

HAYVAN DENEYLERİNİN ETİK BOYUTU VE DİŞHEKİMLİĞİNDE KULLANIMI

ETHICAL DIMENSION OF ANIMAL EXPERIMENTS AND USE IN DENTISTRY

1*Şeymus BAKIR, 1Elif Pınar BAKIR

1Dr. Öğr. Üyesi Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, DİYARBAKIR.

Özet

Hayvan deneyleri, omurgalı ya da omurgasız hayvanlarla yapılan bilimsel uygulamalardır. İnsan ve hayvanlar arasında görünüşte belirgin farklılıklar olmasına karşın, fizyolojik ve biyokimyasal benzerlikler de mevcuttur. İnsanlarla olan benzerlikler veya farklılıklar, hastalıkların nasıl tedavi edilebileceği hususunda araştırmacılara önemli ipuçları verebilmektedir. İnsanlarda karşılaşılabilecek ortamın modellenmesinde kullanılan deney hayvanlarından, ilaç veya tedavi uygulamalarının canlı organizmadaki sonuçlarının elde edilmesinde yararlanılmaktadır. Hayvan deneyi çalışmalarında ilk hedef, elde edilmek istenen bilgiye uygun hayvan türünü belirlemek ve denek sayısını minimumda tutmaktır. Deneyi gerçekleştirecek araştırmacının yeterli bilgiye, yeteneğe, deneyime ve etik anlayışa sahip olması da oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı, bilimsel araştırmalara rehberlik eden hayvan deneylerinde uyulması gereken etik kuralları ve dişhekimliğinde kullanımını araştırmaktır.

Son yıllarda, bilimsel çalışmalarda hayvan deneyleri yerine alternatif yöntemlere ağırlık verilmesi ve temel etik ilkelerin korunması gerektiği görüşü ağırlık kazanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hayvan deneyleri, etik boyut, dişhekimliği.

Abstract

Animal experiments are scientific applications done with vertebrate or invertebrate animals. Although there are apparently significant differences between humans and animals, also physiological and biochemical similarities have got. Similarities or differences with humans can give important clues to researchers about how diseases can be treated. Experimental animals used in the modeling of the environment that may be encountered in humans are benefiting from the results of the drug or treatment applications in the living organism. The first aim in animal experimentation is to determine the appropriate animal types and keep the number of subjects in minimum. It is also very important that the researcher who will carry out the experiment has sufficient knowledge, ability, experience and ethical understanding. The purpose of this study is to investigate ethical rules and use in dentistry that must be observed in animal experiments that guide scientific research.

In recent years, there has been a growing recognition that scientific research should focus on alternative methods rather than animal experimentation and that basic ethical principles must be protected.

Key words: Animal experiments, ethical dimension, dentistry.

Giriş

Başlangıçta, insanların temel ihtiyaçları için kullanılan hayvanlar zamanla ihtiyaçların

değişmesi ve teknolojinin gelişmesiyle birlikte araştırma ve deneylerde de kullanılmaya başlamıştır. Bilimsel kayıtlarda, deney hayvanlarının tarihsel olarak ilk kullanımının milattan öncesine rastladığı ve anatomik yapıyı belirlemeye yönelik olduğu bildirilmektedir. 19. yüzyıldan itibaren; hayvanların fizyolojik deneylerde ve bilimsel araştırmalarda (tıp, farmakoloji, genetik vb) kullanıldığı belirlenmiştir. 1985 yılında Avrupa Topluluğu'na alınan bir

İletişim Adresi

Dr. Öğr. Üyesi Şeymus BAKIR
Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Restoratif Diş Tedavisi A.D. 21280
DİYARBAKIR

e-mail: seyhmusbakir@gmail.com

kararla, bilimsel çalışmalarda canlı hayvanların kullanılabilmesi için şu gerekçelerden bir veya birkaçının geçerli olması zorunlu kılınmıştır:

- Hastalıkların tanı ve tedavisini geliştirme yöntemlerini araştırmak,
- İnsanları hastalıklardan korumak amacıyla bilimsel ve toksikolojik araştırmalar veya adli soruşturmalar yapmak,
- Çevrenin korunması ya da eğitim-öğretim gibi nedenler (1, 2).

Hayvan Deneylerinin Uygulama Alanları

Bilimsel verilerin elde edilmesinde deney hayvanlarının rolü inkar edilemez bir gerçektir. Tıp alanındaki deneysel araştırmalarda; hastalıkların nasıl yayıldığını anlamak, bulaşıcı hastalıklara karşı yeni ilaç ve aşı üretmek ya da cerrahi teknikler geliştirerek insan ömrünü ve yaşam kalitesini arttırmak hedeflenmektedir. Bu deneylerde genellikle, hayvanların çeşitli ilaçlara verdikleri farklı tepkiler değerlendirilmekte ve elde edilen bilgiler eğitim amacıyla kullanılmaktadır. Günümüzde hayvanlar, tıbbi deneyler başta olmak üzere, psikolojik deneylerde, gıda ve toksik maddelerin testinde, ilaç, tütün, silah ve kozmetik sanayiinde kullanılmaktadır. Sağlık bilimleri alanında yapılan çalışmaların tamamına yakınında, özellikle cerrahi branşlarda, beyin, kalp damar hastalıkları ve kanser araştırmalarında deney hayvanları önemli oranda denek olmaktadır. Laparoskopik cerrahide, kuduz, cüzzam ve şarbon gibi hastalıkların tedavisinde, çocuk felci ve benzer aşıların üretilmesinde, insulin ve antikoagülan gibi ilaç uygulamalarında veya organ transplantasyonu ve daha bir çok uygulamada hayvan deneyleri insanlar için hayat kurtarıcı bir değere sahiptir. Hayvanlar, insanlar üzerinde yapılması mümkün olmayan embriyonal veya çocukluk dönemlerine ait araştırmalarda da denek olarak kullanılmaktadır (3-7).

Bugün insanları hayata döndürmek amacıyla yapılan on binlerce cerrahi müdahalenin ardında, uzun yıllar deney hayvanları üzerinde yapılmış sayısız çalışmanın rehberliği bulunmaktadır. Başta organ nakli ve bağışıklık sistemini güçlendirmeye yönelik olan çalışmaların büyük bölümü; omurgasız hayvanlar veya laboratuvar hayvanları üzerinde gerçekleştirilmektedir. Günümüzde, deney hayvanları arasında omurgasızların kullanımı sınırlıdır. Basit omurgalıların kullanılması son

yıllarda artmış olmakla birlikte genellikle; fare, rat, hamster, gerbil, kobay, tavşan, kedi, köpek, koyun, keçi, maymun veya domuz gibi memeli hayvanlar tercih edilmektedir (8-15).

Kullanılacak hayvan türünün ve denek sayısının çalışmaya uygunluğundan emin olmak bakımından bir ön araştırma yapılması, alternatif yöntem geliştirmeye rehberlik edebilir. Hayvanların türü, cinsiyeti, yaşı, beslenme alışkanlıkları, yaşadıkları ortamın sıcaklığı ve nemi yapılan deneylerin sonucunu etkileyen önemli faktörlerdir. Deneysel çalışmalar her hayvan türüyle yapılamaz. Yapılacak çalışmaya hangi hayvan türünün daha uygun olduğuna önceden karar vermek ve gereksiz yere hayvan kaybı olmasının önüne geçmek için, en uygun hayvan modelini belirlemek gerekir. Deneysel hayvan modelleri; çok sayıda türe sahip ve taşınabilir olmalı, bakım yerlerine uygun olmalı, deneylerin tamamlanmasına yetecek kadar uzun ömürlü olmalı, her doğumda çok yavru verebilmeli, çok sayıda biyopsi yapılabilecek kadar büyük olmalı, incelenen hastalığı doğru taklit etmeli ve başka araştırmacılar tarafından da kolayca kullanılabilir olmalıdır. Tür seçiminde dikkat edilmesi gereken hususlar; hayvanların anatomik uygunluğu (hayvan büyüklüğü, organ yapısı vb), fizyolojik özellikleri (kan ve idrar miktarı, üreme fonksiyonları, nabız sayısı vb), yaşam ve barınma şekilleri, maliyeti ve uygulama kolaylığı gibi faktörlerdir. Günümüzde; rahat bulunabilmeleri, kolay bakılabilmeleri ve ucuz olmaları nedeniyle deneysel model olarak genellikle küçük hayvanların kullanılması tercih edilmektedir. Bununla birlikte, bu hayvanlarda mikrocerrahi tekniğin uygulanma zorunluluğu önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Elde edilecek bulguların güvenilirliği açısından, deneysel çalışmaların aynı şartlar altında aynı model üzerinde tekrar edilebilirliği de önem arzeder (8-16).

Dişi hayvanların gebelik olasılığı ve özellikle menstruasyonun davranışlarını etkilemesi nedeniyle, araştırmalarda genellikle erkek hayvan kullanılması tercih edilmektedir. Hayvan deneyi çalışmalarında, deney hayvanlarının ve yaşadıkları koşulların standardize edilmesi ve hayvana karşı gösterilecek yaklaşım (strese girmemesi için deney ortamına ve ellenmeye alıştırılması) etik bir zorunluluk olmakla birlikte, araştırmanın bilimsel kalitesini de etkilemektedir. Hayvanların

yaşı (6-8 haftalık olmaları), büyüme hızı, vücut ağırlığı ve inbred (genetik olarak birbirine benzeyen bireyler) olması gibi faktörler, deneyin güvenilirliği ve denekler arası bireysel farklılıkların stabilizasyonu açısından son derece önemlidir. Böylece, ölçülen verilerin benzer yakınlıkta olmaları sağlanarak hem daha az deney hayvanı kullanılması hem de olası istatistiksel problemlerin önüne geçilmesi mümkün olabilir. Hayvanların barınma ortamlarının uluslararası standartlara uygun olması (dış etkenlere karşı izole edilmiş, yaklaşık 20°C ısıya ve %60 nem oranına sahip, gece-gündüz siklusu otomatik ayarlanabilen laboratuvarlarda barındırılmaları) gerekmektedir (17-22).

Deney hayvanının büyüklüğü ve cinsiyeti aynı zamanda, kullanılacak anestezi maddenin dozunu da etkilemektedir. Bu nedenle, deneyi yapacak araştırmacının anestezi işlemini çok iyi bilmesi gerekir. Operasyon öncesinde üç gün süreyle ortama adaptasyonları beklenen deneklere anestezi yapılabilmesi için, hayvanların aç ve susuz kalmış olma şartı aranmaz. Anestezi uygulamasında enjeksiyon yöntemleri (intramuscular, intravenöz, intraperitoneal) daha çok tercih edilirken, diğer bir yol inhalasyon (eter ve kloroform vb) metodudur. Denekler başlangıç aşamasında eter ile sersemletilebilirler. Anestezi işlemi; reflekslerde ve algıda azalmaya, analjezik etkiye ve iskelet kaslarında gevşemeye sebep olmaktadır. Anestezinin devamında denneğin hipotermiye girmemesine dikkat edilmesi, gerekirse ısıtılması gerekir. Başarılı bir anestezinin ardından, tüm işlemler yaklaşık bir saat içerisinde tamamlanmalıdır (23).

Deney hayvanlarının çalışmanın amacı dışında önlenemeyen, ani, şiddetli veya sürekli bir ağrı, huzursuzluk ya da benzeri herhangi bir nedenle acı çekmesi durumunda mümkün olan en kısa sürede deneye son verilerek ötenazi uygulanmalıdır. Yine deneyin tamamlanmasının ardından, kan veya doku örneklerini almak amacıyla hayvanların öldürülmesi gerekiyor ise, yapılacak ötenazi işleminin hayvanı en az strese sokacak şekilde basit ve ağrısız olması beklenir. Ötenazi işlemini, fiziksel ve kimyasal yöntemlerle gerçekleştirmek mümkündür. Fiziksel yöntemler (giyotinle yapılan dekapitasyon, kardiyak aspirasyon ile kansız bırakma, servikal dislokasyon ve elektroşok);150 gramdan küçük denekler için

daha uygundur. Kimyasal yöntemler ise; yüksek dozda anestezi madde (Barbitürat vb) verilmesi ve CO₂ inhalasyonu uygulamalarını kapsar. Servikal dislokasyon ve yüksek dozda anestezi madde verilmesi, hayvanların hızlı bir şekilde bilincini kaybetmesini sağladığı için daha çok tercih edilmektedir. Ötenaziyi takiben, hayvanların çeşitli doku ve organlarının diğer araştırmacılar arasında paylaşılması da hayvan kullanımını azaltacak önemli bir tedbirdir (17, 23).

Deney Hayvanı Kullanımında Etik İlkeler

Uluslararası yasalara göre; araştırmacının amacı, önemi, uygulanacak yöntem, olası yarar ve zararlar veya herhangi bir aşamada vazgeçilebileceği hakkında bilgilendirme yapılmadan gönüllü dahi olsalar insan denekler üzerinde doğrudan bilimsel deney ve biyomedikal araştırma yapmak kesinlikle yasaktır. Kullanılacak ilaç veya yöntemlerin öncelikle birçok test aşamasından geçirilerek, muhtemel zararlı etkilerinin optimize edilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, çektikleri acıyı insanlar kadar dışı vuramayan hayvanlar söz konusu olduğunda, uzun yıllar herhangi bir sınırlamaya gidilmemiştir. Aksine, özellikle kozmetik ve temizlik sektöründe veya canlıların kullanımını gerektirmeyen birçok deneyde hayvanların öldürülmesine göz yumulmuştur. Gelişmiş ülkelerde deney hayvanlarının %20-65'inin akademik çalışmalarda kullanıldığı ve hayvan kullanımına karşıt yayınların %63'ünün deney hayvanları hakkında olduğu bilgisi mevcuttur (17-21).

Deneylerde hayvan kullanımı konusu etik açıdan tartışılmaya devam etmektedir. Bunun nedenlerinden birisi, yapılan çalışmalarda hayvanların bazı materyaller ve bunların metabolize ürünlerinin yüksek dozlarına maruz bırakılmasıdır. Deney hayvanı kullanımında etik ilkeler konusu (hayvan kullanmadan önce farklı yöntemlere başvurmak, hayvan kullanımı gerekliyse mümkün olan en az sayıda tutmak, yaşam kalitesini yüksek tutup hayvana ağrı, acı vermemek ve onlara karşı sorumluluk duymak) 20. yüzyılda gündeme gelmiştir. Bilimsel ve teknik araştırmalarda kullanılan hayvanlara karşı sorumluluklar, biyoetik olarak adlandırılmaktadır. Biyoetik ilkeler ışığında; çalışma sonuçları paylaşılarak hayvanların farklı araştırmacılar tarafından aynı

deneylere maruz bırakılmaması sağlanmalıdır (2, 18, 24, 25).

Hayvan hakları savunucuları ile araştırmacılar arasında ortak bir karara gelebilmek için, şu kriterlere uyulması önerilmektedir:

1. Bilimsel çalışma yönteminin doğruluğu ve kalitesi kanıtlanmadıkça, etik kurulların hayvan deneyine izin vermemesi,
2. Mümkün olduğu takdirde daha pahalı olsa bile, hayvan deneyinin alternatif bir yöntemle değiştirilmesi,
3. Deney esnasında türün kendine özgü davranışlarının engellenmemesi,
4. Hayvanların ağrı ve sıkıntı çekmesini engelleme hususunda hassas olunması (23).

Hayvan kullanmadan önce farklı yöntemlere başvurmak gerektiği görüşünü savunanlar, elde edilmesi hedeflenen bulguların; çeşitli istatistikî yöntemler ve gözlemler, yeni görüntüleme teknikleri, bilgisayar simülasyonları veya hücre kültürü çalışmalarıyla gerçekleştirilebileceğini düşünmektedirler. Gerek hayvan hakları konusunda gösterilen hassasiyet ve gerekse hayvan deneylerine alternatif olabilecek yeni yöntemler (gen mühendisliği, epidemiyolojik araştırmalar, in-vitro hücre ve doku kültürleri, fiziksel ve kimyasal testler, tomografik görüntüleme yöntemleri, biyopsi ve otopsiler, tek hücreli organizma veya robot kullanımı) sayesinde, bilimsel araştırmalarda kullanılan deney hayvanı sayısında son yıllarda belirgin bir düşüş yaşanmıştır. Yeni yasaların da etkisiyle, toplumun hayvanlara bakış açısının değişmesiyle birlikte, deneylerde kullanılacak hayvanların yararına olabilecek yeni düzenlemeler yapılmıştır (17, 26, 27).

Hayvan Hakları Evrensel Beyannameesi "bütün hayvanların gözetilme, bakılma ve korunma haklarının olduğunu" bildirmektedir. Deney hayvanlarının bilimsel amaçlı kullanımına yönelik ilk yasal düzenleme ülkemizde 2004 yılında yapılmıştır. Canlı hayvan kullanımını gerektirmeyen bir yöntem veya test stratejisi mevcut olması durumunda, hayvanlar üzerinde deney yapılması haklı görülemez. Halen yürürlükte olan "hayvan deneyleri etik kurullarının çalışma usul ve esaslarına dair yönetmelik" kapsamında hayvanların sağlık ve refahı ile ilgili çalışmalara hız kazandırılmıştır. Çalışmaların en az sayıda hayvan kullanılarak en az ağrı verecek şekilde yapılması, araştırmacıların bu konuda eğitimi

Cilt / Volume 19 · Sayı / Number 1 · 2018

ve sertifika sahibi olması şart koşulmaktadır (17, 18, 20).

Hayvan Deneylerinin Dişhekimliğinde Kullanımı

Günümüzde, yeni geliştirilmekte olan dental materyallerin biyoyumluluklarını belirlemede primer, sekonder ve kullanım testleri olmak üzere sıralı bir paradigma kullanılmaktadır. Dolayısıyla, bir alt seviyedeki testi geçebilen materyal bir ileri test için değerlendirilmeye kabul edilmektedir. Primer testler; lokal hücre toksisitesi gibi kısa süreli, basit ve ekonomik in-vitro testleri kapsamaktadır. Sekonder testler ise; hayvanlarda alerji, mukozal inflamasyon ve irritasyon testlerinden oluşur. Dental materyallerin biyoyumluluklarının değerlendirmesinde, in-vitro testler ve hayvan deneyleri önemli yer tutmaktadır. Dişhekimliği alanında oldukça sık kullanılan hayvan deneyleri; dental materyallerin klinik kullanım testleri sonucu insanlarda oluşturabileceği muhtemel toksik tehlikeleri önceden tahmin etmeye ve reaksiyon mekanizmaları hakkında fikir edinmeye yardımcıdır. Kullanım testleri de, gönüllü insanlar üzerinde gerçekleştirilen klinik çalışma prosedürlerinden meydana gelmektedir. Bu işlemlerin hiyerarşik düzende gerçekleştirilmesinin temel nedeni, klinik kullanımı sakıncalı olabilecek dental materyallerin bir önceki aşamada tespit edilerek değerlendirme dışı bırakılmasıyla zaman ve paradan tasarruf sağlamak, hayvanlar ve insanların acı çekme ihtimalini ortadan kaldırmaktır (8-15).

Araştırmacı, hangi testi ne zaman seçeceği ve nasıl değerlendirebileceği konusunda bilgi sahibi olmalıdır. Oldukça pahalı olan ve fazla zaman alan hayvan deneylerinde; dental materyalin uygulanma şekli ve temas süresi, hayvanların türü, yaşı, cinsiyeti gibi değişkenlerin kontrol edilememesi ve biyolojik bulguların kantitatif ifadesinin güçlüğü gibi sorunlarla karşılaşmaktadır. Hayvan deneylerinde karşılaşılan diğer bir problem ise, insan vücudunun vereceği biyolojik yanıtı temsil edecek hayvan türünün seçimi konusunda yaşanmaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde genellikle, test edilecek dental materyalin piyasaya sürülmeden önceki formu deneklerin deri altına, kas ya da kemik içerisine yerleştirilmektedir. Bir hafta-birkaç ay içerisinde dokuların mikroskopik ve makroskopik

incelemeleri tamamlanarak, materyalin lokal spesifik olmayan toksik etkileri tespit edilmektedir (8-10, 12, 13, 28-32).

Deney hayvanları üzerinde klinik öncesi gerçekleştirilen deri hassasiyet testleri sayesinde, dental materyallerin alerjik karakterleri hakkında fikir edinilebilir. Bir başka uygulama şekli de, test edilecek dental materyalin üzerinde delikler bulunan polietilen tüpler içerisine yerleştirilerek implante edilmesidir. Bu yöntemin kullanıldığı çalışmalarda, polimerize edilmemiş dental materyallerin, polimerize edilenlere kıyasla daha fazla toksik reaksiyon sergiledikleri belirlenmiştir. Kompozit rezininin deri altı doku reaksiyonlarının incelendiği araştırmalarda, iltihabi reaksiyonun 8 hafta sonra bile devam ettiği izlenmiştir. Kompozit rezinlere karşı gelişen doku reaksiyonlarının, amalgama kıyasla daha şiddetli olduğu görülmüştür (32-34).

Hayvan deneyleriyle elde edilen sonuçlar, insanlar üzerindeki etkilerle her zaman uyumlu olmayabilir. Materyallerin klinik olarak değerlendirilmesi, etik ve bilimsel olduğu kadar yasal açıdan da riskler barındırmaktadır. Bu nedenle, yeni bir dental materyalin kullanılmasına karar verirken, klinik kullanım öncesi yapılacak in-vitro testler ve hayvan deneyleri sayesinde risk/tehlike profili yapılandırılarak hasta sağlığı güvence altına alınmalıdır. Risk-yarar analizi esnasında; hastaların sağlık öyküsü, estetik ihtiyaçları ve beklentileri de göz önünde tutulmalıdır. Günümüzde, bazı üretici firmaların in-vitro testler ve hayvan deneylerine aşırı güven duymaları, dental materyallerin yeterli klinik testlere tabi tutulmadan piyasaya çıkarılmalarına neden olmaktadır. Oysa ki, in-vitro testler ve hayvan deneyleri klinik ortamı yeterince taklit edemeyebilirler. Nitekim, bu testlerde başarılı bir performans sergileyen bazı materyallerin, klinik olarak faydadan çok zararlı etki gösterebileceği veya bunun tam tersinin olabileceği unutulmamalıdır. Örneğin; çinko oksit ojenol simanların in-vitro testlerde önemli toksik etkiye ve hayvanlarda deri altı implantasyon deneylerinde ciddi bir enflamasyona neden oldukları, ancak klinik kullanımlarında yan etki sergilemedikleri bildirilmiştir (8, 35-38).

Sonuç

Alternatif yöntemler mevcut olsa dahi, hayvan deneylerine bir son verilmesi neredeyse imkansızdır. Aksine, genetiği değiştirilmiş laboratuvar hayvanlarının yaygınlaşması sayesinde, bilimsel çalışmalarda hayvan kullanımına eğilim ve buna bağlı olarak deneylerin kalitesinde artış görülmektedir. Birçok araştırmacı, hayvanların deneylerde kullanılmasından tamamıyla vazgeçilemeyeceği görüşünde olmakla birlikte, özellikle kök hücre çalışmalarının yakın gelecekte bu artışı sınırlayabileceği kanaatine sahiptir.

Kaynaklar

1. Altuğ T. Biyolojik araştırmalarda deney hayvanı kullanılmasının ana ilkeleri. II. ulusal moleküler biyoloji ve genetik öğrenci kış okulu kitabı 2005; 97-101.
2. Tan D, Çobanoğlu N. Hukuki ve etik boyutuyla Türkiye'de hayvan deneyleri. Türkiye Klinikleri J Med Ethics 2013; 21(1): 24-37.
3. Kaya M, Çevik A. Hayvan deneylerinde planlanma ve model seçimi. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi 2011; 1(2): 36-9.
4. ISO 7405. Dentistry-Preclinical evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry-Test methods for dental materials. International Standards Organization 1996.
5. ISO 10993. Biological evaluation of dental devices. International Standards Organization 1992.
6. Murray PE, Garcia Godoy C, Garcia Godoy F. How is the biocompatibility of dental biomaterials evaluated? Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007; 12(3): 258-66.
7. Aldridge WN. The biochemical principles of toxicology. Exp Toxicol 1993; 5: 56-78.
8. Wataha JC. Principles of biocompatibility for dental practitioners. J Prosthet Dent 2001; 86(2): 203-9.
9. Schmalz G, Bindslev DA. Biocompatibility of dental materials. 1st ed. Verlag Berlin Heidelberg, Springer 2009; 1-10.
10. Powers JM, Sakaguchi RL. Craig's restorative dental materials. 12th ed. St. Louis, Mosby Elsevier 2006; 97-125.
11. Wataha JC, Hanks CT. Biocompatibility testing-what can we anticipate? Trans Acad Dent Mater 1997; 109-20.
12. Hanks CT, Wataha JC, Sun ZL. In vitro models of biocompatibility: a review. Dent Mater 1996; 12(3): 186-93.
13. Cao T, Saw TY, Heng BC, Liu H, Yap AU, Ng ML. Comparison of different test models for the assessment of cytotoxicity of composite resins. J Appl Toxicol 2005; 25: 101-8.
14. Schmalz G. Use of cell cultures for toxicity testing of dental materials-advantages and limitations. J Dent 1994; 22 Suppl 2: 6-11.
15. Schmalz G. Modern concepts in biocompatibility testing of restorative materials. Trans Acad Dent Mater 1996; 9: 170-9.
16. Leader RW, Padgett GA. Genesis and validation of animal models. Am J Pathol 1980; 101: 11-6.
17. Altuğ T. Hayvan deneyleri etiği. Türk tıp dizini, Sağlık bilimlerinde süreli yayıncılık 2009; 53-68.
18. Çobanoğlu N, Aydoğdu İB. Tıp araştırmaları ve hayvan hakları açısından hayvan deneyleri etik kurulları. Türk tıp dizini, Sağlık bilimlerinde süreli yayıncılık 2009; 112-8.
19. Kolar R. Animal experimentation. Sci Eng Ethics 2006; 12: 111-22.

20. Oral M, Çakar S. Deneysel hayvan çalışmalarında etik prensipler. *Anestezi dergisi* 2005; 13(2): 75-82.
21. Ghasemi M, Dehpour AR. Ethical considerations in animal studies. *J Med Ethics Hist Med* 2009; 2: 12-15.
22. Arıcıoğlu F. Ağrı araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Klinik gelişim* 2007; 20(3): 28-36.
23. Öztuna V. Ortopedi ve travmatolojide kullanılan deneysel hayvan modelleri (temel ilkeler, etik unsurlar ve modeller). *TOTBİD* 2007; 6(1-2): 47-55.
24. Noort R. Introduction to dental materials, Second ed, Edinburgh: Mosby, London, 2002.
25. Zaimoğlu A, Can G, Ersoy E, Aksu L. Dişhekimliğinde maddeler bilgisi. 17. Baskı, Ankara üniv basımevi Ankara, 1993.
26. De Boo J, Knight A. Increasing the implementation of alternatives to laboratories animal use. *AATEX* 2008; 13(3): 109-17.
27. Festing S, Wilkinson R. The ethics of animal research, talking point on the use of animals in scientific research. *EMBO reports* 2007; 8(6): 526-30.
28. Geurtsen W. Biocompatibility of resin-modified filling materials. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11(3): 333-55.
29. Anderson JM. Biological responses to materials. Annual review of materials research 2001; 31: 81-110.
30. Moharamzadeh K, Brook IM, Noort RV. Biocompatibility of resin-based dental materials. *Materials* 2009; 2(2): 514-48.
31. Tuncer S, Demirci M. [The evaluation of dental materials biocompatibility]. *Atatürk Üni Diş Hek Fak Derg* 2011; 21(2): 141-9.
32. Schmalz G. The biocompatibility of non-amalgam dental filling materials. *Eur J Oral Sci* 1998; 106: 696-706.
33. Ratanasathien S, Wataha JC, Hanks CT, Dennison JB. Cytotoxic interactive effects of dentin bonding components on mouse fibroblasts. *J Dent Res* 1995; 74: 1602-6.
34. Nadarajah V, Cohen RE, Neiders ME, Aguirre A. Cellular inflammatory responses to implanted dental materials. *J Prosthet Dent* 1996; 75: 552-61.
35. Wennberg A, Mjor IA, Hensten-Pettersen A. Biological evaluation of dental restorative materials-a comparison of different test methods. *J Biomed Mater Res* 1983; 17(1): 23-36.
36. Mjör IA. Practice-based dental research. *J oral rehabil* 2007; 34: 913-20.
37. Mjör IA, Hensten-Pettersen A, Skogedal O. Biologic evaluation of filling materials. A comparison of results using cell culture techniques, implantation tests and pulp studies, *International Dental Journal* 1977; 27(2): 124-9.
38. Yıldırım ZS, Bakır EP, Bakır Ş, Aydın MS. [Biocompatibility and assessment methods in dentistry]. *Selcuk Dent J* 2017; 4(2): 162-9.