

HAYVANLAR KONUŞABİLSEYDİ: ETİK, GÜVENLİK VE ALTERNATİF YÖNTEMLERİ

FATMA SEVDE YILMAZ - DOĞA ARSLAN - EBRAR AĞCA - TUĞBANUR ALTUN

İÇERİK

- Deney hayvanlarının sesi: Hayvanlara deneyleri neden yapılıyor?
- Hayvan deneylerinde etik ve 3R ilkesi.
- Hayvan deneylerinde güvenlik ve bilimsel sınırlılıklar.
- Hayvan deneylerinin geleceği: alternatif ve yenilikçi yöntemler.

DENEY HAYVANI NEDİR ?

BİLİMSEL STATÜSÜ NEDİR ?



BİLİMSEL TANIM

Bilimsel araştırmalara denek olarak kullanılmak üzere özel izinli merkezlerde üretilen canlılardır.



STANDART ORTAM

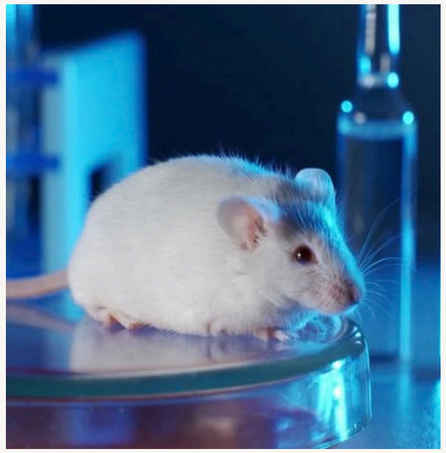
Genetik yapıları, patojen durumları, ısı ve beslenme koşulları labaratuvar ortamında tamamen sabit tutulu



ETİK KURUL İZNİ

Sokaktan veya doğadan rastgele hayvan alınamaz; her deney Hayvan Deneyleri Etik Kurulu onayına tabidir.

HANGİ HAYVANLAR, HANGİ NEDENLERLE SEÇİLİYOR ?



FARE VE SIÇANLAR

%90+ ORAN
İnsan genetiğiyle
%85+ benzerlik, hızlı
üreme ve kolay gen
modifikasyonu

ZEBRA BALIĞI

Saydam embriyolar
sayesinde organ
oluşumu ve tümör
gelişimi





TAVŞAN VE DOMUZLAR

Kalp- damar
anatomisi, deri
emilim deneyleri ve
cerrahi operasyon
teknikleri

PRİMATLAR

Toplam kullanım
%0.1'inden az; karmaşık
beyin ve nöroloji
çalışmalarında.



HAYVAN DENEYLERİNİN BAŞLICA 4 UYGULAMA ALANI



TEMEL BİYOLOJİ

Hücre bölünmesi, bağışıklık yanıtı ve yaşlanma süreçlerinin mekanizmasını çözmek



TOKSİSİTE VE GÜVENLİK

Maddenin karaciğer, böbrek ve üreme sistemine verebiliceği ölümcül zararı ölçmek



İLAÇ KEŞFİ VE DOZAJ

Yeni sentezlenen moleküllerin hedef hastalığı tedav etme gücünü kanıtlamak



CERRAHİ VE İMPLANT

Kalp kapakçıkları, protezler ve yapay damarları doku uyumlu test etmek

TIP VE BİYOLOJİDEKİ YERİ: TARİHSEL BAŞARILAR



İNSÜLİNİN KEŞFİ (1920'LER)

Köpekler üzerinde yapılan çalışmalarla diyabet ölümcül olmaktan çıkarıldı

AŞILAR VE NTİBİYOTİKLER

Çocuk felci,kuduz aşıları ve penisilinin etkinliği hayvan testeriyle kanıtlandı

AÇIK KALP CERRAHİ VE NAKİL

Organ nakli protokolleri ve bypass ameliyatları hayvan modellerinde gerçekleştirildi

HAYVANLARIN AĞRI, STRES VE KORKU KAPASİTESİ



ORTAK SİNİR ANATOMİSİ

Memeliler nosiseptörlere (ağrı alıcıları) ve acıyı işleyen benzer talamus-korteks yapılarına sahiptir

ÖLÇÜLEBİLİR FİZYOLOJİK STRES

Korku anında kanda kortikosteron artışı, taşikardi ve solunum düzensizliği somut olarak saptanır.

DUYGUSAL ACI VE YAS TEPKİLERİ

Deney hayvanlaı yalnızca fiziksel acı değil, tecrit, belirsizlik ve işlem önceliği öncesi yoğun stres hisseder.

KAFES ORTAMI: GÖRÜNMEYEN PSİKOLOJİK YÜKLER



SOSYAL İZOLASYON

Sürü halinde yaşamaya programlı türlerin tekli kafeslerde tutulması derin depresyon yaratır.

DOĞAL GÜDÜ KAYBI

Tünel kazma, yuva örme ve keşif davranışlarının engellenmesi streotipik hareklere yol açar

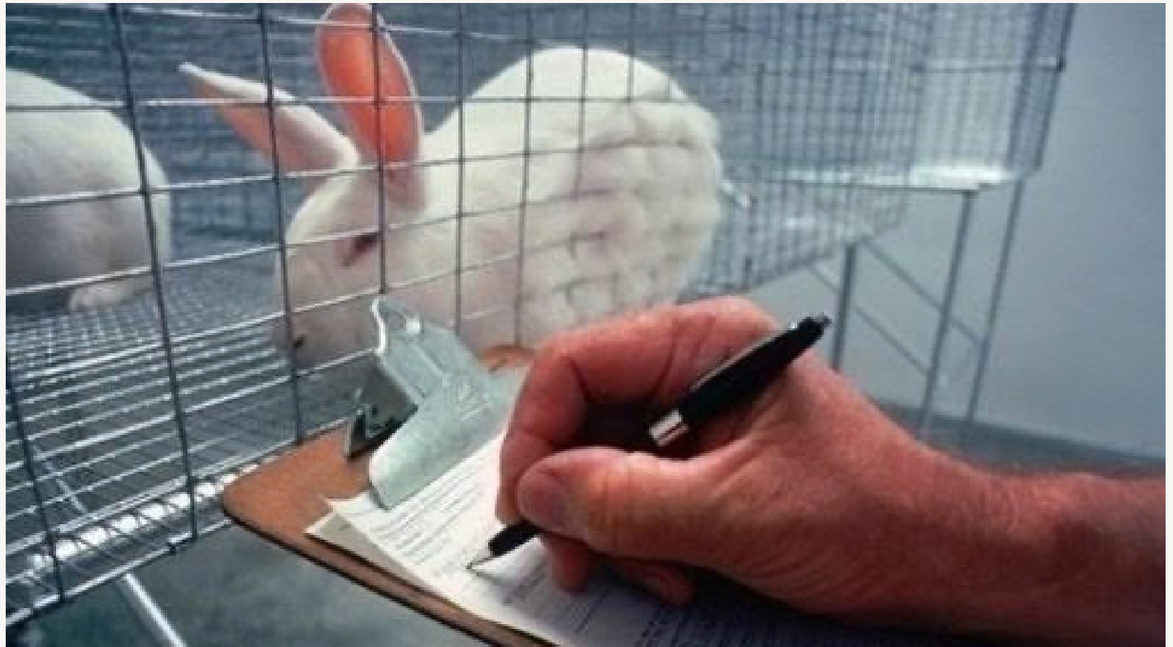
REFAH ZORUNLULUĞU

Stresli hayvanların biyokimyası bozulur; refahı gözetlemeyen denekten güvenilir bilimsel veri çıkmaz.

Hayvan Deneylerinde Etik ve 3R İlkesi

Etik nedir?
Köken olarak Yunanca "karakter", "töre" veya "alışkanlık" anlamına gelen ethos sözcüğünden türemiştir.

Uygulamalı ve mesleki etik tanımı: Belirli bir meslek grubunun, kurumun veya toplumun üyelerinin uyması gereken somut davranış standartlarıdır



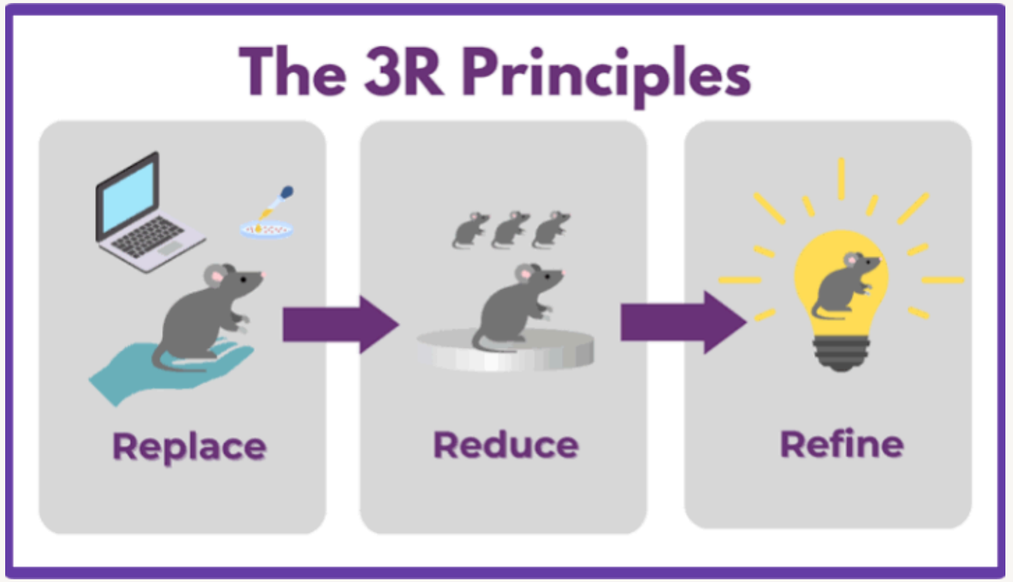
BİR BİLİMSEL ÇALIŞMANIN İNSANLIK İÇİN FAYDALI OLMASI ONU ETİK AÇIDAN DOĞRUDAN MEŞRU YAPAR MI?

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulları (HADYEK)

Bu kurulların görevi sadece bürokratik bir onay mercii olmak değildir. Kurulda veteriner hekimler, araştırmacılar, hukukçular ve hatta sivil toplum temsilcileri yer alır. Temel amaç, yapılacak çalışmanın 'Zarar-Fayda Analizini' yapmaktır

- **Bu çalışmanın potansiyel bilimsel/toplumsal faydası, hayvana verilecek acı ve strese ağır basıyor mu?**
- **Çalışma gerçekten özgün mü, yoksa daha önce yapılmış bir deneyin gereksiz bir tekrarı mı?**

3R ilkesi bu sorunların çözümlerinde en somut kılavuzdur. (Russell ve Bruch, 1959)



HADYEK

3R İLKESİ



REPLACEMENT (YERİNE KOYMA):

'BU SORUNUN CEVABINI CANLI BİR HAYVAN KULLANMADAN BULABİLİR MİYİM?'
GÜNÜMÜZDE BİYOMÜHENDİSLİK VE YAPAY ZEKA BU ALANDA CEVABIN EVET OLMASINA YÖNELİK BİR ÇOK YENİLİK GELİŞTİRDİ ;
ORGAN-ON-A-CHİP (ÇİP ÜSTÜ ORGAN) SİSTEMLERİ,
İNSAN KÖK HÜCRELERİNDEN ÜRETİLEN ORGANOİDLER,
BİLGİSAYAR SİMÜLASYONLARI VE İN SİLİCO MODELLEMELER.
BUGÜN KOZMETİK TESTLERİNDE HAYVAN KULLANIMI PEK ÇOK ÜLKEDE YASAKLANDIYSA, BU REPLACEMENT İLKESİ VE ALTERNATİF TEST YÖNTEMLERİ SAYESİNDEDİR.

REDUCTİON (AZALTMA):

EĞER YERİNE KOYMA ŞİMDİLİK MÜMKÜN DEĞİLSE, İKİNCİ SORU ŞUDUR: *'ANLAMLI BİR SONUCA ULAŞMAK İÇİN GEREKEN MİNİMUM HAYVAN SAYISI NEDİR?'*
ESKİDEN 100 FAREYLE YAPILAN BİR ÇALIŞMAYI, DOĞRU BİYOSTATİSTİKSEL GÜÇ ANALİZLERİYLE, GÖRÜNTÜLEME TEKNOLOJİLERİYLE (ÖRNEĞİN AYNI FAREYİ SAKRİFİYE ETMEDEN UZUN DÖNEMLİ GÖRÜNTÜLEYEREK) BELKİ 20 HAYVANLA TAMAMLAMAK MÜMKÜNDÜR. AMAÇ, BİLİMSEL GEÇERLİLİĞİ RİSKE ATMADAN CAN KAYBINI EN AZA İNDİRMEKTİR.

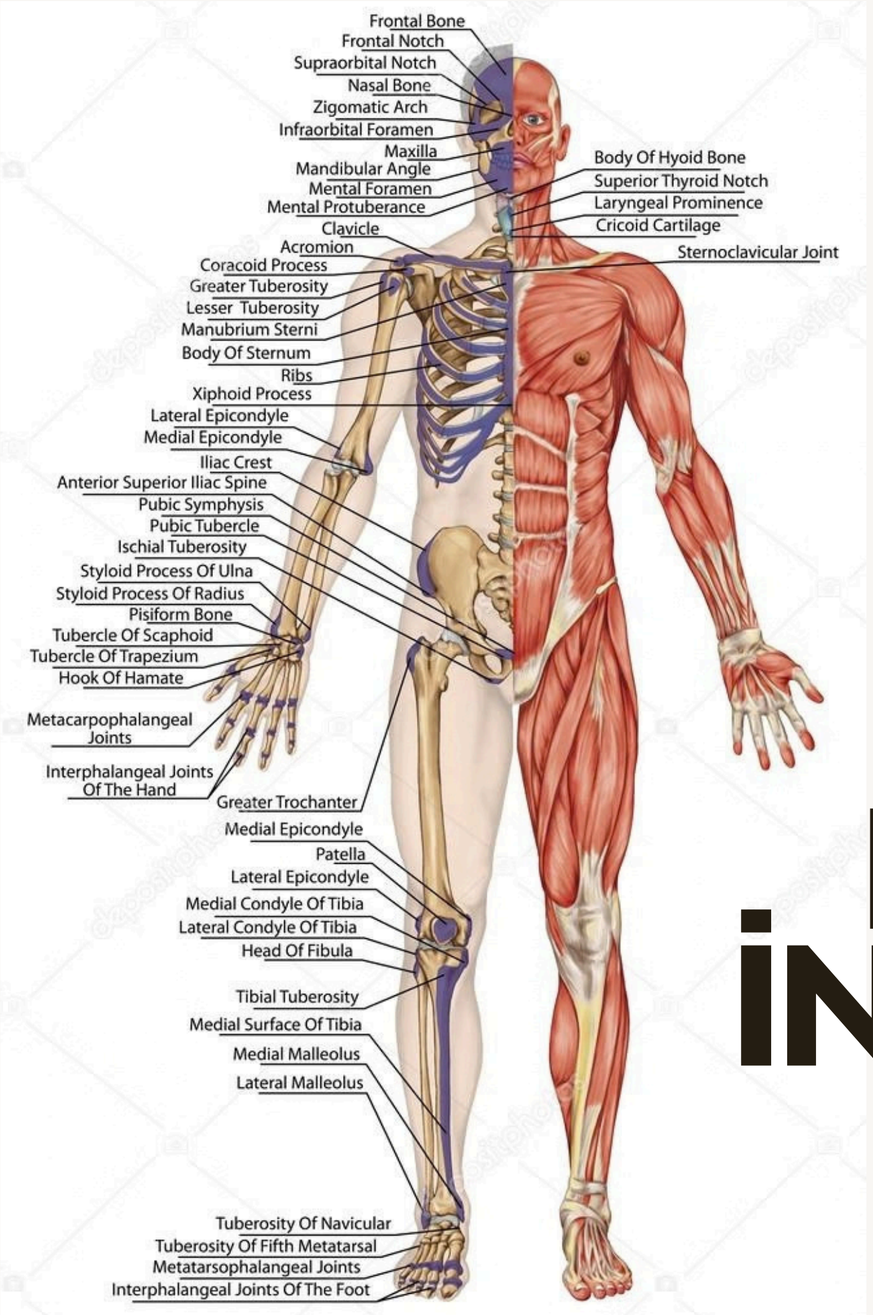
REFİNEMENT (İYİLEŞTİRME / ARINDIRMA):

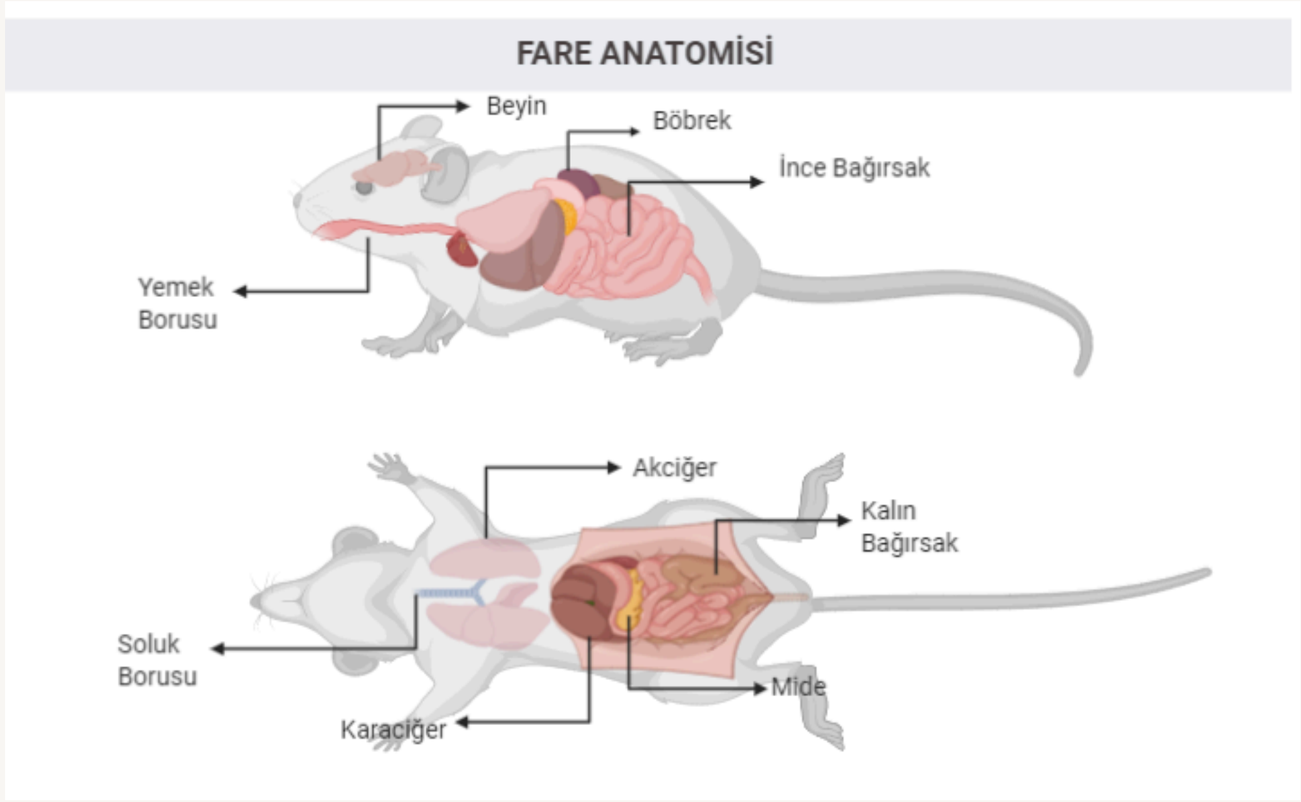
KULLANILACAK HAYVAN SAYISI MİNİMUMA İNDİRİLSE BİLE, DENEY SÜRECİNDE HAYVANA YAŞATILACAK STRES VE ACIYI EN AZA İNDİRMEYİ HEDEFLER.
UYGUN ANESTEZİ VE ANALJEZİ PROTOKOLLERİNİN EKSİKSİZ UYGULANMASI,
KAFES ZENGİNLEŞTİRMELERİ (KEMİRGENLER İÇİN TÜNELLER, YUVA MALZEMELERİ, SOSYAL HAYVANLARIN TEK BAŞINA İZOLE EDİLMEMESİ),
İNSANİ SONLANIM NOKTALARININ (HUMANE ENDPOİNTS) BAŞTAN NET BELİRLENMESİ; YANİ DENEYİN AMACI TAMAMLANDIĞINDA VEYA HAYVANIN ACISI BELLİ BİR EŞİĞİ AŞTIĞINDA ÇALIŞMANIN DERHAL SONLANDIRILMASI."

HAYVAN DENEYLERİNDE GÜVENLİK VE SINIRLILIKLAR









BİR HAYVAN MODELİ İNSAN VÜCUDUNU NE KADAR DOĞRU TEMSİL EDİYOR

Laboratuvardan kliniğe geçiş oranı

%92

Klinik Deneylerde Başarısızlık Oranı

Hayvan testlerini başarıyla geçen moleküllerin insan fazlasında elenme düzeyi

Türler arası fizyolojik farklılıklar

Metabolik Yollar

Farklı sitokrom p450 enzim profilleri ve ilaç yıkım hızları

Bağışıklık sistemi

Kemirgen ve insan lenfosit tepkilerindeki temel moleküler ayrışmalar

Gen Ekspresyonu

Benzer gen dizilimlerine rağmen taban tabana zıt hücresel yanıtlar

Güvenlik Yanılsaması: Tarihsel Örnekler

Hayvanda Güvenli, İnsanda Toksik

Örnek: Talidomid vakası ve TGN1412 sitokin fırtınası.



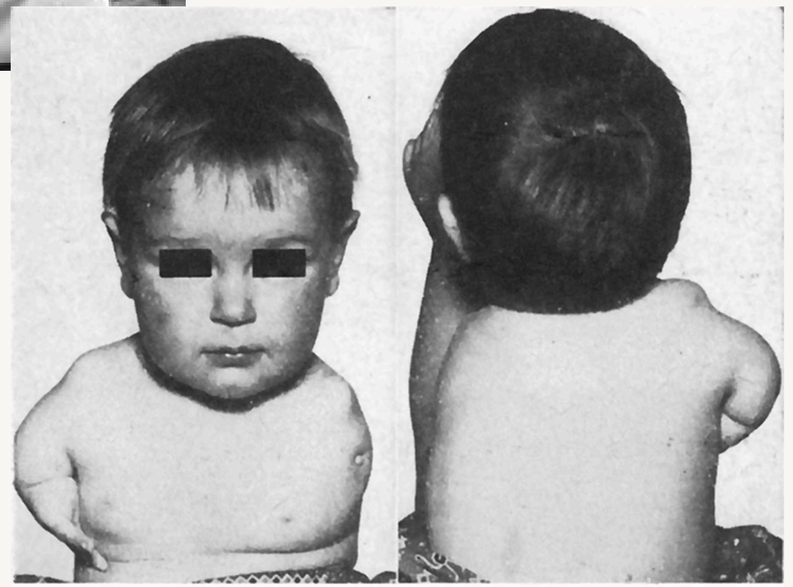


FIG. 1.—Boy aged 18 months, whose mother gave a history of having taken thalidomide during early pregnancy. Note "saddle nose," and haemangioma situated on right cheek. There is a complete absence of left upper limb: on right side he has a rudimentary humerus, absent radius, and two rudimentary digits.

PMID: 14004945



Hayvanda Toksik, İnsanda Güvenli

Hayvan modellerinde ölümcül reaksiyon verip insan tedavisinde hayat kurtaran temel ajanlar.

Örnek: Penisilin (kobaylarda toksik) , Aspirin(sıçanlarda toksik), Parasetamol (kedi ve köpeklerde toksik)

Hayvan Modellerinin Değerlendirmesi

Mevcut Avantajlar

- Bütüncül Fizyoloji: Çoklu organ etkileşimlerinin izlenebilmesi.
- istemik Dolaşım: Farmakokinetik süreçlerin tam organizmada takibi.
- Tarihsel Mevzuat: Standartlaştırılmış uluslararası regülasyon protokolleri.

Kritik Sınırlılıklar

- Düşük Tahmin Gücü: İnsan yan etkilerini öngörmede zayıf.
- Yapay Hastalık Modelleri: İnsan patolojilerinin tam taklit edilememesi.
- Yüksek Maliyet ve Zaman: Yıllar süren ve yüksek fire veren süreçler.

İnsan-Temelli Yeni Nesil Modeller



Çip Üstü Organ (Organ-on-a-Chip)

Mikroakışkan kanallarla canlı insan doku dinamikleri.

3D İnsan Organoidleri

Kök hücrelerden türetilen mikro insan organ yapıları.

In Silico ve Yapay Zeka

Moleküler toksisiteyi öngören biyobilgisayarlı simülasyonlar.

HAYVAN DENEYLERİNE GERÇEKTEN ALTERNATİF VAR MI?

Evet, birçok alternatif yöntem geliştiriliyor. İnsan hücre ve dokularını temel alan modeller kullanılabiliyor. Bazı deneylerde hayvan kullanımını azaltmak veya değiştirmek mümkün. Ancak henüz bütün organizmanın karmaşıklığını tek başına taklit edebilen bir yöntem yok.

Başlıca alternatifler:

- Hücre kültürleri
- Organoidler
- Organ-on-a-chip
- Bilgisayar modelleri

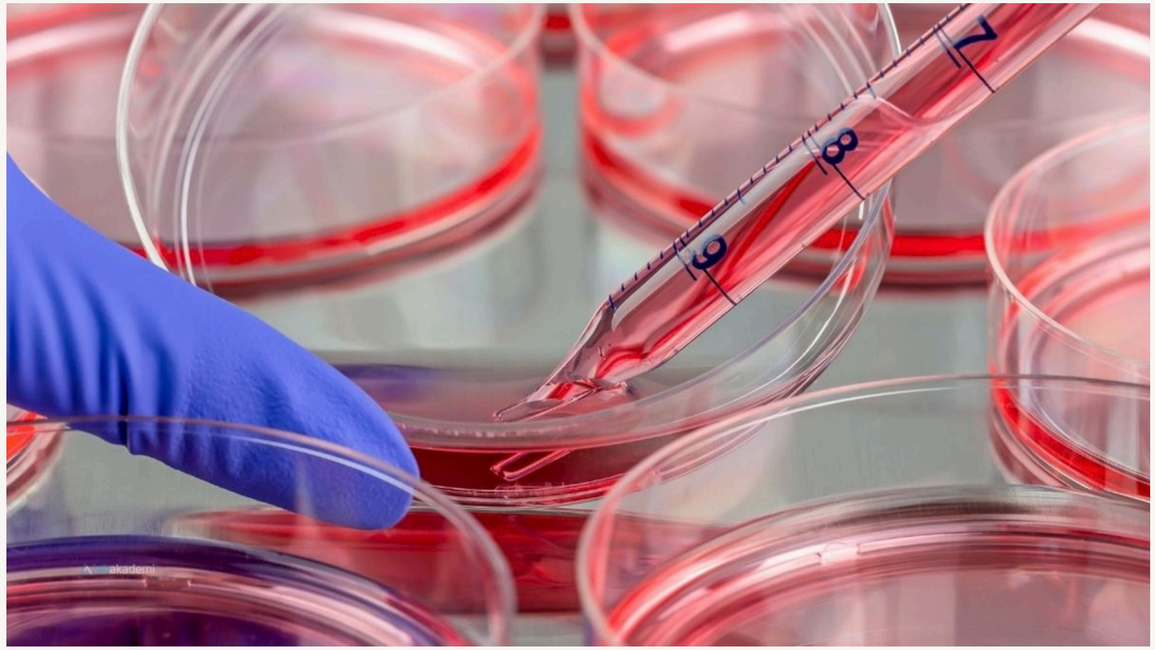
Hücre Kültürleri: Laboratuvarda Hücreleri İncelemek

Hücre Kültürü Nedir?

- Hücrelerin vücut dışında, kontrollü laboratuvar koşullarında yetiştirilmesidir.
- İnsan veya hayvan kaynaklı hücreler kullanılabilir.
- İlaçların etkisi ve toksisitesi doğrudan hücreler üzerinde incelenebilir.
- Hayvan kullanımını azaltabilecek en temel in vitro yöntemlerden biridir.

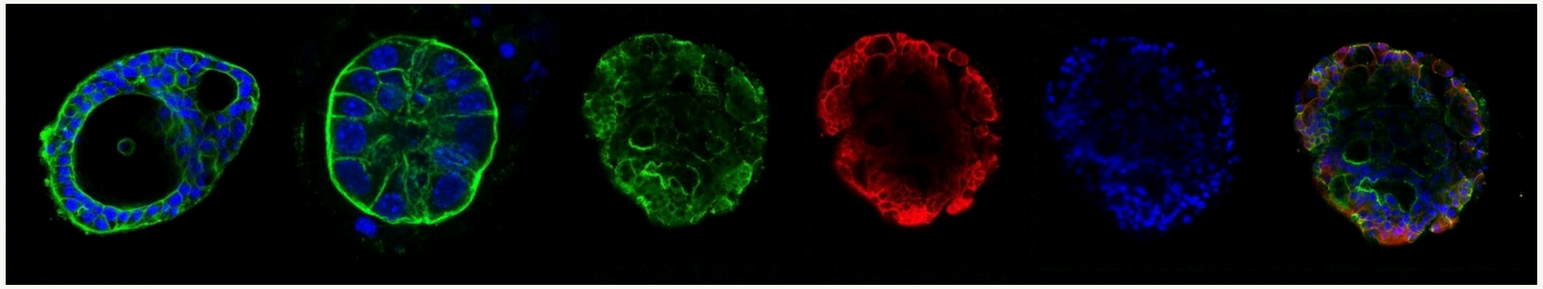
Avantajları:

- Kontrollü deney ortamı
- Daha hızlı ve tekrarlanabilir çalışmalar
- İnsan hücreleriyle doğrudan çalışma imkânı
- Bazı deneylerde hayvan kullanımını azaltma



Organoidler: Laboratuvardaki “Mini Organlar”

Organoid Nedir?

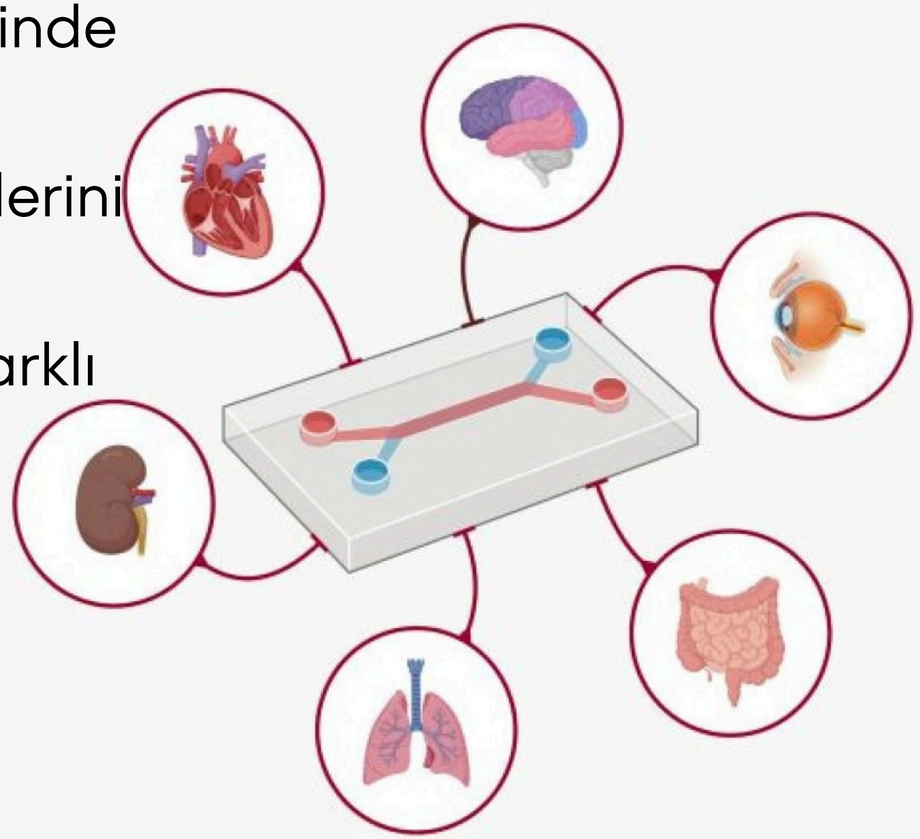


- Kök hücrelerden veya dokuya özgü hücrelerden geliştirilen üç boyutlu (3B) hücre yapılarıdır.
- Gerçek organların bazı yapısal ve işlevsel özelliklerini taklit edebilirler.
- Beyin, bağırsak, karaciğer, böbrek ve akciğer gibi farklı dokulara ait organoidler geliştirilebilir.
- Hastalıkların incelenmesi, ilaç araştırmaları ve toksisite çalışmalarında kullanılabilir.
- İnsan biyolojisini araştırmak için hayvan modellerine alternatif veya tamamlayıcı bir yöntemdir.

Organ-on-a-Chip: Bir Çip Üzerinde Organ Modeli

Organ-on-a-Chip Nedir?

- İnsan hücrelerinin küçük mikroakışkan çipler içerisinde yetiştirildiği sistemlerdir.
- Organların belirli yapısal, işlevsel ve fiziksel özelliklerini taklit etmeyi amaçlar.
- Akciğer, karaciğer, böbrek, bağırsak ve kalp gibi farklı organlara yönelik modeller geliştirilebilir.
- İlaç etkisi, toksisite ve hastalık mekanizmalarının araştırılmasında kullanılabilir.
- İnsan biyolojisine dayalı deney modellerinin geliştirilmesine katkı sağlar.
- Hücrelere yalnızca 3B bir ortam değil, akış ve mekanik kuvvetler gibi gerçek dokudaki koşulların bazılarını da sağlayabilir.



In Silico Yöntemler: Deneyi Bilgisayarda Yapabilir miyiz?

In Silico Yöntemler

- Biyolojik süreçlerin bilgisayar modelleri ve simülasyonlarla incelenmesidir.
- İlaç adaylarının özellikleri ve olası etkileri tahmin edilebilir.
- Kimyasal maddelerin toksisite potansiyelinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir.
- Büyük miktarda biyolojik verinin analizinde yapay zekâ ve makine öğrenmesi kullanılabilir.
- Deney yapılacak adayların önceden seçilmesine yardımcı olarak gereksiz deneyleri azaltabilir.

Gelecekte Hayvan Deneyleri Bitebilir mi?

Bugün için: Tamamen değil.
Gelecek için: Hayvan kullanımını büyük ölçüde azaltma potansiyeli var.

KAYNAKLAR

Directive 2010/63/EU (Avrupa Parlamentosu ve Konseyi):

Referans: European Parliament and Council. (2010). Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. Official Journal of the European Union, L 276, 33-79.

(Fare/Sıçan Modelleri):

Referans: Mouse Genome Sequencing Consortium. (2002). "Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome." Nature, 420(6915), 520–562.

Zebra Balığı (Danio rerio) ve Gelişimsel Biyoloji:

Referans: Howe, K., Clark, M. D., Torroja, C. F., et al. (2013). "The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome." Nature, 496(7446), 498–503.

Organizma Zorunluluğu

İnsülinin Keşfi:

Referans: Banting, F. G., Best, C. H., Collip, J. B., Campbell, W. R., & Fletcher, A. A. (1922). "Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus." Canadian Medical Association Journal, 12(3), 141–146.

Çocuk Felci (Polio) Aşısı ve Viroloji:

Referans: Salk, J. E., et al. (1953). "Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis." Journal of the American Medical Association (JAMA), 151(13), 1081–1098.

Ağrı ve Stres Nörobiyolojisi

Cambridge Bilinç Deklarasyonu (The Cambridge Declaration on Consciousness):

Referans: Low, P., Panksepp, J., Reiss, D., Edelman, D., Van Swinderen, B., & Koch, C. (2012). The Cambridge Declaration on Consciousness. Francis Crick Memorial Conference on Consciousness in Human and non-Human Animals, Churchill College, University of Cambridge.

Laboratuvar Kaynaklı Fizyolojik Stres:

Referans: Balcombe, J. P., Barnard, N. D., & Sandusky, C. (2004). "Laboratory routines cause animal stress." Contemporary Topics in Laboratory Animal Science, 43(6), 42–51.

Ağrı Tanımı ve Memeli Nosiseptörleri:

Referans: Sneddon, L. U., Elwood, R. W., Adamo, S. A., & Leach, M. C. (2014). "Defining and assessing animal pain." Biotechnology Letters, 36(3), 677–681.

Sun, D., Gao, W., Hu, H., & Zhou, S. (2022). Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? Acta Pharmaceutica Sinica B, 12(7), 3049–3062.

Kesim, S. M., Çetinkaya, H., ve ark. (2001). Hepatik İlaç Metabolizması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi, 18(2), 154–160.

Suntharalingam, G., et al. (2006). Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. New England Journal of Medicine (NEJM), 355(10), 1018–1028.

Alkan, A. (2018). Talidomit faciasının farmakovijilans etkinliklerinin gelişimi üzerine etkileri. Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 8(2), 137–146.Torkay, G., & Bal Öztürk, A. (2024). Mikroakışkan çiplere kök hücre ve doku mühendisliği yaklaşımları: Çip-üstü-organ uygulamaları. Politeknik Dergisi, 27(2), 429–443.

https://www.slideshare.net/slideshow/hayvan-haklar-ve-deney-hayvanlar-etii/72807926

Sayfa 11deki görsel: https://www.unifr.ch/med/en/info/seminar/ate/

Sayfa 10daki görsel: https://view.inews.qq.com/a/20260922A0AXFK00?uid%5B0%5D=100061292662&uid%5B1%5D=100061292662

Sayfa 9daki görsel: https://en.wikipedia.org/wiki/Animal_research_in_New_Zealand

Sayfa 21deki resim: https://labakademi.com/hucre-kulturu-laboratuvarinda-kontaminasyonu-onlemek/

Sayfa 22deki resim: https://www.thewellbio.com/applications/organoids/

Sayfa 23teki resim: https://www.ufluidix.com/microfluidics-applications/organ-on-a-chip/

Kara, Ö. E. (2021, 19 Ekim). Çipte organlar: İnsan hücreleri barındıran mikroakışkan temelli çipler, yeni ilaçların önünü açabilir! Evrim Ağacı. https://evrimagaci.org/cipte-organlar-insan-hucreleri-barindiran-mikroakiskan-temelli-cipler-yeni-ilaclarin-onunu-acabilir-11093

Söğüt, M. S. (2018, 19 Ekim). Organoidler: Organizmayı üç boyutlu taklit etmek. TÜBİTAK Bilim Genç. https://bilimgenc.tubitak.gov.tr/makale/organoidler-organizmayi-uc-boyutlu-taklit-etmek

Kılıççıoğlu, İ., & Dülger, G. (2024). Some alternative methods to the use of laboratory animals in medical research. Düzce Medical Journal, 26(S1), 100–103. https://doi.org/10.18678/dtfd.1496949

Bu sunumun hazırlanmasında, düzenlenmesinde, içeriklerin yapılandırılması ve anlatımın geliştirilmesi amacıyla OpenAI ChatGPT'den yararlanılmıştır.