

Fizyoterapide Deneysel Hayvanlarının Kullanımı

Use of Experimental Animals in Physiotherapy

Nadir Tayfun Özcan¹, Zeliha Başkurt¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Isparta, Türkiye

Yazışma Adresi: Nadir Tayfun Özcan, Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Isparta, Türkiye
e-mail: nadirozcan@sdu.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 24 Ekim 2020
Kabul Tarihi/Accepted: 29 Ocak 2021

Öz

Hastalığın canlı (insan ya da hayvan) bireyde doğal seyrini görüp, buna yönelik tedavinin geliştirilmesi açısından bilimsel deneylere gereksinim vardır. Bilimde ve sağlıkta ilerleme amacıyla insanoğlu yüzyıllardır insan benzeri organizmalar üzerinde çalışmalar yapmakta ve hayvanları deneylerde kullanmaktadır. Ana felsefesi, klinik ve deneysel araştırmalarla elde edilen deneyimlerin ışığı altında her hastaya uygun tedavi yönteminin bir ekip çalışması çerçevesinde programlanması ve uygulanması olan fizyoterapi alanında, hayvan deneylerine yönelik araştırmaların sonuçlarının etkin olarak değerlendirilebilmesi için araştırmacıların çalışmanın tasarım, yöntem, analiz ve yorumu hakkında bilgi sahibi olmaları gerekir. Bu yazının amacı fizyoterapi alanında kullanılan deneysel hayvan çalışmalarının temel ilkelerinden ve uygun deney modeli seçimi konusunda dikkat edilmesi gereken noktaları genel hatlarıyla tanıtmaktır.

Anahtar Kelimeler: Fizyoterapi, rehabilitasyon, deney hayvanları, hayvan modelleri

Abstract

Scientific experiments are needed to see the natural course of the disease in living (human or animal) individuals and to develop treatment for this. For centuries, human beings have been studying human-like organisms and have been using animal experiments in order to advance in science and health. Researchers who work in the field of physiotherapy that is the main philosophy of which is to plan and apply the appropriate program by the teamwork into each patient under the clinical and experimental knowledge, must have knowledge of the design, methodology, analysis and interpretation of the study in order to be able to effectively evaluate the results of research on animal experiments. This paper aims to introduce the basic principles of experimental animal studies used in the field of physiotherapy and to give the necessary information to choose the appropriate experimental model.

Key words: Physiotherapy, rehabilitation, experimental animals, animal models

Atıf yapmak için: Özcan NT, Başkurt Z. Fizyoterapide Deneysel Hayvanlarının Kullanımı. Selcuk Med J 2021;37(2): 180-185

Açıklama: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkarı ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.



"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Bilimsel araştırma ve eğitim faaliyetlerinde deney hayvanları ile yapılan çalışmalara, hem mikro hem de makro düzeyde gerçekleşen fizyolojik ve patolojik süreçlerin anlaşılması, sistem veya sistemler arası ilişkilerin ortaya konulması, hastalık veya fonksiyonel bozukluklar için yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile geleceğin bilim insanlarının ve araştırmacılarının yetişmesine katkı sağlaması amacıyla gereksinim duyulmaktadır (1). Yapılan çalışmalar incelendiğinde, deneysel hayvan modellerinin cerrahi, kardiyoloji, fizyoloji, mikrobiyoloji, immünoloji, onkoloji, farmakoloji, dermatoloji ve nöroloji gibi farklı sağlık alanlarında yapılan çalışmalarda tercih edildiği görülmektedir. Günümüzde hayvan modeli kullanılarak yapılan çalışmalarda model olarak rat, fare, tavşan, gerbil, kobay ve hamster türlerinin ve bu türlere ait soyların en fazla sayıda kullanıldığı görülmektedir (2).

Fizyoterapi ve rehabilitasyonda özelleşme alanlarının hızla artması ve fizyoterapistlerin ortopedik rehabilitasyon, kardiyopulmoner rehabilitasyon, nörolojik rehabilitasyon, geriatric rehabilitasyon, el rehabilitasyonu ve sporda fizyoterapi gibi alanlarda yoğun olarak bilimsel araştırma yapmaları, fizyoterapistlerin bilimsel çalışmalarda deney hayvanı kullanmalarında artışa neden olmuştur.

Fizyoterapi alanında deney hayvanlarının kullanıldığı pek çok sayıda çalışma ve model olmakla birlikte bu yazıda yoğunluklu olarak fizyoterapi alanında oluşturulan, deney hayvanları ile ilişkili egzersiz modelleri üzerinde durulacaktır.

Deney hayvanlarında egzersiz modelleri

Kas, kemik, eklem, kardiyovasküler ve pulmoner sistemlerin yapısının ve fizyolojisinin optimal düzeyde sürdürülmesinde egzersizin rolü büyüktür. Egzersizin organizmaya olan etkileri her geçen gün daha detaylı incelenmektedir. Egzersiz çalışmalarında, bireyin performans sınırlarının genelde zorlanması ve bazı çalışmalarda invaziv metotların kullanılması nedeniyle, bu çalışmaların insanda yapılması uygun olmamaktadır (3). Ayrıca insanlar üzerinde yürütülen çalışmaların maliyeti, dizaynı, çalışmaya dahil edilen katılımcıların takibi gibi faktörler de insan çalışmalarının diğer limitasyonları arasında sayılabilir. Bu yüzden denek olarak insanların kullanılmasının zor veya sakıncalı olduğu egzersiz çalışmalarında deney hayvanlarından yararlanılmaktadır. Bu tür çalışmalarda hemen her tür deney hayvanı kullanılabilirle beraber, en çok tercih edilenler rat ve fare gibi küçük deney hayvanlarıdır. Deney hayvanları

(özellikle fare ve rat gibi kemirgenler) kısa yaşam ve gebelik süreleri, bir doğumdaki yavru sayısının fazla olması, genetik ve fizyolojik homojenlikleri, egzersize kolay uyum sağlamaları gibi avantajlarından dolayı birçok araştırmacı tarafından insan deneklere göre tercih edilmektedirler (3-6).

Deney hayvanı egzersiz modellerinin, bilimsel çalışmalarda sağladığı avantajların yanında bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bu dezavantajlardan bazıları aşağıda gösterilmiştir (7-12).

- Deney hayvanlarının hareket paternlerindeki ve vücut boyutlarındaki farklılıklardan dolayı, mekanik streslere ve terapatik tedaviye dokuların verdiği yanıtlarda farklılıklar meydana gelebilir.
- Yüksek şiddetli egzersiz sırasında deney hayvanlarında stres yanıtları görülebilir.
- Bazı egzersiz modellerinde, su ve yiyecek hayvanı motive etmek amacıyla kullanılabilir. Hayvanın büyüme döneminde motivasyon amaçlı yiyecek kullanımı egzersiz performansının azalmasına, kilo alımına ve metabolik hastalıkların oluşmasına neden olabilir.
- Cerrahi uygulanmış hayvanlarda, egzersiz programının uygulanabilmesi için hayvanın normal beslenme rejimine geri dönmesi beklenilmesi gerekebilir.
- Bazı egzersiz modellerinde, deney hayvanına yapacağı görevi öğretmek için elektrik şoku kullanılmaktadır. Elektrik şoku kullanımı hayvanı suprese edebilir ve hayvanda davranışsal değişiklikler meydana getirebilir.
- Eğer hayvanı motive etmek için noksiyöz uyarı kullanılacaksa, şiddeti iyi ayarlanmalıdır. Aksi takdirde çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek durumların oluşmasına neden olabilir.

Deney hayvanı kullanılan çalışmalar çok iyi dizayn edilmelidir. Deney hayvanının yaşı ve cinsiyeti, ortam sıcaklığı ve nem gibi egzersiz performansını etkileyebilecek ve araştırma sonucunu değiştirebilecek tüm faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin; aynı çevre koşullarında genç erkek ratlar dişi ratlara göre daha hızlı kilo alırlar ve bu durum egzersiz uygulamaları sırasında artmış kalp hızı ve laktik asit birikimine neden olarak performans kayıplarına ve egzersiz seansların erken sonlandırılmasına neden olabilir. Cerrahi uygulanan çalışmalarda, anesteziğin kullanımına bağlı olarak değişen karaciğer ve iskelet kası glikojen seviyelerinin, egzersiz çalışmasını etkileyebileceği de bir başka örnek olarak verilebilir (1,6).

Deney hayvanlarının kullanıldığı çalışmalarda en

önemli nokta ise araştırmaların insancıl planlanmasıdır. Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilecek akut ve kronik egzersiz protokollerinde araştırmacı stres yanıtları ve yaralanmalar konusunda dikkatli olmalıdır. Patofizyolojik olarak koşullandırılan hayvanlarda kolay yorulma ve isteksizlik gibi metabolik dezavantajların oluşabileceği unutulmamalıdır (4,13,14).

Aşağıda deney hayvanlarında kullanılan bazı egzersiz modelleri gösterilmiştir.

Aerobik Egzersiz Modelleri

Deney hayvanlarına aerobik egzersizler treadmill üzerinde, koşu çarkında ya da suda yaptırılabilir. Bu modeller obezite, diyabet, kronik kalp hastalıkları ya da hipotiroidizm gibi patolojik süreçler ile egzersiz uygulamaları arasındaki ilişkinin açığa çıkarılmasında tercih edilebilir. Akut ya da kronik aerobik egzersiz modelleri invazif tekniklerle de kombine uygulanabilir (4,15).

Aerobik egzersiz modellerinin uygulanmasında ilk aşama, deney hayvanını egzersiz stimülasyonuna adapte olmasını sağlamaktır. Adaptasyon eğitimi ile deney hayvanı, egzersizi nasıl ve hangi yoğunlukta yapacağını öğrenecektir. Bu sayede deney hayvanlarının, tasarlanmış egzersiz protokolünü istenilen sıklık, sürede ve yoğunlukta yapması kolaylaşacaktır. Egzersiz döngüsünün sağlıklı bir şekilde uygulanabilmesi için dikkat edilmesi gereken bir başka nokta da, deney hayvanlarının egzersiz

sonrası istirahat ettirilmeleridir (16).

Deney hayvanlarının kullanıldığı aerobik egzersiz modellerinin bazı avantaj ve dezavantajları Tablo 1’de gösterilmiştir (6).

Dirençli egzersiz modeli

Deney hayvanlarında kullanılan progresif resistif egzersiz modelleri kas gücünü, kas kuvvetini ve endüransı artırarak kas gücünü korumak, atrofiyi engellemek ve fiziksel kapasiteyi geliştirmek için dizayn edilmektedirler. Deney hayvanı ve insan arasındaki fizyolojik benzerlikler katabolik duruma, kronik hastalıklarla, cerrahi ve azalmış yer çekimi ile ilişkili kas atrofisinin engellenmesinde kullanılacak dirençli egzersiz programlarının oluşturulmasına izin vermektedir (17). Dirençli egzersiz modellerinde, egzersiz yoğunluğunu belirlemek için tek seferde kaldırılan maksimum ağırlığı ifade eden 1 maksimum tekrar (RM) kullanılmaktadır (18). Deney hayvanlarının kas kütlelerini ve gücünü artırmak için egzersiz yoğunluğunun büyük rol oynadığı bilinse de, kas hipertrofinin oluşmasına ve kas gücünün artmasına çalışmalar arası dinlenme sürelerinin de (intervallı çalışma modeli) etkisi olduğu unutulmamalıdır (19).

Dirençli egzersiz modellerinde, çalışma dizaynında karşılaşılabilecek en büyük problemlerden biri de deney hayvanının egzersiz çalışmasına istemli katılımının sağlanması veya hayvanın çalışmaya katılımının devam ettirilmesidir. Deney hayvanını,

Tablo 1. Deney hayvanlarının kullanıldığı aerobik egzersiz modellerinin avantaj ve dezavantajları.

	Avantajları	Dezavantajları
Treadmill ile koşu	-Egzersiz yoğunluğu ve durasyonu kontrol edilebilir -Yapılan eksternal iş kolayca hesaplanabilir -O ₂ tüketimi ve CO ₂ üretimi gibi metabolik olaylar maksimal ve submaksimal aerobik çalışmalar esnasında ölçülebilir	-Deney hayvanın egzersize zorlanması strese neden olabilir -Treadmill aparatı hazırlanmalıdır -Egzersiz esnasında tırnak ve pençe yaralanmaları oluşabilir
		Geriatric, kardiyopulmoner sistem, immün sistem, metabolik sendrom, hipertansiyon, nöromusküler hastalıklar, kanser çalışmaları
Koşu Çarkı	Avantajları -Araştırmacı tarafından minimal müdahale ile uzun süreli fiziksel aktivite yaptırılabilir	Dezavantajları -Egzersiz yoğunluğunun, durasyonunun ve egzersizle ilişkili yorgunluğun hesaplanması zordur -Egzersiz esnasında tırnak kopmaları ya da pençelerde abrazyonlar görülebilir
		Uygulama Alanları Geriatric, davranışsal araştırmalar, obezite, beyin iskemisi, karaciğer hastalıkları, kas fizyolojisi, böbrek hastalıkları, nöromusküler hastalıklar
Yüzme Egzersizi	Avantajları -Uygulama ucuzdur ve çok az ekipman gerektirir -Ayak yaralanması görülmez.	Dezavantajları -Hayvanlar boğulabilir ve egzersiz esnasında yüzmeyi bırakabilirler -Su sıcaklığı devamlı kontrol edilmelidir
		Uygulama Alanları Amyotrofik lateral skleroz, kemik hastalıkları, depresyon, karaciğer hastalıkları, akciğer hastalıkları, hipertansiyon, ağrı kontrolü, iskelet kası fizyolojisi, omurilik hasarı, stres cevaplarının değerlendirilmesi

egzersize devam etmesi için provoke etmek amaçlı hayvanı aç bırakma, kuyruğuna veya ayaklarının bastığı zemine elektrik şoku vermek ya da cerrahi yöntem gibi farklı teknikler kullanılabilir (6,20). Fare ve rat gibi kemirgenlere uygulanan dirençli egzersiz modelleri, diğer deney hayvanları ile kıyaslandığında daha düşük adaptasyon ve daha az kas hipertrofisi ile sonuçlanacağı araştırmacılar tarafından bilinmelidir (17). Dirençli egzersiz modellerinde insan deneylerinden farklı olarak, egzersizler bilateral gerçekleştirildiğinden, kas dokusundaki adaptasyonların belirlenmesinde kontrol grubu (egzersiz yaptırılmayan deney hayvanları) kullanılabilir (21).

Aşağıda deney hayvanlarında kullanılan bazı dirençli egzersiz modelleri gösterilmiştir.

Ağırlık kaldırma; insan çalışmalarında progresif resistif egzersiz olarak squat, hack squat ve sıçrama egzersizleri yoğun olarak kullanılmaktadır (22). Fare ve rat gibi kemirgenlerde 1 RM'nin %65-%75'ine denk gelecek şekilde bel kemeri, yelek ya da omuz askılarıyla direnç verilip, hayvanın dik durumu gelmesi ve arka ayaklarını uzamış pozisyona getirmesiyle direnç egzersizleri yaptırılabilir. Bu egzersiz modelinde, kuyruğa elektrik stimülasyonu uygulanarak deney hayvanı, ağırlığı kaldırması konusunda motive edilebilir. Bu tarz egzersiz programları ile deney hayvanının bacak kaslarında yaklaşık %20 oranında hipertrofi sağlanabilir (17,23). Bu egzersiz modelinin avantajı, insanlarda kullanılan egzersiz programlarına çok benzer çalışma dizaynlarının kullanılabilmesidir. Deney hayvanının motivasyonu için elektrik şoku gibi noksiyöz uyarıların kullanılması ise bu egzersiz modelinin dezavantajıdır. Noksiyöz uyarılar deney hayvanında stres yanıtlarının oluşmasına neden olabilir. Ayrıca bu çalışma modeli için özel ekipmana gereksinim vardır (6).

Bir başka resistif egzersiz modeli ise deney hayvanın ön ayakları kullanılarak yapılan (pulldown egzersizi) egzersiz modelidir. Resistif egzersiz aparatının içine yerleştirilmiş ses düzeneği ile hayvanın egzersizi istemli yapması sağlanır. Deney hayvanına egzersizi yapması karşılığında ise yem verilerek motivasyonu artırılır. İnsanda kullanılan egzersiz modeline benzemesi avantajdır fakat egzersiz aparatı oldukça pahalı olup aynı anda çok az sayıda deney hayvanıyla çalışmaya izin verir. Bu dirençli egzersiz modelinde peak güç, hareketin hızı gibi ölçümler yapılabilirken, konsantrik ve eksantrik güç ölçümlerinin yapılması zordur (4,6).

Treadmill üzerinde ağırlık çekme; motorize

treadmill üzerinde gerçekleştirilen bu modelde, kemirgenin kuyruğuna bağlanan ağırlıkla, 40 santimetre (cm)/saniye (sn) hız ile koşması hedeflenir. Genelde egzersiz grupları, 12 haftalık egzersiz seanslarına (3-4 tekrar/hafta, 10-12 set/seans, seanslar arası 1-3 dakika dinlenme) alınırlar. Deney hayvanının taşıyacağı ağırlık 1 RM'nin yüzdesi olarak belirlenir. Ses aparatları veya hayvana doğru yönlendirilmiş yüksek basınçlı hava, hayvanı motive etmek için kullanılabilir (6,24,25).

Merdiven tırmanma; ratların, özel olarak dizayn edilmiş merdivene çıkmalarının amaçlandığı egzersiz modelidir. Deney hayvanları önce vertikal yerleştirilmiş merdivene çıkmayı öğrenirler. Daha sonra kuyruklarına bağlanan ağırlıklarla progresif dirençli egzersiz yaptırılır. Merdiven tırmanma egzersizi ile gastrocnemius, fleksör digitorum longus, ve plantaris kas fibrillerinde hipertrofi gözlemlenir (23).

Bu egzersiz modelinde kullanılacak olan merdivenin 80° vertikal eğimi, 110 cm yüksekliği ve 18 cm genişliği olmalıdır. Merdivenin ızgara basamakları arasında 2 cm'lik genişlik bulunmalı ve merdivenin en üstüne 25×25×20 cm boyutlarında deney hayvanın girebileceği bir hazne yerleştirilmedir. Deney hayvanını tırmanma egzersizine alıştırtma protokolü, 3 seans/gün olacak şekilde 3 günde tamamlanmalıdır. İlk etapta hayvan haznesinde 60 sn bekletildikten sonra merdivenin proksimal kısmına yerleştirilerek (35 cm) yukarı tırmanması sağlanır. Daha sonra aynı işlem, hayvan merdivenin ortasına (55 cm) yerleştirilerek devam edilir. Son olarak ise merdivenin en alt kısmına (110 cm) yerleştirilen deney hayvanın tırmanması sağlanır (26-28).

Özel egzersiz modelleri

Süspansiyon modeli; deney hayvanlarının kullanıldığı kas atrofisi çalışmalarında immobilizasyon, aç bırakma, denervasyon, ilgili segmente binen yüklerin engellenmesi (unloading) ve deksametazon uygulamaları gibi birçok model kullanılmaktadır. Arka ayak yüklemesiz-süspansiyon modeli ile birlikte alçıyla gerçekleştirilen immobilizasyon yönteminin aynı anda kullanılması ise kas atrofi çalışmaları için en etkili yöntemlerden biridir. Araştırmacı, hayvanın hareketinin kısıtlanmaması için yeterli boş alan, yiyecek ve su konusunda dikkatli olmalıdır. Immobilizasyon için kullanılan alçının, hayvan tarafından yenmesi bu modelde bir dezavantajdır. Bu çalışma modeli uzay uçuşlarında, kullanılmamaya bağlı oluşan kas atrofisi ve atrofünün rehabilitasyonunda yapılacak uygulamalar için zemin oluşturmaktadır (4,6,29-31).

Eksantrik eğitim modeli; konsantrik kontraksiyonun aksine, eksantrik kontraksiyonda kasın tonusu sabitken kasın boyunda uzama meydana gelmektedir. Treadmill üzerinde aşağı eğimli koşular ile aşıl tendonu gibi büyük tendonların, tendinozis oluşum mekanizmaları modellenmekte ve eksantrik kontraksiyon sonrası oluşabilecek kas hasarları ve muskuloskeletal ağrı durumları da değerlendirilmektedir. Çalışma dizaynında, kablo ağı yardımıyla deney hayvanlarının üst gövdeleri ve ön ayakları kaldırılarak sadece arka ayaklarının treadmill zeminiyle temas etmesi sağlanarak, deney hayvanına arka ayaklarla bipedal eksantrik egzersiz yaptırılır (6,7).

Tüm vücut vibrasyon modeli; elektromanyetik aktüatör ile kontrol edilen platforma yerleştirilen hayvana etki eden vibrasyon uygulaması olan tüm vücut vibrasyon modeli, sinir sistemi (32,33), kemik metabolizması (34), kardiyovasküler (35) ve kan dokusu (36) gibi farklı çalışma alanlarında tercih edilebilir.

Deney hayvanlarının fizyoterapide kullanıldığı diğer alanlar

Literatür incelendiğinde, fizyoterapi alanında deney hayvanlarının daha çok egzersiz ve egzersizin organizma üzerine olan akut ve kronik etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda kullanıldığı görülmektedir. Egzersiz ile ilgili yapılan çalışmaların dışında manuel terapi (37), kompleks dekonjestif terapi (38), akupunktur (39), elektroterapi (40), masaj terapi (41), termoterapi (42), biyomekanik (43), robotik rehabilitasyon uygulamaları (44), hidroterapi (45), immobilizasyon ve etkileri (46) ile bantlama (47) gibi fizyoterapistlerin ilgi alanına giren diğer konularda da yapılan çalışmalarda, deney hayvanlarının kullanıldığı görülmektedir.

Sonuç olarak; deney hayvanları çok çeşitli disiplinlerde yürütülen çalışmalardan elde edilen bilginin en önemli kaynağı olup, deney hayvanları ile yapılan çalışmalar bilimsel gelişmenin en önemli lokomotiflerinden birisi olmuştur. Hem araştırma hem de eğitim için deney hayvanlarının kullanıldığı çalışmalar, her zaman etik standartlara uygun olmalıdır. Deneysel çalışmalarda doğru sonuca ulaşabilmek için, araştırma metodolojisine ve iyi laboratuvar uygulama prensiplerine uyulması gerekliliği de unutulmamalıdır.

1900'lü yıllardan itibaren bilimsel çalışmalarda hayvanların kullanımı ile bilim ve tıp alanında çok önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Fizyoterapi ve rehabilitasyon alanında yapılacak çalışmalarda

ve verilecek eğitimlerde de deney hayvanlarının kullanılması ile bu alanda yapılacak araştırmaların kalitesinin yükseltilmesi ve canlıların yararına yönelik bilgilerin artırılması amaçlanmaktadır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Yazışma Adresi: Nadir Tayfun Özcan, Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Çünür / Isparta, Türkiye
Telefon: +90507 427 6612
e-mail: nadirozcan@sdu.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Kaya M, Çevik A. Hayvan deneylerinde planlanma ve model seçimi. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi 2011;1(2):36-9.
2. Genç B, Aksoy A. Laboratuvar hayvanları model seçiminde soyların önemi. Türkiye Klinikleri J Lab Anim 2017;1(1):20-7.
3. Temoçin S, Beydağı H, Akar S, et al. Küçük laboratuvar hayvanlarında egzersiz modelleri. Gaziantep Tıp Derg 1994;(5):247-254.
4. Resource Book for the design of animal exercise protocols. American Physiological Society (APS). https://www.physiology.org/docs/default-source/science-policy/animalresearch/resource-book-for-the-design-of-animal-exercise-protocols.pdf?sfvrsn=43d9355b_12, (accessed 05.09.2020).
5. Koch LG, Britton SL, Wisloff U. A rat model system to study complex disease risks, fitness, aging, and longevity. TCM 2012;22(2):29-34.
6. Seo DY, Lee SR, Kim N, et al. Humanized animal exercise model for clinical implication. Pflugers Arch - Eur J Physiol 2014;466(9):673-1687.
7. Ng GY, Chung PY, Wang JS, et al. Enforced bipedal downhill running induces achilles tendinosis in rats. Connect Tissue Res 2011;52(6):466-71.
8. Guzzoni V, Briet L, Costa R, et al. Intense resistance training induces pronounced metabolic stress and impairs hypertrophic response in hind-limb muscles of rats. Stress 2019;22(3):377-86.
9. Martin B, Ji S, Maudsley S, et al. "Control" laboratory rodents are metabolically morbid: why it matters. PNAS 2010;107(14):6127-33.
10. Shah H, Shin AC. Meal patterns after bariatric surgery in mice and rats. Appetite 2020;(146):104340.
11. Helmreich DL, Parfitt DB, Lu XY, et al. Relation between the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during repeated stress. Neuroendocrinology 2005;81(3):183-92.
12. Sang K, Bao C, Xin Y, et al. Plastic change of prefrontal cortex mediates anxiety-like behaviors associated with chronic pain in neuropathic rats. Mol Pain 2018;(14):1744806918783931.
13. Church T. The low-fitness phenotype as a risk factor: More than just being sedentary? Obesity 2009;17(3):39-42.
14. Timmons JA. Variability in training-induced skeletal muscle adaptation. J Appl Physiol 2010;110(3):846-53.

15. Wang Y, Wisloff U, Kemi OJ. Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. *Physiol Res* 2010;59(5):633-44.
16. Feng R, Wang L, Li Z, et al. A systematic comparison of exercise training protocols on animal models of cardiovascular capacity. *Life Sci* 2019;15(217):128-40.
17. Lowe DA, Alway SE. Animal models for inducing muscle hypertrophy: Are they relevant for clinical applications in humans? *J Orthop Sports Phys Ther* 2002;32(2):36-43.
18. Alves JP, Nunes RB, da Cunha Ferreira D, et al. High-intensity resistance training alone or combined with aerobic training improves strength, heart function and collagen in rats with heart failure. *Am J Transl Res* 2017;9(12):5432-41.
19. Kraemer WJ, Ratamess NA. Fundamentals of resistance training: Progression and exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(4):674-88.
20. Barauna VG, Rosa KT, Irigoyen MC, et al. Effects of resistance training on ventricular function and hypertrophy in a rat model. *Clin Med Res* 2007;5(2):114-20.
21. Notomi T, Lee SJ, Okimoto N, et al. Effects of resistance exercise training on mass, strength, and turnover of bone in growing rats. *Eur J Appl Physiol* 2000;82(4):268-74.
22. Lanhers C, Pereira B, Naughton G, et al. Creatine supplementation and lower limb strength performance: A systematic review and meta-analyses. *Sports Med* 2015;45(9):1285-94.
23. Cassilhas RC, Reis IT, Venâncio D, et al. Animal model for progressive resistance exercise: A detailed description of model and its implications for basic research in exercise. *Motriz: J Phys Ed* 2013;19(1):178-84.
24. De Salles BF, Simao R, Miranda F, et al. Rest interval between sets in strength training. *Sports Med* 2009;39(9):765-77.
25. Aparicio VA, Nebot E, Porres JM, et al. Effects of high-whey-protein intake and resistance training on renal, bone and metabolic parameters in rats. *Br J Nutr* 2011;105(6):836-45.
26. Hornberger Jr TA, Farrar RP. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. *Can J Appl Physiol* 2004;29(1):16-31.
27. Prestes J, de Cassia Marqueti R, Shiguemoto GE, et al. Effects of ovariectomy and resistance training on MMP-2 activity in skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009;34(4):700-6.
28. Cassilhas C, Lee KS, Venâncio DP, et al. Resistance exercise improves hippocampus-dependent memory. *Braz J Med Biol Res* 2012;45(12):215-1220.
29. Nakao R, Abe T, Yamamoto S, et al. Ketogenic diet induces skeletal muscle atrophy via reducing muscle protein synthesis and possibly activating proteolysis in mice. *Sci Rep* 2019;9(1):1-14.
30. Morey-Holton E, Globus RK, Kaplansky A, et al. The hindlimb unloading rat model: Literature overview, technique update and comparison with space flight data. *Adv Space Biol Med* 2005;(10):7-40.
31. Kweon M, Lee H, Park C, et al. Chalcone from *Ashitaba* (*Angelica keiskei*) stimulates myoblast differentiation and inhibits dexamethasone-induced muscle atrophy. *Nutrients* 2019;11(10):2419.
32. Kakahata CMM, Peretti AL, Wutzke MLS, et al. Morphological and nociceptive effects of mechanical vibration on the sciatic nerve of oophorectomized Wistar rats. *Motriz: J Phys Ed* 2019;25(1):1-6.
33. Huang D, Yang Z, Wang Z, et al. The macroscopic and microscopic effect of low-frequency whole-body vibration after cerebral ischemia in rats. *Metab Brain Dis* 2018;33(1):15-25.
34. Chen J, Ruan H, Liu Y, et al. Therapeutic effects of whole-body vibration on fracture healing in ovariectomized rats: A systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2019;26(6):677-86.
35. Shekarforoush S, Naghii MR. Whole-body vibration training increases myocardial salvage against acute ischemia in adult male rats. *Arq Bras Cardiol* 2019;112(1):32-7.
36. Frederico ÉHFF, de Sá-Caputo DDC, Moreira-Marconi, et al. Effect of mechanical vibration generated in oscillating/vibratory platform on the concentration of plasma biomarkers and on the weight in rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2017;14(4S):52-8.
37. Tobey H, Lucas T, Bledsoe D, et al. Effect of osteopathic cranial manipulative medicine on an aged rat model of Alzheimer disease. *J Am Osteopath Assoc* 2019;119(11):713-24.
38. Puşcaş D, Tache S, Moldovan R. The effect of an antioxidant complex and exercise on induced lymphedema in rats. *Palestrica of the Third Millennium Civilization & Sport* 2016;17(3):193-8.
39. Li B, Jing L, Jia L, et al. Acupuncture reduces pain in rats with osteoarthritis by inhibiting MCP2/CCR2 signaling pathway. *Exp Biol Med* 2020;1535370220952342.
40. Machado AFP, Silva FL, Neves MAI, et al. Effect of high-and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on angiogenesis and wound contraction in acute excisional wounds in rat skin. *Fisioter Mov* 2017;30(4):671-80.
41. Ratajczak-Wielgomas K, Kassolik K, Grzegorzolka J, et al. Effects of massage on the expression of proangiogenic markers in rat skin. *Folia Histochem Cytobiol* 2018;56(2):83-91.
42. Barbosa GM, Cunha JE, Cunha TM, et al. Clinical-like cryotherapy improves footprint patterns and reduces synovial inflammation in a rat model of post-traumatic knee osteoarthritis. *Sci Rep* 2019;9(1):1-10.
43. Michalek AJ, Funabashi KL, Iatridis JC. Needle puncture injury of the rat intervertebral disc affects torsional and compressive biomechanics differently. *Eur Spine J* 2010;19(12):2110-16.
44. Anopas D, Chew SY, Lin J, et al. A developmental rehabilitation robotic system for a rat with complete thoracic spinal cord injury in quadruped posture. *IEEE Robot Autom Lett* 2018;3(3):2109-15.
45. Wang J, Hong NI. Protective effects of bubble bath hydrotherapy on brain damage of neonatal rats with recurrent seizures. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science* 2011;20(11):986-9.
46. Iqbal K. Effects of immobilization on chondrocytes and pericellular matrix in articular cartilage of patella in rats. *J Morphol Sci* 2017;29(1):8-11.
47. Choi SJ, Byun SK, Lee GW, et al. The effect of taping therapy on the expression of cFos protein and pain suppression in acute ankle sprain in Rats Korean J Acupunct 2017;34(1):1-7.