

Oftalmolojide Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri

EXPERIMENTAL ANIMAL MODELS IN OPHTHALMOLOGY

Umut Aslı BAHÇECİ*, Şengül ÖZDEK**, Onur KONUK***
Gökhan GÜRELİK****, Fikret AKATA*****, Berati HASANREİSOĞLU*****

* Araş.Gör.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,
** Yrd.Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,
*** Uz.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,
**** Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,
***** Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, ANKARA

Özet

Oftalmolojide günümüze kadar gerek hastalıkların fizyopatolojisini, gerekse tedavi protokollerini belirlemek için, özellikle kemirgen türlerinde ağırlıklı olmak üzere, değişik hayvanlarda çeşitli deneysel çalışmalar yapılmıştır. Deneysel çalışmalarda hastalıkların doğal ve spontan olarak geliştiği hayvan türlerinin kullanılması, insandaki fizyopatolojinin anlaşılmasında en doğru yolu gösterecektir. Bu çalışmada daha önce kullanılmış olan bazı deneysel modellere ve hayvanlarda kendiliğinden oluşan bazı oftalmolojik hastalıklara yer verilmiştir. Ayrıca oftalmoloji alanlarında insan gözü anatomisi, fizyolojisi ve patolojisi ile kıyaslandığında kullanılması gereken hayvan modelleri de vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Oftalmoloji, Deneysel hayvan modelleri

T Klin Oftalmoloji 2004, 13:109-116

Summary

Laboratory based experimental studies, predominantly in rodent species, have been made up till now to understand the physiopathology of the diseases and to find new treatment modalities. The use of spontaneous conditions as animal models will be the best way of performing such experiments. This study involves an introduction to some previous experimental models performed and spontaneous ophthalmic diseases which can be studied further. Additionally, the best ophthalmic experimental animal model for some diseases which are determined according to the analogy to the human ophthalmic anatomy, physiology and pathology are emphasized.

Key Words: Ophthalmology, Experimental animal models

T Klin J Ophthalmol 2004, 13:109-116

Oftalmolojide günümüze kadar gerek hastalıkların fizyopatolojisini, gerekse tedavi protokollerini belirlemek için, değişik hayvanlarda çeşitli deneysel çalışmalar yapılmıştır. Herhangi bir çalışma öncesinde deney sonuçlarının doğru ve kullanılabilir olması için dikkat edilmesi gereken en önemli nokta doğru modelin seçimidir. Bu amaçla bir çalışma planlarken insan anatomisi ve patolojisi ile en yakın homolojiye sahip hayvanların denek olarak seçilmesine dikkat edilmelidir. Ayrıca deneysel çalışmalarda, çalışılan hastalığın kendiliğinden ve doğal olarak geliştiği hayvanların denek olarak kullanılması, fizyopatolojik sürecin en iyi şekilde araştırılmasına olanak verecektir.

Tablo 1'de insan gözü ile anatomik, fizyolojik ve patolojik açıdan kıyaslandığında, oftalmolojinin çeşitli alanlarında kullanılması en uygun olan de-

ney hayvanlarının türleri belirtilmiştir. Burada bazı hastalıklarla ilgili modeller tek tek ele alınacaktır.

Oküler Herpes Enfeksiyonu

Bugüne kadar oküler herpes enfeksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda, ağırlıklı olarak kemirgen ve tavşan modelleri kullanılmıştır ve viral latans ve reaktivasyon, antiviral ilaç etkinliği ve gen tedavisi için virüs vektörleri kullanımının etkisi araştırılmıştır. Hayvan deneylerinde sorun konakların, insan ve hayvan türlerinin ve dolayısıyla patojen virüslerin farklı olmasıdır. Kedilerde bakımın ellerinden bulaşan herpes virüsleri ile spontan korneal lezyon gelişir (1). Ratlarda oluşturulan modeller günümüzde çoğunlukla tercih edilmekle birlikte spontan deney modeli çalışmaları doğal seyri izlemek açısından daha avantajlıdır. İnsan-

Tablo 1. Deney çalışmalarında ideal hayvan modelleri

Deneyisel çalışma	İdeal hayvan modeli
Trahom	Maymun, kedi, koala
Kuru göz (keratokonjuntivitis sicca)	Köpek, rat
Oküler herpes	Kedi, rat (spontan)
Katarakt	Kedi, köpek
Glokom	Maymun, köpek
Üveit	At, kedi, köpek
Primer persistan hiperplastik vitreus	Köpek
Proliferatif vitreoretinopati	Köpek
Diabetik retinopati	Köpek, kedi
Hipertansif retinopati	Köpek, maymun
Prematüre retinopatisi	Tavşan
Fotoreseptör distrofisi	Kedi, köpek
Retina pigment epitel distrofisi	Maymun, köpek
Retinoblastom	Fare

daki HSV enfeksiyonunun patogenezi ve bulgu yelpazesi rat modellerine benzemektedir. Ratlarda ön kamaraya HSV-1 inokülasyonu sonucunda aynı gözde anterior üveit ve diğer gözde posterior üveit gelişimi izlenmiştir (2). Bu ipsilateral korioretinal koruma, intravitreal enjeksiyon sonrasında elde edilen modellerde gözlenmemiştir (2). Ön kamaraya virus inokülasyonu ipsilateral gözde virüse karşı immun tolerans kazandırmaktadır. İntrakranial enfeksiyon yayılımı optik sinirler ile transnöral yolla, diğer göze olan yayılım ise parasempatik sinirlerle siklitis şeklinde ya da optik sinir yoluyla korioretinit şeklinde olmaktadır. Bu modellerle akut retinal nekroz patogenezi aydınlatılabilir.

Trahom

Bir kronik folliküler keratokonjunktivit olan trahom halen gelişmekte olan ülkelerde körlüğün önde gelen nedenlerindedir. Maymun modelleri çok çalışılmış olmasına rağmen çoğu türde hastalığın belirtileri oldukça hafif şekilde oluşturulabilmiştir (3). Maymun gözünde Klamidya Trakomatis inokülasyonu sonucunda skatrizan doku gelişmezken, aşılınmış maymun gözünün Klamidya Trakomatis ile inokülasyonu sonucunda şiddetli skatrizan hastalık geliştiği gösterilmiştir (4). Bu bulgular trahom patogenezinde suçlanan gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu ile uyumludur. Hayvanlarda spontan rekürren klamidyal enfeksiyon

koalalarda bildirilmiştir. Koalalar ve kediler iyi bir spontan hayvan modeli olabilirler, ancak bu hayvanlarda enfeksiyondan sorumlu olan klamidya suşları, insanda patojen olan Klamidya Trakomatis değil, Klamidya Psittaci'dir.

Sjögren Sendromu (Ss) & Keratokonjunktivitis Sicca (Kcs)

KCS ve SS ile ilgili tavşan ve farede birkaç deneysel model geliştirilmiş olup köpekte izlenen KCS'nın spontan olması nedeniyle birçok avantajı vardır (5). KCS'da otoimmün yolla lakrimal bezin destruksiyonu sonucunda, gözyaşı osmolaritesinde ve goblet hücre sayısında belirgin bir azalma olmaktadır. Yeni Zellanda F1 hibrid faresinde oluşturulan deneysel sistemik lupus tablosunda lakrimal bez hasarı yaratılmıştır (6). Fare ve kemirgenlerde schirmer kağıtları ile gözyaşı ölçümü çok zor olmaktadır. Farelerde kuyruk bölgesine uygulanan skopolamin yamaları ile insan KCS sendromuna çok benzer bir kuru göz modeli geliştirilmiştir (7).

Katarakt

Kemirgen modellerinde spontan veya indüklenmiş pek çok katarakt modeli geliştirilmiştir. Kemirgenlerde katarakt modelleri anormal lens proteinlerine, anormal hücre proliferasyonuna, anormal lens metabolizmasına veya sistemik hastalıklara sekonder olarak oluşturulmuştur (8-12). Nakano faresinde sodyum-potasyum pompası inhibitörü (8), Philly faresinde ise lens membran permeabilite değişikliği ile osmotik katarakt elde edilmiştir (9). Degu faresinde fazla sayıda aldoz redüktaz enzimi olduğundan hafif düzeyde hiperglisemi yaratılarak osmotik katarakt geliştirilmiştir (10). WBN/Kob Wistar faresinde spontan diabet gelişimi nedeniyle özellikle kortikal katarakt meydana gelmektedir (11). Farede $\alpha 3$ connexin proteinleri tahrip edildiğinde insan geriatrik kataraktına benzer şekilde nükleer katarakt geliştiği saptanmıştır (12). Tablo 2'de bazı deneysel rat ve fare modellerinde oluşturulan katarakt tipleri ve kalıtım türleri gösterilmiştir. Kemirgenlerde insan ile kıyaslandığında lens daha sferik ve glob çapına göre daha büyük olup, kırıcılık indeksi daha fazladır. Oysa kedi ve köpekler insan lensi için iyi

Tablo 2. Bazı deneysel rat ve fare modellerindeki katarakt tipleri

Hayvan	Başlangıç yaşı	Katarakt tipi	Kalıtım
Fraser faresi	Konjenital	Anterior polar	Otozomal dominant
Lop faresi	6-8 ay	Posterior polar	Otozomal dominant
Nakano faresi	3 hafta	Nükleer	Otozomal resesif
Nop faresi	Konjenital	Nükleer	Otozomal dominant
Cts faresi	Konjenital	Anterior polar+mikroftalmi	Otozomal dominant
WBN/Kob ratı	15-20 ay	Kortikal	Berberinde diabet varlığı
Philly faresi	5-6 hafta	Nükleer	Otozomal resesif
Degu faresi	Diabetik konjenital	Nükleer	Aldoz redüktaz fazlalığı

modeller teşkil etmektedir. Kedi ve köpeklerde birçok kalıtsal katarakt çeşidi bildirilmiştir.

Glokom

İridokorneal açı anatomisi ve deneysel olarak yaratılan göziçi basıncı yüksekliğinin süresi bakımından laboratuvar hayvanları ve insanlarda izlenen glokom tablosu arasında farklılıklar bulunmaktadır. Dolayısıyla glokom çalışmalarında ideal olan spontan modeller üzerinde çalışmaktır. Tavşanlarda, ön kamaraya 4 kez %1 veya %2'lik metilselülöz enjeksiyonu uygulanarak rahatlıkla optik sinir ve retinal ganglion hücresi hasarı yaratacak düzeyde kronik glokom oluşturulmaktadır (13).

Normotansif glokom için ideal spontan model olan rhesus maymunlarında glokoma sekonder optik sinir ve görme alanı değişiklikleri saptanmıştır (14). Hayvanlarda iridokorneal açıda bulunan pektinat ligamanlar (iris prosesi-suspensor iris ligamenti) irisin ön bazal kısmını iç periferik korneaya bağlamaktadır. Diğer bir spontan model olan Yeni Zellanda albino tavşanlarında (bu geni resesif taşıyıcısı) pektinat ligaman displazisi nedeniyle glokom geliştirilmiştir (15). Beagle türü köpeklerde primer açık açılı glokom resesif geçişlidir (16). Trabeküler ağda Beagle türü köpeklerde enzim resistan (hyalorinidaz ve kondroitin liyaz) bir ekstrasellüler matriks biriktiği gösterilmiştir.

Köpeklerde kronik konjunktivit gibi nedenlerle uzun süreli steroid tedavisi sonucunda insanlardan farklı olarak steroid sekonder glokom gelişimi olmamaktadır. Yapılan tavşan ve kedi deneylerinde topikal steroid kullanımı sonrasında aköz dışa akımında (17) ve silier cisimdeki lizozomal enzim

Tablo 3. Bazı hayvanlarda ve insanda aköz hümör dinamikleri

	Köpek	Kedi	Tavşan	İnsan
Üveoskleral dışa akım	% 15	% 3	% 13-25	% 3-20
İntraoküler basınç (mmHg)	15-18	17-19	15-20	10-21
Episkleral venöz basınç (mmHg)	10-12	8	9	5-12

düzeylerinde ciddi düzeyde azalma saptanmıştır (18).

Tablo 3'te insanda ve bazı hayvanlardaki ve aköz hümör dinamikleri gösterilmiştir (5). Son yıllarda glokom patogenezindeki araştırmalar ön kamaraya ve aköz hümör akımından daha çok arka segment ve optik sinir başı üzerine yoğunlaşmıştır. Tablo 4'te insan ve bazı hayvanlardaki optik sinir akson sayısı ve yoğunluğu (5), Tablo 5'te ise oküler kompartmanların volümleri belirtilmiştir (5). Beagle türü köpeklerde histomorfometri ile optik sinir başında akson sayısında azalma, lamina kribrosada destrüksiyon gösterilmiştir (19).

Myopi ve Oküler Büyüme

Özellikle genç popülasyonda okumanın ve yakın bakış mesafesi aktivitelerinin artmasıyla da bağlantılı olarak myopi giderek büyüyen bir refraktif kusur olmaktadır (5,20). Myopi patogenezinde artmış intraoküler tansiyonun sklerada artmış gerilim yaratması, aktif skleral büyüme, skleral zayıflama, konverjans, ekstraoküler kasların

Tablo 4. Optik sinir akson sayısı ve yoğunluğu karşılaştırılması

Hayvan	Total akson sayısı	Akson dansitesi/mm ²
Rat	102,085	568,00
Tavşan	394,000	354,395
Köpek	145,00-165,00	50,000
Kedi	193,000	78,000
İnsan & maymun	1.1-1.2 milyon	150,000

Tablo 5. Göz kompartmanlarının volümleri

	İnsan (ml)	Kedi (ml)	Köpek (ml)	Tavşan (ml)
Ön kamara	0.3	0.6	0.4	0.3
Arka kamara	0.06	0.3	0.2	0.06
Lens	0.2	0.3	0.5	0.2
Vitreus	3.9	2.8	3.2	1.5

yaratığı vitreus basıncı gibi oküler büyümeyi etkilediği öne sürülen mekanizmaların geçerliliği henüz kanıtlanmamıştır. Maymunlarda yapılan çalışmalarda unilateral tarsorafinin, skleral incelleme ve myopi geliştirdiği fakat oküler tansiyonda artış yaratmadığı izlenmiştir (21). Görme alanında yaratılan deprivasyon sonucunda, deprivasyon alanına uyan retina bölgesinde skleral büyüme saptanmıştır (22). Kedilerde, kapalı gözlerde, retinada vasoaktif intestinal polipeptid (VIP) seviyesinde artış ve skleral büyüme tespit edilmiştir (23). Deneysel ve etkin bir myopi modeli, tavşanlarda 5-10 haftalık olana kadar uygulanan fotorefraktif keratektomi (PRK) ile oluşturulabilir. Tablo 6'da bazı hayvanlardaki glob aksiyel uzunluğu ile kornea ve lens kırma güçleri belirtilmiştir (5). Tablo 7'de ise insan ve tavşan göz küresi hacim ve ağırlıkları gösterilmiştir (5).

Üveit

Kemirgenlerde bakteriyel lipopolisakaridlerin intraoküler, intraperitoneal veya intrapedal enjeksiyonu sonrasında endotoksinle oluşturulan üveit modelleri geliştirilmiştir (24,25). Bu modellerde meydana gelen miyozis, hiperemi, ön kamara, iris ve vitreusta inflamatuvar hücre infiltrasyonu

gibi reaksiyonlar nonspesifiktir ve antijen bağımlı değildir. Ratlarda geliştirilen deneysel otoimmün üveit modellerinde ise retinal S Antijen (retinal-arrestin antijen), interfotoreseptör retinoid bağlayıcı protein (interfotoreseptör matriks antijeni), rodopsin ve myelin basic protein üveit uyarıcı antijenler olarak kullanılmışlardır (5). Deneysel otoimmün üveit, diffüz granülomatöz enflamasyonla ve Dalen-Fuchs nodülleriyle karakterize olup, sempatik oftalmiye benzemektedir. Köpeklerde üveit genellikle idiopatik olup kedilerde ise üveit genellikle toksoplazmozise veya FIV (felin immunodeficiency virus) gibi enfeksiyonlara sekonderdir (5,26). İnsan üveitine en yakın spontan model, atlardaki rekürren üveit (equine recurrent uveitis-ERU) tablosudur (27).

Oküler Toksoplazmozis

İnsanda akkiz ve edinilmiş enfeksiyonlara yol açan toksoplazma gondii ile ilgili tavşan, fare, rat ve hamsterlerde çeşitli çalışmalar yapılmıştır (28). En sık retrobulber enjeksiyonla suprakoroidal aralığa mikroorganizma inokülasyonu ile oluşturulan toksoplazma modeli çalışılmıştır. Sistemik toksoplazma enfeksiyonu yoluyla korioretinit oluştur-

Tablo 6. Bazı hayvanlarda göz küresi aksiyel uzunluğu ve kornea ve lens kırıcılıkları

	Aksiyel uzunluk (mm)	Kornea kırıcılığı (dioptri)	Lens Kırıcılığı (dioptri)
Rat	6.3	112.7	243.9
Tavşan	18.0	44.6	75
Kedi	21.3	43.0	52.9
Köpek	19.5-21.9	37.8-43.2	41.5
İnsan	24,1	43,1±1,6	19,7±1,6

Tablo 7. İnsan ve tavşanda glob ve vitreus volüm ve ağırlıkları

	Glob hacmi (ml)	Glob ağırlığı (g)	Vitreus hacmi(ml)	Vitreus ağırlığı (g)
İnsan	7	6.77	4	3.9
Tavşan	3	3	1	1

lan deneysel modellerde kullanılan RH ve CJ toksoplazma suşlarında erken fatal ensefalit gelişimi bildirilmiştir (29). ME 49 suşu ile oluşturulan korioretinit modelinde ise fatal seyretmeyen ve minimal düzeyde bir sistemik enfeksiyonun geliştiği gösterilmiştir (30). Kediler parazitin doğal konağı olmalarına karşın, kedilerde toksoplazma üveiti sıktır. Kedide karotid arter içine parazit enjeksiyonu ile anterior ve posterior üveit modeli oluşturulmuştur (31). Ayrıca kedilerde FIV enfeksiyonu yaratılarak, HIV enfeksiyonu olan insanlarda görülen toksoplazmozis için de immün yetmezliği olan bir model oluşturulabilmektedir (32).

Üveal Melanom

Melanom insandaki en sık intraoküler tümördür ve üveal dokular içinde en sık koroidden köken almaktadır. Hamsterlerde yapılan deneysel çalışmalar sonucunda, insan koroid melanomlarının, koroid nevüslerinden değil, morfolojik olarak aynı fakat davranışsal olarak farklı olan nevoid hücrelerinden köken aldığı gösterilmiştir (33). İmplant edilen oküler veya dermal tümörlerin ön kamarada rahatlıkla büyüdüğü ancak heterojenik tümör modellerinde en büyük sıkıntının gelişen spontan nekroz olduğu bildirilmiştir (5). Farede implante edilen arka segment melanomlarının %89, ön segment melanomlarının %33 oranda metastaz yaptığı gösterilmiştir (34). Fare deneylerinde metastazın en önemli önleyicilerinin sitotoksik T lenfositleri olduğu gösterilmiştir (35). İnsanlarda lokal radyasyon brakiterapisi ile göz korunabilirken, kemirgen modellerinde gözün küçük olmasından dolayı uygulama zorluğu vardır. Kedi ve köpeklerde spontan gelişen melanomlar iyi birer model oluşturmakla beraber, değişik türlerde değişik boyutlarda saptanan bu tümörlerin standardizasyon yapılmalıdır (5).

Persistan Primer Hiperplastik Vitreus (PPHV)

Köpeklerden başka hiçbir hayvan türünde persistan primer hiperplastik vitreustaki patoloji ile insandaki patoloji arasındaki homolojiye anatomik olarak rastlanılmamıştır (36). PPHV, köpeklerde

genellikle unilateral olup, eşlik eden mikroftalmi ve silier cisim defektleri daha az sıklıktadır. PPHV fare, rat ve tavşanlarda sporadik olarak bildirilmişse de köpeklerdeki gibi kalıtsal paterne rastlanmamıştır (37).

Proliferatif Vitreoretinopati (Pvr)

PVR gelişimi, günümüzde retina dekolman cerrahisi sonrası başarısızlığın en önemli nedenlerindedir (38). Labrador Retriever köpeğinde gelişen kalıtsal retinal displazisi, vitreal traksiyon sonrasında yırtıklı retina dekolmanı gelişimi ve proliferatif sürece girmesi yönünden spontan bir PVR modeli oluşturmaktadır (39). Bu köpeklerde yapılan çalışmalarda dekolman retina üzerinde geç dönemde retina pigment epitel hücreleri, silier epitel ve glial hücrelerden oluşan fibrosellüler membran oluşumu tespit edilmiştir (39). Köpekte rastlanan PVR modeli, insandaki postoperatif patolojiden bir miktar ayrılmakla beraber tek spontan modeli oluşturmaktadır.

Lensektomi ve vitrektomiye takiben ekvator hizasında alt nazal ve alt temporal kadrantlarda endodiatermi ile retina deliği geliştirilerek elde edilen deneysel PVR modeli sık olarak çalışılmıştır (40). Daha sık olarak kullanılan bir diğer yöntem ise intravitreal olarak optik disk önüne fibroblast (41) veya trombosit (42) enjeksiyonu olmuştur. Retinotomi ve parsiyel vitrektomi veya retinal kriopeksi ile de PVR modeli oluşturulmuştur. Tavşan ve domuzlarda geliştirilen PVR modellerinde, PVR tedavisinde kullanılabilecek, 5-florourasil, mitomisin-C, antrasiklinler, retinoik asit gibi anti-proliferatif ajanlar, antioksidanlar ve kortikosteroid enjeksiyonu uygulamaları denenmiştir (41-44).

Diabetik Retinopati

Köpeklerde oküler tutulumla beraber spontan diabetes mellitus gelişimi, köpeklerin iyi birer deneysel model olabileceğini düşündürse de köpek türleri arasındaki geniş varyasyonlar köpek çalışmalarını zorlaştırmaktadır (5). Diabetik köpeklerde, katarakt proliferatif retinopatiden daha sık izlenmektedir (5). Bunun bir nedeni köpeklerin proliferatif süreci geliştirecek kadar uzun yaşama-

malarıdır. Aldoza reduktaz düzeyi köpeklerde ratlardan daha düşük miktarda tespit edilmiştir (45). Köpeklerde somatostatin ve allokstan ile oluşturulmuş diabetik modeller geliştirilmiştir (46). Diabetik modellerde en önemli sorun hayvanın diabetik tutulabildiği sürenin kısa olmasıdır. Glukozun D-isomeri olan galaktoz ile oluşturulan diabetik hayvan modellerinde lens, kornea ve retinada hiperglisemi benzeri klinik tablo oluşmuştur (47).

Hipertansif Retinopati

Hipertansif retinopati ile ilgili deneysel çalışmalar kemirgenler, köpekler ve maymunlar üzerinde yapılmıştır. Köpek ve maymunda hipertansiyon cerrahi olarak renal iskemi yaratılarak oluşturulmuştur. Kedi ve köpeklerde spontan hipertansiyon sık bildirilmektedir. Renal arterin parsiyel veya tam oklüzyonu ile geliştirilen hipertansiyon modelinde insanda izlenen kronik sürecin aksine akut hipertansiyon modeli oluşturulmaktadır (48).

Prematüre Retinopatisi

Son 40 yıldır kemirgenler, kedi ve köpek yavrularında yapılan çalışmalar sonucunda prematür retinopatisinin patogenezinin iki basamaklı olduğu anlaşılmıştır. Yaratılan hiperoksik ortam nedeniyle retina damarlarında vazokonstrüksiyon ve VEGF (Vasküler endotelial growth faktör) reseptörlerinde down-regülasyon olmakta ve ardından hiperoksik durumun devam etmesi ile obliterasyon gelişmektedir. Sonrasında gelişen rölatif hipoksi nedeniyle VEGF üretimi artmakta ve neovaskülarizasyon tetiklenmektedir (49,50,51). Prematür retinopatisinde en iyi model tavşanlardır. Çünkü tavşanlarda hipoksi fotoreseptörlere hasar vermekte ve oluşan neovaskülarizasyon, diğer hayvan türlerinden farklı olarak retina yüzeyinde olmaktadır (52). Neonatal ratlarda hiperoksemi ile retinopati yaratıldıktan sonra intravitreal olarak uygulanan anjiostatik bir steroid olan anekortav asetatin anormal retinal vaskülarizasyonu azalttığı görülmüştür (53). Ayrıca fare ve ratlarda oksijen ile indüklenmiş iskemik retinopatide, intraperitoneal nimodipin ve dipirimidol uygulaması ile

anjiogenez inhibe edilmiş ve VEGF'ün anlamlı olarak azaldığı izlenmiştir (54).

Fotoreseptör Distrofileri

Kedi ve köpeklerde spontan retinitis pigmentosa bildirilmiştir. Kedi ve köpekte, retinal anatomi ve fizyoloji insana göre oldukça farklı olmasına rağmen fare ve ratlara göre daha iyi modeldirler. Hayvanlarda optik sinirin 3-4 milimetre dorsolateralinde, konlardan oldukça zengin olan area centralis, renkli görme, binoküler persepsiyon ve derinlik algısından sorumludur. Area centraliste milimetrekarede maymunlarda 141 bin, kedi ve köpekte 27 bin, tavşanda 18 bin kon bulunurken insanda fovea centraliste 199 bin kon hücresi bulunmaktadır (5). Farelerde henüz spontan fotoreseptör distrofileri tanımlanmadığından, genetik mutasyonlar ile deneysel modeller oluşturulmaktadır (5,55).

Retina Pigment Epitel Distrofileri

Köpeklerde spontan gelişen retina pigment epitel distrofilerinde, otofloresans gösteren lipofuksin birikimi gözlenmektedir (56). Köpekler senil makula dejenerasansı (SMD) için iyi bir modeldirler (5). Rhesus maymunlarında SMD benzeri lezyonlar mevcuttur fakat klinik seyir insanlara göre daha yavaş olmaktadır (57). Hayvan modellerinde koroid neovasküler membran oluşumu yoğun diod laser fotokoagülasyon uygulanarak indüklenmiştir. Ratlarda VEGF kodlayan rekombinan adenovirusun subretinal uygulanması ile anjiografik olarak belirgin vasküler sızıntı saptanmışsa da tam bir neovasküler membran oluşturulamamıştır (58).

Retinoblastom

Retinoblastom balıklardan maymunlara kadar bazı hayvanlarda bildirilmiştir (5,59). Farelerde nikel ve virus ile oluşturulan onkogenез ile retinoblastom modeli yaratılmıştır (60). Farede SV40 simian onkojen virusu ile insan retinoblastomuna benzer bir retina tümörü elde edilmiştir (61). SV40 transgenik fare modelinde, insan ailesel retinoblastomuna benzer bir bilateral oküler patoloji gelişimi gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Nasisse MP, Guy JS, Davidson MG, Sussman WA, Fairley NM. Experimental ocular herpesvirus infection in the cat: site of viral replication, clinical features and effects of corticosteroid administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 1758-68.
2. Atherton S, Streilein JW. Two waves of virus following anterior chamber inoculation of HSV-1. *Invest Ophthalmol Vsi Sci* 1987; 28: 571-579.
3. Ovid Fraser CE. The Owl monkey (*Aotus trivirgatus*) as an animal model in trachoma research. *Lab Anim Sci* 1976; 26: 1138-41.
4. Reacher MH, Peter J, Paoza PA, Whittum-Hudson JA, Taylor HR. T cells and trachoma: their role in cicatricial disease. *Ophthalmol* 1991; 98: 334-41.
5. Williams DL. Animal Models for Ophthalmic Diseases In Human. In: Gelatt KN. *Veterinary Ophthalmology*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991: 1237-72.
6. Drake CG, Babcock SK, Palmer E, Kotzin BL. Genetic analysis of the NZB contribution to the lupus-like autoimmune disease in (NZB x NZW) F1 mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4062-6.
7. Dursun D, Wang M, Monroy D, Li DQ, Lokeshwar BL, Stern ME et al. A mouse model of keratokonjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(3): 632-8.
8. Takehana M. Hereditary cataract in the Nakano mouse. *Exp Eye Res* 1990; 50: 671-6.
9. Kador PF, Fukuhi HN, Fusushi S, Jernigan HMJ, Kinoshita JH: Philly mouse: a new model of hereditary cataract. *Exp Eye Res* 1980; 30: 59-64.
10. Kinoshita JH. A thirty year journey in the polyol pathway. *Exp Eye Res* 1990; 50: 567.
11. Mizuno A, Toshima S, Mori Y. Confirmation of lens hydration Raman spectroscopy. *Exp Eye Res* 1975; 50: 647-9.
12. Gong X, Li E, Klier G. Disruption of alpha3 connexin gene leads to proteolysis and cataractogenesis in mice. *Cell* 1997; 91:833-43.
13. Manni G, Lambiase A, Centofanti M, Mattei E, De Gregorio A, Aloe L, et al. Histopathological evaluation of retinal damage during intraocular hypertension in rabbit: involvement of ganglion cells and nerve fiber layer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996 Aug ;234 Suppl 1: 209-13.
14. Dawson WW, Brooks DE, Hope GM. Primary open angle glaucoma in the rhesus monkey. *Br J Ophthalmol* 1993; 77; 302-10.
15. Bunt-Milam AR, Dennis MB, Bensinger RE. Hereditary glaucoma and buphthalmia in the rabbit. In: *Degenerative retinal disorders: clinical and laboratory investigations*. Alan R. Liss; 1987; 397-406.
16. Gelatt KN, Peiffer RL, Gwin RM, Gum GG, Williams LW. Clinical manifestations of inherited galucoma in the beagle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 1143-8.
17. Hernandez MR, Weinstein BJ, Wenk EJ, Gordon GG, Dunn MW, Southren AL. The effect of dexamethasone on the incorporation of precursors of extracellular matrix components in the outflow pathway region of the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24: 704-9.
18. Kasavina BS, Chesnokova NB. Lysosomal hydrolases of the eye tissues and the effects of corticosteroids on their activity. *Exp Eye Res* 1973; 61: 227-33.
19. Brooks DE, Samuelson DA, Gelatt KN, Smith PJ. Morphologic changes in the lamina cribrosa of beagles with primary open angle glaucoma. *Am J Vet Res* 1989; 50: 936-41.
20. Lin LL, Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ, Lee LA, Hung PT. Epidemiologic study of the prevalence and severity of myopia among schoolchildren in Taiwan in 2000. *J Formos Med Assoc* 2001 Oct; 100(10): 684-91.
21. Raviola E, Wiesel TN. Neural control eye growth and experimental myopia in primates. In: Bock GR, Widdows K, eds. *Myopia and eye growth*. Chichester: John Wiley & Sons, 1990: 22-44.
22. Wallman J. Retinal influences on sclera underline visual deprivation myopia. In: Bock GR, Widdows K, eds. *Myopia and eye growth*. Chichester: John Wiley & Sons, 1990: 126-41.
23. Stone RA, Laties AM, Raviola E, Wiesel TN. Increase in retinal vasoactive peptide after eyelid fusion in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 257-60.
24. Forrester JW, Worgul BV, Merriam GR. Jr. Endotoxin-induced uveitis in the rat. *Graefes Arch Klin Exp Exp Ophthalmol* 1980; 213: 221-33.
25. Rosenbaum JT, McDevit HO, Guss RB, Egbert PR: Endotoxin-induced uveitis in rats as model for human disease. *Nature* 1980; 286: 611-3.
26. Davidson MG, Rottman JB, English RV, Tompkins MB. Feline immunodeficiency virus predisposes cats to acute generalized toxoplasmosis. *Am J Pathol* 1993; 143: 1486-97.
27. Cook CS, Peiffer RL, Harling DE. Equine recurrent uveitis. *Eq Vet J Suppl* 1983; 2: 57-64.
28. Nozik RA, O'Connor GR. Experimental toxoplasmic retinochoroiditis. *Arch Ophthalmol* 1968;79: 485-8.
29. Frenkel JK. Ocular lesions in hamsters with chronic *Toxoplasma* and *Besnotia* enfections. *Am J Ophthalmol* 1955; 39: 203-25.
30. Pavesio CEN, Chiappino ML, Gormley P, Setzer PY, Nichols BA. Acquired retinochoroiditis in hamsters inoculated with ME49 strain *Toxoplasma*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 3653-60.
31. Davidson MG, Lappin MR, English RV, Tompkins MB. A feline model of ocular toxoplasmosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 3653-60.
32. Albert DM, Lahav M, Packer S. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. Occurrence of nevus-like structures in experimental choroidal tumors. *Arch Ophthalmol* 1974; 92: 318-23.
33. Grossklaus HE, Wilson MW, Barron BC, Lynn MJ. Anterior versus posterior intraocular melanoma: metastatic differences in a murine model. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1116-20.
34. Neiderkon JY. Enucleation-induced metastasis of intraocular melanomas in mice. *Ophthalmol* 1984; 91: 692-700.

35. Goldberg MF. Persistent fetal vasculature (PFV): an integrated interpretation of signs and symptoms associated with persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV). LIV Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 1997; 124: 587-626.
36. Rubin LF. Atlas of Veterinary Ophthalmology. Philadelphia: Lea & Febiger; 1974; 236.
37. Tiedeman JS. Retinal tears and rhegmatogenous retinal detachments. In: Regillo CD, Brown GC, Flynn HW, eds. Vitreoretinal Disease: The Essentials. 1st ed. New York, Thime Medical Publishers, Inc, 1999: 471-91.
38. Blair NP, Dodge JT, Schmidt GM. Rhegmatogenous retinal detachment in Labrador retrievers. II. Proliferative vitreoretinopathy. Arch Ophthalmol 1985; 103: 848-54.
39. Iverson DA, Katsura H, Hartzer MK, Blumenkranz MS. Inhibition of intraocular fibrin formation following infusion of low-molecular-weight heparin during vitrectomy. Arch Ophthalmol 1991; 109(3): 405-9.
40. Berger AS, Cheng CK, Pearson PA. Intravitreal sustained release corticosteroid-5-fluorouracil conjugate in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996; 37: 2318-25.
41. Garcia-Layana A, Pastor JC, Saornil MA, Gonzalez G. Porcine model of proliferative vitreoretinopathy with platelets. Curr Eye Res 1997; 16: 556-63.
42. Takahashi M, Refojo MF, Nakawaga M, Veloso A Jr, Leong FL. Antiproliferative effect of retinoic acid in % 1 sodium hyaluronate in an animal model of PVR. Curr Eye Res 1997; 16: 703-9.
43. Larrosa JM, Veloso AA Jr, Leong FL, Refojo MF. Antiproliferative effect of intravitreal alpha-tocopherol and alpha-tocopherol-succinate in a rabbit model of PVR. Curr Eye Res 1997; 16: 1030-5.
44. Sato S, Kador PF. NADPH-dependent reductase of the dog lens. Exp Eye Res 1990; 50: 629-34.
45. Engerman RI, Bloodworth JBM Jr. Experimental diabetic retinopathy in dogs. Arch Ophthalmol 1965; 73: 205-21.
46. Takahashi Y, Wyman M, Ferris F, Kador PF. Diabetes-like preproliferative changes in galactose-fed dogs. Arch Ophthalmol 1992; 110: 1295-302.
47. Hayreh SS, Servais GE, Viridi PS, Marcus ML, Rojas P, Woolson RF. Fundus lesions in malignant hypertension. III. Arteriel blood pressure, biochemical and fundus changes. Ophthalmology 1986; 93: 60-73.
48. Chang-Ling T, Tout S, Hollander H, Stone J. Vascular changes and their mechanisms in the feline model of retinopathy of prematurity. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33: 2128-47.
49. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 1996; 114: 1219-28.
50. Flower RW, Balke DAS. Retrolental fibroplasia: role of the prostaglandin cascade in the pathogenesis of oxygen induced retinopathy in the newborn beagle. Pediatr Res 1981; 15: 1293-302.
51. Ashton N, Tripathi B, Knight G. Effect of oxygen on the developing retinal vessels of the rabbit. II. In vivo experiments. Exp Eye Res 1972; 14: 221-32.
52. Penn JS, Rajaratnem VS, Collier RJ, Clark AF. The effect of an angiostatic steroid on neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42: 283-90.
53. Juarez CP, Muino JC, Guglielmone H, Sambuelli R, Echenique JR, Hernandez M, et al. Experimental retinopathy of prematurity: angiostatic inhibition by nimodipine, ginkgo-biloba, and dipyridamole and response to different growth factors. Eur J Ophthalmol 2000; 10: 51-9.
54. Humphries MM, Rancourt D, Farrar GJ. Retinopathy induced in mice targeting disruption of the rhodopsin gene. Nature Genet 1997; 15: 216-9.
55. Lightfoot RM, Cagrai L, Gooch L, Bedford PGC, Boulton ME. Retinal pigment epithelial dystrophy in Briard dogs. Res Vet Sci 1996; 60: 17-23.
56. Hope G, Dawson W, Engel H, Ulshafer R, Kessler M, Sherwood M. A primate model for age-related macular drusen. Br J Ophthalmol 1992; 76: 11-6.
57. Yu MJ, Shen WY, Lai MC, Constable IJ, Papadimitriou JM, Rakoczy PE. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in abnormal vascular changes in the adult rat eye. Growth Factors 2000; 17: 301-31.
58. Reimschuessel R, Bennet RO, May EB, Libsky MM. Retinoblastoma in a porkfish (*Anisotremus virginicus*) and a brown bullhead (*Ictalurus nebulosus*). J Comp Pathol 1989; 101: 215-20.
59. Albert DM, Gonder JR, Papale J. Induction of ocular neoplasms in Fischer rats by intraocular injection of nickel subsulphide. Invest Ophthalmol Vis Sci 1982; 23: 332-9.
60. Windle JJ, Albert DM, O'Brien JM. A transgenic mode for trilateral retinoblastoma. Arch Ophthalmol 1990; 108: 1145-51.

Geliş Tarihi: 16.09.2003

Yazışma Adresi: Dr.Umut Aslı BAHÇECİ
34.Cad.400 Sk. B Blok 19/4
100 Yıl, ANKARA
umut bahçeci@yahoo.com