
Editöre mektup/Letter to the editor

Ratlarda bleomisin ile oluşturulan akciğer fibrozisinde erdosteinin inflamasyon ve fibrozis üzerine etkileri

Sami KARAPOLAT

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir.

Sayın Editör,

Erden ve arkadaşları (1) imzalı Tüberküloz ve Toraks Dergisi'nin 2008 yılı 56(2) sayısı 127-138 sayfa aralığında yayınlanmış olan "Ratlarda bleomisin ile oluşturulan akciğer fibrozisinde erdosteinin inflamasyon ve fibrozis üzerine etkileri" başlıklı makaleyi ilgiyle okudum. Öncelikle yazarları bu başarılı çalışmadan ötürü kutluyorum. Bu makale ile ilgili bazı noktalara temas etmek istiyorum.

1. Tartışma bölümünde 23 nolu kaynak olarak gösterilen makale Standiford ve arkadaşlarına (2) aittir ve sarkoidoz ve idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) gibi kronik inflamatuvar akciğer hastalıklarında oluşan hücresel değişikliklerin etyolojisi hakkında yapılmış önemli bir araştırmadır. Burada lökosit aktivasyonu yapan ve kemotaksik özellikleri bulunan bir peptid olan makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α) sarkoidoz ve İPF tanısı almış olguların bronkoalveoler lavaj sıvılarında sağlıklı bireylere nazaran oldukça yüksek miktarlarda tespit edilmiştir. Ek olarak, sarkoidoz ve İPF'li olgulardan transbronşiyal biyopsi ve açık akciğer biyopsisi ile alınan akciğer doku örnekleri ile sağlıklı bireyler veya malignite nedeniyle torakotomi uygulanan olgulardan alınan akciğer biyopsileri ince-

lenmiş, sarkoidoz ve İPF'li grupta immünreaktif MIP-1 α miktarları artmış olarak bulunmuştur. Sonuçta MIP-1 α 'nın sarkoidoz ve İPF'li hastaların interstisyum ve hava yollarında artmış miktarlarda bulunduğu ve bu sitokinin sarkoidoz ve İPF'de oluşan mononükleer fagosit aktivasyonunda önemli bir mediyatör olabileceği belirtilmiştir.

2. Aynı konu üzerinde ülkemizde yapılan deneysel çalışmalardan biri olan ve tartışma bölümünde 37 nolu kaynak olarak gösterilen makalenin gerçek başlığı "Erdosteine prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats" şeklindedir (3).

3. Bu çalışmada her bir grupta 15 tane olmak üzere 45 adet rat kullanılmıştır. Ancak hayvan deneylerinde mümkün olan en az sayıda denek kullanma prensibine göre grup başına kullanılacak deney hayvanı sayısı 5-10 arasında olmalıdır (4). Etik nedenlerden dolayı deneysel çalışmalarda anlamlı istatistiksel değerlendirme yapılabilecek ve bilimsel olarak güvenilir ve geçerli sonuçları verebilecek minimum denek kullanılmalıdır (5). Porter (6) hayvan deneylerindeki etik problemlerin önlenmesi amacıyla 8 birimden oluşan pratik bir derecelendirme sistemi geliştirmiştir. Bu birimler deneyin amacı, deneyin amacına ulaşılabilir-

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Sami KARAPOLAT, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İZMİR - TÜRKİYE
e-mail: samikarapolat@yahoo.com

liği, kullanılan denek türü, beklenen ağrı derecesi, deneklerin rahatsızlığının süresi, deneyin süresi, kullanılan denek sayısı ve deneklerin bakım şartlarının kalitesinden oluşmaktadır. Her birim için 1-5 arasında puan verilmekte ve elde edilen skorun olabildiğince düşük olması istenmektedir. Anlaşıldığı gibi, kullanılan denek sayısının minimumda tutulması bu derecelendirme sisteminde de tavsiye edilmektedir.

Deneyel çalışmaların protokolünün belirlenmesi aşamasında deneyin yaygın olarak kabul görmüş bir etik prensip olan 3R kuralına (Reduction, Replacement, Refinement) uygunluğunun belirlenmesi gereklidir (7). Russell ve Burch tarafından tasarlanan bu kural hem hayvanların sağlığının korunması hem de bilimsel çalışmaların kalitesinin yükseltilmesini amaçlamaktadır.

“Reduction” terimi genetik olarak homojen deneklerin kullanılması, deneyin koşullarının kapsamlı olarak kontrolünün sağlanması ve iyi yapılmış bir deney projesi vasıtasıyla değişkenlerin miktarının kısıtlanması ile kullanılacak denek sayısının azaltılmasını kastetmektedir. “Replacement”, hayvan deneylerine alternatif olarak bilgisayar programları gibi cansız sistemlerin, hücre ve doku kültürlerinin veya bakteri veya solucan gibi filogenetik olarak alt seviyedeki daha az ağrı hissi olan canlıların kullanılmaya çalışılmasını ifade eder. “Refinement” terimi ise deney sırasında deneklerin stres veya ağrılarının azaltılmaları veya bu durumu önlemek için deneklerin sayısının azaltılması veya türlerinin değiştirilmesi gibi deneyin şeklinde değişiklik yapılmasını hatta çalışmanın erken sonlandırılmasını kastetmektedir (7,8).

Deneye başlamadan önce uygun ve yeterli literatür araştırmasının yapılması, deneye ilgili bütün prosedürlerin standardize edilmesi, istatistiksel yöntemlerin dikkatli bir şekilde seçilmesi ve deneyin bütün aşamalarının çok az sayıda denekle prova edildiği pilot çalış-

manın yapılması kullanılacak denek sayısının azaltılmasına katkıda bulunacaktır.

Ayrıca, denek sayısını artırmanın çalışmanın maliyetini artıracak ve mevcut imkanların çok sayıda denek için harcanması ile oluşan aşırı yoğunluğun hata yapma ihtimalini yükselteceğini düşünmekteyim.

Yazarların bu konu hakkındaki görüşlerini bildirmelerinin çok emek verdikleri belli olan bu çalışmanın değerini artırmak açısından yararlı olabileceği kanaatindeyim.

Saygılarımla.

KAYNAKLAR

1. Erden ES, Kirkil G, Devci F, et al. Effects of erdosteine on inflammation and fibrosis in rats with pulmonary fibrosis induced by bleomycin. *Tüberk Toraks* 2008; 56: 127-38.
2. Standiford TJ, Rolfe MW, Kunkel SL, et al. Macrophage inflammatory protein-1 alpha expression in interstitial lung disease. *J Immunol* 1993; 151: 2852-63.
3. Sogut S, Ozyurt H, Armutcu F, et al. Erdosteine prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 494: 213-20.
4. Öntürk H, Özbek H. Deneyel diyabet oluşturulması ve kan şekeri seviyesinin ölçülmesi *Genel Tıp Derg* 2007; 17: 231-6.
5. Örnek Büken N. Hayvan deneylerinde araştırmacı sorumluluğu ve deney hayvanının hakları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37: 1-5.
6. Porter DG. Ethical scores for animal experiments. *Nature* 1992; 356: 101-2.
7. Russell WMS, Burch RL. *The principles of humane experimental technique*. UK: Universities Federation for Animal Welfare, 1992.
8. Flecknell P. Replacement, reduction and refinement. *ALTEX* 2002; 19: 73-8.

Yanıt

Ersin Şükrü ERDEN¹, Gamze KIRKIL², Figen DEVECİ², Nevin İLHAN³, Bengü ÇOBANOĞLU⁴, Teyfik TURGUT², Mehmet Hamdi MUZ²

¹ Erciş Devlet Hastanesi, Van,

² Fırat Üniversitesi, Fırat Tıp Merkezi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

³ Fırat Üniversitesi, Fırat Tıp Merkezi, Biyokimya Anabilim Dalı,

⁴ Fırat Üniversitesi, Fırat Tıp Merkezi, Patoloji Anabilim Dalı, Elazığ.

Sayın Editör,

Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2008 yılı 56(2) sayısı 127-138 sayfa aralığında yayınlanmış olan “Ratlarda

bleomisin ile oluşturulan akciğer fibrozisinde erdosteinin inflamasyon ve fibrozis üzerine etkileri” (1) başlıklı makalemizle ilgili olarak yazılan editöre mektup dikkatlice incelenerek yeniden gözden geçirilmiştir. Yaz-

ra makalemize gösterdiği ilgiden ve makalenin yazımı sırasında sehven yapılan yazım hatalarını fark etmemize vesile olduğundan dolayı teşekkür etmek ve bazı noktaları açıklamak istiyoruz.

1. Tartışma bölümünde 23 nolu kaynak olarak gösterilen makale Standiford ve arkadaşlarına ait olup, hem tartışmada metin içerisinde hem de kaynaklar bölümünde kaynağın birinci yazarı sehven Theodore ve arkadaşları olarak yazılmıştır (2).

2. Tartışma bölümünde 37 nolu kaynak olarak gösterilen Sogut ve arkadaşlarına ait çalışmanın yayınlandığı dergi, sayı, sayfa numaraları doğru yazılmış olup, makalenin ismi sehven yanlış yazılmıştır. Makalenin ismi “Erdosteine prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats”tır (3).

3. Çalışmamızda sayın yazarın da belirttiği gibi “Hayvan deneylerinde en az sayıda denek kullanılması prensibi” doğrultusundaki etik kurala uyulmuş olup, anlamlı istatistiksel değerlendirme yapılabilecek, bilimsel olarak güvenilir ve geçerli sonuçları verebilecek minimum sayıda denek hayvanı kullanılmıştır. Bu çalışmada deneysel olarak oluşturduğumuz akciğer fibrozisinde; “akut inflamatuvar” ve “fibrotik faz” olmak üzere iki ayrı fazda, akciğer dokusunda ve bronkoalveoler lavaj sıvısında bazı kemokin ve sitokin düzeylerinin belirlenmesi, akciğer dokusunda oluşan histopatolojik değişikliklerin incelenmesi ve bir antioksidan olan erdosteinin akut inflamatuvar değişiklikler ile fibrozis üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızın metod kısmında da ayrıntılı bir şekilde belirtildiği gibi ratlar 3 gruba ayrıldı. Her bir grupta 15 adet olmak üzere toplam 45 adet rat kullanılmakla birlikte her bir gruptaki ratların parametreleri 0. gün, 14. gün ve 29. günler olmak üzere 3 kez karşılaştırıldı. Bu karşılaş-

tırmalar için her bir gruptan 5 adet rat kullanıldı. Sonuç olarak deneysel çalışmaların yaygın kabul gören etik bir kuralı olan 3R kuralına uygun olarak hareket edilmiştir. Yazara bu konuda göstermiş olduğu hassasiyetten dolayı bir kez daha teşekkür ederiz.

Deneysel hayvan modelleri solunum sistemi hastalıklarında fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri, patogenezi, inflamatuvar süreçleri, hava yolu davranışındaki değişimleri ve yeni bir molekülün veya tedavi ajanının etkileri gibi birçok alanda değerlendirme imkanı sağlayacaktır (4). Biz de deney hayvanına dayalı bir çalışma planlanırken yeterli literatür taraması yapılması, istatistiksel danışma alınması, modelin seçiminde deney hayvanının anatomik, fizyolojik ve davranış karakterlerine dikkat edilmesi, deneyin uygulanması sırasında deney hayvanının refahına, analjezi, anestezi ve ötenaziye gereken önemin gösterilmesi gerekliliğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Erden EŞ, Kırkıl G, Deveci F ve ark. Ratlarda bleomisin ile oluşturulan akciğer fibrozisinde erdosteinin inflamasyon ve fibrozis üzerine etkileri. *Tuberk Toraks* 2008; 56: 127-38.
2. Standiford TJ, Rolfe MW, Kunkel SL, et al. Macrophage inflammatory protein-1 α expression in interstitial lung disease. *J Immunol* 1993; 151: 2852-63.
3. Sogut S, Ozyurt H, Armutcu F, et al. Erdosteine prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 494: 213-20.
4. Atış S. Solunum sistemi hastalıklarında deneysel hayvan modelleri ve kliniğe uyarlanması. *Türk Torak Derneği Okulu 10 Yıllık Kongre Kursları özet kitabı*. S: 132-8.