ekipman kullanmalı ve daha az invaziv olan teknikler kullanmalıdır.

Etik Unsurlar

Deneysel hayvan çalışmalarında deneyin bilimsel değeri yanı sıra etik yönlerini de düşünmek gerekir. Peter Singer 1975 te yayımladığı "Animal Liberation" adlı kitabında, insanlar üzerinde yapılamayacak deneylerin hayvanlar üzerinde yapılmasını onaylamayı ırkçılığa benzer bir tutum olarak tanımlamış ve "speciesism" (türcülük) şeklinde adlandırmıştır. Tom Regan 1984 de yayımladığı "The case of animal rights" adlı kitabında filogenetik olarak yüksek hayvanlara karşı ahlaki sorumluluklarımız olduğunu belirtmektedir[2]. Diğer taraftan hayvan deneylerini yapan araştırmacılar, bu deneylerden hem insanlar hem de diğer hayvanların hastalıkları ve tedavileri konusunda önemli bilgiler sağlandığını savunmaktadırlar. Bu araştırmacılara göre insanlık adına elde edilecek her bilgi için deney hayvanlarının bir miktar ağrı ve sıkıntı çekmesi kabul edilebilir bir durumdur. Hayvan hakları savunucuları ile araştırmacılar arasında süregelen bu tartışma daha devam edeceğe benzemektedir, fakat bir orta noktada buluşulması gerektiği aşikardır. Bu nedenle aşağıdaki kararların dikkate alınması önerilmiştir[2].

1. Çalışmanın bilimsel kalitesi ve yöntemin doğruluğu ortaya konmadıkça, etik kurullar hayvan deneylerine izin vermemelidir.
2. Deneyin alternatif bir yöntemle (hücre kültürü, in vitro ortam vs) yapılması olası ise (daha pahalı bile olsa) yöntemin değiştirilmesi önerilmelidir.
3. Deney sırasında türün kendine özgü davranışları engellenmemelidir.
4. Hayvanların çekeceği ağrı ve sıkıntı gibi durumları engellemek konusunda hassas olmalıdır.

Bu derlemede "laboratuar hayvanlarının biyolojisi-beslenmesi-barındırılması", "deneklerin yakalanması ve tutulması", "deneklerden kan ve idrar toplanması", "ideal laboratuar ortamı ve cihazları" konularına değinilmeyecektir. Okurlar, bu konular için Tayfun İde'nin çeviri editörlüğünü yaptığı "Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeleri" (Medipres, 2003, Ankara) kitabına ya da Dr. Recai Oğur ve Dr. Ö. Faruk Tekbaş'ın yazdığı "Laboratuar Hayvanları El Kitabı"na (Hipokrat Medikal Yayın Dağıtım 2001, Ankara) başvurabilirler.

Ortopedi Ve Travmatolojide Kullanılan Deney Hayvanları

Kobay (Guinea Pig)

Fare (Balb/C ya da Swiss Webster)(20-50 g)

Sıçan (rat) (Wistar ya da Sprague-Dawley) (250-450 gr)

Tavşan (Yeni Zelanda Tavşanı) (2.5-3.5 kg)

Köpek (melez köpekler-beagle) (10-12 kg)

Koyun

Tavuk

Domuz (York-shire, Alman)

Maymun (primat)

Çoğu deneysel çalışma için sıçanlar uygun hayvanlardır. Fakat kıkırdak ve tendon çalışmalarında ya da cerrahi bir tekniğin uygulanacağı çalışmalarda daha büyük oldukları için tavşan, köpek ve koyunlar tercih edilebilir.

En ucuz ve kolay ulaşılanı civciv embriyosu olsa da çalışma sonuçları insan patofizyolojisine çok uymamaktadır. İnsan fizyolojisine en yakın sonuçların alındığı hayvanlar maymunlardır. Fakat bu deneklerin bulunması, barındırılması pahalı ve zordur.

Anestezi

Hayvan deneylerinde yapılacak işlemlerin ağrısız olması için araştırmacıların anestezinin temel prensiplerini bilmesi gerekir. Tüm deneylerde kullanılabilecek tek bir protokol vermek olası değildir. Örneğin geviş getiren hayvanların sedasyonunda kullanılan xylazine dozu, köpek için gerekli olanın onda biridir[3]. Morfin sıçan ve tavşanda santral sinir sistemi depresyonu yaparken farelerde konvülziyonlara neden olur[3]. Hayvanların büyüklüğü ve cinsiyeti de anestezik maddelerin dozunu etkiler. Bu bölümde en sık kullanılan denekler olan fare, sıçan ve tavşanların anestezisinden bahsedilecektir.

Anestezinin hedefleri analjezi, algılama azalması, refleks aktivitesinde azalma ve iskelet kaslarında gevşemedir[2,3,4]. Anestezi iki yol ile sağlanır:

a) İnjeksiyon (im, iv, intraperitoneal) (daha çok tercih edilir)

b) İnhalasyon (Eter ve kloroform vb)

Hayvanların ameliyat öncesi 3 gün kadar ortama adapte olmaları beklenmelidir. Anestezi sırasında ratlarda kusma olmayacağı için (mide girişinde tek yönlü işleyen bir kapakçık var) aç ve susuz kalmaları gerekmez[4]. Denekler önce eter ile sersemletilebilir. En sık kullanılan pre-anestezik maddeler Largactil

(Klorpromazin HCl) 2.5mgr/kg ya da Rompun (Ksilazin) 5-10 mg/kg dır[2,3]. Cerrahi işlem için tercih edilen anestezik ajanlar ise Pentotal 20-30 mg/kg ya da Ketamin 50-100 mg/kg dır[2,3]. Anestezi boyunca hipotermiye dikkat edilmelidir ve gerekirse denek ısıtılmalıdır. Başarılı bir anestezi sonrası 1 saatlik işlemler rahatlıkla yapılabilir.

Anestezi yeterliliğini değerlendirmek: Hayvanlar ilk olarak doğrulma refleksini kaybeder. Kornea refleksi en son kaybolan reflekstir. Anestezi derinleştikçe hayvan yüzeysel solur ve pozisyonunu değiştirmez, ekstremitesini germeye aşırı cevap vermez, Tavşanların kulakları düşer. Hayvanların ağrıyı hissedip hareketlenmesi, idrar ve dışkı çıkarması uyanması anlamına gelen işaretlerdir[5].

Ötenazi

Deney sonrasında hayvanların öldürülmesi gerekiyorsa bu işlem ağrısız, hayvanlardaki korku ve sıkıntıyı en az seviyede tutacak şekilde, basit ve hızlı olmalıdır. 1986'da Avrupa Konseyi'nin kabul ettiği şekilde (Madde 9) deneklerin öldürülmesi uygundur[2].

Fiziksel Yöntemler (150 gr dan küçük denekler için uygun):

Dekapitasyon (giyotin ile)
Servikal dislokasyon
Kansız bırakma (kardiyak aspirasyon ile)
Elektroşok

Kimyasal Yöntemler:

Yüksek doz anestezik madde (Barbitürat vb)
CO2 inhalasyonu

Deneysel Hayvanl Modelleri

Kemik Modelleri:

Kullanılan Denekler: Fare, sıçan, tavşan, köpek, koyun

(tibia, femur, radius ve mandibula kemikleri)

A) *Kırık İyileşmesi Modelleri*

Literatüre baktığımızda birçok hayvanının (memeli ve kuş türünün) kırık iyileşmesini ve farklı tedavi modalitelerinin (farmakolojik-biyolojik-fiziksel-cerrahi) kırık iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla deneysel çalışmalarda kullanıldığını görüyoruz. Çalışmaların sonuçlarını yorumlayabilmek için bu modellerin analizini yapmak ve her kırık modelini bir tutmamak gerekir. En çok kullanılan denekler rat, tavşan ve köpektir. Sprague-Dawley tipi ratların femurlarının, insan femurlarına göre farklı morfolojik özellikleri vardır (yüksek başboyun ve antetorsion açısı, ince korteks ve ince medulla çapı). Wistar tipi ratların femurları ise insanınkine daha yakın morfolojiye sahiptir [6]. Bu yüzden kırık iyileşmesi çalışmalarında Wistar tipi ratlar tercih edilmelidir. Fakat bilinmelidir ki kemirgenlerin iskelet sisteminde haversian kanalları yoktur ve bu yüzden kırık hattında remodelasyon işlemi farklı seyretmektedir. Haversian sistem remodelasyonunu araştırmak için tavşan ve köpekler daha uygun hayvanlardır [7].

Kullanılan modeller:

1. Açık (cerrahi) Model: Deneysel hayvan çalışmalarında kırık oluşturmak için cerrahi osteotomi modelleri kullanılmıştır[8-12]. Küçük bir kesi ile kemiğin metafizer-diafizer bölgesi ortaya konarak çekiç-osteotom, gigli testere ya da elektrikli testere ile kırık oluşturulur Bu teknik kırık hattının transvers olmasını sağlar ve bu açıdan kapalı modellere göre daha kontrollüdür. Bu modeller daha çok cerrahi olarak tedavi edilen ve implant konan kırık modelleridir. Kırıklar plak-vida[13], intramedüller çivi[14] ya da eksternal fiksatörler (15) ile tespit edilebilirler.

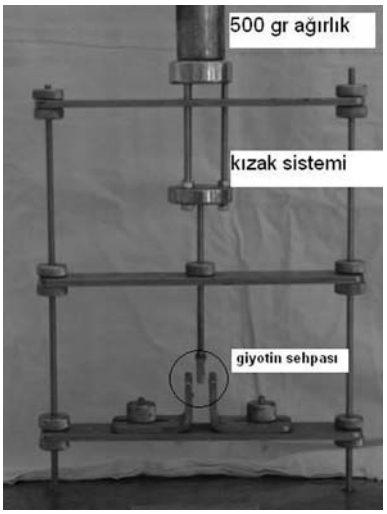
2. Kapalı (Künt travma) Model: Kapalı modeller öncesinde tibia ya da femura intramedüller pinleme yapılması (K teli ya da enjektör iğnesi) hem kırık sonrası tespit sağlar hem de kemiğin parçalanmasını engeller. Bu modeller daha çok kırık iyileşmesi üzerinde farmakolojik ya da fiziksel (elektromanyetik alan, ultrason vs) ajanların etkilerini araştırmak amacıyla uygulanırlar.

a) Dört nokta bükme (digital manupilasyon):

Femur ya da tibiaya iki elin başparmakları ile baskı yaparak kırık oluşturulur[16]. Kemiğin intramedüller tespiti yapılmayacaksa uygun bir modeldir. Ama her denekte kırığın şekli ve lokalizasyonu aynı olmayacağı için standart bir kırık modeli oluşturmaz.

b) Bonnarens ve Einhorn un giyotin cihazı

Bugün için kırık iyileşmesini araştıran çalışmalarda en sık kullanılan modeldir. Rat femurları için tasarlanmış bir sistemdir[17]. Araştırma laboratuarımızda kullanılmak üzere yaptırdığımız benzer bir cihazı tibialar için de kullandık (Şekil 1). Diz eklemi açılarak (ya da perkütan) femurun retrograd – tibianın antegrad intramedüller pinlenmesi (0.45 m Steinmann teli) sonrası yüksekten kemiğin üzerine ağırlık bırakılması ile kırık oluşturulması modelidir.



Şekil 1: Araştırtma laboratuvarımızda kullandığımız, Bonnarens ve Einhorn' un giyotin cihazına benzeyen ve her denekte standart kırık oluşturan cihazımız

Rat femuru için 500 gr ağırlığın 35 cm den, tibia için 500 gr ağırlığın 25 cm bırakılması, yeterli olur (Şekil 2).

Kırık iyileşmesini araştıran çalışmalarda kullanılan diğer bir yöntem defektif kırık modelleridir. Bu çalışmalar için küçük kemirgenlerden ziyade tavşan[18] ve köpekler[19] tercih edilmiştir. Defektif kırık çalışmalarında amaç kırık sahasında bir boşluk oluşturup greft, growth faktörler ve hormonlar gibi modalitelerin etkinliğini araştırmak ve oluşan boşluğu kapatmaktır. Yani kırık iyileşmesini inceleyen farklı bir model olarak düşünülmelidir. Deneysel çalışmalarda en çok kullanılan model tavşan ve sıçan kafatası defekti modelidir[20]. Kafatası defekti modelinin kemiklerdeki boşlukların nasıl dolduğunu göstermesi, kolay yapılması, tespit gerektirmemesi gibi avantajları vardır Bizim klinikte karşılaştığımız defektli kırıklar ise daha çok uzun kemiklerde olup internal ya da eksternal olarak tespit edilen kırıklardır.

Gerek kafatası gerek uzun kemik defektleri çalışmalarında en önemli kriter defektin boyutudur. Hayvanlarda kemik defektleri altı ay gibi bir sürede tedavi verilmeksizin kendiliğinden iyileşebilir. Kendiliğinden iyileşemeyen *kritik boyutlu defekt* yapmak modelin temel noktasıdır. Örneğin rat kafatasında 8 mm lik defektler, tavşan kafatasında 15 mm ye kadar çaplı defektler, mongrel türü köpeklerde 20 mm lik defektler tedavi verilmeksizin kapanabilir[20]. Uzun kemiklerde ise bu sınır kemik çapının iki katı kadar uzunlukta bir segmenttir[20].

Şekil 2: Bir sıçanın tibiasına intramedüller enjektör iğnesi konduktan sonra, bacağı kırık cihazındaki giyotin düzeneğine yerleştirilmiş

1950' lerde Dr. Gavril Ilizarov un kendi adıyla anılan sirküler fiksatör sistemleri ve ekstremite uzatma prensipleri (distraksiyon osteogenezisi) ortaya konmuştur. Kontrollü bir kortikotomi sonrası sirküler ya da monlateral fiksatör kurularak belli periyod ve frekansta yapılan distraksiyonun kemik rejenerasyonunu arttırdığı bilgisi literatüre kazandırılmıştır. Bu yöntem kemikleri uzatmak, kemik ve yumuşak doku defektlerini kapatmak, deformiteleri düzeltmek gibi pek çok kullanım alanı bulmuştur. İlizarov ve ark bu deneyleri daha çok köpek tibialarında yapmışlardır[21]. Günümüzde de köpek ve tavşanlarda[22] distraksiyon osteogenezisi deneysel çalışmaları yapılmaktadır.

B) *Geç Kaynama ve Kaynamama*:

Geç kaynama modeli olarak ratlarda Lu C, ark tanımladığı femoral arter rezeksiyonu ile oluşturulan iskemi zemininde tibia kırığı modeli kullanılabilir[23]. Deney hayvanlarında kaynamama sağlamak zordur. Genelde kırık hattından rezeksiyon yapılarak modeller oluşturulur. yapıp bonvaks ile kırık uçlarını kapatılması, kaynamama modeli olarak sunulmuştur[24]. Kemik rezeksiyonu sonrası internal-eksternal tespit de uygulanabilir[25]. Kırık hattından proksimal ve distale doğru periostu 2 mm koterize etmek, sıyırmak da "kaynamama" oluşturan modellerdir[26].

Kemik çalışmalarında deney sonuçları histolojik, histomorfometrik, biyomekanik (uzun kemiklerde torsiyon ve üç-dört nokta bükme testleri) ve radyografik incelemelerle değerlendirilir.

EKLEM MODELLERİ

Kullanılan Denekler: Rat, tavşan, koyun, köpek, keçi (diz eklemi)

A) *Kıkırdak İyileşmesi Modelleri:*

Kıkırdak iyileşmesini araştırmak için yıllardır kullanılan modeller, genellikle hayvanların femur medial kondil ya da tibia plato kıkırdağında tam kat (1-5 mm çaplı) defekt yapmak şeklindedir[27-31]. Bu defektler artrotomi ile ya da artroskopik olarak biopsi punçları yardımıyla yapılabilir. Bu modellerin en büyük sıkıntısı defektin derinliğini ayarlamak için standart cihazlar oluşturamamaktır. Çünkü kıkırdak

iyileşmesini etkileyen faktörler hem defektin büyüklüğü hem de derinliğidir. Oluşturulan defektin (büyüklüğü genellikle 2x2 mm) derinliği tavşanlarda 0.5 mm den az, köpeklerde ise 1 mm kadar olabilmektedir[32]. Ayrıca hayvanların diz biyomekaniği insan dizinden çok farklıdır. Fakat yine de bu deneylerden elde edilen sonuçlar insan eklem kıkırdağı tamiri için yol gösterici olmuştur.

Tam kat olmayan parsiyel kıkırdak defekti çalışmaları için Lu Y ve ark nın koyunlarda oluşturdukları artroskopik, parsiyel(200 microm) defekt (1.5x1.5 cm2) modeli kullanılabilir[33]. Kıkırdakta künt travma oluşturmak için Milentijevic D ve ark nın kullandığı Rabbit Impact Test System (RITS) ideal bir modeldir. Bu modelde tavşan bir frame içinde sabitlenerek femoral kondil cerrahi olarak ekspoze edilir ve impaktör bu noktaya hedeflenerek travma gerçekleştirilir[34].

Deney sonuçları genellikle makroskopik, histolojik (safranin O, alcian blue boyama teknikleri ya da immunohistokimyasal boyalar ile kollajen tipi tayini), biyomekanik (rejenere kartilajın kalınlığı ve esnekliğini ölçen indentasyon testi) ve sinovyal sıvının biyokimyasal incelenmesi ile değerlendirilir[20].

B) *Osteoartoz Modelleri:*

Osteoartrit konusunda deneysel çalışmaların en büyük sıkıntısı insandaki patofizyolojiyi tam olarak taklit eden bir model ortaya koyamamaktır. Deney hayvanlarının kıkırdağında hasar yaratan mekanik ya da kimyasal travmalar model olarak tanımlanmıştır. Diğer bir sorun hayvanlarda yapılan osteoartroz modellerinin genelde çok kısa bir süre içinde (1-3 ay) oluşması ve insandaki patolojik süreç (yıllar süren) ile arasındaki farklılıktır. Fizyolojik osteoartroz, maymunlarda görülen bir tablodur ama maymunlarda bu deneyleri yapmak pahalı ve zaman isteyen bir işlemdir. En sık kullanılan modeller şunlardır:

Mekanik travma modeli

Köpeklerde (Pond-Nuki Modeli: ACL kesilmesi ve 2 ay bekleme süresi)[35]

Tavşanlarda (Hulth-Lindberg: ACL kesilmesi ve medial menisektomi)[36]

Koyun (medial menisektomi)[37]

Kimyasal travma modeli

Eklem içi enjeksiyon:

- elastaz[38]
- kollajenaz[39]

Tendon Modelleri

Kullanılan Denekler:
Rat (Aşil, Kuyruk tendonu)
Tavşan (Aşil)
Köpek (Aşil, peroneal ve ayak derin fleksörleri)
Tavuk (Aşil, Ayak fleksörleri)

A) *Tendon İyileşmesi Modeleri*

Tendon iyileşmesini ve yapışıklık gelişip gelişmediğini inceleyen çalışmalar için komplet ya da parsiyel tenotomi, greft alınması, defekt yaratılması gibi modeller tanımlanmıştır[40-44]. Cerrahi girişim sonrası deneklerin ekstremitelerini alçılamak şart değildir. En sık kullanılan model tavşan aşil tendonu modelidir. Tavşan aşil tendonu ile insan aşil tendonu benzerliğini USG, MRG ile araştıran bir çalışmada tavşanda soleus adelesi olmadığı ve tavşandaki flexor digitorum superficialis tendonunun aşil kadar geniş olduğu ortaya konmuştur. Bu anatomik farklılığın biyomekanik açıdan da fark oluşturacağına dikkat çekilmiştir[45]. Deney sonuçları genellikle makroskopik, histolojik ve biyomekanik (yüklenme-deformasyon; siklik yüklenme-deformasyon testleri) olarak değerlendirilir[20].

B) *Tendinozis modelleri*:

Ekstrinsik bası (impingement) ile oluşturulan tendinozis modeli olarak ratlarda rotator kaf tendinozis modeli tanımlanmıştır. Akromiona fasya-tendon allogrefti sararak subakromial mesafeyi daraltmak şeklinde uygulanır[46]. Aşırı kullanıma bağlı oluşan tendinozis araştırmaları için ratların 1saat/gün, 5 gün/hafta sıkıkta özel koşu bantlarında koşturulması modeli tanımlanmıştır[47]. Bu tekniklerden farklı olarak tendinozis oluşturmak için tendon içine kollajen liflerinde hasar yapan maddeler enjekte edilebilir:

-Steroid enjeksiyonu,[48]
-Kollajenaz enjeksiyonu[49]

Sinir Modelleri

Kullanılan denekler: Rat, köpek

Periferik sinir iyileşme modelleri

Periferik sinir iyileşmesini araştıran yayınlarda en sık kullanılan model rat siyatik sinir hasarı modelidir. Künt travma, sinir kesisi, greft, defekt oluşturmak (10-15 mm) gibi modeller tanımlanmıştır[50-52].

Deney sonuçları genellikle histolojik, elektrofizyolojik ve fonksiyonel ölçütler ile değerlendirilir Medinaceli' nin tanımladığı siyatik fonksiyonel indeks sık kullanılan bir parametredir (ratların ayaklarını mürekkep ile boyayarak ayak izi analizi yapmak) [53]. Ayakbilek duruş açısını değerlendirmek (54) ya da özel olarak yapılan yürüme koridoru analizi yapmak gibi farklı değerlendirme yöntemleri de vardır [55]. Periferik sinir çalışmalarında sıklıkla kullanılan diğer bir deney hayvanı köpektir. Köpekte siyatik sinir, peroneal ve ulnar sinir hasarları model olarak tanımlanmıştır[56]. Ayrıca brakial pleksus yaralanması modeli olarak köpek çalışmaları yayımlanmıştır[57].

İnfeksiyon Modelleri

Denekler: Rat, fare, tavşan, köpek

Klinik olgularda, infeksiyonun ne zaman başladığını bilmek ve değişkenlere (bağışıklık sistemi, bakteri virülansı vb) müdahale edebilmek şansı olmadığı için kontrollü çalışmalar yapmak olası değildir. Bu durumda hayvan deneyleri, infeksiyon patogenezi ve tedavi seçeneklerinin incelenebildiği en güvenilir yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Sonuçlar histolojik, elektron mikropskopik ve mikrobiyolojik (kantitatif kültürler) olarak değerlendirilir. Kemik ve eklem infeksiyonu modellerini ayrı incelemek daha doğru olacaktır.

A)*Osteomiyelit Modelleri*

Deney hayvanlarında osteomiyelit oluşturmak için lokal kemik hasarı yapmak şarttır (şekil 3)[58]. Bu amaçla kemik içine sklerozan madde enjekte etmek, yüksek devirli burr kullanmak gibi yöntemler tanımlanmıştır. Lokal hasar oluşturduktan sonra bakterinin (genellikle S. *aureus*) verilmesi konusunda farklı uygulamalar vardır[59]:

1. Bakterinin sistemik (IV) verilmesi (DİKKAT, sepsis yapabilir)
2. Bakterinin lokal verilmesi
3. İmplant-yabancı cisim ilişkili model

a) Önceden kolonize edilmiş implant-yabancı cisim

b) Steril implant-yabancı cisim

Şekil 3: a) Osteomiyelit oluşturmak için tibianın metafizer bölgesine iğne ucu ile pencere açılıyor, **b)** Kemikte lokal hasar yapmak için intramedüller boşluğa 50 μL sklerozan madde veriliyor

Deneyde kullanılacak mikroorganizmanın klinikte osteomiyelit nedeniyle yatan bir hastadan izole edilmesi ve belli bir ATCC suşu ile karşılaştırılarak metisilin duyarlılığının ortaya konması gerekir. Ya da virülansı, biofilm yapma özelliği vs bilinen bir ATCC suşu kullanılabilir. Bu tekniklerin birçok modifikasyonu olmakla birlikte en sık kullanılan modeller şunlardır:

A) Norden ve Kennedy modeli (tavşan): Tibiaya intramedüller Na moruat enjeksiyonunu takiben 10^8 S. a*ureus* verilmesi[60]

B) Zak modeli (rat): Tibiaya intramedüller Na moruat enjeksiyonunu takiben 10^{5-6} S. *aureus* verilmesi ve bonevax ile deliğin kapatılması[61]

C) Fitzgerald modeli (köpek): Tibia metafizinde 1x1 defekt yapıp 10^9 S *aureus* verilmesi ve sement ile defektin kapatılması[62]

B) *Septik Artrit Modelleri*

En sık kullanılan denek faredir. Klinikte gördüğümüz septik artritler, genellikle direkt bulaşma ile değil septik emboliler sonucu oluşan artritlerdir. Bu nedenle bakterilerin sistemik verildiği modeller önerilmektedir[63].

1. Bakterinin sistemik verilmesi

Farelerde spontan artrit yapan S *aureus* LS-1 suşunun (10^7cfu/ml) kuyruk veninden verilmesi ile diz ekleminde septik artrit oluşturulur[63].

2. Bakterinin lokal verilmesi

Tavşanlarda diz eklemi içine direkt olarak S *aureus* injeksiyonu ile septik artrit oluşturulur[64].

Osteoporoz Modelleri

Denekler: Rat, köpek, koyun

Ratların kemik kitlesi, vücut kitlelerine oranla zaten çok azdır. Ayrıca kansellöz/kortikal oranı insandakinden çok daha azdır. Senil osteoporoz deneyleri için ideal hayvanlar değidirler. Köpek ve koyunların haversian kanalları ise insanınkine benzer yapıda

olduğu için daha uygun hayvanlardır[65].

Deneysel çalışmalardaki en ciddi problem, kemik dansitometresini düşüren modellerin aynı oranda kırık riskini arttırmamasıdır. Bu nedenle deney sonuçlarını değerlendirilirken dansitometri sonuçları yerine biyomekanik değerlendirmelerin sonuçlarının verilmesi daha uygundur[65].

Modeller

1. Hormon defekti modeli

a) Overektomi[66]

b) Östrojen reseptör antagonisti verilmesi[67]

2. Kullanmama osteoporozu modeli

a) Ekstremite denervasyonu (tibial siniri keserek immobilizasyon sağlamak)[68]

b) Tenotomi (diz çevresi tendonları keserek tibiada immobilizasyon yapmak)[69]

c) Yüklenmeme modeli (tek ekstremiteyi vücuda sararak atellemek)[70]

Bu yazıda ortopedi ve travmatoloji biliminin deneysel araştırmalarında sıklıkla kullanılan hayvan modelleri tanıtılmıştır. Şüphesiz ki ortopedinin ilgi alanı içine giren tüm hastalıkların yeni deneysel modellerini oluşturmak olasıdır. Hatta çalışmaların başında daha yeni ve daha rafine bir model oluşturmak her araştırmacının aklından geçen bir düşüncedir. Fakat bir modelin daha iyi olduğunu iddia edebilmek için diğer yöntemleri, eksikliklerini ortaya koyabilecek kadar iyi bilmemiz gerekir. Bu süreçte araştırmacıların, bilimselliğe ve emeklerine değer verdikleri kadar, deney hayvanlarıyla çalışmanın temel ilkelerine ve etik unsurlara bağlılık konularına da duyarlı olmaları gerekir.

Yazışma Adresi: *Volkan Öztuna*
Viranşehir Mah. 318. cadde, Moda Plaza, C blok
D:10, Mersin, 33190.
e-posta: oztuna67@ mersin.edu.tr

Kaynaklar

1. Roach HI, Shearer JR, Archer C: The choice of an experimental model. A guide for research workers. J Bone Joint Surg Br 1989,71(4):549-53.
2. Van Zupthen LFM, Baumans V, Beynen AC (ed), çeviri editörü: Tayfun İde: Laboratuar Hayvanları Biliminin Temel İlkeleri. Medipres, Ankara, 2003.
3. Oğur R, Tekbaş ÖF (ed): Laboratuvar Hayvanları El Kitabı. Hipokrat Medikal Yayın Dağıtım. Ankara, 2001.
4. Bayramiçli M (ed): Deneysel Mikrocerrahi. Argos, İstanbul, 2005.
5. Yenidünya OM: Rat ve tavşanlarda yapılacak deneysel çalışmalar için temel ilkeler. İnsizyon 1999, 2(1): 17-24.
6. Jager M, Sager M, Lensing-Hohn S, Krauspe R: The critical size bony defect in a small animal for bone healing studies (I): Comparative anatomical study on rats' femur. Biomed Tech (Berl) 2005, 50(4):107-10.
7. Nunamaker DM: Experimental models of fracture repair. Clin Orthop Relat Res 1998, 355: 56-65.
8. Slatis P, Rokkanen P: Regeneration of the femoral head after subcapital osteotomy. An experimental study on young rabbits. Acta Orthop Scand 1966, 37(3):219-28.
9. Karaharju EO, Ryoppy SA, Makinen RJ: Remodelling by asymmetrical epiphysial growth. An experimental study in dogs. J Bone Joint Surg Br 1976, 58(1):122-6.
10. De Haas WG, Lazarovici MA, Morrison DM: The effect of low frequency magnetic fields on the healing of the osteotomized rabbit radius. Clin Orthop Relat Res 1979, (145):245-51.
11. Law HT, Annan I, McCarthy ID, Hughes SP, Stead AC, Camburn MA, Montgomery H: The effect of induced electric currents on bone after experimental osteotomy in sheep. J Bone Joint Surg Br 1985, 67(3):463-9.
12. Reikeras O, Reigstad A: Mechanical effects of intramedullary reaming on osteotomy healing in rats. Arch Orthop Trauma Surg 1985,104(2):97-9.
13. Lewallen DG, Chao EY, Kasman RA, Kelly PJ: Comparison of the effects of compression plates and external fixators on early bone-healing. J Bone Joint Surg Am 1984, 66(7):1084-91
14. Wang GJ, Dunstan JC, Reger SI, Hubbard S, Dillich J, Stamp WG: Experimental femoral fracture immobilized by rigid and flexible rods (a rabbit model). Clin Orthop Relat Res 1981, (154):286-90.
15. Goodship AE, Kenwright J: The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures. J Bone Joint Surg Br 1985, 67(4):650-5.
16. Omeroglu S, Erdogan D, Omeroglu H: Effects of single high-dose vitamin D3 on fracture healing. An ultrastructural study in healthy guinea pigs. Arch Orthop Trauma Surg 1997, 116(1-2):37-40.
17. Bonnarens F, Einhorn TA: Production of a standard closed fracture in laboratory animal bone. J Orthop Res 1984, 2(1):97-101.
18. Jirarattanaphochai K, Kiat TS, Chua D, Chin SI: The effect of methylprednisolone on porcine bone morphogenetic protein in fracture healing. An experimental allograft model in rabbits. Clin Orthop Relat Res 1993, (292):366-75.
19. Cook SD, Baffes GC, Wolfe MW, Sampath TK, Rueger DC, Whitecloud TS 3rd. The effect of recombinant human osteogenic protein-1 on healing of large segmental bone defects. J Bone Joint Surg Am 1994, 76(6):827-38.
20. Yuehuei H An, Richard Freidman (eds): Animal models in orthopaedic research.CRC, Boca Raton, 1999.
21. Gavriil A Ilizarov (ed): Transosseous osteosynthesis.Springer Verlag, Berlin, 1992.
22. Sen C, Erdem M, Gunes T, Koseoglu D, Filiz NO: Effects of diclofenac and tenoxicam on distraction osteogenesis. Arch Orthop Trauma Surg 2007, 127(3):153-9.
23. Lu C, Miclau T, Hu D, Marcucio RS: Ischemia leads to delayed union during fracture healing: a mouse model. J Orthop Res 2007, 25(1):51-61.
24. dos Santos Neto FL, Volpon JB: Experimental nonunion in dogs. Clin Orthop Relat Res 1984, (187):260-71.

25. Brownlow HC, Simpson AH: Metabolic activity of a new atrophic nonunion model in rabbits. J Orthop Res 2000, 18(3):438-42.
26. Eckardt H, Ding M, Lind M, Hansen ES, Christensen KS, Hvid I: Recombinant human vascular endothelial growth factor enhances bone healing in an experimental nonunion model. J Bone Joint Surg Br 2005, 87(10):1434-8.
27. Kettunen K, Rokkanen P: The repair of a full-thickness articular defect. An experimental study on growing rats. Ann Chir Gynaecol Fenn 1973, 62(3):166-8.
28. Kon M: Cartilage formation from perichondrium in a weight-bearing joint. An experimental study. Eur Surg Res 1981, 13(5):387-96.
29. O'Driscoll SW, Salter RB: The repair of major osteochondral defects in joint surfaces by neochondrogenesis with autogenous osteoperiosteal grafts stimulated by continuous passive motion. An experimental investigation in the rabbit. Clin Orthop Relat Res 1986, (208):131-40.
30. Hale JE, Rudert MJ, Brown TD: Indentation assessment of biphasic mechanical property deficits in size-dependent osteochondral defect repair. J Biomech 1993, 26(11):1319-25.
31. Mendelson S, Wooley P, Lucas D, Markel D: The effect of hyaluronic acid on a rabbit model of full-thickness cartilage repair. Clin Orthop Relat Res 2004, (424):266-71.
32. Breinan HA, Hsu HP, Spector M: Chondral defects in animal models: effects of selected repair procedures in canines. Clin Orthop Relat Res 2001,(391 Suppl):219-30.
33. Lu Y, Markel MD, Swain C, Kaplan LD: Development of partial thickness articular cartilage injury in an ovine model. J Orthop Res 2006, 24(10):1974-82.
34. Milentijevic D, Rubel IF, Liew AS, Helfet DL, Torzilli PA: An in vivo rabbit model for cartilage trauma: a preliminary study of the influence of impact stress magnitude on chondrocyte death and matrix damage. J Orthop Trauma 2005, 19(7):466-73.
35. M.J. Pond and G. Nuki: Experimentally-induced osteoarthritis in the dog. Ann Rheum Dis 1973, 32: 387-388.
36. Hulth A, Lindberg L, Telhag H: Experimental osteoarthritis in rabbits. Preliminary report. Acta Orthop Scand 1970, 41(5):522-30.
37. Ghosh P, Burkhardt D, Read R, Bellenger C: Recent advances in animal models for evaluating chondroprotective drugs. J Rheumatol Suppl 1991, 27:143-6.
38. Blattert TR, Kunz E, Muller J, Weckbach A: Induction of arthritis in healthy knee joints after intra-articular injection of the proteolytic enzyme elastase - An experimental investigation in the rabbit. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2002, 140(1):101-5.
39. van der Kraan PM, Vitters EL, van Beuningen HM, van de Putte LB, van den Berg WB: Degenerative knee joint lesions in mice after a single intra-articular collagenase injection. A new model of osteoarthritis. J Exp Pathol 1990, 71(1):19-31.
40. Strauch B, de Moura W, Ferder M, Hall C, Sagi A, Greenstein B: The fate of tendon healing after restoration of the integrity of the tendon sheath with autogenous vein grafts J Hand Surg Am 1985, 10(6 Pt 1):790-5.
41. Enwemeka CS: Inflammation, cellularity, and fibrillogenesis in regenerating tendon: implications for tendon rehabilitation. Phys Ther 1989, 69(10):816-25.
42. Amiel D, Ishizue K, Billings E Jr, Wiig M, Vande Berg J, Akeson WH, Gelberman R: Hyaluronan in flexor tendon repair. J Hand Surg Am 1989,14(5):837-43.
43. Brown H, Ehrlich HP, Newberne PM, Kiyoizumi T: Para osteo arthropathy--ectopic ossification of healing tendon about the rodent ankle joint: histologic and type V collagen changes. Proc Soc Exp Biol Med 1986, 183(2):214-20.
44. Bishop AT, Cooney WP 3rd, Wood MB: Treatment of partial flexor tendon lacerations: the effect of tenorrhaphy and early protected mobilization. J Trauma 1986, 26(4):301-12.
45. Doherty GP, Koike Y, Uhthoff HK, Lecompte M, Trudel G: Comparative anatomy of rabbit and human achilles tendons with magnetic resonance and ultrasound imaging. Comp Med 2006, 56(1):68-74.
46. Carpenter JE, Flanagan CL, Thomopoulos S, Yian EH, Soslowsky LJ: The effects of overuse combined with intrinsic or extrinsic alterations in an animal model of rotator cuff tendinosis. Am J Sports Med 1998, 26(6):801-7.
47. Soslowsky LJ, Thomopoulos S, Tun S, Flanagan CL, Keefer CC, Mastaw J, Carpenter JE: Overuse activity injures the supraspinatus tendon in an animal model: a histologic and biomechanical study. J Shoulder Elbow Surg 2000, 9(2):79-84.
48. Tatari H, Skiak E, Destan H, Ulukus C, Ozer E, Satoglu S: Effect of hylan G-F 20 in Achilles' tendonitis: an experimental study in rats. Arch Phys Med Rehabil 2004, 85(9):1470-4.
49. Dahlgren LA, van der Meulen MC, Bertram JE, Starrak GS, Nixon AJ: Insulin-like growth factor-I improves cellular and molecular aspects of healing in a collagenase-induced model of flexor tendinitis. J Orthop Res 2002, 20(5):910-9.
50. Brandt J, Dahlin LB, Lundborg G: Autologous tendons used as grafts for bridging peripheral nerve defects. J Hand Surg Br 1999, 24(3):284-90.
51. Janecka IP: Peripheral nerve regeneration: an experimental study. Laryngoscope 1987, 97(8 Pt 1):942-50.
52. Ellis JC, McCaffrey TV: Nerve grafting. Functional results after primary vs delayed repair. Arch Otolaryngol 1985, 111(12):781-5.
53. Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ: An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. Exp Neurol 1982, 77(3):634-43.
54. Lin FM, Pan YC, Hom C, Sabbahi M, Shenaq S: Ankle stance angle: a functional index for the evaluation of sciatic nerve recovery after complete transection. J Reconstr Microsurg 1996, 12(3):173-7.
55. Cihangir Tetik, Bulent Erol, Cengiz Cabukoglu, Murat Unsal: Sıçan siyatik sinir modelinde fonksiyonel değerlendirme yöntemlerinin yeni bir sistemle karşılaştırılması. Acta Orthop Traumatol Turc 2000, 5: 523-527.
56. Reid RL, Cutright DE, Garrison JS: Biodegradable cuff an adjunct to peripheral nerve repair: a study in dogs. Hand 1978, 10(3):259-66.
57. Tomita Y, Tsai TM, Burns JT, Karaoguz A, Ogden LL: Intercostal nerve transfer in brachial plexus injuries: an experimental study. Microsurgery 1983, 2:95-104.
58. Mader JT: Animal models of osteomyelitis. Am J Med 1985, 28;78(6B):213-7.
59. Öztuna V, Ersöz G, Coskun B, Kaya A, Çolak M, Kuyurtar F: Farelerde oluşturulan osteomiyelit modellerinde yabancı cisim uygulanmasının lokal ve sistemik infeksiyon bulguları üzerine etkileri. Artroplasti-Artroskopik Cerrahi 2002, 13(2): 94-98.

60. Norden CW: Experimental osteomyelitis. I. A description of the model. J Infect Dis 1970, 122(5):410-8.
61. Norden CW: Lessons learned from animal models of osteomyelitis. Rev Infect Dis 1988, 10:103-110.
62. Fitzgerald RH Jr: Experimental osteomyelitis: description of a canine model and the role of depot administration of antibiotics in the prevention and treatment of sepsis. J Bone Joint Surg Am 1983, 65(3):371-80.
63. Bremell T, Lange S, Yacoub A, Ryden C, Tarkowski A: Experimental Staphylococcus aureus arthritis in mice. Infect Immun 1991, 59(8):2615-23.
64. Boyer J, Daniel D, Akeson WH, Amiel D, Ryder M: Effect of salicylate therapy on cartilage destruction in experimental pyarthrosis. Clin Orthop Relat Res 1977, 126:302-4.
65. Turner RT, Maran A, Lotinun S, Hefferan T, Evans GL, Zhang M, Sibonga JD: Animal models for osteoporosis. Rev Endocr Metab Disord 2001, 2(1):117-27.
66. Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC: Skeletal effects of estrogen. Endocr Rev 1994, 15(3):275-300.
67. Gallagher A, Chambers TJ, Tobias JH: The estrogen antagonist ICI 182,780 reduces cancellous bone volume in female rats. Endocrinology 1993, 133(6):2787-91.
68. Turner RT, Bell NH: The effects of immobilization on bone histomorphometry in rats. J Bone Miner Res 1986, 1(5):399-407.
69. Thompson DD, Rodan GA: Indomethacin inhibition of tenotomy-induced bone resorption in rats. J Bone Miner Res 1988, 3(4):409-14.
70. Li XJ, Jee WS, Chow SY, Woodbury DM: Adaptation of cancellous bone to aging and immobilization in the rat: a single photon absorptiometry and histomorphometry study. Anat Rec 1990, 227(1):12-24.