slow rate of 1–3 mm per day (Slavin et al., 2021). Consequently, the process of regeneration requires an extended period of time, particularly when external aid is not available (R. Dong et al., 2019). Most medical procedures are microsurgical, offering direct repair, tension-free end-to-end sutures, or the best method utilizing autologous nerve grafts to close bigger gaps (Kornfeld et al., 2019; Rayner et al., 2020, 2021). However, it has drawbacks, including morbidity at the donor site, a lack of donors, impaired sensation, scarring, and the possibility of neuroma formation (Wang et al., 2019).

The use of animals in experiments allows for more precise control over the factors influencing regeneration and recovery, as well as the evaluation of novel techniques and treatment stances. In addition, animal models permit the implementation of scientific methodologies to examine molecular and cellular processes in a manner not possible in clinical research, as well as to evaluate the onset and progression of regeneration (Allodi et al., 2012). The experimental paradigm of sciatic nerve axotomy (SNA) has been employed in the field of neuroscience since the early 20th

century. Santiago Ramón y Cajal, in his 1906 Nobel Prize acceptance speech, elucidated the utilization of SNA in his research. Cajal significantly contributed to the support of the neurotropic theory and the concept of nerve regeneration continuity by employing a thoughtful application of the model and providing detailed descriptions of the outcomes. As a result, towards the conclusion of the 19th century, SNA attained the status of a widely accepted experimental model in the two primary domains that would subsequently drive its utilization in the 20th century: nerve regeneration and neuropathic pain (Savastano et al., 2014).

Bacopa monnieri L. extract (BME), commonly referred to as “medhya rasayanas” in Ayurveda, has been widely employed as an Ayurvedic remedy in India for approximately three millennia. The main reason for this is that the plant has a large number of bioactive parts, such as alkaloids, glycosides, flavonoids, and “bacosides,” which are complex mixtures of compounds with similar structures (Dowell et al., 2015). *Bacopa monnieri* L. extract, a botanical extract, has been found to contain a diverse array of chemical components, including brahmine, nicotine, herpestine, bacosides A and B, saponins A, B, and C, β -sitosterol, betulinic acid, serine, aspartic acid, glutamic acid, and other various elemental components (Jeyasri et al., 2020). The therapeutic efficacy of a compound consisting of two saponins, specifically bacoside A and its optically rotated isomer bacoside B, has been scientifically validated. The saponins present in BME have been identified as its active constituents. Moreover, it has been recognized that bacoside A is comprised of four saponins, specifically bacopaside II, bacoside A3, bacopasaponin C, and the jujubogenin isomer of bacopasaponin C (Deepak & Amit, 2013). Bacopaside II and bacoside A3 demonstrate enhanced neuroprotective characteristics in comparison to the remaining two constituents, owing to their ability to lessen levels of intracellular reactive oxygen species (ROS) and enhance cellular viability (Bhardwaj et al., 2018). The *Bacopa* plant has been identified to facilitate the process of neuronal regeneration, promote the synthesis of neurons, restore synaptic activity, and enhance cognitive function (Mehta et al., 2022). Its benefits extend to enhanced cognitive performance and better memory (Shinomol et al., 2011).

In this study, the effect of BME on the regeneration process of peripheral nerve damage was investigated using biochemical and pathological methods.

Methods

Chemicals

Ketamine (Keta control, Doğa İlaç, İstanbul, Türkiye) and xylazine (Control 10%, Doğa İlaç, İstanbul, Türkiye) used for anesthetics. *Bacopa monnieri* L. extract was purchased from commercially (Naturevibe Botanicals).

Animals

Atatürk University Medical Experimental Research and Application Center (ATADEM) provided 18 male Sprague–Dawley rats weighing 250–300 g for the experiments. All rats were housed at room temperature of $21 \pm 2^\circ\text{C}$, 12 hours of light and 12 hours of darkness, and housed in cages without specific pathogens, with access to food and water ad libitum. In experimental animal studies, the ARRIVE guidelines and the rules applicable from the eighth edition of the Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals were applied. Ethics committee approval was obtained from Atatürk University Animal Experiments Local Ethics Committee with the date June 22, 2023, and the number 110.

Experimental Groups

- Negative control (NC): healthy control group ($n=6$)
- Positive control (PC): surgical SNL ($n=6$)
- Treatment group (BME): 15 days 400 mg/kg BME ($n=6$)

Model

Sciatic nerve ligation is an experimental model for inducing neuropathic pain and examining nerve injury in rats. In this model, triple suturing of surgically exposed sciatic nerves is performed, and then rats are monitored for signs of hypersensitivity, such as increased sensitivity to tactile, thermal, and chemical stimulation. It is also used to study the effects of acute nerve injury on the expression of various molecules and gene transcripts. 60 mg/kg ketamine and 10 mg/kg xylazine were used for anesthetic purpose.

In this study, SNL was used to assess the potential therapeutic efficacy of BME in acute nerve injury. Three branches of the sciatic nerve were ligated, and the pattern development was verified after a 14-day waiting period. Following the induction of SNL, BME was administered by gavage at a dose of 400 mg/kg (the treatment dose was chosen in accordance with the literature data) for 15 days beginning on day 14 (Kishore et al., 2016; Omura et al., 2005).

Biochemical Analysis

Serum was obtained from blood samples taken from rats and total antioxidant capacity (TAC) and total oxidant status (TOS) were analyzed. The analyses were performed in commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kits and performed according to the kit protocol of the company (Rel Assay Diagnostics, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye) (Ferah Okkay et al., 2023).

Histopathological Analysis

Rats were necropsied and muscle tissue samples were preserved in neutral formalin solution at 10% concentration. The tissues were placed in paraffin blocks and subjected to standard alcohol-xylol preservation procedures (Toraman et al., 2023).

Immunohistochemical Analysis

To inactivate endogenous peroxidase, 5 μm sections from polylysine slides were subjected to a series of xylol and alcohol treatments before being washed with PBS and placed in 3% H_2O_2 for 10 minutes. The antigen retrieval solution was applied twice for 5 minutes each at 500 watts to release the antigen in the tissue.

Then muscle tissues were incubated with inducible nitric oxide synthase (iNOS) and TNF- α primary antibodies at appropriate dilution ratios determined at room temperature (Okkay et al., 2021).

Statistical Analysis

Data were analyzed with the GraphPad 9.5 program. Enzyme-linked immunosorbent assay results were analyzed using the one way analysis of variance test, one of the parametric tests, and multiple comparisons were made according to the post hoc Tukey test.

Results

Biochemical Parameters

Serum biochemistry was examined in terms of oxidative parameters TAS and TOS analyses. In the TOS test used to determine the level of oxidation, the both NC and Treatment groups showed a significant difference of $p < .001$ compared to the PC

group (Figure 1). In the TAS analysis, in which the antioxidant level was measured, the NC and Treatment groups gave $p = .001$ and $p < 0.001$ differences compared to the PC group, respectively (Figure 2).

Histopathological Findings

Histological findings of the control group were normal. In the PC group, mild mononuclear cell infiltration was observed in the endomysium surrounding the muscle fibers. No histopathologic findings were observed (Table 1 and Figure 3).

Immunohistochemical Findings

Staining for TNF- α did not show a significant immune positivity in NC. Immune positivity was moderate in the treatment group, but PC was severe in the treatment group. Negative control and

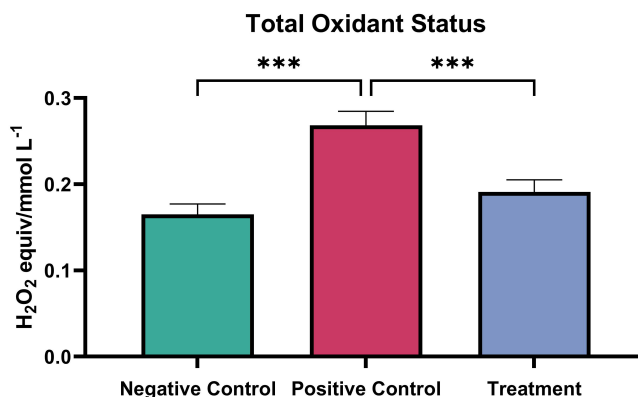


Figure 1. Total Oxidant Status Analysis Showing Oxidation Level Analysis. Oxidative stress was significantly increased in the PC group. *** $p < .001$ differences between groups.

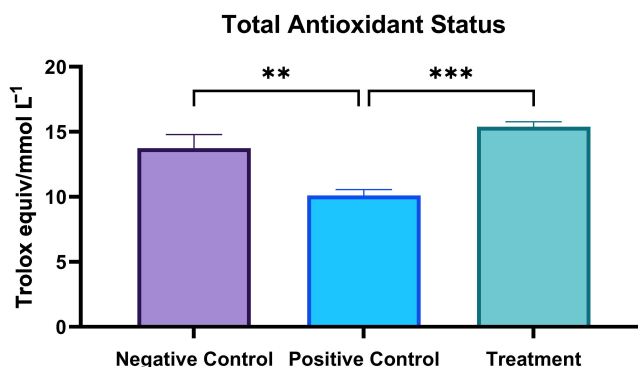


Figure 2. Total Antioxidant Capacity Analysis Showing Antioxidation Level Analysis. Positive control group's antioxidant status is lower than the other groups. ** $p = .001$ differences between groups; *** $p < .001$ differences.

Table 1. Histopathologic Investigations Showed Statistically Significant Differences Between the Groups ($p < .05$).

Groups	Myositis
Negative control	0.16 \pm 0.40 ^a
Positive control	1.16 \pm 0.40 ^b
Therapeutics	0.33 \pm 0.51 ^a

Note: ^{a,b}Indicate the difference between groups ($p < .05$).

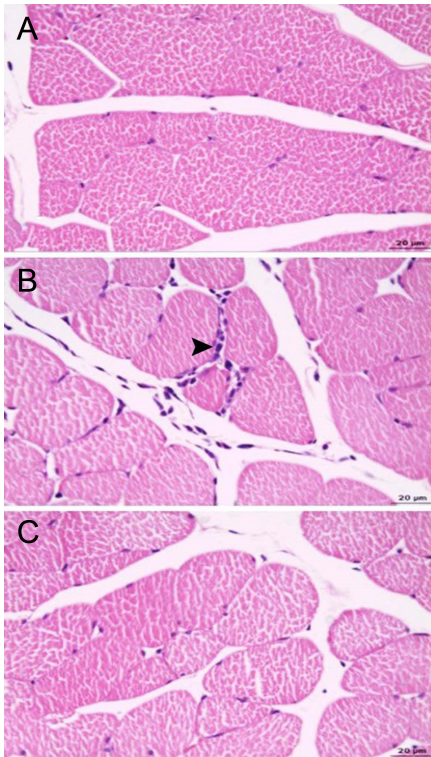


Figure 3. (A) NC Group, Normal Histologic Appearance. (B) PC Group, Mild Myositis Consisting of Mononuclear Cells in the Endomysium (Arrowhead), (C) Treatment Group, Normal Histologic Appearance. Hematoxylin and eosin.

Table 2. Immunohistochemical Examinations Revealed Statistically Significant Differences Between the Groups ($p < .05$).

Groups	TNF- α	iNOS
Negative control	0.16 \pm 0.40 ^a	0.00 \pm 0.00 ^a
Positive control	2.66 \pm 0.51 ^b	0.83 \pm 0.40 ^b
Treatment	1.83 \pm 0.40 ^c	0.16 \pm 0.40 ^a

Note: ^{a,b,c}indicate the difference between groups ($p < .05$)

treatment groups did not have immune positivity in staining for iNOS, but PC group had mild immune positivity. Tumor necrosis factor alpha and iNOS positivity was found in muscle fibers and capillary endothelial cells (Table 2 and Figure 4).

Discussion

The peripheral nervous system has a very limited regeneration ability. For this reason, severe SNL often do not heal completely, resulting in motor and sensory defects. This condition, which negatively affects the quality of life of many people, continues with complications starting from mild neuropathic pain to complete loss of motor and sensory functions (Lopes et al., 2022). Despite this, the lack of a definitive cure prompts scientists to search for new treatments. The SNL model is the most commonly used model to evaluate motor and sensory nerve functions in peripheral nerve damage, due to the easy accessibility of rats for studies on PNS injuries, their elongation similar to humans, and their length and thickness suitable for surgical intervention (An et al., 2022).

In SNL, a series of pathophysiological events such as inflammation, oxidative stress, and excitotoxicity occur in the injured area. The immune response in SNL is characterized by a rapid flow of immune cells, particularly macrophages, leading to an early pro-inflammatory response followed by an anti-inflammatory response (Ferdowsi et al., 2023). As part of this process, cytokines such as IL-1 β and TNF- α , which emerge as part of the inflammatory response, play an effective role in the development and maintenance of pain after peripheral nerve damage or inflammation (Nadeau et al., 2011).

Studies have shown an increase in IL-1 β mRNA expression following peripheral nerve injury. The upregulation of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β and TNF- α after nerve damage has been reported to play a crucial role as initiators of inflammation and in the development of neuropathic pain (Ren et al., 2011) (Ohtori et al., 2004). These findings indicate that IL-1 β and TNF- α not only modulate postneural injury pain but also affect nerve repair and functional recovery (Nadeau et al., 2011).

In addition to inflammation, oxidative stress is also one of the main causes of neural damage in SNL (Zhang et al., 2013). The

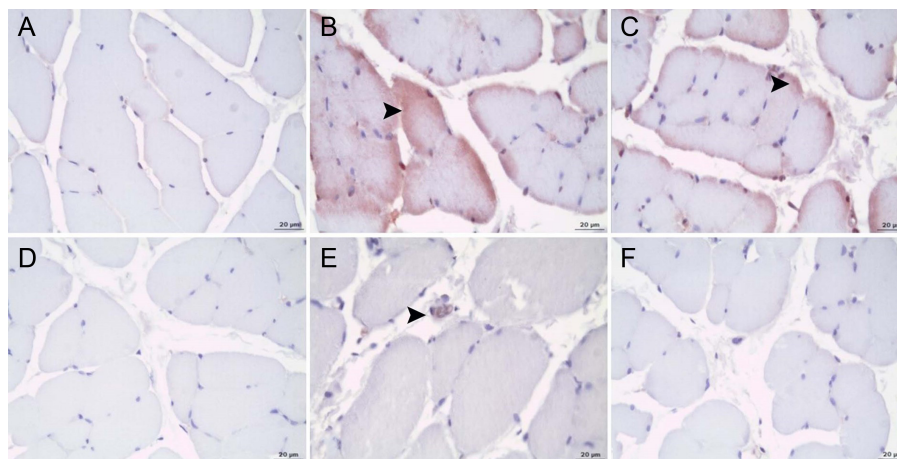


Figure 4. (A) NC Group. Tumor Necrosis Factor Alpha Immune Negativity. (B) PC Group. Severe TNF- α Immunopositivity in Muscle Fibers (Arrowhead), (C) Treatment Group. Moderate TNF- α Immunopositivity in Muscle Fibers (Arrowhead), (D) NC Group. iNOS Immune Negativity. (E) PC Group. Mild iNOS Immunopositivity in Capillary Endothelial Cells (Arrowhead), (F) Treatment Group. iNOS Immune Negativity, IHC. IHC = immunohistochemistry; iNOS = inducible nitric oxide synthase; NC = negative control; PC = positive control; TNF- α = tumor necrosis factor alpha.

level of oxidative stress is proportional to the different types of SNL (Wang et al., 2015). A recent study has shown that inhibition of oxidative stress after peripheral nerve injury can enhance functional recovery by directing the pathway toward the repair process and assisting in accelerated repair (Qian et al., 2018). Therefore, modulation of the inflammatory response and oxidative stress for enhancing peripheral nerve regeneration has been considered an effective therapeutic strategy.

Bacopa monnieri L. extract, due to its bioactive compounds such as saponins, alkaloids, betulinic acid, flavonoids, stigmaterol, and beta-sitosterol, is a commonly used plant in traditional medicine (Emsen et al., 2019). In silico and in vitro studies conducted with eight of the 52 active compounds in BME have shown its association with genes such as COX2 (Siklooksijenaz), iNOS, LOX (Lipoksijenaz), STAT3 (Signal transducer and activator of transcription), CCR1 (chemokine receptor type), and MMP9 (matrix metallo-peptidase), which are induced by pro-inflammatory cytokines associated with pain and inflammation such as TNF- α , IL-1 β , and interferon gamma (Jeyasri et al., 2022). Besides its anti-inflammatory and antioxidant effects, BME has been reported to have analgesic, antinociceptive, antipyretic, neuroprotective, pro-cognitive, neuropsychiatric, anticancer, and anticonvulsant effects (Sanyal et al., 2022).

In an in vitro study, Nemetchek et al found that BME exhibited anti-inflammatory effects by reducing the levels of IL-6, IL-1 β , and TNF- α (Nemetchek et al., 2017). It has also been reported to have antioxidant properties by neutralizing free radicals, suppressing lipid peroxidation, and activating antioxidant enzymes (Jauhari et al., 2019); (P B & Padma, 2017). Another study found a decrease in SOD (superoxide dismutase), CAT (catalaz), and GSH (glutathione) levels in rats treated with BME (Vigneshwar et al., 2021).

In our study, it was determined that the level of the oxidation marker TOS was lower in the negative control group and treatment group compared to the positive control group. Consistently, the level of TAC was found to be higher in the negative control group and treatment group. This condition is thought to be associated with the bioactive compounds of the plant. A study supporting this found that bacopaside II and bacoside A3 in BME reduced the levels of intracellular ROS and exhibited antioxidant effects (Bhardwaj et al., 2018).

When reviewing the studies in the literature, in rats with modeled SNL, it has been reported that 21 days of oral treatment with BME resulted in a significant antinociceptive effect by attenuating allodynia and hyperalgesia (Shahid et al., 2017). This effect may be associated with the ability of BME to reduce the levels of cytokines such as TNF- α and IL-6. In another study, Kishore et al. found that in rats with streptozotocin-induced diabetic neuropathy, treatment with BME (100, 200, and 400 mg/kg) reduced the pain threshold, and the levels of TNF- α , transforming growth factor beta, and IL-1 β were significantly lower in the treatment group compared to diabetic rats, with the dose of 400 mg/kg being closest to the cytokine levels in the control group (Kishore et al., 2017). In our immunohistochemical examinations, we did not detect immunopositivity in the negative control and treatment groups, while we observed mild immunopositivity in the positive control group. This indicates successful induction of inflammation resulting from SNL. Furthermore, the TNF- α and iNOS values examined immunohistochemically showed a significant increase in the positive control group compared to the negative control group, while the treatment group showed a significant decrease.

In another study, Starinets et al applied synaptamide (4 mg/kg/day) for the treatment of damage induced on the sciatic nerve and reported a significant decrease in IL-1 β levels in the treatment groups. They also noted an increase in remyelination based on immunohistochemical staining (Starinets et al., 2023). In our histopathological study on myositis, significant differences were observed. In the positive control groups, inflammatory cell infiltrations consisting of mild mononuclear cells were observed in the endomysium surrounding the muscle fibers, while no histopathological findings were detected in the treatment group, indicating the effectiveness of BME treatment on myositis.

Our study determined that BME reduced SNL damage modeled in rats. Although there is ample evidence for the therapeutic effect of BME's bioactive compounds, further studies are needed for its clinical application.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Atatürk University (Date: June 22, 2023, Number: 110).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – C.B., S.S., U.O.; Design – C.B., S.S., U.O., I.F.O.; Supervision – I.F.O., U.O., A.H.; Resources – Z.A., U.O., C.B., S.S., E.T., F.B., Ö.A.; Materials – Z.A., U.O., C.B., S.S., E.T., F.B., B.M., Ö.A.; Data Collection and/or Processing – Z.A., B.C., A.B., M.A.Y., F.B., Ö.A., E.T.; Analysis and/or Interpretation – S.S., C.B., B.M., M.A.Y.; Literature Search – B.C., E.T., F.B., Ö.A., Z.A., M.A.Y.; Writing Manuscript – C.B., S.S., A.B., U.O., I.F.O., A.H.; Critical Review – A.H., U.O., I.F.O.

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Atatürk Üniversitesi'nden (Tarih: 22 Haziran 2023, Sayı: 110) alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – C.B., S.S., U.O.; Tasarım – C.B., S.S., U.O., I.F.O.; Denetleme – I.F.O., U.O., A.H.; Kaynaklar – Z.A., U.O., C.B., S.S., E.T., F.B., Ö.A.; Malzemeler – Z.A., U.O., C.B., S.S., E.T., F.B., B.M., Ö.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – Z.A., B.C., A.B., M.A.Y., F.B., Ö.A., E.T.; Analiz ve/veya Yorum – S.S., C.B., B.M., M.A.Y.; Literatür Taraması – B.C., E.T., F.B., Ö.A., Z.A., M.A.Y.; Yazıyı Yazan – C.B., S.S., A.B., U.O., I.F.O., A.H.; Eleştirel İnceleme – A.H., U.O., I.F.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References


- Allodi, I., Udina, E., & Navarro, X. (2012). Specificity of peripheral nerve regeneration: Interactions at the axon level. *Progress in Neurobiology*, 98(1), 16–37. [\[CrossRef\]](#)
- An, Y., Yan, H. X., Zhao, J. N., Yang, X. M., & Yan, J. T. (2022). Evaluation methods of a rat sciatic nerve crush injury model. *Journal of Integrative Neuroscience*, 21(3), 91. [\[CrossRef\]](#)
- Bhardwaj, P., Goswami, N., Narula, P., Jain, C. K., & Mathur, A. (2018). Zinc oxide nanoparticles (ZnO NP) mediated regulation of bacosides biosynthesis and transcriptional correlation of HMG-CoA reductase gene in suspension culture of *Bacopa monnieri*. *Plant Physiology and Biochemistry*, 130, 148–156. [\[CrossRef\]](#)
- Deepak, M., & Amit, A. (2013). 'Bacoside B' — The need remains for establishing identity. *Fitoterapia*, 87, 7–10. [\[CrossRef\]](#)
- Dong, R., Liu, Y., Yang, Y., Wang, H., Xu, Y., & Zhang, Z. (2019). MSC-derived exosomes-based therapy for peripheral nerve injury: A novel

- therapeutic strategy. *BioMed Research International*, 2019, 6458237. [\[CrossRef\]](#)
- Dowell, A., Davidson, G., & Ghosh, D. (2015). Validation of quantitative HPLC method for bacosides in KeenMind. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2015, 696172. [\[CrossRef\]](#)
- Emsen, B., Karataş, M., & Doğan, M. (2019). In vitro Koşullarda Çoğaltılan *Bacopa monnieri* L. Pennell'nin Oksidatif Stres İnhibisyon Aktiviteleri. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 9(2), 181–189.
- Ferah Okkay, I., Okkay, U., Bayram, C., Cicek, B., Sezen, S., Aydin, I. C., Mendil, A. S., & Hacimuftuoglu, A. (2023). Bromelain protects against cisplatin-induced ocular toxicity through mitigating oxidative stress and inflammation. *Drug and Chemical Toxicology*, 46(1), 69–76. [\[CrossRef\]](#)
- Ferdowsi, S., Abdolmaleki, A., Asadi, A., & Zahri, S. (2023). Effect of azithromycin on sciatic nerve injury in the Wistar rats. *Neurochemical Research*, 48(1), 161–171. [\[CrossRef\]](#)
- Jauhari, N., Bharadwaj, R., Sharma, N., & Bharadvaja, N. (2019). Assessment of bacoside production, total phenol content and antioxidant potential of elicited and non-elicited shoot cultures of *Bacopa monnieri* (L.). *Environmental Sustainability*, 2(4), 441–453. [\[CrossRef\]](#)
- Jeyasri, R., Muthuramalingam, P., Adarshan, S., Shin, H., & Ramesh, M. (2022). Assessing the anti-inflammatory effects of bacopa-derived bioactive compounds using network pharmacology and in vitro studies. *ACS Omega*, 7(44), 40344–40354. [\[CrossRef\]](#)
- Jeyasri, R., Muthuramalingam, P., Suba, V., Ramesh, M., & Chen, J. T. (2020). *Bacopa monnieri* and their bioactive compounds inferred multi-target treatment strategy for neurological diseases: A cheminformatics and system pharmacology approach. *Biomolecules*, 10(4), 536. [\[CrossRef\]](#)
- Kiguchi, N., Kobayashi, Y., Saika, F., Sakaguchi, H., Maeda, T., & Kishioka, S. (2015). Peripheral interleukin-4 ameliorates inflammatory macrophage-dependent neuropathic pain. *Pain*, 156(4), 684–693. [\[CrossRef\]](#)
- Kishore, L., Kaur, N., & Singh, R. (2016). Renoprotective effect of *Bacopa monnieri* via inhibition of advanced glycation end products and oxidative stress in STZ-nicotinamide-induced diabetic nephropathy. *Renal Failure*, 38(9), 1528–1544. [\[CrossRef\]](#)
- Kishore, L., Kaur, N., & Singh, R. (2017). Bacosine isolated from aerial parts of *Bacopa monnieri* improves the neuronal dysfunction in streptozotocin-induced diabetic neuropathy. *Journal of Functional Foods*, 34, 237–247. [\[CrossRef\]](#)
- Kornfeld, T., Vogt, P. M., & Radtke, C. (2019). Nerve grafting for peripheral nerve injuries with extended defect sizes [Nerventransplantate für periphere Nervenverletzungen ausgedehnterer Defektgrößen]. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 169(9–10), 240–251. [\[CrossRef\]](#)
- Lopes, B., Sousa, P., Alvites, R., Branquinho, M., Sousa, A. C., Mendonça, C., Atayde, L. M., Luís, A. L., Varejão, A. S. P., & Maurício, A. C. (2022). Peripheral nerve injury treatments and advances: One health perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2). [\[CrossRef\]](#)
- Mehta, J., Utgarsh, K., Fuloria, S., Singh, T., Sekar, M., Salaria, D., Rolta, R., Begum, M. Y., Gan, S. H., Rani, N. N. I. M., Chidambaram, K., Subramaniyan, V., Sathasivam, K. V., Lum, P. T., Uthirapathy, S., Fadare, O. A., Awofisayo, O., & Fuloria, N. K. (2022). Antibacterial potential of *Bacopa monnieri* (L.) Wettst. and its bioactive molecules against uropathogens—An in silico study to identify potential lead molecule(s) for the development of new drugs to treat urinary tract infections. *Molecules*, 27(15), 4971. [\[CrossRef\]](#)
- Nadeau, S., Filali, M., Zhang, J., Kerr, B. J., Rivest, S., Soulet, D., Iwakura, Y., de Rivero Vaccari, J. P., Keane, R. W., & Lacroix, S. (2011). Functional recovery after peripheral nerve injury is dependent on the pro-inflammatory cytokines IL-1 β and TNF: Implications for neuropathic pain. *Journal of Neuroscience*, 31(35), 12533–12542. [\[CrossRef\]](#)
- Nemetchek, M. D., Stierle, A. A., Stierle, D. B., & Lurie, D. I. (2017). The Ayurvedic plant *Bacopa monnieri* inhibits inflammatory pathways in the brain. *Journal of Ethnopharmacology*, 197, 92–100. [\[CrossRef\]](#)
- Ohtori, S., Takahashi, K., Moriya, H., & Myers, R. R. (2004). TNF-alpha and TNF-alpha receptor type 1 upregulation in glia and neurons after peripheral nerve injury: Studies in murine DRG and spinal cord. *Spine (Phila Pa 1976)*, 29(10), 1082–1088. [\[CrossRef\]](#)
- Okkay, U., Ferah Okkay, I., Cicek, B., Aydin, I. C., Ertugrul, M. S., Bayram, C., Senyayla, S., Sezen, S., Mendil, A. S., Guven, L., & Hacimuftuoglu, A. (2021). *Achillea millefolium* alleviates testicular damage in paclitaxel-intoxicated rats via attenuation of testicular oxido-inflammatory stress and apoptotic responses. *Andrologia*, 53(5), e14028. [\[CrossRef\]](#)
- Omura, T., Sano, M., Omura, K., Hasegawa, T., Doi, M., Sawada, T., & Nagano, A. (2005). Different expressions of BDNF, NT3, and NT4 in muscle and nerve after various types of peripheral nerve injuries. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 10(3), 293–300. [\[CrossRef\]](#)
- Qian, Y., Han, Q., Zhao, X., Song, J., Cheng, Y., Fang, Z., Ouyang, Y., Yuan, W. E., & Fan, C. (2018). 3D melatonin nerve scaffold reduces oxidative stress and inflammation and increases autophagy in peripheral nerve regeneration. *Journal of Pineal Research*, 65(4), e12516. [\[CrossRef\]](#)
- Rayner, M. L. D., Day, A. G. E., Bhangra, K. S., Sinden, J., & Phillips, J. B. (2021). Engineered neural tissue made using clinical-grade human neural stem cells supports regeneration in a long gap peripheral nerve injury model. *Acta Biomaterialia*, 135, 203–213. [\[CrossRef\]](#)
- Rayner, M. L. D., Grillo, A., Williams, G. R., Tawfik, E., Zhang, T., Volitaki, C., Craig, D. Q. M., Healy, J., & Phillips, J. B. (2020). Controlled local release of PPAR γ agonists from biomaterials to treat peripheral nerve injury. *Journal of Neural Engineering*, 17(4), 046030. [\[CrossRef\]](#)
- Ren, W. J., Liu, Y., Zhou, L. J., Li, W., Zhong, Y., Pang, R. P., Xin, W. J., Wei, X. H., Wang, J., Zhu, H. Q., Wu, C. Y., Qin, Z. H., Liu, G., & Liu, X. G. (2011). Peripheral nerve injury leads to working memory deficits and dysfunction of the hippocampus by upregulation of TNF- α in rodents. *Neuropsychopharmacology*, 36(5), 979–992. [\[CrossRef\]](#)
- Sanyal, R., Nandi, S., Pandey, S., Chatterjee, U., Mishra, T., Datta, S., Prasanth, D. A., Anand, U., Mane, A. B., Kant, N., Jha, N. K., Jha, S. K., Shekawat, M. S., Pandey, D. K., & Dey, A. (2022). Biotechnology for propagation and secondary metabolite production in *Bacopa monnieri*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 106(5–6), 1837–1854. [\[CrossRef\]](#)
- Savastano, L. E., Laurito, S. R., Fitt, M. R., Rasmussen, J. A., Gonzalez Polo, V., & Patterson, S. I. (2014). Sciatic nerve injury: A simple and subtle model for investigating many aspects of nervous system damage and recovery. *Journal of Neuroscience Methods*, 227, 166–180. [\[CrossRef\]](#)
- Shahid, M., Subhan, F., Ahmad, N., & Ullah, I. (2017). A bacosides containing *Bacopa monnieri* extract alleviates allodynia and hyperalgesia in the chronic constriction injury model of neuropathic pain in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 293. [\[CrossRef\]](#)
- Shinomol, G. K., Muralidhara, & Bharath, M. M. (2011). Exploring the role of “Brahmi” (*Bacopa monnieri* and *Centella asiatica*) in brain function and therapy. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic and Immune Drug Discovery*, 5(1), 33–49. [\[CrossRef\]](#)
- Siemionow, M., & Brzezicki, G. (2009). Chapter 8 current techniques and concepts in peripheral nerve repair. In *International review of neurobiology* (Vol. 87, pp. 141–172). Academic Press. [\[CrossRef\]](#)
- Slavin, B. R., Sarhane, K. A., von Guionneau, N., Hanwright, P. J., Qiu, C., Mao, H. Q., Höke, A., & Tuffaha, S. H. (2021). Insulin-like growth Factor-1: A promising therapeutic target for peripheral nerve injury. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 695850. [\[CrossRef\]](#)
- Starinets, A., Tyrtysnaia, A., & Manzhulo, I. (2023). Anti-inflammatory activity of synaptamide in the peripheral nervous system in a model of sciatic nerve injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6273. [\[CrossRef\]](#)
- Toraman, E., Bayram, C., Sezen, S., Özkaraca, M., Hacimuftuoglu, A., & Budak, H. (2023). Parthenolide as a potential analgesic in the treatment of paclitaxel-induced neuropathic pain: The rat modeling. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. [\[CrossRef\]](#)
- Vecchiarelli, H. A., & Tremblay, M.-È. (2023). Microglial transcriptional signatures in the central nervous system: Toward a future of unraveling their function in health and disease. *Annual Review of Genetics*, 57(1). [\[CrossRef\]](#)

- Vigneshwar, R., Arivalagan, A., & Palanivel, M. (2021). Thyrogenic, hypolipidemic and antioxidant effects of *Bacopa monnieri* (Brahmi) on experimental hypothyroidism in rats. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, *10*(1), 454–458.
- Wang, H., Ding, X. G., Li, S. W., Zheng, H., Zheng, X. M., Navin, S., Li, L., & Wang, X. H. (2015). Role of oxidative stress in surgical cavernous nerve injury in a rat model. *Journal of Neuroscience Research*, *93*(6), 922–929. [\[CrossRef\]](#)
- Wang, M. L., Rivlin, M., Graham, J. G., & Beredjikian, P. K. (2019). Peripheral nerve injury, scarring, and recovery. *Connective Tissue Research*, *60*(1), 3–9. [\[CrossRef\]](#)
- Wang, Y., Wehling-Henricks, M., Samengo, G., & Tidball, J. G. (2015). Increases of M2a macrophages and fibrosis in aging muscle are influenced by bone marrow aging and negatively regulated by muscle-derived nitric oxide. *Aging Cell*, *14*(4), 678–688. [\[CrossRef\]](#)
- Xiaoting, L., Ding, Y., Zhang, Y., Tse, H., & Lian, Q. (2013). Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: Current status and perspectives. *Cell Transplantation*, *23*(9), 1045–1059. [\[CrossRef\]](#)
- Zhang, L., Johnson, D., & Johnson, J. A. (2013). Deletion of Nrf2 impairs functional recovery, reduces clearance of myelin debris and decreases axonal remyelination after peripheral nerve injury. *Neurobiology of Disease*, *54*, 329–338. [\[CrossRef\]](#)
- Zhang, M., Li, L., An, H., Zhang, P., & Liu, P. (2021). Repair of peripheral nerve injury using hydrogels based on self-assembled peptides. *Gels*, *7*(4). [\[CrossRef\]](#)

Spor Bilimleri Alanında Laboratuvar Hayvanları ile Çalışma Yapan Akademisyenlerin Bireysel Yenilikçilik Düzeylerinin İncelenmesi

Investigation of Personal Innovativeness Levels of Sport Sciences Academics Working with Laboratory Animals

Fatmanur ER 

Atatürk Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye



ÖZ

Bu çalışmanın amacı spor bilimleri alanında laboratuvar hayvanları ile çalışma yapan akademisyenlerin bireysel yenilikçilik düzeylerinin incelenmesidir. Çalışmaya Türkiye'deki devlet üniversitelerinin spor bilimleri fakültelerinde görev yapmakta olan ve en az bir kez laboratuvar hayvanları ile bilimsel araştırma çalışması yapmış 54 akademisyen katılmıştır. Çalışmada veri toplama aracı olarak iki bölümden oluşan anket formu kullanılmıştır. Formun birinci bölümü araştırmacı tarafından hazırlanan ve katılımcıların akademik unvan, yaş, laboratuvar hayvanlı çalışma geçmişi gibi demografik özellikleri hakkında bilgi edinmeyi amaçlayan kişisel bilgi formu yer almaktadır. Anket formunun ikinci bölümünde ise kişilerin bireysel yenilikçilik düzeylerini belirlemeyi amaçlayan 'Bireysel Yenilikçilik Ölçeği' yer almaktadır. Ölçek Hurt ve ark. tarafından 1977 yılında geliştirilmiş olup Türkçe uyarlaması Kılıçer ve Odabaşı tarafından 2010 yılında gerçekleştirilmiştir. 20 maddeden oluşan beşli likert tipteki ölçek dört alt boyuta sahiptir. Veri toplama aracı ile elde edilen veriler SPSS 20 yazılımı ile elektronik ortama aktarılmış, frekans analizi ve veri dağılımının homojen olmaması nedeniyle parametrik olmayan istatistik analizlerine tabi tutulmuştur. Çalışma sonucunda profesör kadrosundaki katılımcıların değişime direnç düzeylerinin yüksek seviyede olduğu, araştırma görevlisi kadrosundaki katılımcıları ise risk alma düzeylerinin yüksek seviyede olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Akademisyen, laboratuvar hayvanları, spor

ABSTRACT

The aim of this study was to examine the individual innovativeness levels of academics working with laboratory animals in the field of sports sciences. Fifty-four academicians who work in the sports science faculties of state universities in Turkey and who have done scientific research with laboratory animals at least once participated in the study. In the study, a questionnaire consisting of two parts was used as a data collection tool. In the first part of the form, there is a personal information form prepared by the researcher, which aims to obtain information about the demographic characteristics of the participants such as academic title, age, and history of working with laboratory animals. In the second part of the questionnaire, there is the "Individual Innovation Scale," which aims to determine the individual innovativeness levels of individuals. Individual Innovation Scale was developed by Hurt and others in 1977 and its Turkish adaptation was carried out in 2010 by Kılıçer and Odabaşı. The 5-point Likert-type scale consisting of 20 items has four sub-dimensions. The data obtained with the data collection tool were transferred to electronic media with Statistical Package of Social Sciences 20 software and subjected to non-parametric statistical analysis due to the frequency analysis and data distribution being not homogeneous. As a result of the study, it was seen that the participants in the professor staff had a high level of resistance to change, and the risk-taking levels of the participants in the research assistant staff were high.

Keywords: Academician, laboratory animals, sports

Geliş Tarihi/Received: 02.03.2023

Kabul Tarihi/Accepted: 20.07.2023

Yayın Tarihi/Publication Date: 15.08.2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Fatmanur ER
E-mail: fatmanur.er@atauni.edu.tr

Cite this article as: Er F. Investigation of personal innovativeness levels of sport sciences academics working with laboratory animals. *Journal of Laboratory Animal Science and Practices* 2023;3(2):39-44.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

Giriş

Yenilik kavramını ele alan pek çok tanım var olsa da bu çalışma kapsamında ortaya konabilecek tanımlardan biri yeniliği, bir şeyi yapmanın yeni yolunun tanıtılması olarak ifade etmektedir (Simpson & Weiner 1989). Yenilikçilik ise kişilerin yeniliğe yönelik verdikleri tepkilerdeki farklılık olarak tanımlanabilir. Yenilikçilik birey açısından var olan düzene yönelik bir değişim anlamına gelmektedir. Bu bakımdan bireylerin yeniliğin bir sonucu olan değişime karşı direnç gösterme düzeylerine göre yenilikçilik davranışları da farklılaşmaktadır (Tunçer, 2013). Bu bağlamda yenilikçilik kavramının birey bazında ele alınmasının bir sonucu olarak bireysel yenilikçilik kavramı ortaya çıkmıştır. Bireysel yenilikçilik, bireyin yeni teknolojileri ve yenilikleri keşfetme ve inceleme eğilimini ve buna yönelik istekliliğini ifade eder (Agarwal & Prasad, 1998). Hendarman ve Cantner (2018), bireysel yenilikçiliği yeniliğe yönelik bireysel performansın bir sonucu olarak tanımlamıştır. Bu performansı oluşturan bileşenleri ise yeniliğe yönelik risk alma, yeniliği kabullenme ve uyum gösterme ve deneyime açıklık şeklinde sıralamak mümkündür (Kılıçer, 2010). Bireyler yenilikçiliğe yönelik performansları düzeyinde ilerleme kaydedebilir. Bu durum hem değişime ayak uydurmada hem de değişime yön vermede kilit rol oynamaktadır. Bireysel yenilikçilik bir davranış ve tutum olarak yeni bir ürünün benimsenmesini sağlayan bir öğrenme yeteneğidir (Rogers, 2003, ss. 12–23). Yenilikçi birey, yeniliği istemekte ve uygulamaktadır (Oktaş & Özden, 2013).

İnsanlığın varlığından itibaren bireyler hem kendilerindeki hem de çevrelerindeki biyolojik olayların işleyişine yönelik bir merak içerisinde olmuştur. Bu merakın sonucunda insanlar hem kendi vücutlarındaki hem de başka biyolojik varlıklardaki işleyişe yönelik araştırmalar yapmıştır. Bu araştırmaların bir kısmı gözlemsel bir kısmı ise deneysel ya da girişimsel nitelikte gerçekleştirilmiştir. Deneysel çalışmaların doğası gereği laboratuvar hayvanları insan deneklerinin alternatifi olarak kullanılmıştır (Ergün, 2010). Hayvanlar ile yapılan çalışmaların M.Ö. 400 yılına dayanan bir geçmişi bulunmaktadır (Altuğ, 2009). Modern anlamda hayvanlı deneylerin ise 17. Yüzyıldan itibaren yapıldığı görülmektedir (Olsson ve ark., 2003). O zamanlardan günümüze kadarki süreçte laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar sayesinde pek çok hastalığın tanımlanması, aşıların geliştirilmesi tıbbi uygulamaların ve tedavilerin yapılandırılması mümkün olmuştur. Spor alanında da yapılan laboratuvar hayvanlı çalışmalar sayesinde pek çok antrenman metodunun ortaya çıkması, sporun sağlığı koruyucu ve geliştirici yönlerinin keşfi mümkün olmuştur.

Yukarıda yapılan tanım ve açıklamalardan hareketle bilim alanında laboratuvar hayvanları ile yapılan araştırmalar yenilikçi bir bakış açısının sonucu olarak nitelendirilebilir. Bu bağlamda özellikle hareket ve antrenman anabilim dalında çalışma yapan akademisyenlerin laboratuvar hayvanlarından faydalanmaları bireysel yenilikçilik kavramı ile ilişkili olabilir. Literatür incelendiğinde bu bağlam ile ilgili hipoteze sahip bir araştırmaya rastlanmamış olması bu çalışmayı özgün değer bakımından önemli hale getirmiştir. Bu çalışmanın amacı spor bilimleri alanında laboratuvar hayvanları ile çalışma yapan akademisyenlerin bireysel yenilikçilik özelliklerinin çeşitli demografik değişkenlerine göre incelenmesidir.

Yöntem

Araştırma metodu olarak genel tarama modeliyle gerçekleştirilen bu çalışmaya Türkiye'deki devlet üniversitelerinin spor bilimleri fakültelerinde görev yapmakta olan ve en az bir kez laboratuvar

hayvanları ile bilimsel araştırma çalışması yapmış 54 akademisyen katılmıştır. Çalışmada veri toplama aracı olarak iki bölümden oluşan anket formu kullanılmıştır. Formun birinci bölümü araştırmacı tarafından hazırlanan ve katılımcıların akademik unvan, yaş, laboratuvar hayvanlı çalışma geçmişi gibi demografik özellikleri hakkında bilgi edinmeyi amaçlayan kişisel bilgi formu yer almaktadır. Anket formunun ikinci bölümünde ise kişilerin bireysel yenilikçilik düzeylerini belirlemeyi amaçlayan 'Bireysel Yenilikçilik Ölçeği' yer almaktadır. Ölçek Hurt ve ark. (1977) tarafından geliştirilmiş olup Türkçe uyarlaması Kılıçer ve Odabaşı (2010) tarafından gerçekleştirilmiştir. 20 maddeden oluşan beşli likert tipteki ölçek dört alt boyuta sahiptir. Bu araştırmanın etik kurallara uygunluğu Atatürk Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Etik Kurulu'na 28.12.2022 tarih 2200433751 sayılı kararda onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veri toplama aracı ile elde edilen veriler SPSS versiyon 20 (IBM Statistical Package for the Social Sciences Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı ile elektronik ortama aktarılmıştır. İlk aşamada katılımcıların yaş, yıl bazlı akademisyenlik geçmişi ve laboratuvar hayvanları ile yapılmış çalışma sayısı gibi veri toplama aracında açık uçlu biçimde edinilen değişkenlere yönelik veriler kategorize edilmiştir. İstatistiksel analiz sürecinde frekans analizi ve betimleyici istatistik analizlerinin yanı sıra normallik sınavı amacı ile yapılan Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk analizi sonucunda veri dağılımının homojen olmadığına anlaşıldığından sonuçunda nedeniyle parametrik olmayan istatistik analizlerine başvurulmuştur. Buna göre katılımcıların demografik özelliklerinin yüzdesel dağılımının tespiti için frekans analizine, bireysel yenilikçilik ölçeğinden elde edilen puan ortalamalarının tespiti için betimleyici istatistik analizine son olarak katılımcıların demografik özelliklerine göre bireysel yenilikçilik ölçeğinden elde edilen puan ortalamalarının karşılaştırılması için ise Kruskal Wallis H testine başvurulmuştur.

Bulgular

Tablo 1'e göre katılımcıların yaş gruplarına göre dağılımları incelendiğinde çoğunluğun 30 yaş altında olduğu görülmektedir. Katılımcıların akademik unvanlarına göre dağılımları incelendiğinde çoğunluğun doçent unvanına sahip olduğu görülmektedir. Öte taraftan katılımcıların laboratuvar hayvanları ile yapmış oldukları çalışma sayıları incelendiğinde 2 ve 4 çalışma yapan katılımcıların 18, 3 ve 5'ten daha fazla sayıda çalışma yapanların ise 9'ar katılımcı olduğu görülmektedir.

Tablo 2 incelendiğinde katılımcıların bireysel yenilikçilik ölçeği değişime direnç alt boyut ortalamalarının düşük, bireysel yenilikçilik ölçeği fikir önderliği ve bireysel yenilikçilik ölçeği risk alma alt boyut ortalamalarının yüksek, bireysel yenilikçilik ölçeği deneyime açıklık alt boyut ortalamalarının ise çok yüksek seviyede olduğu görülmektedir.

Tablo 3'te katılımcıların yaş gruplarına göre bireysel yenilikçilik ölçeği alt boyut ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda tüm alt boyutlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara rastlanmıştır. Buna göre bireysel yenilikçilik ölçeği değişime direnç alt boyutunda 30 ve altı yaş grubundaki katılımcılar 47 ve üzeri yaş grubundaki katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük sıra ortalamasına sahiptir. Öte yandan bireysel yenilikçilik ölçeği fikir önderliği, deneyime açıklık ve risk alma alt boyutlarında ise 47 ve üzeri yaş grubundaki katılımcıların 30 ve altı ile 31–38 yaş aralığındaki katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük sıra ortalamalarına sahip olduğu görülmektedir.

Tablo 1.*Katılımcıların Demografik Değişkenlerine Yönelik Bilgiler*

		n	%
Yaş	30 ve altı	17	31,5
	31-38	12	22,2
	39-46	12	22,2
	47 ve üzeri	13	24,1
Unvan	Araştırma görevlisi	17	31,5
	Dr. Öğr. Üyesi	12	22,2
	Doçent Dr.	22	40,7
	Profesör Dr.	3	5,6
Laboratuvar hayvanları ile yapılmış çalışma sayısı	2	18	33,3
	3	9	16,7
	4	18	33,3
	5 ve üzeri	9	16,7
Toplam		54	100

Tablo 2.*Katılımcıların Bireysel Yenilikçilik Ölçeği Alt Boyut Puan Ortalamaları*

	N	Min	Maks	$\bar{x} \pm SH$
Değişime direnç	54	1,25	3,00	2,25 \pm ,0799
Fikir önderliği		3,40	4,60	4,03 \pm ,0680
Deneyime açıklık		3,60	5,00	4,43 \pm ,0698
Risk alma		3,50	4,50	4,08 \pm ,0472

Tablo 3.*Katılımcıların Yaş Gruplarına Göre Bireysel Yenilikçilik Ölçeği Alt Boyut Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması*

Faktör	Değişken	N	Sıra Ortalaması	H	p	Fark
Değişime direnç	30 ve altı ^a	17	20,88	8,647	,034	a<d
	31-38 ^b	12	26,00			
	39-46 ^c	12	27,50			
	47 ve üzeri ^d	13	37,54			
Fikir önderliği	30 ve altı ^a	17	32,79	16,019	,001	a,b>d
	31-38 ^b	12	37,63			
	39-46 ^c	12	21,50			
	47 ve üzeri ^d	13	16,77			
Deneyime açıklık	30 ve altı ^a	17	32,79	17,140	,001	a,b>d
	31-38 ^b	12	37,63			
	39-46 ^c	12	23,75			
	47 ve üzeri ^d	13	14,69			
Risk alma	30 ve altı ^a	17	34,91	21,922	,000	a,b>d
	31-38 ^b	12	36,13			
	39-46 ^c	12	23,38			
	47 ve üzeri ^d	13	13,65			

Tablo 4 incelendiğinde katılımcıların akademik unvanlarına göre bireysel yenilikçilik ölçeği alt boyut ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda risk alma dışındaki alt boyutlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu görülmektedir. Buna göre

Tablo 4.*Katılımcıların Unvanlarına Göre Bireysel Yenilikçilik Ölçeği Alt Boyut Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması*

Faktör	Değişken	N	Sıra Ortalaması	H	p	Fark
Değişime direnç	Araştırma Görevlisi ^a	17	18,24	35,359	,000	c>b,a
	Dr. Öğr. Üyesi ^b	12	13,25			
	Doçent Dr. ^c	25	40,64			
Fikir önderliği	Araştırma Görevlisi ^a	17	27,76	15,733	,001	c>b
	Dr. Öğr. Üyesi ^b	12	40,63			
	Doçent Dr. ^c	25	21,02			
Deneyime açıklık	Araştırma Görevlisi ^a	17	27,76	16,417	,001	c>b
	Dr. Öğr. Üyesi ^b	12	40,25			
	Doçent Dr. ^c	25	21,20			
Risk alma	Araştırma Görevlisi ^a	17	34,91	12,895	,036	-
	Dr. Öğr. Üyesi ^b	12	23,38			
	Doçent Dr. ^c	25	24,44			

bireysel yenilikçilik ölçeği değişime direnç alt boyutunda araştırma görevlisi ve doktor öğretim üyesi unvanına sahip katılımcıların doçent doktor katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük sıra ortalamalarına sahip olduğu görülmektedir. Bireysel yenilikçilik ölçeği fikir önderliği ve deneyime açıklık alt boyutlarında doktor öğretim üyesi unvanına sahip katılımcıların doçent doktor unvanına sahip katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek sıra ortalamalarına sahip oldukları görülmektedir.

Tablo 5'te katılımcıların laboratuvar hayvanları ile yapmış oldukları çalışma sayılarına göre bireysel yenilikçilik ölçeği alt boyut ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda tüm alt boyutlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara rastlanmıştır. Buna göre bireysel yenilikçilik ölçeği değişime direnç alt boyutunda laboratuvar hayvanları ile 5 ve üzeri sayıda çalışma yapmış olan katılımcıların laboratuvar hayvanları ile 3 ve 4 adet çalışma yapmış olan katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük sıra ortalamasına sahip olduğu, laboratuvar hayvanları ile 3 adet çalışma yapmış katılımcıların ise laboratuvar hayvanları ile 2 ve 4 adet çalışma yapmış katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek sıra ortalamasına sahip olduğu görülmüştür. Bireysel yenilikçilik ölçeği fikir önderliği ve deneyime açıklık alt boyutlarında laboratuvar hayvanları ile 3 çalışma yapmış katılımcıların laboratuvar hayvanları ile 2, 4, 5 ve üzeri sayıda çalışma yapmış katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük sıra ortalamalarına sahip oldukları görülmüştür. Bireysel yenilikçilik ölçeği risk alma alt boyutunda laboratuvar hayvanları ile 3 çalışma yapmış katılımcıların laboratuvar hayvanları ile 2, 4, 5 ve üzeri sayıda çalışma yapmış katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük sıra ortalamalarına sahip oldukları görülmüştür.

Tablo 5.
Katılımcıların Laboratuvar Hayvanları ile Yapmış Oldukları Çalışma Sayılarına Göre Bireysel Yenilikçilik Ölçeği Alt Boyut Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması

Faktör	Değişken	N	Sıra Ortalaması	H	p	Fark
Değişime direnç	2 ^a	18	18,50	33,314	,000	d<b,c b>a,c
	3 ^b	9	50,00			
	4 ^c	18	32,00			
	5 ve üzeri ^d	9	14,00			
Fikir önderliği	2 ^a	18	27,50	17,265	,000	b<a,c,d
	3 ^b	9	9,50			
	4 ^c	18	34,25			
	5 ve üzeri ^d	9	32,00			
Deneyime açıklık	2 ^a	18	29,75	24,162	,000	b<a,c,d
	3 ^b	9	5,00			
	4 ^c	18	34,25			
	5 ve üzeri ^d	9	32,00			
Risk alma	2 ^a	18	23,00	41,958	,000	b<a,c,d a<d
	3 ^b	9	5,00			
	4 ^c	18	34,25			
	5 ve üzeri ^d	9	45,50			

Tartışma

Spor bilimleri alanında laboratuvar hayvanları ile çalışma yapan akademisyenlerin bireysel yenilikçilik düzeylerinin çeşitli demografik değişkenlere göre incelendiği bu çalışmada elde edilen bulgular doğrultusunda çeşitli sonuçlara ulaşılmıştır. Buna göre katılımcıların bireysel yenilikçilik ölçeği değişime direnç alt boyut ortalamalarının düşük, bireysel yenilikçilik ölçeği fikir önderliği ve bireysel yenilikçilik ölçeği risk alma alt boyut ortalamalarının yüksek, bireysel yenilikçilik ölçeği deneyime açıklık alt boyut ortalamalarının ise çok yüksek seviyede olduğu görülmektedir. Literatür incelendiğinde bu yönde çalışmaların bulunduğu görülmüştür (Bayraktar, 2012; Demircioğlu ve ark., 2016; Demuth, 2010; Lyons & Schneider, 2005; Pelenk, 2017). Bu çalışmalardan birinde akademisyenlerin bireysel yenilikçilik düzeylerinin yüksek seviyede olduğu ifade edilmiştir (Örücü ve ark., 2020). Bir başka çalışmada da akademisyenlerin bireysel yenilikçilik düzeylerinin yüksek olduğu sonucuna vurgu yapılmıştır (Akgün, 2020). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar ile literatürdeki benzer çalışma sonuçları arasında paralellik olduğu görülmektedir. Akademisyenlik mesleği doğası gereği yeni şeyler üretme ile ilişkili olduğundan akademisyen kişilerde bireysel yenilikçiliğin yüksek seviyede olması beklenen bir durum olarak değerlendirilebilir.

Çalışma sonuçları incelendiğinde katılımcıların yaş gruplarına göre bireysel yenilikçilik ölçeği alt boyut ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda tüm alt boyutlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara rastlanmıştır. Buna göre bireysel yenilikçilik ölçeği değişime direnç alt boyutunda 30 ve altı yaş grubundaki katılımcılar 47 ve üzeri yaş grubundaki katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük sıra ortalamasına sahiptir. Öte yandan bireysel yenilikçilik ölçeği fikir önderliği, deneyime açıklık ve risk alma alt boyutlarında ise 47 ve üzeri yaş grubundaki katılımcıların 30 ve altı ile 31–38 yaş aralığındaki katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük sıra

ortalamalarına sahip olduğu görülmektedir. Literatürde bireysel yenilikçiliğin yaş ile ilgili değerlendirmesini ele alan pek çok çalışma mevcuttur (Çiftçi ve ark., 2021; Larsen & Sorebo, 2005; Parveen & Sulaiman, 2008; Shanmugavel & Micheal, 2022). Bireysel yenilikçilik ölçeği değişime direnç alt boyut ortalamasının yaşla birlikte arttığı görüldüğü bu çalışmayla benzer sonuçlara sahip çalışmalardan biri Çetin ve Bülbül tarafından 2017 yılında gerçekleştirilmiştir. Söz konusu çalışmada da değişime direnç düzeyi yaşla birlikte artış göstermektedir ve yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara rastlanmıştır. Öte yandan ölçek alt boyutlarının doğası gereği değişime direnç alt boyutunun aksine fikir önderliği, deneyime açıklık ve risk alma alt boyutlarında ise 38 yaş altı katılımcıların 47 ve üzeri yaşta katılımcılardan daha yüksek sıra ortalamalarına sahip olduğu görülmektedir. Çalışmanın giriş bölümünde de vurgulandığı üzere yenilikçiliğin önündeki önemli engellerden biri olan değişime direnç arttıkça yenilikçilik düzeyi azalmaktadır. Elde edilen bulgular da yaşla birlikte arttığı görülen değişime direncin diğer yenilikçilik alt boyutlarında azalmaya neden olabileceğini desteklemektedir.

Araştırma bulgularına göre katılımcıların akademik unvanlarına göre bireysel yenilikçilik ölçeği alt boyut ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda risk alma dışındaki alt boyutlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olduğu görülmektedir. Buna göre bireysel yenilikçilik ölçeği değişime direnç alt boyutunda araştırma görevlisi ve doktor öğretim üyesi unvanına sahip katılımcıların doçent doktor katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük sıra ortalamalarına sahip olduğu görülmektedir. Bireysel yenilikçilik ölçeği fikir önderliği ve deneyime açıklık alt boyutlarında doktor öğretim üyesi unvanına sahip katılımcıların doçent doktor unvanına sahip katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek sıra ortalamalarına sahip oldukları görülmektedir. Bu bulgular daha önce ortaya konan yaş bulguları ile paralellik göstermekle birlikte akademik kariyerdeki gelişimin bireysel yenilikçilik üzerinde olumsuz bir etkiye neden olduğu hipotezini de ön plana çıkarmaktadır. Literatürde akademik unvan ve bireysel yenilikçilik üzerine yapılmış çalışmalar nadirdir. Bu çalışmalardan birinde Kurudirek ve Kurudirek (2021) bu çalışma bulgularındakine benzer sonuçlar elde etmiştir. Kurudirek ve Kurudirek (2021), bu durumu yaş değişkeninden bağımsız olarak değerlendirdiğinde akademik kariyerdeki ilerleyişin sonuçlarından biri olarak belirli bir akademik perspektife sahip olma ve perspektifin dışına çıkmak yerine o alanda uzmanlaşma çabası ile açıklamıştır.

Çalışmada elde edilen bulgular incelendiğinde katılımcıların laboratuvar hayvanları ile yapmış oldukları çalışma sayılarına göre bireysel yenilikçilik ölçeği alt boyut ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda tüm alt boyutlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara rastlanmıştır. Buna göre bireysel yenilikçilik ölçeği değişime direnç alt boyutunda laboratuvar hayvanları ile 5 ve üzeri sayıda çalışma yapmış olan katılımcıların laboratuvar hayvanları ile 3 ve 4 adet çalışma yapmış olan katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük sıra ortalamasına sahip olduğu, laboratuvar hayvanları ile 3 adet çalışma yapmış katılımcıların ise laboratuvar hayvanları ile 2 ve 4 adet çalışma yapmış katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek sıra ortalamasına sahip olduğu görülmüştür. Bireysel yenilikçilik ölçeği fikir önderliği ve deneyime açıklık alt boyutlarında laboratuvar hayvanları ile 3 çalışma yapmış katılımcıların laboratuvar hayvanları ile 2, 4, 5 ve üzeri sayıda çalışma yapmış katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük

sıra ortalamalarına sahip oldukları görülmüştür. Bireysel yenilikçilik ölçeği risk alma alt boyutunda laboratuvar hayvanları ile 3 çalışma yapmış katılımcıların laboratuvar hayvanları ile 2, 4, 5 ve üzeri sayıda çalışma yapmış katılımcılardan, laboratuvar hayvanları ile 2 adet çalışma yapmış katılımcıların ise laboratuvar hayvanları ile 5 ve üzeri sayıda çalışma yapmış olan katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük sıra ortalamalarına sahip oldukları görülmüştür. Literatür incelendiğinde laboratuvar hayvanları ile çalışma yapan bireylerde bireysel yenilikçilik üzerine henüz bir çalışma yapılmamış olduğu görülmektedir. Bu durum bu çalışmanın özgün değerini de oluşturmaktadır. Bulgular incelendiğinde alanda yapılan çalışma sayısı 2 olan katılımcıların değişime karşı dirençlerinin düşük, diğer alt boyutlarda ise yüksek sıra ortalamalarına sahip olduğu, çalışma sayısının 3'e ulaştığı bireylerde ise değişime direncin yüksek, diğer alt boyutlarda ise düşük sıra ortalamalarına sahip oldukları görülmüştür. Bununla birlikte çalışma sayısı artmaya devam ettikçe değişime direncin azalarak yenilikçiliğe yönelik olumlu alt boyutlarda artışların olduğu görülmektedir.

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak spor bilimleri alanında laboratuvar hayvanları ile çalışma yapmış olan akademisyenlerin bireysel yenilikçilik düzeylerinin yüksek olmasının temel nedeninin çalışmanın başında yeniliğin tanımındaki 'bir şeyi yapmanın yeni yolunun tanıtılması'na yönelik gayretin bir sonucu olduğu ifade edilebilir. Zira laboratuvar hayvanları ile yapılan çalışmalar sayesinde pek çok bilim alanında önemli yenilikler elde edilmiştir. Literatür incelendiğinde bireysel yenilikçilik kavramının bir araştırma konusu olarak popülaritesini koruduğu ve güncel çalışmalarda yer bulduğu görülmektedir (Akgün & Sarıbudak, 2023; Baltacı & Baydın, 2023; Demir & Demir, 2023; Mutlu & Aydın, 2023) Bu çalışmada elde edilen bulgular spor bilimleri alanındaki yenilikçi bakış açısının bu yönde gelişmesine yön verebilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Atatürk Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Etik Kurulu'ndan (Tarih: 28 Aralık 2022, Sayı: 2200433751) alınmıştır.

Hasta Onamı: Araştırmada kullanılan bireysel yenilikçilik ölçeği ve kişisel bilgi formu katılımcılarla doğrudan ilişkilendirilebilecek hassas kişisel veri toplamadığı ve elde edilen veriler anonim olarak işlendiği için katılımcı onamına gerek duyulmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Atatürk University Faculty of Sport Sciences (Date: December 28, 2022, Number: 2200433751).

Informed Consent: Since the individual innovativeness scale and personal information form used in the research did not collect sensitive personal data that could be directly associated with the participants and the data obtained were processed anonymously, the consent of the participants was not required.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declare that they have no competing interest.

Funding: The author declared that this study has received no financial support.






Kaynaklar

- Agarwal, R., & Prasad, J. (1998). A conceptual and operational definition of personal innovativeness in the domain of information technology. *Information Systems Research*, 9(2), 204–215. [CrossRef]
- Akgün, N., & Sarıbudak, D. (2023). Okul Yöneticilerinin Algıladıkları Dönüşümsel Liderlik Davranışları ile Bireysel Yenilikçilik Düzeyleri Arasındaki İlişki. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 23(1), 495–519. [CrossRef]
- Akgün, Z. (2020). Bireysel yenilikçilik eğilimi ve Yeniliğin önündeki Engeller açısından kadın akademisyen Profilleri: 2006 Yılından sonra Kurulan Üniversitelerde bir durum analizi. *World Women Studies Journal*, 5(5), 1–24. [CrossRef]
- Altuğ, T. (2009). *Hayvan Deneyletiği* (pp. 53–68). Sağlık Bilimleri Süreli Yayıncılık
- Baltacı, N., & Baydın, N. Ü. (2023). Hemşirelik Öğrencilerinin bireysel yenilikçilik, Girişimcilik, merak ve Keşfetme Özelliklerinin İncelenmesi. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 11(2), 1440–1454.
- Bayraktar, D. M. (2012). Öğretim Elemanlarının bireysel yenilikçilik Düzeyleri ve Web 2.0 Araçlarını Benimsemeleri, Hasan Ali Yücel eğitim Fakültesi. *Dergisi*, 18, 35–47.
- Çetin, D., & Bülbül, T. (2017). Okul Yöneticilerinin Teknostres Algıları ile Bireysel Yenilikçilik Özellikleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 17(3), 1241–1264. [CrossRef]
- Ciftci, O., Berezina, K., & Kang, M. (2021). Effect of personal innovativeness on technology adoption in hospitality and tourism: Meta-analysis. In *Information and communication technologies in tourism 2021. Proceedings of the Enter 2021 eTourism conference*, January 19–22, 2021 (pp. 162–174). Cham: Springer International Publishing.
- Demir, O., & Demir, M. (2023). Sınıf öğretmenlerinin bireysel yenilikçilik özellikleri ile öğrenmeye ilişkin tutumları arasındaki ilişkinin belirlenmesi. *Kalem Eğitim ve İnsan Bilimleri Dergisi*, 13(1), 83–104.
- Demircioğlu, T., Konokman, G. Y., & Akay, C. (2016). Eğitim Fakültesi öğretim Elemanlarının yenilikçilik Düzeylerinin avrupa birliği Hayat Boyu öğrenme Projelerine yönelik Tutumlarına etkisi. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*, 15(59).267281
- Demuth, L. G. (2010). *Accepting technology as A solution: A quantitative study investigating the adoption of technology at colleges* (Doctoral Dissertations). MN: Capella University.
- Ergün, Y. (2010). Hayvan deneylerinde etik. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 19(4), 220–235.
- Hendarman, A. F., & Cantner, U. (2018). Soft skills, hard skills, and individual innovativeness. *Eurasian Business Review*, 8(2), 139–169. [CrossRef]
- Hurt, H. T., Joseph, K., & Cook, C. D. (1977). Scales for the measurement of innovativeness. *Human Communication Research*, 4(1), 58–65. [CrossRef]
- Kılıçer, K., & Odabaşı, H. F. (2010). Bireysel yenilikçilik ölçeği (BYÖ): Türkçeye uyarlama, geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 38(38), 150–164.
- Kurudirek, A. M., & Kurudirek, I. M. (2021). Examining the individual innovativeness and online learning attitudes of academic staff in institutions providing sports training at the level of bachelor degree. *Asian Journal of Education and Training*, 7(3), 163–168. [CrossRef]
- Larsen, T. J., & Sorebo, Ø. (2005). Impact of personal innovativeness on the use of the internet among employees at work. *Journal of Organizational and End User Computing*, 17(2), 43–63. [CrossRef]
- Lyons, J. B., & Schneider, T. R. (2005). The influence of emotional intelligence on performance. *Personality and Individual Differences*, 39(4), 693–703. [CrossRef]
- Mutlu, O., & Aydın, G. (2023). Ortaokul Öğrencileri için Bireysel Yenilikçilik Yeterliliği Ölçeğinin Geliştirilmesi: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Dokuz Eylül Üniversitesi Buca Eğitim Fakültesi Dergisi*, 56(56), 682–704. [CrossRef]
- Oktuğ, Z., & Özden, M. S. (2013). Bireycilik/toplulukçuluk ile bireysel yenilikçilik eğilimi arasındaki ilişkide içsel motivasyonun biçimlendirici

- rolü, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sosyal Bilimler. *Dergisi*, 14(2), 1–22.
- Olsson, A. S., Robinson, P., Pritchett, K., & Sandøe, P. (2003). Animal research ethics. In J. Hau & G. L. Van Hoosier Jr. (Eds.), *Handbook of laboratory animal science. Volume I essential principles and practices* (2nd ed., pp. 13–31). USA CRC PRESS.
- Örücü, E., Akgül, G., & Cınar, B. (2020). Etik iklim algısının bireysel yenilikçilik üzerine etkisinde örgüt kültürünün düzenleyici rolü. *MANAS Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 9(2), 899–915. [\[CrossRef\]](#)
- Parveen, F., & Sulaiman, A. (2008). Technology complexity, personal innovativeness and intention to use wireless internet using mobile devices in Malaysia. *International Review of Business Research Papers*, 4(5), 1–10.
- Pelenk, S. E. (2017). Bireysel Yenilikçi Davranışların bireysel iş performansı üzerindeki etkisi: Teknoloji Çalışanları üzerinde bir araştırma. *Journal of Emerging Economies and Policy*, 2(2), 2–14.
- Rogers, E. M. (2003). *Diffusion of innovations* (4th ed). New York: Simon & Schuster Press.
- Shanmugavel, N., & Micheal, M. (2022). Exploring the marketing related stimuli and personal innovativeness on the purchase intention of electric vehicles through Technology Acceptance Model. *Cleaner Logistics and Supply Chain*, 3, 100029. [\[CrossRef\]](#)
- Simpson, H. T., & Weiner, E. S. C. (1989). *Oxford english dictionary* (p. 3). Oxford University Press,.
- Tunçer, P. (2013). Değişim yönetimi sürecinde değişime direnme. *Ondokuz Mayıs University Journal of Education Faculty*, 32(1).373406

Highlights for the Research Involving the Lactation Period in Laboratory Rats

Laboratuvar Sıçanlarında Laktasyon Dönemini İçeren Araştırmalarda Öne Çıkanlar

Canberk YILMAZ¹ 
Defne ENGÜR¹ 
Pembe KESKİNOĞLU² 
Abdullah KUMRAL³ 
Osman YILMAZ⁴ 

¹Department of Pediatrics, İzmir University of Health Sciences, Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

²Department of Biostatistics, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

³Department of Pediatrics, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

⁴Department of Laboratory Animal Science, Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Lactation is an important period in newborn nutrition since nutritional factors in the early stages of development have life-long impacts. Lactation provides various important long-lasting health benefits to the offspring. The lactation period, however, provides much more than just nutrients. The composition and quantity of nutrients in breast milk are not the only factors that can influence offsprings during breastfeeding. Maternal behaviors to nourish and protect her litters during lactation are also important in programing. The current study attempted to focus on specific characteristics of the breastfeeding period, such as changes in food consumption, mother's weight, and the time dams spend lactating with or without pups. A deeper understanding of this critical period will allow for designing better pediatric models including maternal separation, artificial rearing, and studies covering maternal manipulations.

Keywords: Lactation period, maternal care, milk, mother rats, newborn

ÖZ

Emzirme, yenidoğan beslenmesinde önemli bir dönemdir çünkü gelişimin erken dönemlerindeki beslenme faktörleri uzun vadeli bir etkiye sahiptir. Emzirme, yavruların sağlığına uzun dönemde etkileri olan faydalar sağlar. Bununla beraber laktasyon dönemi yavrulara, besinlerden çok daha fazlasını sağlar. Emzirme sırasında yavruları etkileyebilecek tek faktör anne sütündeki besinlerin bileşimi ve miktarı değildir. Aynı zamanda laktasyon döneminde yavrularını beslemek ve korumak için gösterdiği annelik davranışları da programlamada önemlidir. Bu çalışmada, emzirme döneminde anne sıçanların yem ve su tüketimindeki değişiklikler, anne ağırlığı, annelerin yavrularını emzirmek için harcadığı zaman, annelerin yavrularından ayrı kaldığı süre gibi belirli özelliklerine odaklanmaya çalışıldı. Bu kritik dönemin daha iyi ve derinlemesine anlaşılması, anneden ayrılma stresi modelleri, suni yetiştirme ve anne manipülasyonlarını kapsayan araştırmalar da dâhil olmak üzere daha iyi pediatrik modellerin tasarlanmasına olanak sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Laktasyon dönemi, anne bakımı, süt, sıçan anneler, yeni doğan

Introduction

Mammalian mothers are signaling biochemically to their offspring from the moment of implantation until weaning. The maternal response to environmental challenges modulates her signaling to her offspring, which in turn modulates offspring development. The evidence for in utero effects on adult physiology and disease risk in mammals is substantial, from the early epidemiological work of Barker (1990) and Forsdahl (1977) to a host of experimental studies on laboratory animals. Lactation is a critical phase in newborn nutrition. Maternal milk is a complicated metabolic fluid that helps newborn mammals grow and thrive (Martin et al., 2016). Since milk is the only food consumed by all mammals for a while after birth, it must contain all the essential nutrients required for early growth and development. However, lactation offers considerably more than just nutrition to the offspring; it has numerous additional lifelong health effects (Power & Schulkin, 2013).

Milk contains bioactive molecules that contribute to organ development and healthy microbial colonization (Ruiz et al., 2017). The composition of milk varies at different stages of the same feed, during the day and throughout the lactation period (Ballard & Morrow, 2013). Breastfeeding also has long-term beneficial effects for the mother, such as a reduced risk of breast and ovarian cancer and a reduced

Received/Geliş Tarihi: 26.04.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 19.07.2023

Publication Date/Yayın Tarihi: 20.08.2023

Corresponding Author/Sorumlu Yazar:
Osman YILMAZ
E-mail: osman.yilmaz@deu.edu.tr

Cite this article as: Yılmaz, C., Engür, D., Keskinoglu, P., Kumral, A., & Yılmaz, O. (2023). Highlights for the research involving the lactation period in laboratory rats. *Journal of Laboratory Animal Science and Practices* 2023;3(2):45-50.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

incidence of type 2 diabetes (Gunderson et al., 2018; Victora et al., 2016). The phenotype of the offspring is determined by the interaction between genes and the environment, especially in the early stages of development (Ramos & Olden, 2008; Suzuki, 2018; Zambrano & Nathanielsz, 2013). Experimental studies are mostly carried out to observe the effects of problems experienced during pregnancy (Li et al., 2019; Vieau, 2011; Wang et al., 2019). Less attention has been paid to developmental challenges during breastfeeding (Bautista et al., 2019). It is known that many factors such as breastfeeding stage, mother's genetic factors, infant health status, baby's gender, mother's socioeconomic status, maternal age, environmental factors, and maternal health status affect the nutritional composition of milk (Wu et al., 2018). Studies show that proper breastfeeding reduces the risk of obesity in later childhood (de Waard et al., 2017; Fields et al., 2016; Qasim et al., 2018). During lactation, key stages of development, maturation, and differentiation occur in many organs (Bauman & Bruce Currie 1980; Bautista et al. 2008). Despite these limitations caused by differences in the timing of organ development between species, animal studies provide an opportunity to further explore the underlying mechanisms and control for external confounding factors in ways not possible in human studies. In addition, comparative animal physiology provides an opportunity to observe and learn from the differences and similarities between species (Sinclair et al. 2016).

Lactation is vital to optimal development and provides a window of opportunity for developmental programming. The content and amount of nutrients in breast milk are not the only elements that may program the offspring during lactation. The relationship formed between the mother and the offspring during the suckling stage and the maternal behavior to nourish and protect her litters during early development is also significant in programming. Rodent pups are born quite immature, i.e. unable to see, hear, or regulate body temperature, and with limited motor coordination. Maternal stimulation through licking and grooming is a major source of sensory, social, and hormonal cues for nervous system maturation. In rodents and nonhuman primates, as well as humans, maternal attitudes toward growing neonates influence the development and structure of neurological and behavioral systems. The current study aimed to focus on specific aspects of the lactation period, such as changes in food consumption, mother weight, and time spent lactating with or without pups. A better understanding of this vital phase will allow for the development of better pediatric models including maternal separation, artificial rearing, and studies covering maternal manipulations.

Methods

This experimental study was carried out on female Wistar albino rats from Multidisciplinary Experimental Animal Laboratory at Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine. It was carried out after obtaining the approval of the Animal Experiments Local Ethics Committee of Dokuz Eylul University with the protocol date: July 8, 2022 approval number 09/2022. In this study, female rats from the Wistar Albino colony routinely produced in the experimental animal laboratory were used. The mothers used in the study were selected among the young mothers who became pregnant for the first time and their breastfeeding periods were followed. The animals were maintained on a 12-h light–dark cycle, with lights on at 6:00 a.m. The temperature was maintained at 22–25°C with 50–60% humidity. In an attempt to examine the

nature of the lactation period, data of eight healthy lactating animals with pups consisting of eight to ten young were used.

Each dam and her respective pups were housed in a separate acrylic cage (40 × 33 × 16 cm) with free access to food and water. Animals received commercially available standard pelleted rodent diet. Every week, fresh wood shavings were added to the nest. The food container was positioned 9 cm above the cage floor to stop the pups from consuming the dams' diet during the first stage of lactation. Animals were monitored through a camera with night vision features starting from the day of birth until postnatal day (PN) 26. The breastfeeding durations of the mothers were taken as the 24-hour periods from 09:00 to 09:00 the next day. The equivalent of these 24-hour periods in minutes is 1440 minutes. Recordings taken in 1440 minutes were monitored again, and the duration of breastfeeding, the time that dams did not breastfeed, and the frequency of separation from the pups were determined from the records. During the lactation period, the feed and water consumption of the mothers and the changes in the live weights of the mothers were measured once a day at 09:00.

Statistical Analysis

Statistical analysis, for continuous numerical data, the normal distribution of residuals of the parametric model in repeated measurements was analyzed by the Shapiro–Wilk test. Repeated measures analysis of variance *F*-test results were used for the difference between the repeated measurements when conforming to the normal distribution. If the *F*-test was significant, multiple paired comparisons were performed with the post hoc Bonferroni correction test. For the *F*-test and the post hoc Bonferroni test, $p < .05$ was accepted as the cutoff value of statistical significance. Data were analyzed with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 24.0 software statistics program. For each variable, the variation of the measures according to the days was presented with graphs.

Results

Characteristics of the Lactation Period

Since female rats give birth to their pups prematurely, they have to devote most of their daily time to their pups in the first days of the lactation period. The mean time spent by dams together with their pups was observed as 1198 ± 40 min/day between PN1 and PN8. The time gradually seems to decrease after PN9 yielding to a mean of 931 ± 60 min/day between PN9 and PN18 (Figure 1). After PN19, the time significantly decreases, however, continues until the end of the lactation period and has a mean of 434 ± 37 minutes between PN19 and PN 21. The difference between these three time periods was significant ($p_F < .001$ and all pairwise post hoc $p_{\text{bonferroni}} < .001$). Dams spend 82% of the day with their pups between PN1 and PN8 and spend 65% of the day with their pups between PN9 and PN18. After PN19, dams still spend approximately one-third of the day with their pups. The mean time that dams stayed alone was 243 ± 40 min/day between PN1 and PN8, 506 ± 64 min/day between PN9 and PN18, 1007 ± 37 min/day between PN19 and 26. These three periods are significantly different among each other ($p_F < .001$ and all pairwise post hoc $p_{\text{bonferroni}} < .001$).

Dams are separated from pups 18 ± 2 times/day between PN1 and PN8, 23 ± 3 times/day between PN9 and PN18, 32 ± 2 times/day between PN19 and PN26. These three periods differ significantly from one another ($p_F < .001$ and all pairwise post hoc $p_{\text{bonferroni}} < .001$).

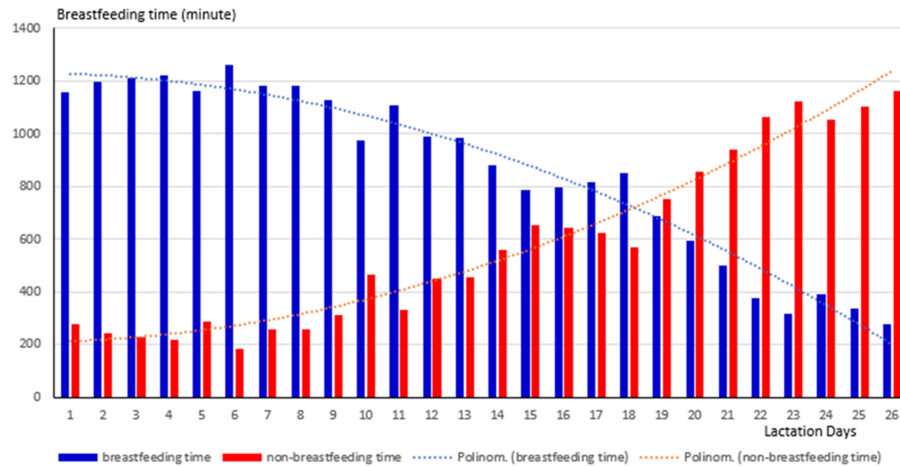


Figure 1.
Breastfeeding/Non-Lactating Periods of Mother Rats During the Lactation Period.

Body Weight Change of Mother Rats During the Lactation Period

During the lactation period of mother Wistar Albino rats, the body weights of the mothers were followed. Maternal weight during the lactation period was monitored (Figure 2). Daily measurements were performed once at 9–10.00 a.m. Mean body weight was 327 ± 9 g, 339 ± 13 g, and 328 ± 12 g during PN1–8, PN9–18, and PN19–26, respectively. Although maternal weight tends to increase between PN9 and PN–18, when compared to the first and third periods, this difference was not statistically different ($p_F > .05$).

Food Consumption of Mother Rats During the Lactation Period

Maternal food consumption during the lactation period was monitored. Daily measurements were obtained once at 9–10.00 a.m. There was a gradual increase in the amount of food consumed during lactation period (Figure 3). The daily maternal food consumption was 72 ± 9 g, 120 ± 18 g, and 142 ± 48 g during PN1–8, PN9–18, and PN19–26, respectively, and the difference among groups was significant ($p_F < .05$ and all pairwise post hoc $p_{\text{bonferroni}} < .05$).

Water Consumption of Mother Rats During the Lactation Period

Maternal water consumption during the lactation period was monitored. Daily measurements were obtained once at 9–10.00 a.m. There was a gradual increase in the amount of water

consumed during lactation period (Figure 4). Daily maternal water consumption was 98 ± 10 mL, 129 ± 19 mL, and 183 ± 47 mL during PN1–8, PN9–18, and PN19–26, respectively, and the difference among groups was significant ($p_F < .05$ and all pairwise post hoc $p_{\text{bonferroni}} < .05$).

Discussion

The phases of lactation in rats are not well described most likely due to difficulties in analyzing the composition of milk during the early stages of lactation. Generally, lactation has been split into three stages in the laboratory experiments: early, mid, and late lactation. The early phase lasts from birth to day 6, the mid period lasts from day 7 to day 14 and is regarded as the period of peak or maximal milk production, and the late period lasts from day 15 until the end of lactation when milk supply falls. Although rat pups can consume solid food and maintain body temperature by themselves starting from PN13, lactation period is defined to last until PN21. We followed pups together with their dams until the cessation of lactation and lactation persisted until PN26. After PN21, dams still spend nearly one-third of the day with their pups while pups continued to consume milk until PN26.

Pups constitute a powerful reinforcing stimulus for their mother. Dams display a strong drive to seek and keep in touch with their

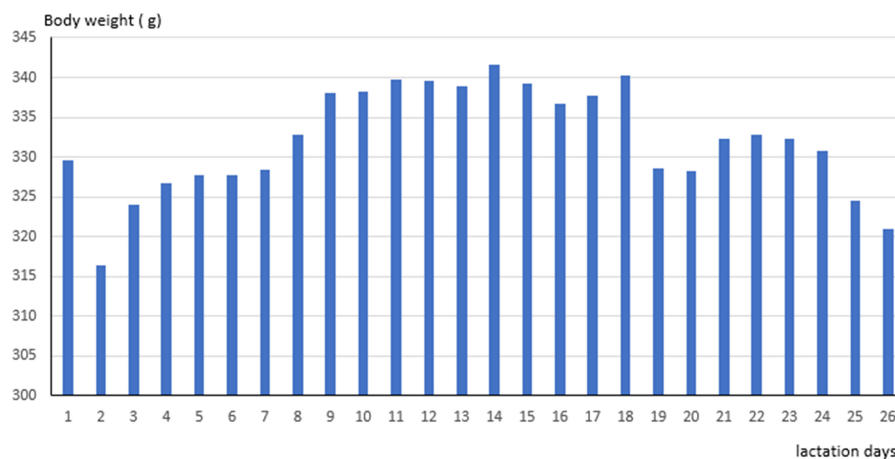


Figure 2.
Body Weight Change of Mother Rats During the Lactation Period.

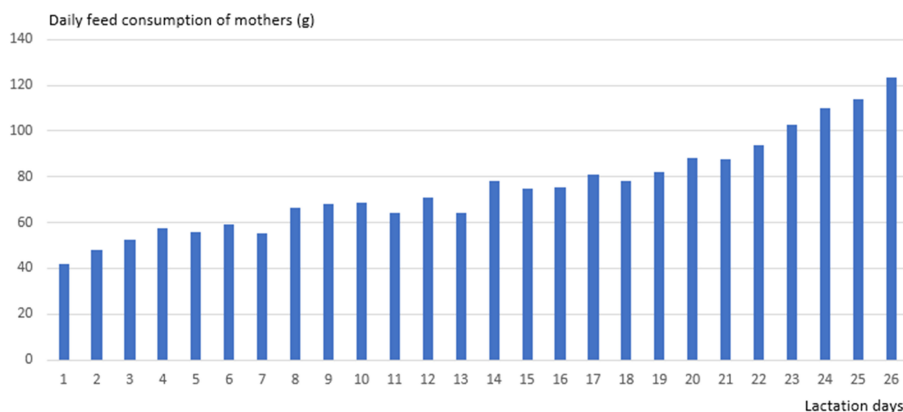


Figure 3.
Feed Consumption of Mother Rats During the Lactation Period.

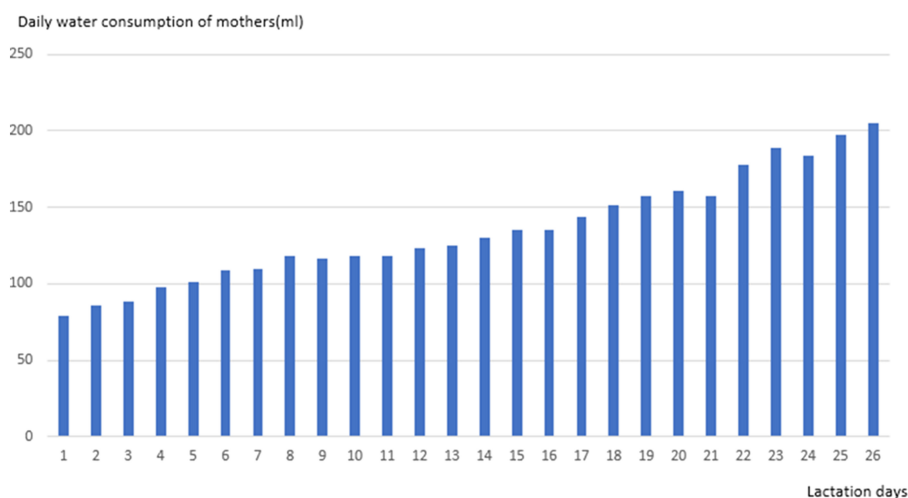


Figure 4.
Water Consumption of Mother Rats During the Lactation Period.

young if they are separated from them. Mother rats will traverse electrified water, learn to navigate mazes, and even bar press hundreds of times over long periods of time to get closer to their offspring. They also exhibit a conditioned location preference for a region previously connected with pup interaction, emphasizing the offspring's reinforcing features to their mother (Moss, 1924; Simons, 1924; Wilsoncroft, 1968). Within the first 8 days, dams even prefer their offspring to cocaine (Mattson, Williams, Rosenblatt, & Morrell, 2001).

Pediatric experimental models frequently cover the lactation period. In order to create a successful model, the lactation period should be further investigated in detail. With a closer look into this complex period, we aimed to provide an insight for the researchers in this field to understand better and evaluate the factors that influence the experimental design. Creation of a better experimental plan would allow researchers to obtain the maximum amount of information specific to their objectives and to carry out their research in an objective and controlled fashion and precision will be maximized. Maternal separation models, ischemia-reperfusion models, and neonatal pain and stress models are some of the many models that cover the lactation period.

Rats weaned early have a low rate of play-fighting and exploratory behavior and increased anxiety in adulthood, while mice weaned

early exhibit altered social interactions as juveniles, along with aggressiveness (Bartlett and Piper 1993). Under typical laboratory conditions, pups are ready to be weaned approximately 21 days after birth. However, it was reported that nursing can continue up until PN70 (Pfister, Cramer, & Blass, 1986).

The mean duration of the lactation session was highest in the early stages of lactation. Significant weight change is not observed despite intense milk production and breed care. The increased food intake that occurs during a typical lactation period in rats is brought on by the high energy needs associated with the production of milk. In the second and third postpartum weeks, there was an increase in the number of meals consumed during the day, which indicates that there is an exceptionally high rate of energy expenditure. The most basic component of milk is water. The main reason for the increase in water consumption of mother rats during lactation from birth can be attributed to the increased milk production to feed a large number of offspring. However, after the 16th day of lactation, it should be taken into account that the puppies start to consume food and water as a result of their teeth coming out.

Besides feeding, this early period includes an intense care. Mothers spend extensive efforts to provide thermoregulation, establishing a feeding order between offsprings, keeping the pups in

the nest, and grooming them. Since pups lack protective fur and visual and auditory abilities, they are highly dependent on this intensive maternal care. In our study, during PN1-8, the time that dams spent together with their pups constituted 80–90% of the day. The time period that dams spent with their pups lowered gradually afterward.

Lactation models are frequently utilized models among pediatric experimental models. The natural course of the lactation period should be considered when designing studies including lactation period, such as neonatal disease models, maternal separation stress models, and repeated noxious stimuli models. In order to model prematurity or to study the effects of early neonatal exposure, the nature of the lactation period should be taken into account. For example, the success rate of the maternal separation model will be different in different phases of lactation. The time period dams spend with their pups is highest in the first phase and gradually lowers but still high until the cessation of lactation.

Growth and development of the pups and the organ systems occur during the lactation phase (Bauman & Bruce Currie, 1980; Bautista et al., 2008, 2019). Despite the established differences regarding the development of systems among species, animal models provide an investigation of underlying mechanisms which could not be possible in human studies. Additionally, comparative animal physiology allows investigation of similarities and diversities creating opportunities for better understanding (Sinclair et al., 2016).

Conclusion and Recommendations

In conclusion, this study aims to better delineate the characteristics of the lactation in rats especially focusing on the amount of time that the dam spends nursing her young during different phases of the lactation period. Rat dams start to spend less time with their pups after the first phase and the duration of nursing bouts displays a steady decline through the lactation starting from the first day.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Dokuz Eylül University Local Ethics Committee For Experimental Animals (Date: July 8, 2022, Number: 09/2022).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – C.Y.; Design – C.Y.; Supervision – D.E.; Resources – O.Y.; Materials – O.Y.; Data Collection and/or Processing – C.Y.; Analysis and/or Interpretation – P.K.; Literature Search – C.Y.; Writing Manuscript – C.Y., O.Y.; Critical Review – A.K.

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Dokuz Eylül Üniversitesi, Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan (Tarih: 8 Temmuz 2022, Sayı: 09/2022) alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir– C.Y.; Tasarım – C.Y.; Denetleme – D.E.; Kaynaklar – O.Y.; Malzemeler – O.Y.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – C.Y.; Analiz ve/veya Yorum – P.K.; Literatür Taraması – C.Y.; Yazıyı Yazan – C.Y., O.Y.; Eleştirel İnceleme – A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.





References

- Ballard, O., & Morrow, A. L. (2013). Human milk composition: Nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics of North America*, 60(1), 49–74. [\[CrossRef\]](#)
- Barker, D. J. (1990). The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*, 301(6761), 1111. [\[CrossRef\]](#)
- Bauman, D. E., & Bruce Currie, W. B. (1980). Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: A review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *Journal of Dairy Science*, 63(9), 1514–1529. [\[CrossRef\]](#)
- Bautista, C. J., Bautista, R. J., Montaña, S., Reyes-Castro, L. A., Rodríguez-Peña, O. N., Ibáñez, C. A., Nathanielsz, P. W., & Zambrano, E. (2019). Effects of maternal protein restriction during pregnancy and lactation on milk composition and offspring development. *British Journal of Nutrition*, 122(2), 141–151. [\[CrossRef\]](#)
- Bautista, C. J., Boeck, L., Larrea, F., Nathanielsz, P. W., & Zambrano, E. (2008). Effects of a maternal low protein isocaloric diet on milk leptin and progeny serum leptin concentration and appetitive behavior in the first 21 days of neonatal life in the rat. *Pediatric Research*, 63(4), 358–363. [\[CrossRef\]](#)
- de Waard, M., Brands, B., Kouwenhoven, S. M. P., Lerma, J. C., Crespo-Escobar, P., Koletzko, B., Zalewski, B. M., & van Goudoever, J. B. (2017). Optimal nutrition in lactating women and its effect on later health of offspring: A systematic review of current evidence and recommendations (EarlyNutrition project). *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(18), 4003–4016. [\[CrossRef\]](#)
- Fields, D. A., Schneider, C. R., & Pavea, G. (2016). A narrative review of the associations between six bioactive components in breast milk and infant adiposity. *Obesity*, 24(6), 1213–1221. [\[CrossRef\]](#)
- Forsdahl, A. (1977). Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *British Journal of Preventive and Social Medicine*, 31(2), 91–95. [\[CrossRef\]](#)
- Gunderson, E. P., Lewis, C. E., Lin, Y., Sorel, M., Gross, M., Sidney, S., Jacobs, D. R., Shikany, J. M., & Quesenberry, C. P. (2018). Lactation duration and progression to diabetes in women across the childbearing years: The 30-year CARDIA study. *JAMA Internal Medicine*, 178(3), 328–337. [\[CrossRef\]](#)
- Li, C., Jenkins, S., Considine, M. M., Cox, L. A., Gerow, K. G., Huber, H. F., & Nathanielsz, P. W. (2019). Effect of maternal obesity on fetal and postnatal baboon (*Papio Species*) early life phenotype. *Journal of Medical Primatology*, 48(2): 90–98. (doi: [\[CrossRef\]](#))
- Martin, C. R., Ling, P. R., & Blackburn, G. L. (2016). Review of infant feeding: Key features of breast milk and infant formula. *Nutrients*, 8(5), 279. [\[CrossRef\]](#)
- Power, M. L., & Schulkin, J. (2013). Maternal regulation of offspring development in mammals is an ancient adaptation tied to lactation. *Applied and Translational Genomics*, 2, 55–63. [\[CrossRef\]](#)
- Qasim, A., Turcotte, M., de Souza, R. J., Samaan, M. C., Champredon, D., Dushoff, J., Speakman, J. R., & Meyre, D. (2018). On the origin of obesity: Identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obesity Reviews*, 19(2), 121–149. [\[CrossRef\]](#)
- Ramos, R. G., & Olden, K. (2008). Gene-environment interactions in the development of complex disease phenotypes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 5(1), 4–11. [\[CrossRef\]](#)
- Ruiz, L., Espinosa-Martos, I., García-Carral, C., Manzano, S., McGuire, M. K., Meehan, C. L., McGuire, M. A., Williams, J. E., Foster, J., Sellen, D. W., Kamau-Mbuthia, E. W., Kamundia, E. W., Mbugua, S., Moore, S. E., Kvist, L. J., Otoo, G. E., Lackey, K. A., Flores, K., Pareja, R. G., Bode, L. ... Rodríguez, J. M. (2017). What's normal? Immune profiling of human milk from healthy women living in different geographical and socio-economic settings. *Frontiers in Immunology*, 8, 696. [\[CrossRef\]](#)
- Sinclair, K. D., Rutherford, K. M. D., Wallace, J. M., Brameld, J. M., Stöger, R., Alberio, R., Sweetman, D., Gardner, D. S., Perry, V. E. A., Adam, C. L.,

- Ashworth, C. J., Robinson, J. E., & Dwyer, C. M. (2016). Epigenetics and developmental programming of welfare and production traits in farm animals. *Reproduction, Fertility, and Development*, 28(10), 1443. [\[CrossRef\]](#)
- Suzuki, K. (2018). The developing world of DOHaD. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 9(3), 266–269. [\[CrossRef\]](#)
- Victora, C. G., Bahl, R., Barros, A. J. D., França, G. V. A., Horton, S., Krasevec, J., Murch, S., Sankar, M. J., Walker, N., Rollins, N. C., & Lancet Breastfeeding Series Group (2016). Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*, 387(10017), 475–490. [\[CrossRef\]](#)
- Vieau, D. (2011). Perinatal nutritional programming of health and metabolic adult disease. *World Journal of Diabetes*, 2(9), 133–136. [\[CrossRef\]](#)
- Wang, Q., Zhu, Chaoqun, Sun, M., Maimaiti, R., Ford, S. P., Nathanielsz, P. W., Ren, J., & Guo, W. (2019). Maternal obesity impairs fetal cardiomyocyte contractile function in sheep. *FASEB Journal*, 33(2), 2587–2598. [\[CrossRef\]](#)
- Wu, X., Jackson, R. T., Khan, Saira A., Ahuja, J., & Pehrsson, P. R. (2018). Human milk nutrient composition in the United States: Current knowledge, challenges, and research needs. *Current Developments in Nutrition*, 2(7), nzy025. [\[CrossRef\]](#)
- Zambrano, E., & Nathanielsz, P. W. (2013). Mechanisms by which maternal obesity programs offspring for obesity: Evidence from animal studies. *Nutrition Reviews*, 71(Suppl. 1), S42–S54. [\[CrossRef\]](#)

Tavşanlarda Stres ve Stres Yönetimi

Stress and Stress Management in Rabbits

Selin Sinem SÜNBLÜ¹ 
Muhammed Sertaç
EROĞLU² 
Ömer AYDIN² 
Emre EREN² 

¹Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik İç Hastalıkları, Erzurum, Türkiye
²Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye



Öz

Tavşanlar strese duyarlı hayvanlardır. Genel olarak ısı stresine duyarlıdır, sosyal stres ve günlük aktivitelerini gerçekleştirememeye temel stres faktörlerindedir. Bu stresörler tavşanların beslenme başta olmak üzere üreme ve büyüme gibi fonksiyonlarını da etkilemektedir. İnsanlarla temas, tavşanlarda streste büyük rol oynamaktadır. Yavruluktan itibaren insanlarla temasta olan tavşanlarda stres belirtileri daha az görülmektedir. Çoklu kafes ortamı tavşanları olumsuz yönde etkilemektedir. Isırma, kemirme gibi günlük davranışlarını sergileyemeyecekleri kadar dar alanlar onları strese sokmaktadır. Tavşanları stresörlerden uzak tutarak veya bu stres faktörlerini minimuma indirerek onlarla temas daha da kolaylaşabilmektedir. Üretim için tutulan tavşanlarda sosyal izolasyon olmadığı için stresörler olumsuz etki göstermektedir. Stres tavşanlarda birbirini tekrar eden davranışlar, tepkisizlik, aşırı korku ve birbirileri arasında saldırganlık gibi davranışlar sergiledikleri belirlenmiştir. Stresli tavşanlarda kalp atışında hızlanma ve vücut sıcaklığında artış görülmektedir. Bu tip durumların laboratuvar tavşanlarında görülmesi araştırmacılar için yanlış deneysel sonuçların oluşmasına neden olabilmektedir. Üretim için tutulan hayvanlarda hem çevresel zorluklar hem de sosyal izolasyon, hayvanların korku ve kaygı düzeylerini olumsuz etkileyebilecek stres etkenleri olarak kabul edilmektedir. Yeni doğan tavşanların yaşamlarının ilk günlerinde insanlarla teması ile alışma ve öğrenme süreci sayesinde genel duygusal korkuları azalabilir. Bu derleme ile hem evcil hem de laboratuvar ortamında beslenen tavşanların stresörleri ve bu stres faktörlerini en aza indirme yöntemlerini göstermek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tavşan, stres, stresör

ABSTRACT

Rabbits are one of the most stress-sensitive animals. In generally, heat stress, social stress, and inability to perform their daily activities are the main stress factors. These stressors also affect the functions of rabbits, such as feeding, reproduction, and growth. Contact with humans plays a significant role in causing stress in rabbits. Stress symptoms are less common in rabbits who have been in contact with humans since infancy. Multiple cage environments negatively affect rabbits. Spaces that are too narrow for them to exhibit their daily behaviors, such as biting and gnawing, stress them out. By keeping rabbits away from stressors or minimizing these stress factors, contact with them can be made more accessible. Since there is no social isolation in rabbits kept for breeding, stressors have a negative effect. It has been determined that rabbits exhibit behaviors such as repetitive behaviors, unresponsiveness, extreme fear, and aggression toward each other in cases of stress. Stressed rabbits have an accelerated heart rate and an increase in body temperature. Such situations in laboratory rabbits may cause false experimental results for researchers. Environmental difficulties and social isolation are recognized as stress factors that can negatively affect the fear and anxiety levels of animals kept for production. In the first days of a newborn rabbit's life, their general emotional fear can be reduced, thanks to contact with people and the process of getting used to learning. The purpose of this review is to show the stressors of rabbits fed in domestic and laboratory environments as well as methods to reduce these stress factors.

Keywords: Rabbit, stress, stressor

Giriş

Stres terimi bilimsel literatürde belirsiz ve nadiren tanımlanmaktadır. Stres kelimesi, bir uyarana verilen tepkiyi veya bu tepkinin fizyolojik sonuçlarını yorumlamak için kullanılmaktadır (Kemeny, 2003). Stresli bir uyarana, hipotalamik hipofiz adrenal ekseninin aktivasyonuna neden olarak adrenal korteksten kortikosteroidlerin salınmasına neden olmaktadır (Hau ve ark., 2011). Stres, kortikosteroidlerin ölçümüyle

Geliş Tarihi/Received: 27.01.2023

Kabul Tarihi/Accepted: 03.07.2023

Yayın Tarihi/Publication Date: 25.08.2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Muhammed Sertaç EROĞLU
E-mail: msertac.eroglu@atauni.edu.tr

Cite this article as: Sinem Sünbül S, Eroğlu M. S., Aydın Ö, Eren E. Stress and Stress Management in Rabbits. *Journal of Laboratory Animal Science and Practices* 2023;3(2):51-54.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

belirlenebilir. Stresörler, fizyolojik stres tepkisini tetikleyen herhangi bir içsel veya dışsal uyarılar olabilir. Stresörler veya stresli yaşam deneyimleri, fiziksel bütünlüğün (fiziksel stresörler) veya psikolojik refahın korunması dahil olmak üzere önemli hedefleri tehdit eden durumlar olarak tanımlanır (Baías ve ark.,2012).

Evcil tavşanlar strese oldukça duyarlıdır (Liste ve ark., 2009). Tavşanlarda stresörler, ani ses değişimlerinin meydana geldiği veteriner kliniği ziyareti gibi hızla kaybolan korku durumları geçici stres oluşturur. Evcil tavşan için veya üretim tavşanının yaşadığı ortamda değişiklikler ise zooteknik strese neden olur ve 24 saatten fazla sürer. Tavşanların operasyon geçirmesi, hospitalize edilmesi veya transport gibi durumlar ise stresin daha da uzun sürmesine neden olur. Tüm bu strese neden olan faktörler ise gıda alımını ve sindirimini olumsuz etkileyebilir (Finzi ve ark., 1986). Tavşanlarda ter bezi, çok azdır ya da hiç bulunmamaktadır. Tavşanlar için, bu durum ısı yayılımının zorlaşmasına ve ısı stresine daha yatkın hale gelmelerine neden olmaktadır bu sebeple tavşanların refahı ve adaptasyonu olumsuz etkilenmektedir. Bu olumsuz durum ise yem tüketimini, büyümeyi, süt üretimini, üremeyi, bağışıklığını olumsuz etkilemektedir (Oladimeji ve ark., 2022).

Isı Stresi

Tavşanlar, dar bir aralıkta vücut ısısını düzenleme yeteneğine sahip homeotermik hayvanlardır. (Szendrő ve ark., 2018). Tavşanlar, yüksek ortam sıcaklığına karşı hassastır. Metabolik ve çevresel yöntemler ile vücut ısılarını regüle edebilirler. Metabolik ısı kaynağı alınan yem maddelerinden elde edilir. İletim, konveksiyon ve radyasyon yoluyla çevreden ısı kazanırlar. Ayrıca tavşanlar diyetlerindeki ılık yem ve su ile ısı kazanımı sağlarlar (Collier & Gebremedhin, 2015). Vücut pozisyonlarını değiştirerek, solunum hızlarını attırarak ve kulaklarında vazodilatasyonu kullanarak vücut ısılarını düzenledikleri belirtilmiştir. Tavşanlarda var olan geniş ölçülü kulak şekli ısı kaybını düzenleyicidir (Stott ve ark., 2010). Tavşanlar için termonötral bölge (TNB) 18 ila 21 °C'dir. Isı stresi tavşanlarda verimlilikte kayıplara neden olmaktadır (Adriaan Bouwknecht ve ark., 2007). Tavşanlar yüksek ısıya karşı çok savunmasızdır ve ısı stresi vücut ağırlığı artışı, yem alımı ve yem verimliliğindeki azalmalarla bağlantılıdır (Farghly ve ark., 2020). Akut veya kronik ısı stresinin hem erkek hem de dişi tavşanların üreme etkinliklerini olumsuz etkilediği ifade edilmiştir. Yapılan bir çalışma ile 42 °C'de 3 saat akut ısının tavşanların sperm fonksiyonlarını azalttığı ortaya konulmuştur. Yine ısı stresinin embriyogenez üzerindeki olumsuz etkileri bildirilmiştir (Garcia & Argente, 2017). Raporlarda belirtildiğine göre, dişi tavşanların ısı stresine maruz bırakılması, termal konfor bölgesinde tutulanlara göre daha düşük yumurtlama oranı, normal embriyo yüzdesi, embriyo gelişim alanı ve daha kalın zona pellucida ile sonuçlanmaktadır. Sitokin proliferasyonu, immüno-globulin sentezi ve oksidatif stres tavşanlarda stres seviyelerinin önemli belirteçleridir (Sheiha ve ark., 2020). Sinir ve bağışıklık sistemleri arasındaki bağlantı nedeniyle ısı stresinin yönetimi olumsuz durumlarla karşılaşmasını önlemek için önemlidir. Isı kontrolü maliyetinin fazla olmadığı durumlarda çeşitli alet ve ekipmanların (vantilatör gibi) kullanılmasıyla ısı stresinin yönetiminin sağlanması gerektiği bildirilmiştir (Ume ve ark., 2018).

Sosyal ve Çevresel Stres Faktörleri

Tavşan yavruları 20 günlük yaşta yuvadan çıkar, yetişkinler ve diğer yavrular ile iletişime başlarlar. Bireysel veya küçük boyutlu kafelerde tavşanların bakılması sonucu hayvanların koşma, zıplama ve ortamı keşfetme gibi fizyolojik aktiviteleri engellenebilir. (Rödel ve ark., 2006). Böyle bir durumda tavşanlar strese girebilir. Stresi gösteren hareketler durma, kafes materyalini yalama veya ısırma gibi

anormal davranışlar gösterebilirler (Szendro & Dalle Zotte, 2011). Üretim için beslenen hayvanlarda kafes temizliği ve ısı stresi gibi çevresel stres faktörleri ayrıca korku ve kaygı düzeylerini olumsuz etkileyebilecek bireysel izolasyon stresi, stres etkenleri olarak kabul edilmektedir (Forkman ve ark., 2007) Yapılan bir çalışmada, bireysel kafeslerdeki tavşanlara kıyasla iki bölmeli toplu kafeslerde tutulan tavşanların insanlara karşı daha yüksek düzeyde korku belirtileri gösterdikleri ortaya konulmuştur. Bu durumun bireysel kafeslerdeki tavşanların hareketsizlik testine daha duyarlı olmalarından kaynaklandığı ifade edilmiştir (Trocino ve ark., 2013). Tavşanlara sık sık dokunulmasının hareketsizlik veya temas testleri sırasında insanlara karşı korkularını azalttığı belirtilmiştir. Korku ve stresi engellemek etik olarak önemli olduğu kadar doğrudan ekonomik öneme de sahiptir. Çünkü sürekli korku durumu kronik strese sebep olmaktadır. Dolayısıyla sağlık ve üretim üzerinde olumsuz sonuçlar meydana getirdiği bildirilmiştir (Forkman ve ark., 2007).

Tavşanlar çeşitli davranış tepkilerine sahiptir. Zıplama, koşma, kemirme, yan yana oturma veya dinlenme gibi olumlu sosyal davranışlar sergileyebilen sürü halinde yaşayan hayvanlardır. Tavşanların toplu olarak barındırılmasının yetişkin dişiler arasındaki sosyal etkileşimlere izin verilmesinin refahı artırdığı ifade edilmektedir. Bununla birlikte, tavşanların gruplandırılmasından sonra sürü içerisindeki birbirlerini ısırma gibi saldırgan davranışların stresi artırdığı bilinmektedir (Huang ve ark., 2021). Ancak yakın zamanda evcilleştirilmelerine rağmen, diğer evcil türlere kıyasla, tavşanlar çiftlik ortamına ve yönetim sistemlerine oldukça iyi uyum sağlamaktadır (Verga, 2000).

Geleneksel kafeslerde barındırıldıklarında yetişkin tavşanlar koşma, zıplama, kemirme veya tırmalama gibi fizyolojik davranışlar sergileyemezler (Leach ve ark., 2009).

Aşırı kalabalık ve rekabetten kaynaklanan sosyal stres, tavşanların refahını azaltabilir, fizyolojilerini ve davranışlarını değiştirebilir. Hipotalamik-hipofiz adrenal (HPA) tepkileri yenilgiden veya korkudan etkilenmektedir (Koob & Heinrichs, 1999). Sosyal stres için kortikosteron ve kortizol iyi belirteçlerdir erkek tavşanlarda bu hormonların seviyeleri ile savunmacı agonistik davranış arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu ayrıca yetiştirme dönemindeki kötü muamele sonucunda oluşan korku duygusunun tavşanların refahını olumsuz yönde etkileyebileceğini ifade etmişlerdir (Szeto ve ark., 2004).

Mevcut alanın miktarı ve kalitesine bağlı olarak zıplama gibi normal lokomotor davranışları gösterme olasılığının azalması çiftlik tavşanlarının refahını büyük ölçüde etkilemektedir (Stauffacher, 1992). Sürü içerisindeki tavşanlarda 10 ile 12 haftalık yaş aralığında kavgalar gözlemlenmemiştir. Ancak bu agresif etkileşimlerin aynı zamanda kafesteki tavşan yoğunluğuna da bağlı olduğu vurgulanmıştır (Heil, 1997). İklim ve gürültü güçlü stres faktörleri olarak kabul edilen faktörlerdir (Verde & Piquer, 1986, ısıya (32-34 °C) ve gürültüye (90 ± 5 dB, 200 c/s) maruz bırakılan 42-43 günlük tavşanların daha yüksek kortikosteron ve daha düşük askorbik asit seviyeleri kanlarında ölçülmüştür. Bu tepkilerin yanında davranışsal bozukluklar, strese karşı verilen tepkilerdendir. Değişiklik gösteren beslenme aktivitesi, sosyal ve annelik davranışları akut stresin göstergeleri olarak örnek verilebilir (Amici ve ark., 2000). Bariz bir amacı veya işlevi olmayan, değişmeyen ve tekrarlayan aralıklarla kafes parmaklıklarının kemirilmesi çiftlik tavşanlarında gözlemlenen davranış bozukluğudur ve strese karşı yanıtın ileri gelir. Ancak bu davranışlar, çevresel uyaran eksikliğinden ve çevre

üzerinde kontrol eksikliğinden de kaynaklanabilir. Çevresel bağlamda kafes zeminini tirmalamak veya kemirmek de normal davranış olarak kabul edilebilir (Morisse & Maurice, 1997).

Stresle Mücadele

Tavşanlar ve diğer hayvanlar stresle başa çıkmak için aktif veya pasif davranışlar sergileyebilirler (Verga ve ark., 2007). Stresörlere verilen aktif veya pasif tepki, iki farklı tepkisel eğilimden oluşabilir. Sempatik-adrenal-meduller aktivasyonu ve epinefrin ve norepinefrin salınımını içeren savaş ya da kaç reaksiyonu ilk tepkidir. HPA aktivasyonuna bağlı olarak kortikosteroid seviyelerinde bir artışı içeren depresif reaksiyon (geri çekilme) ise ikinci tepkidir (Henry & Stephens, 1977). Yeni doğan tavşanların insanlarla olan teması alışma öğrenme süreci sayesinde ilerleyen dönemlerdeki genel duygusal korkularını azalttığı belirtilmiştir (Pongrácz ve ark., 2003). Neonatal dönemdeki New Zealand White tavşanları üzerinde yapılan bir çalışma ile insan temasının etkileri incelenmiştir. Emzirmeden sonraki 30 dakika içinde insanla temas halinde olan yavru tavşanların, işlem süresinden bağımsız olarak yetiştirilen kontrol grubuna kıyasla daha uysal davranış sergilediği bildirilmiştir (Csatádi ve ark., 2005). Genç tavşanların ele alıştırmaya işleminin laboratuvar tavşanlarına da uygulanmasının faydalı olacağı ifade edilmiştir. İnsan temasına alışkın tavşanların stres düzeylerinin düşük seviyelerde seyretmesini sağlamaktadır. Deneysel çalışmalarda bu tavşanların kullanımının doğru sonuçların elde edilmesine katkı sağladığı görülmüştür. Çünkü uygulamalar sırasında fazla endişe, korku ve bu sebeplerden dolayı meydana gelen kaçma ve saklanma gibi aşırı stres davranışlarının deneyin sonuçlarını etkilediği ifade edilmiştir. Dolayısıyla stres tepkilerinden kaçınmak için tavşanlara nazik bir şekilde ve empatiyle yaklaşılmasının önemli olduğu belirtilmiştir (Abdelnour ve ark., 2020).

Sonuç

Laboratuvar hayvanı veya evcil beslenen tavşanların stres faktörleri birbirine benzemektedir. Fizyolojik yapıları nedeniyle strese oldukça duyarlıdır. Isı, çevresel ve sosyal stres nedeniyle strese maruz kalan tavşanlar yaşamsal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Bu durum insanlarla az temasta bulunan tavşanlarda daha da şiddetli hal almaktadır. Stres nedeniyle günlük fizyolojik ve davranışsal aktivitelerini yerine getiremeyen tavşanlar refah, verim ve ekonomik anlamda olumsuz sonuçlara sebep olur. Ayrıca bilimsel çalışmalara yön veren laboratuvar tavşanlarının deney sonuçlarında yanlış veriler elde edilmesine sebep olabilir. Stres durumlarını en aza indirmek için kafes sıcaklığının ayarlanması, insanlarla ve birbirleriyle temas artırılması ve ideal beslenme alanının oluşturulması önemlidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – Ö.A.; Tasarım – S.S.S.; Denetleme – Ö.A.; Kaynaklar – S.S.S., M.S.E.; Literatür Taraması – S.S.S., M.S.E., E.E.; Yazıyı Yazan – S.S.S., M.S.E., Ö.A., E.E.; Eleştirel İnceleme – M.S.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – Ö.A.; Design – S.S.S.; Supervision – Ö.A.; Resources – S.S.S., M.S.E.; Literature Search – S.S.S., M.S.E., E.E.; Writing Manuscript – S.S.S., M.S.E., Ö.A., E.E.; Critical Review – M.S.E.

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Abdelnour, S. A., El-Saadony, M. T., Saghir, S. A. M., Abd El-Hack, M. E., Al-Shargi, O. Y. A., Al-Gabri, N., & Salama, A. (2020). Mitigating negative impacts of heat stress in growing rabbits via dietary prodigiosin supplementation. *Livestock Science*, 240, 104–220.
- Adriaan Bouwknicht, J. A., Olivier, B., & Paylor, R. E. (2007). The stress-induced hyperthermia paradigm as a physiological animal model for anxiety: A review of pharmacological and genetic studies in the mouse. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31(1), 41–59. [\[CrossRef\]](#)
- Amici, A., Franci, O., Mastroiaccono, P., Merendino, N., Nardini, M., & Tomassi, G. (2000). Short term acute heat stress in rabbits: Functional, metabolic and immunological effects. *World Rabbit Science*, 8(1), 11–16. [\[CrossRef\]](#)
- Baias, A., Bodnariu, A., Nichita, I., & Cristina, R. T. (2012). Stress in laboratory juvenile rabbits: Physiological indicators. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 45(2), 142–145.
- Collier, R. J., & Gebremedhin, K. G. (2015). Thermal biology of domestic animals. *Annual Review of Animal Biosciences*, 3(1), 513–532. [\[CrossRef\]](#)
- Csatádi, K., Kustos, K., Eiben, C., Bilkó, Á., & Altbäcker, V. (2005). Even minimal human contact linked to nursing reduces fear responses toward humans in rabbits. *Applied Animal Behaviour Science*, 95(1–2), 123–128. [\[CrossRef\]](#)
- Farghly, M. F. A., Mahrose, K. M., Mahmoud, G. B., Ali, R. M., Daghsh, W., Metwally, K. A., & Abougabal, M. S. (2020). Lighting programs as an appliance to improve growing New Zealand white rabbit's performance. *International Journal of Biometeorology*, 64(8), 1295–1303. [\[CrossRef\]](#)
- Finzi, A., Valentini, A., & Verità, P. (1986). Fattori di stress nel coniglio. *Rivista di Conigliicoltura*, 2, 50–51.
- Forkman, B., Boissy, A., Meunier-Salaün, M. C., Canali, E., & Jones, R. B. (2007). A critical review of fear tests used on cattle, pigs, sheep, poultry and horses. *Physiology and Behavior*, 92(3), 340–374. [\[CrossRef\]](#)
- García, M. L., & Argente, M. J. (2017). Exposure to high ambient temperatures alters embryology in rabbits. *International Journal of Biometeorology*, 61(9), 1555–1560. [\[CrossRef\]](#)
- Hau, J., Kalliokoski, O., Jacobsen, K., & Abelson, K. (2011). Interpretations of faecal concentrations of corticosteroids. *Laboratory Animals*, 45(2), 129. [\[CrossRef\]](#)
- Heil, G. (1997). Genetic influences on the development of aggressive behaviour among male domestic rabbits kept together. *World Rabbit Science*, 5, 88.
- Henry, J. P., & Stephens, P. M. (1977). *Stress, health, and the social environment* (1st ed). Springer.
- Huang, Y., Bréda, J., Savietto, D., Debrusse, A. M., Bonnemère, J. M., Gidenne, T., Combes, S., & Fortun-Lamothe, L. (2021). Effect of housing enrichment and type of flooring on the performance and behaviour of female rabbits. *World Rabbit Science*, 29(4), 275–285. [\[CrossRef\]](#)
- Kemeny, M. E. (2003). The psychobiology of stress. *Current Directions in Psychological Science*, 12(4), 124–129. [\[CrossRef\]](#)
- Koob, G. F., & Heinrichs, S. C. (1999). A role for corticotropin releasing factor and urocortin in behavioral responses to stressors. *Brain Research*, 848(1–2), 141–152. [\[CrossRef\]](#)
- Leach, M. C., Allweiler, S., Richardson, C., Roughan, J. V., Narbe, R., & Flecknell, P. A. (2009). Behavioural effects of ovariectomy and oral administration of meloxicam in laboratory housed rabbits. *Research in Veterinary Science*, 87(2), 336–347. [\[CrossRef\]](#)
- Liste, G., Villarroel, M., Chacón, G., Sañudo, C., Olleta, J. L., García-Belenguier, S., Alierta, S., & María, G. A. (2009). Effect of lairage duration on rabbit welfare and meat quality. *Meat Science*, 82(1), 71–76. [\[CrossRef\]](#)

- Morisse, J. P., & Maurice, R. (1997). Influence of stocking density or group size on behaviour of fattening rabbits kept under intensive conditions. *Applied Animal Behaviour Science*, 54(4), 351–357. [\[CrossRef\]](#)
- Oladimeji, A. M., Johnson, T. G., Metwally, K., Farghly, M., & Mahrose, K. M. (2022). Environmental heat stress in rabbits: Implications and ameliorations. *International Journal of Biometeorology*, 66(1), 1–11. [\[CrossRef\]](#)
- Pongrácz, P., & Altbäcker, V. (2003). Arousal, but not nursing, is necessary to elicit a decreased fear reaction toward humans in rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) pups. *Developmental Psychobiology*, 43(3), 192–199. [\[CrossRef\]](#)
- Rödel, H. G., Monclús, R., & von Holst, D. (2006). Behavioral styles in European rabbits: Social interactions and responses to experimental stressors. *Physiology and Behavior*, 89(2), 180–188. [\[CrossRef\]](#)
- Sheiha, A. M., Abdelnour, S. A., Abd El-Hack, M. E., Khafaga, A. F., Metwally, K. A., Ajarem, J. S., & El-Saadony, M. T. (2020). Effects of dietary biological or chemical-synthesized nano-selenium supplementation on growing rabbits exposed to thermal stress. *Animals*, 10(3), 430.
- Stauffacher, M. (1992). Group housing and enrichment cages for breeding, fattening and laboratory rabbits. *Animal Welfare*, 1(2), 105–125. [\[CrossRef\]](#)
- Stott, P., Jennings, N., & Harris, S. (2010). Is the large size of the pinna of the ear of the European hare (*Lepus europaeus*) due to its role in thermoregulation or in anterior capital shock absorption? *Journal of Morphology*, 271(6), 674–681. [\[CrossRef\]](#)
- Szendrő, Z., & Dalle Zotte, A. (2011). Effect of housing conditions on production and behaviour of growing meat rabbits: A review. *Livestock Science*, 137(1–3), 296–303. [\[CrossRef\]](#)
- Szendrő, Z., Papp, Z., & Kustos, K. (2018). Effect of ambient temperature and restricted feeding on the production of rabbit does and their kits. *Acta Agraria Kaposváriensis*, 22(2), 1–17. [\[CrossRef\]](#)
- Szeto, A., Gonzales, J. A., Spitzer, S. B., Levine, J. E., Zaias, J., Saab, P. G., Schneiderman, N., & McCabe, P. M. (2004). Circulating levels of glucocorticoid hormones in WHHL and NZW rabbits: Circadian cycle and response to repeated social encounter. *Psychoneuroendocrinology*, 29(7), 861–866. [\[CrossRef\]](#)
- Trocino, A., Majolini, D., Tazzoli, M., Filiou, E., & Xiccato, G. (2013). Housing of growing rabbits in individual, bicellular and collective cages: Fear level and behavioural patterns. *Animal*, 7(4), 633–639. [\[CrossRef\]](#)
- Ume, S. I., Ezeano, C. I., & Onwujiariri, E. B. (2018). Effect of climate change on rabbit production and choice of adaptation coping strategies by smallholder farmers in Anambra State, Nigeria. *Int J Innovations Agric Sci*, 2, 161–173.
- Verde, M. T., & Piquer, J. G. (1986). Effect of stress on the corticosterone and ascorbic acid (vitamin C) content of the blood plasma of rabbits. *J. Appl. Rabbit Res*, 9, 181–185.
- Verga, M. (2000). Intensive rabbit breeding and welfare: Development of research, trends and applications. *World Rabbit Science*, 8(1), 491–509.
- Verga, M., Luzi, F., & Carezzi, C. (2007). Effects of husbandry and management systems on physiology and behaviour of farmed and laboratory rabbits. *Hormones and Behavior*, 52(1), 122–129. [\[CrossRef\]](#)

Deney Hayvanlarında Multiple Skleroz Modelleri

Multiple Sclerosis Models in Experimental Animals

Evrım Zeren BİRER 

Acıbadem Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Sinir Bilim Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye



Öz

Multiple skleroz (MS) enflamasyon, oligodendrosit kaybı, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize oto-immun bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Etiyopatogenezi net olarak bilinmese de, Epstein Barr virusu, Herpes virus tip 6 gibi bazı viral infeksiyonların, sigara tiryakiliği, D ve B12 vitamini yetersizliği, UV radyasyona maruz kalma gibi çeşitli çevresel faktörlerin ve immun sistem moleküllerinin sentezinden sorumlu genlerdeki polimorfizmlerin hastalık oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir. Multiple skleroz insanlarda spontan olarak gelişen demiyelizan bir hastalıktır. Transgenik hayvan modelleri haricinde hayvanlarda kendiliğinden oluşmaz. Bu nedenle, patogenezinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalar ve prelinik çalışmalar fare, sıçan, primat ve zebra balığı gibi çeşitli hayvanlarda deneysel model oluşturularak yapılır. Ancak, MS çok boyutlu ve farklı seyir tiplerine sahip bir hastalıktır. Hastalığı tüm yönleriyle (enflamasyon, demiyelizasyon, akson hasarı) yansıtabilecek tek bir hayvan modeli bulunmadığından model seçiminin araştırma sorusuna uygun yapılması önerilmektedir. Bu derlemenin amacı en sık kullanılan modellerden olan deneysel otoimmün ensefalomyelit (DOE), kuprizon (CPZ) fare ve Theiler'in kemirgen ensefalomyelit virusu (TMEV) gibi viruslar ile oluşturulan viral modeller hakkında bilgi vermektir.

Anahtar Kelimeler: Kuprizon, demiyelinizasyon, deneysel otoimmün ensefalomyelit, multiple skleroz, Theiler'in kemirgen ensefalomyelit virusu

ABSTRACT

Multiple sclerosis is an autoimmune central nervous system disease characterized by inflammation, loss of oligodendrocyte, demyelination, and axonal damage. Although the etiopathogenesis is not fully understood, several infections such as Epstein-Barr virus, herpes virus type 6, various environmental factors such as smoking addiction and vitamin D and B12 deficiencies, exposure to ultraviolet radiation, and polymorphisms in the genes responsible for the synthesis of immune system molecules are known to play a role in the formation of the disease. Multiple sclerosis develops spontaneously in humans. Except transgenic animal models, it does not occur spontaneously in animals. Therefore, research and preclinical studies to elucidate its pathogenesis are performed in mice, rats, primates, and zebrafish by inducing experimental models. However, multiple sclerosis is a multidimensional disease with different courses and prognosis. Since there is no single animal model that can recapitulate the disease in all aspects (inflammation, demyelination, and axon damage), it is recommended that the model should be selected in accordance with the research question. The aim of this review is to provide information about experimental autoimmune encephalomyelitis, cuprizon mouse, and Theiler's murine encephalomyelitis virus models, which are among the most frequently used models.

Keywords: Cuprizon, demyelination, experimental autoimmune encephalomyelitis, multiple sclerosis, Theiler's murine encephalomyelitis virus

Giriş

Multiple skleroz enflamasyon, oligodendrosit kaybı, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize oto-immun bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, pro-inflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımıyla immun yanıt dengesi bozulur. Miyelin antijenlerine karşı oto-reaktif hale gelen T hücreleri merkezi sinir sistemine infiltre olarak inflamatuvar yanıtı artırır, kan-beyin bariyeri hasarı, akson hasarı ve gliozis şekillenir (Birmipi ve ark., 2022). Deney hayvanlarında MS tablosu oluşturmak için en yaygın kullanılan modeller; deneysel otoimmün ensefalomyelit (DOE) modeli, Theiler'in kemirgen ensefalomyelit virusu modeli başta olmak üzere viral modeller ve kuprizon (CPZ)

Geliş Tarihi/Received: 14.03.2023

Kabul Tarihi/Accepted: 04.07.2023

Yayın Tarihi/Publication Date: 30.08.2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Evrım Zeren BİRER
E-mail: evrim.birer@live.acibadem.edu.tr

Cite this article as: Birer EZ. Multiple sclerosis models in experimental animals. *Journal of Laboratory Animal Science and Practices* 2023;3(2):55-57.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

gibi toksinler kullanılarak oluşturulan kimyasal demiyelinizasyon modelleridir. MS farklı klinik seyir tiplerine (atak ve iyileşmelerle seyreden, primer progresif, sekonder progresif, vb.) sahip bir hastalıktır. Başlangıç ve ileri aşamalarında farklı hücrenel ve moleküler değişimler söz konusu olduğu için hastalığı tüm yönleriyle (demiyelinizasyon, nöroinflamasyon, gliozis) yansıtabilecek tek bir hayvan modeli bulunmamaktadır. Seçilecek olan hayvan modelinin araştırma konusuna göre belirlenmesi önerilmektedir (Procaccini ve ark., 2015). Örneğin, toksin modellerinde demiyelinizasyon/remiyelinizasyon ve akson hasarı kolaylıkla izlenebilirken, hastalığın inflamatuvar ve nörodejeneratif boyutunu araştırmak amacıyla deneysel otoimmün ensefalomyelit (DOE) modeli tercih edilmektedir.

Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit Modeli (DOE)

MS hastalığının otoimmünite ve nöroinflamasyon ile ilişkisine dair bilgilerin çoğu bu model kullanılarak elde edilmiş ve preklinik araştırmaların çoğu DOE ile modellenmiştir. DOE modeli tavşan, Gine domuzu, sıçan, primat gibi pek çok hayvan türünde oluşturulabilir de sıklıkla fare veya sıçanlar tercih edilir. DOE kısaca spesifik antijenlerin hayvana verilmesiyle merkezi sinir sisteminde indüklenmiş bir inflamasyon oluşturulmasıdır. Model, "myelin basic protein" (MBP), "proteolipid protein" (PLP), "Myelin oligodendrosit glikoprotein" (MOG) gibi çeşitli miyelin antijenlerinin Freund adjuvanı ile birlikte uygulanması (aktif DOE) veya aktif DOE oluşturulmuş farelerden izole edilen T hücrelerinin herhangi bir uygulama yapılmamış farelere verilmesiyle (pasif DOE) iki şekilde oluşturulur. Klasik olarak farelerde aktif model miyelin antijeni ve *Mycobacterium tuberculosis* fragmentleri içeren adjuvan (Freund adjuvanı) subkutanöz (s.c) yolla uygulanarak oluşturulur. Bazı çalışmalarda model oluşumunu desteklemek amacıyla Pertusis toksini de enjekte edilmektedir (Burrows ve ark., 2019). Genellikle ilk izlenen nörolojik bulgular kas güçsüzlüğü ve kilo kaybı olur. Vücut ağırlığındaki azalma iyileşme fazı boyunca da sürer. Hastalık kronik faza geçerken vücut ağırlığı artmaya başlar (Martinez & Peplow, 2020). Ağırlık kaybı bulgusuna 9–14. günlerde dengesizlik, kuyrukta düşme, arkadan öne doğru ilerleyen paraliz eklenir. Pasif yolla oluşturulan modellerde nörolojik bulgular daha erken dönemde izlenebilir. Klinik belirtilerin şiddetini değerlendirmede mutlak kabul görmüş bir skala olmasa da, belirtileri "0–5" arası derecelendirmekte kullanılan DOE nörolojik bozukluk skalasından yararlanılır (Stromnes & Goverman, 2006). Bu skala aşağıdaki gibidir:

0 = klinik belirti yok; 1 = kuyrukta paraliz; 2 = hareketlerde koordinasyon kaybı, arka bacaklardan birinde paraliz; 3 = her iki arka bacakta paraliz 4 = ön bacaklarda paraliz; 5 = agoni veya ölüm

Miyelin benzeri antijen uygulamasını takiben hayvanlar günlük olarak tartılarak kilo kaybı kaydedilir ve nörolojik semptomlar 0–5 arası derecelendirilir. Bunun dışında, davranış değişiklikleri izlenerek, rotarod ve açık alan testleriyle de motor bozukluklar ve nörolojik değişiklikler saptanabilir. Model için seçilen hayvanın türü, kullanılan antijen, yaş, cinsiyet, uygulama yolu gibi faktörlere bağlı olarak hastalığın başlangıç zamanında ve lezyonların lokalizasyonunda farklılıklar ve farklı klinik bulgular oluşabilir. Örneğin; SJL farelerde periton içi (i.p) yolla PLP verilerek oluşturulan modelde kısıtlı iyileşme görülen, atak ve remisyonla seyreden kronik bir model oluşur. Dark Agouti sıçanlarda omurilik homojenatı (SCH) ile model oluşturulduğunda ise spontan iyileşme görülen, ataklarla seyreden bir hastalık tablosu oluşur. Hayvanların yaşı da hastalık modellenmesi açısından belirleyicidir. Örneğin; genç C57BL/6 farelerde MOG ile oluşturulan modelde akut ensefalomyelit

takiben iyileşme izlenirken, daha yaşlı farelerde şiddetli ve kronik seyirli fenotip olduğu ve iyileşme görülmediği de bildirilmiştir (Burrows ve ark., 2019). Özetle, DOE multiple sklerozun inflamatuvar süreçlerini incelemek için uygun bir model olmasına rağmen, miyelin yapım ve yıkım süreçlerini incelemek için yetersiz bir modeldir (Gharagozloo ve ark., 2022).

Kimyasal (Toksik) Modeller

Kimyasal modeller lisesit, 6-aminonikotinamid, anti galaktoserebrozid+antikör kompleksi, kuprizon (CPZ) gibi kimyasallarla oluşturulan demiyelinizasyon modelleridir. CPZ haricindekiler beyine fokal olarak mikroenjeksiyonla uygulanır ve sınırlı bir alanda demiyelinizasyon oluştururlar. En yaygın kullanılan maddelerden biri olan kuprizon (CPZ) ise diğer toksin modellerinden farklı olarak yemle birlikte oral uygulanabildiğinden cerrahi girişime gerek kalmaksızın model oluşturmaya olanak sağlar. Yem ile birlikte verilerek oluşturulan bu modelde generalize demiyelinizasyon izlenir (Martinez & Peplow, 2020). CPZ bakır şelatör bir ajandır ve spesifik olarak erişkin oligodendrositleri hedef alır. Merkezi sinir sisteminin diğer hücrelerini ve oligodendrosit progenitor hücreleri etkilenmez. Mekanizması net olarak açıklanamamakla birlikte erişkin oligodendrositlerde mitokondriyel faaliyetlerin azalmasına, reaktif oksijen türlerinin artmasına yol açarak enerji metabolizmasını bozar. Buna bağlı olarak corpus callosum, internal kapsül, talamus gibi çeşitli bölgelerde miyelin yıkımına sebep olur. Oral uygulama kesildikten bir süre sonra remiyelinizasyon spontan olarak başlar. CPZ modeli SJL, Albino, Swiss, Balbc gibi çeşitli fare türlerinde, Wistar sıçanlarda, makaklarda ve Gine domuzunda oluşturulabilir (Vega-Riquer ve ark., 2019). Erkek C57BL/6 fareler CPZ modeline çok iyi yanıt verdiklerinden sıklıkla tercih edilir. Farklı kemirgen türlerinin modele farklı yanıtlar verdiği bildirilmiştir. Örneğin; C57BL/6 farelerin aksine BALBc farelerde beyin spesifik kısımlarında gecikmiş ve tam olmayan demiyelinizasyon şekillenebilir (Skrípuletz ve ark., 2008). Dişi C57BL/6 farelerin CPZ modeline daha dirençli olduğu bilinmektedir (Taylor ve ark., 2009). Model standart olarak 8 haftalık C57BL/6 erkek farelere 5–6 hafta boyunca düşük doz (%0,2) CPZ içeren yem verilerek oluşturulur. Uygulamadan birkaç gün sonra oligodendrositlerde apoptoz görülür. Dördüncü haftada demiyelinizasyon şiddetlenir ve 5–6. haftalara kadar devam eder. Spontan remiyelinizasyon (iyileşme dönemi) ise CPZ alımı sonlandırıldıktan 1 hafta sonra izlenebilmekle birlikte 2–4. haftalarda maksimuma ulaşır (Vega-Riquer ve ark., 2019). CPZ içeren yem uygulamasına 12–13 hafta devam edildiğinde veya 6–9 hafta boyunca daha yüksek dozlar uygulandığında ise kronik demiyelinizasyon ve akson hasarı oluşur, spontan remiyelinizasyon minimuma iner. Bu nedenle CPZ modelinin hastalığın hem erken hem de progresif fazlarını incelemek için kullanılabilirliği bildirilmektedir (Zhan ve ark., 2020). CPZ modeli oligodendrositozu, miyelin yıkımını ve yapımını incelemek için en uygun model olarak kabul edilir. Ancak MS'in inflamatuvar süreçlerini ve immün sistemin patogenezdaki rolünü araştırmak için yeterli bir model değildir (Gharagozloo ve ark., 2022).

Viral Modeller

Çeşitli çalışmalardan elde edilen bilgiler *Herpesviridae*, *Coronaviridae*, *Retroviridae* gibi virüs ailelerinin MS ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Diğer nörolojik hastalıklarda görülme, sadece MS hastalarında Human Herpes Virus Tip 6 antijeni saptanmış olması da buna bir örnek olarak verilebilir. MS'in virüslerle ilişkisinin tespit edilmesinin ardından hayvanlarda deneysel olarak kronik demiyelinizasyon ve akson hasarı oluşturularak hastalığın patogenezi aydınlatmak üzere yapılan çalışmalar hız kazanmıştır (Mecha ve ark., 2013). Viral demiyelinizasyon modellerinde sıklıkla fareler ve

Theiler's murine encephalomyelitis virusu (TMEV), Murine hepatitis virusu (MHV), Semliki Forest virusu (SFV) gibi nörotropik özellikte virüsler kullanılır. Bu virüsler kemirgenlerde doğal olarak patojendir. MHV ve SFV daha kısa süreli hastalık tablosu oluşturduğundan MS'in kronik özelliğini yansıtmaz. Bu nedenle TMEV daha çok tercih edilir (Pike ve ark., 2022). TMEV merkezi sinir sistemindeki tüm hücre tiplerini enfekte eder ve paralizasyon yol açar. Viral modellerde miyelin yıkım mekanizması tam olarak anlaşılacak şekilde, TMEV duyarlı farelerde erken dönemde akut ensefalomyelit ve takiben kronik demiyelinizasyon olmak üzere iki aşamalı bir tablo oluşturur. Virüsün intrakraniyel inokulasyonunu takiben 3–12. günlerde ensefalomyelit (akut faz), 2. haftadan sonra yaygın demiyelinizasyon ve sonra medulla spinaliste atrofi ve akson kaybı görülür. 30–40. günlerde kronik demiyelizasyon faz başlar (30–40 gün) ve ölümlerle sonuçlanır (Oleszak ve ark., 2004). Diğer modellerde olduğu gibi, seçilen hayvan türüne bağlı olarak hastalığın farklı fazları oluşabilir. Örneğin; C57BL/6 gibi dirençli farelerde sadece akut fazın görüldüğü, kronik demiyelizasyon fazının ise izlenmediği bildirilmiştir (Lorch ve ark., 1981). TMEV modeli insanlardaki kronik progresif MS'e çok benzer tablo oluşturabilmesi bakımından avantaj sağlayan, akson hasarı ve inflamasyona bağlı demiyelinizasyonu araştırmak için uygun bir modeldir (Procaccini ve ark., 2015).

Sonuç ve Öneriler

Multiple skleroz insanlarda görülen kronik, oto-immun özellikte bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. İnsan dokularına erişim sınırlı olduğu için hastalığın patogenezinin anlaşılması ve yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesi için hayvanlarda yukarıda bahsedilen modeller başta olmak üzere çeşitli deneysel modeller tasarlanmaktadır. Ancak, MS çok boyutlu, farklı seyir tiplerine sahip bir hastalık olduğu için hastalığı tüm yönleriyle yansıtabilecek tek bir hayvan modeli bulunmadığından model seçiminin araştırma sorusuna uygun yapılması önerilmektedir (Lassmann & Bradl, 2017). Model seçiminin araştırma sorusuna uygun yapıldığı durumlarda dahi pek çok faktör araştırma sonucunu etkileyebilir. Örneğin; duyarlı farelerde DOE modeli oluşturulduğunda hayvanın soyu, yaşı, cinsiyeti, seçilen antijenin türü, miktarı ve uygulama yolu ortaya çıkacak klinik tabloyu, demiyelizasyon plaklarının yerleşimini ve dolayısıyla ilaç yanıtı değiştirebilir. Preklinik çalışmaların translasyonel açıdan değer taşıyabilmesi için modellerin tekrarlanabilir olması ve standardize edilmesinin yanı sıra, MS'in inflamasyon ve remiyelinizasyon-demiyelinizasyon süreçlerinin aynı modelde incelenmesine olanak tanıyacak yeni deneysel modellere ihtiyaç vardır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declare that they have no competing interest.

Funding: The author have no conflicts of interest to declare.

Kaynaklar

- Birmipili, D., Charmarke Askar, I. C., Bigaut, K., & Bagnard, D. (2022). The translatability of multiple sclerosis animal models for biomarker discovery and their clinical use. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11532. [\[CrossRef\]](#)
- Burrows, D. J., McGown, A., Jain, S. A., De Felice, M., Ramesh, T. M., Sharrack, B., & Majid, A. (2019). Animal models of multiple sclerosis: From rodents to zebrafish. *Multiple Sclerosis*, 25(3), 306–324. [\[CrossRef\]](#)
- Gharagozloo, M., Mace, J. W., & Calabresi, P. A. (2022). Animal models to investigate the effects of inflammation on remyelination in multiple sclerosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 15, 995477. [\[CrossRef\]](#)
- Lassmann, H., & Bradl, M. (2017). Multiple sclerosis: Experimental models and reality. *Acta Neuropathologica*, 133(2), 223–244. [\[CrossRef\]](#)
- Lorch, Y., Friedmann, A., Lipton, H. L., & Kotler, M. (1981). Theiler's murine encephalomyelitis virus group includes two distinct genetic subgroups that differ pathologically and biologically. *Journal of Virology*, 40(2), 560–567. [\[CrossRef\]](#)
- Mecha, M., Carrillo-Salinas, F. Y., Mestre, L., Feliu, A., Guaza, C. (2013). Viral models of multiple sclerosis: Neurodegeneration and demyelination in mice infected with Theiler's virus. *Progress in Neurobiology*, 101–102, 46–64. [\[CrossRef\]](#)
- Martinez, B., & Peplow, P. V. (2020). Protective effects of pharmacological therapies in animal models of multiple sclerosis: A review of studies 2014–2019. *Neural Regeneration Research*, 15(7), 1220–1234. [\[CrossRef\]](#)
- Oleszak, E. L., Chang, J. R., Friedman, H., Katsetos, C. D., & Platsoucas, C. D. (2004). Theiler's virus infection: A model for multiple sclerosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 17(1), 174–207. [\[CrossRef\]](#)
- Pike, S. C., Welsh, N., Linzey, M., & Gilli, F. (2022). Theiler's virus-induced demyelinating disease as an infectious model of progressive multiple sclerosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13(15), 1019799.
- Procaccini, C., De Rosa, V., Pucino, V., Formisano, L., & Matarese, G. (2015). Animal models of multiple sclerosis. *European Journal of Pharmacology*, 759, 182–191. [\[CrossRef\]](#)
- Skripuletz, T., Lindner, M., Kotsiari, A., Garde, N., Fokuhl, J., Linsmeier, F., Trebst, C., & Stangel, M. (2008). Cortical demyelination is prominent in the murine cuprizone model and is strain-dependent. *American Journal of Pathology*, 172(4), 1053–1061. [\[CrossRef\]](#)
- Stromnes, I. M., & Goverman, J. M. (2006). Active induction of experimental allergic encephalomyelitis. *Nature Protocols*, 1(4), 1810–1819. [\[CrossRef\]](#)
- Taylor, L. C., Gilmore, W., & Matsushima, G. K. (2009). SJL mice exposed to cuprizone intoxication reveal strain and gender pattern differences in demyelination. *Brain Pathology*, 19(3), 467–479. [\[CrossRef\]](#)
- Vega-Riquer, J. M., Mendez-Victoriano, G., Morales-Luckie, R. A., & Gonzalez-Perez, O. (2019). Five decades of cuprizone, an updated model to replicate demyelinating diseases. *Current Neuropharmacology*, 17(2), 129–141. [\[CrossRef\]](#)
- Zhan, J., Mann, T., Joost, S., Behrangi, N., Frank, M., & Kipp, M. (2020). The cuprizone model: Dos and do not. *Cells*, 9(4), 843. [\[CrossRef\]](#)