

Bölüm 15

ALZHEİMER, KANSER VE AĞRI ÜZERİNE HAYVAN MODELLERİNE, GELİŞEN TEKNOLOJİ İLE OLUŞTURULAN ALTERNATİF MODELLER

Serap KORKMAZ¹

GİRİŞ

Büyük veri, nesnelerin interneti, bulut bilişim, radyo frekanslı görüntüleme teknikleri (RFGT) ve yapay zekâ kullanımı gibi unsurlar ile bütünleşen Endüstri 4.0, hayatın her alanı gibi sağlık sektöründe de önemli değişimlere neden olurken, artık iş tanımları ve iş yapma biçimlerini de kökten değiştirmeye başlamıştır. Bu unsurlardan yapay zekâ; makine öğrenmesi, derin öğrenme gibi kavramları da içine alan genel bir kavramdır.

Bu çalışmada gelişen teknoloji ile deneysel çalışmalarda meydana gelebilecek değişiklikler ve bu değişikliklerin laboratuvar hayvanları ile oluşturulan modellere gereksiniminin ne ölçüde azaltılabileceği incelenecektir.

Makine öğrenmesi ve sanal gerçeklik teknolojilerinin, özellikle son zamanlarda bilim insanları ve halk arasında çeşitli tartışmalara da konu olan, eğitim ve deneyler sırasında deney hayvanları kullanımlarının azaltılması için çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin sanal gerçeklikte 3D görüntüyle birlikte hareket ve işitme duyularından da faydalanılması gibi teknolojiler ile gerçek hayatta var olan ve olmayan görüntüler en az üç boyutlu şekillendirilmekte, gerçeği ile oldukça benzer olarak sunulmaktadır.

Çalışmada sırasıyla; yapay zekanın tanımı, tarihi, deney hayvanları etiği, Farmakokinetik/Farmakodinamik (FK/FD) çalışmalarda uygulanan bazı modelleri içeren literatür çalışmasına yer verilmiştir

¹ Öğr. Gör., Kayseri Üniversitesi, Safiye Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksekokul, serap.korkmaz@kayseri.edu.tr

YAPAY ZEKÂNIN TARİHİ

Yapay zeka terimi akademik çalışmalarda ilk olarak 1956'da dama oyunu öğrenmek veya matematik işlemlerini çözmek gibi amaçlarla kullanılırken, 1959 yılında bilgisayar oyunları ve yapay zeka alanının öncüsü olarak bilinen Amerikalı Arthur Samuel (1959)'in Makine öğrenmesini icat etmesi ile birlikte farklı bir boyut kazanmıştır (1).

1990'larda ise lojistik, veri madenciliği, hastalık tanısı ve Dünya satranç şampiyonunu yenmek gibi daha kompleks görevlerde kullanılmıştır.

2000 yılından itibaren ise makine öğrenimi araştırmalarında, arama motorları ve büyük web siteleri tarafından daha da aktif bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde ise pratik uygulamaların çoğunluğu makine öğrenimi ve derin öğrenmeye indirgenmiştir. Günümüzde oldukça yaygın olarak eğlence için kullanılan bu teknoloji, çok yönlülüğü bünyesinde bulundurmaktadır (2). Bu durum çeşitli sağlık eğitimleri ve tedavi uygulamaları için de katkı sağlamaktadır.

Makine öğrenimi bir çeşit yapay zekanın alt kümesidir. Yapay zeka; hastalıklara tanı koymak ve uygun tedavi prosedürünü sunmak için önceden kaydedilen verilerden faydalanarak sağlık sektöründe de aktif rol almaktadır. Ayrıca yapay zeka destekli teknolojiler yardımıyla patolojik dokuların belirlenmesi ve karakter analizi için kullanılabilir (3).

Örneğin Aksaray'da bir süt sığırcılığı işletmesi sahibi sanal gerçeklik gözlüğü yardımı ile hayvanlarına uçsuz bucaksız yeşilliklerde, kuş sesleriyle yayıldığını simüle ederek hayvanlarından günlük beş litre daha fazla süt aldığını yakın zamanda bildirmiştir (4).

Yine benzer teknoloji araçları ile besi işletmelerinde dişi hayvanlara; kızgınlıktaki erkek hayvan seslerinin dinletilmesi dişilerin kızgınlık belirtilerini göstermesini tetiklediği bilinmektedir. Böylelikle senkronizasyon için gerekli olan hormon enjeksiyonları, iş gücü ve uygulamaların oluşturduğu stres faktörünün önüne geçilmiş olunabilir.

Yine teknolojiden faydalanarak yetiştiricilikte feromonların kullanımı ile hayvanlara yüksek maliyetli kimyasal ajanların kullanımının önüne geçerek davranış özelliklerinin belirlenmesi, seksüel aktivitenin düzenlemeleri ve hatta depresyon tedavisinde kullanılabilirliği değerlendirilmelidir.

Robotları hayvan deneylerinde kullanmak, hayvanlara seçici bir şekilde belirli uyaranları iletmek, onlara farklı ve nispeten zor davranışları öğretmek ve

grup aktivitesini manipüle etmek için önemli bir avantaj sağlar. Davranış paradigmatlarında bireysel robotların ve hayvanların bir arada kullanılmasına ek olarak, belirli robotik sistemlerin hayvanlarla entegre edilmesiyle biyohibrit organizmalar oluşturulur. Hayvanların robotlar gibi dış girdilerle kontrol edilebilmesi ve robotların hayvanlar tarafından kontrol edilebilmesi, davranışsal hayvan çalışmalarında yeni deneysel yöntemlerin geliştirilmesine yol açmaktadır. Ek olarak, yapay zeka ve robotik öğrenme modelleri, hayvan davranışlarını ve sinir sisteminin temel çalışma prensiplerini kullanır ve ortaya çıkan teknoloji davranış testlerinde kullanılabilir (5).

DENEY HAYVANLARI ETİĞİ

Literatürde bilinen ilk çalışma M.Ö. 400'lerde Hipokrat tarafından Corpus Hippocraticum isminde yazılan kitabın hayvanları anatomik olarak incelediği bir kaynaktır.

Deneysel olarak değerlendirilebilir ilk uygulama Galen tarafından köpek, domuz ve maymunda bir kısım organlarını vücuttan çıkarılarak görev ve fonksiyonları üzerine araştırmalarıdır. Bu araştırma, canlı hayvanlar üzerinde yapılan ilk bilimsel çalışma olarak literatüre geçmiştir. İlerleyen yıllarda sayısız araştırmacı birçok nedenlerle deneylerinde hayvan kullanmıştır (6).

Bugün ise sağlık alanında; patoloji, mikrobiyoloji, immünoloji, farmakoloji ve toksikoloji vb. pek çok bilimsel çalışma hayvan deneyleri aracılığıyla gerçekleştirilmektedir.

Son yüzyılda, Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü alanında verilen 224 adet ödül-den 188'inin araştırma alanında deney hayvanı modellerinin kullanılmış olmaları bu deneylerin ne kadar önemli olduklarını bir kez daha göstermiştir (7).

Bu durumda “deney hayvanları kullanım etiği” kavramı devreye girmektedir.

“Hayvan deneylerini olabilecek en insani koşullara getirmek için ilk olarak Russell & Burch tarafından 1959'da İnsani Deney Tekniğinin İlkelerinin yayımlanmasıyla ortaya konan bu ilkeler; Replacement (Yerine koyma), Reduction (Sayıyı azaltma), Refinement (Ağrı ve acıyı azaltma) terimlerinin baş harflerinden dolayı kısaca 3R olarak tanımlanmıştır”.

“Daha sonrasında ise bu kural, dördüncü bir R ile güncellenerek 4R halini almıştır. Dördüncü R, ilk olarak Banks tarafından Responsibility (Sorumluluk bilinci) olarak tanımlanmıştır. Bu ilke temelde laboratuvar hayvanını bir değer olarak görüp onlara karşı sorumluluklarını bilmesini ve ona göre davranılması ile kişisel sorumluluğunun artırılmasını öngörmektedir” (8).

Araştırmacıların deney hayvanlarını kullanabilmeleri için onaylanmış kurumlar tarafından yapılan eğitimlerin sonucunda onaylanmış sertifikalara sahip olmaları gerekmektedir.

Hayvan deneyleri yerine aşağıdaki yöntemlerde tercih edilebilmektedir (9):

- Organ ve Doku kültürlerinin tercih edilmesi,
- Omurgasız deneklerin tercih edilmesi,
- Tek hücrelilerin tercih edilmesi,
- Bilgisayar ve veri tabanlarının tercih edilmesi,
- Bilgisayar temelli in-siliko yöntemler,
- Yapay zekâ temelli dijital ikiz teknolojisinin tercih edilmesi,
- Eğitimde yapay modellerin ve filmlerin tercih edilmesi,
- Embriyolu yumurta tercih edilmesi,
- Gönüllü insan kullanımı ve epidemiyolojik yöntemler

Tang vd. (2021) tarafından 50 kişiden oluşan öğrencilere deney hayvanı tutuş teknikleri, sanal gerçeklik teknolojisiyle konu anlatımlı ve uygulamalı olarak öğretilmiştir. Deney hayvanları kullanımının temelini oluşturan hayvan tutuş tekniklerinin böylesi bir teknolojiyle öğretiliyor olması, bu konuda önemli bir ilerleme olarak kabul edilmektedir (10).

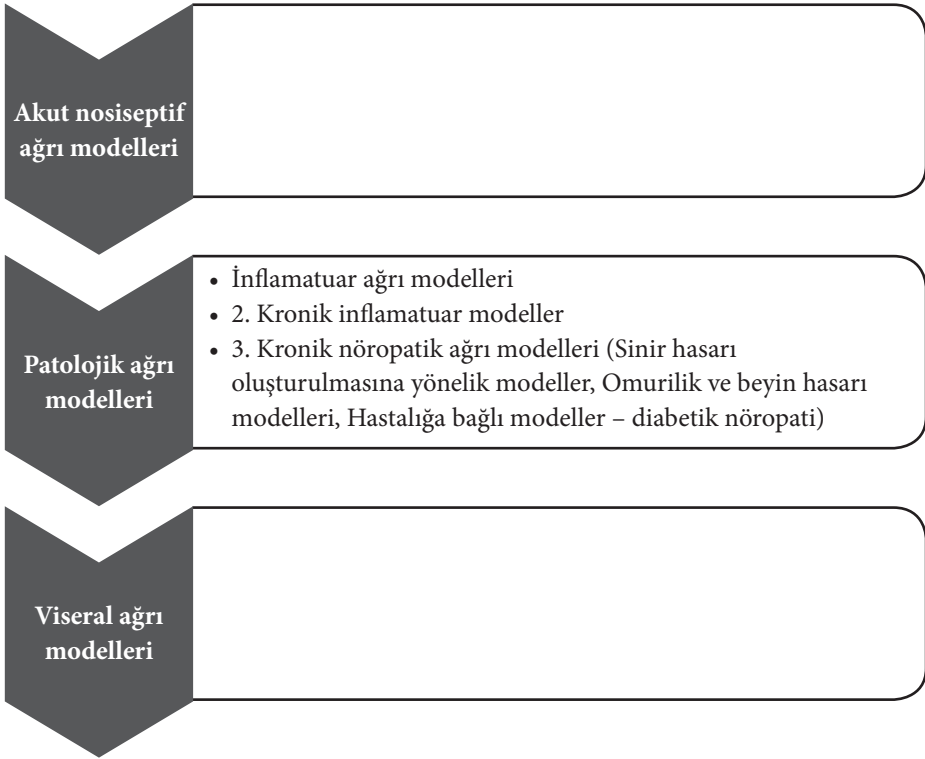
Toksikolojik olarak hayvan deneylerinin sonuçları makine öğrenmesi aracılığıyla değerlendirilmeye çalışılırken, eldeki veri tabanlarından faydalanılmaktadır. Yapay zeka teknolojisi bu açıdan hayvan deneylerindeki biyoinformatik ile de örtüştüğü ortaya konulmuştur.

2018 yılında Johns Hopkins Üniversitesi'nden yapılan bir araştırmada, toksisitesinin açıklanabilmesi için ortak veri tabanlarını ve önceki hayvan testlerindeki verilerden faydalanarak bir yapay zeka algoritması oluşturulmuştur. "Makine öğrenmesi 866.000'den fazla kimyasal özellik/tehlike içeren genişletilmiş bir veri tabanı, eğitim verileri olarak ayrıca sağlık tehlikelerini ve kimyasal özellikleri modellemek için kullanılmıştır ve böylece kimyasalların toksisitesi çapraz doğrulama yoluyla tahmin edilmiştir". "Elde edilen verilerin %80-95 oranında gerçeğiyle örtüşür olduğu değerlendirilmiştir (11). Makine öğrenmesinin etkili olduğu diğer bir çalışma 'Tox-GAN' adı verilen çoklu dozlama ve tedavi süresi için gen aktivitesi ve transkripsiyon profilleri oluşturma ve elde edilen profillerin gerçek gen ekspresyon verileriyle %87 uyumlu olduğu gözlenmiştir" (12).

Bu sonuçlar, yapay zeka teknolojisinin hayvan deneyleri yerine alternatif olarak uygulanmasının olumlu sonuçlar verebileceğini göstermektedir. Bu durum, sanal gerçeklik teknolojisi yardımıyla denek kullanım eğitiminin her aşamasında sanal bir eğitimin geliştirilmesinin gerekli ve mümkün olduğu şeklinde değerlendirilmiştir.

Makine öğrenmesi hakkında insanlar için şekillendirilen teorik farmakokinetik/farmakodinamik modeller hayvanlara da uygulanıp bunların yapay zekaya öğretilmesi hakkında adımlar atılabilir olduğunu göstermektedir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik (Fk/Fd) Uygulamalarda Bazı Modeller



Şekil 1. Deney Hayvanlarında Uygulanan Ağrı Modeli.

(Özyalçın ve Arıcıoğlu-Kartal, 2002:13)

Deney Hayvanı Kullanılmadan Gerçekleştirilen Ağrı Modeli

Görsel-işitsel (AV) cihazı, hastaların infiltrat anestezisi sırasında hissettikleri iğneleyici ağrıyı azaltmada etkiliydi; ancak skorun aynı ağrı kategorisinde kaldığı belirtilmektedir. Kadınlarda farklı yaş gruplarında sanal gerçeklik cihazı

(VRZ4-VRBOX) kullanılarak yapılan görsel-işitsel distraksiyonun (AVD) intraoral enjeksiyon bölgesinde iğneleme ağrısının yoğunluğuna etkisi istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. AV cihazının iğneleme ağrısını azaltmada yaşa (21-50 yaş) bağlı olmadığı belirtilmiştir. AV cihazı kullanımından sonra ağrı, etkin bir şekilde azalmaktadır ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (14).

Kimyasal ve Fiziksel Etkenler ile Oluşturulan Kanseri Modeller

1. P388 ve L1210 Lösemi Modeli

2. DMBA ile İndüklenmiş Meme Tümörü

3. MX Furanone , 19-5- hydroxy-2 İle İndüklenmiş Mide Kanseri

4. 1.2 Dimethylhydrazme İle İndüklenmiş Kolon Kanseri

5. Spontan veya Transplante Edilebilen Tümör Modelleri

5.1. Ehrlich-Lettre Asit Tümörü

5.2. Transplante Edilebilen Wilm's Renal Tümörü

5.3. Lewis Akciğer Kanseri

5.4. Tümör Xenografh Modeli

5.5. Ortotopik Xenograft Model

5.6. Transgenik, Knockout veya Kimerik Modeller

Şekil 2. Deney Hayvanı Kullanılarak Oluşturulan Kanseri Modeli
(Zeybek Ü. 2013: 1-12)

a) Kimyasal veya fiziksel karsinojenler ile oluşturulan modeller:

Çeşitli kimyasalları deneklere farklı yollarla vermek suretiyle (intraperitoneal, intravenöz, subkutan vb.) çok farklı özellikte tümör modelleri şekillendirilebilir.

Ancak burada kullanılacak karsinojenlerin uygun şartlarda hazırlanması, saklanması, uygun yollarla verilmesi ve kanserojenin etki mekanizmasının belirlenmesi hem araştırmacıya hem de çevresindeki diğer kişilere zarar vermesini önlemek noktasında önemlidir (15).

1. P388 ve L1210 Lösemi Modeli

3-methylcholanthrene (20mg/kg), intraperitoneal (IP) yolla 0.1 ml süspansiyonda 1×10^6 hücre olacak şekilde farelere IP yolla uygulanarak lenfositik lösemi modeli oluşturulmaktadır (15).

2. DMBA ile İndüklenmiş Meme Tümörü

Polisiklik hidrokarbonlardan olan 7,12- dimethylbanz (a) anthracene (DMBA) kullanılarak, özellikle Sprague Dawley soyu sıçanlarda tek doz uygulama ile meme bezine spesifik tümörler oluşturulmaktadır (15).

3. MX Furanone (3-chloro-4-(dichloromethyl), 19-5- hydroxy-2 (5H)-furanone) İle İndüklenmiş Mide Kanseri

Altı haftalık sıçanlara öncelikle 100 ppm N-methyl-N-nitro-N- nitrosoguanidine (MNNG) intraperitoneal yolla enjekte edildikten sonra, MX Furanone 30 ppm dozunda içme suyuna katılarak hayvanlara verilmektedir. 57 haftalık uygulama sonrası glandüler midede, adenokarsinom tipi, kanser modeli ortaya çıkmaktadır (15).

4. DMH (1.2 Dimethylhydrazme) İle İndüklenmiş Kolon Kanseri

DMH çevreyi kirleten toksik bir kimyasaldır ve kolona özel bir karsinojendir. 8 haftalık sıçanlara, birer hafta arayla olmak üzere 15 hafta süresince 1 ml^M EDTA içinde 20 mg/kg DMH, kasık bölgesine subkutan enjeksiyon ile verildiğinde, insan kolon kanserine yakın özelliklere sahip bir kolon kanseri modeli oluşturulmaktadır (15).

5. Spontan veya Transplante Edilebilen Tümör Modelleri

Bu sınıflandırmadaki transplante edilebilen tümör modelleri spontan şekillenen tümörlerin süspansiyonlarından üretilmiştir. "Solid tümörler, subkutan,

intradermal, intramuskuler, intraperitoneal veya intravenöz yolla hücre süspan-siyonlarının inokulasyonu sonucunda transplante edilirler” (15). Spontan veya transplante edebilen tümör modellerinden bazılarında aşağıda yer verilmiştir:

- a. Ehrlich-Lette Asit Tümörü
- b. Transplante Edilebilen Wilm's Renal Tümörü
- c. Lewis Akciğer Kanseri
- d. Tümör Xenografh Modeli
- e. Ortotopik Xenograft Model
- f. Transgenik, Knockout veya Kimerik Modeller

DENEY HAYVANI KULLANMADAN GERÇEKLEŞTİRİLEN KANSER MODELİ

In vitro toksikogenomik (TGx), hayvan çalışmalarının yerini alma veya tamam-lama potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, TGx çalışmaları genellikle sınırlı bir numune boyutu ve hücre tiplerinden olduğu bildirilmektedir. Bu arada, esas olarak ilaç etkinliği taraması için kanser hücre dizileri kullanılarak on binlerce bileşik için transkriptomik veriler üretilmiştir. Burada, bu tür transkriptomik verilerin toksisite değerlendirmesini desteklemek için kullanılıp kullanılamayacağı sorusuna cevap aranmaktadır. CMap veri setinden üç kanser hattından (HL60, MCF7 ve PC3) transkriptomik profilleri, daha önce bildirilmiş olan çift sıralama (PRank) yöntemini kullanarak birincil hepatositler veya Open TG-GATEs veritabanından in vivo tekrarlanan doz çalışmaları kullananlarla karşılaştırılmıştır. HL60 ve insan primer hepatositleri arasında umut verici bir benzerlik belirlenmemiştir (PRank skoru = 0.70), bu iki hücresel tahlilin potansiyel olarak birbirinin yerine geçebileceğini düşünülmektedir. Analiz, ilaca bağlı karaciğer hasarı (DILI) ile ilgili bileşikler veya genlerle sınırlı olduğunda, kanser hücre çizgileri, geleneksel TGx sistemlerine (yani, insan birincil hepatositleri veya sıçan in vivo tekrarlanan doz) kıyasla DILI değerlendirmesinde umut vaat ettiği belirlenmiştir. Ayrıca, bazı spesifik hücre tiplerini içeren bağışıklıkla ilgili biyolojik süreçleri incelemek için kanser hücre hatlarının transkriptomik profillerinin potansiyel bir uygulamasını kurulmuştur. PRank analizi yalnızca L1000 veya S1500+'dan gelen dönüm noktası genlerine odaklandığında, kanser hücre hatlarının TGx çalışmalarına göre avantajı sınırlı olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, mevcut kanserle ilgili transkript profilleme verilerinin yeniden kullanılması, özellikle DILI'yi tahmin etmede, toksisite değerlendirmesi için büyük potansiyele sahip olduğu ortaya konulmuştur (16).

DENEY HAYVANI KULLANILARAK OLUŞTURULAN ALZHEİMER MODELİ

Alzheimer hastalığındaki modeller; beynin korteks, hipokampus ve ön beyin bazal nükleus bölgesinde stereotaksik şirurjikal olarak lezyon şekillendirme, nöro-toksik ajanlarla Alzheimer hastalarındakine benzer karakterde nöron hasarı şekillendirme ve benzer genetik hataların taklit edilmesi esasına dayanır (17).

a) Kolinerjik Fonksiyon Bozukluğu Esasına Dayanan Modeller

Asetilkolin ve kolinerjik sistemde nöronal harabiyet ile demans ve Alzheimer hastalığı arasında pozitif bir korelasyon söz konusudur. Ön beyin kolinerjik nöronlarının dejenerasyonu Alzheimer hastalığının erken evrelerinde oluşur ve özellikle bilimsel fonksiyon kayıtları ile yakından ilişkilidir. Bu bilgilerin ışığında deney hayvanlarının beyinlerinde çeşitli yöntemlerle akut veya kronik kolinerjik hasar yaratarak Alzheimer hastalığının özellikle bilimsel fonksiyon kayıtlarına yönelik belirtilerinin taklit edildiği ve incelendiği modeller oluşturulmaya çalışılmıştır (17).

b) Amiloid β -Peptid (A β) ile ilişkili

Transgenik olmayan modeller: Fare ve sıçanlarda beyin içine A β 'nin akut enjeksiyonu veya sürekli infüzyonu nörodejenerasyon ve öğrenme/bellek bozukluğu ile karakterize beyin fonksiyon bozukluklarına neden olur. Alzheimer hastalarının beyninden elde edilen suda çözünmeyen amiloid öz rat beynine enjekte edildiğinde de nörotoksik etkiler oluşturur (17).

Transgenik modeller: Alzheimer hastalığına benzer belirgin bir nöropatoloji sergileyen transgenik model ilk olarak farelerde oluşturulmuştur. Bu modelde kalıtsal Alzheimer hastalığı ile ilişkili APP V717F mutasyonu şifreleyen bir insan APP mini geni taşıyan fareler (PDAPP fareler) oluşturulmuştur (17).

Deney Hayvanı Kullanılmadan Oluşturulan Alzheimer Modeli

EErken evre AD (Alzheimer's Disease)'si olan yaşlı bireylerde (n = 38) ve AD'si olmayan bir kontrol grubundan (n = 50) ve emeklilerden oluşan bir topluluktan, 2 gün boyunca her biri için art arda 10 denemeden fazla öngörülen bir VR(Virtual Reality) simülasyonunda yollarını bulmaları istendi. Göz izleme gözlüğü takılarak yapılan bu uygulama ile tolerans, yan etkiler ve VR ile göz izlemeyi tamamlama yeteneği dahil olmak üzere fizibilite önlemleri toplanmış-

tır. Bu çalışma, VR ve göz takibi için fizibilite verilerinin analizini ve bulguların gruplar arasında karşılaştırılması ile raporlandırılmıştır.

Sanal gerçeklik testi ve göz takibi, AD'li ve AD'siz yaşlı yetişkinlerde büyük ölçekli bir yol bulma görevinde kullanılabilir ancak bu uygulamanın daha da geliştirilmesinin gerekli olduğu bildirilmiştir (18).

SONUÇ

Hayvan çalışmaları, biyomedikal araştırma, farmasötik ürün geliştirme ve düzenleyici başvurularda kritik bir bileşendir. Toksikolojide, hayvan kullanımını "azaltma, arıtma ve değiştirme" yönünde dünya çapında bir çaba vardır. Burada, ek deneyler olmaksızın mevcut hayvan çalışmalarından yeni hayvan sonuçları elde edebilen derin bir üretici hasım ağı (GAN) tabanlı çerçeve önerilmektedir. Konsepti kanıtlamak için, toksikogenomikte (TGx) çoklu dozlar ve tedavi süreleri için hem gen aktiviteleri hem de ekspresyon profilleri oluşturmak için bu Tox-GAN çerçevesi kullanılmaktadır. Açık Toksikogenomik Projesi-Genomik Destekli Toksikite Değerlendirme Sisteminden (Open TG-GATES) önceden var olan sıçan karaciğeri TGx verilerini kullanarak, yüksek benzerlik (yoğunlukta 0.997 ± 0.002 ve kat olarak 0.740 ± 0.082) ile Tox-GAN transkriptomik profillerine karşılık gelen gerçek gen ekspresyon profilleri oluşturulmuştur.

Sonuç olarak; Tox-GAN, 2 kritik TGx uygulamasında olağanüstü bir performans göstererek, altta yatan toksikolojik mekanizmalar ve gen ekspresyonuna dayalı biyo-belirteç gelişimi hakkında moleküler bir anlayış kazanmaktadır. İlk olarak Tox-GAN sonuçları ile gerçek gen ekspresyon verileri arasında Gen Ontolojisinde %87'nin üzerinde bir uyum bulunduğu belirtilmektedir. İkinci olarak, gerçek ve üretilen veriler arasındaki biyo-belirteçlerin uyumu hem performans hem de biyo-belirteç genlerinde yükselme öngörülmüştür. Ayrıca Open TG-GATES verileriyle oluşturulan Tox-GAN modellerinin Drug Matrix'te rapor edilen transkriptomik profiller oluşturabileceği de çalışmalarla belirlenmiştir.

Son olarak, kimyasal tabanlı çapraz okumaya yardımcı olmada Tox-GAN için potansiyel faydasının bulunduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda ortaya şu şekilde konulmuştur; önerilen Tox-GAN modeli, kimyasal yapılardan farklı tedavi koşullarında in vivo transkriptomik profiller oluşturma kabiliyetinde yenedir. Genel olarak, Tox-GAN, hayvan deneyleri olmadan yüksek kaliteli toksikogenomik profiller oluşturmak için büyük umut vaat etmektedir (12).

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde deney modellerinin yapay zeka, matematik öğretisi ve teknolojinin sunduğu bir çok imkanlarla oluşturulabileceğini ve deneylerde hayvan kullanımının en az düzeye indirilebileceğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Samuel AL 1959. Some studies in machine learning using the game of checkers. *IBM Journal of Research and Development*, 3 (3): 210-229.
2. Tridi, 2022. <https://www.tiridi.com/sanal-gerceklik/sanal-gerceklik-nedir.html> [02.07.2022]
3. Pirim H. 2006. Yapay zeka. Yaşar Üniversitesi E-Dergisi, 1 (1), 81-93.
4. Abdpost, 2022. İneklerinin süt verimini VR gözlüklerle arttıran Türk, <https://www.abdpost.com/ineklerinin-sut-verimini-vr-gozluklerle-arttiran-turk/88787/> [01.07.2022]
5. Nas O, Ünal G 2021. Deneysel hayvan çalışmalarında robot kullanımı. *Nesne*, 9(19), 190-203.
6. Altuğ T 2009. Hayvan deneyleri etiği. İstanbul Bilim Üniversitesi Sağlık Bilimlerinde Süreli Yayıncılık.
7. FBR, 2022. Nobel prizes in medicine. <https://fbresearch.org/medical-advances/nobel-prizes/> [03.07.2022]
8. Tüfek H, Özkan Ö 2018. 4R rule in laboratory animal science. *Commagene Journal of Biology*, 2 (1): 55-60.
9. Mendi AF, Doğan D, Erol T 2021. Dijital denekler. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, Ejosat Özel Sayı 2021 (ISMSIT), 174-180.
10. Tang FMK, Lee RMF, Szeto RHL, Cheng JKK, Choi FWT, Cheung JCT, Ngan OMY, Lau ASN 2021. A simulation design of immersive virtual reality for animal handling training to biomedical sciences undergraduates. In *Frontiers in Education*, 6: 1-6.
11. Luechtefeld T, Marsh D, Rowlands C, Hartung T 2018. Machine learning of toxicological big data enables read-across structure activity relationships (RASAR) outperforming animal test reproducibility. *Toxicological Sciences*, 165(1):198–212.
12. Chen X, Roberts R, Tong W, Liu Z 2022. Tox-GAN: An artificial intelligence approach alternative to animal studies—a case study with toxicogenomics, *Toxicological Sciences*, 186, (2): 242–259.
13. Özyalçın NS, Arıcıoğlu-Kartal F 2002. Hayvanlarda kronik ağrı modellerinin değerlendirilmesi. *Ağrı*, 14: 14-25
14. Aziz M, Jat SA, Qazi FUR, Naz F, Moorpani P, Shah M 2020. Audiovisual distraction: A pricking pain reduction modality among ladies receiving intraoral injections. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 30 (1): 4-8.
15. Zeybek Ü 2013. Kanser araştırmaları ve deneysel modeller. *Deneysel tıp araştırma enstitüsü dergisi*, 2(5): 1-12.

16. Liu Z, Zhu L, Thakkar S, Roberts R, Tong W 2020. Can transcriptomic profiles from cancer cell lines be used for toxicity assessment? *Chemical Research in Toxicology*, 33(1):271-280.
17. Uzbay T 2003. Alzheimer Hastalığına yönelik çalışmalarda kullanılan deneysel hayvan modelleri. *Demans Dergisi*, 1: 5-14.
18. Davis R 2021. The feasibility of using virtual reality and eye tracking in research with older adults with and without Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13:607219.