

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**LABORATUVAR SIÇANI YETİŞTİRMEDE
SÜTANNE KULLANIMININ SIÇAN DAVRANIŞ
VE FİZYOLOJİK PARAMETRELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

HATİCE EFSUN KOLATAN

**LABORATUVAR HAYVANLARI BİLİMİ
DOKTORA TEZİ**

İZMİR- 2016

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2011970048

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**LABORATUVAR SIÇANI YETİŞTİRMEDE
SÜTANNE KULLANIMININ SIÇAN DAVRANIŞ
VE FİZYOLOJİK PARAMETRELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

**LABORATUVAR HAYVANLARI BİLİMİ
DOKTORA TEZİ**

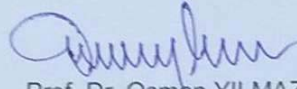
HATİCE EFSUN KOLATAN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. OSMAN YILMAZ

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından
2012.KB.SAG.039 sayı ile desteklenmiştir.

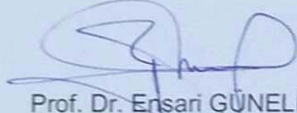
TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2011970048

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı, Laboratuvar Hayvanları Bilimi Doktora programı öğrencisi **Hatice Efsun KOLATAN** 'Laboratuvar Sığırcılığı Yetiştirilmede Sütanne Kullanımının Sığırcılık Davranış Ve Fizyolojik Parametreleri Üzerine Etkileri' konulu doktora tezini **21.10.2016** tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.



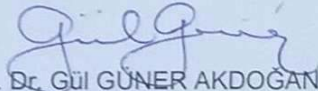
Prof. Dr. Osman YILMAZ
(BAŞKAN)

Dokuz Eylül Ün. Sağlık Hizmetleri MYO



Prof. Dr. Ersari GÜNELİ
(ÜYE)

Dokuz Eylül Ün. Sağlık Hizmetleri MYO.



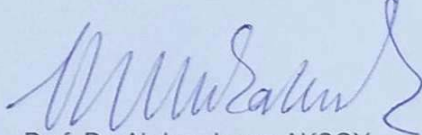
Prof. Dr. Gül GÜNER AKDOĞAN
(ÜYE)

Izmir Ekonomi Ün. Tıp Fak.



Doç. Dr. Meral KARAMAN
(ÜYE)

Dokuz Eylül Ün. Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY
(ÜYE)

Ondokuz Mayıs Üniv. Veterinerlik Fak.

Prof. Dr. Ali Necati GÖKMEN
(YEDEK ÜYE)
Dokuz Eylül Ün. Tıp Fak.

Prof. Dr. Mine ÖZYAZICI
(YEDEK ÜYE)
Ege Ün. Eczacılık Fak.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLO DİZİNİ	III
ŞEKİL DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
TEŞEKKÜR	VI
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Hayvan Deneyleri Etik Kuralları	6
2.2. Laboratuvar Hayvanları Bilimi	8
2.3. Translasyonel araştırmalar	9
2.4. Hayvan deneylerinin standartlaşması	10
2.5. Sıçan (<i>Rattus norvegicus</i>)	11
2.6. Sıçanın üreme özellikleri	13
2.7. Annelik bakımı	15
2.8. Sütanne kullanımı	17
2.9. Davranış ve davranış testleri	17
2.10. Öğrenme ve bellek çalışmaları	19
2.11. Labirent testleri	20
2.12. Annelik davranışı	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Araştırmanın Tipi	23
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	23
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	23
3.4. Çalışma Materyali	23
3.5. Araştırmanın Değişkenleri	24
3.5.1. Ön çalışma	24
3.5.2. Çalışma	25
3.5.3. Yavruların sütanneye verilme prosedürü	26
3.6. Veri Toplama Araçları	28
3.6.1. Ağırlık takibi	28
3.6.2. Fiziksel gelişim testleri	29
3.6.2.1. Ön dişlerin çıkma zamanı	29
3.6.2.2. Kulak kepçesinin kafa derisinden ayrılma zamanı	29
3.6.2.3. Gözlerin açılma zamanı	29
3.6.3. Davranış testleri	30
3.6.3.1. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	31
3.6.3.2. Açık Alan Davranış Testi	33
3.6.3.3. Annelik Davranışı	34
3.7. Araştırma Planı ve Takvimi	38
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	38
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları	39

3.10. Etik Kurul Onayı	39
4. BULGULAR	40
4.1. Fiziksel gelişim testleri	40
4.2. Ağırlık takibi	40
4.3. Davranış testleri	43
4.3.1. Yükseltilmiş artı labirent testi	43
4.3.1.1. Ön çalışma	43
4.3.1.2. Çalışma	44
4.3.2. Açık alan davranış testi	45
4.3.2.1. Ön Çalışma	45
4.3.2.2. Çalışma	46
4.3.3. Annelik davranış gözlemleri	47
4.3.3.1. Annelerin yavruları yalama sıklığı	48
4.3.3.2. Annelerin yuva yapma sıklığı	49
4.3.3.3. Annelerin yuva dışında olma sıklığı	50
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER	63
8.1. EK-1 Etik Kurul Raporu	63
8.2. EK-2 Özgeçmiş	65

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Rodentia sınıfına ait bazı türlerin taksonomileri	9
Tablo 2: Kemirgen cinsinin taksonomik sınıflandırması	12
Tablo 3: Ön çalışma deneysel akışı	25
Tablo 4: Çalışma deneysel akışı	26
Tablo 5: Dişi yavruların ağırlıklarına ait medyanları, U ve p değerleri	42
Tablo 6: Erkek yavruların ağırlık medyanları, U ve p değerleri	43
Tablo 7: Ön çalışmadaki yavruların EPM test veri medyanları, ki kare ve p değerleri	44
Tablo 8: Çalışmadaki yavruların EPM test veri medyanları, ki kare ve p değerleri	45
Tablo 9: Ön çalışmadaki yavruların OF test veri medyanları, ki kare ve p değerleri ..	46
Tablo 10: Çalışmadaki yavruların OF test veri medyanları, ki kare ve p değerleri	46
Tablo 11: Yetişkin erkeklerin OF test veri medyanlar, U ve p değerleri	47

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Vajinal smir sitolojisi	14
Şekil 2: Anksiyete indeksi hesaplama formülü	18
Şekil 3: Yükseltilmiş iskele köprü labirenti	20
Şekil 4: Yükseltilmiş artı labirent test alanı.....	21
Şekil 5: Açık alan davranış testi test alanı	22
Şekil 6: Yavruları sıcak tutmak için hazırlanan set.....	27
Şekil 7: Yavruların fiziksel gelişim gözlemleri.	30
Şekil 8: Davranış test için sistem saptama ayarları	31
Şekil 9: Yükseltilmiş artı labirent test alanı sistem ekran görüntüsü..	33
Şekil 10: Açık alan davranış test alanı sistem ekran görüntüsü.....	34
Şekil 11: Annelik davranış testinde skorlanan emzirme harici davranışlar.	37
Şekil 12: Annelik davranış testinde skorlanan emzirme davranışları.....	38
Şekil 13: Yavruların zamana göre fiziksel gelişimleri.	40
Şekil 14: Dişi yavruların ağırlık medyanları.....	41
Şekil 15: Erkek yavruların ağırlık medyanları.....	42
Şekil 16: Annelerin altı gün boyunca gözlemlenen toplam yavru yalama sıklıkları....	48
Şekil 17: Annelerin yalama sıklığının günlere göre dağılımı.	49
Şekil 18: Annelerin altı günde yuva yapma sıklıkları.....	49
Şekil 19: Annelerin günlere göre yuva dışında olma sıklığı.	50

KISALTMALAR

LHB: Laboratuvar Hayvanları Bilimi

EPM: Yükseltilmiş artı labirent (*Elevated Plus Maze*)

OF: Açık alan (*Open Field*)

PG: Postnatal Gün

GABA: Gamma Aminobütirik Asit

DEÜ TF DHL: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı

TEŞEKKÜR

Laboratuvar Hayvanları Bilimi Doktora eğitimim süresince her türlü desteği sağlayan değerli hocam Sn. Prof. Dr. Osman Yılmaz'a, Laboratuvar Hayvanları Bilimi AD. Öğretim Üyesi Sn. Prof. Dr. M. Ensari Güneli'ye, ve Sn. Doç. Dr. Meral Karaman'a,

Tez çalışmalarım sırasındaki katkılarından dolayı tez izleme komitesindeki değerli hocam Sn. Prof. Dr. Gül Güner Akdoğan'a,

Davranış testleri ile ilgili tecrübelerini paylaşan ve karşılaşılan mekanik sorunları çözmemizi sağlayan Sn. Doç. Dr. Mustafa Akhisaroğlu'na,

İstatistiksel yöntemin belirlenmesinde yoğun programına rağmen zaman ayıran Sn. Prof. Dr. Pembe Keskinöğlu'ya,

Çalışmanın, beni fiziksel olarak en çok zorlayan annelik davranış gözlem video çekimleri aşamasında evinin kapılarını bana açan bu süreci keyif alarak geçirmemi sağlayan Anabilim Dalı sekreterimiz Sn. Şule Ünlü'ye,

Doktora eğitimim boyunca "çözüm ortağım" olan doktora arkadaşlarıma,

Sadece çalışma süresince yardımlarını esirgemeyen personelimiz Sn. Tevhide Değirmenci, Sn. Adem Ulu, Sn. Bahri Kayta ve Sn. Kürşat Sarımuratoğlu'na teşekkür ederim.

Özellikle son zamanlarda pek vakit ayıramadığım aileme ve arkadaşlarıma göstermiş oldukları sabır ve anlayış için ayrıca teşekkür ederim.

H. Efsun Kolatan

İZMİR, 2016

LABORATUVAR SIÇANI YETİŞTİRMEDE SÜTANNE KULLANIMININ SIÇAN DAVRANIŞ VE FİZYOLOJİK PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Hatice Efsun KOLATAN, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı, 35340, İnciraltı, İzmir

ÖZET

Siçan yavruları tüysüz, gözleri ve kulakları kapalı olarak doğarlar. Normal vücut sıcaklıklarının ayarlanması, beslenmeleri ve korunmaları gibi birtakım gereksinimleri için, annelerinin ilgisine muhtaçtırlar.

Laboratuvar Hayvanları yetiştirme ve barındırma ünitelerinde farklı sebeplerle yavrular annesiz kaldıklarında, yavruların gelişimlerini tamamlayabilmeleri için sütanneye verilmesi gerekebilir. Bu yavrular yetişkin olduklarında deneysel çalışmalarda kullanılırlar. Bu çalışmada amacımız; üretim tesisinde sütanne kullanımının, bu anneler tarafından bakımı ve beslenmesi yapılan siçanların fiziksel gelişimleri ve davranış parametreleri üzerine etkisinin olup olmadığını değerlendirmektir.

Çalışmamızda Wistar Hannover siçan suşu kullanıldı. Katıma alınıp yakın günlerde doğum yapan dişiler ve yavruları, sütanne ve öz anne (her iki grup için 3 anne, 37 yavru) gruplarına ayrıldı.

Yavruların fizyolojik gelişimlerini değerlendirmek amacıyla; ağırlık takibi yapıldı; ön dişlerin çıkma, kulak kepçesinin kafa derisinden ayrılma ve gözlerin açılma zamanları kaydedildi. Yavruların anksiyete benzeri davranışları yükseltilmiş artı labirent testi ve açık alan davranış testi ile değerlendirildi. Dişi yavrular yetişkin olduklarında annelik davranışları gözlemlenerek skorlandı. Elde edilen veriler Kruskal-Wallis / Mann-Whitney U testi ile analiz edildi.

Çalışmamızın sonunda sütanneler tarafından büyütülen yavruların süttten kesildikten sonraki ağırlık artışları öz anneleri tarafından büyütülenlere göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlendi. Öz annelerin yetiştirdiği dişi yavruların yükseltilmiş artı labirent testi merkez alanında diğer gruba göre daha fazla zaman geçirdikleri saptanmıştır. Yavrularda anksiyete benzeri davranış gözlenmemiştir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre “sütanne kullanımının yavruların gelişimi üzerine olumsuz etkisi vardır” hipotezi ret edildi. Üretim tesislerinde sütanne kullanılmasını, yavru kayıplarının önlenmesi ve hayvan etiği açısından önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Sıçan, sütanne, annelik davranışı, postnatal gelişim



EFFECTS OF FOSTER MOTHER USAGE IN BREEDING ON BEHAVIOR AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF RAT PUPS

Hatice Efsun KOLATAN, Dokuz Eylul University, Institute of Health Sciences,
Department of Laboratory Animal Science, 35340, Inciraltı, Izmir

ABSTRACT

Rat pups are born hairless, with closed eyes and ears. For their needs like balancing body heat and nutrition they need maternal care.

When pups lose their mother for some reason, they're given to foster mothers in laboratory animal science breeding colonies. When grow older, these pups can be used in scientific research studies. Our aim is to evaluate if using foster mothers in breeding colonies may effect the physiological development and/or pups' behavior parameters.

Wistar Hannover rats were used in this study. Six mothers and their pups were divided into foster mother and biological mother groups (3 mothers, 37 pups each). In foster mother group, pups were given to foster mother on PND4.

Pups' physiological development was evaluated by their weight gain, time of eruption of insisors, eye opening and pinneal detechment. Anxiety-like behavior was evaluated with elevated plus maze and open field tests. Female pups' maternal behavior was scored. Kruskal-Wallis/ Mann-Whitney-U test was used for analysis of the data.

At the end of our study, we found that the foster-bred pups gained weight significantly faster than biological mothers'. On the other hand control group female pups spend significantly more time in center area of EPM. Anxiety like behavior was not observed in the pups of both groups.

According to results of the study, we rejected the hypothesis "foster mother breeding has negative impact on development of rat pups". We suggest using foster mothers in breeding units for preventing pup loss and for ethical reasons.

Key words: Rat, foster-mother, maternal behavior, postnatal development

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Sıçan yavruları tüysüz, gözleri ve kulakları kapalı doğarlar. Vücut sıcaklıklarının ayarlanması, beslenmeleri gibi birtakım fizyolojik gereksinimleri için, sütten kesilinceye kadar, annelerine muhtaçtırlar. Yavrular 13 günlük olduktan sonra vücut sıcaklıklarını kendileri ayarlamaya ve katı yem yemeye başlarlar [1]. Yenidoğan yavruların özellikle hayatlarının ilk on gününde, anneleri ile geçirmeleri gerekli olan sürenin tamamlanamaması yavrularda fizyolojik bazı değişikliklere neden olmaktadır [2].

Bir laboratuvar hayvanları ünitesinde, üretim programı yapılırken damızlık hayvan sayıları ile birlikte, çalışmalar için ne kadar hayvan talep edilebileceği ve üretimin maliyeti de dikkate alınır. Damızlık hayvanlarda ya da annelerde bireysel bir sağlık sorununu olması üretim programlarında aksamaya neden olmaktadır [3].

Laboratuvar Hayvanları yetiştirme ünitesinde, pek çok sebepten dolayı bazen yavrular annesiz kalmaktadır. Annesiz kalan çok genç yavrular, gelişimlerini tamamlamaları için sütanneye yani yavruların bakım ve beslenmesinden sorumlu olacak başka bir anne, verilebilmektedirler. Bunun dışında transgenik olarak üretilen soylarda elde edilen ilk yavrular, sezaryen ile alındığında sütannelerce bakılırlar [4]. Bu çalışmada amacımız; üretim tesisinde sütanne kullanımının sütanne tarafından yetiştirilen sıçanların fiziksel gelişimleri ve davranış parametreleri üzerine etkisi olup olmadığını değerlendirmektir. Bu amaç doğrultusunda hipotezimiz “sütanne kullanımının yavruların gelişimi üzerine olumsuz etkisi vardır” şeklinde kuruldu. Bu hipoteze ait alt hipotezlerimiz şu şekildedir:

- Sütanne tarafından yetiştirilen yavrular daha yavaş gelişirler.
- Sütanne tarafından yetiştirilen yavrular genç erişkin dönemde daha endişeli olmalarına neden olur.
- Sütanne tarafından yetiştirilen erkek yavrular yetişkinlik döneminde daha endişelidir.
- Sütanne tarafından yetiştirilen dişi yavrular kendi yavrularıyla daha az ilgilenirler.

Yavruların gelişimleri fiziksel gelişim testleri ve canlı ağırlık tartımlarıyla test edildi; genç erişkin dönemdeki erkek ve dişi yavrular ile erişkin dönemdeki erkek yavruların endişe durumları Yükseltmiş Artı Labirent (EPM) ve Açık Alan (OF) davranış testleriyle; yetişkin dişi yavruların kendi yavrularına gösterdikleri annelik davranışları, davranış gözlemleriyle değerlendirildi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hayvan Deneyleri Etik Kuralları

Hayvanlar üzerinde deneylerin yapılmasını 19. yüzyıl başlarında, bilim insanları hak olarak görürken, halk buna karşı çıkmış ve sivil bir organizasyonun çabalarıyla hayvan deneyleri ile ilgili ilk kanun 1876'da İngiltere'de yürürlüğe girmiştir [5, 6]. Bu yasa ile Eyalet Sekreterliğinin kontrolünde, sadece yararlı bilim amacıyla anestezi altında canlı hayvanların kullanılabileceği karara bağlanmıştır. Bunu takip eden yıllarda Avrupa ve Amerika'da hayvan deneyleri ile ilgili yasalar çıkmaya devam etmiştir [5]. Yasaların deneylerdeki ya da laboratuvardaki hayvanları yeterince korumadığını gözlemleyen iki bilim insanı [7], Russel ve Burch, 1959'da yayınladıkları kitaplarında, hayvan deneylerinin insani olmayan yönlerini azaltmak için "Üç R" kuralını ortaya atmışlardır. Üç R; yerine koyma (*Replacement*), azaltma (*Reduction*) ve iyileştirme (*Refinement*) ilkelerinden oluşmaktadır [5, 6].

Yerine koyma (*Replacement*), deneylerde canlı hayvan kullanılması yerine, aynı sonuçlara alternatif yöntemler kullanılarak ulaşılmasıdır. Bu alternatif yöntemler; bilgisayarda hazırlanmış modeller, *in vitro* teknikler, vb olabilir. Russell ve Burch bu ilkeyi iki alt başlıkta açıklamıştır. Mutlak yerine koyma yöntemleri; hiçbir seviyede hayvanların kullanılmadığı yerine koyma yöntemleridir. Bu yönteme derslerde maketlerin ya da bilgisayar programlarının kullanılması örnek olarak verilebilir. Göreceli yerine koyma ise hayvan dokusunun ya da düşük nörofizyolojik seziye sahip hayvanların kullanıldığı yöntemlerdir [7].

Azaltma (*Reduction*), yapılacak deneyde sağlıklı sonuç elde edilmesi için gerekli en az sayıda hayvan kullanılmasını ifade eder. En az sayıda hayvanın kullanılması için hayvanların, barındırılma koşullarının ve deney koşullarının standart olması gerekmektedir.

İyileştirme (*Refinement*), deney sırasında hayvanın ağrısının ve stresinin en aza indirilmesidir.

Uluslararası Etik Araştırmalar Vakfı (The International Foundation for Ethical Research- IFER), 1985 yılında bu ilkelere Sorumluluk (*Responsibility*) ilkesini

ekleyerek 4R biçiminde geliştirmiştir [8]. Sorumluluk ilkesi, hayvanlarla bir deney ya da uygulama planlayan kişilerin, konu ile ilgili farkındalıklarının artmasını amaçlar ve hayvanların gereksiz acı çekmesinin bilimsel gelişimi temsil etmediğini vurgular [9].

3R kuralı, laboratuvar hayvanları biliminin 1959'dan beri temel kuralı olmuştur. Laboratuvar hayvanları bilimi ile ilgili, ülkelerin kanunlarında bu şekilde yer alması da yerine koyma, azaltma ve iyileştirme ilkelerine kanun maddelerinin içinde yer verilmiştir [6]. Ülkemizde, 13 Aralık 2011 tarihinde yürürlüğe giren ve Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nın hazırladığı Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar için Kullanılan Hayvanların Refah Ve Korunmasına Dair Yönetmelik'in 2., 5. ve 6. maddelerinde 3R ilkelerine; 32. maddede sorumluluk ilkesine şu şekilde yer verilmiştir [10]:

“MADDE 2 – (1) Bu Yönetmelik,

a) Deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan hayvanların korunması için;

1) Prosedürlerde kullanılan hayvanların azaltılması, hayvan yerine kullanılabilecek alternatif metodun geliştirilmesi ile bakım, barınma, yetiştirme ve prosedürlerde kullanım şartlarının en iyi hale getirilmesini, (...) kapsar.

MADDE 5 – (1) Bütün araştırmaya yetkili kuruluşlar ile üretici, tedarikçi ve kullanıcı kuruluşların barındırdıkları hayvan türlerine ve prosedürler uygulanması halinde ise uygulanan prosedürlere uygun teçhizat ve ekipmana sahip olması zorunludur.

(2) Birinci fıkrada sözü edilen teçhizat ve ekipmanın tasarım, inşa ve işleyiş yöntemi ile prosedürlerin mümkün olduğu kadar etkin bir biçimde gerçekleştirilmesi esastır. Prosedürler minimum sayıda hayvan kullanarak ve minimum derecede ağrı, eziyet, sıkıntı ve kalıcı hasara yol açarak güvenilir sonuçlar elde edilmesini hedefler.

MADDE 6 – (1) Araştırmaya yetkili kuruluşlar ile üretici, kullanıcı ve tedarikçi kuruluşlar hayvanları bakım, barınma ve nakillerinde;

a) Kuruluşlarındaki veya nakil sırasında tüm hayvanların sağlık durumlarına uygun ve iyilik hallerinin devamı için gereken barınak, evre, yem, su ve bakımını,

b) Bir hayvanın fizyolojik ve davranışsal gereksinimlerini yerine getirmesine konulan kısıtlamaların asgariye indirilmesini,

c) Hayvanların üretildiği, barındırıldığı ve kullanıldığı çevre koşullarının, yem ve suyun her gün kontrol edilmesini,

ç) Tespit edilen bir özür veya önlenebilir ağrı, eziyet, sıkıntı veya kalıcı hasarın mümkün olan en kısa zamanda ortadan kaldırılması için gerekli düzenlemelerin yapılmasını,

d) Hayvanların nakilleri sırasında türe özgü hareketlerini kısıtlamadan, uygun havalandırma ve ısı aralıkları sağlanması ve gerekirse nakil öncesi sakinleştirilmesini,

sağlamakla yükümlüdür.”

2.2. Laboratuvar Hayvanları Bilimi

Küçük bedene sahip, kolay üretilebilen, dolayısıyla laboratuvarde deneylerde kullanılan türler laboratuvar hayvanı olarak adlandırılır [11]. Laboratuvar hayvanları, memelilerde yaşlanma, ontojeni, hastalık mekanizmaları, bu hastalıkları önlenmesi ve tedavisi ya da yaşadığımız çevredeki sağlık riskleri gibi hayati konuların araştırıldığı biyomedikal çalışmalarda önemli araçlardır. Avrupa Birliği'nde 1999 yılında deneylerde 9,7 milyon hayvan kullanılmıştır, bu hayvanların 8,7 milyonu memeli hayvanlardır. Bu hayvanlar çoğunlukla fare (5,3 milyon), sıçan (2,6 milyon), kobay (0,29 milyon) ve tavşan (0,23 milyon) türleridir [12].

Günümüzde, Dünya genelinde, karasal ve sucul pek çok tür laboratuvar hayvanı olarak araştırmalarda kullanılmaktadır. Sıçan, fare, tavşan ve kobaya ek olarak tarım hayvanları (domuz, keçi, koyun, at), sürüngenler (yılan, kertenkele), amfibiler (kurbağa, kaplumbağa), balıklar (zebra balığı), kuşlar (güvercin, tavuk, kaz, ördek, martı, ötücü kuşlar, papağanlar), kedi, köpek, insan dışı primatlar sayılabilir [13] (Tablo 1).

Tablo 1: Rodentia sınıfına ait bazı türlerin taksonomileri

Sınıf	Takım	Altakım	Aile	Tür
Rodentia	Myomorpha	Muridae	Mus	M. musculus (ev faresi)
			Rattus	R. norvegicus (Norveç sıçanı)
		Cricetidea	Mesocricetus	M. auratus (Suriye hamsteri)
			Meriones	M. uniuiculatus (gerbil)
	Histricomorpha	Caviidae	Cavia	C. porcellus (kobay)

Laboratuvar Hayvanları Bilimi (LHB), bilimsel ve teknik bilgiyi ve yetenekleri, laboratuvar hayvanları bakımı ve laboratuvar hayvanları hekimliği ile iç içe barındıran bilimsel bir alandır [14]. Bu bilim alanı hem hayvan gönencini hem bilimsel geçerliliği geliştirmek amacıyla, hayvan temelli araştırma doğrultusunda çalışır [6, 15]. Bu amaçla, bakım ve barındırmanın hayvan davranış ve gönenci üzerine etkisi, anestezi ilaçlarının ve ilaç konsantrasyonlarının sıçan ve farelerin öğrenme süreçleri üzerine etkisi ve araştırmanın fayda-zarar dengesinin etik açıdan geliştirilmesi gibi konularda çalışmalar yapılmaktadır [11, 15].

Gerçekleştirilecek bir biyomedikal araştırmada, sağlıklı sonuçlar elde edilebilmesi için, kullanılacak olan laboratuvar hayvan türünün biyolojik özelliklerinin ve türe özgü gereksinimlerinin iyi bilinmesi ve bu ihtiyaçların karşılanması gereklidir. Çalışmada kullanılacak türe ait anatomik, fizyolojik ve davranış özelliklerinin bilinmesi de bu hayvanların araştırmanın ihtiyaçlarını karşılayıp karşılamayacağını belirlenmesi açısından önemlidir [16].

2.3. Translasyonel araştırmalar

Genel olarak, translasyonel araştırmalar, laboratuvar araştırmalarını insan çalışmalarına uygulama aşamasıdır. Translasyonel araştırmalardan elde edilen veriler, kanıta dayalı klinik uygulamalara ve toplum tabanlı sağlığı geliştirme çalışmalarına veri sağlar [17]. Translasyonel araştırmalar genel olarak 3 evreden oluşmaktadır. İlk evre, translasyon 1, temel biomedikal bilimin, uygulamalı çalışmalara translasyonu yani dönüştürülmesidir. Translasyon 2 evresi, erken klinik denemelerden geç klinik denemelere yönelik çalışmaları betimler. Bunları rehber kuralların gelişimi, meta-analizler ve sistematik derlemeler izler. Translasyon 3,

kontrollü klinik deneme çalışmalarını daha geniş sonuçların daha fazla genellenebilmesine imkan veren uygulamalara yönelik araştırmalara taşır [17].

Hayvan modelleri, prelinik ve klinik araştırmalar arasındaki translasyonel boşluğa köprü oluşturmak için vazgeçilmezdir. Düzgün bir şekilde tasarlanıp yürütülen hayvan modelleri, yeni ilaç keşfi ve geliştirilmesi de dahil, biyoloji ve tıp bilgimize, çok önemli katkılar sağlayabilir [18].

Çoğu deneysel model, belirli laboratuvarlarda çok iyi standardize edilmişken, diğer laboratuvarlarda uygulanan modeldeki küçük değişiklikler farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden olur. Bu da deneysel hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçların translasyonel araştırmalara katkısını etkiler. Bu sorun ancak standardizasyonla giderilebilir [18, 19].

2.4. Hayvan deneylerinin standartlaşması

Hayvan deneylerinin standartlaşması; “çalışmalarda kullanılacak hayvanların çevresel ve deneysel koşullarının sabit olarak tutulması veya kontrol altına alınması” anlamına gelir [20].

LHB’de standardizasyon, hayvanların standardizasyonu ve hayvanın barındırılma ve bakım koşullarının standartlaştırılması olarak iki ayrı maddede belirtilebilir. Hayvanların standardizasyonu da, çalışmadaki hayvanların genetik standardizasyonu ve mikrobiyolojik standardizasyonu olarak ikiye ayrılabilir.

Bir araştırmada, deneyler arası ve deney içi olmak üzere iki düzeyde çeşitlilik vardır. Deneyler arası düzey, deneysel koşullar arasındaki farktan kaynaklanır. İkinci düzey ise bireyler arası farkların neden olduğu bireyler arası çeşitliliktir. Bireyler arası çeşitliliğe, deneyde kullanılan hayvanların bireysel (stres, östrus siklusu gibi), fiziksel (sıcaklık, ışık gibi), kimyasal (yem, altlık gibi) ve sosyal şartlarının (kafesteki hayvan sayısı gibi) farklılığı neden olur [20].

Deneyde kullanılacak hayvanların fenotipik ve genotipik özellikleri de dahil, deneydeki bütün çevresel ve deneysel faktörlerin bir örnek olmasına “denemenin tam standartlaştırılması” denir. Ancak doğada genotip ve fenotip açısından bir örnek hayvan sayısı az olduğu için, elde edilen sonuçlar genellenemez. Bu nedenle kısmi standartlaştırma uygulanır. Kısmi standartlaştırmada, çalışmada kullanılacak olan

hayvanların barındırma koşulları ve yaş, cinsiyet, canlı ağırlık gibi özellikleri bir örnek olacak şekilde belirlenir [21].

Bireyler arası çeşitliliği azaltmak, çalışmada kullanılan hayvanları için bazı çalışmalarda hayvanların genetik ve mikrobiyolojik açıdan bir örnek olması istenebilir. Genetik olarak tanımlanmış hayvanlar yani genetik olarak standart olana hayvanlara örnek olarak yakın akraba üretilen *inbred* soylar, uzak akraba üretilen *outbred* soylar, ve iki inbred soyun melezlenmesiyle elde edilen F1 melezleri verilebilir [21, 22].

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış, yani mikrobiyolojik olarak standart olan hayvanlara da konvansiyonel hayvanlar ve belirli patojenleri barındırmayan (*specific pathogen free*- SPF) hayvanlar örnek olarak verilebilir [21, 23].

Bir çalışmanın güvenilirliğini arttırmak, çalışma tekrar edildiğinde yakın sonuçların elde edilmesine olanak vermek için sadece hayvanların genetik ve/veya mikrobiyolojik olarak standart olması yeterli olmaz. Çalışmalarda kullanılacak hayvanların barındırıldığı odaların sıcaklığı, aydınlatma, nem, havalandırma ve gürültü gibi fiziksel faktörlerin ve deney koşullarının da aynı olması gereklidir. [24].

Hayvan deneylerinin standartlaştırılmasında, çeşitliliğe neden olabilecek durumlar, çalışmaya başlamadan önce belirlenir ve önlem alınır. Bunun için deneye başlamadan önce çok iyi planlama yapılması gereklidir [19].

2.5. Sıçan (*Rattus norvegicus*)

Sıçan, memelilerin % 40'ını oluşturan kemirgenler grubunda yer alır. Kemirgen anlamına gelen Rodentia, Latince “rodere” fiilinden türemiştir. Rodentia takımında 35 familya altında 389 cinse bağlı 1700 kemirgen türü vardır. Tablo 2’de *Rattus* (sıçan) cinsinin taksonomik sınıflandırması görülmektedir [25].

Albino *Rattus norvegicus*’un evcilleştirilmesi, 1800’lü yıllarda Avrupa ve Amerika’da popüler olan ve kimin köpeğinin en kısa sürede en fazla sıçanı öldüreceği üzerine bahse girilen bir spora dayanmaktadır [26, 27]. Bu sporda çok sayıda sıçan gerektiği için sıçan üretilmeye ve bu sıçanlar arasından çıkan albino sıçanlar evcil hayvan olarak beslenmeye başlanmıştır [27]. Albino sıçanların 19. yüzyılın ortalarında fizyoloji çalışmaları için laboratuvara getirilmesiyle, sıçan bilimsel çalışmalar için ilk evcilleştirilen hayvan olmuştur [28, 29]. Günümüzde, fareden sonra

biyomedikal ve davranış çalışmalarında en sık kullanılan ikinci memeli türüdür [14, 27].

Sıçan, nispeten kısa ömürlü olması, gebelik süresinin kısa olması, uysal olması, iyi tanımlanmış sağlık ve genetik geçmişine sahip olması gibi karakteristik özellikleri nedeniyle, deneysel çalışmalarda tercih edilen bir laboratuvar hayvanıdır [27].

Tablo 2: Kemirgen cinsinin taksonomik sınıflandırması [25]

Kingdom (Älem): <i>Animalia</i> (Hayvanlar)	
Phylum (Şube): <i>Chordata</i> (Sırt ipliler)	
Subphylum (Altşube): <i>Vertebrata</i> (Omurgalılar)	
Classis (Sınıf): <i>Mammalia</i> (Memeliler)	
Subclass (Altsınıf): <i>Theria</i> (Keseliler)	
Infraclass: <i>Eutheria</i> (Gerçek keseliler)	
Ordo (Takım): <i>Rodentia</i> (Kemirgengiller)	
Subordo (Alttakım): <i>Myomorpha</i>	
Family (Aile): <i>Muridae</i>	
Superfamily: <i>Muroidea</i>	
Subfamily: <i>Murinae</i>	
Genus (Cins): <i>Rattus</i>	
Species: <i>Rattus norvegicus</i> (Berkenhout, 1769)(Norveç sıçanı- Kahverengi sıçan)	
<i>Rattus exulans</i> (Peale, 1848)	(Polynesian rat)
<i>Rattus rattus</i> (Linnè, 1758)	(Ev sıçanı-Siyah sıçan)
Subspecies: <i>R. rattus rattus</i>	(Siyah sıçan)
<i>R. rattus alexandrinus</i>	(İskender siyah sıçanı)
<i>R. rattus breviceaudatus</i>	(Savah sıçanı)
<i>R. rattus diardii</i>	(Malay sıçanı)
<i>R. rattus frugivorous</i>	(Meyve sıçanı)

Sıçan; ilaç, aşı, deneysel cerrahi, toksisite, karsinojenite ve diğer birçok araştırma alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik rahatsızlıklar, nörolojik bozukluklar, nörodavranışsal çalışmalar gibi pek çok önemli biyomedikal araştırmalarda tercih edilen türdür. İnsan hastalık modelleri için, yeni ilaçların geliştirilmesinde ve çevresel ajanlara yanıtların araştırılmasında, kendine özgü avantajlar sunar. Yakın akraba, yani inbred, yetiştirilen sıçanlar, özellikle immünoloji çalışmalarında kullanılmaktadır [14].

2.6. Sıçanın üreme özellikleri

Sıçan yavruları gözleri- kulakları kapalı, dişsiz ve tüysüz doğarlar. Beslenme ve vücut sıcaklıklarının ayarlanması için annelerinin bakımına muhtaçtırlar. Yavrular 21 günlük olduklarında sütten kesilirler.

Puberte, cinsel olgunluğun başlaması ve canlı yavru doğurma yeteneği olarak tanımlanır [27]. Pubertenin zamanını tahmin etmek için önerilen birkaç ölçüm bulunmaktadır. Ağırlık ve yaşa kıyasla vücut uzunluğunun 148-150 mm olması en güvenilir yöntemdir. Yavrular cinsel olgunluğa, tam vücut boyutuna ve ağırlığına ulaşmadan erişirler [2].

Erkek sıçanlarda puberte, testisleri skrotuma inmesiyle ve spermatogenesisin başlamasıyla bir tanımlanır. Erkekler sperm oluşturmaya 45 günlük olduklarında başlasalar da maksimum sayıda sperm oluşturmaya 75 günlük olduklarında başlarlar. Dişilerde, vajinanın açılması ve ilk proestrus ile birlikte başlar. Vajinanın açılması, doğumdan sonra 33-42. günlere denk gelir, vücut ağırlığı da 100 gr olur. Düzenli östrus siklusu ise bundan bir hafta sonra görülür [2, 30].

Sıçan östrus döngüsü ortalama 4-5 gün sürer ve yıl boyu görülür. Sıçanlar poliöstrik hayvanlardır, laboratuvar şartlarında, mevsimden etkilenmeden, tüm yıl boyunca östrus döngüsü görülür. Aynı suş sıçanlarda bile, östrus siklus süresi bireyden bireye değişebilmektedir [2, 27, 30]. Östrus döngüsü, postpartum dönem de dahil, puberteden yaşlılığa kadar görülür. Östrus siklusu dört evreden oluşmaktadır: proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus [2].

Dişi sıçanın içinde bulunduğu östrus siklus evresini belirlemek için, vajinal smir hücre morfolojisinin incelenmesi sıklıkla kullanılan bir yöntemdir [2, 30]. Nukleuslu epitel hücreler proöstrus evresinin karakteristiğidir. Östrus evresinde, sitoloji yaklaşık

olarak %75 nukleuslu hücrelerden, %25 kornifiye hücrelerden meydana gelmektedir. İlerleyen aşamada ise çoğunlukla nukleuslarını kaybetmiş kornifiye hücreler görülür. Ovulasyondan kısa süre sonra metöstrus evresi başlar ve yaklaşık 21 saat sürer. Metöstrus sırasında vajinal sitoloji nukleuslu ve kornifiye hücrelerle birlikte, çoğunlukla lökositlerden oluşur. Diöstrus en uzun evredir, kabaca 57 saat sürer ve vajinal smir sitolojisi çoğunlukla lökositlerden oluşur [2] (Şekil 1).



Şekil 1: Vajinal smir sitolojisi [2]. Vajinal smirde östrus saptaması. A: boyasız bakıda proöstrus evresi. B: boyasız bakıda östrus evresi. C: boyasız bakıda diöstrus evresi. Tüm resimlerin boyutu 20x. N=nukleuslu hücre; C=kornifiye hücre; L= lökosit

Harem kurma ya da katım, laboratuvar hayvanları üretim ünitesinde belirlenen damızlık dişilerin damızlık erkek kafesine konulmasıdır. Bunun için, proöstrus evresindeki dişi sıçan erkek sıçanın kafesine götürülür ve bir gece bırakılır. Çiftleşmenin başarılı olup olmadığını belirlemek için katımdan sonraki sabah, ya çiftleşme olup olmadığı gözlemlenir, ya vajinal tıkaç olup olmadığı kontrol edilmelidir, ya da tekrar vajinal smir yapıp sperm olup olmadığı kontrol edilmelidir. Vajinal tıkaç, sıçanlarda, farelerde olduğu kadar uzun süre kalmaz. Bu nedenle güvenilir değildir [2]. Eğer smir çok sayıda sperm içeriyorsa, kopulasyonun başarılı olduğu anlaşılır ve o gün gebeliğin sıfırinci günü olarak kaydedilir [30].

Vazektomize bir erkekte servikal uyarı ile, ya da vajinal smir yapılması gibi mekanik uyarı ile, 12-14 gün süren yalancı gebelik gerçekleşebilir [2]. Yalancı gebeliği sonlandıran luteolitik mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir [31].

Sıçanda, kopulasyon, karanlık periyodun son bölümünde görülür. Erkek, Östrusdaki dişinin genital bölgesini koklayarak üreme davranışını başlatır. Erkeği kabul eden dişi, sıçrama ve kulak titretme hareketi yapar [2]. Çiftleşme sırasında dişi lordosis yapar, yani bel kısmını eğerek [32]. Erkek sıçan, penisini dişiye, birkaç defa hızlıca sokar. Daha sonra geriye sıçrar ve genital bölgesini temizler. Erkek sıçanın bu

üreme hareketi 1-2 dakika arayla 7-10 defa tekrarlanır. Ejekulasyondan sonra (postejekülasyon) erkek sıçan 6-10 dakika dinlenir [33]. Erkek sıçanın tek bir dişi ile çiftleşmesi sırasında, erkek 8-12 ejekulasyon yapar Yaklaşık 2,5 saat süren bu kopulasyon sırasında postejekulasyon aralıkları artar ve erkek çiftleşmeye son verir. Bu sırada erkeğe Östrus döneminde başka bir dişinin sunulmasıyla erkek sıçanın, tekrar 2,5 saatlik bir üreme süresini başlatmasına “Coolidge Etkisi” denmektedir [34].

Sıçanlarda gebelik süresi 20-24 gündür. İlk doğum yapan dişinin yavru sayısı azdır. Yavru sayısı maksimum seviyesine dişinin 4.-6. doğumunda ulaşır, sonraki doğumlarda yavru sayısı azalmaya başlar [32]. Bir batında doğan yavru sayısı 8-14'dür [27].

Doğumdan önce dişi, bir yuva hazırlar. Doğum, genellikle sabah erken saatlerde başlar. Yavrular 5- 10 dakika aralıklarla doğarlar. Anne doğum yaptıktan plasentayı yer. Doğumlar tamamlandıktan sonra yavruları temizler ve yuvaya yerleştirir. Yavrular ilk 3 saatte süt emmeye başlarlar [32].

Yeni doğan yavruların vücut ağırlığı, bir batında doğan yavru sayısına göre, 4,5 -6 g'dırlar. Yavrular gözleri ve kulakları kapalı, tüysüz ve dişsizdirler. Hareket yetenekleri de yoktur [32].

2.7. Annelik bakımı

Doğada, yavrunun yaşama şansını arttırmak için ebeveynler tarafından yapılan her şey ebeveyn bakımındır. Çift ebeveynli yavru bakımı daha çok tek eşli (monogamik) türlerde, kaynakların sınırlı olduğu yerlerin doğal habitatları olan ya da yavru gelişiminin yavaş olduğu türlerde daha sık görülmektedir [35].

Sıçanlarda, ebeveyn davranışını incelemek için üvey yavruların anneye sunulması sıklıkla kullanılan deneysel bir modeldir. Kısırlaştırılmış ya da daha önce hiç çiftleştirilmemiş erkekler, birlikte ilk günlerinde ya üvey yavruları görmezden gelirler ya da saldırırlar. Hamile olmayan ya da yalancı gebe yetişkin dişiler de bu şekilde davranır. Ancak, hamileliğin sonlarında olan dişiler, üvey yavruların sunulmasıyla birlikte hemen annelik davranışı göstermeye başlarlar [30].

Sıçanlarda annelik bakımı, yuvanın düzenlenmesi, yavruların yalanarak temizlenmesi ve sık emzirme sürelerinden oluşmaktadır. Süt vermek, emzirmenin en

önemli özelliği olsa da annenin yavruyu yalaması ve temizlemesi, bu sürenin önemli bileşenlerindendir. Yavru yalama ve temizleme, ebeveyn bakımının tam gelişmemiş şekli olarak değerlendirilir. Bu annelik bakımı fiziksel gelişme ve büyümeyi ve beyin gelişimini arttırmaktadır [36].

Sıçanlarda anatomik olarak memelerin yerleşimi thoraco-inguinaldır. Dişi sıçanda, üç çift torasik bölgede ve üç çift abdominal-inguinal bölgede olmak üzere, altı çift meme bezi ve meme başı mevcuttur. Yavrular, günde toplam 18 saati memeye yapışık bir şekilde geçirirler ve günde 50-80 defa emerler [2].

Yeni doğan sıçanlar gelişmemiştir (*prematüre*), tüysüzdürler ve gelişmemiş duysal ve motor sistemler ile doğarlar. Yavrular çoğunlukla anne tarafından bakılırlar. Hormonal ve termoregülatör kontrol, yavru temizliği ve beslenmesi ayrıntılı kalıplarla, anne tarafından gerçekleştirilir [37, 38].

Yenidoğan rodent yavruları, insan yenidoğanı gibi, beslenmeli, sıcak tutulmalı ve büyüebilmesi için sitümüle edilmelidir. Rodent anneler bu uyarıyı yavrularını yalayarak sağlarlar. Ancak her anne yavrularına aynı düzeyde bakım sağlamaz. Annelerin düşük ya da yüksek yalama yaptıklarını belirlemek için tüm annelerin yalama sıklıklarının ortalaması alınır. Bu ortalama 1 standart sapma yüksek yalama sıklığına sahip anneler “yüksek”, 1 standart sapma düşük yalama yapan anneler ise “düşük” yalama sıklığına sahip anneler olarak belirlenir [39]. Düşük seviyede yalanan yavruların yetişkinlik döneminde hipokampüste daha az sayıda glikokortikoid reseptöre ve beyinde farklı düzeyde dopamin, serotonin ve gamma aminobütirik asit (GABA) nörokimyasal yolağa sahip olduğu bulunmuştur. Bu sinirsel değişiklikler, yeni doğanda erkenden ortaya çıkar ve sonuçları yavrunun hayatı boyunca davranışını etkiler [38].

İnsanlarda ve hayvanlarda, anne ve kızlarının annelik bakımı tarzlarının çok benzer oldukları belirtilmektedir. Bu tespit, düşük seviyede yalama ve tımarlama gerçekleştiren annelerin dişi yavrularının da, daha az sıklıkla yalama ve tımarlama yapmakta oldukları için, rodentlerde de geçerlidir. Yavrunun aldığı annelik bakımının kalitesi, kendi dişi yavrularına ve onların dişi yavrularına, benzer kalıplarda aktarılacaktır [38].

2.8. Sütanne kullanımı

Anne bakımına muhtaç yavrular, çeşitli nedenlerden dolayı annesiz kalabilmektedirler. Konvansiyonel sıçan üretim tesislerinde, bir batında doğan yavru sayısı fazla olduğunda, ya da bir nedenden dolayı yavrular sütten kesilmeden önce anneleri öldüğünde, bu yavrular yakın tarihte doğum yapmış az yavruya sahip anneye/annelere verilebilmektedir [32]. Yavruların sütanneye verilmesi sadece konvansiyonel laboratuvar hayvanları tesisinde uygulanmamaktadır. Transgenik olarak üretilen soylarda, ilk üretilen yavrular sezaryen ile alınıp sütannelere verilirler [4]. Bunun dışında, nesli tehlikede olup tutsak yetiştirilen hayvanlarda, yakın akraba üremeyi engellemek ve gen havuzunu genişletmek [40]; hayvancılıkta bir batında doğan yavru sayısı fazla olduğunda, sütten kesilen yavru sayısında azalma olmasını önlemek [41] gibi pek çok amaç için yavrular sütanneye verilebilmektedir.

2.9. Davranış ve davranış testleri

Davranış, Türk Dil Kurumu güncel sözlüğünde “Davranma işi, tutum, davranım, muamele, hareket” olarak tanımlanmıştır. Felsefedeki tanımı ise “dıştan gözlemlenebilecek tepkilerin toplamı” şeklindedir. Ruh biliminde ise “organizmanın uyarılar karşısındaki tepkilerinin bütünü” olarak tanımlıdır [42]. İnsanda ve diğer canlılarda, çok sayıda davranış çalışması yapılmış olsa da, davranışın bilim insanlarının hem fikir olduğu bir tanımı bulunmamaktadır [43]. Sinir sistemi davranış ürettiği için, sinirsel fonksiyonları belirlemede, davranış analizleri en uygun tahlillerdir [44].

Anksiyete

Anksiyete, tehlike tarafından harekete geçiren biyolojik uyarı sistemidir. Düşük düzeyde anksiyete olumsuz durumlarla başa çıkmak için faydalıdır, ancak; yüksek anksiyete düzeyi kişinin gündelik hayatını olumsuz etkiler. Anksiyete, şiddeti ve süresi açısından tehlike olasılığı ile orantılı değilse, tehlikesiz olduğu bilinen durumlarda ortaya çıkıyorsa ya da fark edilebilir herhangi bir tehdit olmadan başlıyorsa normal dışı kabul edilmektedir [45].

Anksiyete modelleri temel olarak koşullanmış modeller ve koşullanmamış modeller olmak üzere iki grupta incelenir. Koşullanmış modellere çelişki testi ve

korku ile güçlendirilmiş ürkme davranışı örnek olarak verilebilir. Koşullanmamış modellere ise örnek olarak sosyal etkileşme, EPM [46, 47], OF testleri [47] verilebilir.

Handley ve Mithani adlı iki bilim insanı, 1984 yılında, “X-Labirenti” ile yaptıkları çalışmanın [48] sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu labirent yerden 70 cm yükseklikte, test alanının dört kolundan (45x10 cm) karşılıklı iki kolu açık, diğer karşılıklı kollarının kenarları ve sonu 10 cm’lik duvarla kapatılmıştı. Bu test, ilaçların rodentler üzerinde anksiyolitik –anksiyogenik etkilerini test etmek için geliştirilmiştir. Testin temeli, test alanını keşfetme ve açık alandan kaçınma duygusunun çelişmesine dayanmaktadır [46, 49, 50]. EPM testi, tüm motor aktivitede değişikliğe uğramamış anksiyete ölçümleri elde etmek için tasarlanmıştır ve davranışsal, fizyolojik, farmakolojik ölçümler kullanılarak doğrulanmıştır [51].

EPM testinin genel analizleri, açık kollarda geçirilen sürenin yüzdesi ve açık kollara giriş sayısı, anksiyeteyi belirlemede kullanılan verilerdir çünkü; anksiyetesi olan sıçanlar kapalı kollarda daha fazla zaman geçirirler [51, 52]. Yükseltilmiş artı labirent testi merkez alanında, yani açık kollar ile kapalı kollara arasındaki alanda, geçirilen süre, karar verme süreci ile bağlantılıdır [53, 54].

Anksiyete indeksi iki bileşenden oluşmaktadır. İlki sıçanın açık kolda geçirdiği sürenin tüm testte geçirdiği süreye bölünmesiyle elde edilen zaman oranı. İkincisi ise sıçanın açık kollara yaptığı giriş sayısının tüm kollara yaptığı giriş sayısına bölünmesi ile elde edilen giriş oranıdır. Bu iki oranın toplanıp ikiye bölünmesi ile elde edilen bölümün birden çıkartılması, o sıçanın anksiyete indeksini vermektedir (Şekil 2). Bu indeksin bire yakın olması hayvanın anksiyetesi olduğunu göstermektedir [55].

$$1 - \frac{(\text{Açık kolda geçirilen zaman} / \text{Tüm testte geçirilen zaman}) + (\text{Açık kollara giriş oranı} / \text{Tüm kollara giriş oranı})}{2}$$

Şekil 2: Anksiyete indeks formülü

Açık alan davranış testi (OF), rodentlerde uygulanan en eski davranış testidir. Anksiyete benzeri keşif ve lokomotor aktivitenin ölçüldüğü çok yönlü bir testtir. Bu test, rodentin açık ve parlak merkez alan korkusu ile yeni bir çevreyi keşfetme arzusunun çelişmesine dayanır [49, 50, 56].

Lokomotor aktivite, hayvanın bir yerden başka bir yere giderken gerçekleştirdiği tüm hareketleri içerir. Bu hareketler, ısınma hareketi olarak da adlandırılan başlangıç hareketi, dönme davranışı, keşif davranışı, ve kuru zeminde, suda ya da dikey yüzeylerdeki çeşitli hareket kalıplarını içermektedir. Bu ölçümler ile deney hayvanının spontan aktivitesindeki değişiklikler saptanabilir. Deneklerin agresif davranışları ve anksiyetesi lokomotor aktivite ölçümleri ile de değerlendirilebilir [37].

2.10. Öğrenme ve bellek çalışmaları

Günümüzde, hala öğrenme ve belleğin tanımları fizyologlar tarafından tartışılmaktadır. Genel olarak öğrenme, çevresel uyaranlara bağlı olarak değişmiş davranışsal yanıt kazanımı olarak; bellek ise öğrenilen bilginin depolanma süreci olarak tanımlanabilir [57].

Öğrenme ve bellek ile ilgili çoğu araştırma 1880'li yıllarda gerçekleşmiştir. Fizyolojinin 1890'larda ayrı bir akademik disiplin olarak kurulmasıyla, bu alanda yapılan çalışmalar artmıştır. William James, 1890'da "Fizyolojinin prensipleri" adlı eserinde öğrenmeye geniş yer ayırmıştır.

Hayvanlar üzerinde öğrenme deneyleri 19. yüzyıl sonlarında yapılmaya başlanmıştır. Bu dönemde, fizyolog Edward L. Thorndike kedi, köpek ve civcivlerde öğrenme ve belleğin nasıl ölçülebileceğini araştırırken, Ivan P. Pavlov, salgı yanıtı gözlemleriyle koşullanmış davranış çalışmalarına başlamıştır [58].

Öğrenme ve bellek modellerine şu testler örnek olarak verilebilir:

- *Aktif sakınma ve kaçma testleri*: Test alanı yan yana iki bölmeden oluşan bir kutudan ibarettir. Bu iki bölme arasında bir geçiş tüneli yer alır. Kutunun zemini paslanmaz çelik telden yapılmıştır. Bölmelerin birinde 12 w'lık ışıklı uyarıyı ve/veya 60 dB şiddetindeki sesli uyarıyı takiben elektrik şoku verilir. Deneyden önce hayvan bölmeye konulur ve ışıklı/sesli uyarının ardından elektrik şoku gelmeden diğer bölmeye geçmeyi öğrenmesi sağlanır

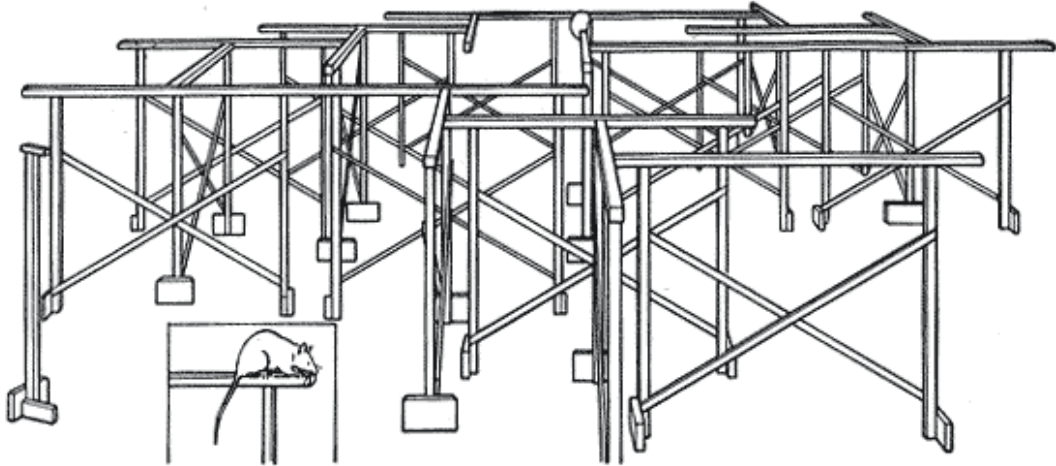
- *Pasif sakınma testleri*: Biri dar ve karanlık diğeri geniş ve aydınlık iki bölmeden oluşan test alanına amnezik etkisi olduğu bilinen, uygun dozda ilaç verilen rodent, dar ve karanlık bölmeye konulur. Fare, geniş ve aydınlık bölüme

geçtiğinde kapı kapatılır ve 1 mA şiddetinde elektrik şoku verilir. Kapı açılır, fare dar ve karanlık bölmeye geçerek şoktan kurtulur. Bu eğitimin sonunda farenin karanlık ve dar bölgede kalması pasif sakınma olarak kabul edilir.

- *Öğrenme ve bellek çalışmalarında kullanılan Labirent Testleri:* Radyal, “T”, “Y” şekillerinde yapılmış basit bir labirentin bir koluna bırakılan motive edici nesneye (örneğin yiyeceğe) rodentin ulaşma süresinin ölçülmesi ya da elektrik şoku gibi bir uyarıcının yer aldığı bölmeden emniyetli bölmeye geçme süresinin ölçülmesine dayanan bir testtir. Morris su labirenti de bu testlere örnek olarak verilebilir. Morris su labirent testinde tank içinde yüzmekte olan rodent su içerisinde saklı olan platforma ulaşmaya çalışır.

2.11. Labirent testleri

Labirent testleri, sıçanın laboratuvara girmesiyle aynı zamanda, 1900'lü yılların başlarında başlamıştır [59]. Edmund Sanford'un öğrencisi Willard Small, 1890'ların sonlarında, bugün hala kullanılmakta olan labirenti geliştirmiştir [60]. Yeni labirent tasarımları 1920'lerde literatürde yerini almıştır. Bunların başında “Yükseltilmiş artı labirent” testinin öncüsü sayılan ve Walter R. Miles tarafından yapılan “Yükseltilmiş iskele köprü labirenti” (Şekil 3) gelmektedir [59].



Şekil 3: Yükseltilmiş iskele köprü labirenti [59]

Labirent deneyleri 1930'larda ve 1940'larda altın çağını yaşamıştır [60]. Bu yıllara kadar gelebilmiş labirentler, Y-labirenti, T-labirenti gibi daha basit formlara

indirgenmiştir. Bu testlerde sıçanlar sağa ya da sola gitmek gibi tek tercih yapabiliyorlardı [59].

1980-1990'lere gelindiğinde, karmaşık testlerin artık kullanılmadığı görülmektedir. Fareler testlerde sıçanın yerini almıştır. Kemirgen labirentleri daha standart ve daha basit hale gelmiştir. Barnes labirenti; Moris su labirenti, radial labirent, yükseltilmiş artı labirent, yükseltilmiş zero labirent, Y ve T labirentleri ile birlikte sıklıkla kullanılan labirentler haline gelmiştir [59].

Günümüzde kullanılan yükseltilmiş artı labirent testi yeni bir alanın keşfi ve onun itici özellikleri arasındaki çelişkiye dayanmaktadır [51] (Şekil 4).

Açık alan davranış testinde anksiyete davranışı hayvanın sosyal grubundan ayrılması ve test alanının hayvanın barındırıldığı alandan daha geniş olması (agorafobi) faktörleriyle tetiklenmektedir [61] (Şekil 5).



Şekil 4: Yükseltilmiş artı labirent test alanı



Şekil 5: Açık alan davranış testi test alanı

2.12. Annelik davranışı

Erken dönem stresleri (çocuk ihmali, çocuk tacizi, çocuk travması, zorbalık), ruh hali, anksiyete (endişe) ve kişilik bozukluğunda anahtar özellik olan yaygın sosyal eksikliklerin gelişmesinde ana risk kaynağıdır [62].

Sıçanlarda annelik davranışı yüksek motivasyonlu ve iyi organize edilmiş sosyal bir davranıştır. Aktivasyonu, algısal, duygusal, hafıza ve motor sistemler gibi pek çok davranış sistemlerini kullanır [62].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Planlanan bu çalışma, laboratuvar sıçanları ile gerçekleştirilen deneysel nitelikte bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma Nisan 2011 tarihinde literatür tarama ile başlamış olup etik kurul onayı 11 Haziran 2011 tarihinde alınmıştır. Nisan 2012 tarihinde Bilimsel Araştırma Projeleri (2012.KB.SAG.039) tarafından destek alınmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında 4 Mart 2013 tarihinde veri toplanmaya başlamış ve 21 Ekim 2016 tarihinde sonlandırılması planlanmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Bu araştırma deneysel sıçan çalışmasıdır. Ön çalışmada ve çalışmada çalışmaya dahil edilecek ola dişi sıçanları belirlemek için, daha önce hiç doğum yapmamış 20 adet, 200-230 g dişi Wistar Hannover sıçana vajinal smir yapıldı. Uygun dönemde olan dişiler katıma alındı. Gebe olduğu belirlenen, ön çalışmada 7, çalışmada 6 adet dişi ve bunların yavruları çalışmaya dahil edildi. Bu anneler ve yavruları, her grupta 3 anne ve yavruları olacak şekilde öz anne (n= 37 yavru) ve sütanne (n= 37 yavru) gruplarına ayrıldılar.

3.4. Çalışma Materyali

Ön çalışma da dahil, çalışmamızda Wistar- Hannover albino sıçan suşu kullanılmıştır. Çalışmaya alınan dişiler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan (DEÜ TF DHL) temin edilmiştir. Konvansiyonel olarak yetiştirilmekte olan sıçanlar standart oda koşullarında (22 ±2 °C, %50 nisbi nem, 15 havalandırma/saat), ışıkların saat 07:00'de otomatik olarak açıldığı, 12 saat gece 12 saat gündüz aydınlatma periyodunda barındırılmışlardır. Sıçanlar, standart özellikteki ve *ad libitum* sunulan yeme ve suya serbestçe ulaşabildiler.

Vajinal Smir

Ön çalışmaya ve çalışmaya dahil edilecek olan dişileri belirlemek için, vajinal smir uygulandı. Her iki uygulama için, DEÜ TF DHL'daki Wistar kolonisindeki 200-230 g arası 20'şer dişi temin edildi.

Vajinal smir yapılacak olan dişilerin bulunduğu kafeslere, alfabetik sıraya göre bir harf verildi. Kafeslerde bulunan dişiler de 1 ile 5 arasında numaralandırıldılar. Böylelikle, kafesin harf kodu ile birlikte bu kafesteki bir bireye verilen numara, o bireyin kimlik kodunu oluşturdu (Örneğin; A4: A kafesinin 4 numaralı dişi). Kafesteki dişileri, birbirlerinden ayırt edebilmek için, bireyin numarasını belirten kuyruk işareti dişinin kuyruğuna zehirli olmayan bir kalemle (Edding, Almanya) çizildi.

Sıçanların vajinal smir örneklerini almaya A1 kimlik kodlu dişi ile başlandı. Distile suyla ıslatılmış pamuklu çubuklarla vajinaya 0,5 cm girilerek sürüntü alındı ve bu sürüntü lama yayıldı. Örneklerin karışmaması için her lama smirin alındığı dişinin kimlik kodu yazıldı. "A" kafesindeki dişilerin vajinal smirleri alınınca, aynı işlem "B", "C" ve "D" kafeslerindeki dişiler için gerçekleşti. Lamdaki sürüntülerin üzerine distile su damlatıldı ve lamel kapatıldı. Boyasız direkt bakı yöntemi ile incelenen preparatlar ışık mikroskobunda (Olympus BX-51, Japan), 10'luk ve 20'lik büyütme ile bakılarak hücre tipi ve oranları yönünden değerlendirildi. Östrus ve proöstrus döneminde olduğu belirlenen dişiler aynı koloniden erkeklerle katıma alındı. Dişilerde yalancı gebelik oluşmasına neden olmamak için katım sonrası ikinci bir vajinal smir yapılmadı.

Vajinal smir sırasında dişilere verilen kimlik kodları, verilerinin birbirleriyle karışmasını engellemek için çalışma süresince değiştirilmedi.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

3.5.1. Ön çalışma

Çalışmanın yapılacağı bina ve binanın çevresinde yıkım ve takip eden süreçte başlayacak olan ancak ne zaman tamamlanacağı belli olmayan inşaat faaliyetleri ve Deney hayvanları laboratuvarının bu inşaatlar bittikten sonra başka bir yere taşınıp taşınmayacağı çalışmanın deneysel aşamasına başlamadan önce bilinmemekteydi. Bu nedenle doktora tez sürecini riske atmamak amacıyla çalışma planlandı.

Katıma alınan 13 dişiden 7'sinde gebelik şekillendi. Gebe olduğu belli olan dişiler ayrı ayrı kafeslere alındı. Vajinal smir sırasında dişilere verilen kimlik kodları, kafes etiketlerine yazıldı. Gebe dişilerden bir tanesi nonspesifik nedenden ötürü ex oldu. Geri kalan 6 anne çalışmaya dahil edildi. Bu anneler sütanne ve öz anne olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yavruların sütanneye verme prosedürü 3.5.3 numaralı başlıkta açıklanmıştır.

Ön çalışmada EPM testi yavrular 10 haftalıkken, OF testi ise 11 haftalıkken yapıldı. Ön çalışmanın deneysel akışı Tablo 3'de verilmiştir. Yükseltilmiş artı labirent testinde 2 sıçan test alanından düşüp çalışma dışı kaldılar

Ön çalışmada yavruların fiziksel gelişimleri kontrol edilmemiş ve annelik davranış gözlemi yapılmamıştır.

Tablo 3: Ön çalışma deneysel akışı

PG -21	Vajinal smir yapıldı. Uygun dönemde olan dişiler katıma alındı
PG 0	Doğumlar gerçekleşti
PG 4	Sütanneye verme prosedürü uygulandı
PG 21	Yavrular sütten kesildi
PG 91	Yükseltilmiş artı labirent testi yapıldı
PG 98	Açık alan davranış testi yapıldı
PG 99	Ön çalışma tamamlandı. Yavrular stok kolonisine alındılar

3.5.2. Çalışma

Uygulanan vajinal smir sonunda 15 dişinin uygun dönemde olduğu belirlendi ve 5 farklı erkek sıçanla katıma alındılar. Bu dişilerin gebe kalmalarını garantilemek için ikinci bir gece daha erkeklerle aynı kafeste barındırıldılar. Daha sonra erkekler stoktaki kafeslerine geri konuldu. Dişiler gebelik şekillenmesi açısından takibe alındılar. Gebe olduğu belli olan 6 dişi ayrı ayrı kafeslere yerleştirildi. Gebelik dönemleri tamamlandığında, 74 adet yavru elde edildi. Çalışmada iki grupta eşit yavru dağılımı sağlanarak her iki gruba 37 yavru ile çalışmaya başlandı. Çalışmanın deneysel akışı Tablo 4'de verilmiştir.

Projedeki bağımsız gruplar şu şekildedir;

Grup 1: Sütanne grubu (n=3 anne, 37 yavru). Dişilerin doğum yaptığı gün, Postnatal Gün 0 (PG 0) olarak kaydedildi. Doğan yavru sayısı kaydedildi. Yavrular 4 günlük olduklarında (PG 4) annelerin yavruları aynı gruptaki başka bir anneye verildiler. Yavrular postnatal gün 21’de (PG 21) sütten kesildiler.

Grup 2: Öz anne, kontrol, grubu (n=3 anne, 37 yavru). Dişilerin doğum yaptığı gün, PG0 olarak kaydedildi. Doğan yavru sayısı kaydedildi. Yavrular, anne değişimi yapılmadan, kendi anneleri ile büyüdüler ve PG 21’de sütten kesildiler.

Bu çalışmada bağımsız değişken sütanne tarafından bakılma; bağımlı değişken yavruların fiziksel gelişim süreleri, anksiyeteleri olup olmadığı, lokomotor aktivite, ağırlık değişimleridir ve dişi yavrularda annelik davranışlarıdır.

Tablo 4: Çalışma deneysel akışı

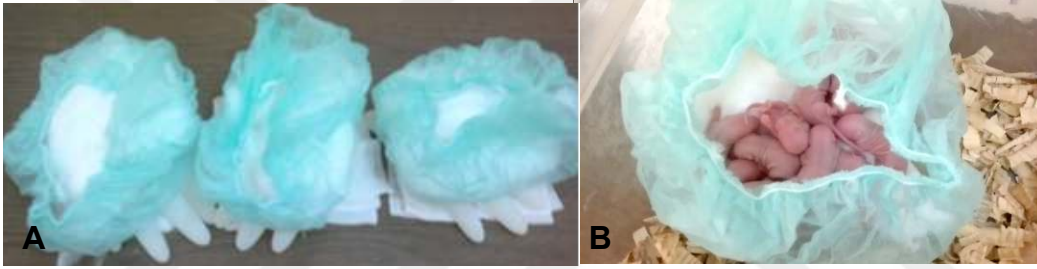
PG -21	Vajinal smir yapıldı. Uygun dönemde olan dişiler katıma alındı
PG 0	Doğumlar gerçekleşti
PG 4	Sütanneye verme prosedürü uygulandı
PG 9-15	Yavruların fiziksel gelişim kontrolleri yapıldı
PG 21	Yavrular sütten kesildi
PG 28	Yükseltilmiş artı labirent testi yapıldı
PG 35	Açık alan davranış testi yapıldı
PG 126	Erkek yavrulara açık alan davranış testi yapıldı. Dişi yavrular annelik davranış gözlemleri için katıma alındılar.
PG 127	Erkek yavrular stok kolonisine alındılar.
PG 149-153	Dişi yavrular doğum yaptı
PG 150-154	Annelik davranışları videoya kaydedilmeye başlandı.
PG 164	Annelik davranış gözlem kayıtları tamamlandı
PG 170-174	Yavrular 21 günlük olduklarında sütten kesildiler. Anneler ve yavruları stok kolonisine alındı

3.5.3. Yavruların sütanneye verilme prosedürü

Champane ve ark. [63] yavruların anneleriyle geçirdikleri ilk 3-7 günü yavru gelişimi için en önemli süre olduğunu belirlemişlerdir. Bu nedenle, çalışmamızda anne değişimleri, yavrular 4 günlük olduklarında gerçekleştirildi. Yavrular 4 günlük olduklarında tüm yavruların tartımları yapıldı. Tartımlardan sonra aşağıda belirtilen yöntemle sütanne grubundaki yavrular grup içindeki sütanneye verilirken kontrol grubundaki yavrular kendi annelerine verildi.

Yavruların tartımına sütanne grubundaki yavrularla başlandı. Tartım öncesinde, anneler etiketinde içine alınan annenin kimlik kodunun yazılı olduğu temiz kafeslere alınarak yavruların yanından uzaklaştırıldılar.

Yavruların sıcaklık kayıplarını azaltmak için yavrular pamuk üzerine yerleştirildi. Yavruların pamuk üzerinden kayıp birbirlerinden ayrılmasını önlemek için, pamuk standart ameliyathane bonesinin içerisine yerleştirildi. Yavruların annelerinde ayrı kalacakları süre boyunca ısınmalarını sağlamak için önceden 40°C su ile doldurulmuş cerrahi eldiven, bonenin altına yerleştirildi. Üç adet Eldiven +bone +pamuk seti hazırlandı (Şekil 6). Bu setlerden bir tanesi tartım aletinin içine yerleştirildi ve darası alındı. Yavruların annesiz kalacakları süreyi belirlemek için kronometre hazırlandı. İlk anne boş kafese yerleştirilince kronometre başlatıldı.



Şekil 6: Yavruları sıcak tutmak için hazırlanan set. A-Önceden hazırlanan bone setleri B- Bone setine yerleştirilmiş yavrular

Yan yana konan annenin 3 anne kafeslerinden, sol baştakinden başlayarak anneler temiz kafeslere alındı. Yavruların canlı ağırlıklarını ölçmeye de bu kafesten başlandı. Bu yavrular tartıldıktan sonra eldiven+pamuk+bone seti ile birlikte bu yavruların sütanesi olacak dişinin kafesine alındı. Daha sonra ortadaki bu kafesteki dişinin öz yavruları, tartım aletinin üzerinde, darası alınmış eldiven+pamuk+bone setine yerleştirildiler. Tartım işlemleri tamamlanınca bu yavrular üzerinde bulundukları eldiven+pamuk+bone seti ile birlikte sütanne kafesine yerleştirildiler. En son kafesteki yavrular, darası alınmış sonuncu eldiven+pamuk+bone setine yerleştirildiler. Tartım işlemi tamamlanınca bu yavrular kafese üzerinde bulundukları eldiven+pamuk+bone seti ile birlikte alındılar.

Daha sonra, ilk tartılan yavrudan başlayarak tüm yavrular boneden çıkartılıp annenin hazırlamış olduğu yuvaya yerleştirildi. Yavrulara sütannenin kokusunun sinmesi için yavrular kafesteki talaşlarla hafifçe karıştırıldı. Kafeslere yavrular

yerleştirilirken bir önceki yavruların kokuları bir sonraki yavruların kokusuna karışmaması için yeni eldiven giyildi. Daha sonra ilk taşınan anneden başlayarak tüm anneler kafeslerine alındılar ve kronometre durduruldu. Ön çalışmada sütanneye verilen yavrular 13 dakika, çalışmada 17 dakika annesiz kaldılar.

Sütanne grubunun tartım ve anne değişimi gerçekleştirildikten sonra, kontrol grubunu oluşturan ve öz anneleri ile bırakılacak yavruların da, yukarda açıklanan yöntem uygulanarak tartımları yapıldı. Bu yavruların biyolojik anneleri kafese geri alınmadan önce, çalışma standardını sağlamak için 17 dakikanın dolması beklendi. Belirlenen süre dolduktan sonra, biyolojik anneler yavrularının olduğu kafeslere geri alındılar. Sütanne ve öz anne grubunda kanibalizm görülmedi.

Tüm yavrular PG 21'de süttten kesildiler. Yavrular süttten kesilirken, yavrulara cinsiyetlerine göre ayrı ayrı kimlik kodu verildi. yavrunun kaç numaralı olduğunu gösteren kuyruk işareti, yavrunun kuyruğuna zehirli olmayan bir kalemle işaretlendi. Yavruların kuyruk çizgileri her tartımda kontrol edildi, gerekli olduğunda aynı çizgi tekrar çizildi.

Tüm kafeslerdeki yavrular cinsiyetlerine göre 15x26x43 cm (yükseklik x en x boy) boyutlarındaki kafeslere alındılar. Annelerin kimlik kodları yeni yavru kafeslerinin üzerine yazıldı. Aynı kafese 4'den fazla yavru yerleştirilmedi. Dişi ya da erkek sayısı dörtten fazla olan yavrular aynı boyutta ikinci bir kafese alındılar. Her kafesin üzerine annenin kodu, kafesteki yavruların cinsiyeti ve o cinsiyete ait kaçınıcı kafes olduğu belirtildi. PG 36'da yavrular, daha büyük boyuttaki (21x26x48 cm) kafeslere alındılar. Kafes üzerindeki etiketler yeni kafeslere aktarıldı.

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1. Ağırlık takibi

Bütün yavruların PG 4'de canlı tartımları yapıldı. Daha sonra PG 9'dan başlayarak davranış testleri bitinceye kadar haftalık ağırlık takibi yapıldı ve kaydedildi.

3.6.2. Fiziksel gelişim testleri

PG 9'da fiziksel gelişimlerini kontrol etmek için, her gün sabah saat 9-10 arası, yavruların fiziksel gelişim kontrolleri yapıldı. Bu işlem için önce, kafesteki anne; yem, su ve altlık materyali bulunan başka bir kafese alındı. Annenin yaptığı ve yavruların bulunduğu yuvayı bozmamaya özen göstererek yavrular teker teker enselerinden tutuldu ve ön (insisor) dişlerin çıkıp çıkmadığı, kulak kepçesinin kafa derisinden ayrılıp ayrılmadığı ve gözlerin açılıp açılmadığı kontrol edildi. Bir yavruya ait kontroller tamamlandıktan sonra, bu yavrunun, kontrolü henüz yapılmamış diğer yavrularla karışmasını engellemek için, yavru kafeste yuvadan uzak bir köşeye konuldu. Kontrolü tamamlanan yavruya ait skorlamalar, kafes kodunun belirtilmiş olduğu kağıda, her bir parametre için ayrı ayrı skorlandı. Kontrol edilen parametre gözlendi ise (+); gözlenmediyse (-) işareti yazıldı. Daha sonara kontrolü yapılacak diğer yavruya geçildi. Kafesteki tüm yavrular kontrol edildikten sonra yavrular annenin hazırladığı yuvaya alındılar. Daha sonra anne kafese geri konuldu. Bir sonraki kafese geçmeden önce, bir önceki yavruların kokusunun sinmiş olduğu eldiven değiştirildi.

3.6.2.1. Ön dişlerin çıkma zamanı

Sıçan yavruları dişsiz doğarlar. Yavruların ön dişlerinin çıkıp çıkmadığını belirlemek için, yavrular enselerinden tutulduktan sonra, bir çubuk yardımıyla dudakları yavruya zarar vermeden aralanıp üst ve alt ön dişlerin çıkıp çıkmadığı kontrol edildi (Şekil 7A).

3.6.2.2. Kulak kepçesinin kafa derisinden ayrılma zamanı

Yeni doğan yavrularda, kulak kepçeleri kafa derisine yapışıktır. Kulak kepçelerinin doğumdan sonra, kafa derisinden ayrılıp ayrılmadığını belirlemek için, yavruların kulak kepçeleri kontrol edildi (Şekil 7B).

3.6.2.3. Gözlerin açılma zamanı

Sıçan yavruları gözleri kapalı doğar. Doğumdan sonra, gözlerinin açılıp açılmadığını belirlemek için, yavruların her iki gözü de kontrol edildi (Şekil 7C).



Şekil 7: Yavruların fiziksel gelişim gözlemleri. (A) Ön dişleri çıkmış 9 günlük yavru. (B) Kulak kepçesi kafa derisinden henüz ayrılmamış 12 günlük yavru. (C) Gözleri açılmış 16 günlük yavru.

3.6.3. Davranış testleri

Davranış testleri, DEÜ TF DHL davranış odasında gerçekleştirildi. Tavana monte kameranın altına yapılacak olan testin test alanı yerleştirildi.

Yükseltilmiş artı labirent testi ve açık alan davranış testleri için, bir kamera ile test alanı içerisindeki hayvanı takip eden, görüntülerini kaydeden ve tanımlanan koşullarda skorlamalarını yapan bilgisayarlı davranış sistemi kullanıldı (Ethovision XI, Noldus, Hollanda). Her iki testte de test alanına sıçan yerleştirilir yerleştirilmez sistem kayda başlayacak ama hayvanı takip etmeye hayvan test alanına yerleştirildikten 2 saniye sonra başlayacak şekilde ayarlandı. Bu sayede sıçanı test alanına koyan araştırmacının yanlışlıkla sistem tarafından takip edilmesi ve sanki test alanındaki sıçan tanımlanmış alanlardaymış gibi skorlama yapması engellenmiş oldu.

Sistemin test alanındaki sıçanı tanıyıp takip edebilmesi için, gerekli parametreler girildi. Bu parametrelere örnek olarak; hayvanın ve test zeminin rengi; test alanındaki sıçanın en küçük ve en büyük yüzey alanı verilebilir (Şekil 8). Çalışmada her iki cinsiyetten de sıçan olduğu için, çalışmadaki sıçanların ağırlıkları ve dolayısıyla boyutları da birbirinden farklıydı. Bu nedenden dolayı sisteme hayvanları tanıtabilmek için, cinsiyet farkı gözetilmeden, sadece ağırlıkları dikkate alınarak dört farklı tanım etiketi hazırlandı.

Testlerin sistem ve hayvan tanımlama ayarları tamamlandıktan sonra, teste tabi tutulacak hayvanların kimlik kodları ve kuyruk işaretleri, o hayvan için belirlenen

hacim ayarı sisteme eklendi. Bu sayede, test sırası gelen sıçan sistem üzerinden de takip edildi.

Çalışmada, her iki test de ikişer günde tamamlandı. Testler başlamadan iki saat önce davranış odası ısıtıldı. Test başlamadan bir saat önce yavrular ısınmış odaya getirilerek ortama alışmaları sağlandı.

Method

Static subtraction

Nose- Tail detection: Model-based (XT 5)

☐ Use scan window

Detection

Reference image: Settings

Subject is: Brighter than background

Bright contrast: 36 to 255

Subject Size

Minimum: 810 Maximum: 3750

Subject	Average size	Status

Edit...

Video

Sample rate: 12.5000 per sec Smoothing...

Image...

Subject Contour

☒ Contour erosion: 2 pixels

☒ Contour dilation: 1 pixels

Erode first, then dilate

Save Changes Undo Changes

Şekil 8: Davranış test için sistem saptama ayarları

3.6.3.1. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Ön çalışmadaki yavrular, 10 haftayı doldurduklarında (PG 74) [64]; çalışmadaki yavrular, 4 haftalık olduklarında (PG 28) [65], yükseltilmiş artı labirent testine tabi tutuldular.

Öncelikle, hayvan davranış sisteminin belirlenen skorlamaları yapabilmesi için test alanı, açık kollar, kapalı kollar, merkez alan ve açık kol yanlarında hayvanın başını uzatabileceği alanlar (*head-dipping area*) sisteme tanımlandı (Şekil 9).

Yükseltilmiş artı labirent (EPM) test alanı siyah akrilikten oluşmuştur. EPM test alanı, yerden yüksekliği 50 cm, uzunlukları 50x10cm olan ve birbirlerine dik açıyla kesen dört koldan oluşmaktadır. Bu kollardan kapalı kol olarak adlandırılan karşılıklı kollar, 40 cm yükseklikte duvarla çevrelenmiştir [1, 66, 67] . Yükseltilmiş artı labirent testi, ortamın ışık seviyesinden bağımsızdır [51, 68]. Ancak deneyin prensiplerine

ters düşmemek için kapalı kollar 4 lux, açık kollar 22 lux olacak şekilde oda aydınlatılmıştır.

Test edilecek sıçan, dört kolun kesiştiği merkez alana, açık kollardan birisine bakacak şekilde yerleştirildi. Sıçanın test alanına düzgün bir şekilde yerleştirmek için, sıçan gövdesinden sarılarak tutuldu. Çalışmadaki tüm sıçanların, bu tutuş şekline alışmaları için fizyolojik gelişim testleri tamamlandıktan sonra, sıçanlar her canlı ağırlık ölçümlerinde bu şekilde tutuldular.

Test alanına bırakılan sıçanın davranışları, 5 dakika boyunca takip edildi. Hayvanın 4 ayağı birden tanımlı alanda olduğu zaman hayvan o alanın içinde sayıldı [69]. Sıçanların her bir kola ve merkez alana giriş sıklıkları ve bu alanlarda geçirdikleri süre sistem tarafından ölçüldü [70]. Ayrıca bilgisayar izleme sistemi ile labirent içinde kat ettiği mesafe hesaplandı. Testteki sıçanın test alanında yaptığı dışkı adedi sayıldı. Görüntülerin kaydı, belirtilen ölçümler ve hesaplamalar video takip sistemi (Ethovision XT Version 9.0, Noldus, Hollanda) ile yapıldı. Test alanı bir önceki hayvanın kokusunun ipucu olmasını önlemek amacıyla %10'luk alkol çözeltisi ile temizlendi [53].

Ön çalışmada, test alanından 2 sıçan düştü. Asıl çalışma test alanından düşen sıçan olmadı. Her bir sıçan testi tamamladıktan sonra sıçanın yaptığı dışkı miktarı sayıldı ve kaydedildi.



Şekil 9: Yükseltilmiş artı labirent test alanı sistem ekran görüntüsü. Şekil üzerinde test alanının tanımlanmış kısımları görülmektedir.

Çalışmada, hayvan davranış sistemi tarafından skorlanan verilere göre anksiyete indeksi Microsoft Office Excel (Microsoft Excel for Mac; versiyon 14.5) programı ile hesaplandı daha sonra istatistiksel hesap yapıldı.

3.6.3.2. Açık Alan Davranış Testi

Ön çalışmadaki yavrular 11 haftayı doldurdıklarında (PG 81) [52]; asıl çalışmadaki yavrular 5 haftalık olduklarında (PG 35) [65], açık alan davranış testine tabi tutuldular.

Açık alan davranış test alanı, 60 x 60 cm² zeminden ve 40 cm yükseklikte 4 saydam duvardan oluşmaktadır. Test alanı, tamamen saydam PVC'den üretilmiştir.

Hayvan davranış sisteminin belirlenen skorlamaları yapabilmesi için test alanı, test alanında köşeler, kenarlar ve merkez alan tanımlandı. Tanımlanan bu alanların merkezdeki 4 kare “merkez alan”, köşelerde yer alan dört kare “köşe”, kalan kareler ise “kenar” olacak şekilde toplam 16 kareden oluştu (Şekil 10).

Test edilecek sıçan, yükseltilmiş artı labirent test yönteminde belirtildiği şekilde tutularak merkez alana yerleştirildi. Hayvanın 4 ayağı birden tanımlı alanda olduğu an, hayvan o alanın içinde sayıldı [69]. Merkez alana bırakılan sıçanın davranışları 5 dakika boyunca sistem tarafından takip edildi. Sıçanın tanımlanmış bölgelerde geçirdiği süreler, bu alanlara giriş sıklığı ve yürüdüğü mesafe [70] bilgisayar tarafından ölçüldü. Test sonunda hayvanın yaptığı dışkı miktarı sayıldı [4]. Görüntülerin kaydı, belirtilen ölçümler ve hesaplamalar video izleme sistemi (Ethovision XT Version 9.0, Noldus, Hollanda) ile gerçekleştirildi. Test alanına bir sonraki sıçanı yerleştirmeden önce, test alanı %10'luk alkol çözeltisi ile temizlendi.



Şekil 10: Açık alan davranış test alanı sistem ekran görüntüsü. Şekil üzerinde test alanının tanımlanmış kısımları görülmektedir.

Erkek yavrular, yetişkin olduklarında (PG 126), tekrar açık alan davranış testine tabi tutuldular. Bu test için de yukarıda açıklanan protokol uygulandı.

3.6.3.3. Annelik Davranışı

Yavru bakımının sütanne ya da öz anne tarafından yapılmasının, dişi yavruların yetişkinlik döneminde kendi annelik davranışları üzerinde etkisi olup olmadığı annelik

davranış gözlemleri ile incelendi. Bu amaçla çalışmadaki dişi yavrular (n=32) erişkin olduklarında, 17. haftada (PG 126) katıma alınırlar. Katım için çalışma dışındaki yetişkin 250-300 g arası 16 erkek, ayrı ayrı kafeslere alındı ve bu kafesleri sahiplenmeleri için kafeslerde 1 saat yalnız bırakıldılar. Erkeklerin barındırıldığı kafesler katım kafesi olarak tanımlandı. Bu kafeslerin üzerine, 1'den 16'ya kadar numara verildi. Dişilerin gebe kalmalarında bir sorun olduğunda, sorunun erkekten kaynaklanıp kaynaklanmadığını anlayabilmek için her kafese 2 dişi yerleştirildi. A1 dişisinin 1 numaralı dişi yavrusundan başlayarak, önce her katım kafesine bir dişi konuldu. On altı kafese ilk dişilerin konulmasından sonra, 17. dişi ile, yine bir numaralı katım kafesinden başlayarak, kafeslere ikinci dişilerin yerleştirilmesine başlandı. Dişiler erkeklerin kafesine konulduktan sonra, her kafesin üzerine içinde bulunan dişilerin kimlik kodları ve katıma alınma tarihi yazıldı.

Yalancı gebeliğe neden olmamak için dişilere katım öncesi vajinal smir uygulanmadı. Dişiler bir östrus dönemi süresince yani 5 gün boyunca bu kafeslerde katımda kaldılar. Katım süresi dolduğunda, dişiler ayrı ayrı kafeslere alındı, damızlık erkekler koloniye iade edildi. Dişilerin kimlik kodları ve kaç numaralı katım kafesinden çıktığı kafesin üzerine yazıldı. Katımın üzerinden 19 gün geçtikten sonra doğum gerçekleşinceye kadar kafesler her gün kontrol edildi.

Katıma alınan 32 dişiden bir tanesi hariç hepsi gebe kaldı. Gebe kalan dişilerden bir tanesi ölü yavru doğurdu. Bu iki dişi annelik davranış testinden çıkartıldılar.

Annenin doğum yaptığı gün, sıfırıncı gün olarak kaydedildi ve doğum tarihi kafes üzerine yazıldı. Anne, doğumu tamamlandıktan ve yavruları hazırladığı yuvaya taşıdıktan sonra yavrular sayıldı ve not edildi.

Annelik davranış gözlemleri, annelerin doğum tarihlerine ve doğum saatine göre başlayacağı için, video çekimleri sırasında zaman kaybetmemek amacıyla, aynı gün doğum yapan annelerin kafesleri rakta doğum günü ve saatine göre, yan yana yerleştirdi.

Anne sıçanların gösterdiği sekiz adet davranış skorlandı. Bu davranışlar; annenin yavruların yanında olmaması, annenin kendini temizlemesi, annenin yuva yapması ya da yuvayı düzeltmesi, annenin yavruları taşıması, annenin yavruları

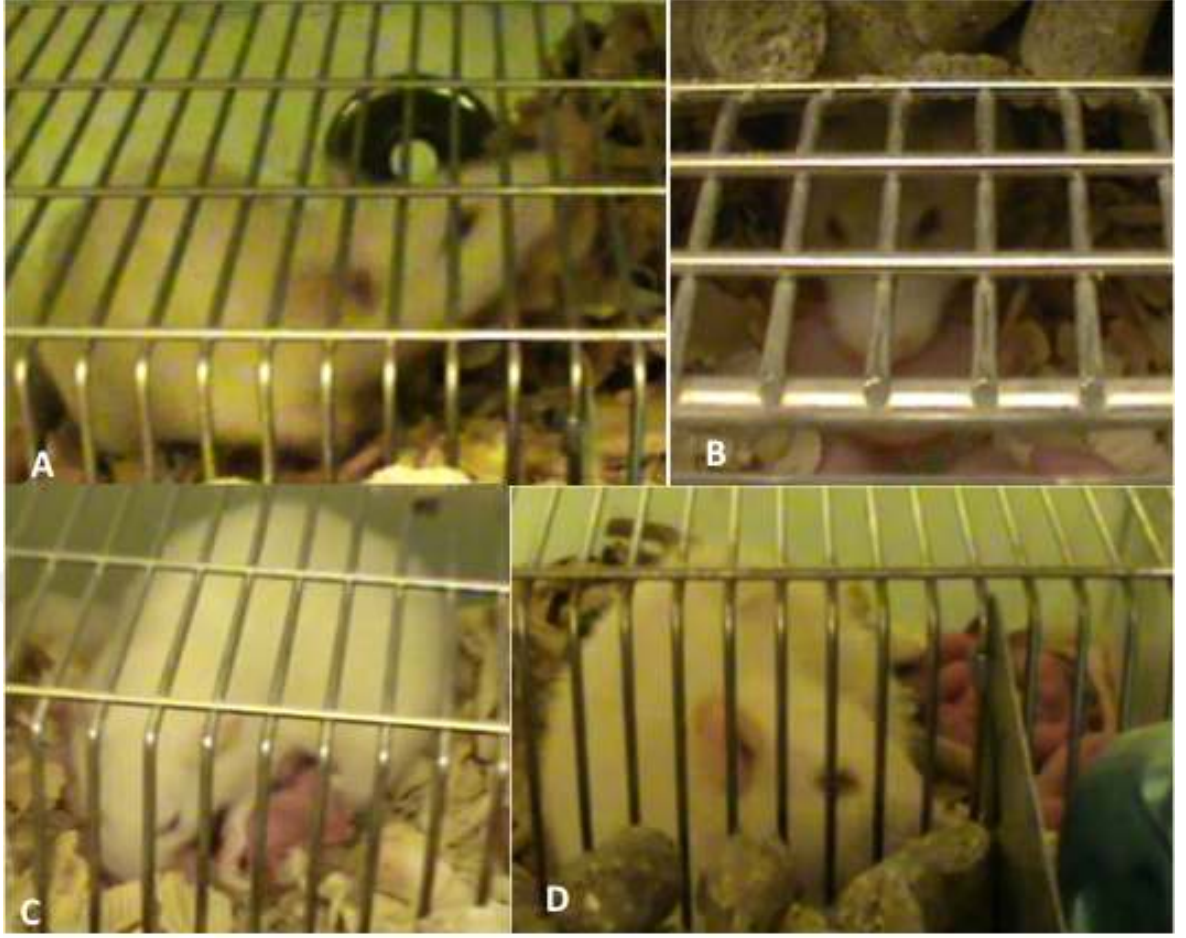
yalaması (Şekil 11), annenin kemerleşerek yavruları emzirmesi, annenin yavruların üstünü örterek yavruları emzirmesi ve annenin yavruları pasif olarak emzirmesi (Şekil 12) davranışlarıdır .

Annelik davranış gözlemleri, çekilen videolar izlenerek gerçekleştirildi. Yavrular bir günlük oldukları (PG 1) video çekimlerine başlandı. Çekimler annenin kendi kafesinde, anne rahatsız edilmeden, her gün sabah saat 9, 12, 16'da ve akşam saat 20 olmak üzere toplam dört periyotta 10 gün boyunca yapıldı. Her periyot 75 dakika sürdü. Bu süre boyunca 25 gözlem videosu çekildi. Her bir gözlem 3 dakika sürdü. Tüm test süresince her anne 1000 defa gözlemlenmiş oldu (10 gün x 4 periyot x 25 gözlem). Gündüz periyodunda gerçekleştirilen video kayıtları için odanın normal aydınlatmasından yararlanıldı. Akşam saatinde yapılan kayıtlarda, kayıt cihazının lambasının önü kırmızı bir plastikle kapatılıp ışık şiddeti 9 lux'e düşürülerek kullanıldı.

Periyot içinde gerçekleştirilecek 25 gözlem videosunun karışmaması için, her video kaydından sonra tez defterine not tutuldu ve gerçekleştirilen gözlem sayısı bu şekilde takip edildi. Daha sonra bir karışıklığa neden olmamak ve belirli bir periyotta, belirli bir gözlemi tekrar incelemek gerektiğinde, söz konusu gözlemi, kayıtlar arasında rahat bulmak amacıyla, periyot bazında video dosyaları, gün bazlı klasörlere kaydedildi.

Video çekimlerinde, önce annelerin kafes üzerinde belirtilen kimlik kodları, daha sonra o kafesteki anne ve yavrular çekildi. Bu çekim tamamlandıktan sonra diğer kafese geçildi. Bu şekilde tüm yavrulu anneler videoya kaydedildi ve ilk gözlem tamamlanmış oldu. Bu işlem 24 defa daha tekrarlandığında bir periyot tamamlanmış oldu.

Projenin başında 10 gün olarak planlanan annelik davranış gözlemleri, güncel yayınlarda 6 günlük [71] ve 5 günlük [72] skorlamaların yapıldığı çalışma örneklerinin bulunmasıyla, 10 günlük video kaydından ilk 6 günlük anne davranış gözlemleri skorlandı.



Şekil 11: Annelik davranış testinde skorlanan emzirme harici davranışlar. A: Yuva yapma B: Yavru taşıma. C: Annenin yavruyu yalması. D: Annenin yavruların yanında olmaması

Videoları izlerken elle yazılan skorlamalar, daha sonra Microsoft Office excel (Microsoft Excel for Mac; versiyon 14.5) formatında bilgisayara aktarıldı. Her periyotta 25 gözlem içinde her bir davranışı temsil eden skorun kaç defa görüldüğü Microsoft Office Excel programı, "countif" fonksiyonu kullanılarak sayıldı.

Tüm annelerin yavru yalama ortalamaları ve standart sapma belirlendi. Ortalama değerden 1 standart sapma yüksek ($\text{Ortalama} + 1\text{SS}$) olan değerler yüksek yalama/tımarlama yapan anneler; ortalamadan 1 standart sapma az ($\text{Ortalama} - 1\text{SS}$) olanlar ise düşük yalama/tımarlama yapan anneler olarak belirlendi. Bu ikisi arasındaki değerde yalama/tımarlama yapan anneler ise orta seviyedekiler olarak belirlendi [73].



Şekil 12: Annelik davranış testinde skorlanan emzirme davranışları. A: Kemerleşerek emzirme. B: Örtü emzirme. C: Pasif emzirme

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi

İş Paketleri	Tarih
Etik Kurul Onayı	10 Haziran 2011
DEÜ BAP Kabulü	27 Nisan 2012
Tez Önerisi Kabulü	11 Haziran 2012
Cihaz Alımı ve Eğitim	Aralık 2012
Ön Çalışma İçin Veri Toplanması	4 Mart 2013- 20 Mayıs 2013
Çalışma İçin Veri Toplanması	17 Eylül 2014- 22 Mart 2016
Verilerin Analizi ve Rapor Hazırlama	20 Mayıs 2013-20 Eylül 2016
Tez Bitirme Sınavı	21 Ekim 2016

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler, “IBM SPSS for Mac Statistics Version 22” yazılımı kullanılarak yapıldı. Veriler normal dağılım göstermediği için analizlerde non-parametrik testler kullanıldı. Yavruların fizyolojik gelişimleri, cinsiyetlerine göre ağırlık karşılaştırmaları, dişilerde annelik davranış gözlemleri ve yetişkin erkeklerin OF testi verileri Mann-Whitney U testi kullanılarak; EPM ve OF test verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalar Dann testi kullanılarak yapıldı. p değerini 0,05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Annelik davranış gözlemleri anabilim dalında daha önce uygulanan bir test olmadığı için bu test hakkında tecrübe sahibi bir araştırmacı yoktu. Bu test ile ilgili bilgiler konu ile ilgili makalelerden edinildi. Skorlamalar sırasında bir hata yapılmaması için annelik davranışlarının videoya çekilmesi ve skorlamaların videodan yapılmasını daha uygun bulundu. Ancak, annelik davranış gözlem video kayıtlarının incelenmesi planlanandan uzun sürmüş, bu durum tezin tamamlanmasını geciktirmiştir.

LHB AD'da yapılacak başka bir çalışmada annelik davranış gözlem skorlaması yapılacaksa, videoya kayıt yapmadan doğrudan hayvanların izlenmesiyle skorlama yapılması daha uygun olur. Bu çalışmada kaydedilmiş olan videolar, annelik davranış skorlaması yapacak araştırmacının pratik kazanmasında faydalı olacaktır.

3.10. Etik Kurul Onayı

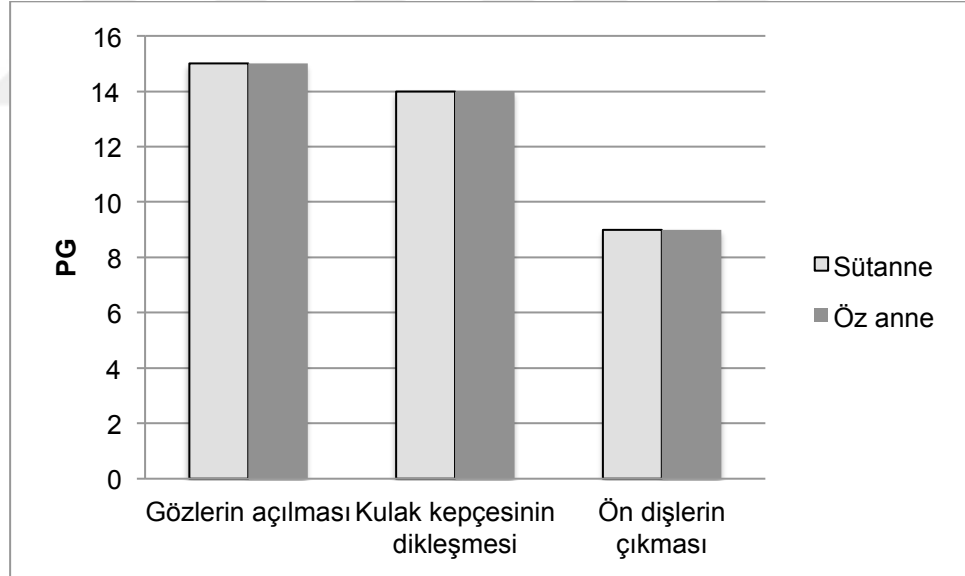
DEÜ Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından, 41/2011 protokol numarası ve "Laboratuvar hayvanları yetiştiriciliğinde sütanne kullanımının hayvan davranışları ve fizyolojisi parametreleri üzerine etkileri" adı ile 10 Haziran 2011 tarihli toplantıda etik kurul onayı alan bu çalışmanın adı 30 Haziran 2015 tarihli toplantıda "Laboratuvar sıçanı yetiştirmede sütanne kullanımının sıçan davranış ve fizyolojik parametreleri üzerine etkileri" olarak değiştirilmesi uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

Veri dağılımının normal olup olmadığını belirlemek için, öncelikle Kolmogorow-Smirrow ve Shapiro-Wilk testleri yapıldı [74]. Tüm veriler medyan olarak gösterilmiştir.

4.1. Fiziksel gelişim testleri

Öz anne ve sütanne tarafından bakılan yavruların fiziksel gelişim testleri sonunda, veri dağılımının normal olmadığı belirlendi ($p=0,000$). Bu nedenle istatistiksel analiz non-parametrik Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Yavruların ön dişlerin çıkma zamanı (Medyanlar sütanne ve öz anne: 9, $U=840$, $p=0,057$), kulak kepçesinin kafa derisinde dikleşme zamanı (Medyanlar sütanne ve öz anne: 14; $U=629,5$, $p=0,532$) ve gözlerin açılma zamanı (Medyanlar sütanne ve öz anne: 15; $U=613$, $p=0,383$) karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 13).



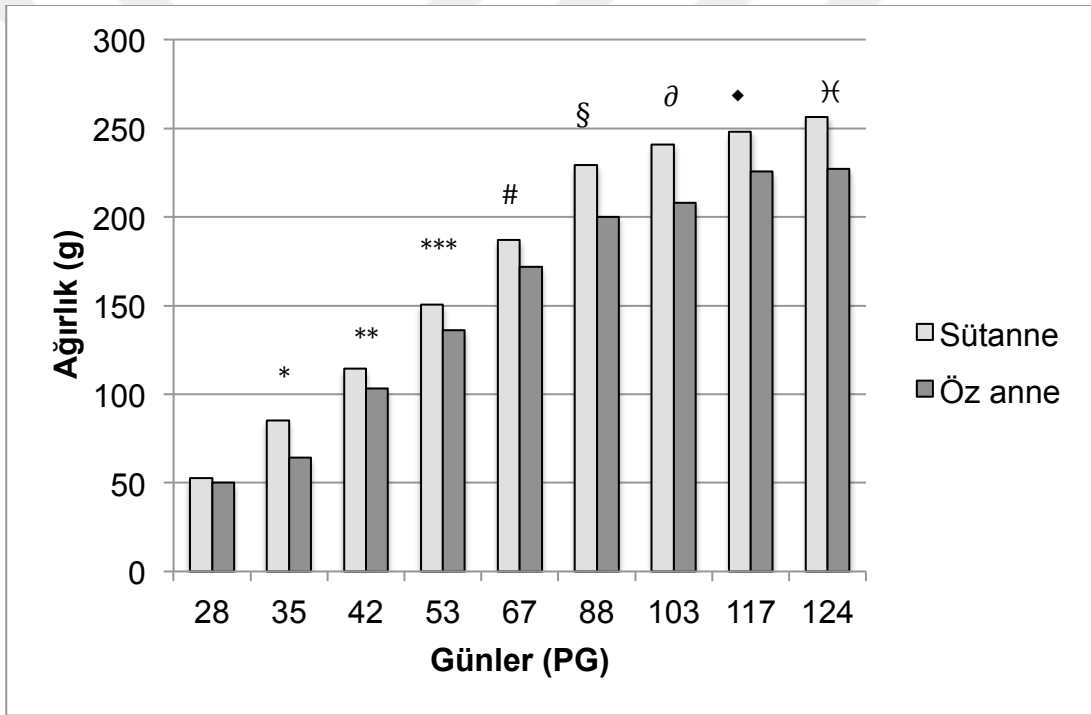
Şekil 13: Yavruların zamana göre fiziksel gelişimleri. Veriler öz anne ($n=37$) ve sütanne ($n=37$) gruplarındaki yavruların ön dişlerin çıkma, kulak kepçesinin kafa derisinden ayrıldığı ve gözlerin açıldığı günlerin medyan verilmiştir.

4.2. Ağırlık takibi

Bir batında doğan yavru sayılarının farklı olması (min. 10, max 16) yavru ağırlık artışını etkileyeceği için [75] çalışmada PG28'den itibaren yapılan tartımların

istatistiksel analizi yapıldı. Cinsiyet farklılığının yavru canlı ağırlık etkilediği için aynı cinsiyetteki yavruların ağırlıkları grup bazında karşılaştırıldı.

Yavruların 28, 35, 42, 53, 67, 88, 103, 117 ve 124 günlük ağırlıkları, cinsiyetleri bazında, gruplara arasında karşılaştırıldı. Öz anne ve sütanne tarafından bakımı ve beslenmesi yapılan yavruların ağırlık dağılımının normal olmadığı belirlendi ($p=0,000$). Bu nedenle istatistiksel analiz, non-parametrik Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Buna göre dişi yavruların 28 günlük ağırlıkları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,145$). Sütannelerin baktığı dişi yavruların; 35, 42, 53, 88, 103, 117 ve 124 günlük ağırlıkları diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu belirlendi (Şekil 14), (Tablo 5).



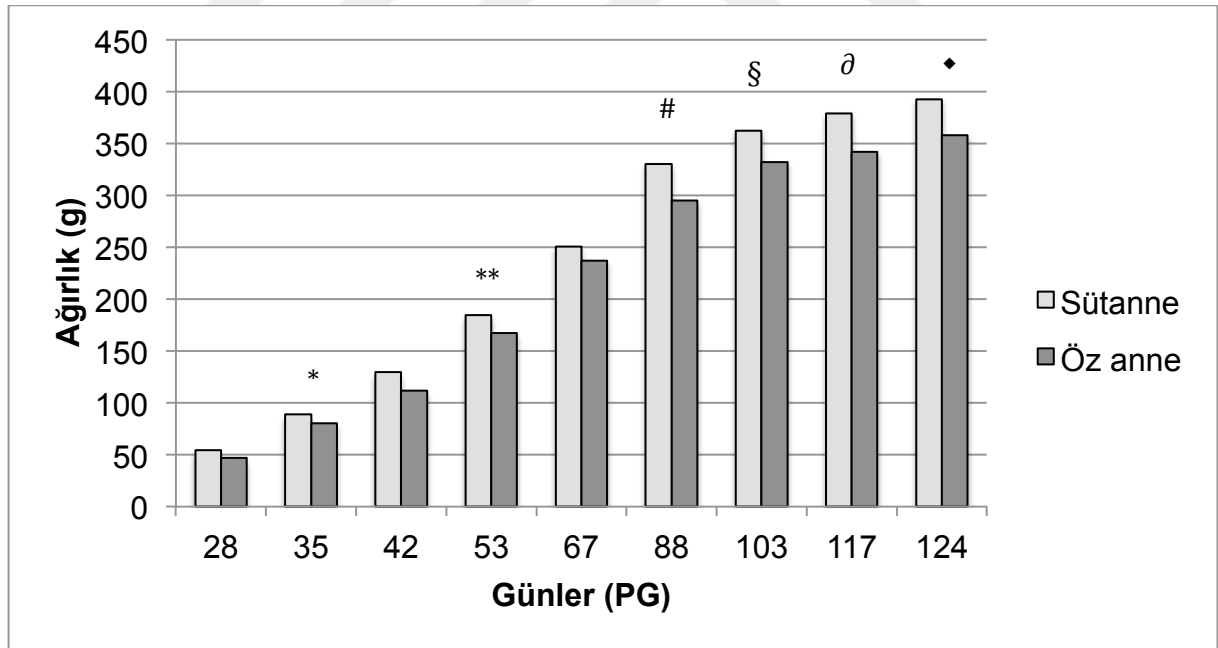
Şekil 14: Dişi yavruların ağırlık medyanları. 124. gün için öz anne grubu $n=17$, sütanne grubu $n=15$; diğer günler için öz anne grubu $n=18$, sütanne grubu $n=15$; *, **, ***, #, §, ∂, ♦ ve × işaretleri Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan analizde anlamlılığı göstermektedir.

Tablo 5: Dişi yavruların ağırlıklarına ait medyanları, U ve p değerleri

PG	Medyanlar		U değeri	p değeri
	Öz anne	Sütanne		
28	50,2	52,6	94,5	0,145
35	64,3	85,2	67	0,013*
42	103,2	114,4	70	0,018**
53	136	150,5	54	0,003***
67	171,75	187	57,5	0,004#
88	200,2	229,2	44,5	0,001§
103	208	241	19	0,000 ∂
117	225,5	248	27	0,000*
124	227	256,4	25	0,000 $\times$

*, **, ***, #, §, ∂ , $\diamond$ ve $\times$ işaretleri Mann- Whitney U testi kullanılarak yapılan analizde anlamlılığı göstermektedir.

Öz anne ve sütannelerin bakımını yaptığı erkek yavruların ağırlıkları karşılaştırıldığında; PG 28., 42 ve 67. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken, diğer günlerde sütannelerce yetiştirilen yavruların ağırlıklarının, öz annelerin yetiştirdiği yavrulara göre, istatistiksel olarak anlamlı derece daha fazla olduğu belirlendi (Şekil 15) (Tablo 6).



Şekil 15: Erkek yavruların ağırlık medyanları. Tüm günler için öz anne grubu n= 19, sütanne grubu n= 22. *, **, #, §, ∂ ve $\diamond$ işaretleri Mann- Whitney U testi kullanılarak yapılan analizde anlamlılığı göstermektedir.

Tablo 6: Erkek yavruların ağırlık medyanları, U ve p değerleri.

PG	Medyanlar		U değeri	p değeri
	Öz anne	Sütanne		
28	46,8	54,3	144,5	0,092
35	80,6	88,9	130	0,039*
42	111,8	129,5	137,5	0,062
53	167,5	184, 5	130,5	0,040**
67	237	251	143,5	0,087
88	295	330,2	77	0,001#
103	332	362,7	80	0,001§
117	341,8	379	87,5	0,001 ^đ
124	358	392,6	92	0,002*

*, **, #, §, đ ve ♦ işaretleri Mann- Whitney U testi kullanılarak yapılan analizde anlamlılığı göstermektedir.

4.3. Davranış testleri

4.3.1. Yükseltilmiş artı labirent testi

4.3.1.1. Ön çalışma

Yavrular 91 günlükken yapılan EPM testinde, yavruların test süresince kat ettikleri mesafe, ortalama hızları, anksiyete indeksleri; merkez alana, açık ve kapalı kollara giriş sıklıkları, bu alanlarda kaldıkları süreler karşılaştırıldı. Kat edilen mesafe, ortalama hız ve merkez alanda geçirilen sürelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülümüştür (sırasıyla $\chi^2_{KW}=8,558$, $p=0,036$; $\chi^2_{KW}=8,211$, $p=0,042$; $\chi^2_{KW}=10,333$, $p=0,016$). Dunn-Sidak testi [76] ile yapılan ikili karşılaştırmalarda öz annelerin bakım ve beslemesini yaptığı erkek yavruların, öz anneler tarafından yetiştirilen dişi yavrular ve sütanneler tarafından yetiştirilen erkek yavrulara kıyasla daha az yürüdükleri ve ortalama hızlarının sütanne ve öz annelerce yetiştirilen hem dişi hem erkek sıçanlara kıyasla daha düşük olduğu belirlendi.

Öz annelerin tarafından bakım ve beslemesi yapılan dişi yavruların ise merkez alanda bulundukları sürenin öz annelerce yetiştirilen erkek ve sütannelerce yetiştirilen dişi yavrulara kıyasla anlamlı düzeyde daha fazla olduğu belirlenmiştir. Anksiyete indeksleri, merkez alana, açık ve kapalı kollar giriş sıklıkları, açık ve kapalı kollarda bulundukları sürelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Ön çalışmadaki yavruların EPM test veri medyanları, ki kare ve p değerleri

	Öz anne Medyanlar		Sütanne Medyanlar		χ^2_{KW}	p
	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek		
Kat edile mesafe	1067,99	745,47	972,61	1065,03	8,56	0,036*
Ortalama Hız	3,56	2,72	3,50	3,67	8,21	0,042*
Anksiyete indeksi	0,87	0,96	0,87	0,91	4,67	0,198
Açık kol giriş sıklığı	9,0	2,5	6,5	6,0	6,09	0,108
Açık kolda bulunduğu süre	12,16	2,08	8,52	7,44	5,38	0,146
Kapalı kol giriş sıklığı	33,0	33	36,5	30,5	1,65	0,648
Kapalı kolda bulunduğu süre	78,88	112,44	92,40	89,96	3,57	0,311
Merkez alan giriş sıklığı	10,0	3,0	5,0	6,0	7,31	0,063
Merkez alanda bulunduğu süre	7,12	0,88	1,16	2,76	10,33	0,016*

* İstatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.

4.3.1.2. Çalışma

Çalışmada, sıçanların yavruların test süresince kat ettikleri mesafe, ortalama hızları, anksiyete indeksleri, merkez alan, açık ve kapalı kollar giriş sıklıkları, bu alanlarda kaldıkları süreler karşılaştırıldı. Merkez alanda geçirilen sürelerle ve bu alana giriş sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü (sırasıyla $\chi^2_{KW}=11,736$, $p=0,008$; $\chi^2_{KW}=13,741$, $p=0,003$). Dunn-Sidak testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda sütannelerin bakım ve beslemesini yaptığı dişi yavruların merkez alana daha az girdikleri ve burada daha kısa süre kaldıkları belirlenmiştir. Anksiyete indeksleri, kat edilen mesafe, ortalama hız, açık ve kapalı kollar giriş sıklıkları, açık ve kapalı kollarda bulundukları süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışmadaki yavruların EPM test veri medyanları, ki kare ve p değerleri

	Öz anne Medyanlar		Sütanne Medyanlar		χ^2_{KW}	p
	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek		
Kat edile mesafe	869,27	841,34	773,65	932,57	4,81	0,186
Ortalama Hız	2,90	2,82	2,58	3,12	4,97	0,174
Anksiyete indeksi	0,81	0,96	0,83	0,91	3,29	0,348
Açık kol giriş sıklığı	21,5	4	12	7,5	3,04	0,385
Açık kolda bulunduğu süre	22,52	2,4	14,56	7,16	3,06	0,383
Kapalı kol giriş sıklığı	15	17	14	19	3,32	0,345
Kapalı kolda bulunduğu süre	93,04	180	151,92	149,04	7,29	0,063
Merkez alan giriş sıklığı	41,5	16	14	23	11,74	0,008*
Merkez alanda bulunduğu süre	31,48	11,36	9,2	16,24	13,74	0,003*

* İstatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.

4.3.2. Açık alan davranış testi

4.3.2.1. Ön Çalışma

Ön çalışmada, yavrular 98 günlükken yapılan açık alan (OF) davranış testinde, yavruların kat ettikleri mesafe, ortalama hızları, test alanını merkezinde, köşe ve kenarlarında geçirilen süre ve bu alanlara giriş sıklıkları karşılaştırıldı. Test alanının köşe ve kenarlardan oluşan dış alanında geçirilen süre ve testte kat edilen mesafede istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (sırasıyla $\chi^2_{KW}=13,719$, $p=0,003$; $\chi^2_{KW}=8,12$, $p=0,044$). Dunn-Sidak testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda sütannelerin bakım ve beslemesini yaptığı erkek yavruların, süt anneler ve öz anneler tarafından yetiştirilen dişi yavrulara kıyasla, dış alanda daha az süre geçirdiği; öz annelerin bakım ve beslemesini yaptığı dişi yavruların ise öz annelerin bakım ve beslenmesini yaptığı erkek yavrulara kıyasla daha uzun süre dış alanda kaldığı belirlenmiştir.

Öz anneler tarafından bakım ve beslenmesi yapılan erkek yavruların sütanne tarafından bakımı ve beslemesi yapılan dişi ve erkek yavrulara göre test alanında daha az mesafe kat ettiği belirlenmiştir.

Tablo 9: Ön çalışmadaki yavruların OF test veri medyanları, ki kare ve p değerleri

	Öz anne Medyanlar		Sütanne Medyanlar		χ^2_{KW}	p
	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek		
Kat edile mesafe	962,88	905,98	1195,15	1186,99	8,12	0,044*
Ortalama Hız	3,21	3,05	4,02	4,00	7,27	0,064
Kenarlara giriş sıklığı	21	28,5	37,5	34	7,55	0,056
Kenarlarda geçirilen süre	28,89	36,76	55,6	39,12	8,28	0,041*
Köşelere giriş sıklığı	94	73,5	81	89	2,88	0,411
Köşelerde geçirilen süre	175,28	80,76	107,20	65,64	11,19	0,011*
Dış alana giriş sıklığı	189,44	136,16	165,63	119,12	4,26	0,235
Dış alanda geçirilen süre	124	109	120,5	135	13,72	0,003*
Merkez alana giriş sıklığı	4	3,5	4	4	1,36	0,714
Merkez alanda geçirilen süre	5,36	3,92	5,76	4,48	0,26	0,968

* İstatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.

4.3.2.2. Çalışma

Yavrular 35 günlük olduklarında yapılan açık alan davranış testinde, yavruların kat ettikleri mesafe, ortalama hızları, merkez alanda ve dış alanda geçirdikleri süre ve bu alanlara giriş sıklıkları karşılaştırıldı. Kat edilen mesafe ve ortalama hızda istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi (her iki ölçüm için $\chi^2_{KW}=11,13$, $p=0,011$). Dunn-Sidak testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda öz anneler tarafından yetiştirilen erkek yavruların sütanne ve öz anne tarafından bakımı ve beslenmesi yapılan dişi yavrulara kıyasla daha az mesafe kat ettiği ve daha yavaş olduğu belirlenmiştir. Test alanının merkez alanı ile köşe ve kenarlardan oluşan dış alanında geçirilen süre buralara giriş sıklığı ve bu alanlarda bulundukları süreler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 10: Çalışmadaki yavruların OF test veri medyanları, ki kare ve p değerleri

	Öz anne Medyanlar		Sütanne Medyanlar		χ^2_{KW}	p
	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek		
Kat edilen mesafe	1084,39	767,2	1215,00	668,05	11,13	0,011*
Ortalama hız	3,61	2,55	4,05	2,23	11,13	0,011*
Kenarlarda giriş sıklığı	24,5	15,2	25,0	16,72	8,54	0,036*
Kenarlarda geçirilen süre	37,2	19	58	14	6,60	0,086
Köşelere giriş sıklığı	30,5	56,92	27	89,52	4,11	0,25
Köşelerde geçirilen süre	161,64	7	157,04	6,5	0,26	0,968
Dış alana giriş sıklığı	53	31	54	49	5,087	0,166
Dış alanda geçirilen süre	219,52	201,28	207,12	214,92	0,275	0,965
Merkez alana giriş çıkış sıklığı	4,0	6	6,0	5	0,42	0,937
Merkez alanda geçirilen süre	12,08	5	5,8	4,5	3,49	0,322

* İstatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.

PG 126'da, sütanne tarafından yetiştirilmenin erkek yavruların, yetişkinlik döneminde endişeli olmalarını etkileyip etkilemediğini belirlemek için, tekrar yapılan açık alan davranış testinde, Man-Whitney U testi ile yapılan istatistik analizinde değerlendirilen hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11:Yetişkin erkeklerin OF test veri medyanlar, U ve p değerleri

	Medyan		U değeri	p değeri
	Öz anne	Sütanne		
Kat edilen mesafe	668,06	767,20	156	0,166
Ortalama hız	2,24	2,56	156	0,166
Kenarlarda geçirilen süre	16,7	15,2	208	0,979
Kenarlara giriş çıkış sıklığı	14,0	19	197	0,753
Köşelerde geçirilen süre	89,52	56,92	182	0,480
Köşelere giriş çıkış sıklığı	59,0	51,5	203,5	0,886
Merkez alanda geçirilen süre	6,56	7	194	0,695
Merkez alana giriş çıkış sıklığı	5	6	166	0,257

4.3.3. Annelik davranış gözlemleri

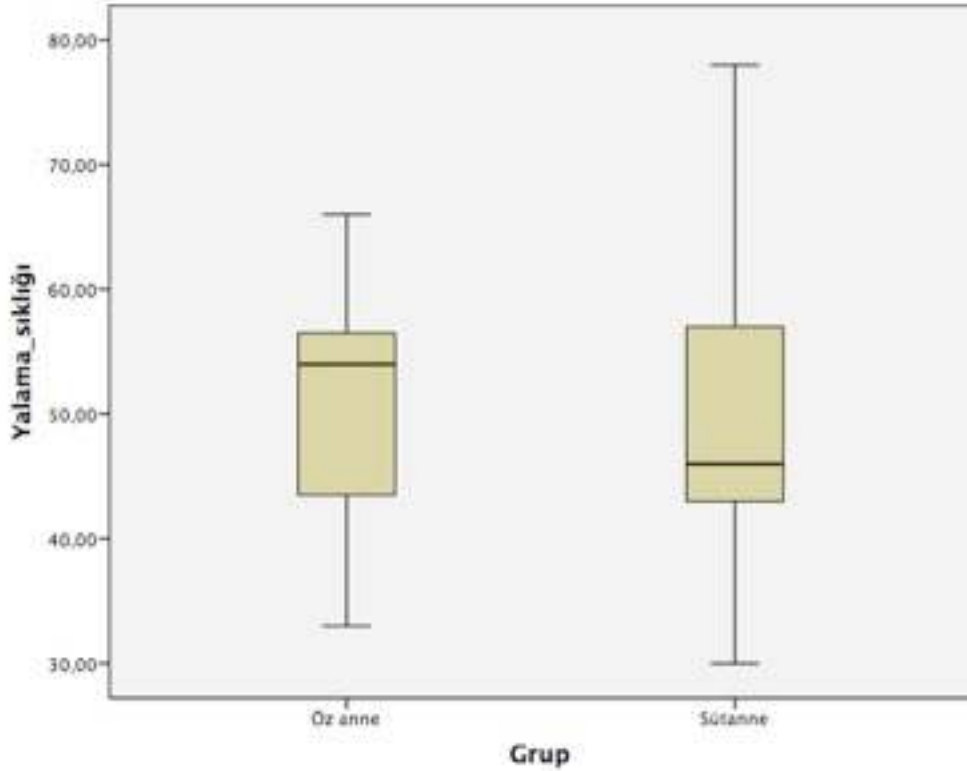
Çoğu annelik davranış çalışmasında, anne başına düşen yavru sayısını standartlaştırmak amacıyla uygulanan yavru itlafı bizim çalışmamızda uygulanmamıştır. Çalışmadaki annelerin yavru sayıları dağılımı, gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir ($p=0,257$).

Çalışmada, skorlanan annelik davranışları; annenin yuva yapması, yavru taşıması, yavruyu temizlemesi ve annenin yavruların yanında olmaması, kemerleşerek emzirme, örtü emzirme ve pasif emzirme şekilleri. Bu davranışların görülme sıklıkları sayıldıktan sonra, gruplar arasında istatistiksel bir fark olup olmadığına bakıldı.

Annelerin yavru yalamak ve yuva yapmak gibi bazı davranışları, skorlanan emzirme şekillerinden biri ile birlikte yaptıkları gözlemlendi. Bu nedenle, birlikte gözlemlenen davranışlar beraber sayılmışlardır (örneğin kemerleşerek emzirirken yavruların yalanması).

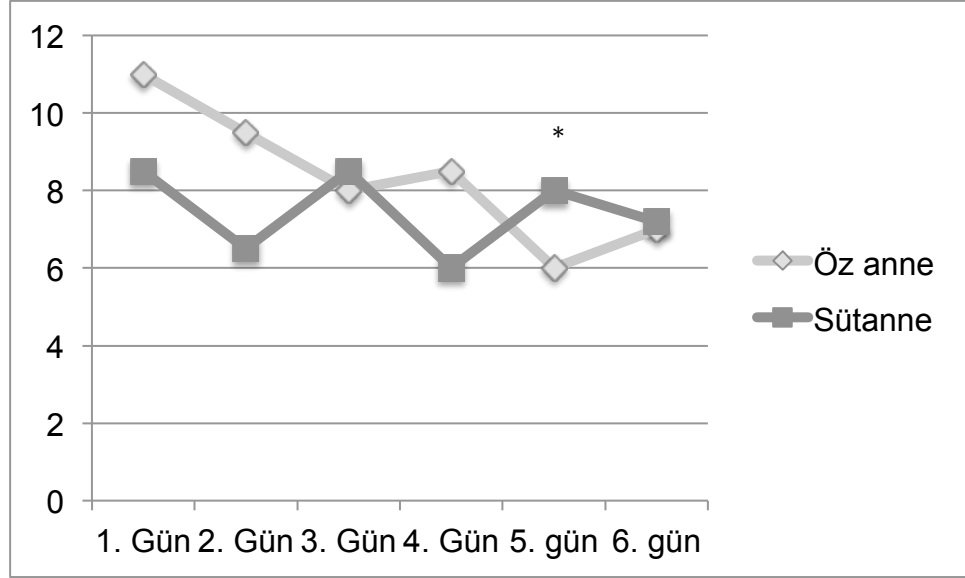
4.3.3.1. Annelerin yavruları yalama sıklığı

Sütannelerin ve öz annelerin, altı günde toplam yavru yalama sıklıkları karşılaştırıldığında (Şekil 16), istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Yüksek, düşük ve orta yalama seviyeleri hesapladığında, annelerin %83,3 oranında orta; %10 oranında düşük; %6,6 oranında yüksek yalama/tımarlama oranına sahip oldukları belirlendi ($n=30$).



Şekil 16: Annelerin altı gün boyunca gözlemlenen toplam yavru yalama sıklıkları.

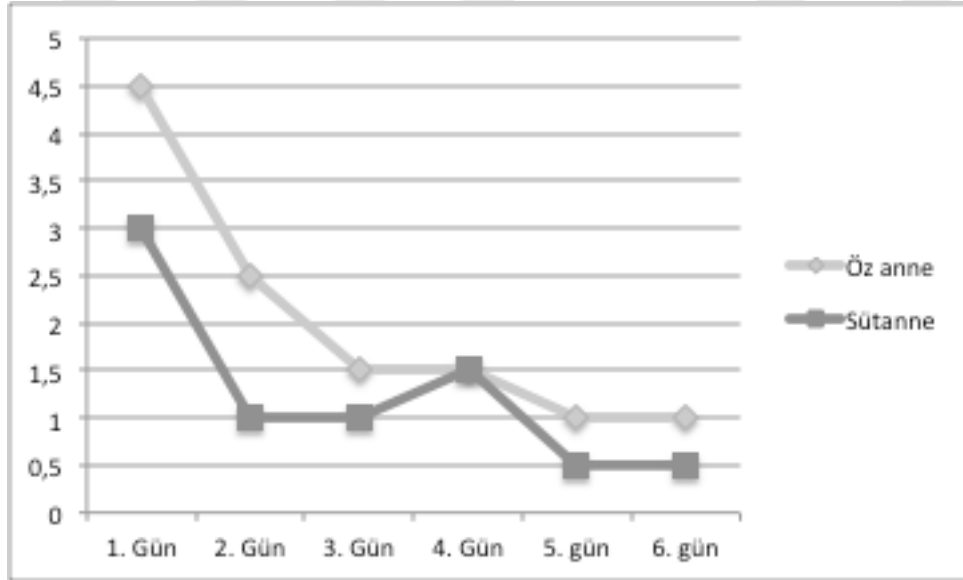
Annelerin gün bazında yavru yalama/tımarlama oranlarına bakıldığında, sütannelerin beşinci günde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla yalama/tımarlama yaptığı belirlendi (Medyanlar sütanne: 8; öz anne: 6 $U=59,5$; $p=0,028$) (Şekil 17).



Şekil 17: Annelerin yalama sıklığının günlere göre dağılımı. Veriler medyan olarak verilmiştir. * ($p= 0,028$) istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

4.3.3.2. Annelerin yuva yapma sıklığı

Altı günlük verilerin toplamına bakıldığında, öz annelerin ve sütannelerin, yuva yapma sıklıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 18).

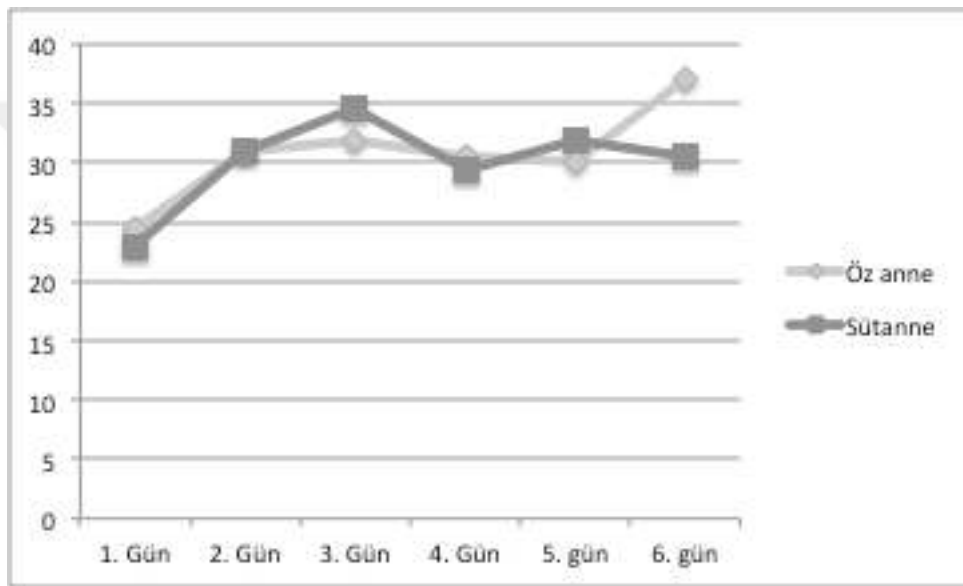


Şekil 18: Annelerin altı günde yuva yapma sıklıkları. Veriler medyan olarak verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (gün sırasına göre $p=0,4$; $p=0,093$; $p=0,608$; $p=,608$; $p=0,70$; $p=0,4$).

Annelerin altı günlük gözlem süresince, sadece akşam periyodlarında, yavruları taşıma ve yuva yapma sıklığı kıyaslandığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

4.3.3.3. Annelerin yuva dışında olma sıklığı

Annelerin yuvada olmama sıklıkları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 19).



Şekil 19: Annelerin günlere göre yuva dışında olma sıklığı. Veriler medyan olarak verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (gün sırasına göre $p=0,608$; $p=0,886$; $p=0,355$; $p=0,854$; $p=0,448$; $p=0,552$)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, laboratuvar sıçanı üretim tesisinde öz anne ve sütanne kullanımının, sütanne tarafından bakımı ve beslemesi yapılan yavru sıçanların fiziksel gelişimleri ve davranış parametreleri üzerine etkisi olup olmadığı araştırıldı. Yavruların fiziksel gelişimlerinde iki grup arasında anlamlı fark olup olmadığı, ön dişlerin çıkması, kulak kepçesinin dikleşmesi ve gözlerin açılma zamanları ile 28, 35, 42, 53, 67, 88, 103, 117 ve 124 günlük olduklarındaki yavru ağırlıkları karşılaştırılmasıyla; yavruların anksiyeteleri arasında anlamlı fark olup olmadığı ise yavruların EPM ve OF davranış testlerinde elde edilen davranış verileri ile değerlendirildi. Ayrıca, yetiştirme ünitesinde sütanne kullanımının dişi yavruların annelik davranışı üzerinde etkisi olup olmadığı, annelik davranış gözlemlerinin skorlanması ile belirlenmeye çalışıldı.

Literatürde, yetiştirmede sütanne kullanımının, yavrular üzerine etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda, sütannelerce yetiştirilen yavrularda, ön dişlerin çıkma zamanı, kulak kepçesinin dikleşmesi ve gözlerin açılma zamanı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi. Sıçan yavrularının fiziksel gelişimlerinin belirteci olan bu parametrelerin değerlendirildiği diğer çalışmalara bakıldığında; sıklıkla annenin hamilelik döneminde yetersiz beslenmesi [77] ya da zehirlenmesi [78] gibi nedenlerden kaynaklandığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda yavrular süttan kesildikten sonra (PG21), sütanne tarafından yetiştirilmiş dişi ve erkek yavruların, kontrol grubundaki yavrulara göre, vücut ağırlıklarının istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Gomez-Sarrano ve ark (2001) [79], Lewis ve Fischer (F344) suşu sıçanları kullandıkları kendi çalışmalarında, aynı suştan sütannelerin yetiştirdiği (Lewis suşu annenin Lewis suşu yavruya; F344 suşu annenin F344 suşu yavruya sütannelik yaptığı gruplarda) Lewis yavruların vücut ağırlıklarının, F344 yavrulara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Sütanne kullanımının vücut ağırlığını nasıl etkilediği bilinmemektedir. Ancak bu etkide genetik özellik dışındaki faktörlerin etkili olduğu açıktır. Burada sütannenin baktığı sıçanlarda daha fazla canlı ağırlık artışı olması yeme, içme ve diğer ihtiyaçları için daha fazla

istekli olduğu sonucuna ulaşılabilir. Bu konuda daha ileri düzeyde çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Sütanne protokolü uygulanan bazı çalışmalarda görülen [70, 79, 80] ve annelerin bakım ve beslemesini yaptığı yavru sayısını standartlaştırmak amacıyla yapılan yeni doğan itlafı (*culling*), çalışmamızda uygulanmamıştır.

Gruplar arasındaki ağırlık farklarına ışık tutabilmek için, çalışmamızda olduğu gibi Wistar Hannover suşunun kullanıldığı ancak çalışma protokolü farklı olan diğer sütanne çalışmalarının kontrol gruplarından elde edilen verilerden faydalanmak istedik. Ancak; bu çalışmalarda yavru itlaf protokolü uygulanmıştı. Bilindiği gibi yavru vücut ağırlığı, bir batında doğan yavru sayısı ile ters orantılıdır [75]. Bu çalışmaların verilerini kullanmak yapacağımız yorumların güvenilirliğini olumsuz etkileyeceğinden dikkate almamayı tercih ettik.

EPM ve OF davranış testlerinde, bir hayvanın testi tamamlandığında, bir sonraki hayvana geçmeden önce test alanı %10'luk alkol çözeltisi ile temizlenip alkolün uçması beklendi. Alkol oranı düşük olduğu için uçması da yavaş gerçekleşti; ancak alkol, test alanlarının zemin boyası için uygun bir çözelti olmadığı ve alkol oranı arttırıldığında davranış odasındaki alkol kokusu da artacağı için her iki testte de %10'luk alkol kullanıldı.

Testteki sıçanın açık kollardan düşmesini engelleyecek 0,5 cm yüksekliğindeki çıkıntılar eklenmesi, testin yerden yüksek olmasına bağlı anksiyete tetiklenmesini [51] ve dolayısıyla testi etkileyebileceği için  n çalışmada ve çalışmada kullanılmadı.

EPM testinde, açık kollara giriş çıkış sıklığı ve bu kollarda bulunma süresinin düşük olması, ayrıca; kapalı kollara giriş çıkış sıklığı ve bu kollarda bulunma süresinin fazla olması, anksiyete benzeri davranışın göstergesidir [1]. Çalışmamızda EPM testinde gruplar arasında açık ve kapalı kollarda bulunma süresi ve bu kollara girip çıkma sıklıkları arasında anlamlı bir fark görülmediği için, yavruların anksiyete benzeri davranış göstermedikleri anlaşılmaktadır. Ancak hem  n çalışmada hem çalışmada, öz annelerin bakım ve beslemesini yaptığı dişi yavruların merkez alanda daha fazla zaman geçirdikleri görülmektedir. Literatürde merkez alan yaklaşma/kaçınma çelişkisi ile ilgili karar verme alanı olarak tanımlanmıştır [81]. Buna göre öz anneleri tarafından bakım ve beslemesi yapılan dişi yavruların daha az cesur

olduğu söylenebilir. EPM testi merkez alanına giriş çıkış sıklığı ya da bu alanda geçirilen süre, testteki sıçanın anksiyetesi ile ilgili bilgi vermemektedir [81, 82]

Literatürde, hesaplanan anksiyete indeksinin bire yakın olması, o hayvanlarda anksiyete benzeri davranış sergilediklerinin göstergesi olarak belirtilmiştir [55]. Çalışmamızda, grup farkı gözetmeksizin tüm yavruların anksiyete indeks ortalaması dişilerde 0,84, erkeklerde 0,873'dür. Wistar albino suşunun kullanıldığı ve anksiyete indeksinin hesaplandığı başka çalışmalarda da kontrol gruplarının 0,8'lik anksiyete indekslerinin hesaplandığı görülmüştür [83]. Bu değer test koşullarının sıçanlarda neden olduğu bir huzursuzluktan kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda, PG 35'de ve PG 126'da uygulanan açık alan davranış testinde, sıçanların test alanının merkez alanına giriş çıkış sıklıkları ve merkez alanda geçirdikleri süreler kıyaslandığında, anksiyete benzeri davranış göstermedikleri belirlenmiştir [84].

Sütanne kullanımının, sıçanlarda anksiyete benzeri davranış göstermemesi, deney hayvanları yetiştirme ünitesinde sütanne kullanımı için olumlu bir sonuçtur. Zorunlu olarak sütanneye verilen yavruların ileride, özellikle davranış değerlendirmeleri yapılan deneysel çalışmalarda kullanıldıklarında, bakım ve beslenme farklılığından kaynaklanan, deney dışı bir yanıtı neden olmayacağı söylenebilir. Sütanne kullanımının yavruların immünolojik gelişimlerine de olumsuz etkisi bulunmamıştır [85].

Sıçan annelik davranışı çalışmalarında 220-240 g ağırlıktaki dişiler katıma alınmaktadır [86]. Bu nedenle çalışmamızda da dişiler bu ağırlığa geldiklerinde katıma alındılar. Çalışmamızda sütanne ve öz anne tarafından bakılan dişi yavruların, annelik davranış gözlemleri değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Sütannelerce yetiştirilen dişiler de, en az öz annelerce yetiştirilen dişi yavrular kadar iyi annelerdir. Dişi yavruların annelerinden gördükleri annelik davranışını yavrularına aktardığı [73] ve böylelikle bu etkinin nesiller boyu sürdüğü düşünülürse, çalışmamızdan elde edilen bu sonuç sütanne kullanımı açısından önemini arttırmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda, “sütanne kullanımının yavruların gelişimi üzerine olumsuz etkisi vardır” hipotezi ret edildi. Hayvanlar ağılıkları ya da yaşları dikkate alınarak çalışmalara dahil edildiği için, sütanne tarafından yetiştirilen yavruların ağırlıklarının daha hızlı artmış olması, dahil edildikleri çalışmada deney dışı bir varyasyona neden olmayacaktır.

Çalışmamızda Wistar Albino Hannover suşu kullanılmıştır. Yavruların süttten kesildikten sonra ağırlık artışlarında sütanneler tarafından bakımı ve beslenmesi yapılan yavruların ağırlık artışlarının daha hızlı olduğu görülmüştür. Ağırlıklardaki artış hız farkına neden olan mekanizmanın suşlar arasında farklılık gösterebildiği farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlar ışığında belirlenmiştir. Bu nedenlerden dolayı, benzer bir çalışma farklı suşlarda tekrarlandığı takdirde, sütanne kullanımının suşlar arasında farklı etkisi olup olmadığı anlaşılabacaktır.

Bu sonuçlar ışığında yetiştirme ünitesinde sütanne kullanımını yavrular üzerinde olumsuz bir etkisi çalışmamızda görülmemiştir. Bu nedenle üretim tesislerinde sütanne kullanılmasını yavru kayıplarının önlenmesi ve hayvan etiği açısından önerebiliriz.

7. KAYNAKLAR

1. Kanari K, Kikusui T, Takeuchi Y, *et al.* Multidimensional Structure of Anxiety-Related Behavior in Early-Weaned Rats. *Behav Brain Res* 2005;156(1):45-52
2. Lohmiller JJ, Swing SP. Reproduction and Breeding. In: Suckow MA, Weisbroth SH, CL F, eds. *The Laboratory Rat*. 2 ed. Elsevier: USA; 2006, 147-164.
3. Poyraz Ö. Üretim Programının Hazırlanması. *Laboratuvar Hayvanları Bilimi*: Ankara; 2000, 91-97.
4. Smits BM, Cuppen E. Rat Genetics: The Next Episode. *Trends Genet* 2006;22(4):232-240
5. Poyraz Ö. Biyoetik. *Laboratuvar Hayvanları Bilimi*: Ankara; 2000, 11-20.
6. van Zutphen LFM, Kruijt BC, Öbrink KJ. Giriş (İd T, Trans). *Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeler*. Medipress 2003, 1-10.
7. Russell WMS, Burch RL. *The Principles of Humane Experimental Technique*. http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane_exp/het-toc (Erişim tarihi: 01 Aralık 2015).
8. Özkul T. Deney Hayvanlarının Kullanımında Genel Mevzuat, Düzenleme Ve Kurallar. In: Özkul T, ed. *Küçük Deney Hayvanlarından Rat*. Derman Tıbbi Yayıncılık: Ankara; 2012.
9. IFFER. *Responsibility and the 3r's* <http://www.ifer.org/about-responsibility-three-rs.php> (Erişim tarihi: 01 Aralık 2015).
10. T.C.Gıda, Tarımve, Hayvancılık Bakanlığı, Deneysel Ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Hayvanların Refah Ve Korunmasına Dair Yönetmelik, Resmi Gazete 28141, 13 Aralık 2011.
11. Poyraz Ö. Giriş. *Laboratuvar Hayvanları Bilimi*: Ankara; 2000, 3-10.
12. Preface. In: Kaliste E, ed. *The Welfare of Laboratory Animals*. Springer: The Netherlands; 2007, ix-x.
13. Environment, Housing, and Management. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8th ed. National Academies Press: USA; 2010, 41-103.

14. Loew FM, Cohen BJ. Laboratory Animal Medicine: Historical Perspectives. In: Fox JG AL, Loew FM, Quimby FW ed. *Laboratory Animal Medicine*. 2 ed: California; 2002, 1-17.
15. Olsson A. *Laboratory Animal Science*.
<https://www.ibmc.up.pt/research/research-groups/laboratory-animal-science> (Erişim tarihi: 5 Mayıs 2016).
16. R. Havenaar, Meijer J.C., Morton D.B., et al. Laboratuvar Hayvanlarının Biyolojisi, Yetiştirme Ve Barındırılması. *Laboratvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeler*. Medipres: Ankara; 2003, 19-76.
17. Zoellner J, Van Horn L, Gleason PM, et al. What Is Translational Research? Concepts and Applications in Nutrition and Dietetics. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2015;115(7):1057-1071
18. Denayer T, Stöhr T, Van Roy M. Animal Models in Translational Medicine: Validation and Prediction. *New Horizons in Translational Medicine* 2014;2(1):5-11
19. Fosse RT, van der Gulden WJL, Strik JTWA. Hayvan Deneylerinin Organizasyonu Ve İdaresi. In: İde T, ed. *Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeler (Güleç, B. Kozak, O. Trans.)*. Medipres: Ankara; 2003, 233-244.
20. Beynen AC, Gartner K, van Zutphen LFM. Hayvan Deneylerinin Standartlaştırılması. In: İde T, ed. *Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeler*. Medipress: Ankara; 2003, 101-108.
21. Poyraz Ö. Standartlaştırma Ve Tanımlanmış Hayvan. *Laboratuvar Hayvanları Bilimi*: Ankara; 2000, 21-40.
22. van Zutphen LFM, HJ. H, GA. vO, et al. Genetik Standartlaştırma. In: İde T, ed. *Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeler*. Medipress: Ankara; 2003, 127-144.
23. Boot R, Koopman J, Kunstyr I. Laboratuvar Hayvanlarının Mikrobiyolojik Konumlarının Standartlaştırılması. In: İde T, ed. *Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeler*. Medipress: Ankara; 2003, 145-166.
24. Poyraz Ö. Hayvan Barınakları. *Laboratuvar Hayvanları Bilimi*: Ankara; 2000, 41-75.
25. Hedrich HJ. Taxonomy and Stocks and Strains. In: Sucrow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, eds. *Laboratory Animal Rat*. 2 ed. Academic Press 2006, 71-92.

26. *Rat-Baiting*. <https://en.wikipedia.org/wiki/Rat-baiting> (Erişim tarihi: 15 Ekim 2015).
27. Kohn DF, Clifford CB. Biology and Diseases of Rats. In: J. G. Fox, L. C. Anderson, F. M. Loew, et al., eds. *Laboratory Animal Medicine*. 2 ed 2002, 121-158.
28. Hedrich HJ. History, Strains and Models. In: Krinke G, ed. *The Laboratory Rat*. Academic Press: San Diego, Calif.; 2000, 3-15.
29. Lindsey JR, Baker HJ. Historical Foundations. In: Sucrow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, eds. *The Laboratory Rat* 2006, 1-52.
30. Maeda K-i, Satoshi O, Hiroko T. Physiology of Reproduction. In: George Krinke, Gillian Bullock, Bunton T, eds. *The Laboratory Rat*: Slovenia; 2000, 145-176.
31. Mülazımoğlu S, İde T, S. A. Ratlarda Üreme. In: Yücel O, O G, eds. *Kıçık Deney Hayvanlarından Rat*. Journal Of Clinical and Analitical Medicine: Ankara; 2012, 39-44.
32. Poyraz Ö. Sıçan. *Laboratuvar Hayvanları Bilimi*: Ankara; 2000, 209-224.
33. Hull EM, Dominguez JM. Sexual Behavior in Male Rodents. *Hormones and Behavior* 2007;52(1):45-55
34. Tlachi-López JL, Eguibar JR, Fernández-Guasti A, et al. Copulation and Ejaculation in Male Rats under Sexual Satiety and the Coolidge Effect. *Physiology & Behavior* 2012;106(5):626-630
35. González-Mariscal G, Poindron P. 3 - Parental Care in Mammals: Immediate Internal and Sensory Factors of Control A2 - Rubin, Donald W. Pfaffarthur P. Arnoldsusan E. Fahrbachanne M. Etgenrobert T. *Hormones, Brain and Behavior*. Academic Press: San Diego; 2002, 215-298.
36. Cameron NM, Shahrokh D, Del Corpo A, et al. Epigenetic Programming of Phenotypic Variations in Reproductive Strategies in the Rat through Maternal Care. *Journal of Neuroendocrinology* 2008;20(6):795-801
37. Whishaw IQ, Valerie B, Bryan K. Analysis of Behavior in Laboratory Rats. In: Mark A Sucrow, Weisbroth SH, Franklin CL, eds. *The Laboratory Rat*. 2nd ed. Elsevier Inc 2006, 191-218.
38. Champagne FA. Nurturing Nature: Social Experiences and the Brain. *Journal of Neuroendocrinology* 2009;21(10):867-868

39. Champagne FA, Curley JP. Epigenetic Mechanisms Mediating the Long-Term Effects of Maternal Care on Development. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2009;33(4):593-600
40. Scharis I, Amundin M. Cross-Fostering in Gray Wolves (*Canis Lupus Lupus*). *Zoo Biol* 2015;34(3):217-222
41. Nuntapaitoon M, Tummaruk P. Piglet Preweaning Mortality in a Commercial Swine Herd in Thailand. *Trop Anim Health Prod* 2015
42. *Türk Dil Kurumu*.
http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_gts&arama=gts&guid=TDK.GTS.575328996cc745.38717336 (Erişim tarihi: 04 Haziran 2016).
43. Levitis DA, Lidicker WZ, Freund G. Behavioural Biologists Don't Agree on What Constitutes Behaviour. *Anim Behav* 2009;78(1):103-110
44. Whishaw IQ, Haun F, Kolb B. *Analysis of Behavior in Laboratory Rodents*. <http://w.neuroinvestigations.com/publications/behavior.pdf> (Erişim tarihi: 9 Ekim 2015).
45. Russell Noyes J, Hoehn-Saric R. Normal Anksiyete Ve Korkunun Psikolojik Ve Biyolojik Yönleri. In: Vedat Ş, ed. *Anksiyete Bozuklukları*. CSA Medikal & Papamedikal Yayıncılık: İstanbul; 1998, 1-36.
46. Uzbay T. Anksiyete Modelleri. *Psikofarmakolojinin Temelleri Ve Deneysel Araştırma Teknikleri*: Ankara; 2004, 122-133.
47. Litvin Y, Pentkowski NS, Pobbe RL, *et al*. Chapter 2.5 Unconditioned Models of Fear and Anxiety. In: Robert J. Blanchard DCBGG, David N, eds. *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Elsevier 2008, 81-99.
48. Handley SL, Mithani S. Effects of Alpha-Adrenoceptor Agonists and Antagonists in a Maze-Exploration Model of Fear-Motivated Behavior. *Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology* 1984;327(1):1-5
49. Menard C, Quirion R, Bouchard S, *et al*. Glutamatergic Signaling and Low Prodynorphin Expression Are Associated with Intact Memory and Reduced Anxiety in Rat Models of Healthy Aging. *Front Aging Neurosci* 2014;6:81
50. Leite-Almeida H, Almeida-Torres L, Mesquita AR, *et al*. The Impact of Age on Emotional and Cognitive Behaviours Triggered by Experimental Neuropathy in Rats. *Pain* 2009;144(1-2):57-65

51. File SE, Lippa AS, Beer B, *et al.* Animal Tests of Anxiety. *Current Protocols in Neuroscience*. 2004(26):8.3.1–8.3.22.
52. Li C, Liu Y, Yin S, *et al.* Long-Term Effects of Early Adolescent Stress: Dysregulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Central Corticotropin Releasing Factor Receptor 1 Expression in Adult Male Rats. *Behav Brain Res* 2015;288:39-49
53. Casarrubea M, Faulisi F, Sorbera F, *et al.* The Effects of Different Basal Levels of Anxiety on the Behavioral Shift Analyzed in the Central Platform of the Elevated Plus Maze. *Behavioural Brain Research* 2015;281:55-61
54. Violle N, Balandras F, Le Roux Y, *et al.* Variations in Illumination, Closed Wall Transparency and/or Extramaze Space Influence Both Baseline Anxiety and Response to Diazepam in the Rat Elevated Plus-Maze. *Behavioural Brain Research* 2009;203(1):35-42
55. Adamec R, Hebert M, Blundell J, *et al.* Dendritic Morphology of Amygdala and Hippocampal Neurons in More and Less Predator Stress Responsive Rats and More and Less Spontaneously Anxious Handled Controls. *Behav Brain Res* 2012;226(1):133-146
56. Hsiao Y-T, Yi P-L, Li C-L, *et al.* Effect of Cannabidiol on Sleep Disruption Induced by the Repeated Combination Tests Consisting of Open Field and Elevated Plus-Maze in Rats. *Neuropharmacology* 2012;62(1):373-384
57. Sweatt JD. Introduction: The Basics of Psychological Learning and Memory Theory. In: Sweatt JD, ed. *Mechanisms of Memory*. Academic Press: San Diego; 2003, 3-28.
58. Rosenzweig MR. Historical Perspective. In: Martinez RPKL, ed. *Neurobiology of Learning and Memory (Second Edition)*. Academic Press: Burlington; 2007, 3-55.
59. Engber D. *The End of the Maze*.
http://www.slate.com/articles/health_and_science/the_mouse_trap/2011/11/rat_maze_s_and_mouse_mazes_a_history_.html (Erişim tarihi: 9 Ekim 2015).
60. Goodwin CJ. *A-Mazing Research*.
<http://www.apa.org/monitor/2012/02/research.aspx> (Erişim tarihi: 9 Ekim 2015).

61. Prut L, Belzung C. The Open Field as a Paradigm to Measure the Effects of Drugs on Anxiety-Like Behaviors: A Review. *European Journal of Pharmacology* 2003;463(1–3):3-33
62. *Neurobiology of Social Behavior*. <https://www2.bc.edu/alexaveenema/research.html> (Erişim tarihi: 15 Mart 2015).
63. Champagne FA, Francis DD, Mar A, *et al.* Variations in Maternal Care in the Rat as a Mediating Influence for the Effects of Environment on Development. *Physiol Behav* 2003;79(3):359-371
64. Simpson J, Kelly JP. An Investigation of Whether There Are Sex Differences in Certain Behavioural and Neurochemical Parameters in the Rat. *Behavioural Brain Research* 2012;229(1):289-300
65. Grigoryan G, Segal M. Prenatal Stress Affects Network Properties of Rat Hippocampal Neurons. *Biol Psychiatry* 2013;73(11):1095-1102
66. Ito A, Kikusui T, Takeuchi Y, *et al.* Effects of Early Weaning on Anxiety and Autonomic Responses to Stress in Rats. *Behav Brain Res* 2006;171(1):87-93
67. Loi M, Mossink JCL, Meerhoff GF, *et al.* Effects of Early-Life Stress on Cognitive Function and Hippocampal Structure in Female Rodents. *Neuroscience* 2015
68. Axel Becker, Gisela G. Illumination Has No Effect on Rats' Behavior in the Elevated Plus-Maze. *HYSIOL BEHAV* 1996;59(6):1175-1177
69. Allagui MS, Feriani A, Saoudi M, *et al.* Effects of Melatonin on Aluminium-Induced Neurobehavioral and Neurochemical Changes in Aging Rats. *Food Chem Toxicol* 2014;70c:84-93
70. Howells FM, Bindewald L, Russell VA. Cross-Fostering Does Not Alter the Neurochemistry or Behavior of Spontaneously Hypertensive Rats. *Behav Brain Funct* 2009;5:24
71. Brunelli SA, Curley JP, Gudsruk K, *et al.* Variations in Maternal Behavior in Rats Selected for Infant Ultrasonic Vocalization in Isolation. *Hormones and Behavior* 2015;75:78-83
72. Weston HI, Sobolewski ME, Allen JL, *et al.* Sex-Dependent and Non-Monotonic Enhancement and Unmasking of Methylmercury Neurotoxicity by Prenatal Stress. *Neurotoxicology* 2014;41:123-140

73. Champagne FA. Epigenetic Mechanisms and the Transgenerational Effects of Maternal Care. *Front Neuroendocrinol* 2008;29(3):386-397
74. Hayran M, Hayran M. *Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik*. Omega Araştırma, Placed Published: 2011.
75. Chahoud I, Paumgartten FJ. Influence of Litter Size on the Postnatal Growth of Rat Pups: Is There a Rationale for Litter-Size Standardization in Toxicity Studies? *Environ Res* 2009;109(8):1021-1027
76. IBM. *Post Hoc Comparisons for the Kruskal-Wallis Test*. <http://www-01.ibm.com/support/docview.wss?uid=swg21477370> (Erişim tarihi: 18 Ağustos 2016).
77. Zhang Y, Li N, Yang J, *et al*. Effects of Maternal Food Restriction on Physical Growth and Neurobehavior in Newborn Wistar Rats. *Brain Res Bull* 2010;83(1-2):1-8
78. Barão AA, Bellot RG, Dorce VA. Developmental Effects of Tityus Serrulatus Scorpion Venom on the Rat Offspring. *Brain Res Bull* 2008;76(5):499-504
79. Gomez-Serrano M, Tonelli L, Listwak S, *et al*. Effects of Cross Fostering on Open-Field Behavior, Acoustic Startle, Lipopolysaccharide-Induced Corticosterone Release, and Body Weight in Lewis and Fischer Rats. *Behav Genet* 2001;31(5):427-436
80. Hrubá L, Schutová B, Slamberová R, *et al*. Does Cross-Fostering Modify the Impairing Effect of Methamphetamine on Postnatal Development of Rat Pups? *Prague Med Rep* 2008;109(1):50-61
81. Rodgers RJ, Johnson NJ. Factor Analysis of Spatiotemporal and Ethological Measures in the Murine Elevated Plus-Maze Test of Anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;52(2):297-303
82. Carola V, D'Olimpio F, Brunamonti E, *et al*. Evaluation of the Elevated Plus-Maze and Open-Field Tests for the Assessment of Anxiety-Related Behaviour in Inbred Mice. *Behavioural Brain Research* 2002;134(1-2):49-57
83. da Costa Estrela D, da Silva WAM, Guimarães ATB, *et al*. Predictive Behaviors for Anxiety and Depression in Female Wistar Rats Subjected to Cafeteria Diet and Stress. *Physiology & Behavior* 2015;151:252-263
84. Diamantopoulou A, Raftogianni A, Stamatakis A, *et al*. Denial or Receipt of Expected Reward through Maternal Contact During the Neonatal Period Differentially

Affect the Development of the Rat Amygdala and Program Its Function in Adulthood in a Sex-Dimorphic Way. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(9):1757-1771

85. Karaman M, Baltacıoğlu G, Kolatan HE, *et al.* Microbiological Monitoring Effects of the Cross-Fostering in Conventionally Bred Rats. *Onüçüncü FELASA Kongresi Özet Kitabı*. Brüksel, Belçika 2016, 133-134.

86. Radhakrishnan A, Aswathy BS, Kumar VM, *et al.* Sleep Deprivation During Late Pregnancy Produces Hyperactivity and Increased Risk-Taking Behavior in Offspring. *Brain Res* 2015;1596:88-98



EKLER

7.1. EK-1 Etik Kurul Raporu



Toplantı No : 06/12/2011
Toplantı Tarihi : 10 Haziran 2011

Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı Başkanlığı'na

41/2011 Protokol No'lu; Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı Başkanlığı Öğretim Üyelerinden Prof.Dr.Osman YILMAZ'ın yürütücüsü olduğu "Laboratuvar hayvanları yetiştiriciliğinde süt anne kullanımının hayvan davranışları ve fizyolojisi parametreleri üzerine etkileri" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik
Kurul Başkanı
(Araştırmacı)


Prof.Dr.Alper SOYLU
Üye


Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı


Prof.Dr. Ayşe GELAL
Üye

Prof.Dr.Selman SÖKMEN
Üye (topl.katılmadı)

Prof.Dr.O.Nejat SARIOSMANOĞLU
Üye (topl.katılmadı)

Prof.Dr.Abdullah KUMRAL
Üye (topl.katılmadı)

Prof.Dr.Hüseyin BASKIN
Üye (topl.katılmadı)

Doç.Dr.Turna İLKNUR
Üye (topl.katılmadı)

Doç.Dr.H.Alper BAGRIYANIK
Üye


Doç.Dr.Tonay İNCEBOZ
Üye

Vtr.Hekim Adnan SERPEN
Üye

Ayşe Nur BALİN
Üye (topl.katılmadı)

Doç.Dr.Sermin GENC
Üye

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.

Gündem No/ Toplantı No/Yıl : 06/15/2015
Toplantı Tarihi : 30 Haziran 2015

Sayın, Prof.Dr.Osman YILMAZ
Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı

41/2011 Protokol No'lu; yürütücüsü olduğunuz "Laboratuvar hayvanları yetiştiriciliğinde sütanne kullanımının hayvan davranışları ve fizyolojisi parametreleri üzerine etkileri" isimli projede; proje isminin "Labotaruvar sıçanı yetiştirmede sütanne kullanımının sıçan davranış ve fizyolojik parametreleri üzerine etkileri" olarak değiştirilmesi uygun bulunmuş olup projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Başkanı
(Araştırmacı)

Prof.Dr.Ali Necati GÖKMEN
Başkan Vekili

Prof.Dr.Safiye AKTAŞ
Üye

Prof.Dr.Hüsnü Alper BAĞRIYANIK
Üye

Prof.Dr.Gülgün OKTAY
Üye (Topl.Katılmadı)

Prof.Dr. Hatice Nur OLGUN
Üye (Topl.Katılmadı)

Prof.Dr.M.Ensari GÜNELİ
Üye (Araştırmacı)

Doç.Dr.Türkan ERTAY
Üye (Topl.Katılmadı)

Doç.Dr.Meral KARAMAN
Üye (Araştırmacı)

Doç.Dr.Pembe UYGUN KESKİNOĞLU
Üye

Doç.Dr.Cüneyt KIRKIM
Üye

Doç.Dr.Nermin Nüket GÖÇMEN MAS
Üye

Doç.Dr.Zekiye Sultan ALTUN
Üye (Topl.katılmadı)

Yard.Doç.Dr.Orhan KALEMCİ
Üye

Zehra KINAM
Üye (Topl.Katılmadı)

Vet.Hekim Adnan SERPEN
Üye

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde bold karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.

7.2. EK-2 Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ HATİCE EFSUN KOLATAN

TC Kimlik No / Pasaport No:	38872643056
Doğum Yılı:	1976
Yazışma Adresi :	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisiplin Laboratuvarı K:3 Balçova 35340 İzmir/Türkiye
Telefon :	232-4124649
e-posta :	ekolatan@yahoo.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Dokuz Eylül Üniversitesi	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı	Yüksek Lisans	2008
Türkiye	Ege Üniversitesi	Fen Fakültesi	Biyoloji	Lisans	2001

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Dokuz Eylül Üniversitesi	Türkiye	İzmir	TIP FAKÜLTESİ	Uzman	2014-
Dokuz Eylül Üniversitesi	Türkiye	İzmir		Araştırma Görevlisi	2005-2008

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları
Diğer, Sağlık Bilimleri
Laboratuvar hayvanları etiği, Laboratuvar hayvanları gönenci

DiĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı	119
-------------------------------------	-----

ÖDÜLLER

Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
FELASA Kongre Bursu	ICLAS (International Council for Laboratory Animal Science)	2013

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Ada, Sibel; Ersan, Sibel; Sifil, Aykut; Unlu, Mehtat; Kolatan, Efsun; Sert, Mehmet; Sarioglu, Sulen; Yilmaz, Osman; Camsari, Taner, Effect of bevacizumab, a vascular endothelial growth factor inhibitor, on a rat model of peritoneal sclerosis, 2015, INTERNATIONAL UROLOGY AND NEPHROLOGY
Kirkim, Gunay; Olgun, Yuksel; Aktas, Safiye; Kiray, Muge; Kolatan, Efsun; Altun, Zekiye; Ercetin, Pinar; Bagriyanik, Alper; Yilmaz, Osman; Ellidokuz, Hulya, Is there a gender-related susceptibility for cisplatin ototoxicity?, 2015, EUROPEAN ARCHIVES OF OTO-RHINOLARYNGOLOGY
Gurgen, Seren Gulsen; Gurgen, Oguzhan; Kirkim, Gunay; Kolatan, Hatice Efsun; Gurkan, Selhan; Eskiizmir, Gorkem, The Effect of Erythropoietin on S100 Protein Expression in Cochlea After Acoustic Overstimulation: An Experimental Study, 2015, JOURNAL OF CLINICAL AND ANALYTICAL MEDICINE
Aktas, S.; Altun, Z.; Pamukoglu, A.; Kolatan, E.; Ercetin, P.; Dursun, D.; Serinan, E.; Demir, B.; Yilmaz, O.; Olgun, N., ACETYL L CARNITINE INTERFERES WITH ANTITUMOR EFFECT OF CISPLATIN, 2014, PEDIATRIC BLOOD & CANCER
Cecen, E.; Aktas, S.; Pamukoglu, A.; Kolatan, E.; Ercetin, P.; Demir, B.; Yilmaz, O.; Olgun, N., IN VIVO EFFECT OF SANGUINARINE ON NEUROBLASTOMA, 2014, PEDIATRIC BLOOD & CANCER
Dogan, Ersoy; Olgun, Yuksel; Kirkim, Gunay; Kolatan, Efsun; Ercetin, Pinar; Aktas, Safiye; Altun, Zekiye; Ellidokuz, Hulya; Kiray, Muge; Bagriyanik, Alper; Yilmaz, Osman; Guneri, Enis Alpin, The Protective Effect of Recombinant Human Erythropoietin against Cisplatin-Induced Ototoxicity, 2014, JOURNAL OF INTERNATIONAL ADVANCED OTOLOGY
Gurgen, Oguzhan; Gurgen, Seren Gulsen; Kirkim, Gunay; Kolatan, Efsun; Gurkan, Selhan; Guvenc, Yesim; Eskiizmir, Gorkem, Effect of Erythropoietin on Acoustically Traumatized Rat Cochlea An Immunohistochemical Study, 2014, ANALYTICAL AND QUANTITATIVE CYTOLOGY AND HISTOLOGY
Gures, Nazim; Karaman, Meral; Tavusbay, Cengiz; Kolatan, Efsun; Celik, Asli; Pekcetin, Cetin; Cavdar, Zahide; Kume, Tuncay; Guneli, Ensari; Yilmaz, Osman, Anti-inflammatory and antioxidant effects of ethyl pyruvate on colitis: In a rat model, 2014, BIOMEDICAL RESEARCH INDIA
Olgun, Yuksel; Kirkim, Gunay; Kolatan, Efsun; Kiray, Muge; Bagriyanik, Alper; Olgun, Aybuke; Kizmazoglu, Deniz Cakir; Ellidokuz, Hulya; Serbetcioglu, Bulent; Altun, Zekiye; Aktas, Safiye; Yilmaz, Osman; Guneri, Enis Alpin, Friend or Foe? Effect of Oral Resveratrol on Cisplatin Ototoxicity, 2014, LARYNGOSCOPE

Kilinc, Selcuk; Tan, Sedat; Kolatan, Efsun Hatice; Ruscuklu, Dane; Satıcı, Esra; Kemiksiz, Mehmet; Dalkilic, Lutfi; Erdogdu, Umut Eren; Karaca, Cezmi, The effects of preoperative immunosuppressive therapy on ischemia and reperfusion (I/R) injury in healthy rats, 2014, INTERNATIONAL UROLOGY AND NEPHROLOGY
Adiguzel, H.; Altun, Z.; Kolatan, E.; Aktas, S.; Kiray, M.; Yilmaz, O.; Bagriyanik, A.; Kir, M.; Ince, D.; Mutafoğlu, K.; Olgun, N., ACETYL-L-CARNITINE HAS PROTECTIVE EFFECTS AGAINST EXPERIMENTAL DOXORUBICIN CARDIOTOXICITY, 2013, PEDIATRIC BLOOD & CANCER
Uzum, Atilla; Ersoy, Rifki; Cakalagaoglu, Fulya; Karaman, Meral; Kolatan, Efsun; Sahin, Osman; Yilmaz, Osman; Cirit, Mustafa, PROTECTIVE EFFECT OF SILDENAFIL ON EXPERIMENTAL CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY MODEL, 2013, NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION
Olgun, Yuksel; Kirkim, Gunay; Kolatan, Efsun; Kiray, Muge; Bagriyanik, Alper; Serbetcioglu, Bulent; Yilmaz, Osman; Gokmen, Necati; Ellidokuz, Hulya; Kumral, Abdullah; Sutay, Semih, Otoprotective effect of recombinant erythropoietin in a model of newborn hypoxic-ischemic encephalopathy, 2013, INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY
Kursat, Seyhun; Colak, Hulya; Yilmaz, Osman; Kolatan, Efsun; Ulman, Cevval; Kurutepe, Semra; Ozyurt, Beyhan, Correlation Between Intestinal Colony Numbers and Inflammation Markers (TNF-Alpha, IL-6, High-Sensitive CRP) Following the Use of Sevelamer in Rats with Kidney Failure, 2012, TURKIYE KLINIKLERI TIP BILIMLERI DERGISI
Orel, Basak; Mutafoğlu, Kamer; Cilaker, Serap; Bagriyanik, Husnu Alper; Kiray, Muge; Altun, Zekiye; Yilmaz, Osman; Kolatan, Efsun; Ince, Dilek; Olgun, Nur, THE EFFECT OF RESVERATROL ON ARA-C INDUCED CEREBELLAR TOXICITY, 2012, PEDIATRIC BLOOD & CANCER
Bayir, Omer; Kirkim, Gunay; Mungan, Serpil; Gurkan, Selhan; Kolatan, Hatice Efsun; Serbetcioglu, Mustafa Bulent, Assesment of Castellani Solution's Ototoxic Effects on Guinea Pigs Using Otoacoustic Emission and Auditory Evoked Brainstem Potentials, 2012, JOURNAL OF INTERNATIONAL ADVANCED OTOLOGY
Saglam, Funda; Cavdar, Zahide; Sarioglu, Sulen; Kolatan, Efsun; Oktay, Gulgun; Yilmaz, Osman; Camsari, Taner, Pioglitazone Reduces Peritoneal Fibrosis via Inhibition of TGF-beta, MMP-2, and MMP-9 in a Model of Encapsulating Peritoneal Sclerosis, 2012, RENAL FAILURE
Inceboz, Tonay; Lambrecht, Fatma Yurt; Yilmaz, Osman; Kaya, Gamze Capa; Kolatan, Efsun; Durkan, Kubra; Bagriyanik, H. Alper; Uner, Ahmet, Technetium-99m labeled Mebendazole and biodistribution in experimentally Trichinella spiralis-infected rats, 2012, MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH
Basoglu, M. Sinan; Eren, Erdem; Aslan, Hale; Kolatan, H. Efsun; Ozbay, Can; Inan, Sevinc; Karaca, Fatma; Ozturkcan, Sedat; Katilmis, Huseyin, Increased expression of VEGF, iNOS, IL-1 beta, and IL-17 in a rabbit model of gastric content-induced middle ear inflammation, 2012, INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY

Baltacı, Sinem; Kolatan, Hatice Efsun; Yilmaz, Osman; Kivcak, Bijen, Anti-inflammatory activity of <i>Anthemis aciphylla</i> var. <i>aciphylla</i> Boiss., 2011, TURKISH JOURNAL OF BIOLOGY
Gunes, Dilek; Kirkim, Gunay; Kolatan, Efsun; Guneri, Enis Alpin; Ozogul, Candan; Altun, Zekiye; Serbetcioglu, Bulent; Yilmaz, Osman; Aktas, Safiye; Mutafoğlu, Kamer; Tufekci, Ozlem; Erbayraktar, Zubeyde; Olgun, Nur, Evaluation of the Effect of Acetyl L-Carnitine on Experimental Cisplatin Ototoxicity and Neurotoxicity, 2011, CHEMOTHERAPY
Yenicerioglu, Yavuz; Uzelce, Ozlem; Akar, Harun; Kolatan, Efsun; Yilmaz, Osman; Yenisey, Cigdem; Sarioglu, Sulen; Meteoglu, Ibrahim, Effects of atorvastatin on development of peritoneal fibrosis in rats on peritoneal dialysis, 2010, RENAL FAILURE
Saglam, Funda; Celik, Ali; Tayfur, Devrim; Cavdar, Zahide; Yilmaz, Osman; Sarioglu, Sulen; Kolatan, Efsun; Oktay, Gulgun; Camsari, Taner, Decrease in cell proliferation by an matrix metalloproteinase inhibitor, doxycycline, in a model of immune-complex nephritis, 2010, NEPHROLOGY
Guneli, Ensari; Onal, Aytul; Ates, Mehmet; Bagriyanik, Huesnue Alper; Resmi, Halil; Orhan, Cahide Elif; Kolatan, Hatice Efsun; Gumustekin, Mukaddes, Effects of repeated administered ghrelin on chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats, 2010, NEUROSCIENCE LETTERS
Kaya, Duerdane; Inceboz, Tonay; Kolatan, Efsun; Guneli, Ensari; Yilmaz, Osman, Comparison of efficacy of ivermectin and doramectin against mange mite (<i>Sarcoptes scabiei</i>) in naturally infested rabbits in Turkey, 2010, VETERINARIA ITALIANA
Tufekci, Ozlem; Gunes, Dilek; Ozogul, Candan; Kolatan, Efsun; Altun, Zekiye; Yilmaz, Osman; Aktas, Safiye; Erbayraktar, Zuebeyde; Kirkim, Guenay; Mutafoğlu, Kamer; Soyly, Alper; Serbetcioglu, Buelent; Guneri, Enis Alpin; Olgun, Nur, Evaluation of the Effect of Acetyl LCarnitine on Experimental Cisplatin Nephrotoxicity, 2009, CHEMOTHERAPY
Inceboz, T.; Lambrecht, F. Yurt; Yilmaz, O.; Kaya, G. Capa; Kolatan, E.; Durkan, K.; Bagriyanik, A.; Uner, A., Technetium-99m labeled Mebendazole and Biodistribution in experimentally <i>Trichinella spiralis</i> -infected rats, 2009, EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING
Borazan, A.; Camsari, T.; Cavdar, Z.; Sarioglu, S.; Yilmaz, O.; Oktay, G.; Sifil, A.; Celik, A.; Cavdar, C.; Aysal, A.; Kolatan, E., THE EFFECTS OF DARBEPOETIN ON PERITONEAL FIBROSIS INDUCED BY CHEMICAL PERITONITIS AND ON PERITONEAL TISSUE MMP- 2 AND TIMP-2 LEVELS IN RATS, 2009, EUROPEAN JOURNAL OF INFLAMMATION
Kurul, S. H.; Yis, U.; Kumral, A.; Tugyan, K.; Cilaker, S.; Kolatan, E.; Yilmaz, O.; Genc, S., Protective Effects of Topiramate against Hyperoxic Brain Injury in the Developing Brain, 2009, NEUROPEDIATRICS
Guneli, Ensad; Kazikdas, Kadir Cagdas; Kolatan, Efsun, Ghrelin may attenuate proinflammatory cytokine-mediated neuropathic pain, 2007, MEDICAL HYPOTHESES

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

Effects of foster mother on behavior and physical development of rat pups, 13th FELASA Congress, 2016
Microbiological monitoring effects of the cross-fostering in conventionally bred rats, 13 th FELASA Congress, 2016
Eritropoetin'in sisplatin otoksisitesi üzerine koruyucu etkisi, 35. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz Ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi , 2013
The effect of resveratrol on ara-c induced cerebellar toxicity, 4th International congress on nutritional and Cancer , 2013
Acetyl ?L-Karnitin has protective effects against experimental doxorubicin cardiotoxicity, 45th Congress Of The international Society Of Pediatric Oncology, 2013
The effects of foster mother on behavior parameters in rat pups., 12. FELASA-CECAL Congress, 2013
Neuroblastoma mouse tumor model- pilot study. , 17th National Pediatric Cancer Congress , 2013
Asetil ?L- karnitin'in deneysel doksorubinsin kardiyotoksitesine karşı koruyucu etkileri, Ulusal Kanser Kongresi , 2013
Audiological, immunohistochemical and ultrastructural analysis and evaluation of the effect of acetyl-L-carnitine on experimental cisplatin induced ototoxicity., Sixth International Symposium On Menieres Disease And Inner Ear Disorders, 2012
Laboratory Animal Science Education in Turkey (Poster presentation). Aslı Çelik, Hatice Efsun Kolatan, Meral Karaman, Ensari Güneli, Osman Yılmaz. 3rd East Mediterranean ICLAS Symposium Book p:134, 2011
Laboratory animal breeding and research department in Dokuz Eylul University Advanced Biomedical Research Center (Poster presentation). Osman Yılmaz, Ensari Güneli, Meral Karaman, Hatice Efsun Kolatan, Aslı Çelik. 3rd East Mediterranean ICLAS Symposium Book p:127, 2011
Investigation of the effects of ethyl pyruvate on the inflammatory response in rat colitis model (Poster presentation). Nazım Güreş, Meral Karaman, Hatice Efsun Kolatan, Aslı Çelik, Zahide Çavdar, Tuncay Küme, Ensari Güneli, Osman Yılmaz, 3rd East Mediterranean ICLAS Symposium Book p:108, 2011
Effects of resveratrol on liver toxicity in cisplatin-induced rats (Poster presentation). Hatice Efsun Kolatan, Osman Yılmaz, Müge Kiray Zekiye Altun, Safiye Aktaş, Aybüke Olgun, Hüsnü Alper Bağrıyanık, Dilek İnce, Hülya Ellidokuz, Deniz Çakır, Nur Olgun. 3rd East Mediterranean ICLAS Symposium Book p:89, 2011
Effects of resveratrol on liver toxicity in cisplatin-induced rats (Poster presentation). Hatice Efsun Kolatan, Osman Yılmaz, Müge Kiray Zekiye Altun, Safiye Aktaş, Aybüke Olgun, Hüsnü Alper Bağrıyanık, Dilek İnce, Hülya Ellidokuz, Deniz Çakır, Nur Olgun. 3rd East Mediterranean ICLAS Symposium Book p:89, 2011
Evaluation of the effect of acetyl L-carnitine on experimental cisplatin ototoxicity and neurotoxicity, Advances in Neuroblastoma Research, 2010

Asetil L Karnitinin sisplatin ototoksisite ve nörotoksisite üzerine etkileri., 14. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 2010
Fare memesi organ kültürü: İlk deneyimler, Cerrahi Araştırma Kongresi , 2009
Cisplatin verilen rtlarda işitsel uyarılmış beyinsapı yanıtları ile elektronmikroskobu ve immunohistokimyasal bulguların ilişkisi, 31. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2009
Ratlarda cispaltin ototoksisitesinin objektif odyolojik testlerle değerlendirilmesi. , 30. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2008
Trichinella spiralis ile Enfekte Ratlarda Tc-99m Mebendazol İşaretleme ve Biyodağılımı. Tonay İnceboz, Fatma Yurt Lambrecht, Osman Yılmaz, Gamze Çapa Kaya, Efsun Kolatan, Kübra Durkan Alper Bağrıyanık, Ahmet Üner. Cilt/Volume:18, Sayı/No:1, 2009 Eki/Supplement, Sf:35
Deneyisel İmmunkompleks Nefriti Modelinde MMP inhibitörü Doksisiklinile Tedavi. Sağlam Funda, Çelik Ali, Tayfur Devrim, Çavdar Zahide, Yılmaz Osman,Sarioğlu Sülen, Kolatan Efsun, Oktay Gülgün, Çamsarı Taner. Cilt / Vol. 16, No: 4 Ek / Supplement 2Ekim / October 2007 Sf:21