

Translasyonel Araştırmalarda Hastalık Modelleri ve Analiz Yöntemleri

Editörler

Ömer BOZDOĞAN

Güven AKÇAY



© Copyright 2026

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi A.Ş. 'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN 978-625-375-907-0	Sayfa ve Kapak Tasarımı Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı Translasyonel Araştırmalarda Hastalık Modelleri ve Analiz Yöntemleri	Yayıncı Sertifika No 47518
Editörler Ömer BOZDOĞAN ORCID iD: 0000-0001-5073-0691	Baskı ve Cilt Vadi Matbaacılık
Güven AKÇAY ORCID iD: 0000-0003-3418-8825	Bisac Code MED022000
Yayın Koordinatörü Yasin DİLMEN	DOI 10.37609/akya.4023

Kütüphane Kimlik Kartı

Translasyonel Araştırmalarda Hastalık Modelleri ve Analiz Yöntemleri / ed. Ömer Özdoğan, Güven Akçay.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.
332 s. : tablo, şekil. ; 195x275 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786253759070

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan kitaba dair değişikliklerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM **Akademisyen YAYINEVİ A.Ş.**

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Translasyonel araştırmalar, temel bilim ile klinik uygulama arasındaki mesafeyi kapatmayı amaçlayan modern biyomedikal bilimin en dinamik alanlarından biridir. Ancak laboratuvarıda üretilen bilginin klinik pratiğe aktarılması, yalnızca yenilikçi fikirlerle değil; doğru deneysel model seçimi, uygun metodolojik yaklaşıml, güvenilir analiz teknikleri ve bilimsel tekrarlanabilirlik ilkeleriyle mümkündür. Bu süreçte yapılacak her metodolojik tercih, elde edilecek sonucun translasyonel değerini doğrudan belirlemektedir.

Translasyonel Araştırmalarda Hastalık Modelleri ve Analiz Yöntemleri, deneysel araştırma sürecini bütüncül bir perspektifle ele almak amacıyla hazırlanmıştır. Kitap; sistemik ve organ-spesifik hastalık modellerinden nörolojik ve psikiyatrik modellere, davranışsal ve fonksiyonel değerlendirme yöntemlerinden histolojik ve moleküler analizlere, stereotaksik uygulamalardan istatistiksel veri analizine kadar geniş bir metodolojik yelpazeyi kapsamaktadır. Böylece deneysel araştırmanın planlama, uygulama ve doğrulama basamakları entegre bir çerçevede sunulmaktadır.

Bu eser, yalnızca belirli modellerin teknik tanıtımını yapmakla sınırlı değildir. Aynı zamanda, her modelin translasyonel bağlamdaki yerini, avantajlarını, sınırlılıklarını ve klinik uygulamaya aktarım potansiyelini tartışmayı hedeflemektedir. Deneysel tasarımın bilimsel gücü; modelin biyolojik gerçekliği, ölçüm yöntemlerinin doğruluğu ve verilerin doğru yorumlanmasıyla şekillenir. Bu bilinçle hazırlanan bölümler, araştırmacılara metodolojik karar süreçlerinde yol gösterici olmayı amaçlamaktadır.

Kitap, deneysel araştırmalara yeni başlayan lisansüstü öğrenciler ve uzmanlık eğitimi alan hekimler için sistematik bir kılavuz; deneyimli araştırmacılar için ise model seçimi ve analiz stratejilerinde başvurulabilecek kapsamlı bir referans kaynağı niteliği taşımaktadır. Translasyonel değer, uygulanabilirlik ve bilimsel tekrarlanabilirlik ilkeleri tüm bölümlerde temel referans noktası olarak benimsenmiştir.

Bu eseri, eğitime ve bilime yaptığı kalıcı katkılarla örnek bir hayırsever olan İzzet Baysal'ın aziz hatırasına ithaf ediyoruz. Onun eğitime duyduğu güven ve gençlere verdiği değer, bilimsel üretimin sürdürülebilirliğinin en önemli dayanaklarından biridir. "Dürüst ve gayretli çalışmaya borçluyum." sözü, yalnızca bireysel bir yaşam felsefesi değil; aynı zamanda bilimsel emeğin ve metodolojik titizliğin de özünü yansıtmaktadır.

Translasyonel araştırma kültürünün güçlenmesi, doğru model seçimi ve sağlam metodoloji bilinciyle mümkündür. Bu kitabın, deneysel bilim alanında çalışan araştırmacılara rehberlik etmesini ve nitelikli bilimsel üretime katkı sağlamasını temenni ediyoruz.

Editörler

Ömer BOZDOĞAN

Güven AKÇAY

İÇİNDEKİLER

I. SİSTEMİK VE ORGAN-SPESİFİK HASTALIK MODELLERİ

BÖLÜM 1	Deneyisel Kanser Modelleri..... 3 <i>Merve ALPAY</i> <i>Sare UYURCA</i>
BÖLÜM 2	Deneyisel Diyabet Modelleri 23 <i>Nazan BAKSİ</i> <i>Zelal KARAKOÇ</i>
BÖLÜM 3	Deneyisel Koah/Akciğer Fibrozis Modelleri..... 31 <i>Elif EKİNCİ</i> <i>Behzat TEBRİZİ</i> <i>Necati TİMURKAAN</i>
BÖLÜM 4	Deneyisel Karaciğer Hasarı ve Fibrozis Modelleri 43 <i>Kubilay DALCI</i> <i>Serdar GÜMÜŞ</i> <i>Merih ALTIOK</i>
BÖLÜM 5	Deneyisel Sepsis Modelleri 63 <i>Ali GÜNGÖR</i>
BÖLÜM 6	Deneyisel Akut Renal İskemi-Reperfüzyon Hasarı Modeli..... 71 <i>Mahmut ŞAHİN</i> <i>Hasan BAŞÇİL</i> <i>Alper Serhat KUMRU</i>
BÖLÜM 7	Deneyisel Testis Torsiyonu Modeli 77 <i>Mahmut ŞAHİN</i> <i>Alper Serhat KUMRU</i> <i>Haki KARA</i>
BÖLÜM 8	Deneyisel Peritonit Modeli: Sekum Ligasyon ve Punksiyonu 81 <i>Alper Serhat KUMRU</i> <i>Mahmut ŞAHİN</i> <i>Haki KARA</i>



II. NÖROLOJİK VE PSİKİYATRİK HASTALIK MODELLERİ

BÖLÜM 9	DeneySEL Alzheimer Modelleri89 <i>Kübra ÇELİK TOPKARA</i>
BÖLÜM 10	DeneySEL Parkinson Modelleri 111 <i>Elif KARABACAK</i>
BÖLÜM 11	DeneySEL Epilepsi Modelleri 131 <i>Ümit KILIÇ</i>
BÖLÜM 12	DeneySEL Travmatik Beyin Hasarı Modelleri 141 <i>Ali Osman ARSLAN</i>
BÖLÜM 13	DeneySEL İnme Modelleri 153 <i>Murat YILMAZ</i>
BÖLÜM 14	Serebral İskemide Moleküler ve Hüresel Mekanizmalar 165 <i>Sevdenur AKÇAY</i> <i>Güven AKÇAY</i> <i>Murat YILMAZ</i>
BÖLÜM 15	DeneySEL Nöropatik Ağrı Modelleri 171 <i>Elif KARABACAK</i>
BÖLÜM 16	DeneySEL Migren Modelleri 183 <i>Sevdenur AKÇAY</i> <i>Güven AKÇAY</i>
BÖLÜM 17	DeneySEL Şizofreni Modelleri 193 <i>Sevdenur AKÇAY</i> <i>Güven AKÇAY</i>
BÖLÜM 18	DeneySEL Genetik Hayvan Modelleri 207 <i>Ali Osman ARSLAN</i>

III. DAVRANIŞSAL VE FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

BÖLÜM 19	DeneySEL Modellerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Davranış Testleri: Öğrenme, Hafıza, Anksiyete, Depresyon, Lokomotor Aktivite ve Ağrı Testleri 221 <i>Dana ZAQZOUQ</i> <i>Hayriye SOYTÜRK</i> <i>Aydın HİM</i>
BÖLÜM 20	DeneySEL Modellerde Stereotaksik Cerrahi Uygulaması 251 <i>Işıl Tan YILMAZ</i>



IV. HİSTOLOJİK VE MOLEKÜLER YÖNTEMLER

- BÖLÜM 21 Histolojik Analiz Yöntemleri: Hematoksilen - Eozin,
İmmünohistokimya ve İmmünfloresan.....277
Mustafa ÖZKARACA
Behzat TEBRİZİ
- BÖLÜM 22 Moleküler Analiz Yöntemleri: PCR, RT-qPCR, ELISA, Western Blot ve
Protein Düzeyi Ölçümü.....287
Ali Osman ARSLAN
Sevdenur AKÇAY

V. VERİ ANALİZİ VE ARAŞTIRMA PRENSİPLERİ

- BÖLÜM 23 Deneysel Araştırmalarda İstatistiksel Analiz315
Koray KÖÇKEN

YAZARLAR

Doç. Dr. Güven AKÇAY

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyofizik AD.

MSc Sevdener AKÇAY

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Fizyoloji AD.

Prof. Dr. Merve ALPAY

Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya
AD.

Doç. Dr. Merih ALTIOK

Özel Sezar Hastanesi, Genel Cerrahi

Dr. Öğr. Üyesi Ali Osman ARSLAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji AD.

Arş. Gör. Nazan BAKSİ

Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Laboratuvar
Hayvanları AD.

Dr. Öğr. Üyesi Hasan BAŞÇİL

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve
Damar Cerrahisi AD.

Doç. Dr. Kubilay DALCI

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi
AD.

Dr. Öğr. Üyesi Elif EKİNCİ

Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji AD.

Dr. Öğr. Üyesi Serdar GÜMÜŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi
AD.

Öğr. Gör. Dr. Ali GÜNGÖR

Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu, Laborant ve Veteriner Sağlık
Programı

Prof. Dr. Aydın HİM

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fizyoloji AD.

Prof. Dr. Haki KARA

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fak.
Farmakoloji ve Toksikoloji AD.

Dr. Öğr. Üyesi Elif KARABACAK

Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji
AD.

Doç. Dr. Zelal KARAKOÇ

Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Laboratuvar
Hayvanları AD.

Dr. Öğr. Üyesi Ümit KILIÇ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Alper Serhat KUMRU

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji AD.

Dr. Koray KÖÇKEN

Bahçeşehir Atatürk Anadolu Lisesi

Dr. Öğr. Üyesi Hayriye SOYTÜRK

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Kanatlı
Hayvan Yetiştiriciliği AD.

Dr. Öğr. Üyesi Behzat TEBRİZİ

Diyarbakır Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Patoloji AD.

Prof. Dr. Necati TİMURKAAN

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji AD.

Dr. Öğr. Üyesi Kübra ÇELİK TOPKARA

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Fizyoloji AD.



Yazarlar

Arş. Gör. Sare UYURCA

Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD.

Doç. Dr. Murat YILMAZ

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD.

Öğr. Gör. Dr. Işıl Tan YILMAZ

Dicle Üniversitesi, Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Anestezi Programı

Öğr. Gör. Dana ZAQZOUQ

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Prof. Dr. Mustafa ÖZKARACA

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut ŞAHİN

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji AD.



BÖLÜM 1

DENEYSEL KANSER MODELLERİ

Merve ALPAY¹
Sare UYURCA²

GİRİŞ

Kanser, dünya çapında en önemli ölüm nedenlerinden biridir (1). Anormal hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve yayılmasıyla karakterize olup vücuttaki neredeyse tüm dokuları etkileyebilir (2). Kanser belirgin özellikleri arasında kontrolsüz çoğalma, büyüme engelleyici faktörlerden kurtulma, apoptozdan kaçınma, metastatik yayılım, tümör ile ilişkili inflamasyon, anjiyogenez, genomik kararsızlık ve mutasyonlar, bağışıklık sisteminden kaçma ve hücresel enerji metabolizmasını değiştirme sayılabilir (1,3). Kanser, genomdaki bir dizi değişiklik nedeniyle çok sayıda genetik ve epigenetik modifikasyonu içeren, birçok hastalığın bir araya gelmesiyle oluşur. Bu değişiklikler, onkogenler ve tümör baskılayıcı genler dahil olmak üzere, hücre büyümesini ve bölünmesini kontrol eden genleri etkiler (4).

Kanser genellikle bir doku veya organda yapısal değişiklikler meydana geldiğinde tespit edilir. Tümörlerin erken tanısı ve tedaviye verilen yanıtın takibi hasta sağlığını açısından kritik öneme sahiptir (3). Çoğu kanser türünün erken tanı ve tedavi oranları yetersiz olduğundan, yeni tanı yöntemleri ve yenilikçi tedavi seçenekleri geliştirmek çok önemlidir. Bu nedenle, kanserin progresyonunu anlamak için çoğunlukla insan kanser hücre hatları ve hayvan modelleri gibi in vitro ve in vivo modeller kullanılmaktadır (5).

Hayvan ve insan kanser hücre hatlarının kullanıldığı in vitro teknikler, hücresel proliferasyon, gen aktivasyonu, invazyon, proteinlerin ekspresyonu ve metastatik davranış gibi süreçlerin araştırılmasına imkan

sağlayarak kanser çalışmalarının ilk adımını oluşturur (3,5,6). İn vitro kanser modellerinin avantajları, yüksek düzeyde kontrollü koşullar, homojenlik, moleküler mekanizmaların keşfi ve tekrarlanabilirliktir (3). Fakat, in vitro çalışmalar doku, bağışıklık sistemi, mikroçevre etkileşimleri konusunda sınırlıdır. Bu nedenle, elde edilen sonuçlar genellikle yeterli düzeyde bilgi sağlamamaktadır (5). Tümör hücreleri ile hücresel matriksi arasındaki etkileşimleri yansıtan, üç boyutlu in vitro kanser modelleri ve kokültür sistemleri çok çeşitli tanısal ve terapötik uygulamalar için kullanılmaktadır (3).

Kanserin progresyonunu aydınlatmanın bir sonraki adımı, kansere karşı etkili tedavilerin geliştirilmesi için uygun hayvan modellerinin seçilmesidir (5). İnsan kanserlerinin doğal seyrini ve tedaviye klinik yanıtını yansıtan in vivo hayvan modellerinin geliştirilmesi, antikanser tedavilerinin hızlı bir şekilde uygulamaya geçirilmesi için önemli bir ön koşuldur (7). İn vivo çalışmalar, hastalığın progresyonunu ve yayılmasını daha iyi anlayarak, yeni tedavi stratejilerinin in vivo etkinliğini prelinik olarak değerlendirmemize yardımcı olur (6).

1. DENEYSEL KANSER MODELLERİ

1.1. Deneysel Hayvan Modellerinin Onkoloji Çalışmalarındaki Önemi

Hayvan modelleri, kanser patogenezini, tümör invazyonu ve metastaz mekanizmalarını araştırmak ve yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmek için vazgeçilmez araçlardır (7). Kanserle ilgili temel bilimsel bulguların

¹ Prof. Dr., Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD., mervealpay@duzce.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-8782-9561

² Arş. Gör., Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD., sareuyurca@duzce.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-2869-9629



Bir diğere yenilik alanı olan organ-on-chip sistemleri, tümör hücreleri ile tümörün bulunduğu ortam mikroçevrenin koşullarını sağlayan stromal, immün ve endotelial hücrelerin dinamik etkileşimleri; vaskülarizasyon, ilaç iletimi, tümör metastatik aktiviteleri yönünden gerçeğe daha yakın sonuçlar vermektedir.

6.1. Biyokimyasal Modellemenin Kişiselleştirilmiş Onkolojiye Katkısı

Kanserde kişiye özgü tedavi vizyonu ile belirginleşen bilgi, tek bir hücreden orjin alan malignitenin “sistemik ilerleyen bir hastalık” değil, bireye özgü biyokimyasal mekanizma ağlarının bozulması ve farklılaşması sonucuna dayanmaktadır. Bu nedenle, biyokimyasal modelleme, kanserin bireye özgü metabolik ve moleküler izini çözümlemede kritik bir rol üstlenmektedir.

Kimyasal reaksiyonların irtibatı, intraselüler metabolik yolların, oksidan dengenin, enerji transferi ve sinyal iletim akışının sistematik olarak temsil edilmesini içerir. Bu sayede, bir hücre malign formasyon kazandıysa hangi biyokimyasal kavşaklarda aşırı aktivasyon veya inhibisyon gösterdiği öngörülebilir hale gelir. Buradan hareketle, bireysel terapötik haritalar oluşturulabilir. Örneğin, glutatyon metabolizması şematize edilirse redoks profillerinin modellenmesi, aynı tür kanser tanısı alan hastaların hangisinde antioksidan temelli tedavilere yanıt verebileceğini öngörebilmektedir. Bu ön bilgilere yapay zekâ destekli sistem teknolojisi eklendiğinde, o anki tümör prognozunu izlemek ve yorumlamak dışında, tedavi aldığı süreçte nasıl davranış göstereceği de tahmin edilebilmektedir.

Gelecekte hedeflenen nokta hasta bazlı tedavi stratejilerini, “bireysel biyokimyasal harita” şeklinde dijital olarak modellenerek optimize edebilmek olacaktır.

SONUÇ

Kanserin farklı düzeylerdeki biyolojik süreçlerini anlamada deneyel kanser modelleri önemli bir rol oynar. Bu kapsamda in vitro, in vivo ve ex vivo modeller, biyokimyasal süreçlerin farklı düzeylerde incelenmesini sağlar. Spontan, indüklenmiş, transplantasyon temelli ve genetik olarak modifiye edilmiş yaklaşımlar; tümör biyolojisinin karmaşık bileşenlerini organizma

bütünlüğü içinde değerlendirme olanağı sunar. Özellikle PDX ve organoid sistemler, hastaya özgü biyolojik özellikleri yansıtabilmeleri sayesinde kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir köprü oluşturur. Buna ek olarak, günümüzde yapay zeka ve biyomühendislik alanlarındaki gelişmeler, deneyel modelleme stratejilerini klasik hücre kültürü ve hayvan modellerinin ötesine taşımakta ve kanser prognozunun kişiye özgü takibini kolaylaştırmaktadır. Sonuç olarak deneyel kanser modelleri, moleküler aşamada elde edilen bulguların klinik aşamaya aktarılmasını destekleyen translaşyonel sistemlerdir. Model seçiminin hipotezle uyumlu biçimde yapılması, moleküler doğrulama basamaklarının uygulanması ve farklı model platformlarının entegre değerlendirilmesi, kanser biyolojisinin laboratuvarından kliniğe güvenli ve etkin biçimde aktarılmasının temelini oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Chandraprasad MS, Dey A, Swamy MK. Introduction to cancer and treatment approaches. In: Mallappa KS, Pullaiah T, Chen Z (eds). *Paclitaxel*. 1st ed. GB: Elsevier / Academic Press; 2022. p. 1-27. doi.org/10.1016/b978-0-323-90951-8.00010-2
2. Cheng K, Cheng Z. Diagnostic applications. In: Fadeel B, Pietroiusti A, Shvedova AA (Eds.). *Adverse Effects of Engineered Nanomaterials*. 1st ed. London, Waltham, San Diego: Elsevier / Academic Press; 2012. p. 265-284. doi.org/10.1016/b978-0-12-386940-1.00015-5
3. Cekanova M, Rathore K. Animal models and therapeutic molecular targets of cancer: utility and limitations. *Drug design, development and therapy*. 2014;8:1911-1921. doi.org/10.2147/DDDT.S49584
4. Rodriguez S, Martinez LM, Torres R. Modeling cancer using crispr-cas9 technology. In: Con M (eds). *Animal Models for the Study of Human Disease*. London, Waltham, San Diego: Elsevier / Academic Press; 2017. p. 905-924. doi.org/10.1016/b978-0-12-809468-6.00034-6
5. Karakurt S, Durmus IM, Erturk S, Akalin HS, Baş K. Animal model of human cancer: Malignant lymphoma/colon cancer/lung cancer/liver cancer/brain tumors/skin cancer. In: Pathak S, Banerjee A, Bisgin A (eds). *Handbook of Animal Models and Its Uses in Cancer Research*. Singapore: Springer Singapore; 2023. p. 223-246. doi.org/10.1007/978-981-19-3824-5_13
6. Odashiro AN, Pereira PR, Marshall J, et al. Skin cancer models. *Drug Discovery Today: Disease Models*. 2005;2(1):71-75. doi.org/10.1016/j.ddmod.2005.05.011
7. Das P, Das, MK. Emerging cancer models for drugs and novel dosages development. *WCRJ – World Cancer Research Journal*. 2022;9:e2153. doi: 10.32113/



- wcrj_20221_2153
8. Cheon DJ, Orsulic S. Mouse models of cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011;6(1):95–119. doi.org/10.1146/annurev.pat-hol.3.121806.154244
 9. Onaciu A, Munteanu R, Munteanu VC, et al. Spontaneous and Induced Animal Models for Cancer Research. *Diagnostics*. 2020;10(9):660. doi.org/10.3390/diagnostics10090660
 10. Das D, Banerjee A, Pathak S, Paul S. Importance of animal models in the field of cancer research In: Pathak S, Banerjee A, Bisgin A (eds). *Handbook of Animal Models and Its Uses in Cancer Research*. Singapore: Springer Singapore; 2023. p. 3-25. doi.org/10.1007/978-981-19-3824-5_1
 11. Zhou Y, Xia J, Xu S, et al. Experimental mouse models for translational human cancer research. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1095388. doi.org/10.3389/fimmu.2023.1095388
 12. Tan P. Divide and conquer: progress in the molecular stratification of cancer. *Yonsei Medical Journal*. 2009;50(4):464-473. doi.org/10.3349/ymj.2009.50.4.464
 13. Kamm RD. Toward improved models of human cancer: two perspectives. *APL Bioengineering*. 2021;5(1):010402. doi.org/10.1063/5.0042324
 14. Abreu TR, Biscaia M. et al. In Vitro and In Vivo Tumor Models for the Evaluation of Anticancer Nanoparticles. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1295:271-299.
 15. Greshock J, Nathanson K, Martin A, et al. Cancer cell lines as genetic models of their parent histology: analyses based on array comparative genomic hybridization. *Cancer Research*. 2007;67(8):3594-3600. doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-3674
 16. Hickman J, Graeser R, Hoogt R, et al. Three-dimensional models of cancer for pharmacology and cancer cell biology: capturing tumor complexity in vitro/ex vivo. *Biotechnology Journal*. 2014;9(9):1115-1128. doi.org/10.1002/biot.201300492
 17. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, et al. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nature Biotechnology*. 2014;32(1):40-51. doi.org/10.1038/nbt.2786
 18. Wilding JL, Bodmer WF. Cancer cell lines for drug discovery and development. *Cancer Research*. 2014;74(9):2377-2384. doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-2971
 19. Liu Y, Wu W, Cai C, et al. Patient-derived xenograft models in cancer therapy: technologies and applications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8(1):160. doi.org/10.1038/s41392-023-01419-2
 20. Marusyk A, Janiszewska M, Polyak K. Intratumor heterogeneity: the rosetta stone of therapy resistance. *Cancer Cell*. 2020;37(4):471-484. doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.007
 21. Hutchinson L, Kirk R. High drug attrition rates-where are we going wrong?. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2011;8(4):189-190. doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.34
 22. Khanna C. Modeling metastasis in vivo. *Carcinogenesis*. 2004;26(3):513-523. doi.org/10.1093/carcin/bgh261
 23. Nicotra R, Lutz C, Messal HA, et al. Rat models of hormone receptor-positive breast cancer. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2024;29(1):12. doi.org/10.1007/s10911-024-09566-0
 24. Navale AM, Animal models of cancer: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2013;4(1):19–28. doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4(1).19-28
 25. Medvedovic M, Halbleib D, Miller M, et al. Gene expression profiling of blood to predict the onset of leukemia. *Blood Cells Molecules and Diseases*. 2009;42(1):64-70. doi.org/10.1016/j.bcmd.2008.09.001
 26. Spindler K, Fang L, Moore M, et al. Sjl/j mice are highly susceptible to infection by mouse adenovirus type 1. *Journal of Virology*. 2001;75(24):12039-12046. doi.org/10.1128/jvi.75.24.12039-12046.2001
 27. Machida Y, Sudo Y, Uchiya N, et al. Increased susceptibility to mammary carcinogenesis and an opposite trend in endometrium in *Trp53* heterozygous knockout female mice by backcrossing the BALB/c strain onto the background C3H strain. *Journal of Toxicologic Pathology*. 2019; 32(3):197-203. doi.org/10.1293/tox.2018-0057
 28. Heljasvaara R, Pihlajaniemi T. Experimental tumour models in mice In: Brakebusch C, Pihlajaniemi T (eds). *Mouse as a Model Organism*. 1st ed. Dordrecht: Springer; 2011. p. 89-104. doi.org/10.1007/978-94-007-0750-4_5
 29. Imai A, Hagiwara Y, Niimi Y, et al. Mouse dead end1 acts with *Nanos2* and *Nanos3* to regulate testicular teratoma incidence. *Plos One*. 2020;15(4):e0232047. doi.org/10.1371/journal.pone.0232047
 30. Meuwissen R, Berns A. Mouse models for human lung cancer. *Genes & Development*. 2005; 19(6):643-664. doi.org/10.1101/gad.1284505
 31. Pu F, Guo H, Shi D, et al. The generation and use of animal models of osteosarcoma in cancer research. *Genes & diseases*. 2023;11(2):664–674. doi.org/10.1016/j.gendis.2022.12.021
 32. Kumari S, Sharma S, Advani D, et al. Unboxing the molecular modalities of mutagens in cancer. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021;129(41):62111-62159. doi.org/10.1007/s11356-021-16726-w
 33. Martens MC, Seebode C, Lehmann, J, et al. Photocarcinogenesis and Skin Cancer Prevention Strategies: An Update. *Anticancer research*. 2018;38(2):1153–1158. doi.org/10.21873/anticancerres.12334
 34. Budden T, Bowden N. The role of altered nucleotide excision repair and uvb-induced dna damage in melanomagenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(1):1132-1151. doi.org/10.3390/ijms14011132
 35. Bazin M, Purohit NK, Shah GM. Comprehensive measurement of UVB-induced non-melanoma skin cancer burden in mice using photographic images as a substitute for the caliper method. *PloS one*. 2017;12(2):e0171875. doi.org/10.1371/journal.pone.0171875
 36. Sewduth RN, Georgelou K. Relevance of Carcinogen-Induced Preclinical Cancer Models. *Journal*



- of xenobiotics. 2024;14(1):96-109. doi.org/10.3390/jox14010006
37. Zhang C, Sui Y, Liu S, et al. In vitro and in vivo experimental models for cancer immunotherapy study. *Current Research in Biotechnology*. 2024;7:100210. doi.org/10.1016/j.crbiot.2024.100210
 38. Silva T, Silveira L, Fragoso M, et al. Maternal resveratrol treatment reduces the risk of mammary carcinogenesis in female offspring prenatally exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Hormones and Cancer*. 2017;8(5-6):286-297. doi.org/10.1007/s12672-017-0304-7
 39. Faustino-Rocha AI, Ferreira R, Oliveira PA, et al. N-Methyl-N-nitrosourea as a mammary carcinogenic agent. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2015;36(12): 9095–9117. doi.org/10.1007/s13277-015-3973-2
 40. Sharma N, Negi A, Kashyap D, et al. Biochemical and histopathological evaluation of an in vivo model of breast cancer. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2021;16 (1):202-210. doi.org/10.30574/gscbps.2021.16.1.0193
 41. Liu G, Lim D, Cai Z, et al. The valproate mediates radio-bidirectional regulation through rfw3-dependent ubiquitination on rad51. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:646256 doi.org/10.3389/fonc.2021.646256
 42. Gonçalves A, Carvalho K, Turri J, et al. 7,12-dimethylbenz(a)anthracene as a model for ovarian cancer induction in rats. *Biology*. 2025;14(1):73. doi.org/10.3390/biology14010073
 43. Wang M, Lin P, Anderso et al. Breast cancer prevention with morinda citrifolia (noni) at the initiation stage. *Functional Foods in Health and Disease*. 2013;3(6):203. doi.org/10.31989/ffhd.v3i6.53
 44. Kong Y, Xu S. Salidroside prevents skin carcinogenesis induced by dmbs/tpa in a mouse model through suppression of inflammation and promotion of apoptosis. *Oncology Reports*. 2018;39(6):2513-2526. doi.org/10.3892/or.2018.6381
 45. Wu P, Pan X, Wang L, et al. A survey of ethyl carbamate in fermented foods and beverages from zhejiang, china. *Food Control*. 2012;23(1):286-288. doi.org/10.1016/j.foodcont.2011.07.014
 46. Yang Z, Zhao X, Tan L, et al. Animal models of lung cancer: phenotypic comparison of different animal models of lung cancer and their application in the study of mechanisms. *Animal Models and Experimental Medicine*. 2025; 8(7):1229-1252. doi.org/10.1002/ame2.70028
 47. Benedetti F, Silvestri G, Denaro F, et al. Mycoplasma dna expression increases cancer development in vivo upon dna damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2024;121(10):e2320859121. doi.org/10.1073/pnas.2320859121
 48. Machado VF, Parra RS, Leite CA, et al. Experimental model of rectal carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitrosoguanidine in mice with endoscopic evaluation. *International Journal of Medical Sciences*. 2020;17(16):2505-2510. doi.org/10.7150/ijms.48231
 49. Chen Y, He L, Xiang X, et al. O6-methylguanine dna methyltransferase is upregulated in malignant transformation of gastric epithelial cells via its gene promoter dna hypomethylation. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2022;14(3):664-677. doi.org/10.4251/wjgo.v14.i3.664
 50. Bayır A, Güler E, Bilgin M, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of carvedilol on n-methyl-n'-nitro-n-nitrosoguanidine (mngn) induced gastric carcinogenesis in wistar rats. *Nutrients*. 2022;14(14):2848. doi.org/10.3390/nu14142848
 51. Oh J, Kwak J, Kwon D, et al. Transformation of mouse liver cells by methylcholanthrene leads to phenotypic changes associated with epithelial-mesenchymal transition. *Toxicological Research*. 2014; 30(4): 261-266. doi.org/10.5487/tr.2014.30.4.261
 52. Fritz JM, Dwyer-Nield LD, Russell BM, et al. The Kras mutational spectra of chemically induced lung tumors in different inbred mice mimics the spectra of KRAS mutations in adenocarcinomas in smokers versus nonsmokers. *Journal of thoracic oncology*. 2010;5(2):254–257. https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181c8ce04
 53. Júca M, Bandeira B, Carvalho D, et al. Comparative study of 1,2-dimethylhydrazine and azoxymethane on the induction of colorectal cancer in rats. *Journal of Coloproctology*. 2014; 34(03): 167-173. doi.org/10.1016/j.jcol.2014.06.003
 54. Hill M, Mazal D, Biron V, et al. A novel clinically relevant animal model for studying galectin-3 and its ligands during colon carcinogenesis. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2010; 58(6):553-565. doi.org/10.1369/jhc.2010.955237
 55. Yu C, Wen XD, Zhang Z, et al. American ginseng attenuates azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced colon carcinogenesis in mice. *Journal of ginseng research*. 2015;39(1):14–21. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.07.001
 56. Degoricija M, Korać-Prlić J, Vilović K, et al. The dynamics of the inflammatory response during bbn-induced bladder carcinogenesis in mice. *Journal of Translational Medicine*. 2019;17(1):394. doi.org/10.1186/s12967-019-02146-5
 57. Prabhu B, Balakrishnan D, Sasikumar S. Antiproliferative and anti-inflammatory properties of diindolylmethane and lupeol against n-butyl-n-(4-hydroxybutyl) nitrosamine induced bladder carcinogenesis in experimental rats. *Human & Experimental Toxicology*. 2015;35(6):685-692. doi.org/10.1177/0960327115597985
 58. Shah S, Gillard B, Wrobel M, et al. Syngeneic model of carcinogen-induced tumor mimics basal/squamous, stromal-rich, and neuroendocrine molecular and immunological features of muscle-invasive bladder cancer. *Frontiers in Oncology*. 2022;13:1120329. doi.org/10.1101/2022.12.03.518865
 59. Bourn J, Rathore K, Donnell R, et al. Detection of carcinogen-induced bladder cancer by fluorococixib a. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1152 doi.org/10.1186/s12885-019-6366-x
 60. Pocasap P, Weerapreeyakul N, Wongpoomchai R. Che-



- mopreventive effect of cratogeomys formosus (jack) ssp. pruniflorum on initial stage hepatocarcinogenesis in rats. *Molecules*. 2021;26(14):4235. doi.org/10.3390/molecules26144235
61. Dokkaew A, Punvittayagul C, Insuan O, et al. Protective Effects of Defatted Sticky Rice Bran Extracts on the Early Stages of Hepatocarcinogenesis in Rats. *Molecules*. 2019;24(11):2142. https://doi.org/10.3390/molecules24112142
62. Tolba R, Kraus T, Liedtke C, et al. Diethylnitrosamine (den)-induced carcinogenic liver injury in mice. *Laboratory Animals*. 2015;49(1):59-69. doi.org/10.1177/0023677215570086
63. Balansky R, Ganchev G, D'Agostini F, et al. Effects of n'acetylcysteine in an esophageal carcinogenesis model in rats treated with diethylnitrosamine and diethyldithiocarbamate. *International Journal of Cancer*. 2002;98(4):493-497. https://doi.org/10.1002/ijc.10215
64. Ikeno Y. Ethylnitrosourea-induced gliomas: a song in the attic?. *Aging Pathobiology and Therapeutics*, 2023;5(2):48-51. doi.org/10.31491/apt.2023.06.111
65. Sato Y, Ikeda A, Tanase H, et al. Transplacental carcinogenicity of n-ethyl-n-nitrosourea in sprague-dawley rats. *Journal of Toxicologic Pathology*. 2004;17(1):7-16. doi.org/10.1293/tox.17.7
66. Hara A, Kanayama T, Noguchi K, et al. Treatment strategies based on histological targets against invasive and resistant glioblastoma. *Journal of Oncology*. 2019;2019:1-10. doi.org/10.1155/2019/2964783
67. Ma B, Zarth A, Carlson E, et al. Identification of more than 100 structurally unique dna-phosphate adducts formed during rat lung carcinogenesis by the tobacco-specific nitrosamine 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Carcinogenesis*, 2017;39(2):232-241. doi.org/10.1093/carcin/bgx135
68. Masi T, Cekanova M, Walker K, et al. Nitrosamine 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced pulmonary adenocarcinomas in syrian golden hamsters contain beta-2-adrenergic receptor single-nucleotide polymorphisms. *Genes Chromosomes and Cancer*. 2005; 44(2):212-217. doi.org/10.1002/gcc.20228
69. Hu Q, Upadhyaya P, Hecht S, et al. Characterization of adductomic totality of nnk, (r)-nnal and (s)-nnal in a/j mice, and their correlations with distinct lung carcinogenicity. *Carcinogenesis*. 2021;43(2):170-181. doi.org/10.1093/carcin/bgab113
70. Pei Y, Lewis A, Robertson E. Current progress in ebv-associated b-cell lymphomas. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;1018:57-74. doi.org/10.1007/978-981-10-5765-6_5
71. Yin H, Qu J, Qiu P, et al. Molecular mechanisms of ebv-driven cell cycle progression and oncogenesis. *Medical Microbiology and Immunology*. 2018;208(5):573-583. doi.org/10.1007/s00430-018-0570-1
72. Ross S. Mmtv infectious cycle and the contribution of virus-encoded proteins to transformation of mammary tissue. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2008; 13(3):299-307. doi.org/10.1007/s10911-008-9090-8
73. Ross, S. Mouse mammary tumor virus molecular biology and oncogenesis. *Viruses*. 2010; 2(9):2000-2012. doi.org/10.3390/v2092000
74. Kordon E. Mmtv-induced pregnancy-dependent mammary tumors. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2008;13(3):289-297. doi.org/10.1007/s10911-008-9091-7
75. Puchalapalli M, Zeng X, Mu L, et al. Nsg mice provide a better spontaneous model of breast cancer metastasis than athymic (nude) mice. *Plos One*. 2016;11(9):e0163521. doi.org/10.1371/journal.pone.0163521
76. Saito R, Kobayashi T, Kashima S, et al. Faithful preclinical mouse models for better translation to bedside in the field of immuno-oncology. *International Journal of Clinical Oncology* 2020;25(5):831-841. doi.org/10.1007/s10147-019-01520-z
77. Kapałczyńska M, Kolenda T, Przybyła W, et al. 2d and 3d cell cultures – a comparison of different types of cancer cell cultures. *Archives of Medical Science*. 2018;14(4):910-919. doi.org/10.5114/aoms.2016.63743
78. Olson B, Li Y, Lin Y, et al. Mouse models for cancer immunotherapy research. *Cancer Discovery*. 2018;8(11):1358-1365. doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-0044
79. Hoffman R. Orthotopic metastatic mouse models for anticancer drug discovery and evaluation: a bridge to the clinic. *Investigational New Drugs*. 1999;17(4):343-360. doi.org/10.1023/a:1006326203858
80. Céspedes MV, Casanova I, Parreño M, et al. Mouse models in oncogenesis and cancer therapy. *Clinical and Translational Oncology*. 2006;8(5):318-329. doi.org/10.1007/s12094-006-0177-7
81. Bibby MC. Orthotopic models of cancer for preclinical drug evaluation: advantages and disadvantages. *European Journal of Cancer*. 2004;40(6):852-857. doi.org/10.1016/j.ejca.2003.11.021
82. Morton CL, Houghton P. Establishment of human tumor xenografts in immunodeficient mice. *Nature Protocols*. 2007;2(2):247-250. doi.org/10.1038/nprot.2007.25
83. Páez-Ribes M, Man S, Xu P, et al. Development of patient derived xenograft models of overt spontaneous breast cancer metastasis: a cautionary note. *Plos One*. 2016;11(6):e0158034. doi.org/10.1371/journal.pone.0158034
84. Shultz LD, Brehm MA, Garcia-Martinez JV, et al. Humanized mice for immune system investigation: progress, promise and challenges. *Nature Reviews Immunology*. 2012;12(11):786-798. doi.org/10.1038/nri3311
85. Li Z, Zheng W, Wang H, et al. Application of animal models in cancer research: recent progress and future prospects. *Cancer Management and Research*. 2021;13:2455-2475. doi.org/10.2147/cmar.s302565
86. Rongvaux A, Takizawa H, Strowig T, et al. Human hemato-lymphoid system mice: current use and future potential for medicine. *Annual Review of Immunology*. 2013;31(1):635-674. doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095921



87. Letrado P, de Miguel I, Lamberto I, et al. Zebrafish: speeding up the cancer drug discovery process. *Cancer Research*. 2018;78(21):6048-6058. doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-1029
88. Liu S, Leach S. Zebrafish models for cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011;6(1):71-93. doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130330
89. Yang Z, Zhang Y, Chen L. Investigation of anti-cancer mechanisms by comparative analysis of naked mole rat and rat. *BMC Systems Biology*. 2013;7(S2):S5. doi.org/10.1186/1752-0509-7-s2-s5
90. Hernández G. The naked translation in cancer. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2021;1875(2):188504. doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188504
91. González C. Drosophila melanogaster: a model and a tool to investigate malignancy and identify new therapeutics. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(3):172-183. doi.org/10.1038/nrc3461
92. Watson AL, Carlson DF, Largaespada DA, et al. Engineered swine models of cancer. *Frontiers in Genetics*. 2016;7:78. doi.org/10.3389/fgene.2016.00078
93. Konishi H, Karakas B, Abukhdeir A, et al. Knock-in of mutant k-ras in nontumorigenic human epithelial cells as a new model for studying k-ras-mediated transformation. *Cancer Research*. 2007;67(18):8460-8467. doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-0108
94. Hohenstein P, Slight J, Ozdemir D, et al. High-efficiency rosa26 knock-in vector construction for cre-regulated overexpression and rnaï. *PathoGenetics*. 2008;1(1):3. doi.org/10.1186/1755-8417-1-3
95. Verhaak RG, Goudswaard CS, van Putten W, et al. Mutations in nucleophosmin (npm1) in acute myeloid leukemia (aml): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. *Blood*. 2005;106(12):3747-3754. doi.org/10.1182/blood-2005-05-2168
96. Jadsadaphongphaibool R, Bi D, Deng Y, et al. In vivo molecular communication through synthetic biology: a case study. Proceedings of the 12th Annual ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication (NANOCOM '25). Association for Computing Machinery, New York, NY, USA, 2025:77-83. doi.org/10.1145/3760544.3764137
97. Murphy MP, Bayır H, Belousov V, et al. Guidelines for measuring reactive oxygen species and oxidative damage in cells and in vivo. *Nature Metabolism*. 2022;4(6):651-662. doi.org/10.1038/s42255-022-00591-z
98. Yang Z, Man J, Liu H, et al. Study on the in vitro and in vivo antioxidant activity and potential mechanism of polygonum viviparum L. *Antioxidants*. 2025;14(1):41. doi.org/10.3390/antiox14010041
99. Koch RE, Hill GE. An assessment of techniques to manipulate oxidative stress in animals. *Functional Ecology*. 2017;31(1):9-21. doi.org/10.1111/1365-2435.12664
100. Zhong H, Zhou S, Yin S, et al. Tumor microenvironment as niche constructed by cancer stem cells: breaking the ecosystem to combat cancer. *Journal of Advanced Research*. 2025;71:279-296. doi.org/10.1016/j.jare.2024.06.014
101. Mitchell CA, Wehmas L, Rouquié D, et al. Navigating complexity in modern toxicology: the role of omics in short-term in vivo studies. *Toxicological Sciences*. 2025;208(1):32-37. doi.org/10.1093/toxsci/kfaf120
102. van Tellingen O, de Menezes RX. Reanalysis of in vivo drug synergy validation study rules out synergy in most cases. *Nature Communications*. 2025;16(1):8534. doi.org/10.1038/s41467-025-62617-w
103. Jacobs VL, Valdés PA, Hickey WF, et al. Current review of in vivo gbm rodent models: emphasis on the cns-1 tumour model. *ASN Neuro*. 2011;3(3):e00063. doi.org/10.1042/an20110014
104. Zhang J, Sun X, Li H, et al. In vivo characterization and analysis of glioblastoma at different stages using multiscale photoacoustic molecular imaging. *Photoacoustics*. 2023;30:100462. doi.org/10.1016/j.pacs.2023.100462
105. Das S, Sahoo S, Pattanaik S, et al. Advancing breast cancer research: a comprehensive review of in vitro and in vivo experimental models. *Medical Oncology*. 2025;42(8):316. doi.org/10.1007/s12032-025-02865-4
106. Cigliano A, Liao W, Deiana G, et al. Preclinical models of hepatocellular carcinoma: current utility, limitations, and challenges. *Biomedicines*. 2024;12(7):1624. doi.org/10.3390/biomedicines12071624
107. Yu J, Kiss Z, Ma W, et al. Preclinical models for functional precision lung cancer research. *Cancers*. 2024;17(1):22. doi.org/10.3390/cancers17010022
108. Kal HB. In vivo models for testing of cytostatic agents in non-small cell lung cancer. In: Hansen, H.H. (eds) *Lung Cancer. Cancer Treatment and Research*. Springer, Boston, MA. 1994 72:155-169. doi.org/10.1007/978-1-4615-2630-8_8
109. Al-Kabani A, Huda B, Haddad J, et al. Exploring experimental models of colorectal cancer: a critical appraisal from 2d cell systems to organoids, humanized mouse avatars, organ-on-chip, crispr engineering, and ai-driven platforms—challenges and opportunities for translational precision oncology. *Cancers*. 2025;17(13):2163. doi.org/10.3390/cancers17132163
110. Diab SE, Tayea NA, Elwakil BH, et al. In vitro and in vivo anti-colorectal cancer effect of the newly synthesized sericin/propolis/fluorouracil nanoplateform through modulation of pi3k/akt/mtor pathway. *Scientific Reports*. 2024;14(1): 2433. doi.org/10.1038/s41598-024-52722-z
111. Sachs N, de Ligt J, Kopper O, et al. A living biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity. *Cell*. 2018;172(1-2):373-386.e10. doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.010
112. Wang Z, Zhao S, Lin X, et al. Application of organoids in carcinogenesis modeling and tumor vaccination. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:855996. doi.org/10.3389/fonc.2022.855996
113. Kim M, Mun H, Sung CO, et al. Patient-derived lung cancer organoids as in vitro cancer models for therapeutic screening. *Nature Communications*. 2019;10(1):3991. doi.org/10.1038/s41467-019-11867-6
114. Zhang Q, Wang X, Kuang G, et al. Pt(IV) prodrug ini-



- tiated microparticles from microfluidics for tumor chemo-, photothermal and photodynamic combination therapy. *Bioactive Materials*. 2022;24:185-196. doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.12.020
115. Abramson J, Adler J, Dunger J, et al. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with alphafold 3. *Nature*. 2024;630(8016):493-500. doi.org/10.1038/s41586-024-07487-w
116. Wang T, He X, Li M, et al. Ab initio characterization of protein molecular dynamics with ai2bmd. *Nature*. 2024;635(8040):1019-1027. doi.org/10.1038/s41586-024-08127-z
117. De Vries M, Dent LG, Curry N, et al. Geometric deep learning and multiple-instance learning for 3d cell-shape profiling. *Cell Systems*. 2025;16(3):101229. doi.org/10.1016/j.cels.2025.101229
118. Zhao X, Singhal A, Park S, et al. Cancer mutations converge on a collection of protein assemblies to predict resistance to replication stress. *Cancer Discovery*. 2024;14(3):508-523. doi.org/10.1158/2159-8290.cd-23-0641
119. Sharma A, Lysenko A, Jia S, et al. Advances in ai and machine learning for predictive medicine. *Journal of Human Genetics*. 2024;69(10):487-497. doi.org/10.1038/s10038-024-01231-y
120. Li M, Xu P, Hu J, et al. From challenges and pitfalls to recommendations and opportunities: implementing federated learning in healthcare. *Medical Image Analysis*. 2025;101:103497. doi.org/10.1016/j.media.2025.103497
121. Murdoch B. Privacy and artificial intelligence: challenges for protecting health information in a new era. *BMC Medical Ethics*. 2021;22(1):122. doi.org/10.1186/s12910-021-00687-3
122. Agbo CC, Mahmoud QH, Eklund JM. Blockchain technology in healthcare: a systematic review. *Healthcare*. 2019;7(2):56. doi.org/10.3390/healthcare7020056
123. Williamson SM, Prybutok V. Balancing privacy and progress: a review of privacy challenges, systemic oversight, and patient perceptions in ai-driven healthcare. *Applied Sciences*. 2024;14(2):675. doi.org/10.3390/app14020675
124. Davis ME, Chen ZG, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008;7(9):771-782. doi.org/10.1038/nrd2614
125. Perrault SD, Walkey C, Jennings T, et al. Mediating tumor targeting efficiency of nanoparticles through design. *Nano Letters*. 2009;9(5):1909-1915. doi.org/10.1021/nl900031y
126. Park JH, von Maltzahn G, Xu MJ et al. Cooperative nanomaterial system to sensitize, target, and treat tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(3):981-986. doi.org/10.1073/pnas.0909565107
127. Gao X, Cui Y, Levenson RM, et al. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nature Biotechnology*. 2004;22(8):969-976. doi.org/10.1038/nbt994
128. Choi H, Liu W, Liu F, et al. Design considerations for tumour-targeted nanoparticles. *Nature Nanotechnology*. 2010;5(1):42-47. doi.org/10.1038/nnano.2009.314
129. Ruoslahti E, Bhatia SN, Sailor MJ. Targeting of drugs and nanoparticles to tumors. *Journal of Cell Biology*. 2010;188(6):759-768. doi.org/10.1083/jcb.200910104



BÖLÜM 2

DENEYSSEL DİYABET MODELLERİ

Nazan BAKSİ¹
Zelal KARAKOÇ²

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM, şeker hastalığı), çağın hastalıkları arasında en ön sıralarda yer almakta olup, dünyanın her yerinde çok yaygın olarak görülen ve ölümcül birçok hastalığın oluşumunda birinci sırada rol oynayan kronik bir hastalıktır. DM, pankreasın yeterince insülin (kan şekerini düzenleyen hormon) üretmemesi veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle vücudun ürettiği hormonu etkin kullanamaması sonucu ortaya çıkan veya her ikisinde ki bozukluklardan kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize multisistemik etki gösteren bir metabolizma bozukluğudur (1,2). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre, 2021 yılında dünya genelinde yaklaşık 537 milyon yetişkin diyabetle yaşamakta olup, bu sayının 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşması öngörülmektedir (3).

Diabetes mellitus, özelliklerine göre farklı alt tiplere ayrılmakta olup, en sık karşılaşılan formlar tip 1 diabetes mellitus (T1DM) ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM)'dir. (4). Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), pankreas adacıklarındaki β hücrelerinin kaybı sonucu ortaya çıkan insülin eksikliğinden kaynaklanan, kan şekeri seviyelerinin artması (hiperglisemi) ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır (5). T hücrele-

ri, pankreasa saldırır ve onu yok eder. Bu, neredeyse hiç insülin üretilmemesine yol açar. T1DM tipik olarak erken yaşta başlayan ve bu nedenle genellikle çocuklukta başlayan diyabet olarak adlandırılır (6). Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ise, genetik yatkınlık ile çevresel ve yaşam tarzına bağlı faktörlerin etkileşimi sonucunda geliştiği düşünülmekte olup, çoğunlukla yaşam tarzı ile ilişkili kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (7). T2DM'un başlıca özelliklerinden biri, pankreas tarafından üretilen insülinin hücreler üzerinde etkili olamaması sonucu ortaya çıkan insülin direnci durumudur; bu da yüksek kan şekeri seviyelerine yol açar (4). Pankreastaki insülin direnci ve ardından gelen β hücre disfonksiyonu, pankreasın artan insülin talebini karşılayamaması nedeniyle tip 2 diyabetin gelişmesine yol açar (7). Geçmişte 'insüline bağımlı olmayan diyabet', 'erişkin başlangıçlı diyabet' veya 'tip II diyabet' olarak da adlandırılan tip 2 diabetes mellitus, diyabet formları arasında en sık görüleni olup tüm diyabet olgularının yaklaşık %90-95'ini oluşturmaktadır (8).

Deneysel modeller, diabetes mellitus gibi multifaktöriyel bir hastalıkta altta yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılması, diyabete bağlı komplikasyonların patogenezinin anlaşılması ve potansiyel terapötik ajanların etkinliğinin değerlendirilmesi açısından önemli bir rol oynamaktadır (9).

¹ Arş. Gör. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Laboratuvar Hayvanları AD., nazan.baksi@dicle.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-2758-913X

² Doç. Dr. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Laboratuvar Hayvanları AD., zelal.karakoc@dicle.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-0723-4059



KAYNAKLAR

- American Diabetes Association. "Diagnosis and classification of diabetes mellitus". https://diabetesjournals.org/care/article/37/Supplement_1/S81/37753/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus. Son erişim tarihi: 20/01/2026.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2022. "Glisemik Bozukluklarda Tanı, Sınıflama ve Tarama". https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf. Son erişim Tarihi:20/01/2026.
- International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas*, 10th ed. Brussels: IDF; 2021.
- Al-Awar, A., Kupai, K., Veszelka, M., Szűcs, G., Attieh, Z., Murlasits, Z., Török, S., Pósa, A., & Varga, C. Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models. *Journal of Diabetes Research*, 2016.
- Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 30;3:17016. doi: 10.1038/nrdp.2017.16. PMID: 28358037.
- You W, Henneberg M. Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2016;4:e000161.
- Prasad, M., Chen, WE.,Toh, SA., Gascoigne, NRJ. 2020. "Autoimmune responses and inflammation in type 2 diabetes", *J Leukoc Biol*, 107, 739–748.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Diyabet Programı 2023-2027 (İnternet). Ankara, 2023. Available: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Programlar/Turkiye-Diyabet-Programi.pdf>
- Chatzigeorgiou A, Halapas A, Kalafatakis K, Kamper E. The use of animal models in the study of diabetes mellitus. *In Vivo*. 2009;23(2):245-258.
- Monos DS, Zmijewski CM. Insulin dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *In Vivo*. 1988;2(1):83-89.
- Mordes JP, Bortell R, Blankenhorn EP, et al. Rat Models of Type 1 Diabetes: Genetics, Environment, and Autoimmunity, *ILAR Journal*.2004;45(3): 278–291.
- King AJ. The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol*. 2012;166(3):877-94.
- Kottaisamy CPD, Raj DS, Prasanth Kumar V. et al. Experimental animal models for diabetes and its related complications—a review. *Lab Anim Res*. 2021;37:23.
- Hayashi K, Kojima R, Ito M. Strain differences in the diabetogenic activity of streptozotocin in mice. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(6):1110-1119.
- Peng X, Rao G, Li X et al. Preclinical models for Type 1 Diabetes Mellitus - A practical approach for research. *Int. J. Med. Sci*. 2023;20(12): 1644-1661.
- Van Belle TL, Taylor P, Von Herrath MG. Mouse Model for Type I Diabetes. *Drug Discovery Today: Disease Models*. 2009; 6(2):41-45.
- Bortell R, Yang C. The BB rat as a model of human type 1 diabetes. *Methods Mol Biol*. 2012;933:31-44.
- Yokoi N, Namae M, Fuse M, et al. Establishment and Characterization of the Komeda Diabetes-prone Rat as a Segregating Inbred Strain. *Experimental Animals*.2003;52(4):295-301.
- Komeda K, Noda M, Terao K, Establishment of two substrains, diabetes-prone and non-diabetic, from Long-Evans Tokushima Lean (LETL) rats. *Endocr J*. 1998;45(6):737-744.
- Pandey S, Dvorakova MC. Future perspective of diabetic animal models. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*.2020; 20(1): 25-38.
- Brito AKdS, Mendes AVdS, Timah Acha B, et al. Experimental Models of Type 2 Diabetes Mellitus Induced by Combining Hyperlipidemic Diet (HFD) and Streptozotocin Administration in Rats: An Integrative Review. *Biomedicines*. 2025; 13(5):1158.
- Uçar Ekin C, Oflazoğlu Diken H, Baksi N, Aşir F, Gökdemir GŞ. Liraglutida y empagliflozina alivian la cardiomiopatía diabética al reducir el estrés oxidativo y la inflamación. *Gaceta médica de México*. 2025;161(5): 496-504.
- Daniels Gatward LF, Kennard MR, Smith LIF, King AJF. The use of mice in diabetes research: The impact of physiological characteristics, choice of model and husbandry practices. *Diabet Med*. 2021;38(12):e14711.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*.1994;372(6505): 425-432.
- Chua SC, White DW, Wu-Peng XS et al. Phenotype of fatty due to Gln269Pro mutation in the leptin receptor (Lepr). *Diabetes*. 1996; 45(8):1141-1143.
- Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia*.1978;14(3):141-148.
- Suriano F, Vieira-Silva S, Falony G, et. al. Novel insights into the genetically obese (ob/ob) and diabetic (db/db) mice: two sides of the same coin. *Microbiome*. 2021;28;9(1):147.
- Yokoi N, Hoshino M, Hidaka S, et al. A Novel Rat Model of Type 2 Diabetes: The Zucker Fatty Diabetes Mellitus ZFDM Rat. *J Diabetes Res*. 2013;2013:103731.
- Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: An overview. *Indian Journal of Medical Research*. 2007;125(3):451-472.
- Leiter EH, Reifsnnyder PC. Differential levels of diabetogenic stress in two new mouse models of obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53.
- Lutz TA, Woods SC. Overview of animal models of obesity. *Curr Protoc Pharmacol*. 2012;Chapter 5:Unit5.61.
- Winzell MS, Ahrén B. The high-fat diet-fed mouse: a model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(3):215-219.
- Akinlade OM, Owoyele BV, Soladoye AO. Streptozotocin-induced type 1 and 2 diabetes in rodents: a model for studying diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Afr Health Sci*. 2021;21(2):719-727.



34. Guo XX, Wang Y, Wang K, et al. Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2018;19(7):559-569.
35. Mansor LS, Gonzalez ER, Cole MA, et al. Cardiac metabolism in a new rat model of type 2 diabetes using high-fat diet with low dose streptozotocin. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:136.
36. Skovsø S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *J Diabetes Investig*. 2014;5(4):349-358.
37. Ohta T, Sasase T, Gotoh T et al. Non-Obese Type 2 Diabetic Rat Models-GK Rat and SDT Rat. *Open Journal of Animal Sciences*. 2018; 8, 396-420.
38. Höppener JW, Ahrén B, Lips CJ. Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(6):411-419.
39. Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3629-3643.
40. Matveyenko AV, Butler PC. Islet amyloid polypeptide (IAPP) transgenic rodents as models for type 2 diabetes. *ILAR J*. 2006;47(3):225-233.



BÖLÜM 3

DENEYSEL KOAH/AKCIĞER FİBROZİS MODELLERİ

Elif EKİNCİ¹
Behzat TEBRİZİ²
Necati TİMURKAAN³

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve akciğer fibrozisi, yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla seyreden, küresel ölçekte önemli halk sağlığı sorunları arasında yer alan kronik solunum sistemi hastalıkları arasında yer almaktadır. KOAH, geri dönüşümsüz solunum yolu obstrüksiyonu, kronik inflamasyon ve ilerleyici akciğer fonksiyon kaybı ile karakterize olup, genellikle uzun süreli zararlı partikül ve gaz maruziyetleri sonucu gelişmektedir (1–3). Akciğer fibrozisi ise alveoler yapıların bozulması, aşırı ekstrasellüler matriks birikimi ve geri dönüşümsüz doku yeniden yapılanması ile seyreden ilerleyici bir hastalıktır (4,5). Klinik, radyolojik ve patolojik farklılıklara rağmen, bu iki hastalık inflamasyon, oksidatif stres, doku hasarı ve anormal onarım süreçleri gibi ortak patofizyolojik mekanizmaları paylaşmaktadır (6,7). KOAH ve akciğer fibrozisinin karmaşık ve çok faktörlü patogenezi, hastalıkların altta yatan mekanizmalarının tam olarak aydınlatılmasını güçleştirmekte ve mevcut tedavi seçeneklerini sınırlamaktadır. Bu nedenle, hastalık süreçlerinin daha iyi anlaşılabilmesi ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi amacıyla deneysel hayvan modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır (8,9).

Hayvan modelleri; normal akciğer fizyolojisinin incelenmesi, hastalık patofizyolojisinin ortaya konulması ve potansiyel terapötik yaklaşımların preklinik düzeyde değerlendirilmesi açısından önemlidir (1, 10). KOAH için geliştirilen deneysel modellerin

büyük bir kısmı, hastalığın en önemli çevresel risk faktörü olan sigara dumanına dayanmaktadır. Sigara dumanına kronik maruziyet, hava yolu inflamasyonu, amfizem, mukus hipersekresyonu ve hava yolu yeniden şekillenmesi gibi insan KOAH'ının temel özelliklerini taklit edebilmektedir (11,12). Bunun yanı sıra, lipopolisakkarit (LPS), proteazlar, partikül madde, bakteriyel veya viral ajanlar ve hipoksi gibi ek uyarınların sigara dumanı ile kombine edildiği modeller, KOAH patogenezinin farklı yönlerini daha belirgin şekilde ortaya koymak amacıyla kullanılmaktadır (13–15). Akciğer fibrozisi modellerinde ise en yaygın kullanılan yaklaşım bleomisin uygulamasıdır. Bleomisin ile indüklenen fibrozis modelleri, inflamasyon, fibroblast aktivasyonu ve kollajen birikimi gibi fibrotik sürecin temel basamaklarını incelemek için önemli bir deneysel zemin sağlamaktadır (16-19). Bu çalışma, KOAH ve akciğer fibrozisinin patofizyolojisini anlamaya yönelik olarak kullanılan başlıca deneysel hayvan modelleri, bu modellerin avantaj ve sınırlılıklarını tartışmaktadır.

1. DENEYSEL KOAH MODELLERİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, solunum güçlüğüne neden olan ve kronik inflamasyondan doku proteolizine kadar değişen patolojik durumlarla karakterize ilerleyici bir hastalıktır (12). KOAH hastaları üzerinde yapılan çalışmalarla ilgili etik kısıtlamalar

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji AD., elif.ekinci@dicle.edu.tr. ORCID iD: 0000-0002-8002-0006

² Dr. Öğr. Üyesi, Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji AD., b.mokhtare@dicle.edu.tr. ORCID iD: 0000-0002-9075-7239

³ Prof. Dr., Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji AD., ntumurkaan@firat.edu.tr ORCID iD: 0000-0001-5567-991X



Tablo 3: Deneysel Akciğer Fibrozis Modellerinin Karşılaştırılması (1, 19)

Model	Fibrozise Tipik Süre	Başlıca Avantajlar	Başlıca Sınırlılıklar	Temel Araştırma Alanları
Bleomisin (BLM)	14–28 gün	Altın standart; inflamasyon, EMT ve ECM birikimini taklit eder	Fibrozis kısmen gerileyebilir; kronik akciğer fibrozisini tam yansıtmaz	Akciğer fibrozisi patogenezi, antifibrotik ilaç taraması
FITC	14–21 gün	Kalıcı fibrotik lezyonlar; floresanla lokalizasyon	Teknik değişkenlik; sınırlı tekrarlanabilirlik	Kronik inflamasyon ve bağışıklık yanıtları
Paraquat	~28 gün	Oksidatif stres ilişkili güçlü fibrozis	Yüksek toksisite; güvenlik riski	Toksik akciğer hasarı, antioksidan çalışmalar
Silika	8–16 hafta	Progresif ve kalıcı fibrozis; mesleki hastalık benzeri	Uzun süre; fibrozisi tam yansıtmaz	Silikozis, inflamasyon çalışmaları
Radyasyon	16–24 hafta	Radyoterapi sonrası fibrozisi yansıtır; vasküler yeniden şekillenme	Uzun süre; özel ekipman gerektirir	Radyasyon hasarı, koruyucu stratejiler
Fibrojenik sitokinler (TGF- β vb.)	4–9 hafta	Kalıcı ve akciğer fibrozisine benzer fibrozis	Teknik ve maliyetli	Moleküler yollar, kronik fibrozis

durulmalı ve elde edilen veriler klinik gözlemlerle birlikte değerlendirilerek translasyonel yaklaşımlara rehberlik edecek şekilde ele alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- Gülhan, P. (2024). Experimental Animal Models in Respiratory Diseases. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*. <https://doi.org/10.18678/dtfd.1503737>.
- Aswar, U., Rai, D., Siddiqui, F., Bodhankar, S., & Thakurdesai, P. (2021). Cigarette smoke exposure induced animal models of COPD – procedural variations and apparatus. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*. <https://doi.org/10.26444/jpccr/143005>.
- Kheradmand, F., Shan, M., Xu, C., & Corry, D. (2012). Autoimmunity in chronic obstructive pulmonary disease: clinical and experimental evidence. *Expert Review of Clinical Immunology*, 8, 285 - 292. <https://doi.org/10.1586/eci.12.7>.
- Chilosi, M., Poletti, V., & Rossi, A. (2012). The pathogenesis of COPD and IPF: Distinct horns of the same devil?. *Respiratory Research*, 13, 3 - 3. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-3>.
- Lucattelli, M., Bartalesi, B., Cavarra, E., Fineschi, S., Lunghi, B., Martorana, P., & Lungarella, G. (2005). Is neutrophil elastase the missing link between emphysema and fibrosis? Evidence from two mouse models. *Respiratory Research*, 6, 83 - 83. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-83>.
- Kozma, R., Alves, E., Barbosa-De-Oliveira, V., Lopes, F., Guardia, R., Buzo, H., De Faria, C., Yamashita, C., Cavazzana, M., Frei, F., Ribeiro-Paes, M., & Ribeiro-Paes, J. (2014). A new experimental model of cigarette smoke-induced emphysema in Wistar rats*, **. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 40, 46 - 54. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132014000100007>.
- Décologne, N., Wettstein, G., Kolb, M., Margetts, P., Garrido, C., Camus, P., & Bonniaud, P. (2009). Bleomycin induces pleural and subpleural fibrosis in the presence of carbon particles. *European Respiratory Journal*, 35, 176 - 185. <https://doi.org/10.1183/09031936.00181808>.
- Hur, J., Rhee, C., Choi, J., & Jo, Y. (2025). Experimental modeling of pulmonary fibrosis and combined emphysema in mice using repeated doses of bleomycin and cigarette smoke extract. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 102376. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2025.102376>.
- Grandi, A., Ferrini, E., Mecozzi, L., Ciccimarra, R., Zoboli, M., Leo, L., Khalajzeyqami, Z., KleinJan, A., Löwik, C., Donofrio, G., Villetti, G., & Stellari, F. (2023). Indocyanine-enhanced mouse model of bleomycin-induced lung fibrosis with hallmarks of progressive emphysema. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 324, L211 - L227. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00180.2022>.
- Shapiro, S. D. (2000). Animal models for chronic ob-



- ructive pulmonary disease: age of klotho and marlboro mice. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 22(1), 4-7.
11. Wright, J. L., Cosio, M., & Churg, A. (2008). Animal models of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of physiology-lung cellular and molecular physiology*, 295(1), L1-L15.
 12. Salvi, S. S., & Barnes, P. J. (2009). Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *The Lancet*, 374(9691), 733-743.
 13. Vernooy, J. H., Dentener, M. A., Van Suylen, R. J., Buijsman, W. A., & Wouters, E. F. (2002). Long-term intratracheal lipopolysaccharide exposure in mice results in chronic lung inflammation and persistent pathology. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 26(1), 152-159.
 14. Richmond, BW, Du, RH, Han, W., Benjamin, JT, van der Meer, R., Gleaves, L., ... & Blackwell, TS (2018). Bakteri kaynaklı nötrofilik inflamasyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı fare modelinde akciğer yeniden şekillenmesini tetikler. *Amerikan solunum hücresi ve moleküler biyolojisi dergisi*, 58 (6), 736-744.
 15. Stevenson, C. S., & Birrell, M. A. (2011). Moving towards a new generation of animal models for asthma and COPD with improved clinical relevance. *Pharmacology & therapeutics*, 130(2), 93-105.
 16. Moeller, A., Ask, K., Warburton, D., Gauldie, J., & Kolb, M. (2008). The bleomycin animal model: a useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis?. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 40(3), 362-382.
 17. Jenkins, R. G., Moore, B. B., Chambers, R. C., Eickelberg, O., Königshoff, M., Kolb, M., ... & White, E. S. (2017). An official American Thoracic Society workshop report: use of animal models for the preclinical assessment of potential therapies for pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 56(5), 667-679.
 18. Hnizdo, E., & Vallyathan, V. (2003). Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. *Occupational and environmental medicine*, 60(4), 237-243.
 19. Fang, X., Bai, H., Cao, Z., Li, D., An, Y., Zhao, X., & Chen, N. (2026). Animal Models and Treatment of Pulmonary Fibrosis: Pharmacogenetic and Nonpharmacogenetic. *International Journal of Clinical Practice*, 2026(1), 4075978Fricker M, Deane A, Hansbro PM. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Drug Discov*. 2014 Jun;9(6):629-45. doi: 10.1517/17460441.2014.909805. Epub 2014 Apr 23. PMID: 24754714.
 20. Ghorani V, Boskabady MH, Khazdair MR, Kianmehr M. Experimental animal models for COPD: a methodological review. *Tob Induc Dis*. 2017 May 2;15:25. doi: 10.1186/s12971-017-0130-2. PMID: 28469539; PMCID: PMC5414171.
 21. Vlahos R, Bozinovski S, Gualano RC, Ernst M, Anderson GP. Modelling COPD in mice. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006;19(1):12-7. doi: 10.1016/j.pupt.2005.02.006. Epub 2005 Apr 25. PMID: 16286233.
 22. Groneberg DA, Chung KF. Models of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2004;5(1):18.
 23. Eltom S, Stevenson C, Birrell MA. Cigarette smoke exposure as a model of inflammation associated with COPD. *Curr Protoc Pharmacol*. 2013;5(5)64.
 24. Pera, T. (2011). Inflammation and remodelling in experimental models of COPD.
 25. Janoff A. Elastases and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis*. 1985 Aug;132(2):417-33. doi: 10.1164/arrd.1985.132.2.417. PMID: 3896082.
 26. Chen JC, Brenner M, Kafie FE, Yoong B, Budd M, Gassel A, Waite TA, Millikan J, Huh J, Wang NS, McKenna R, Gelb A, Wilson AF, Berns MW. An animal model for lung volume reduction therapy of pulmonary emphysema. *J Invest Surg*. 1998 Mar-Apr;11(2):129-37. doi: 10.3109/08941939809032192. PMID: 9700621.
 27. Costa CH, Rufino R, Lapa E Silva JR. Inflammatory cells and their mediators in COPD pathogenesis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2009;55(3):347-54. Portuguese.
 28. Liang GB, He ZH. Animal models of emphysema. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(20):2465-75.
 29. Hogg, J. C., Chu, F., Utokaparch, S., Woods, R., Elliott, W. M., Buzatu, L., ... & Paré, P. D. (2004). The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 350(26), 2645-2653.
 30. van der Strate, B. W., Postma, D. S., Brandsma, C. A., Melgert, B. N., Luinge, M. A., Geerlings, M., ... & Kerstjens, H. A. (2006). Cigarette smoke-induced emphysema: a role for the B cell?. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 173(7), 751-758.
 31. Bezerra, F. S., Valenca, S. S., Pires, K. M. P., Lanzetti, M., Pimenta, W. A., Schmidt, A. C., ... & Zin, W. A. (2011). Long-term exposure to cigarette smoke impairs lung function and increases HMGB-1 expression in mice. *Respiratory physiology & neurobiology*, 177(2), 120-126.
 32. Michel, O. (2003). Role of lipopolysaccharide (LPS) in asthma and other pulmonary conditions. *Journal of endotoxin research*, 9(5), 293-300.
 33. Brusselle, G. G., Bracke, K. R., Maes, T., D'hulst, A. I., Moerloose, K. B., Joos, G. F., & Pauwels, R. A. (2006). Murine models of COPD. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 19(3), 155-165.
 34. Harkema, J. R., Mauderly, J. L., & Griffith, W. C. (1996). Pulmonary function alterations in F344 rats following chronic ozone inhalation. *Inhalation toxicology*, 8(2), 163-183.
 35. Keil M, Lungarella G, Cavarra E, van Even P, Martorana PA. A scanning electron microscopic investigation of genetic emphysema in tight-skin, pallid, and beige mice, three different C57 BL/6J mutants. *Lab Invest*. 1996;74(2):353-62.
 36. Liang R, Jin SD, Zhang X, Liu LJ, Rong HF. Abhd2 genes and emphysema pathogenesis research. *Progr Modern Biomedicine*. 2011;11:4430-3. Chinese.
 37. King, T. E., Pardo, A., & Selman, M. (2011). Idiopathic



- pulmonary fibrosis. *The Lancet*, 378(9807), 1949-1961.
38. Raghu, G., Rochweg, B., Zhang, Y., Garcia, C. A. C., Azuma, A., Behr, J., ... & Schönemann, H. J. (2015). An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 192(2), e3-e19.
 39. Wolters, P. J., Collard, H. R., & Jones, K. D. (2014). Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 9(1), 157-179.
 40. Richeldi, L., Collard, H. R., & Jones, M. G. (2017). Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*, 389(10082), 1941-1952.
 41. Ding, N.-H., Jian Li, J., Sun, L. & (2013). Molecular mechanisms and treatment of radiation-induced lung fibrosis. *Curr Drug Targets*. 14(11), 1347-1356.
 42. Liu, M. H., Lin, A. H., Ko, H. K., Perng, D. W., Lee, T. S., Kou, Y. R. & (2017). Prevention of Bleomycin-Induced Pulmonary Inflammation and Fibrosis in Mice by Paeonol. *Frontiers in physiology*, 8, 193
 43. Christensen, P. J., Goodman, R. E., Pastoriza, L., Moore, B., Toews, G. & (1999). Induction of lung fibrosis in the mouse by intratracheal instillation of fluorescein isothiocyanate is not T-cell-dependent. *Am J Pathol*. 155(5), 1773-1779.
 44. Liu, P., Miao, K., Zhang, L., Mou, Y., Xu, Y., Xiong, W., Wang, Y. & (2020). Curdione ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by repressing TGF- β -induced fibroblast to myofibroblast differentiation. *Respir Res*, 21(1), 58.
 45. Subbiah, R., Tiwari, R. (2021). The herbicide paraquat-induced molecular mechanisms in the development of acute lung injury and lung fibrosis. *Crit Rev Toxicol* 51(1), 36-64.
 46. Barbarin, V., Arras, M., Misson, P., Delos, M., McGarry, B., Phan, S. H., Huaux, F. & (2004). Characterization of the effect of interleukin-10 on silica-induced lung fibrosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 31(1), 78-85.
 47. Lasky, J. A., Tonthat, B., Liu, J.-Y., Friedman, M., Brody, A. & (1998). Upregulation of the PDGF- α receptor precedes asbestos-induced lung fibrosis in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 157(5), 1652-1657.
 48. Yoon, P. O., Park, J. W., Lee, C., Kim, S. H., Kim, H., Ko, Y., Kwon, T. & (2016). Self-assembled micelle interfering RNA for effective and safe targeting of dysregulated genes in pulmonary fibrosis. 291(12), 6433-6446.
 49. Mouratis, M. A., Aidinis, V. (2011). Modeling pulmonary fibrosis with bleomycin. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 17(5), 355-361.
 50. Umezawa, H. (1967). Studies on antibiotics and enzyme inhibitors. *Reviews of infectious diseases*, 147-164.
 51. Adamson, I. Y. (1976). Pulmonary toxicity of bleomycin. *Environ. Health Perspect*, 16, 119-125.
 52. Hosseini S., Imenshahidi M., Hosseinzadeh H., Karimi G & (2018) Effects of plant extracts and bioactive compounds on attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Biomed Pharmacother* 107:1454-1465
 53. Moore, T., Tallquist, M. D., Evans, S. & (2014). Sorting out where fibroblasts come from. *Circ Res*, 115(7), 602-604.
 54. Degryse, A. L., Tanjore, H., Xu, X. C., Polosukhin, V. V., Jones, B. R., McMahon, F. B., Lawson, W. E. & (2010). Repetitive intratracheal bleomycin models several features of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 299(4), L442-452.
 55. Mutsaers, S. E., McAnulty, R. J., Laurent, G. J., Knight, D. A. & (2004). Evaluation of experimental models of idiopathic pulmonary fibrosis. *Drug Discovery Today: Disease Models*, 1(3), 329-336
 56. Kara, H., Karatas, F., Tug, T., Canatan, H., Karaoglu, A. (2010). Protective effect of octreotide on intratracheal bleomycin-induced oxidative damage in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62(3), 235-241
 57. Chen, S. S., Yin, Z. F., Chen, T., Qiu, H., Wei, Y. R., Du, S. S., Jin, Y. P., Zhao, M. M., Wu, Q., Weng, D., Li, H. P. & (2017). Development of a non-infectious rat model of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of thoracic disease*, 9(1), 96-105
 58. Tashiro, J., Rubio, G. A., Limper, A. H., Williams, K., Elliot, S. J., Ninou, I., Aidinis, V., Zouveleakis, A., Glassberg, M. K. & (2017). Exploring Animal Models That Resemble Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in medicine*, 4, 118
 59. Ekinci, E. (2025). Ratlarda deneysel olarak bleomisin ile oluşturulan pulmoner fibrozis üzerine tiroazolün etkileri Doktora tezi, Fırat Üniversitesi
 60. Adamson, I. Y., & Bowden, D. H. (1974). The pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *The American journal of pathology*, 77(2), 185.
 61. Moore, B. B., Kolodsick, J. E., Thannickal, V. J., Cooke, K., Moore, T. A., Hogaboam, C., ... & Toews, G. B. (2005). CCR2-mediated recruitment of fibrocytes to the alveolar space after fibrotic injury. *The American journal of pathology*, 166(3), 675-684.
 62. Roberts SN, Howie SE, Wallace WA, Brown DM, Lamb D, Ramage EA, Donaldson K. A novel model for human interstitial lung disease: hapten-driven lung fibrosis in rodents. *J Pathol*. 1995 Jul;176(3):309-18. doi: 10.1002/path.1711760313. PMID: 7674093.
 63. Moore BB, Hogaboam CM. Murine models of pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294:L152-L160. doi: 10.1152/ajplung.00313.2007.
 64. Moore BB, Kolodsick JE, Thannickal VJ, Cooke K, Moore TA, Hogaboam C, Wilke CA, Toews GB. CCR2-mediated recruitment of fibrocytes to the alveolar space after fibrotic injury. *Am J Pathol*. 2005;166:675-684.
 65. Christensen P, Goodman R, Pastoriza L, Moore B, Toews G. Induction of lung fibrosis in the mouse by intratracheal instillation of fluorescein isothiocyanate is not T-cell dependent. *Am J Pathol*. 1999;155:1773-1779.
 66. Kolodsick JE, Toews GB, Jakubzick C, Hogaboam C, Moore TA, McKenzie A, Wilke CA, Chrisman CJ, Moore BB. Protection from fluorescein isothiocyanate-induced fibrosis in IL-13-deficient, but not IL-4-deficient, mice results from impaired collagen synthesis by



- fibroblasts. *J Immunol.* 2004;172:4068–4076
67. Moore BB, Murray L, Das A, Wilke CA, Herrygers AB, Toews GB. The role of CCL12 in the recruitment of fibrocytes and lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;35:175–181. doi: 10.1165/rcmb.2005-0239OC.
 68. Oberdorster G. Significance of particle parameters in the evaluation of exposure–dose–response relationships of inhaled particles. *Inhal Toxicol.* 1996;8:73–89.
 69. Fernandez IE, Eickelberg O. The impact of TGF-beta on lung fibrosis: from targeting to biomarkers. *Proc Am Thorac Soc.* 1513;9:111–116.
 70. Green, F. H., & Vallyathan, V. (1995). Pathologic responses to inhaled silica.
 71. Lakatos HF, Burgess HA, Thatcher TH, Redonnet MR, Hernady E, Williams JP, Sime PJ. Oropharyngeal aspiration of a silica suspension produces a superior model of silicosis in the mouse when compared to intratracheal instillation. *Exp Lung Res.* 2006;32:181–199.
 72. Degryse AL, Lawson WE. Progress toward improving animal models for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci.* 2011;341(6):444–9.
 73. Dinis-Oliveira, R. J., Duarte, J. A., Sánchez-Navarro, A., Remião, F., Bastos, M. L., & Carvalho, F. (2008). Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. *Critical reviews in toxicology*, 38(1), 13–71. <https://doi.org/10.1080/10408440701669959>
 74. Shao, M., Yang, S., Zheng, A., Wu, Z., Chen, M., Yao, R., Shi, Y., & Chen, G. (2022). Pathophysiological Changes in Rhesus Monkeys with Paraquat-Induced Pulmonary Fibrosis. *Lung*, 200(5), 549–560. <https://doi.org/10.1007/s00408-022-00572-9>
 75. Xie, H., Wang, R., Tang, X., Xiong, Y., Xu, R., & Wu, X. (2012). Paraquat-induced pulmonary fibrosis starts at an early stage of inflammation in rats. *Immunotherapy*, 4(12), 1809–1815. <https://doi.org/10.2217/imt.12.122>
 76. Song, C. Y., Liu, Z. F., Wang, P., Su, X. H., & Lu, Y. Q. (2023). Assessment of pulmonary fibrosis induced by paraquat using Al18F-NODA-FAPI-04 PET/CT. *Internal and Emergency Medicine*, 18(6), 1673–1679.
 77. Karvonen RL, Fernandez-Madrid F, Maughan RL, Palmer KC, Fernandez-Madrid I. An animal model of pulmonary radiation fibrosis with biochemical, physiologic, immunologic, and morphologic observations. *Radiat Res* (1987) 111(1):68–80. doi:10.2307/3577022
 78. Haston CK. Mouse genetic approaches applied to the normal tissue radiation response. *Front Oncol* (2012) 2:94. doi:10.3389/fonc.2012.00094
 79. McIlrath D. R., Roach E., Porro G., and Perez-Torres C. J., Feasibility of Quantification of Murine Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis With MicroCT Imaging, *Journal of Radiation Research.* (2021) 12, no. 6, 976–981, <https://doi.org/10.1093/jrr/rrab096>.
 80. Karvonen RL, Fernandez-Madrid F, Maughan RL, Palmer KC, Fernandez-Madrid I. An animal model of pulmonary radiation fibrosis with biochemical, physiologic, immunologic, and morphologic observations. *Radiat Res.* 1987;111:68–80
 81. McDonald S, Rubin P, Chang AY, Penney DP, Finkelshtein JN, Grossberg S, Feins R, Gregory PK. Pulmonary changes induced by combined mouse beta-interferon (RMUIFN-beta) and irradiation in normal mice: toxic versus protective effects. *Radiother Oncol.* 1993;26:212–218. doi: 10.1016/0167-8140(93)90262-7
 82. Haston CK, Travis EL. Murine susceptibility to radiation-induced pulmonary fibrosis is influenced by a genetic factor implicated in susceptibility to bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Cancer Res.* 1997;57:5286–5291
 83. Johnston CJ, Wright TW, Rubin P, Finkelstein JN. Alterations in the expression of chemokine mRNA levels in fibrosis-resistant and -sensitive mice after thoracic irradiation. *Exp Lung Res.* 1998;24:321–337. doi: 10.3109/01902149809041538.
 84. Ghobadi G, Bartelds B, van der Veen SJ, Dickinson MG, Brandenburg S, Berger RM, Langendijk JA, Coppes RP, van Luijk P. Lung irradiation induces pulmonary vascular remodelling resembling pulmonary arterial hypertension. *Thorax.* 2012;67:334–341. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200346.
 85. Epperly MW, Guo H, Gretton JE, Greenberger JS. Bone marrow origin of myofibroblasts in irradiation pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;29:213–224. doi: 10.1165/rcmb.2002-0069OC
 86. Sime PJ, Xing Z, Graham FL, Csaky KG, Gauldie J. Adenovector-mediated gene transfer of active transforming growth factor-beta1 induces prolonged severe fibrosis in rat lung. *J Clin Invest.* 1997;100(4):768–76.
 87. Bellaye PS, Yanagihara T, Granton E, Sato S, Shimbori C, Upagupta C, et al. Macitentan reduces progression of TGF-β1-induced pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2018;52(2):1701857.
 88. Fernandez IE, Eickelberg O. The impact of TGF-beta on lung fibrosis: from targeting to biomarkers. *Proc Am Thorac Soc.* 1513;9:111–116. doi: 10.1513/pats.201203-023AW.
 89. Lee CG, Cho SJ, Kang MJ, Chapoval SP, Lee PJ, Noble PW, Yehualaeshet T, Lu B, Flavell RA, Milbrandt J, et al. Early growth response gene 1-mediated apoptosis is essential for transforming growth factor beta1-induced pulmonary fibrosis. *J Exp Med.* 2004;200:377–389. doi: 10.1084/jem.20040104.
 90. Baughman RP, Lower EE, Miller MA, Bejarano PA, Heffelfinger SC. Overexpression of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor-receptor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999;16:57–61.
 91. Lee CG, Homer RJ, Zhu Z, Lanone S, Wang X, Koteliansky V, Shipley JM, Gotwals P, Noble P, Chen Q, et al. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor beta(1) *J Exp Med.* 2001;194:809–821. doi: 10.1084/jem.194.6.809.
 92. Kolb M, Margetts PJ, Anthony DC, Pitossi F, Gauldie J. Transient expression of IL-1beta induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* 2001;107:1529–1536. doi: 10.1172/JCI12568.



BÖLÜM 4

DENEYSEL KARACİĞER HASARI VE FİBROZİS MODELLERİ

Kubilay DALCI¹
Serdar GÜMÜŞ²
Merih ALTIOK³

GİRİŞ

Deneysel karaciğer hasarı ve fibrozis modelleri, hepatik patofizyolojinin anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından araştırmalarda temel araçlar arasında yer almaktadır. Bu modeller sayesinde hastalık mekanizmaları ayrıntılı biçimde incelenebilmekte ve klinik uygulamalara geçişte güvenilir ön veriler elde edilebilmektedir (1). Karaciğerin son derece karmaşık yapısı ve farklı etiyolojik faktörlere verdiği değişken yanıtlar, tek bir deneysel modelin tüm klinik tabloları eksiksiz biçimde yansıtmasını imkânsız kılmaktadır. Bu nedenle farklı indüksiyon yöntemleri geliştirilmiş ve her biri belirli araştırma sorularına daha uygun olacak şekilde yapılandırılmıştır (2).

Kimyasal indüksiyon yaklaşımları, özellikle Karbon Tetraklorür (CCl₄) veya Tiyoasetamid (TAA) gibi hepatotoksik ajanların kullanımıyla hepatositlerde serbest radikal oluşumunu tetikler. Bu süreç lipid peroksidasyonuna yol açarak hücre zarının bütünlüğünü bozar ve sonuçta nekroinflamatuvar hasar ile fibrozis gelişimine neden olur. Bu tür enjeksiyon protokolleri kısa sürede belirgin fibrotik yanıt oluşturması nedeniyle, mekanizma odaklı çalışmalar için sıklıkla tercih edilmektedir (3). Bununla birlikte, toksik metabolitlerin insan fizyolojisinde birebir karşılıklarının bulunmaması, bu modellerden elde edilen verilerin translasyonel yorumlanmasında dikkatli olunmasını gerektirir (1).

Diyet ile indüklenen modeller ise genellikle uzun süreli beslenme protokolleri sonucunda gelişen stea-

tohepatit ve fibrozisi taklit etmeyi amaçlar. Özellikle GAN fare modeli, uzun vadede insan hepatik fibrozisini hem morfolojik hem de transkriptomik düzeyde başarılı biçimde yansıtabilmesi nedeniyle öne çıkmaktadır (4).

Cerrahi temelli yaklaşımlar, karaciğer hasarının farklı boyutlarını incelemek açısından araştırmacılara özgün perspektifler sunmaktadır. Örneğin %70 parsiyel hepatektomi modeli ile karaciğer rejenerasyonu veya akut karaciğer yetmezliği senaryoları ayrıntılı biçimde değerlendirilebilir. Benzer şekilde %70 hepatik iskemi/reperfüzyon modeli, kısa sürede öğrenilebilen cerrahi tekniği ve yüksek sağkalım oranları ile deneysel çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tür çalışmalarda mikroskobik cerrahi tekniklerin standardizasyonu, komplikasyon oranlarını azaltarak elde edilen verilerin güvenilirliğini artırmaktadır. Bununla birlikte, kemirgen karaciğer anatomisinin insanlardan belirgin şekilde farklı olması, bu modellerin klinik yansımalarını sınırlayabilmektedir. Anatomi ve fizyolojik açıdan insana daha yakın olan domuz modelleri bu noktada avantaj sağlasa da yüksek maliyet ve etik kısıtlılıklar kullanım alanlarını daraltmaktadır (5).

Bağışıklık sistemi kaynaklı mekanizmalar, deneysel modellerin değerlendirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle interlökin-17 üreten CD4⁺ T hücrelerinin proinflamatuvar etkileri, hem kemirgen hem de insan fibrozisinde kritik rol oynamaktadır. Akut veya kronik karaciğer hasarı sonrasında gelişen immün yanıtın düzenli seyrinin aydınlatılması, hede-

¹ Doç. Dr. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD., kubilaydalci@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3156-4269

² Dr. Öğr. Üyesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD., seredargumus@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7629-9369

³ Doç. Dr. Özel Sezar Hastanesi, Genel Cerrahi, merihaltiok@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1840-7947



KAYNAKLAR

- Liedtke C, Author U. Experimental liver fibrosis research: update on animal models, legal issues and translational aspects. *Fibrogenesis & Tissue Repair*. 2013;6(1):19.
- Martinez-Lopez S, Angel-Gomis E, Sanchez-Ardid E, Pastor-Campos A, Pico J, Gomez-Hurtado I. The 3Rs in Experimental Liver Disease. *Animals*. 2023;13:2357. doi:10.3390/ani13142357
- Wu S, Wang X, Xing W, Li F, Li M, Li K, vd. An update on animal models of liver fibrosis. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1160053.
- Hu Y, Zhang Z, Adiham A, Li H, Gu J, Gong P. In Vivo and In Vitro Models of Hepatic Fibrosis for Pharmacodynamic Evaluation and Pathology Exploration. *Int J Mol Sci*. 2025;26:696. doi:10.3390/ijms26020696
- Shi JH, Line PD, Zhang SJ, Guo WZ. Experimental Liver Surgery for Liver Research: Update, Choice and Translation. *J Inflamm Res*. 2025;4497-508.
- Pei Q, Yi Q, Tang L. Liver Fibrosis Resolution: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Int J Mol Sci*. 2023;24:9671. doi:10.3390/ijms24119671
- Yanguas SC, Cogliati B, Willebrords J, Maes M, Colle I, van den Bossche B, vd. Experimental models of liver fibrosis. *Arch Toxicol*. 2016;90(5):1025-1048.
- Zhang CY, Yuan WG, He P, Lei JH, Wang CX. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48):10512-10522.
- Schönke M, Rensen PCN. Mouse Models for the Study of Liver Fibrosis Regression In Vivo and Ex Vivo. *J Clin Transl Hepatol*. 2024;12(11):930-938. doi:10.14218/JCTH.2024.00212
- Ipsen DH, Skat-Rørdam J, Tsamouri MM, Latta M, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular drivers of non-alcoholic steatohepatitis are sustained in mild-to-late fibrosis progression in a guinea pig model. *Mol Genet Genomics*. 2019;294:649-661. doi:10.1007/s00438-019-01537-z
- Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7260-7276.
- Martínez AK, Maroni L, Marzioni M, Ahmed ST, Milad M, Ray D, vd. *Curr Pathobiol Rep*. 2014;2(4):143-153.
- Sani F, Parsa S, Falamarzi K, Khorraminejad-Shirazi M, Azarpira N, Sani M. Innovative Approaches to NAFLD: Exploring the Role of Nicotinamide in Multicellular Microtissue Models of Liver Fibrosis. *J Cell Mol Med*. 2025;29:e70606. doi:10.1111/jcmm.70606
- Huang Y, Deng X, Liang J. Modulation of hepatic stellate cells and reversibility of hepatic fibrosis. *Exp Cell Res*. 2017;420-426.
- Y-l B, L W, H-t P, T-r Z, Y-h C, S-j X, vd. Animal and Organoid Models of Liver Fibrosis. *Front Physiol*. 2021;12:666138.
- Hayashi H, Sakai T. Animal models for the study of liver fibrosis: new insights from knockout mouse models. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300:G729-G738.
- XIA W, Ao HY, MU T, LIU H, CHEN J, FENG S, vd. Novel partial common bile duct ligation procedure in rats with reduced mortality and delayed onset of cirrhosis. *Exp Ther Med*. 2025;30:167.
- Lee YS, Seki E. In Vivo and In Vitro Models to Study Liver Fibrosis: Mechanisms and Limitations. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2023;355-367. doi:10.1016/j.jcmgh.2023.05.010
- Yoshidome H, Miyazaki M, Shimizu H, Ito H, Nakagawa K, Ambiru S, vd. Obstructive jaundice impairs hepatic sinusoidal endothelial cell function and renders liver susceptible to hepatic ischemia/reperfusion. *J Hepatol*. 2000;33:59-67.
- Ge X, Xu D, Pan K, Mao G, Lu S, Li C. Establishment of a mouse model for bile duct repair and tissue engineering. *Exp Ther Med*. 2022;24:739.
- Martin CR, Zaman MM, Ketwaroo GA, Bhutta AQ, Coronel E, Popov Y, vd. CFTR dysfunction predisposes to fibrotic liver disease in a murine model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;G474-G481. doi:10.1152/ajpgi.00055.2012
- Liu JY, Cai YY, Ding ZY, Zhou ZY, Lv M, Liu H, vd. Characterizing Fibrosis and Inflammation in a Partial Bile Duct Ligation Mouse Model by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2022;55:1864-1874.
- Gonçalves CAM, Mafra JOC, vd. Key genes and histopathological alterations in hepatic fibrogenesis after segmental cholestasis in weaned rats. *Pediatr Res*. 2025. doi:10.1038/s41390-025-04272-x



BÖLÜM 5

DENEYSEL SEPSİS MODELLERİ

Ali GÜNGÖR¹

GİRİŞ

Sepsis teriminin ilk olarak 2700 yıl öncesinde Homer tarafından kullanıldığını daha sonralarında ise Hipokrat ve Galen tarafından araştırmaları içerisinde kullanıldığını görmekteyiz. Ancak ilk modern anlamda sepsis tanımlaması Hugo Schottmüller tarafınca, patojen karakterdeki bakterinin bir merkezden devamlı olarak ya da belirli aralıklarla dolaşıma karışması ve sonrasında farklı semptomlara neden olması şeklinde ifade edilmiştir (1,2). Sepsis teriminin tanımı yapılabildiği yaklaşık 2000 yıldan fazla süre geçmiş olsa da klinik tanımlaması yakın zamanda yapılmıştır. Yapılan tanımlamalarla geline ortak payda sepsis üzerine epidemiyolojik çalışmaların artmasına neden olmuştur (3).

Sepsis çeşitli patojen mikroorganizmaların ve toksik özellik içeren metabolitlerin dolaşım sistemi içerisinde ilerleyerek tüm vücuda yayıldığı ve bunun sonucunda doku perfüzyon bozukluğunun da eşlik ettiği sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkili olarak şekillenen klinik tablo olarak tanımlanabilir (4). 1991 Yılında yapılan Konsensus Konferansı'nda alanında uzman birçok bilim insanı sepsisi enfeksiyona bağlı sistemik inflamatuvar yanıt ve sonrasında gelişen organ disfonksiyonu olarak ifade eden ortak bir açıklamada bulunmuştur (5). Meydana gelen klinik tabloda enfeksiyona karşı gelişen düzensiz bir konakçı yanıtı organ disfonksiyonuna ve çoklu organ yetmezliğine sebep olarak canlı yaşamı için ciddi tehdit oluşturmaktadır (6).

Sepsis genel olarak konakçının nöroendokrin, immün ve inflamatuvar sistemlerini uyarır bunun sonu-

cunda oluşan cevabın derecesi ise ortaya çıkacak olan klinik tablonun seyrini belirlemektedir (5). Sepsis canlılar için özellikle sepsis sonrası gelişen çoklu organ yetmezliği nedeniyle hem morbidite hem de mortalitenin en önemli sebebi olmayı hala sürdürmektedir (7). Canlılar için büyük tehdit oluşturan sepsis hem insan hekimliğinde hem de veteriner hekimlikte mortalitenin en önemli nedenleri arasında gösterilmektedir. Sepsis, sepsis sendromu ve septik şok terimleri aynı enfeksiyonun gelişim süreci olarak kabul edilebilir. Bakteriyemiden-septik şoka kadar olan bu süreçte hangi klinik aşamada hangi ismin kullanılacağı ile ilgili henüz kesin bir ayırım yapılmamıştır fakat inflamatuvar yanıtın farklı evrelerini belirtmek amaçlı bazı tanımlamalar mevcuttur (8).

1. SEPSİSTE ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Sepsisin etiyojisini incelediğimizde gram (+) ve gram (-) birçok türden bakteri çeşidiyle birlikte bazı mantar türlerinin bulunduğunu görmekteyiz. Fakat sepsisten sıklıkla izole edilen türler; *S. Aureus*, *Enterococcus*, *S. Epidermidis*, *S. Pneumoniae*, *Pseudomonas spp.*, *E. Coli*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, olarak sıralanabilir (9). Sepsis çeşitli mikroorganizmalar tarafından oluşabilir ancak en yaygın nedeni bakteriyel etkenlerdir ve bunların yaklaşık %60-70'i gram nega-

¹ Öğr. Gör. Dr., Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, aligungor@osmaniye.edu.tr, ORCID iD: 0009-0008-7985-0986



KAYNAKLAR

- Funk, D. J., Parrillo, J. E., & Kumar, A. (2009). Sepsis and septic shock: a history. *Critical care clinics*, 25(1), 83–viii.
- Gül, F., Arslantaş, M. K., Cinel, İ., & Kumar, A. (2017). Changing Definitions of Sepsis. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*, 45(3), 129–138.
- Martin G. S. (2012). Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert review of anti-infective therapy*, 10(6), 701–706.
- Özcan, D. C., Hasanoglu, D. A., & Gülcüler, D. M. (1996). Sepsis ve İnflamasyon Mediatorleri. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 3(4).
- Linde-Zwirble, W. T., & Angus, D. C. (2004). Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Critical care (London, England)*, 8(4), 222–226.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801–810.
- Poli-de-Figueiredo, L. F., Garrido, A. G., Nakagawa, N., & Sannomiya, P. (2008). Experimental models of sepsis and their clinical relevance. *Shock (Augusta, Ga.)*, 30 Suppl 1, 53–59.
- Üvenç, E. N., & Koç, F. (2022). Sepsis Patogenezi, Tanı ve Tedavisi Sepsiste Oksidatif Stres ve Sepsis İnflamasyon İlişkisi, Sepsiste Deneysel Modeller. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(2), 145–151.
- Mayr, F. B., Yende, S., & Angus, D. C. (2014). Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, 5(1), 4–11. <https://doi.org/10.4161/viru.27372>
- Anggraini, D., Hasni, D. ve Amelia, R. (2022). Sepsis Patogenezi. *Bilimsel Dergi*, 1 (4), 334–341.
- Pagliari, C., Detmer, D., & Singleton, P. (2007). Potential of electronic personal health records. *BMJ (Clinical research ed.)*, 335(7615), 330–333.
- Hodgin, K. E., & Moss, M. (2008). The epidemiology of sepsis. *Current pharmaceutical design*, 14(19), 1833–1839.
- Flaatten H. (2004). Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Critical care (London, England)*, 8(4), R180–R184.
- Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., & Pinsky, M. R. (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*, 29(7), 1303–1310.
- Kara, S.C. (2019). Endotelin Reseptör Antagonisti Tezosentanın Şıçanda Lipopolisakkarit ile Oluşturulan Deneysel Sepsis Modelinde Kardiyak Disfonksiyon Üzerine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Ankara.
- Taşdelen Fışgın, D. N. (2009). Sepsis. *Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi*, 21(2).
- Gotts, J. E., & Matthay, M. A. (2016). Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ (Clinical research ed.)*, 353, i1585.
- Gotts, J. E., & Matthay, M. A. (2016). Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ (Clinical research ed.)*, 353, i1585.
- Öztoprak, E. (2021). *Deneysel sepsis modelinde intravenöz hipokloröz asit (HOCl) uygulamasının etkileri* (Doctoral dissertation, Necmettin Erbakan University (Turkey)).
- Erkayman, B. (2020). Sepsis Oluşturmak İçin Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 15(2), 181–186.
- Buras, J. A., Holzmann, B., & Sitkovsky, M. (2005). Animal models of sepsis: setting the stage. *Nature reviews. Drug discovery*, 4(10), 854–865.
- Kingsley, S. M., & Bhat, B. V. (2016). Differential Paradigms in Animal Models of Sepsis. *Current infectious disease reports*, 18(9), 26. <https://doi.org/10.1007/s11908-016-0535-8>
- Poli-de-Figueiredo, L. F., Garrido, A. G., Nakagawa, N., & Sannomiya, P. (2008). Experimental models of sepsis and their clinical relevance. *Shock*, 30(7), 53–59.
- Bertani, B., & Ruiz, N. (2018). *Function and biogenesis of lipopolysaccharides*. *EcoSal Plus*. 2018; 8.
- Remick, D. G., Newcomb, D. E., Bolgos, G. L., & Call, D. R. (2000). Comparison of the mortality and inflammatory response of two models of sepsis: lipopolysaccharide vs. cecal ligation and puncture. *Shock (Augusta, Ga.)*, 13(2), 110–116.
- Volman, T. J., Hendriks, T., & Goris, R. J. A. (2005). Zymosan-induced generalized inflammation: experimental studies into mechanisms leading to multiple organ dysfunction syndrome. *Shock*, 23(4), 291–297.
- Korneev K. V. (2019). *Molekuliarnaia biologii*, 53(5), 799–814.
- Remick, D. G., & Ward, P. A. (2005). Evaluation of endotoxin models for the study of sepsis. *Shock (Augusta, Ga.)*, 24 Suppl 1, 7–11.
- Copeland, S., Warren, H. S., Lowry, S. F., Calvano, S. E., Remick, D., & Inflammation and the Host Response to Injury Investigators (2005). Acute inflammatory response to endotoxin in mice and humans. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, 12(1), 60–67.
- Fink, M. P. (2014). Animal models of sepsis. *Virulence*, 5(1), 143–153.
- Declue, A. E., Johnson, P. J., Day, J. L., Amorim, J. R., & Honaker, A. R. (2012). Pathogen associated molecular pattern motifs from Gram-positive and Gram-negative bacteria induce different inflammatory mediator profiles in equine blood. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 192(3), 455–460.
- Wolf, A. J., & Underhill, D. M. (2018). Peptidoglycan recognition by the innate immune system. *Nature reviews. Immunology*, 18(4), 243–254. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.136>
- Iskit, A. B., & Guc, M. O. (2001). The timing of endotoxin and nitric oxide inhibition affects survival in a mice model of septic shock. *European journal of pharmacology*, 414(2-3), 281–287.
- Buras, J. A., Holzmann, B., & Sitkovsky, M. (2005). Animal models of sepsis: setting the stage. *Nature reviews. Drug discovery*, 4(10), 854–865. <https://doi.org/10.1038/nrd1854>



35. Cai, L., Rodgers, E., Schoenmann, N., & Raju, R. P. (2023). Advances in Rodent Experimental Models of Sepsis. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9578.
36. Ahrenholz, D. H., & Simmons, R. L. (1980). Fibrin in peritonitis. I. Beneficial and adverse effects of fibrin in experimental E. coli peritonitis. *Surgery*, 88(1), 41–47.
37. Natanson, C., Fink, M. P., Ballantyne, H. K., MacVittie, T. J., Conklin, J. J., & Parrillo, J. E. (1986). Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic cardiac dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. *The Journal of clinical investigation*, 78(1), 259–270.
38. Knapp, S., Schultz, M. J., & van der Poll, T. (2005). Pneumonia models and innate immunity to respiratory bacterial pathogens. *Shock (Augusta, Ga.)*, 24 Suppl 1, 12–18.
39. van der Poll, T. (2012). Preclinical sepsis models. *Surgical infections*, 13(5), 287–292.
40. Stortz, J. A., Raymond, S. L., Mira, J. C., Moldawer, L. L., Mohr, A. M., & Efron, P. A. (2017). Murine models of sepsis and trauma: can we bridge the gap, *ILAR journal*, 58(1), 90–105.
41. Ko, J. J., & Mann, F. A. (2014). Barium peritonitis in small animals. *The Journal of veterinary medical science*, 76(5), 621–628.
42. Zantl, N., Uebe, A., Neumann, B., Wagner, H., Siewert, J. R., Holzmann, B., Heidecke, C. D., & Pfeffer, K. (1998). Essential role of gamma interferon in survival of colon ascendens stent peritonitis, a novel murine model of abdominal sepsis. *Infection and immunity*, 66(5), 2300–2309.
43. Dyson, A., & Singer, M. (2009). Animal models of sepsis: why does preclinical efficacy fail to translate to the clinical setting. *Critical care medicine*, 37(1 Suppl), S30–S37.
44. Aydın, P., & Bekmez, H. (2023). Experimental Sepsis Models: Advantages and Limitations. *The Eurasian journal of medicine*, 55(1), 120–124.
45. Unsinger, J., McDonough, J. S., Shultz, L. D., Ferguson, T. A., & Hotchkiss, R. S. (2009). Sepsis-induced human lymphocyte apoptosis and cytokine production in “humanized” mice. *Journal of leukocyte biology*, 86(2), 219–227.
46. Cherkasova, M. N. (2021). Experimental modeling of sepsis. *Biology Bulletin Reviews*, 11(Suppl 1), 65–77.
47. Yamamoto, H., Usman, M., Koutrouvelis, A., & Yamamoto, S. (2025). Mechanism of Sepsis. *Journal of Molecular Pathology*, 6(3), 18.



BÖLÜM 6

DENEYSEL AKUT RENAL İSKEMİ- REPERFÜZYON HASARI MODELİ

*Mahmut ŞAHİN¹
Hasan BAŞÇİL²
Alper Serhat KUMRU³*

GİRİŞ

Deneysel renal iskem/reperfüzyon (renal IR) modeli, böbreğin iskemik koşullardan yahut reperfüzyon hasarından etkilenme düzeyini simüle etmek amacıyla kullanılan bir iskem/reperfüzyon modelidir. Renal IR modeli çoğu kez böbreğin iskemik koşullardan ne denli hasarlandığını ortaya koymak amacıyla kullanılmakla birlikte renal iskem kaynaklı uzak doku hasarını belirleyebilmek için de renal iskem modellemesi yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Genel olarak renal IR modeli ile; insan ve büyük memeli hayvanlardaki böbrek transplantasyon sürecinde donör böbreğin iskemik bekleme koşullarında alabileceği hasarın düzeyi, a.renalis veya v.renalis üzerindeki mekanik basılar veya tümör patolojileri kaynaklı böbreğin bilateral veya unilateral iskem altında kalması, böbrek dışı idrar yollarındaki stenozlar sebebiyle böbreğin şişerek koşulların iskemik hale gelmesi, böbrek iskemisi kaynaklı uzak dokuların hasar görmesi, akut böbrek yetmezliğinin sistemik etkileri gibi klinik vakalarını deney hayvanında simüle edilebilmektedir (1).

Genel bir ifadeyle belirli bir dokuya olan arteriyel veya venöz dolaşımın yahut her ikisinin birden fazla sebeplerle mekanik olarak kısıtlanması durumu iskem olarak tanımlanmaktadır(2). İskem altta yatan etiyolojik sebebe bağlı olarak geçici yahut kalıcı olabilmektedir. Geçici iskemilerde iskemiyeye sebep olan durumun ortadan kalkması/kaldırılması sonrasında

dokunun yeniden perfüze olması ise reperfüzyon olarak ifade edilmektedir.

İskemik hasar dokunun kanla beslenememesi sebebiyle iskeminin süresine ve mekanik engelin düzeyine bağlı olarak doku hasarından dokunun bütünlüyle nekrozuna kadar varabilen değişken bir skalada hasar oluşturabilmektedir(3). İskemik hasarında dokunun hasarlanma düzeyi; iskemik altında kalınan süre ve iskemik kısıtın derecesinin yanı sıra iskeminin yeri ile de farklılık gösterebilmektedir. Örneğin bir dokuyu perfüze eden arterin tıkanmasıyla dokunun beslenememesi sebebiyle iskemide doku hasarının kaynağı olabilirken, dokudaki venöz dolaşımın kısıtlanması nedeniyle dokuda toksik metabolitlerin birikmesi doku hasarına neden olabilir. Yahut iskeminin hem arteriyel dolaşımı hem de venöz dolaşımı aynı anda kısıtlanması durumunda dokunun iskemik hasarına olan duyarlılığı doğal olarak daha da artmaktadır. Bu noktada ilgili organın dolaşımı ile ilgili bir takım farklılıklar belirleyici rol oynamaktadır. Örneğin organı besleyen arterin veya organdan venöz kanı uzaklaştıran venanın kollaterallerinin bulunması durumunda damarın kollaterali öncesindeki bir segmentindeki iskemik total organ iskemisine sebep olurken, kollateralin iskemisi sadece kollateralin perfüzyonuna katıldığı alanla sınırlı kalabilmektedir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD., mahmutsahin@cumhuriyet.edu.tr
ORCID iD: 0000-0003-3765-748X

² Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD., hbasgil@cumhuriyet.edu.tr,
ORCID iD: 0009-0007-5693-7301

³ Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD., askumru@cumhuriyet.edu.tr
ORCID iD: 0000-0001-8462-4264



SONUÇ

Deneysel renal iskemi/reperfüzyon (IR) modeli, böbrek yetmezliği, organ nakli ve vasküler patolojiler gibi çok çeşitli klinik durumların patofizyolojisini anlamaya yönelik çalışmalar için temel bir araştırma aracıdır. Renal IR modeli yalnızca iskemik koşullar altında böbreğin doğrudan hasar görme düzeyini değil, aynı zamanda iskemi sürecini takiben gelişen ve sıklıkla uzak organ hasarından sorumlu tutulan reperfüzyon hasarının mekanizmalarını da taklit etme imkanı sunar. İskeminin süresi, derecesi ve kısıtlamanın anatomik yeri, hasarın şiddetini belirleyen kritik faktörlerdir. Bu modelin en önemli çıkarımı, kan akışının yeniden sağlanması olan reperfüzyonun, iskemi sırasında biriken toksik metabolitlerin sistemik dolaşıma girmesine neden olarak hayat kurtarıcı olma potansiyeline rağmen ikincil ve sistemik hasarları da incelemeye olanak tanınmasıdır.

Böbrek iskemisinin biyolojik prensiplerini incelemek üzere, dorsal bilateral akut renal IR modelinin ratlarda uygulanması, cerrahi yöntemin tekrarlanabilirliğini ve güvenilirliğini göstermektedir. Yöntem, anestezi altında böbrek pedikülünün açığa çıkarılması ve mini bulldog klemple total iskemi altına alınması gibi titiz adımları içerir. Bu model, tek taraflı veya çift taraflı hasar senaryolarını simüle etme esnekliğine sahiptir ve renal transplantasyon süreçlerinden akut böbrek yetmezliğinin sistemik etkilerine kadar geniş bir yelpazede klinik vakaların incelenmesine olanak tanır. Sonuç olarak, bu deneysel model, iskemi-reperfüzyon hasarının mekanizmalarını derinlemesine aydınlatmak ve bu kritik durumların tedavisinde kullanılacak yeni farmakolojik veya cerrahi stratejilerin geliştirilmesi için neredeyse alternatifsiz bir in-vivo model olarak kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Küçük A, et al. Böbrek İskemi Reperfüzyonu. In: Küçük A, Arslan M. (ed.) Deneysel İskemi Reperfüzyon Modelleri. Ankara: *Akademisyen Kitabevi*; 2021. p.108-113.
2. Hesketh E, et al. J. Renal ischaemia reperfusion injury: a Mouse model of injury and regeneration. *J. Vis. Exp.* 2014;88: 51816.
3. Beker B.M, et al. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int. Urol. Nephrol.* 2018;50: 705–713.
4. Qifeng W, et al. Remote liver ischemic preconditioning protects against renal ischemia/reperfusion injury via phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 in mice. *J. PLoS ONE* 2024;19(8): e0308977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0308977>
5. Lee H.T, et al. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemiareperfusion injury in vivo. *Anesthesiology.* 2004;101: 1313–1324.
6. Shiva N, et al. Renal ischemia/reperfusion injury: an insight on in vitro and in vivo models. *Life Sci.* 2020;256: 117860.



BÖLÜM 7

DENEYSSEL TESTİS TORSİYONU MODELLERİ

*Mahmut ŞAHİN¹
Alper Serhat KUMRU²
Haki KARA³*

GİRİŞ

Testis torsiyonu testisin vertikal eksenini boyunca rotasyonu sonucunda spermatik kordun katlanması ve testise olan kan akışının kısıtlanması neticesinde testis dokusunun iskemisi altında kalması durumudur. Zamanında tedavi edilmeyen testis torsiyonu insanlarda ve hayvanlarda testisin atrofi veya infertilite ile sonuçlanmaktadır. Testis torsiyonuna insan ve hayvanlarda özellikle pubertal döneme girişte erginlik dönemlerine kıyasla daha sık rastlanılmaktadır. Bu durumun sebebi ise, puberte ve genç erginlik döneminde testisin tunika vaginalis içerisinde serbest olarak bulunması sebebiyle intravaginal torsiyona meyilli olması olarak açıklanmaktadır(1). Yetişkinlerde testis tunika vaginalise daha sıkı tutunduğu için testis torsiyonunun harici mekanik sebepler dışında oluşma ihtimali gençlere oranla daha düşüktür(2).

Testis iskemisinde iskeminin derecesi testisin rotasyon derecesine ve torsiyonun süresine bağlıdır(3).

Testis iskemisini simüle edebilmek için çeşitli deney hayvanı türleri kullanılabilir. Ancak kullanılan deney hayvanı türlerinin birtakım avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Testis torsiyonu çalışmalarında farelerin testislerinin oldukça küçük ve intraabdominal pozisyonu sebebiyle farelerin deney hayvanı olarak kullanımı oldukça kısıtlıdır. Yanı sıra tavşanlarla yapılan testis torsiyonu modelleri cerrahi süreçler açısından oldukça faydalıdır. Ancak

tavşanların tekrarlayan genel anestezilere diğer deney hayvanlarına oranla daha duyarlı olmaları tavşanların da testis torsiyonu çalışmalarında kullanımını kısıtlamaktadır. Gerek üretim kolaylığı ve gerek anestezisi ve cerrahi uygulamaları diğer deney hayvanı türlerine nazaran optimal seviyede olması sebebiyle testis torsiyonu çalışmalarında ratlar sıklıkla kullanılmaktadır. Literatür kaynaklarında domuzların da testis torsiyonu modeli için uygunluğuna yer verilmekle birlikte etik onay alınmasındaki kısıtlamalar ve bakım-besleme zorlukları sebebiyle bu türünde kullanılması oldukça nadirdir(1).

TESTİS TORSİYONU MODELİ (RAT)

Testis torsiyonu testisi besleyen arter veya venanın ayrı ayrı tıkanması yerine klinikte sık karşılaşılan torsiyonu temsil edebilmek adına spermatik kordun bütünüyle rotasyonu şeklinde yapılmaktadır(4).

Modeli gerçekleştirmek için gerekli olan malzemeler;

- Isıtıcı pleyt
- 2,5 veya 5X büyütme faktörlü luplu cerrahi gözlük
- Anestezik ilaçlar
- Cerrahi sütür ve sütür malzemeleri
- Serum fizyolojik

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fak. Farmakoloji & Toksikoloji A.D., mahmutsahin@cumhuriyet.edu.tr
ORCID iD: 0000-0003-3765-748X

² Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fak. Farmakoloji & Toksikoloji A.D., askumru@cumhuriyet.edu.tr
ORCID iD: 0000-0001-8462-4264

³ Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fak. Farmakoloji & Toksikoloji A.D., hakikara@cumhuriyet.edu.tr
ORCID iD: 0000-0002-0295-0582



azaltacak yeni terapötik ajanların ve müdahale stratejilerinin geliştirilmesi için güçlü ve tekrarlanabilir bir model üzerinde çalışma imkanı sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Atan A, et al. (Torsiyon/Detorsiyon) İskemi Reperfüzyon. In: Küçük A, Arslan M. (ed.) DeneySEL İskemi Reperfüzyon Modelleri. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2021. p.275-281.
2. Bozlu M, Testis Torsiyonu (İskemi-Reperfüzyon). Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri, Eryıldırım B, Kadioğlu A. (ed.) İstanbul: Türk Üroloji Derneği, 2020. p.81-87
3. Aram M, et al. Testicular torsion in vivo models: Mechanisms and treatments. *Andrology*. 2023;(1187): 1267-1285
4. Wei S.M, et al. Baicalein Alleviates Testicular Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model of Testicular Torsion-Detorsion. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;(1), 1603469.



BÖLÜM 8

DENEYSEL PERİTONİT MODELİ: SEKUM LİGASYON VE PUNKSİYONU

Alper Serhat KUMRU¹

Mahmut ŞAHİN²

Haki KARA³

GİRİŞ

Peritonitis, gastrointestinal sistem perforasyonu veya ciddi intraabdominal enfeksiyonları takiben gelişen, mortalitesi yüksek bir klinik durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Periton boşluğuna bakteri ve toksinlerin geçmesi sonucu başlayan süreç kısa sürede sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), septik şok ve çoklu organ yetmezliğine dönüşebilir. Bu kompleks patofizyolojik süreci araştırmak amacıyla hayvan modelleri geliştirilmiş olup sıklıkla kullanılmaktadır. Bu modeller içerisinde Sekum Ligatür ve Punksiyonu (Cecal Ligation and Puncture, CLP) yöntemi, 1979'da Wichterman ve ark., tarafından tanımlanmış olup, hem immün yanıtın hem de çoklu organ disfonksiyon sendromunun (MODS) incelenmesinde standart referans yöntem hâline gelmiştir. Bununla birlikte polimikrobiyal enfeksiyon oluşturması hem de klinik sepsisin tüm evrelerini yansıtmaması nedeniyle önemli bir yere sahip olup altın standart olarak kabul edilmektedir(1). CLP modeli enfeksiyon odağının spontan olarak geliştiği, bağışıklık sisteminin doğal seyrini bozmayarak gerçekçi bir inflamatuvar süreci tetiklediği için translasyonel araştırmalarda kritik role sahiptir (1,2,3).

CLP yönteminde, gastrointestinal sistemin bir bölgesi olan **sekum** üzerinde yapılan müdahale sonucunda:

- Bağırsak içeriğinin karın boşluğuna sızması,
- **Polimikrobiyal enfeksiyon** gelişmesi,
- Gelişen enfeksiyonun SIRS, organ fonksiyon bozukluğu ve sepsis benzeri tabloya yol açması hedeflenir.

Bu model, tek bir bakteri türüne dayanmayan, **karma ve doğal mikrobiyal flora** içeren bir enfeksiyon oluşturması nedeniyle klinik sepsise diğer modellere göre daha yakın benzerlik göstermektedir (1).

CLP Modelinin Prensibi ve Mekanizması

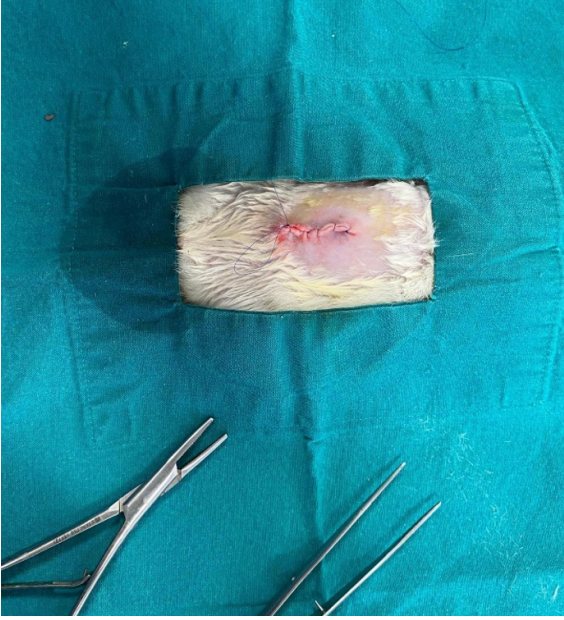
CLP, ratlarda (sıklıkla Wistar veya Sprague-Dawley türlerinde) genel anestezi altında uygulanan cerrahi bir yöntemdir. Model erkek ratlarda uygulanmaktadır. Erkek ratların tercih edilme nedeni hormonal döngü farklılıklarının immün yanıtı etkilemesini sınırlamaktır. İşlem, karın boşluğunda (intraperitoneal cavite) polimikrobiyal enfeksiyon oluşturarak sepsis tablosunu başlatma temeline dayanmaktadır.

Sekum, zengin bir Gram-negatif, Gram-pozitif ve anaerobik bakteri florasına sahiptir. Sekumun bağlanması (ligasyon) ve delinmesi (punksiyon) ile bu içerik, periton boşluğuna sızmaya başlar. Yapılan ligasyon işlemi sekumun distal kısmında kan akışını keser ve sekumun distalinde iskemiye yol açar, buna bağlı olarak doku nekrozunu hızlandırır. Doku hasarı sonucu ortaya çıkan bakteriyel ürünler sistemik do-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD., askumru@cumhuriyet.edu.tr
ORCID iD: 0000-0001-8462-4264

² Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD., mahmutsahin@cumhuriyet.edu.tr
ORCID iD: 0000-0003-3765-748X

³ Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD., hakikara@cumhuriyet.edu.tr
ORCID iD: 0000-0002-0295-0582



Şekil 10. Derinin kapatılması

Postoperatif Bakım

- **Sıvı Resüsitasyonu:** Oluşabilecek çeşitli komplikasyonları önlemek amacıyla (hipotansiyon, hipoperfüzyon) postoperatif dönemde deri altına (subkutan) veya karın zarı içine (intraperitoneal) izotonik salin solüsyonu (vücut ısısında) verilir.
- **Antibiyotik:** Geniş spektrumlu antibiyotikler (örneğin, imipenem veya seftriakson) tercih edilebilir, ancak antibiyotik kullanıp kullanılmayacağına deneyin amacına göre karar vermek gerekmektedir.

Değerlendirme Ölçütleri

- Hayatın devam etmesi en temel ölçüt olarak karşımıza çıkmaktadır.
- Hayvanın aktivite düzeyi, kürk durumu, solunum hızı gibi parametreler, oluşan peritonit ya da sepsis tablosunun şiddeti hakkında bilgi vermektedir. (Deney hayvanının operasyondan sonraki günlerde lordoz pozisyonunda yürümesi peritonitin geliştiğinin makroskobik göstergelerindedir.)
- Kan laktat, kreatinin, karaciğer enzimleri, kan gazları ve pro-inflamatuar sitokin düzeyleri (TNF- α , IL-6 vb) gibi çeşitli biyokimyasal parametre-

ler organ disfonksiyonunu ve inflamasyonun şiddetini göstermektedir.

- Akciğer, böbrek, karaciğer ve dalak gibi organlar uygun koşullarda alınarak histopatolojik olarak inflamasyon, hasar ve apoptoz açısından incelenir.

CLP Modelinin Kullanım Alanları

Peritonit ve sepsis sırasında immün sistemin disfonksiyonu, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıt mekanizmaları ortaya konulmaktadır.

Yeni antibiyotikler, immünomodülatörler ve antioksidanların peritonit ve sepsis tedavisindeki potansiyel etkinliğinin değerlendirilmesi yapılmaktadır.

Sepsis kaynaklı akut böbrek yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve septik kardiyomiyopati gibi peritonitise bağlı ortaya çıkan organ hasarlarının incelenmesi yapılmaktadır.

SONUÇ

CLP modeli, uzun zamandan beri kullanılmakta olup günümüzde peritonit ve sepsis araştırmalarının temel taşı olmaya devam etmektedir. Uzun yıllardır kullanımının en önemli sebebi doğal bir şekilde klinik duruma en yakın peritonit/sepsis tablosunu başarıyla oluşturup sonrasında elde edilen verilerin güvenilirliğinin yüksek olmasıdır. Bu modelin standardize edilmesi ve sonuçların doğru yorumlanması, peritonit ve sepsis alanındaki kritik bilimsel ilerlemeler için hayati önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Dejager L, et al. Cecal ligation and puncture: The gold standard model for polymicrobial sepsis? *Trends in Microbiology*. 2011;19(4), 198–208.
2. Rittirsch D, et al. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture. *Nature Protocols*. 2009; 4(1), 31–36.
3. Hubbard W.J, et al. Cecal ligation and puncture. *Shock*. 2005;24(Suppl 1), 52–57.
4. Chen L. et al. Rat Model of Cecal Ligation and Puncture versus Colon Ascendens Stent Peritonitis: Comparative Study for Oxidative Stress. *Advances in Infectious Diseases*. 2017; 7, 80-92. doi: 10.4236/aid.2017.73009.
5. Buras J. A, Animal models of sepsis: Setting the stage. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2005; 4(10), 854–865.



BÖLÜM 9

DENEYSEL ALZHEİMER MODELLERİ

Kübra ÇELİK TOPKARA ¹

GİRİŞ

Demansın en yaygın formu Alzheimer hastalığı (AH) olup, dünya genelindeki demans vakalarının yaklaşık %60 ila %80'ini oluşturmaktadır (1). Alzheimer hastalığı, özellikle serebral korteks ve hipokampus bölgelerinde belirgin nöron ve sinaps kayıplarının gözlemlendiği, ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu nöronal dejenerasyon, hastalarda hafıza, öğrenme, konuşma ve davranışsal işlevlerde giderek artan kayıplara neden olur (2).

Nörodejenerasyon süreci hastalığın ilerlemesiyle derinleşmekte ve beyin hacminde anlamlı bir azalma meydana gelmektedir. Yapılan nöropatolojik çalışmalar, Alzheimer hastalığında beyin kütlelerinin yaklaşık %20 oranında nöron kaybının gerçekleştiğini ortaya koymuştur (3). Bu kayıp, özellikle bellek ve öğrenmeden sorumlu hipokampal nöronlarda belirgin olup, klinik bulguların şiddetinde belirleyici bir faktör olarak değerlendirilmektedir.

Epidemiyolojik veriler, Alzheimer hastalığının yalnızca nörolojik bir sağlık sorunu olmanın ötesinde, toplumsal ve ekonomik yönleriyle de önemli bir halk sağlığı problemi haline geldiğini göstermektedir. 2019 yılında yayınlanan Dünya Alzheimer raporuna göre; dünya genelinde demans hastası 50 milyon kişi bulunmaktadır. Bu sayının 2050 yılına gelindiğinde 150 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Türkiye'de ise demansla yaşayan birey sayısının, 2019 yılında yaklaşık 0,8 milyon iken, 2050 yılına kadar 3 milyon kişiye ulaşacağı öngörülmektedir. Bu durum demans vakalarında yaklaşık %277 oranında bir artış anlamı-

na gelmektedir. Bu artış, yalnızca bireysel düzeyde değil, aynı zamanda hasta yakınlarının yaşam kalitesinde düşüş ve sağlık sistemlerine artan ekonomik yük gibi çok boyutlu sonuçlar doğurmaktadır. Dünya genelinde demans için yapılan harcamaların toplam maliyeti 1 trilyon dolara ulaşmış olup, bu maliyetin 2030 yılına kadar 2 trilyon dolara yükselmesi tahmin edilmektedir. Bu veriler, Alzheimer hastalığıyla mücadelede etkin tedavi yaklaşımları ve önleyici stratejilerin geliştirilmesinin kaçınılmaz olduğunu açıkça ortaya koymaktadır (1,4,5).

Sonuç olarak, Alzheimer hastalığı hem klinik hem de toplumsal açıdan çok yönlü bir sorun alanı olup, patogenezinin aydınlatılması ve etkili tedavi yaklaşımlarının oluşturulması günümüz nörobilim araştırmalarının öncelikli hedeflerinden biridir. Bu nedenle Alzheimer hastalığı yalnızca yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak değil, moleküler, hücresel ve davranışsal düzeylerde karmaşık mekanizmalarla ilerleyen bir nörodejeneratif hastalık olarak ele alınmalıdır. Bu doğrultuda, Alzheimer hastalığının deneysel olarak modellenmesinde kullanılan hayvan modellerinin avantaj ve dezavantajları bu bölümde ayrıntılı bir biçimde değerlendirilecektir.

1. ALZHEİMER HASTALIĞININ PATOGENEZİ

Alzheimer hastalığı (AH), özellikle kortikal ve hipokampal bölgelerde nöron ve sinaps kayıplarına bağlı olarak gelişen ve davranış, hafıza, öğrenme ile konuş-

¹ Dr. Öğr. Üyesi. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD., kubra.celik@erdogan.edu.tr, ORCID: 0000-0003-3682-2068
DOI : 10.37609/akya.4023.c6244



terapötik stratejilerin geliştirilmesi açısından bilimsel araştırmalara önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Ancak hiçbir model, AH'nin farklı alt tiplerinde görülen hastalık ilerleyişinin tüm yönlerini eksiksiz biçimde taklit edememektedir. Bu nedenle daha kapsamlı, erken evre patolojilerini yansıtan, yavaş ilerleyen ve insan hastalığına daha yakın yeni deneysel modellerin geliştirilmesi gelecekteki araştırmalar için kritik öneme sahiptir.

Sonuç olarak, eksikliklerine karşın deneysel AH modelleri, hem temel bilim hem de translasyonel araştırma alanlarında vazgeçilmez araçlar olmaya devam etmektedir. Bu modellerde yapılacak yenilikçi modifikasyonlar ve yeni modelleme stratejileri, hastalığın anlaşılmasına ve etkili tedavilerin geliştirilmesine yönelik çabaları daha da ilerletecektir.

KAYNAKLAR

- Kamatham PT, Shukla R, Khatri DK, Vora LK. Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics for Alzheimer's disease: breaking the memory barrier. *Ageing Research Reviews*. 2024; 101: 1.
- García-Font N, Günes-Bayir A, Kocyigit A, Güler EM, Bilgin MG, Ergün İS, Dadak A. Effects of carvacrol on human fibroblast (WS-1) and gastric adenocarcinoma (AGS) cells in vitro and on Wistar rats in vivo. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2018; doi:10.1007/s11010-018-3329-5.
- Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2008; 14(2): 45–53.
- Tay LX, Ong SC, Tay LJ, Ng T, Parumasivam T. Economic burden of Alzheimer's disease: a systematic review. *Value in Health Regional Issues*. 2024; 40: 1–12.
- Arayıcı ME, Kose A. Prevalence of Alzheimer's disease and cardiometabolic multimorbidity in older adults aged 60 and above in Türkiye: a nationwide population-based cross-sectional study. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2025; 15(1): 86.
- Ratan Y, Rajput A, Maleysm S, Pareek A, Jain V, Pareek A, Singh G. An insight into cellular and molecular mechanisms underlying the pathogenesis of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Biomedicine*. 2023; 11(5): 1398.
- Wang H, Yang F, Zhang S, Xin R, Sun Y. Genetic and environmental factors in Alzheimer's and Parkinson's diseases and promising therapeutic intervention via fecal microbiota transplantation. *npj Parkinson's Disease*. 2021; 7(1): 70.
- Hettiarachchi N, Dallas M, Al-Owais M, et al. Heme oxygenase-1 protects against Alzheimer's amyloid-β1-42-induced toxicity via carbon monoxide production. *Cell Death & Disease*. 2014; 5(12): e1569.
- Emerit J, Edeas M, Bricaire F. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004; 58(1): 39–46.
- Dgachi Y, Sokolov O, Luzet V, Godyń J, Panek D, Bonnet A, Martin H, Iriepa I, Moraleda I, García-Iriepa C, Janockova J, Richert L, Soukup O, Malawska B, Chabchoub F, Marco-Contelles J, Ismaili L. Tetrahydropyranodiquinolin-8-amines as new, non hepatotoxic, antioxidant, and acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017; 126: 576–589.
- Tommonaro G, García-Font N, Vitale RM, Pejin B, Iodice C, Cañadas S, Marco-Contelles J, Oset-Gasque MJ. Avarol derivatives as competitive AChE inhibitors, non hepatotoxic and neuroprotective agents for Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016; 122: 326–338.
- Dawkins E, Small DH. Insights into the physiological function of the β-amyloid precursor protein: beyond Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*. 2014; 129(5): 756–769.
- Tiiman A, Palumaa P, Tõugu V. The missing link in the amyloid cascade of Alzheimer's disease – metal ions. *Neurochemistry International*. 2013; 62(4): 367–378.
- Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*. 2015; 52: 1–18.
- Swomley AM, Förster S, Keeney JT, Triplett J, Zhang Z, Sultana R, Butterfield DA. Aβ, oxidative stress in Alzheimer disease: evidence based on proteomics studies. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014; 1842(8): 1248–1257.
- Sha S, Ren L, Xing X, Guo W, Wang Y, Li Y, Qu L. Recent advances in immunotherapy targeting amyloid-beta and tauopathies in Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*. 2026; 21(2): 577–587.
- McDaid J, Mustaly-Kalimi S, Stutzmann GE. Ca²⁺ dyshomeostasis disrupts neuronal and synaptic function in Alzheimer's disease. *Cells*. 2020; 9(12): 2655.
- Zuo L, Hemmelgarn BT, Chuang CC, Best TM. The role of oxidative stress-induced epigenetic alterations in amyloid-β production in Alzheimer's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015; 2015: 604658.
- Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*. 2004; 430(7000): 631–639.
- Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biology*. 2018; 14: 450–464.
- Sharma P, Srivastava P, Seth A, Tripathi PN, Banerjee AG, Shrivastava SK. Comprehensive review of mechanisms of pathogenesis involved in Alzheimer's disease and potential therapeutic strategies. *Progress in Neurobiology*. 2019; 174: 53–89.
- Stanciu GD, Luca A, Rusu RN, Bild V, Beschea Chiriac SI, Solcan C, Ababei DC. Alzheimer's disease pharmacotherapy in relation to cholinergic system involvement. *Biomolecules*. 2020; 10(1): 40.



23. Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2020; 15(1): 40.
24. De Strooper B, Karran E. The cellular phase of Alzheimer's disease. *Cell*. 2016; 164(4): 603–615.
25. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, Kummer MP. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2015; 14(4): 388–405.
26. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews Neurology*. 2013; 9(2): 106–118.
27. Chen L, Yu P, Zhang L, Zou Y, Zhang Y, Jiang L, Gao R, Xiao H, Qian Y, Wang J. Methamphetamine exposure induces neuropathic protein β -amyloid expression. *Toxicology in Vitro*. 2019; 54: 304–309.
28. Thakur A, Chun YS, October N, Yang HO, Maharaj V. Potential of South African medicinal plants targeting the reduction of A β 42 protein as a treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Ethnopharmacology*. 2019; 231: 363–373.
29. Miners JS, Palmer JC, Tayler H, Palmer LE, Ashby E, Kehoe PG, Love S. A β degradation or cerebral perfusion? Divergent effects of multifunctional enzymes. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014; 6: 238.
30. Evin G, Weidemann A. Biogenesis and metabolism of Alzheimer's disease A β amyloid peptides. *Peptides*. 2002; 23(7): 1285–1297.
31. Dingwall CA. Copper-binding site in the cytoplasmic domain of BACE1 identifies a possible link to metal homeostasis and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochemical Society Transactions*. 2007; 35(Pt 3): 571–573.
32. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2018; 14: 535–562.
33. Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *The Lancet Neurology*. 2017; 16: 661–676.
34. Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, et al. Discriminative accuracy of [18F]flortaucipir positron emission tomography for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA*. 2018; 320: 1151–1162.
35. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Ch  telat G, Teunissen CE, van der Flier WM. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2021; 397(10284): 1577–1590.
36. Mao P, Reddy PH. Aging and amyloid beta-induced oxidative DNA damage and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: implications for early intervention and therapeutics. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2011; 1812: 1359–1370.
37. Benedikz E, Kloskowska E, Winblad B. The rat as an animal model of Alzheimer's disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009; 13(6): 1034–1042.
38. Shekarian M, Komaki A, Shahidi S, Sarihi A, Salehi I, Raoufi S. Protective and therapeutic effects of vinpocetine on oxidative stress and learning and memory impairment induced by intracerebroventricular amyloid beta peptide. *Behavioural Brain Research*. 2020; 383: 112512. doi:10.1016/j.bbr.2020.112512.
39. Zhang HY, Yan H, Tang XC. Huperzine A enhances the level of secretory amyloid precursor protein and protein kinase C- α in ICV β -amyloid-(1–40) infused rats and HEK293 Swedish mutant cells. *Neuroscience Letters*. 2004; 360(1–2): 21–24.
40. Wang D, Noda Y, Zhou Y, Mouri A, Mizoguchi H, Nitta A, Chen W, Nabeshima T. Allosteric potentiation of nicotinic acetylcholine receptors by galantamine ameliorates cognitive dysfunction in β -amyloid 25–35 ICV-injected mice: involvement of dopaminergic systems. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32(6): 1261–1271.
41. Thakker DR, Weatherspoon MR, Harrison J, Keene TE, Lane DS, Kaemmerer WF, Stewart GR, Shafer LL. Intracerebroventricular amyloid- β antibodies reduce cerebral amyloid angiopathy and associated microhemorrhages in aged Tg2576 mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2009; 106(11): 4501–4506.
42. Dragicevic N, Smith A, Lin X, Yuan F, Copes N, Delic V, Tan J, Cao C, Shytle RD, Bradshaw PC. Green tea EGCG and other flavonoids reduce Alzheimer's amyloid-induced mitochondrial dysfunction. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011; 26(3): 507–521.
43. Rapaka D, Adiukwu PC, Bitra VR. Experimentally induced animal models for cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *MethodsX*. 2022;9:101933.
44. McLarnon J. Correlated inflammatory responses and neurodegeneration in peptide-injected animal models of Alzheimer's disease. *BioMed Research International*. 2014; 2014: 923670.
45. Noor NA, Hosny EN, Khadrawy YA, Mourad IM, Othman AI, Aboul Ezz HS, Mohammed HS. Effect of curcumin nanoparticles on streptozotocin-induced male Wistar rat model of Alzheimer's disease. *Metabolic Brain Disease*. 2022; 37: 343–357. doi:10.1007/s11011-021-00897-z.
46. Yeo HG, Lee Y, Jeon CY, Jeong KJ, Jin YB, Kang P, Kim SU, Kim JS, Huh JW, Kim Y, Sim BW, Song BS, Park YH, Hong Y, Lee SR, Chang KT. Characterization of cerebral damage in a monkey model of Alzheimer's disease induced by intracerebroventricular streptozotocin. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015; 46: 989–1005. doi:10.3233/JAD-143222.
47. Wang JM, Qu ZQ, Wu JL, Chung P, Zeng YS. Mitochondrial protective and anti-apoptotic effects of *Rhodiola crenulata* extract on hippocampal neurons in a rat model of Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*. 2017; 12: 2025–2034. doi:10.4103/1673-5374.221160.
48. Gong CX, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Impaired brain glucose metabolism leads to Alzheimer neurofibrillary degeneration through a decrease in tau O-GlcNAcylation. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2006; 9(1): 1–12. doi:10.3233/JAD-2006-9101.
49. Akhtar A, Gupta SM, Dwivedi S, Kumar D, Shaikh



- MF, Negi A. Preclinical models for Alzheimer's disease: past, present, and future approaches. *ACS Omega*. 2022; 7(51): 47504–47517.
50. Zhou S, Yu G, Chi L, Zhu J, Zhang W, Zhang Y. Neuroprotective effects of edaravone on cognitive deficit, oxidative stress and tau hyperphosphorylation induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats. *Neurotoxicology*. 2013; 38: 136–145.
 51. Neha RK, Sodhi RK, Jaggi AS, Singh N. Animal models of dementia and cognitive dysfunction. *Life Sciences*. 2014; 109(2): 73–86.
 52. Yang S, Zhou G, Liu H, Zhang B, Li J, Cui R. Protective effects of p38 MAPK inhibitor SB202190 against hippocampal apoptosis and spatial learning and memory deficits in a rat model of vascular dementia. *BioMed Research International*. 2013; 2013: 215798.
 53. Sodhi RK, Singh N, Jaggi AS. Neuroprotective mechanisms of peroxisome proliferator-activated receptor agonists in Alzheimer's disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2011; 384(2): 115–124.
 54. Correia SC, Santos RX, Santos MS, Casadesus G, Lamanna JC, Perry G. Mitochondrial abnormalities in a streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*. 2013; 10(4): 406–419.
 55. Sharma M, Briyal S, Gupta YK. Effect of alpha lipoic acid, melatonin and trans-resveratrol on intracerebroventricular streptozotocin-induced spatial memory deficit in rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2005; 49(4): 395–402.
 56. Kumar A, Aggarwal A, Singh A, Naidu PS. Animal models in drug discovery of Alzheimer's disease: a mini review. *EC Pharmacology and Toxicology*. 2016; 2(1): 60–79.
 57. Riedel G, Kang SH, Choi DY, Platt B. Scopolamine-induced deficits in social memory in mice: reversal by donepezil. *Behavioural Brain Research*. 2009; 204(1): 217–225.
 58. Klinkenberg I, Blokland A. The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: a review of animal behavioral studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010; 34(8): 1307–1350.
 59. Khakpai F, Nasehi M, Haeri-Rohani A, Eidi A, Zarrindast MR. Scopolamine induced memory impairment; possible involvement of NMDA receptor mechanisms of dorsal hippocampus and/or septum. *Behavioural Brain Research*. 2012; 231(1): 1–10.
 60. Singh P, Konar A, Kumar A, Srivas S, Thakur MK. Hippocampal chromatin-modifying enzymes are pivotal for scopolamine-induced synaptic plasticity gene expression changes and memory impairment. *Journal of Neurochemistry*. 2015; 134(4): 642–651.
 61. Elvander E, Schött PA, Sandin J, Bjelke B, Kehr J, Yoshitake T. Intraseptal muscarinic ligands and galanin: influence on hippocampal acetylcholine and cognition. *Neuroscience*. 2004; 126(3): 541–557.
 62. Rogers JL, Kesner RP. Cholinergic modulation of the hippocampus during encoding and retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2003; 80(3): 332–342.
 63. Wu YY, Wang X, Tan L, Liu D, Liu XH, Wang Q. Lithium attenuates scopolamine-induced memory deficits with inhibition of GSK-3 β and preservation of postsynaptic components. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013; 37(3): 515–527.
 64. Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine*. 2006; 73(6): 672–678. doi:10.1016/j.jbspin.2006.03.006.
 65. Kumar A, Seghal N, Naidu P, Padi SS, Goyal R. Colchicine-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type. *Pharmacological Reports*. 2007; 59(3): 274–283.
 66. Sil S, Ghosh T, Ghosh R. NMDA receptor is involved in neuroinflammation in intracerebroventricular colchicine-injected rats. *Journal of Immunotoxicology*. 2016; 13(4): 474–489.
 67. Evrard PA, Ragusi C, Boschi G, Verbeeck RK, Scherrmann JM. Simultaneous microdialysis in brain and blood of the mouse: extracellular and intracellular brain colchicine disposition. *Brain Research*. 1998; 786(1–2): 122–127.
 68. Mahdi O, Baharuldin MTH, Nor NHM, Chiroma SM, Jagadeesan S, Moklas MAM. Chemicals used for the induction of Alzheimer's disease-like cognitive dysfunctions in rodents. *Biomedical Research and Therapy*. 2019; 6(11): 3460–3484.
 69. Kamat PK, Tota S, Saxena G, Shukla R, Nath C. Okadaic acid (ICV) induced memory impairment in rats: a suitable experimental model to test anti-dementia activity. *Brain Research*. 2010; 1309: 66–74.
 70. Song XY, Hu JF, Chu SF, Zhang Z, Xu S, Yuan YH, Han N, Liu Y, Niu F, He X, Chen NH. Ginsenoside Rg1 attenuates okadaic acid induced spatial memory impairment by the GSK3 β /tau signaling pathway and the A β formation prevention in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2013; 710(1–3): 29–38. doi:10.1016/j.ejphar.2013.03.051.
 71. Zhang Z, Simpkins JW. An okadaic acid-induced model of tauopathy and cognitive deficiency. *Brain Research*. 2010; 1359: 233–246. doi:10.1016/j.brainres.2010.08.077.
 72. Kamat PK, Tota S, Shukla R, Ali S, Najmi AK, Nath C. Mitochondrial dysfunction: a crucial event in okadaic acid (ICV) induced memory impairment and apoptotic cell death in rat brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2011; 100(2): 311–319.
 73. Abbas F, Eladl MA, El-Sherbiny M, Abozied N, Nabil A, Mahmoud SM, Mokhtar HI, Zaitone SA, Ibrahim D. Celastrol and thymoquinone alleviate aluminum chloride-induced neurotoxicity: behavioral psychomotor performance, neurotransmitter level, oxidative-inflammatory markers, and BDNF expression in rat brain. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022; 151: 113072. doi:10.1016/j.biopha.2022.113072.
 74. Exley C, Clarkson E. Aluminium in human brain tissue from donors without neurodegenerative disease: A comparison with Alzheimer's disease, multiple sclerosis and autism. *Scientific Reports*. Nature Publishing Group; 2020; 10(1): 7770.
 75. Chiroma SM, Mohd Moklas MA, Mat Taib CN, Ba-



- haruldin MTH, Amon Z. d-galactose and aluminium chloride induced rat model with cognitive impairments. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Elsevier; 2018;103:1602–1608.
76. Khan K, Emad NA, Sultana Y. Inducing agents for Alzheimer's disease in animal models. *Journal of Exploratory Research in Pharmacology*. 2024;9(3):169–179.
77. Firdaus Z, Kumar D, Singh SK, Singh TD. Centella asiatica alleviates AlCl₃-induced cognitive impairment, oxidative stress, and neurodegeneration by modulating cholinergic activity and oxidative burden in rat brain. *Biological Trace Element Research*. 2022;200(12):5115–5126.
78. Zhao Y, Dang M, Zhang W. Neuroprotective effects of syringic acid against aluminium chloride induced oxidative stress mediated neuroinflammation in rat model of Alzheimer's disease. *Journal of Functional Foods*. 2020;71:104009.
79. Chen X, Zhang M, Ahmed M, Surapaneni KM, Veeraghavan VP, Arulselvan P. Neuroprotective effects of ononin against the aluminium chloride-induced Alzheimer's disease in rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021;28(8):4232–4239.
80. Prajapat M, Kaur G, Choudhary G, Pahwa P, Bansal S, Joshi R, et al. A systematic review for the development of Alzheimer's disease in in vitro models: a focus on different inducing agents. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023;15:1296919.
81. Zhao J, Bi W, Xiao S, Lan X, Cheng X, Zhang J, et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. *Scientific Reports*. 2019;9(1):5790.
82. Skrzypczak-Wiercioch A, Salat K. Lipopolysaccharide-induced model of neuroinflammation: mechanisms of action, research application and future directions for its use. *Molecules*. 2022;27(17):5481.
83. Zakaria R, Wan Yaacob WMH, Othman Z, Long I, Ahmad AH, Al-Rahbi B. Lipopolysaccharide-induced memory impairment in rats: a model of Alzheimer's disease. *Physiological Research*. 2017;66.
84. Xu QQ, Yang W, Zhong M, Lin ZX, Gray NE, Xian YF. Animal models of Alzheimer's disease: preclinical insights and challenges. *Acta Materia Medica*. 2023;2(2):192–215.
85. Tsai SJ, Chiu CP, Yang HT, Yin MC. S-allyl cysteine, S-ethyl cysteine, and S-propyl cysteine alleviate β -amyloid, glycative, and oxidative injury in brain of mice treated by D-galactose. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011;59:6319–6326. doi:10.1021/jf201160a.
86. Yu CC, Wang J, Ye SS, Gao S, Li J, Wang L, et al. Preventive electroacupuncture ameliorates D-galactose-induced Alzheimer's disease-like pathology and memory deficits probably via inhibition of GSK3 β /mTOR signaling pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020;2020(1):1428752.
87. Hong XP, Chen T, Yin NN, Han YM, Yuan F, Duan YJ, et al. Puerarin ameliorates D-galactose induced enhanced hippocampal neurogenesis and tau hyperphosphorylation in rat brain. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;51:605–617. doi:10.3233/JAD-150566.
88. Luo Y, Niu F, Sun Z, Cao W, Zhang X, Guan D, et al. Altered expression of A β metabolism-associated molecules from D-galactose/AlCl₃ induced mouse brain. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2009;130(4):248–252.
89. More SV, Kumar H, Cho DY, Yun YS, Choi DK. Toxin-induced experimental models of learning and memory impairment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(9):1447.
90. LaFerla FM, Green KN. Animal models of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(11):a006320.
91. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388:505–517.
92. Sarasa M, Pesini P. Natural non-transgenic animal models for research in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*. 2009;6(2):171–178.
93. Do Carmo S, Cuello AC. Modeling Alzheimer's disease in transgenic rats. *Molecular Neurodegeneration*. 2013;8(1):37.
94. Sadigh-Eteghad S, Sabermarouf B, Majidi A, et al. Amyloid-beta: A crucial factor in Alzheimer's disease. *Medical Principles and Practice*. 2015;24:1–10.
95. Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C, et al. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β -amyloid precursor protein. *Nature*. 1995;373:523–527. doi:10.1038/373523a0.
96. Tütüncü S, Tezel H, Özyurt AB, Yirün A, Baydar T, Erkekoğlu P. Alzheimer hastalığı in vivo modelleri: geleneksel derleme. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*. 2023;12(1):8–19.
97. Dineley KT, Jahrling JB, Denner L. Insulin resistance in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*. 2014;72:92–103.
98. Leon WC, Canneva F, Partridge V, Allard S, Ferretti MT, DeWilde A, et al. A novel transgenic rat model with a full Alzheimer's-like amyloid pathology displays pre-plaque intracellular amyloid-beta-associated cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010;20:113–126. doi:10.3233/JAD-2010-1349.
99. Lambert MP, Velasco PT, Chang L, Viola KL, Fernandez S, Lacor PN, et al. Monoclonal antibodies that target pathological assemblies of A β . *Journal of Neurochemistry*. 2007;100:23–35. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.04157.x.
100. Hanzel CE, Pichet-Binette A, Cuello AC. Early inflammatory process in a novel transgenic rat model of Alzheimer's disease. *Society for Neuroscience Abstracts*. 2012;New Orleans, USA.
101. Ruiz-Opazo N, Kosik KS, Lopez LV, Bagamasbad P, Ponce LR, Herrera VL. Attenuated hippocampus-dependent learning and memory decline in transgenic TgAPP^{sw} Fischer-344 rats. *Molecular Medicine*. 2004;10:36–44. doi:10.2119/2003-00044.herrera.
102. Liu L, Orozco IJ, Planel E, Wen Y, Bretteville A, Krishnamurthy P, et al. A transgenic rat that develops Alzheimer's disease-like amyloid pathology, deficits in



- synaptic plasticity and cognitive impairment. *Neurobiology of Disease*. 2008;31:46–57. doi:10.1016/j.nbd.2008.03.005.
103. Zahorsky-Reeves J, Lawson G, Chu DK, Schimmel A, Ezell PC, Dang M, Couto M. Maintaining longevity in a triple transgenic rat model of Alzheimer's disease. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2007;46:124.
 104. Duyckaerts C, Potier MC, Delatour B. Alzheimer disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathologica*. 2008;115:5–38.
 105. Hutton M. Missense and splice site mutations in tau associated with FTDP-17: multiple pathogenic mechanisms. *Neurology*. 2001;56:S21–S25.
 106. Lewis J, McGowan E, Rockwood J, Melrose H, Nacharaju P, Van Slegtenhorst M, et al. Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. *Nature Genetics*. 2000;25(4):402–405.
 107. Sharma H, Chang KA, Hulme J, An SSA. Mammalian models in Alzheimer's research: an update. *Cells*. 2023;12(20):2459.
 108. Oddo S, Caccamo A, Kitazawa M, Tseng BP, LaFerla FM. Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003;24:1063–1070.
 109. Rodriguez JJ, Jones VC, Tabuchi M, Allan SM, Knight EM, LaFerla FM, Oddo S, Verkhratsky A. Impaired adult neurogenesis in the dentate gyrus of a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS ONE*. 2008;3:e2935.
 110. Billings LM, Oddo S, Green KN, McGaugh JL, LaFerla FM. Intraneuronal A β causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice. *Neuron*. 2005;45(5):675–688.
 111. Alves SS, Servilha-Menezes G, Rossi L, da Silva Junior RMP, Garcia-Cairasco N. Evidence of disturbed insulin signaling in animal models of Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2023;152:105326. doi:10.1016/j.neubiorev.2023.105326.
 112. Sodhi RK, Jaggi AS, Singh N. Animal models of dementia and cognitive dysfunction. *Life Sciences*. 2014;109(2):73–86.
 113. Butterfield DA, Poon HF. The senescence-accelerated prone mouse (SAMP8): a model of age-related cognitive decline with relevance to alterations of the gene expression and protein abnormalities in Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*. 2005;40(10):774–783.
 114. Liu B, Liu J, Shi JS. SAMP8 mice as a model of age-related cognition decline with underlying mechanisms in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;75:385–395.
 115. Stefanova N, Kozhevnikova O, Vitovtov A, Maksimova K, Logvinov S, Rudnitskaya E, et al. Senescence-accelerated OXYS rats: a model of age-related cognitive decline with relevance to abnormalities in Alzheimer disease. *Cell Cycle*. 2014;13(6):898–909.
 116. Fernandez-Funez P, de Mena L, Rincon-Limas DE. Modeling the complex pathology of Alzheimer's disease in *Drosophila*. *Experimental Neurology*. 2015;274:58–71. doi:10.1016/j.expneurol.2015.05.013.
 117. Alexander AG, Marfil V, Li C. Use of *Caenorhabditis elegans* as a model to study Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Frontiers in Genetics*. 2014;5:279. doi:10.3389/fgene.2014.00279.
 118. Paquet D, Bhat R, Sydow A, Mandelkow EM, Berg S, Hellberg S, et al. A zebrafish model of tauopathy allows in vivo imaging of neuronal cell death and drug evaluation. *Journal of Clinical Investigation*. 2009;119:1382–1395. doi:10.1172/JCI37537.
 119. Hannan SB, Drager NM, Rasse TM, Voigt A, Jahn TR. Cellular and molecular modifier pathways in tauopathies: the big picture from screening invertebrate models. *Journal of Neurochemistry*. 2016;137:12–25. doi:10.1111/jnc.13532.
 120. Drummond E, Wisniewski T. Alzheimer's disease: experimental models and reality. *Acta Neuropathologica*. 2017;133(2):155–175.
 121. Kalueff AV, Echevarria DJ, Stewart MA. Gaining translational momentum: More zebrafish models for neuroscience research. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014a;55:1–6.
 122. Chen MQ, Martins RN, Lardelli M. Complex splicing and neural expression of duplicated tau genes in zebrafish embryos. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009;18(2):305–317.
 123. Howe K, Clark MD, Torroja CF, Torrance J, Berthelot C, Muffato M, et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature*. 2013;496(7446):498–503.
 124. Chen ZY, Zhang Y. Animal models of Alzheimer's disease: Applications, evaluation, and perspectives. *Zoological Research*. 2022;43(6):1026.
 125. Kalueff AV, Stewart AM, Gerlai R. Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2014b;35(2):63–75.
 126. Best JD, Berghmans S, Hunt JF, Clarke SC, Fleming A, Goldsmith P, et al. Non-associative learning in larval zebrafish. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(5):1206–1215.
 127. Nery LR, Eltz NS, Hackman C, Fonseca R, Altmann S, Guerra HN, ... Vianna MRM. Brain intraventricular injection of amyloid- β in zebrafish embryo impairs cognition and increases tau phosphorylation, effects reversed by lithium. *PLoS One*. 2014;9(9):e105862.
 128. Vitek MP, Araujo JA, Fossel M, Greenberg BD, Howell GR, Rizzo SJS, et al. Translational animal models for Alzheimer's disease: An Alzheimer's Association Business Consortium Think Tank. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2020;6:e12114.
 129. Braidy N, Poljak A, Jayasena T, Mansour H, Inestrosa NC, Sachdev PS. Accelerating Alzheimer's research through 'natural' animal models. *Current Opinion in Psychiatry*. 2015;28:155–164.
 130. Cotman CW, Head E. The canine (dog) model of human aging and disease: Dietary, environmental and



- immunotherapy approaches. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2008;15:685–707.
131. Head E. A canine model of human aging and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013;1832:1384–1389.
132. Gearing M, Rebeck GW, Hyman BT, Tigges J, Mirra SS. Neuropathology and apolipoprotein E profile of aged chimpanzees: Implications for Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1994;91:9382–9386.
133. Gearing M, Tigges J, Mori H, Mirra SS. Beta-amyloid (A β) deposition in the brains of aged orangutans. *Neurobiology of Aging*. 1997;18:139–146.
134. Li B, He D-J, Li X-J, Guo X-Y. Modeling neurodegenerative diseases using non-human primates: Advances and challenges. *Ageing Neurodegenerative Diseases*. 2022;2:12.
135. Frye BM, Craft S, Register TC, Kim J, Whitlow CT, Barcus RA, et al. Early Alzheimer's disease-like reductions in gray matter and cognitive function with aging in nonhuman primates. *Alzheimer's & Dementia*. 2022;8:e12284.
136. Emborg ME. Nonhuman primate models of neurodegenerative disorders. *ILAR Journal*. 2017;58:190–201.



BÖLÜM 10

DENEYSEL PARKİNSON MODELLERİ

Elif KARABACAK¹

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PD), 65 yaş ve üzerindeki bireylerin yaklaşık %3'ünü etkileyen ve Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen yaşa bağlı nörodejeneratif hastalık olarak tanımlanmaktadır (1,2). Klinik açıdan ilerleyici ve heterojen bir seyir gösteren PD; istirahat tremoru, rijidite ve bradikinezi gibi temel motor semptomlarla karakterizedir (3,4). Bu motor bulguların temelinde, substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu yer almaktadır. Bununla birlikte uyku bozuklukları, otonomik disfonksiyon, bilişsel ve nöropsikiyatrik değişiklikler gibi motor dışı semptomlar da hastalığın klinik yükünü önemli ölçüde artırmaktadır (5).

PD'nin ayırt edici nöropatolojik özelliği, agregasyona uğramış α -sinüklein proteinini içeren Lewy cisimciklerinin birikimidir. Dopaminerjik nöron kaybının kesin mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da, proteazomal sistem bozuklukları, mitokondriyal disfonksiyon ve nöroinflamasyonun patogeneze önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (6,7). Günümüzde hastalığın kesin tanısı yalnızca postmortem incelemelerle doğrulanabildiğinden, PD'nin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasında deneysel hayvan modelleri temel araştırma araçları arasında yer almaktadır.

PD hayvan modelleri, nigrostriatal dopaminerjik dejenerasyonu taklit ederek motor bozuklukların ve hastalığa özgü temel semptomların laboratuvar ortamında incelenmesine olanak sağlamaktadır. Bu mo-

deller sayesinde hastalık progresyonu, hücresel hasar mekanizmaları, davranışsal değişiklikler ve potansiyel tedavi yaklaşımlarının etkinliği değerlendirilebilmektedir. Günümüzde PD deneysel modelleri temel olarak nörotoksin ve genetik modeller olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır (8). Nörotoksin modelleri, dopaminerjik nöronlarda kimyasal hasar oluşturarak hastalığı taklit ederken; genetik modeller, PD ile ilişkili mutasyonların hayvanlarda eksprese edilmesine dayanmaktadır.

Nöroinflamasyonun PD patogenezinin temel bileşenlerinden biri olduğu yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır. Deneysel modellerde kullanılan nörotoksinlerin nigrostriatal yolakta güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturması, bu görüşü desteklemektedir. Aynı zamanda bu toksinler, bradikinezi ve motor inisiyasyon bozuklukları gibi PD'ye özgü motor fenotipleri güvenilir şekilde ortaya koymaktadır (9). Bu özellikler, hayvan modellerini PD'nin patolojik mekanizmalarının aydınlatılmasında vazgeçilmez kılmaktadır.

Tarihsel olarak PD'nin ilk deneysel modelleri, rezepin gibi ajanlarla indüklenen dopaminerjik fonksiyon bozukluklarına dayanmaktadır. Rezerpin, veziküler monoamin taşınmasını inhibe ederek dopamin depolarını azaltmakta ve bu modelde ilk kez L-DOPA'nın terapötik etkisi gösterilmiştir. Ancak; ancak dopamin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle PD'yi tam olarak yansıtamadığı anlaşılmıştır

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji AD., elifkarabacak@duzce.edu.tr
ORCID iD: 0000-0003-2054-4542



son hastalığına yönelik terapötik stratejilerin translasyonel potansiyelini artırarak, uzun vadede hastaların yaşam kalitesi ve klinik prognozunun iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Dorsey, E. R., Elbaz, A., Nichols, E., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Adsuar, J. C., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 939–953.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., ... & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-21.
- Gerhard, A., Pavese, N., Hotton, G., Turkheimer, F., Es, M., Hammers, A., ... & Brooks, D. J. (2006). In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, 21(2), 404-412.
- Picca, A., Guerra, F., Calvani, R., Romano, R., Coelho-Júnior, H. J., Bucci, C., & Marzetti, E. (2021). Mitochondrial dysfunction, protein misfolding and neuroinflammation in Parkinson's disease: roads to biomarker discovery. *Biomolecules*, 11(10), 1508.
- Brigo, F., Erro, R., Marangì, A., Bhatia, K., & Tinazzi, M. (2014). Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: An update on non-motor symptoms and investigations. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(8), 808–814.
- Höllerhage, M. (2019). Secondary parkinsonism due to drugs, vascular lesions, tumors, trauma, and other causes. *International Review of Neurobiology*, 149, 377–418.
- Konnova, E. A., & Swanberg, M. (2018). Animal models of Parkinson's disease. In T. B. Stoker & J. C.
- Jackson-Lewis, V., Blesa, J., & Przedborski, S. (2012). Animal models of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(Suppl. 1), S183–S185.
- Duty, S., & Jenner, P. (2011). Animal models of Parkinson's disease: A source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *British Journal of Pharmacology*, 164(4), 1357–1391.
- Kaakkola, S., & Teravainen, H. (1990). Animal models of parkinsonism. *Pharmacology & Toxicology*, 67(2), 95–100.
- Schober, A. (2004). Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell and Tissue Research*, 318(1), 215–224.
- Schmidt WJ, Alam M: Controversies on new animal models of Parkinson's disease pro and con: the rotenone model of Parkinson's disease (PD). *Journal of neural transmission Supplementum* 2006:273-276.
- Chesselet MF, Richter F: Modelling of Parkinson's disease in mice. *The Lancet Neurology* 2011, 10:1108-1118.
- Guimaraes RP, es, Ribeiro DL, Santos KB dos, et al. The 6-hydroxydopamine Rat Model of Parkinson's Disease. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*; 2021;(176):e62923.
- Álvarez-Luquín DD, González-Fernández RR, Torres-Velasco ME, et al. Neurodegeneration models in Parkinson's disease: cellular and molecular paths to neuron death. *Behav Brain Funct*; 2025;21(1):14.
- Cui Y, Liang Y, Liu Y, et al. Modeling Mechanisms and Applications of Parkinson's Disease Animal Models. *Journal of Alzheimers Disease & Parkinsonism*. 29 Eylül 2022;12(5):1-6.
- Karabacak E. Parkinson Hastalığının Deneysel Nörotoksin Modelleri. *Türkiye Sağlık Araştırmaları Dergisi*; 2023;(3).
- He S, Ru Q, Chen L, et al. Advances in animal models of Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin*; 2024;215:111024.
- Zambetta ML, Fernandes EB, Kim A, et al. Preclinical Parkinson's Disease Models for Non-Motor Symptoms: Research Recommendations from a Systematic Review. *Life (Basel)*; 2025;15(7):1034.
- Dominguez-Paredes D, Kozielski K, Ries M, et al. Phenotypic variability in the 6-OHDA mouse model of Parkinson's disease despite consistent and robust nigral lesioning. *Brain Mechanisms*; 2025;148-150:202523.
- Minbay Z, Gören B, Eyigör Ö. 6-OHDA ile Oluşturulan Parkinson Hastalığı Modelinde Astrogliazis ve Glutamat Taşıyıcı Protein GLT1 Ekspresyonu. *Uludağ Tıp Derg*; 2020;46(3):385-94.
- Barata-Antunes S, Teixeira FG, Mendes-Pinheiro B, et al. Impact of Aging on the 6-OHDA-Induced Rat Model of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*; 2020;21(10):3459.
- Álvarez-Luquín DD, González-Fernández RR, Torres-Velasco ME, et al. Neurodegeneration models in Parkinson's disease: cellular and molecular paths to neuron death. *Behav Brain Funct*; 2025;21(1):14.
11. Minbay Z, Gören B, Eyigör Ö. 6-OHDA ile Oluşturulan Parkinson Hastalığı Modelinde Astrogliazis ve Glutamat Taşıyıcı Protein GLT1 Ekspresyonu. *Uludağ Tıp Derg*; 2020;46(3):385-94.
- Guillaumin A, Vıcek B, Wallén-Mackenzie Å. Improving well-being and survival in the 6-OHDA lesion model of Parkinson's disease in mice: Literature review and step-by-step protocol. *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science*; 2022;48:1-21.
- Fan Y, Han J, Zhao L, et al. Experimental Models of Cognitive Impairment for Use in Parkinson's Disease Research: The Distance Between Reality and Ideal. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 29 Kasım 2021 [a.yer 08 Aralık 2025];13. Erişim adresi: https://www.frontiersin.org/journals/aging_neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2021.745438/full
- Chia SJ, Tan EK, Chao YX. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*; 2020;21(7):2464.
- Dovonou A, Bolduc C, Soto Linan V, et al. Animal models of Parkinson's disease: bridging the gap between disease hallmarks and research questions. *Transl Neurodegener*; 2023;12(1):36.
- Mustapha M, Mat Taib CN. MPTP-induced mou-



- se model of Parkinson's disease: A promising direction of therapeutic strategies. *Bosn J Basic Med Sci*; 2021;21(4):422-33.
30. Beal MF. Parkinson's disease: a model dilemma. *Nature*; 2010;466(7310):S8-10.
31. Zhang QS, Heng Y, Mou Z, et al. Reassessment of subacute MPTP-treated mice as animal model of Parkinson's disease. *Acta Pharmacol Sin*; 2017;38(10):1317-28.
32. Gelders, G., Baekelandt, V., & Van der Perren, A. (2018). Linking neuroinflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Journal of immunology research*, 2018(1), 4784268.
33. Liu, M., & Bing, G. (2011). Lipopolysaccharide Animal Models for Parkinson's Disease. *Parkinson's disease*, 2011(1), 327089.
34. Niehaus, I., & Lange, J. H. (2003). Endotoxin: is it an environmental factor in the cause of Parkinson's disease?. *Occupational and environmental medicine*, 60(5), 378-378.
35. Glajch, K. E., Fleming, S. M., Surmeier, D. J., & Osten, P. (2012). Sensorimotor assessment of the unilateral 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease. *Behavioural brain research*, 230(2), 309-316.
36. Hunter, R. L., Cheng, B., Choi, D. Y., Liu, M., Liu, S., Cass, W. A., & Bing, G. (2009). Intrastratial lipopolysaccharide injection induces parkinsonism in C57/B6 mice. *Journal of Neuroscience Research*, 87(8), 1913-1921.
37. Bao, L. H., Zhang, Y. N., Zhang, J. N., Gu, L., Yang, H. M., Huang, Y. Y., ... & Zhang, H. (2018). Urate inhibits microglia activation to protect neurons in an LPS-induced model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 131.
38. Choi, D. Y., Liu, M., Hunter, R. L., Cass, W. A., Pandya, J. D., Sullivan, P. G., ... & Bing, G. (2009). Striatal neuroinflammation promotes Parkinsonism in rats. *PLoS One*, 4(5), e5482.
39. Zhang, J., Stanton, D. M., Nguyen, X. V., Liu, M., Zhang, Z., Gash, D., & Bing, G. (2005). Intrapallidal lipopolysaccharide injection increases iron and ferritin levels in glia of the rat substantia nigra and induces locomotor deficits. *Neuroscience*, 135(3), 829-838.
40. Zhang, F. X., & Xu, R. S. (2018). Juglanin ameliorates LPS-induced neuroinflammation in animal models of Parkinson's disease and cell culture via inactivating TLR4/NF- κ B pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 1011-1019.
41. Deng, I., Corrigan, F., Garg, S., Zhou, X. F., & Bobrovskaya, L. (2021). Further characterization of intrastriatal lipopolysaccharide model of Parkinson's disease in C57BL/6 mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7380.
42. He, H., Guo, W. W., Xu, R. R., Chen, X. Q., Zhang, N., Wu, X., & Wang, X. M. (2016). Alkaloids from piper longum protect dopaminergic neurons against inflammation-mediated damage induced by intranigral injection of lipopolysaccharide. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 412.
43. Li, Y. H., He, Q., Yu, J. Z., Liu, C. Y., Feng, L., Chai, Z., ... & Ma, C. G. (2015). Lipoic acid protects dopaminergic neurons in LPS-induced Parkinson's disease model. *Metabolic brain disease*, 30(5), 1217-1226.
44. Nazem, A., Sankowski, R., Bacher, M., & Al-Abed, Y. (2015). Rodent models of neuroinflammation for Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 12(1), 74.
45. Roe, A. D., Staup, M. A., Serrats, J., Sawchenko, P. E., & Rissman, R. A. (2011). Lipopolysaccharide-induced tau phosphorylation and kinase activity-modulation, but not mediation, by corticotropin-releasing factor receptors. *European Journal of Neuroscience*, 34(3), 448-456.
46. Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, 15(12), 1257-1272.
47. Tanner, C. M., Kamel, F., Ross, G. W., Hoppin, J. A., Goldman, S. M., Korell, M., ... & Langston, J. W. (2011). Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environmental health perspectives*, 119(6), 866.
48. Zhao, Y. F., Zhang, J. F., Lou, Z. Y., Zu, H. B., Wang, Z. G., Zeng, W. C., & Xiao, B. G. (2018). The synergy of aging and LPS exposure in a mouse model of Parkinson's disease. *Aging and disease*, 9(5), 785.
49. Betarbet, R., Sherer, T. B., MacKenzie, G., Garcia-Osuna, M., Panov, A. V., & Greenamyre, J. T. (2000). Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature neuroscience*, 3(12), 1301-1306.
50. Mader, B. J., Pivtoraiko, V. N., Flippo, H. M., Klocke, B. J., Roth, K. A., Mangieri, L. R., & Shacka, J. J. (2012). Rotenone inhibits autophagic flux prior to inducing cell death. *ACS chemical neuroscience*, 3(12), 1063-1072.
51. Yuan, Y. H., Yan, W. F., Sun, J. D., Huang, J. Y., Mu, Z., & Chen, N. H. (2015). The molecular mechanism of rotenone-induced α -synuclein aggregation: emphasizing the role of the calcium/GSK3 β pathway. *Toxicology letters*, 233(2), 163-171.
52. Inden, M., Kitamura, Y., Takeuchi, H., Yanagida, T., Takata, K., Kobayashi, Y., ... & Shimohama, S. (2007). Neurodegeneration of mouse nigrostriatal dopaminergic system induced by repeated oral administration of rotenone is prevented by 4-phenylbutyrate, a chemical chaperone. *Journal of neurochemistry*, 101(6), 1491-1504.
53. Xiong, N., Xiong, J., Jia, M., Liu, L., Zhang, X., Chen, Z., ... & Wang, T. (2013). The role of autophagy in Parkinson's disease: rotenone-based modeling. *Behavioral and Brain Functions*, 9(1), 13.
54. Johnson, M. E., & Bobrovskaya, L. (2015). An update on the rotenone models of Parkinson's disease: their ability to reproduce the features of clinical disease and model gene-environment interactions. *Neurotoxicology*, 46, 101-116.
55. Cicchetti, F., Drouin-Ouellet, J., & Gross, R. E. (2010). Viability of the rotenone model in question. *Trends in Pharmacological Sciences*, 31(4), 142-143.
56. Katzung, Bertram G. (2018). *Basic & Clinical Pharmacology*. United States of America: McGraw-Hill Educa-



- tion. pp. 493–494, 1012, 1014.
57. Hatcher, Jaime M.; Pennell, Kurt D.; Miller, Gary W. (2008). "Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective". *Trends in Pharmacological Sciences*. 29 (6): 322–329.
 58. Ribeiro FM, Camargos ER, de Souza LC, Teixeira AL. (2013) Animal models of neurodegenerative diseases. *Revista brasileira de psiquiatria*, 35 Suppl 2:S82- 91.
 59. Taylor JM, Main BS, Crack PJ.(2013).Neuroinflammation and oxidative stress: coconspirators in the pathology of Parkinson's disease. *Neurochemistry international* 62:803-819.
 60. Gao, L., Yuan, H., Xu, E., & Liu, J. (2020). Toxicology of paraquat and pharmacology of the protective effect of 5-hydroxy-1-methylhydantoin on lung injury caused by paraquat based on metabolomics. *Scientific reports*, 10(1), 1790.
 61. Rappold, P. M., Cui, M., Chesser, A. S., Tibbett, J., Grima, J. C., Duan, L., ... & Tieu, K. (2011). Paraquat neurotoxicity is mediated by the dopamine transporter and organic cation transporter-3. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(51), 20766-20771.
 62. McCormack, A. L., Thiruchelvam, M., Manning-Bog, A. B., Thiffault, C., Langston, J. W., Cory-Slechta, D. A., & Di Monte, D. A. (2002). Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiology of disease*, 10(2), 119-127.
 63. Mitra, S., Chakrabarti, N., & Bhattacharyya, A. (2011). Differential regional expression patterns of α -synuclein, TNF- α , and IL-1 β ; and variable status of dopaminergic neurotoxicity in mouse brain after Paraquat treatment. *Journal of neuroinflammation*, 8(1), 163.
 64. Hemmati, A. A., & Hicks, R. (1999). Increased myofibroblast contractile sensitivity in paraquat pretreated rat lung tissue. *Life sciences*, 65(22), 2325-2332.
 65. Taylor, J. M., Main, B. S., & Crack, P. J. (2013). Neuroinflammation and oxidative stress: co-conspirators in the pathology of Parkinson's disease. *Neurochemistry international*, 62(5), 803-819.
 66. Duty, S., & Jenner, P. (2011). Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *British journal of pharmacology*, 164(4), 1357-1391.
 67. Huang, C. L., Lee, Y. C., Yang, Y. C., Kuo, T. Y., & Huang, N. K. (2012). Minocycline prevents paraquat-induced cell death through attenuating endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction. *Toxicology letters*, 209(3), 203-210.
 68. Cicchetti, F., Lapointe, N., Roberge-Tremblay, A., Saint-Pierre, M., Jimenez, L., Ficke, B. W., & Gross, R. E. (2005). Systemic exposure to paraquat and maneb models early Parkinson's disease in young adult rats. *Neurobiology of disease*, 20(2), 360-371.
 69. Cooper, J. F., & Van Raamsdonk, J. M. (2018). Modeling Parkinson's Disease in *C. elegans*. *Journal of Parkinson's disease*, 8(1), 17-32.
 70. Bastías-Candia, S., Zolezzi, J. M., & Inestrosa, N. C. (2019). Revisiting the paraquat-induced sporadic Parkinson's disease-like model. *Molecular neurobiology*, 56(2), 1044-1055.
 71. Zheng, H. F., Yang, Y. P., Hu, L. F., Wang, M. X., Wang, F., Cao, L. D., ... & Liu, C. F. (2013). Autophagic impairment contributes to systemic inflammation-induced dopaminergic neuron loss in the midbrain. *PloS one*, 8(8), e70472.
 72. Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The lancet*, 386(9996), 896-912.
 73. Blauwendraat, C., Nalls, M. A., & Singleton, A. B. (2020). The genetic architecture of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 19(2), 170-178.
 75. Gómez-Benito, M., Granado, N., García-Sanz, P., Michel, A., Dumoulin, M., & Moratalla, R. (2020). Modeling Parkinson's disease with the alpha-synuclein protein. *Frontiers in pharmacology*, 11, 356.
 76. Chia, S. J., Tan, E. K., & Chao, Y. X. (2020). Historical perspective: models of Parkinson's disease. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2464.
 77. Tieu, K. (2011). A guide to neurotoxic animal models of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a009316.
 78. Yim, W. W. Y., & Mizushima, N. (2020). Lysosome biology in autophagy. *Cell discovery*, 6(1), 6.
 79. Froula, J. M., Castellana-Cruz, M., Anabaw, N. M., Camino, J. D., Chen, S. W., Thrasher, D. R., ... & Volpicelli-Daley, L. A. (2019). Defining α -synuclein species responsible for Parkinson's disease phenotypes in mice. *Journal of Biological Chemistry*, 294(27), 10392-10406.
 80. Visanji, N. P., Brotchie, J. M., Kalia, L. V., Koprach, J. B., Tandon, A., Watts, J. C., & Lang, A. E. (2016). α -Synuclein-based animal models of Parkinson's disease: challenges and opportunities in a new era. *Trends in neurosciences*, 39(11), 750-762.
 81. Xiong, Y., Dawson, T. M., & Dawson, V. L. (2017). Models of LRRK2-associated Parkinson's disease. *Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2)*, 163-191.
 82. Wallings, R., Manzoni, C., & Bandopadhyay, R. (2015). Cellular processes associated with LRRK 2 function and dysfunction. *The FEBS journal*, 282(15), 2806-2826.
 83. Di Maio, R., Hoffman, E. K., Rocha, E. M., Keeney, M. T., Sanders, L. H., De Miranda, B. R., ... & Greenamyre, J. T. (2018). LRRK2 activation in idiopathic Parkinson's disease. *Science translational medicine*, 10(451), eaar5429.
 84. Beccano-Kelly, D. A., Kuhlmann, N., Tatarnikov, I., Volta, M., Munsie, L. N., Chou, P., ... & Milnerwood, A. J. (2014). Synaptic function is modulated by LRRK2 and glutamate release is increased in cortical neurons of G2019S LRRK2 knock-in mice. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8, 301.
 85. Smeyne, R. J., & Jackson-Lewis, V. (2005). The MPTP model of Parkinson's disease. *Molecular brain research*, 134(1), 57-66.
 86. Islam, M. S., & Moore, D. J. (2017). Mechanisms of LRRK2-dependent neurodegeneration: role of enzymatic activity and protein aggregation. *Biochemical Society Transactions*, 45(1), 163-172.
 87. Bardai, F. H., Ordonez, D. G., Bailey, R. M., Hamm, M., Lewis, J., & Feany, M. B. (2018). *Lrrk* promotes tau



- neurotoxicity through dysregulation of actin and mitochondrial dynamics. *PLoS biology*, 16(12), e2006265.
88. Saha, S., Ash, P. E., Gowda, V., Liu, L., Shirihai, O., & Wolozin, B. (2015). Mutations in LRRK2 potentiate age-related impairment of autophagic flux. *Molecular neurodegeneration*, 10(1), 26.
89. Hare, D. J., Adlard, P. A., Doble, P. A., & Finkelstein, D. I. (2013). Metallobiology of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine neurotoxicity. *Metallomics*, 5(2), 91-109.
90. Volta, M., Beccano-Kelly, D. A., Paschall, S. A., Cataldi, S., MacIsaac, S. E., Kuhlmann, N., ... & Milnerwood, A. J. (2017). Initial elevations in glutamate and dopamine neurotransmission decline with age, as does exploratory behavior, in LRRK2 G2019S knock-in mice. *Elife*, 6, e28377.
91. Chen, C. Y., Weng, Y. H., Chien, K. Y., Lin, K. J., Yeh, T. H., Cheng, Y. P., ... & Wang, H. L. (2012). (G2019S) LRRK2 activates MKK4-JNK pathway and causes degeneration of SN dopaminergic neurons in a transgenic mouse model of PD. *Cell Death & Differentiation*, 19(10), 1623-1633.
92. Kozina, E., Sadasivan, S., Jiao, Y., Dou, Y., Ma, Z., Tan, H., ... & Smeyne, R. J. (2018). Mutant LRRK2 mediates peripheral and central immune responses leading to neurodegeneration in vivo. *Brain*, 141(6), 1753-1769.
93. Petrovitch, H., Ross, G. W., Abbott, R. D., Sanderson, W. T., Sharp, D. S., Tanner, C. M., ... & White, L. R. (2002). Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Archives of neurology*, 59(11), 1787-1792.
94. Berry, C., La Vecchia, C., & Nicotera, P. (2010). Paraquat and Parkinson's disease. *Cell Death & Differentiation*, 17(7), 1115-1125.
95. Pickrell, A. M., & Youle, R. J. (2015). The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron*, 85(2), 257-273.
96. Schneider, S. A., & Alcalay, R. N. (2017). Neuropathology of genetic synucleinopathies with parkinsonism: review of the literature. *Movement Disorders*, 32(11), 1504-1523.
97. Cooper, J. F., Machiela, E., Dues, D. J., Spielbauer, K. K., Senchuk, M. M., & Van Raamsdonk, J. M. (2017). Activation of the mitochondrial unfolded protein response promotes longevity and dopamine neuron survival in Parkinson's disease models. *Scientific reports*, 7(1), 16441.
98. Park, J., Lee, S. B., Lee, S., Kim, Y., Song, S., Kim, S., ... & Chung, J. (2006). Mitochondrial dysfunction in *Drosophila* PINK1 mutants is complemented by parkin. *Nature*, 441(7097), 1157-1161.
99. Greene, J. C., Whitworth, A. J., Kuo, I., Andrews, L. A., Feany, M. B., & Pallanck, L. J. (2003). Mitochondrial pathology and apoptotic muscle degeneration in *Drosophila* parkin mutants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(7), 4078-4083.
100. Kin, K., Yasuhara, T., Kameda, M., & Date, I. (2019). Animal models for Parkinson's disease research: trends in the 2000s. *International journal of molecular sciences*, 20(21), 5402.
101. Ding, F., Luan, L., Ai, Y., Walton, A., Gerhardt, G. A., Gash, D. M., ... & Zhang, Z. (2008). Development of a stable, early stage unilateral model of Parkinson's disease in middle-aged rhesus monkeys. *Experimental neurology*, 212(2), 431-439.
102. Jagmag, S. A., Tripathi, N., Shukla, S. D., Maiti, S., & Khurana, S. (2016). Evaluation of models of Parkinson's disease. *Frontiers in neuroscience*, 9, 172363.
103. Chia, S. J., Tan, E. K., & Chao, Y. X. (2020). Historical perspective: models of Parkinson's disease. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2464.
104. Blesa, J., Phani, S., Jackson-Lewis, V., & Przedborski, S. (2012). Classic and new animal models of Parkinson's disease. *BioMed Research International*, 2012(1), 845618.
105. Visanji, N. P., Brotchie, J. M., Kalia, L. V., Koprach, J. B., Tandon, A., Watts, J. C., & Lang, A. E. (2016). α -Synuclein-based animal models of Parkinson's disease: challenges and opportunities in a new era. *Trends in neurosciences*, 39(11), 750-762.
106. Dawson, T. M., Ko, H. S., & Dawson, V. L. (2010). Genetic animal models of Parkinson's disease. *Neuron*, 66(5), 646-661.
107. Noda, S., Sato, S., Fukuda, T., Tada, N., Uchiyama, Y., Tanaka, K., & Hattori, N. (2020). Loss of Parkin contributes to mitochondrial turnover and dopaminergic neuronal loss in aged mice. *Neurobiology of disease*, 136, 104717.
108. Yang, W., Li, S., & Li, X. J. (2019). A CRISPR monkey model unravels a unique function of PINK1 in primate brains. *Molecular neurodegeneration*, 14(1),
109. Wilkinson, K. D., Lee, K., Deshpande, S., Duerksen-Hughes, P., Boss, J. M., & Pohl, J. (1989). The neuron-specific protein PGP 9.5 is a ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase. *Science*, 246(4930), 670-673.
110. Leroy, E., Boyer, R., Auburger, G., Leube, B., Ulm, G., Mezey, E., ... & Polymeropoulos, M. H. (1998). The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*, 395(6701), 451-452.
111. Yasuda, T., Nihira, T., Ren, Y. R., Cao, X. Q., Wada, K., Setsuie, R., ... & Mochizuki, H. (2009). Effects of UCH-L1 on α -synuclein over-expression mouse model of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 108(4), 932-944.
112. Cerqueira, F. M., von Stockum, S., Giacomello, M., Goliand, I., Kakimoto, P., Marchesan, E., ... & Shirihai, O. S. (2020). A new target for an old DUB: UCH-L1 regulates mitofusin-2 levels, altering mitochondrial morphology, function and calcium uptake. *Redox biology*, 37, 101676
113. Dodson, M. W., Zhang, T., Jiang, C., Chen, S., & Guo, M. (2012). Roles of the *Drosophila* LRRK2 homolog in Rab7-dependent lysosomal positioning. *Human molecular genetics*, 21(6), 1350-1363.
114. Saigoh, K., Wang, Y. L., Suh, J. G., Yamanishi, T., Sakai, Y., Kiyosawa, H., ... & Wada, K. (1999). Intragenic deletion in the gene encoding ubiquitin carboxy-terminal hydrolase in *gad* mice. *Nature genetics*, 23(1), 47-51.
115. Setsuie, R., Wang, Y. L., Mochizuki, H., Osaka, H., Hayakawa, H., Ichihara, N., ... & Wada, K. (2007). Dopa-



- minergic neuronal loss in transgenic mice expressing the Parkinson's disease-associated UCH-L1 I93M mutant. *Neurochemistry international*, 50(1), 119-129.
116. Ariga, H., Takahashi-Niki, K., Kato, I., Maita, H., Niki, T., & Iguchi-Ariga, S. M. (2013). Neuroprotective Function of DJ-1 in Parkinson's Disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013(1), 683920.
 117. Aleyasin, H., Rousseaux, M. W., Marcogliese, P. C., Hewitt, S. J., Irrcher, I., Joselin, A. P., ... & Park, D. S. (2010). DJ-1 protects the nigrostriatal axis from the neurotoxin MPTP by modulation of the AKT pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(7), 3186-3191.
 118. Tran, H. H., Dang, S. N., Nguyen, T. T., Huynh, A. M., Dao, L. M., Kamei, K., ... & Dang, T. T. (2018). Drosophila ubiquitin C-terminal hydrolase knockdown model of Parkinson's disease. *Scientific reports*, 8(1), 4468.
 119. Gan-Or, Z., Liang, C., & Alcalay, R. N. (2018). GBA-associated Parkinson's disease and other synucleinopathies. *Current neurology and neuroscience reports*, 18(8), 44.
 120. Taguchi, Y. V., Liu, J., Ruan, J., Pacheco, J., Zhang, X., Abbasi, J., ... & Chandra, S. S. (2017). Glucosylsphingosine promotes α -synuclein pathology in mutant GBA-associated Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, 37(40), 9617-9631.
 121. Blauwendraat C, Reed X, Krohn L, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Tan M, ve diğeri. GBA ile ilişkili Parkinson hastalığı ve Lewy cisimcikli demans riskinde ve başlangıç yaşında genetik değiştiriciler. *Brain J Neurol*. 2020;143:234-48.
 122. Behl, T., Kaur, G., Fratila, O., Buhas, C., Judea-Pusta, C. T., Negrut, N., ... & Bungau, S. (2021). Cross-talks among GBA mutations, glucocerebrosidase, and α -synuclein in GBA-associated Parkinson's disease and their targeted therapeutic approaches: A comprehensive review. *Translational neurodegeneration*, 10(1), 4.
 123. Migdalska-Richards, A., & Schapira, A. H. (2016). The relationship between glucocerebrosidase mutations and Parkinson disease. *Journal of neurochemistry*, 139, 77-90.
 124. Farfel-Becker, T., Do, J., Tayebi, N., & Sidransky, E. (2019). Can GBA1-associated Parkinson disease be modeled in the mouse?. *Trends in neurosciences*, 42(9), 631-643.
 125. Abul Khair, S. B., Dhanushkodi, N. R., Ardah, M. T., Chen, W., Yang, Y., & Haque, M. E. (2018). Silencing of glucocerebrosidase gene in *Drosophila* enhances the aggregation of Parkinson's disease associated α -synuclein mutant A53T and affects locomotor activity. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 81.
 126. Maor, G., Cabasso, O., Krivoruk, O., Rodriguez, J., Steller, H., Segal, D., & Horowitz, M. (2016). The contribution of mutant GBA to the development of Parkinson disease in *Drosophila*. *Human molecular genetics*, 25(13), 2712-2727.
 127. Mazzulli, J. R., Xu, Y. H., Sun, Y., Knight, A. L., McLean, P. J., Caldwell, G. A., ... & Krainc, D. (2011). Gaucher disease glucocerebrosidase and α -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell*, 146(1), 37-52.
 128. Brodski, C., Blaess, S., Partanen, J., & Prakash, N. (2019). Crosstalk of intercellular signaling pathways in the generation of midbrain dopaminergic neurons in vivo and from stem cells. *Journal of developmental biology*, 7(1), 3.
 129. Nalls, M. A., Blauwendraat, C., Vallerga, C. L., Heilbron, K., Bandres-Ciga, S., Chang, D., ... & Rizig, M. (2019). Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *The Lancet Neurology*, 18(12), 1091-1102.
 130. Haubenberger, D., Reinthaler, E., Mueller, J. C., Pirker, W., Katzenschlager, R., Froehlich, R., ... & Zimprich, A. (2011). Association of transcription factor polymorphisms PITX3 and EN1 with Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 32(2), 302-307.
 131. Laguna, A., Schintu, N., Nobre, A., Alvarsson, A., Volakakis, N., Jacobsen, J. K., ... & Perlmann, T. (2015). Dopaminergic control of autophagic-lysosomal function implicates Lmx1b in Parkinson's disease. *Nature Neuroscience*, 18(6), 826-835.
 132. Salesse, C., Charest, J., Doucet-Beaupre, H., Castonguay, A. M., Labrecque, S., De Koninck, P., & Levesque, M. (2020). Opposite control of excitatory and inhibitory synapse formation by Slitrk2 and Slitrk5 on dopamine neurons modulates hyperactivity behavior. *Cell reports*, 30(7), 2374-2386.
 133. Yan, C. H., Levesque, M., Claxton, S., Johnson, R. L., & Ang, S. L. (2011). Lmx1a and lmx1b function cooperatively to regulate proliferation, specification, and differentiation of midbrain dopaminergic progenitors. *Journal of Neuroscience*, 31(35), 12413-12425.
 134. Doucet-Beaupré, H., Ang, S. L., & Lévesque, M. (2015). Cell fate determination, neuronal maintenance and disease state: The emerging role of transcription factors Lmx1a and Lmx1b. *FEBS letters*, 589(24), 3727-3738.
 135. Baldi, I., Cantagrel, A., Lebailly, P., Tison, F., Dubroca, B., Chrysostome, V., ... & Brochard, P. (2003). Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. *Neuroepidemiology*, 22(5), 305-310.
 136. Nordström, U., Beauvais, G., Ghosh, A., Sasidharan, B. C. P., Lundblad, M., Fuchs, J., ... & Brundin, P. (2015). Progressive nigrostriatal terminal dysfunction and degeneration in the engrailed1 heterozygous mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, 73, 70-82.
 137. Kadkhodaei, B., Alvarsson, A., Schintu, N., Ramsköld, D., Volakakis, N., Joodmardi, E., ... & Perlmann, T. (2013). Transcription factor Nurr1 maintains fiber integrity and nuclear-encoded mitochondrial gene expression in dopamine neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(6), 2360-2365.
 138. Baiguera, C., Alghisi, M., Pinna, A., Bellucci, A., De Luca, M. A., Frau, L., ... & Pizzi, M. (2012). Late-onset Parkinsonism in NF κ B/c-Rel-deficient mice. *Brain*, 135(9), 2750-2765.
 139. Bartels, T., Choi, J. G., & Selkoe, D. J. (2011). α -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetra-



- mer that resists aggregation. *Nature*, 477(7362), 107-110.
140. Hattori, N., & Sato, S. (2007). Animal models of Parkinson's disease: similarities and differences between the disease and models. *Neuropathology*, 27(5), 479-483.
141. Liker, M. A., Petzinger, G. M., Nixon, K., McNeill, T., & Jakowec, M. W. (2003). Human neural stem cell transplantation in the MPTP-lesioned mouse. *Brain research*, 971(2), 168-177.
142. Bjugstad, K. B., Teng, Y. D., Redmond Jr, D. E., Elsworth, J. D., Roth, R. H., Cornelius, S. K., ... & Sladek Jr, J. R. (2008). Human neural stem cells migrate along the nigrostriatal pathway in a primate model of Parkinson's disease. *Experimental neurology*, 211(2), 362-369.
143. Periquet, M., Corti, O., Jacquier, S., & Brice, A. (2005). Proteomic analysis of parkin knockout mice: alterations in energy metabolism, protein handling and synaptic function. *Journal of neurochemistry*, 95(5), 1259-1276.
144. Bjugstad, K. B., Redmond Jr, D. E., Teng, Y. D., Elsworth, J. D., Roth, R. H., Blanchard, B. C., ... & Sladek Jr, J. R. (2005). Neural stem cells implanted into MPTP-treated monkeys increase the size of endogenous tyrosine hydroxylase-positive cells found in the striatum: a return to control measures. *Cell transplantation*, 14(4), 183-192.
145. Brunet, J. F., Rouiller, E., Wannier, T., Villemure, J. G., & Bloch, J. (2005). Primate adult brain cell autotransplantation, a new tool for brain repair?. *Experimental neurology*, 196(1), 195-198.
146. Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39(6), 889-909.
147. Hurtado, J. D. C., Sánchez, J. P. B., Nunes, R. B., & de Oliveira, A. A. (2018). Stem Cell Transplantation and Physical Exercise in Parkinson's Disease, a Literature Review of Human and Animal Studies. *Stem Cell Reviews and Reports*, 14(2), 166-176
148. Razali, K., Othman, N., Mohd Nasir, M. H., Doolanea, A. A., Kumar, J., Ibrahim, W. N., ... & Mohamed, W. M. (2021). The promise of the zebrafish model for Parkinson's disease: today's science and tomorrow's treatment. *Frontiers in Genetics*, 12, 655550.
149. Xu, H., & Yang, F. (2022). The interplay of dopamine metabolism abnormalities and mitochondrial defects in the pathogenesis of schizophrenia. *Translational psychiatry*, 12(1), 464.
150. Bonifati, V., Rizzu, P., Van Baren, M. J., Schaap, O., Bredveld, G. J., Krieger, E., ... & Heutink, P. (2003). Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*, 299(5604), 256-259.
151. Xu, C. Y., Kang, W. Y., Chen, Y. M., Jiang, T. F., Zhang, J., Zhang, L. N., ... & Chen, S. D. (2017). DJ-1 inhibits α -synuclein aggregation by regulating chaperone-mediated autophagy. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 308.
152. Lopert, P. N. (2014). The Role of the Mitochondrial Thioredoxin/thioredoxin Reductase Antioxidant System in Dopaminergic Cell Death (Doctoral dissertation, University of Colorado).
153. Roy, U., Atluri, V. S., Agudelo, M., Yndart, A., Huang, Z., & Nair, M. (2015). DJ1 expression downregulates in neuroblastoma cells (SK-N-MC) chronically exposed to HIV-1 and cocaine. *Frontiers in microbiology*, 6, 749.



BÖLÜM 11

DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ

Ümit KILIÇ¹

GİRİŞ

Translasyonel araştırmalarda uygun modelin seçimi, çalışmanın yalnızca metodolojik doğruluğunu değil, aynı zamanda klinik karşılığını da belirleyen kritik bir adımdır. Araştırma sorusunun nöbet baskılanması mı, epileptogenez sürecine mi, nöroenflamatuvar mekanizmalara mı, biyobelirteç geliştirilmesine mi yoksa tedavi yanıtının öngörülmesine mi odaklandığı netleştirilmeden yapılan model seçimi, elde edilen bulguların klinik anlamını zayıflatır. Bu nedenle deneysel epilepsi modelleri değerlendirilirken indüksiyon yöntemleri, oluşturdukları nöbet fenotipi, histopatolojik değişiklikler ve ortaya koydukları moleküler özellikler birlikte ele alınmalıdır. Model seçimi, araştırma amacının doğal bir uzantısı olarak düşünülmelidir.

Deneysel epilepsi modelleri, nöbet oluşumunu ve epileptogenez sürecini taklit ederek yalnızca elektrofizyolojik değişimleri incelemekle kalmaz; aynı zamanda nöroinflamasyon, glial aktivasyon, oksidatif stres, kan-beyin bariyeri bütünlüğündeki bozulma ve sinaptik yeniden yapılanma gibi temel patofizyolojik süreçlerin anlaşılmasına da katkı sağlar. Kimyasal (pilokarpin, kainik asit), elektriksel (kindling, elektroşok) ve genetik temelli modeller, epilepsinin farklı alt tiplerini ve nöbet şiddeti spektrumunu yansıtmak üzere geliştirilmiştir. Bu modeller aracılığıyla HMGB1/NF- κ B gibi inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonu, sitokin yanıtı, nöronal hasar göstergeleri ve glial biyobelirteçler ayrıntılı biçimde değerlendirilebilmekte; böylece nöbet şiddeti ve hastalık seyriyle

ilişkili özgün moleküler örüntüler ortaya konulabilmektedir.

Translasyonel bir bakış açısıyla değerlendirildiğinde deneysel epilepsi modelleri yalnızca mekanizmaları açıklayan araçlar değildir; aynı zamanda biyobelirteç panellerinin geliştirilmesine, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin tasarlanmasına ve yeni anti-epileptik adayların prelinik düzeyde uygulanmasına olanak tanıyan araştırma platformlarıdır. Bununla birlikte hiçbir model insan epilepsisinin tüm klinik ve biyolojik çeşitliliğini bütünüyle yansıtamaz. Bu nedenle elde edilen bulguların dikkatli yorumlanması ve moleküler, histopatolojik ve davranışsal verilerin bütüncül bir çerçevede değerlendirilmesi gerekir. Deneysel modellerin bu bilinçle ele alınması, translasyonel araştırmalarda güvenilir ve anlamlı sonuçlara ulaşmanın temelini oluşturur.

1. EPİLEPSİ

Epilepsi, dünya çapında yaklaşık 50 milyon insanı etkileyen bulaşıcı olmayan, kronik bir beyin hastalığıdır. Vücudun bir bölümünü veya tamamını etkileyebilen, bazen bilinç kaybı ve bağırsak veya mesane fonksiyonlarında kontrol kaybıyla birlikte görülen kısa süreli istemsiz hareket atakları olan tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Nöbetler, bir grup nöronun aşırı elektriksel deşarjları sonucu ortaya çıkar. Beynin farklı bölgeleri bu deşarjların merkezi olabilir. Nöbetler, kısa süreli dikkat dağınıklığı veya kas seğirmelerinden şiddetli ve uzun süreli

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, umit0306@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9917-0648
DOI: 10.37609/akya.4023.c6246



analizlerin yapılması, transgenik ve in vitro modellerin geliştirilmesi açısından büyük önem arz etmektedir. Tüm bu gelişmelere rağmen bu modeller insan epilepsisini tam olarak yansıtmayabilir. Bazı modellerde mortalite yüksek olabilir ve modelin oluşturulması (reproducibility) sınırlı olabilir.

SONUÇ

Deneysel epilepsi modelleri, epileptik nöbetlerin mekanizmalarını anlamak, epileptogenez araştırma ve yeni terapötik strateji geliştirmek için kritik öneme sahiptir. Elektriksel modeller (ör. kindling ve status epileptikus), limbik sistemin ve sinaptik plastisitenin epileptik süreçlerdeki rolünü ortaya koyarken, kimyasal modeller (örn. pilokarpin, kainik asit) hücresel düzeyde nöbet ve nöronal hasar ilişkilerini inceleme imkânı sağlar. Diğer taraftan, genetik modeller, insanlarda görülen kalıtsal epilepsi sendromlarını taklit ederek hem nöbet fenotiplerini hem de genetik etkileşimleri inceleme fırsatı sunar. Bu modellerin kombinasyonu, epilepsinin çok boyutlu doğasını anlamada ve anti-epileptik ilaç geliştirme süreçlerinde benzersiz bir öneme sahiptir. Ayrıca her modelin kendine özgü avantaj ve sınırlılıkları, araştırmacıların çalışma amacına göre model seçimini stratejik olarak yapmasını gerektirir. Güncel çalışmalar, klasik modellerin yanı sıra transgenik fareler ve yüksek hacimli zebrafish taramaları gibi modern genetik araçlarla birleşerek epilepsi araştırmalarında daha hedefe yönelik ve klinik ile daha uyumlu sonuçlar elde etmeyi mümkün kılmaktadır.

Sonuç olarak, deneysel epilepsi modelleri, hem temel bilim hem de translasyonel araştırmalar için vazgeçilmez bir araç olup, gelecekte epilepsi tedavisinde kişiselleştirilmiş ve mekanizma odaklı yaklaşımların geliştirilmesine öncülük etmeye devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Epilepsy. 2024; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (Erişim: 02.11.2025)
2. Łukawski K, Andres-Mach M, Czuczwar M, Łuszczki JJ, Kruszyński K, Czuczwar SJ. Mechanisms of epileptogenesis and preclinical approach to anti-epileptogenic therapies. *Pharmacol Reports [Internet]*. 2018;70(2):284–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2017.07.012>

3. Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, Singh MB, Blumenfeld H, Bogacz Fressola A, et al. A practical guide to the updated seizure classification 2025. *Epileptic Disord*. 2025;(July):1–18.
4. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–30.
5. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676–85.
6. Beniczky S, Tatum WO, Blumenfeld H, Stefan H, Mani J, Maillard L, et al. Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance. *Epileptic Disord*. 2022;24(3):447–95.
7. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–77.
8. Dingledine R, Varvel NH, Ravizza T et al. Neuroinflammation in Epilepsy: Cellular and Molecular Mechanisms. In: In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA et al., editor. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2024.; 2024.
9. Kinboshi M, Ikeda A, Ohno Y. Role of Astrocytic Inwardly Rectifying Potassium (Kir) 4.1 Channels in Epileptogenesis. *Front Neurol*. 2020;11(December):1–10.
10. Guo Y, Lin Z, Fan Z, Tian X. Epileptic brain network mechanisms and neuroimaging techniques for the brain network. *Neural Regen Res*. 2024;19(12):2637–48.
11. Kobow K, Blümcke I. Epigenetic mechanisms in epilepsy. Vol. 213, *Progress in Brain Research*. 2014. 279–316 p.
12. Yang W, Cui H, Wang C, Wang X, Yan C, Cheng W. A review of the pathogenesis of epilepsy based on the microbiota-gut-brain-axis theory. *Front Mol Neurosci*. 2024;17(October).
13. Catterall WA, Kalume F, Oakley JC. NaV1.1 channels and epilepsy. *J Physiol*. 2010;588(11):1849–59.
14. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, Masnada S, Rubboli G, Gardella E, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain*. 2017;140(5):1316–36.
15. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Semsarian C, Zuberi SM. Genotype phenotype associations across the voltage-gated sodium channel family. *J Med Genet*. 2014;51(10):650–8.
16. di Raimondo D, Miceli G, Musiari G, Tuttolomondo A, Pinto A. New insights about the putative role of myokines in the context of cardiac rehabilitation and secondary cardiovascular prevention. *Ann Transl Med*. 2017;5(15):1–14.
17. Punke MA, Friederich P. Amitriptyline is a potent blocker of human Kv1.1 and Kv7.2/7.3 channels. *Anesth*



- Anal. 2007;104(5):1256–64.
18. Cain SM, Snutch TP. T-type calcium channels in burst-firing, network synchrony, and epilepsy. *Biochim Biophys Acta - Biomembr* [Internet]. 2013;1828(7):1572–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmem.2012.07.028>
 19. Viviani B, Bartsaghi S, Gardoni F, Vezzani A, Behrens MM, Bartfai T, et al. Interleukin-1 β enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J Neurosci*. 2003;23(25):8692–700.
 20. Aida T, Yoshida J, Nomura M, Tanimura A, Iino Y, Soma M, et al. Astroglial glutamate transporter deficiency increases synaptic excitability and leads to pathological repetitive behaviors in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(7):1569–79.
 21. Öz Tunçer G, Teber S, Albayrak P, Kutluk MG, Deda G. A case of Dravet Syndrome with a newly defined mutation in the SCN1A gene. *Turk Pediatr Ars*. 2018;53(4):259–62.
 22. Singh NA, Westenskow P, Charlier C, Pappas C, Leslie J, Dillon J, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: Expansion of the functional and mutation spectrum. *Brain*. 2003;126(12):2726–37.
 23. Baulac S, Baldassari S. DEPDC5 -Related Epilepsy [Internet]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. editors., editor. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.; 1–21 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
 24. Heyne HO, Pajuste FD, Wanner J, Daniel Onwuchekwa JI, Mägi R, Palotie A, et al. Polygenic risk scores as a marker for epilepsy risk across lifetime and after unspecified seizure events. *Nat Commun* [Internet]. 2024;15(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-024-50295-z>
 25. Oliver KL, Ellis CA, Scheffer IE, Ganesan S, Leu C, Sadleir LG, et al. Common risk variants for epilepsy are enriched in families previously targeted for rare monogenic variant discovery. *eBioMedicine* [Internet]. 2022;81:104079. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104079>
 26. Wang Y, Zhuo Z, Wang H. Epilepsy, gut microbiota, and circadian rhythm. *Front Neurol*. 2023;14(May):1–11.
 27. Tanaka T, Ihara M, Fukuma K, Mishra NK, Koeppe MJ, Guekht A, et al. Pathophysiology, Diagnosis, Prognosis, and Prevention of Poststroke Epilepsy Clinical and Research Implications. *Neurology*. 2024;102(11):1–12.
 28. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
 29. Curia G, Longo D, Biagini G, Jones RSG, Avoli M. The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci Methods* [Internet]. 2008;172(2):143–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.019>
 30. Scorza FA, Arida RM, Naffah-Mazzacoratti M da G, Scerni DA, Calderazzo L, Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy: What have we learned? *An Acad Bras Cienc*. 2009;81(3):345–65.
 31. Heysieattalab S, Sadeghi L. Dynamic structural neuroplasticity during and after epileptogenesis in a pilocarpine rat model of epilepsy. *Acta Epileptol*. 2021;3(1).
 32. Vasović D, Stanojlović O, Hrnčić D, Šutulović N, Vesković M, Ristić AJ, et al. Dose-Dependent Induction of Differential Seizure Phenotypes by Pilocarpine in Rats: Considerations for Translational Potential. *Med*. 2024;60(10).
 33. Melda Ateş HH. Animal Models of Epilepsy. *J Exp Basic Med Sci*. 2020;1(3):113–6.
 34. Matovu D, Cavalheiro EA. Differences in Evolution of Epileptic Seizures and Topographical Distribution of Tissue Damage in Selected Limbic Structures Between Male and Female Rats Submitted to the Pilocarpine Model. *Front Neurol*. 2022;13(April).
 35. Lévesque M, Avoli M. The kainic acid model of temporal lobe epilepsy. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(10):2887–99.
 36. Rusina E, Bernard C, Williamson A. The kainic acid models of temporal lobe epilepsy. *eNeuro*. 2021;8(2).
 37. Schwob JE, Fuller T, Price JL OJ. Widespread patterns of neuronal damage following systemic or intracerebral injections of kainic acid: a histological study. *Neuroscience*. 1980;5:991–104.
 38. Furtinger S, Bettler B, Sperk G. Altered expression of GABAB receptors in the hippocampus after kainic-acid-induced seizures in rats. *Mol Brain Res*. 2003;113(1–2):107–15.
 39. Rubio C, Rubio-Osornio M, Retana-Márquez S, López M, Custodio V, Paz C. In Vivo Experimental Models of Epilepsy. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2010;10(55):298–309.
 40. Sperk G. Kainic acid seizures in the rat. *Prog Neurobiol*. 1994;42(1):1–32.
 41. Shimada T, Yamagata K. Pentylentetrazole-induced kindling mouse model. *J Vis Exp*. 2018;2018(136):1–10.
 42. Monteiro ÁB, Alves AF, Ribeiro Portela AC, Oliveira Pires HF, Pessoa de Melo M, Medeiros Vilar Barbosa NM, et al. Pentylentetrazole: A review. *Neurochem Int*. 2024;180(August).
 43. Samokhina E, Samokhin A. Neuropathological profile of the pentylentetrazol (PTZ) kindling model. *Int J Neurosci* [Internet]. 2018;128(11):1086–96. Available from: <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1481064>
 44. Ngoupaye GT, Adassi MB, Foutsop AF, Yassi FB, Ngo Bum E. Pentylentetrazole kindling-induced epilepsy rat models: Insight on the severity state, a comparative study. *IBRO Neurosci Reports* [Internet]. 2022;13(August):164–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.08.003>
 45. Toscano EC d. B, Vieira ÉLM, Portela ACDC, Reis JIJ, Caliari M V, Giannetti A V, et al. Bcl-2/Bax ratio increase does not prevent apoptosis of glia and granular neurons in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuropathology*. 2019;39(5):348–57.
 46. Akdogan, I., & Goksin N. Experimental Epilepsy Models and Morphologic Alterations of Experimental Epi-



- lepsy Models in Brain and Hippocampus. InTechOpen. 2011;
47. Jung ME, Lal H, Gatch MB. The discriminative stimulus effects of pentylentetrazol as a model of anxiety: Recent developments. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(4):429–39.
 48. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure [Internet]*. 2011;20(5):359–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2011.01.003>
 49. Chen RC, Huang YH, How SW. Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy. *Exp Neurol*. 1986;92(3):533–40.
 50. Akdogan I, Adiguzel E, Yilmaz I, Ozdemir MB, Sahiner M, Tufan AC. Penicillin-induced epilepsy model in rats: Dose-dependant effect on hippocampal volume and neuron number. *Brain Res Bull*. 2008;77(4):172–7.
 51. Dragic S, Pavlovic V. Penicillin Epilepsy in Rats. *Acta Medica Median [Internet]*. 2004;43(4):19–23. Available from: https://www.researchgate.net/publication/40765359_PENICILLIN_EPILEPSY_IN_RATS
 52. Kılıç Ü, Demir Ş, Beyazççek E, Beyazççek Ö, Soytürk H. The Effects of Acute and Chronic Metformin Treatment on Penicillin Induced Epileptiform Activity in Rats. *J Acad Res Med*. 2022;12(2):87–98.
 53. Ribak CE, Bradburne RM, Harris AB. A preferential loss of gabaergic, symmetric synapses in epileptic foci: A quantitative ultrastructural analysis of monkey neocortex. *J Neurosci*. 1982;2(12):1725–35.
 54. Rubio C, Romo-Parra H, López-Landa A, Rubio-Osorio M. Classification of Current Experimental Models of Epilepsy. *Brain Sci*. 2024;14(10):1–24.
 55. Avoli M. Feline generalized penicillin epilepsy. *Ital J Neurol Sci*. 1995;16(1–2):79–82.
 56. Esat Adiguzel A, Ilgaz Akdogan, S. Ender Duzcan Act. Effect of Penicillin Induced Epilepsy Seizure on Granular Cell Layer of Dentate Gyrus in Rat: A Stereological Study. *Neurosci Res Commun*. 2002;31(1982):101–9.
 57. Ni H, Jiang Y wu, Tao L yuang, Cen J nong, Wu X ru. Effects of penicillin-induced developmental epilepticus on hippocampal regenerative sprouting, related gene expression and cognitive deficits in rats. *Toxicol Lett*. 2009;188(2):161–6.
 58. Zhu X, Chen Y, Du Y, Wan Q, Xu Y, Wu J. Astragaloside IV attenuates penicillin-induced epilepsy via inhibiting activation of the MAPK signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2018;17(1):643–7.
 59. Osharina V, Aarabi A, Manoochehri M, Mahmoudzadeh M, Wallois F. Hemodynamic Changes Associated with Interictal Spikes Induced by Acute Models of Focal Epilepsy in Rats: A Simultaneous Electroencephalography and Near-Infrared Spectroscopy Study. *Brain Topogr*. 2017;30(3):390–407.
 60. Twyman R, Green R, Macdonald R. Kinetics of open channel block by penicillin of single GABA. *J Physiol*. 1992;445:97–127.
 61. Matsumoto H, Marsan CA. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Ictal manifestations. *Exp Neurol*. 1964;9(4):305–26.
 62. Akdogan I, Goksin N. Experimental Epilepsy Models and Morphologic Alterations of Experimental Epilepsy Models in Brain and Hippocampus, Underlying Mechanisms of Epilepsy. *Croat InTech*. 2011;269–82.
 63. Goddard G V, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*. 1969;25(3):295–330.
 64. McNamara JO. Kindling model of epilepsy. *Adv Neurol*. 1986;44(303-18.).
 65. Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: Rewiring the brain. *Prog Neurobiol*. 2004;73(1):1–60.
 66. Löscher W. Animal Models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs. *Neurochem Res*. 2017;42(7):1873–88.
 67. Griffin A, Hamling KR, Hong SG, Anvar M, Lee LP, Baraban SC. Preclinical animal models for Dravet syndrome: Seizure phenotypes, comorbidities and drug screening. *Front Pharmacol*. 2018;9(JUN):1–15.
 68. John K. Mich et al. Interneuron-specific dual-AAV SCN1A gene replacement corrects epileptic phenotypes in mouse models of Dravet syndrome. *Sci Transl Med*. 2025;17(eadn5603).
 69. Kuo FS, Cleary CM, Loturco JJ, Chen X, Mulkey DK. Disordered breathing in a mouse model of Dravet syndrome. *Elife*. 2019;8.
 70. Borowicz-Reutt K, Czernia J, Krawczyk M. Genetic Background of Epilepsy and Antiepileptic Treatments. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22).
 71. Brun L, Viemari JC, Villard L. Mouse models of Kcnq2 dysfunction. *Epilepsia*. 2022;63(11):2813–26.
 72. Scott KEJ, Hermosillo Arrieta MF, Williams AJ. Deciphering SCN2A: A comprehensive review of rodent models of Scn2a dysfunction. *Epilepsia*. 2025;(August):1–15.
 73. Kearney JA, Yang Y, Beyer B, Bergren SK, Claes L, DeJonghe P, et al. Severe epilepsy resulting from genetic interaction between Scn2a and Kcnq2. *Hum Mol Genet*. 2006;15(6):1043–8.
 74. Coenen AML, Van Luijckelaer ELJM. Genetic Animal Models for Absence Epilepsy: A Review of the WAG/Rij Strain of Rats. *Behav Genet*. 2003;33(6):635–55.
 75. Sitnikova E. Sleep Disturbances in Rats With Genetic Pre-disposition to Spike-Wave Epilepsy (WAG/Rij). *Front Neurol*. 2021;12(November):1–6.
 76. Saryıldız Ö, Erdeve ET, Mutlu N, Turan TT, Yılmaz NÇ, Onat FY. Amygdala Kindling Resistance in Rats with Genetic Absence Epilepsy: Role of Sex Differences. *Arch Epilepsy*. 2025;31(2):42–6.
 77. Lakaye B, Nguyen L. Genetic Animal Models of Idiopathic Generalized Epilepsies: What Can We Learn from Them? *Biomedicines*. 2025;13(6):1–39.



BÖLÜM 12

DENEYSEL TRAVMATİK BEYİN HASARI MODELLERİ

Ali Osman ARSLAN¹

GİRİŞ

Travmatik beyin hasarı (TBH), mekanik bir travma sonucunda beyin dokusunda ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel bozulmalarla karakterize, küresel ölçekte morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. TBH; trafik kazaları, düşmeler, spor yaralanmaları ve patlamaya bağlı travmalar gibi farklı etiyolojik faktörlere bağlı olarak gelişebilmekte ve akut dönemde yaşamı tehdit eden komplikasyonların yanı sıra uzun vadede kalıcı motor, bilişsel, emosyonel ve davranışsal bozukluklara yol açabilmektedir. Klinik tabloların geniş bir spektrum göstermesi, bireysel biyolojik farklılıklar ve travmaya eşlik eden ikincil hasar süreçlerinin karmaşıklığı, TBH'nın patofizyolojisinin kapsamlı biçimde anlaşılmasını güçleştirmektedir.

Travmatik beyin hasarı, travma anında meydana gelen primer mekanik hasar ile bunu izleyen ve zaman içinde ilerleyebilen sekonder hasar süreçlerinin etkileşimi sonucu şekillenmektedir. Primer hasar, ani akselerasyon–deselerasyon kuvvetleri ve mekanik deformasyonlara bağlı olarak gelişen geri dönüşümsüz doku hasarıyla karakterizedir. Sekonder hasar ise nöroinflamasyon, oksidatif stres, eksitotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon, kan-beyin bariyeri bozulması ve programlanmış hücre ölümü gibi moleküler ve hücresele olayları kapsayan dinamik bir süreçtir. Güncel tedavi yaklaşımlarının büyük ölçüde destekleyici nitelikte olması ve klinik olarak etkinliği kanıtlanmış sınırlı sayıda nöroprotektif stratejinin bulunması, TBH araştırmalarında deneysel modellere olan ihtiyacı daha da artırmaktadır.

Deneysel hayvan modelleri, TBH'nin karmaşık patofizyolojik süreçlerinin kontrollü koşullar altında incelenmesine, hasarın şiddeti ve dağılımının standardize edilmesine ve potansiyel terapötik müdahalelerin sistematik olarak değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Fokal ve difüz hasarı yansıtan farklı deneysel yaklaşımlar, klinikte gözlenen TBH fenotiplerinin belirli yönlerini modelleyerek transkripsiyonel araştırmalar için güçlü bir zemin oluşturmaktadır. Bu bağlamda, uygun model seçimi ve metodolojik tasarım, elde edilen bulguların bilimsel geçerliliği ve klinik uygulanabilirliği açısından belirleyici bir rol oynamaktadır.

1. TRAVMATİK BEYİN HASARININ DENEYSEL MODELLENMESİNİN GEREKÇESİ

Deneysel modeller, TBH'nın birincil (mekanik) ve ikincil (inflamasyon, oksidatif stres, eksitotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon) hasar mekanizmalarının kontrollü koşullar altında incelenmesine olanak tanır. Ayrıca, farmakolojik ajanlar, nöromodülasyon teknikleri ve rejeneratif yaklaşımların etkinliğinin sistematik olarak değerlendirilmesini mümkün kılar. Klinik heterojenliğin aksine, deneysel modellerde hasar şiddeti, lokalizasyonu ve zamanlaması standardize edilebilir; bu da elde edilen verilerin karşılaştırılabilirliğini artırır (1).

¹ Dr, Öğr. Üyesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., aliosmanarslan@ibu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5711-0038



olarak değerlendiren yarı-kantitatif bir nörodavranışsal ölçüm aracı olarak kullanılmaktadır. Ölçek; ekstremité fleksiyonu, yürüme ve denge performansı, refleks yanıtlar ve koordinasyon gibi farklı nörolojik bileşenleri kapsayan görevlerden oluşmakta ve her bir fonksiyonel bozukluk için artan puanlama sistemiyle toplam skor elde edilmektedir. Yüksek NŞS değerleri daha ağır nörolojik disfonksiyonu yansıtırken, skorun zaman içerisinde azalması fonksiyonel iyileşmenin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Özellikle sıvı-perküsyon ve kontrollü kortikal darbe gibi deneysel TBH modellerinde hasar şiddetinin derecelendirilmesi ve tedavi yaklaşımlarının etkinliğinin izlenmesinde yüksek duyarlılık gösteren bu ölçek, basit uygulanabilirliği ve tekrarlanabilirliği açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Bununla birlikte, gözlemciye bağımlı olması ve ince bilişsel yetersizlikleri sınırlı ölçüde yansıtabilmesi, NŞS'nin temel kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Bu nedenle NŞS'nin histopatolojik ve moleküler analizlerle birlikte kullanılması, deneysel TBH'nin fonksiyonel sonuçlarının daha güvenilir biçimde değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır (49,52).

SONUÇ

Travmatik beyin hasarı, çok boyutlu patofizyolojisi ve belirgin klinik heterojenliği nedeniyle günümüzde hâlen önemli bir bilimsel ve terapötik zorluk oluşturmaktadır. Primer mekanik hasarı izleyen sekonder hücresel ve moleküler süreçler, nörodejenerasyonun ilerlemesinde ve uzun dönemli fonksiyonel kayıpların gelişiminde belirleyici rol oynamaktadır. Bu karmaşık süreçlerin anlaşılması ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, büyük ölçüde deneysel travmatik beyin hasarı modellerine dayanmaktadır.

Fokal ve difüz hasarı yansıtan deneysel modeller, klinik TBH spektrumunun farklı yönlerini taklit ederek mekanistik araştırmalar ve prelinik terapötik değerlendirmeler için tamamlayıcı araçlar sunmaktadır. Bununla birlikte, prelinik düzeyde umut vadeden yaklaşımların klinik uygulamalara sınırlı ölçüde yansımış olması, model seçimi ve deneysel tasarımın translasyonel başarı açısından kritik önemini ortaya koymaktadır. Araştırma sorusuyla uyumlu model kullanımı, biyolojik değişkenlerin dikkate alınması ve metodolojik standartların güçlendirilmesi bu sürecin temel bileşenleridir.

Gelecekte, çoklu model yaklaşımlarının benimsenmesi, gelişmiş in vitro ve mikroakışkan sistemlerin in vivo çalışmalarla entegrasyonu ve standartlaştırılmış raporlama çerçevelerinin yaygınlaştırılması, deneysel TBH araştırmalarının klinik uygulamalara aktarılmasını güçlendirecektir.

KAYNAKLAR

1. Maas AIR, Menon DK, Manley GT, Abrams M, Åkerlund C, Andelic N, et al. Traumatic brain injury: Progress and challenges in prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2022;21(11):1004–1060.
2. Davis AE. Mechanisms of traumatic brain injury: Biomechanical, structural and cellular considerations. *Crit Care Nurs Q.* 2000;23(3):1–13.
3. Cernak I. Animal models of head trauma. *NeuroRx.* 2005;2(3):410–422.
4. Hay J, Johnson VE, Smith DH, Stewart W. Chronic traumatic encephalopathy: The neuropathological legacy of traumatic brain injury. *Annu Rev Pathol.* 2016;11:21–45.
5. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Emerging treatments for traumatic brain injury. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009;14(1):67–84.
6. Döppenbergr EM, Choi SC, Bullock R. Clinical trials in traumatic brain injury: Lessons for the future. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2004;16(1):87–94.
7. Faden AI. Neuroprotection and traumatic brain injury: Theoretical option or realistic proposition. *Curr Opin Neurol.* 2002;15(6):707–712.
8. Lisi I, Moro F, Mazzone E, Marklund N, Pischitta F, Kobeissy F, et al. Exploiting blood-based biomarkers to align preclinical models with human traumatic brain injury. *Brain.* 2025;148(4):1062–1080.
9. Schouten JW. Neuroprotection in traumatic brain injury: A complex struggle against the biology of nature. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(2):134–142.
10. Irvine KA, Clark JD. Chronic pain after traumatic brain injury: Pathophysiology and pain mechanisms. *Pain Med.* 2018;19:1315–1333.
11. Povlishock JT, Christman CW. The pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and humans: A review of current thoughts. *J Neurotrauma.* 1995;12(4):555–564.
12. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(2):128–142.
13. Bramlett HM, Dietrich WD. Progressive damage after brain and spinal cord injury: Pathomechanisms and treatment strategies. *Prog Brain Res.* 2007;161:125–141.
14. Raghupathi R. Cell death mechanisms following traumatic brain injury. *Brain Pathol.* 2004;14(2):215–222.
15. Yakovlev AG, Ota K, Wang G, Movsesyan V, Bao WL, Yoshihara K, et al. Differential expression of apoptotic protease-activating factor-1 and caspase-3 genes



- and susceptibility to apoptosis during brain development and after traumatic brain injury. *J Neurosci*. 2001;21(19):7439–7446.
16. Osier N, Dixon CE. Mini review of controlled cortical impact: A well-suited device for concussion research. *Brain Sci*. 2017;7(7):88.
 17. Marmarou CR, Prieto R, Taya K, Young HF, Marmarou A. Marmarou weight drop injury model. In: Chen J, Xu ZC, Xu XM, Zhang JH, editors. *Animal models of acute neurological injuries*. Humana Press; 2009. p. 34.
 18. Romine J, Gao X, Chen J. Controlled cortical impact model for traumatic brain injury. *J Vis Exp*. 2014;(90):e51781.
 19. Thompson HJ, Lifshitz J, Marklund N, Grady MS, Graham DI, Hovda DA, McIntosh TK. Lateral fluid percussion brain injury: A 15-year review and evaluation. *J Neurotrauma*. 2005;22(1):42–75.
 20. Kabadi SV, Hilton GD, Stoica BA, Zapple DN, Faden AI. Fluid-percussion-induced traumatic brain injury model in rats. *Nat Protoc*. 2010;5(9):1552–1563.
 21. Akçay G. Weight drop models in traumatic brain injury. *Middle Black Sea J Health Sci*. 2023;9(2):376–386.
 22. Albert-Weissenberger C, Sirén AL. Experimental traumatic brain injury. *Exp Transl Stroke Med*. 2010;2:16.
 23. Ramos-Galarza C, Obregón J. Neuropsychological rehabilitation for traumatic brain injury: A systematic review. *J Clin Med*. 2025;14:1287.
 24. Lim S, Go E, Lee J, Lee G, Son C. Introducing a novel sham acupuncture method for double-blind trials: A validation study. *Complement Ther Med*. 2025;72:103198.
 25. Shi R, Race N. Mild blast-induced traumatic brain injury model. In: *Springer Series in Translational Stroke Research*. Springer; 2019. p. 1–??
 26. Elder G, Sosa M, De Gasperi R, Garcia G, Perez G, Abutarboush R, et al. The neurovascular unit as a locus of injury in low-level blast-induced neurotrauma. *Int J Mol Sci*. 2024;25:1150.
 27. Aravind A, Ravula AR, Chandra N, Pfister BJ. Behavioral deficits in animal models of blast traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2020;11:990.
 28. Wang Z, Cheng F, Shi X, Dai J, Jin H, Liu Y. Advance on blast-induced traumatic brain injury. *World Neurosurg*. 2025;182:124115.
 29. Cullen DK, Simon CM, LaPlaca MC. Strain rate-dependent induction of reactive astrogliosis and cell death in three-dimensional neuronal–astrocytic cultures. *Brain Res*. 2011;1386:103–115.
 30. Stoppini L, Buchs PA, Muller D. A simple method for organotypic cultures of nervous tissue. *J Neurosci Methods*. 1991;37(2):173–182.
 31. Wu YH, Rosset S, Lee T, Draganow M, Park T, Shim V. In vitro models of traumatic brain injury: A systematic review. *J Neurotrauma*. 2021;38(17):2336–2372.
 32. Cater HL, Sundstrom LE, Morrison B. Temporal development of hippocampal cell death is dependent on tissue strain but not strain rate. *J Neurotrauma*. 2006;23(6):829–844.
 33. van der Helm MW, van der Meer AD, Eijkel JC, van den Berg A, Segerink LI. Microfluidic organ-on-chip technology for blood-brain barrier research. *Tissue Barriers*. 2016;4(1):e1142493.
 34. Fesharaki-Zadeh A, Datta D. An overview of preclinical models of traumatic brain injury (TBI): Relevance to pathophysiological mechanisms. *Front Cell Neurosci*. 2024;18:1371213.
 35. Ma X, Aravind A, Pfister BJ, et al. Animal models of traumatic brain injury and assessment of injury severity. *Mol Neurobiol*. 2019;56:5332–5345.
 36. Abikenari M, Ha JH, Liu J, et al. The immunological landscape of traumatic brain injury: Insights from pathophysiology to experimental models. *Front Neurol*. 2025;16:1668480.
 37. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). NINDS common data elements (CDEs). National Institutes of Health; [cited 2025 Mar 15].
 38. Bales JW, Macfarlane K, Dixon CE. Neurobehavioral assessments of traumatic brain injury. In: Chen J, Xu XM, Xu Z, Zhang J, editors. *Animal models of acute neurological injuries II*. Humana Press; 2012. p. 33.
 39. Chauhan P, Yadav N, Wadhwa K, Ganesan S, Walia C, Rathore G, et al. Animal models of traumatic brain injury and their relevance in clinical settings. *CNS Neurosci Ther*. 2025;31(4):e70362.
 40. Baskaran A, Hoehn RD, Rose CG. Neuromechanical models of mild traumatic brain injury conditioned on reaction time: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2024;13(24):7648.
 41. Scott D, Saatman KE. Cognitive and motor function assessments in rodent models of traumatic brain injury. In: Kobeissy F, editor. *Pre-Clinical and Clinical Methods in Brain Trauma Research*. Humana Press; 2018. p. 139–154.
 42. Shi X, Bai H, Wang J, Chen L, Li Y, Yang Y. Behavioral assessment of sensory, motor, emotion, and cognition in rodent models of intracerebral hemorrhage. *Front Neurol*. 2021;12:667511.
 43. Wanner I, McCabe J, Huie J, Harris N, Paydar A, McMann-Chapman C, et al. Prospective harmonization, common data elements, and sharing strategies for multicenter pre-clinical traumatic brain injury research in the Translational Outcomes Project in Neurotrauma Consortium. *J Neurotrauma*. 2025;42:877–897.
 44. Shultz S, McDonald S, Corrigan F, Semple B, Salberg S, Zamani A, Jones N, Mychasiuk R. The clinical relevance of behavior testing in animal models of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2020;37:??–??
 45. Zhao Q, Zhang J, Li H, Xie F. Models of traumatic brain injury—Highlights and drawbacks. *Front Neurol*. 2023;14:1151660.
 46. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2013;246:35–43.
 47. Chauhan P, Yadav N, Wadhwa K, Ganesan S, Walia C, Rathore G, et al. Animal models of traumatic brain injury and their relevance in clinical settings. *CNS Neurosci Ther*. 2025;31(4):e70362.
 48. McIntosh TK, Noble L, Andrews B, Faden AI. Traumatic brain injury in the rat: Characterization of a lateral fluid-percussion model. *Neuroscience*. 1989;28(1):233–244.



49. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81–84.
50. Reith FCM, Van den Brande R, Synnot A, et al. The reliability of the Glasgow Coma Scale: A systematic review. *BMJ*. 2019;365:l1296.
51. Saatman KE, Duhaime AC, Bullock R, Maas AIR, Valadka A, Manley GT. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *J Neurotrauma*. 2008;25(7):719–738.
52. Frank O, Gruenbaum BF, Shelef I, Zvenigorodsky V, Benjamin O, Shapoval G, Zlotnik A, Melamed I, Boyko M. A novel histological technique to assess severity of traumatic brain injury in rodents: Comparisons to neuroimaging and neurological outcomes. *Front Neurosci*. 2021;15:733115.



BÖLÜM 13

DENEYSEL İNME MODELLERİ

Murat YILMAZ¹

GİRİŞ

İnme, dünya genelinde mortalite ve uzun dönem yeti yitiminin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1). Küresel ölçekte her yıl milyonlarca yeni inme vakası görülmekte olup, yaşlanan nüfus ve artan vasküler risk faktörleri nedeniyle hastalık yükü giderek artmaktadır(1). Klinik pratikte akut iskemik inme; etiyoloji, etkilenen damar yatağı, kollateral dolaşım kapasitesi, reperfüzyon zamanı ve bireysel biyolojik farklılıklar gibi çok sayıda değişken tarafından şekillenen heterojen bir klinik tablo sunmaktadır. Bu karmaşıklık, hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasını ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesini zorlaştırmaktadır.

Bu bağlamda deneysel inme modelleri, inme patofizyolojisinin moleküler, hücresel ve vasküler düzeylerde aydınlatılmasında temel araştırma araçlarıdır (2, 3). İn vitro sistemlerden küçük ve büyük hayvan modellerine kadar uzanan bu yaklaşımlar; iskemik hasar, reperfüzyon yaralanması, inflamasyon, kan-beyin bariyeri bozukluğu ve doku onarım süreçlerinin kontrollü biçimde incelenmesine olanak tanımaktadır. Özellikle rodentlerde uygulanan orta serebral arter oklüzyonu (Middle Cerebral Artery Occlusion-MCAO) modelleri, fokal iskemik inmenin deneysel karşılığı olarak en yaygın kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır (4, 5).

Deneysel modeller, iskemik inmede rol oynayan biyolojik mekanizmaların ayrıntılı biçimde incelenmesini mümkün kılar. İn vitro modeller belirli moleküler yolların izole değerlendirilmesine olanak

tanırken, in vivo modeller vasküler oklüzyon ve reperfüzyonun beyin dokusu üzerindeki bütüncül etkilerini ortaya koymaktadır (5, 6). Tromboembolik modeller trombolitik tedavilerin değerlendirilmesinde avantaj sağlarken, filament tabanlı MCAO modelleri kontrollü reperfüzyon senaryoları sayesinde reperfüzyon hasarı ve penumbra kavramlarının araştırılmasına imkân vermektedir (5, 7). Bununla birlikte, hiçbir deneysel model insan inmesinin tüm biyolojik ve klinik boyutlarını eksiksiz şekilde temsil edememektedir (6-8).

Preklinik çalışmalarda elde edilen çok sayıda olumlu sonuca rağmen, bu bulguların büyük bir kısmı klinik uygulamaya aktarılabilmiş değildir (4, 9). Hayvan modellerinde etkili bulunan pek çok nöroprotektif ve vasküler hedefli tedavi yaklaşımı, klinik çalışmalarda beklenen faydayı gösterememiştir. Bu translasyonel başarısızlığın temel nedenleri arasında; deneysel modellerin insan inmesinin heterojen yapısını yeterince yansıtamaması, yaş ve komorbidite gibi kritik faktörlerin çoğu zaman göz ardı edilmesi ve sonuç ölçütlerindeki uyumsuzluklar yer almaktadır (4, 9, 10).

Modelleme yaklaşımının en önemli sınırlamalarından biri, insan inmesinin çok boyutlu ve değişken doğasının tek bir deneysel sistemle taklit edilememesidir (5, 11, 12). Çoğu rodent modeli genç ve sağlıklı hayvanlarda uygulanmakta olup, bu durum ileri yaş ve çoklu komorbiditelerle karakterize klinik inme popülasyonunu yeterince temsil etmemektedir(10). Ayrıca rodent beyin yapısının insan beynine kıyasla daha düşük beyaz cevher oranına sahip olması ve gi-

¹ Doç. Dr., Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD., murat.yilmaz@ibu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5308-4653
DOI : 10.37609/akya.4023.c6248



si (ör. Multi-PART, CAMARADES gibi girişimler) (9,10).

3. **Teknolojik İlerlemelerin Entegrasyonu:** Yapay zeka ve makine öğrenmesi ile veri analizi, ileri görüntüleme teknikleri (optogenetik, yüksek çözünürlüklü fMRI), ve organ-on-a-chip gibi in vitro sistemlerin kullanımı(2,3,27).
4. **Hemorajik İnme Araştırmalarının Derinleştirilmesi:** Özellikle kanama sonrası ikincil hasar mekanizmalarına (demir toksisitesi, ferroptoz, nöroinflamasyon) yönelik modelleme ve terapötik müdahaleler(19,20).
5. **İyileşme ve Plastisite Süreçlerine Odaklanma:** Akut nöroproteksiyonun ötesinde, kronik dönemde rehabilitasyon, nöral re-organizasyon ve rejeneratif stratejileri destekleyen model sistemlerinin optimizasyonu(26).

SONUÇ

Deneysel inme modelleri dinamik ve gelişen bir araştırma alanıdır. Mevcut modellerin güçlü yanlarını korurken, sınırlılıklarının farkında olmak ve gelecek perspektifinde öngörülen bu iyileştirmeleri araştırma pratiğine dahil etmek, inme tedavisinde umut vaat eden yeni yaklaşımların klinik başarıya ulaşma olasılığını önemli ölçüde artıracaktır. Disiplinler arası işbirliği, metodolojik titizlik ve klinik ihtiyaçlara odaklanma, deneysel inme araştırmalarının insan sağlığına katkısını en üst düzeye çıkaracak temel unsurlardır.

KAYNAKLAR

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795-820.
2. Howells DW, Porritt MJ, Rewell SS, et al. Different strokes for different folks: the rich diversity of animal models of focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(8):1412-1431.
3. Sommer CJ. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathol*. 2017;133(2):245-261.
4. Fluri F, Schuhmann MK, Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3445-3454.
5. Carmichael ST. Rodent models of focal stroke: size, mechanism, and purpose. *NeuroRx*. 2005;2(3):396-409.
6. Traystman RJ. Animal models of focal and global cerebral ischemia. *ILAR J*. 2003;44(2):85-95.
7. Hossman KA. The two pathophysiologies of focal brain ischemia: implications for translational stroke research. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(7):1310-1316.
8. Fisher M, Feuerstein G, Howells DW, et al. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke*. 2009;40(6):2244-2250.
9. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol*. 2006;59(3):467-477.
10. Dirnagl U. Bench to bedside: the quest for quality in experimental stroke research. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(12):1465-1478.
11. Boltze J, Forschler A, Nitzsche B, et al. Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion in Sheep: A Novel Large Animal Model of Focal Cerebral Ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(12):1951-1964.
12. Mergenthaler P, Meisel A. Do Stroke Models Model Stroke? *Dis Model Mech*. 2012;5(6):718-725.
13. Cook DJ, Tymianski M. Nonhuman Primate Models of Stroke for Translational Neuroprotection Research. *Neurotherapeutics*. 2012;9(2):371-379.
14. Zaremba JD, Goodson MA, Redwine JM. Modeling Stroke in Mice: Transient Middle Cerebral Artery Occlusion via the External Carotid Artery. *J Vis Exp*. 2020;(161).
15. Durukan A, Tatlisumak T. Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;87(1):179-197.
16. Kilic E, Hermann DM, Hossman KA. A reproducible model of thromboembolic stroke in mice. *Neuroreport*. 1998;9(13):2967-2970.
17. Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, Ooneda G. Experimental studies of ischemic brain edema, I: a new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. *Jpn J Stroke*. 1986;8:1-8.
18. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 1989;20(1):84-91.
19. MacLellan CL, Silasi G, Poon CC, et al. Intracerebral hemorrhage models in rat: comparing collagenase to blood infusion. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(3):516-525.
20. Rosenberg GA, Mun-Bryce S, Wesley M, Kornfeld M. Collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke*. 1990;21(5):801-807.
21. Veelken JA, Laing RJ, Jakubowski J. The Sheffield model of subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke*. 1995;26(7):1279-1283.
22. Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. *Stroke*. 1979;10(3):267-272.
23. Orset C, Macrez R, Young AR, et al. Mouse model of in situ thromboembolic stroke and reperfusion. *Stroke*. 2007;38(10):2771-2778.
24. Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, et al. Rat middle ce-



- rebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke*. 1986;17(3):472-476.
25. Ishrat T, Sayeed I, Atif F, et al. Progesterone is neuroprotective against ischemic brain injury through its effects on the phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B signaling pathway. *Neuroscience*. 2012;210:442-450.
 26. Chen J, Li Y, Wang L, et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Stroke*. 2001;32(4):1005-1011.
 27. Bouley J, Fisher M, Henninger N. Comparison between coated vs. uncoated suture middle cerebral artery occlusion in the rat as assessed by perfusion/diffusion weighted imaging. *Neurosci Lett*. 2006;405(3):179-183.
 28. Watson BD, Dietrich WD, Busto R, et al. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. *Ann Neurol*. 1985;17(5):497-504.
 29. Kurz KD, Main BW, Sandusky GE. Rat model of arterial thrombosis induced by ferric chloride. *Thromb Res*. 1990;60(4):269-280.
 30. Fuxe K, Bjelke B, Andbjør B, et al. Endothelin-1 induced lesions of the frontoparietal cortex of the rat. A possible model of focal cortical ischemia. *Neuroreport*. 1997;8(11):2623-2629.



BÖLÜM 14

SEREBRAL İSKEMİDE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Sevdenur AKÇAY¹

Güven AKÇAY²

Murat YILMAZ³

GİRİŞ

Serebral iskemi (İnme), dünya genelinde mortalite ve uzun dönem sakatlığın önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Tüm inme vakalarının yaklaşık %80–87'sini oluşturan iskemik inme, yüksek nüks oranları ve kalıcı nörolojik hasarı nedeniyle hem bireysel hem de toplumsal düzeyde ciddi bir sağlık yükü yaratmaktadır (1). Küresel nüfusun yaşlanmasıyla birlikte obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi vasküler risk faktörlerinin artışı, iskemik inmenin insidansını yükseltmekte ve hastalığın daha genç yaş gruplarına doğru kaymasına neden olmaktadır (2).

İnmenin patogenezinde en önemli değiştirilebilir risk faktörü hipertansiyondur. Buna ek olarak hiperlipidemi, dislipidemi ve ateroskleroz gibi komorbid durumlar, serebral dolaşımın bozulmasına ve beyin dokusunun iskemi-hipoksiye karşı daha savunmasız hâle gelmesine yol açar (3). Klinik gözlemler, sol hemisfer iskemisinin sağ hemisfere kıyasla daha sık görüldüğünü ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu durum, sol ortak karotis arterin doğrudan aort kavsinden köken almasına bağlı hemodinamik farklılıklar ve artmış kesme kuvveti ile ilişkilendirilmektedir. Artmış kesme stresi, karotis intima-media kalınlaşmasını ve aterosklerotik süreçleri hızlandırarak serebral perfüzyon bozukluğuna zemin hazırlayabilir (4). Ayrıca, çoğu bireyde dil merkezinin sol hemisferde yer alması, sol hemisfer

iskemisinin klinik olarak daha erken ve belirgin fark edilmesine katkıda bulunur (5,6).

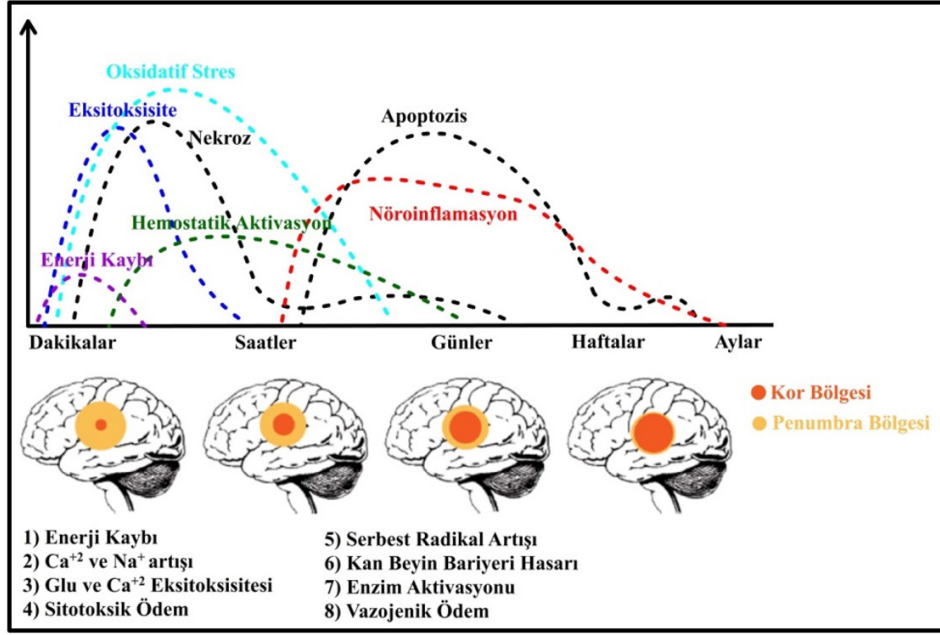
Patofizyolojik açıdan iskemik beyin hasarı, kan akımının azalmasının dağılımına göre fokal ve global olmak üzere iki ana formda değerlendirilir. Fokal iskemide, beynin sınırlı bir bölgesine giden kan akımı ani veya kademeli olarak azalır. Bu durum genellikle trombotik veya embolik mekanizmalar sonucu gelişir. Trombotik iskemide, aterosklerotik zeminde gelişen lokal pıhtı oluşumu ön plandayken; embolik iskemide, kalp veya büyük damarlardan köken alan emboliler ani damar tıkanıklığına yol açar. Fokal iskemisinin patofizyolojisinde iskemik çekirdek ve çevresindeki penumbra alanı temel kavramlardır. Çekirdekte hızlı ve geri dönüşsüz hücre ölümü gelişirken, penumbra bölgesinde metabolik aktivite azalmış ancak hücresel bütünlük geçici olarak korunmuştur. Bu bölge, terapötik müdahalelere en duyarlı alanı temsil eder (7–9).

Global iskemide ise beyin tamamı veya geniş bir bölümü etkilenir ve en sık kardiyak arrest sonrası ortaya çıkar. Bu durumda serebral perfüzyonun ani kesilmesi, yaygın enerji yetmezliğine ve ATP tükenmesine yol açar. Hipokampus, korteks ve Purkinje hücreleri gibi metabolik olarak aktif bölgeler selektif olarak daha hassastır. Global iskemi, genellikle yaygın nöronal hasar, bilinç kaybı ve yüksek mortalite ile seyreder (10–14).

¹ MSc, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD., sevdenuruzunn@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-2744-1775

² Doç. Dr., Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik AD., guven.akcay@ibu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3418-8825

³ Doç. Dr., Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD., murat.yilmaz@ibu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5308-4653



Şekil 3. İskemik hasarın saatlere göre patafizyolojik mekanizması (38)

linde reperfüzyon, kalıcı MCAO (pMCAO) modeline kıyasla iyileşme fazında (7 gün ve sonrası) vasküler hücreleri tutarak nörojenezi ve anjiyogenezi daha fazla teşvik edebilir (19,39).

SONUÇ

Serebral iskemi, enerji metabolizmasının çöküşünden eksitotoksisteye, oksidatif stresten nöroinflamasyona ve çoklu düzenlenmiş hücre ölüm yollarının aktivasyonuna kadar uzanan karmaşık ve çok katmanlı bir patofizyolojik süreçtir. Reperfüzyon, iskemik dokunun kurtarılması için zorunlu olmakla birlikte, beraberinde getirdiği oksidatif patlama ve inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesi nedeniyle ikincil hasarı da tetikleyebilmektedir. İskemik kaskadın anlaşılması; hem akut dönemde nöronal kaybı sınırlayacak nöroprotektif stratejilerin geliştirilmesi hem de geç dönemde anjiyogenez, nörojeniz ve sinaptogenez gibi endojen onarım mekanizmalarının hedeflenmesi açısından kritik önem taşımaktadır. Bu nedenle, serebral I/R hasarının hücresel ve moleküler mekanizmalarının bütüncül bir perspektifle ele alınması, gelecekteki deneysel ve klinik çalışmalara yol gösterici niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Liu X, Xie C, Wang Y, Xiang J, Chen L, Yuan J, et al. Ferritinophagy and Ferroptosis in Cerebral Ischemia Reperfusion Injury. *Neurochem Res.* 2024 Aug 1;49(8):1965–79.
2. Ma R, Xie Q, Li Y, Chen Z, Ren M, Chen H, et al. Animal models of cerebral ischemia: A review. *Biomed Pharmacother.* 2020 Nov 1;131:110686.
3. Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018 Dec 1;38(12):2129–49.
4. Zhai Z, Feng J. Left-right asymmetry influenced the infarct volume and neurological dysfunction following focal middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Behav.* 2018;8(12):e01166.
5. Bartolomeo P, Seidel Malkinson T. Hemispheric lateralization of attention processes in the human brain. *Curr Opin Psychol.* 2019 Oct 1;29:90–6.
6. Zhu M, Cai Q. Hemispheric co-lateralization of language and spatial attention reduces performance in dual-task. *Brain Lang.* 2025 Mar 1;262:105537.
7. Adams HP, Biller J. Classification of Subtypes of Ischemic Stroke. *Stroke.* 2015 May;46(5):e114–7.
8. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993 Jan;24(1):35–41.
9. Alpar S, Özden ME, Tatliparmak AC, Umaç GA, Yılmaz S. Platelet Indices in Distinguishing Thrombotic vs Embolic Ischemic Stroke. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg.* 2025 June 27;12(2):296–



- 304.
10. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(6):452–6.
 11. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2012 June 23;379(9834):2352–63.
 12. L L, X W, Z Y. Ischemia-reperfusion Injury in the Brain: Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies. *Biochem Pharmacol Open Access.* 2016;5(4):213.
 13. Li Y, Zhang J. Animal models of stroke. *Anim Models Exp Med.* 2021;4(3):204–19.
 14. Trotman-Lucas M, Gibson CL. A review of experimental models of focal cerebral ischemia focusing on the middle cerebral artery occlusion model. *F1000Research.* 2021;10:242.
 15. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2012;298:229–317.
 16. Durukan A, Tatlisumak T. Acute ischemic stroke: Overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007 May 1;87(1):179–97.
 17. Zhao Y, Zhang X, Chen X, Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review). *Int J Mol Med.* 2022 Feb;49(2):15.
 18. Merchantaler I, Dellovade TL, Shughrue PJ. Neuroprotection by estrogen in animal models of global and focal ischemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Dec;1007:89–100.
 19. Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injuries: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan;23(1):14.
 20. Zhang S, Tang MB, Luo HY, Shi CH, Xu YM. Necroptosis in neurodegenerative diseases: a potential therapeutic target. *Cell Death Dis.* 2017 June 29;8(6):e2905.
 21. Yang M, Lv Y, Tian X, Lou J, An R, Zhang Q, et al. Neuroprotective Effect of β -Caryophyllene on Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via Regulation of Necroptotic Neuronal Death and Inflammation: In Vivo and in Vitro. *Front Neurosci.* 2017;11:583.
 22. Singhal G, Baune BT. Microglia: An Interface between the Loss of Neuroplasticity and Depression. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:270.
 23. Dugue R, Nath M, Dugue A, Barone FC, Dugue R, Nath M, et al. Roles of Pro- and Anti-inflammatory Cytokines in Traumatic Brain Injury and Acute Ischemic Stroke. In: *Mechanisms of Neuroinflammation.* IntechOpen; 2017. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/56407>
 24. Radenovic L. In Vivo Experimental Models of Cerebral Ischemia: Analysis, Translational Potential and Clinical Relevance. *Cardiol Res Cardiovasc Med.* 2024 Feb 8;9(1).
 25. Tanaka R, Komine-Kobayashi M, Mochizuki H, Yamada M, Furuya T, Migita M, et al. Migration of enhanced green fluorescent protein expressing bone marrow-derived microglia/macrophage into the mouse brain following permanent focal ischemia. *Neuroscience.* 2003;117(3):531–9.
 26. Jickling GC, Liu D, Ander BP, Stamova B, Zhan X, Sharp FR. Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2015 June;35(6):888–901.
 27. Yoshimura, A.; Ito, M. Resolution of inflammation and repair after ischemic brain injury. *Neurosciences.* 2020, 7, 264–76
 28. Datta A, Sarmah D, Mounica L, Kaur H, Kesharwani R, Verma G, et al. Cell Death Pathways in Ischemic Stroke and Targeted Pharmacotherapy. *Transl Stroke Res.* 2020 Dec;11(6):1185–202.
 29. Zhang Q, Jia M, Wang Y, Wang Q, Wu J. Cell Death Mechanisms in Cerebral Ischemia–Reperfusion Injury. *Neurochem Res.* 2022 Dec 1;47(12):3525–42.
 30. Green DR, Llambi F. Cell Death Signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015 Dec 1;7(12):a006080.
 31. de Almagro MC, Vucic D. Necroptosis: Pathway diversity and characteristics. *Semin Cell Dev Biol.* 2015 Mar;39:56–62.
 32. Zhao J, Jitkaew S, Cai Z, Choksi S, Li Q, Luo J, et al. Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Apr 3;109(14):5322–7.
 33. Huang YG, Tao W, Yang SB, Wang JF, Mei ZG, Feng ZT. Autophagy: novel insights into therapeutic target of electroacupuncture against cerebral ischemia/ reperfusion injury. *Neural Regen Res.* 2019 June;14(6):954.
 34. Fan YY, Hu WW, Nan F, Chen Z. Postconditioning-induced neuroprotection, mechanisms and applications in cerebral ischemia. *Neurochem Int.* 2017 July 1;107:43–56.
 35. Thakkar R, Wang R, Sareddy G, Wang J, Thiruvaiyaru D, Vadlamudi R, et al. NLRP3 Inflammasome Activation in the Brain after Global Cerebral Ischemia and Regulation by 17 β -Estradiol. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:8309031.
 36. Cramer SL, Saha A, Liu J, Tadi S, Tiziani S, Yan W, et al. Systemic depletion of L-cyst(e)ine with cyst(e)inase increases reactive oxygen species and suppresses tumor growth. *Nat Med.* 2017 Jan;23(1):120–7.
 37. Hu G, Wu Z, Yang F, Zhao H, Liu X, Deng Y, et al. Ginsenoside Rd blocks AIF mitochondrio-nuclear translocation and NF- κ B nuclear accumulation by inhibiting poly(ADP-ribose) polymerase-1 after focal cerebral ischemia in rats. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2013 Dec;34(12):2101–6.
 38. AĞAR A, AKÇAY G. Nörolojik Hastalıkların Deneysel Hayvan Modelleri. *Akademisyen Kitabevi;* 2022. 44 p.
 39. Lee EJ, Moon PG, Baek MC, Kim HS. Comparison of the Effects of Matrix Metalloproteinase Inhibitors on TNF- α Release from Activated Microglia and TNF- α Converting Enzyme Activity. *Biomol Ther.* 2014 Sept;22(5):414–9.



BÖLÜM 15

DENEYSEL NÖROPATİK AĞRI MODELLERİ

Elif KARABACAK¹

GİRİŞ

Nöropatik ağrı, karmaşık ve yıpratıcı bir durum olup somatosensoryel sinir sisteminin hasar görmesi veya işlev bozukluğundan kaynaklanan bir kronik ağrı durumudur. Bu durum, dokunma, basınç, sıcaklık ve propriosepsiyonu işleyen somatosensoryel sistemdeki bir lezyon veya hastalıktan kaynaklanan ağrı olarak tanımlanmaktadır (1–3). Bu uyumsuz yanıt sıklıkla hasarlı duyuşal nöronlardan kaynaklanır ve merkezi sinir sistemi tutulumu da dahil olmak üzere tüm nosiseptif yol boyunca yayılır (4). Bu tanım, nöropatik ağrının ortaya çıkışında somatosensoryel sistemin doğrudan rol oynadığını vurgulayarak, onu, nöral olmayan doku patolojisinden kaynaklanan nosiseptif ağrıdan ayırmaktadır (1). Bu ayırım, doğru tanı ve etkili tedavi için büyük önem arz etmektedir. Çünkü nöropatik ağrının genellikle allodini (normalde ağrısız uyarılardan kaynaklanan ağrı), hiperaljezi (ağrılı uyarılardan kaynaklanan ağrının artması) ve kendiliğinden yanma veya vurma hissi gibi benzersiz semptomlarla ortaya çıktığı belirtilmiştir (5,6).

1.NÖROPATİK AĞRI

Nöropatik ağrının kronik yapısı, etkilenen bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde bozarak sağlık hizmeti kullanımının artmasına ve önemli oranda morbiditeye yol açmaktadır (3). Klinik olarak nöropatik ağrı sendromlarının pozitif ve negatif fenomenlerin birleşimiyle karakterize olduğu bildirilmiştir. Pozitif fenomenler; çeşitli ağrılı semptomlar, parestezi ve/

veya disesteziyi içermektedir. Bunlar, tanım gereği anormal, ağrısız hislerdir (örneğin, karıncalanma, uyuşma). Negatif fenomenleri ise genellikle ağrılı bölgedeki nörolojik duyuşal eksiklikleri ve lezyonun konumuna bağlı olarak diğer eksiklikleri (motor, bilişsel vb.) içermektedir (7).

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği'nin yaptığı sınıflandırmada, periferik nöropatik ağrının en yaygın durumları; trigeminal nevralsi, periferik sinir hasarı, ağrılı polinöropati, postherpetik nevralsi ve ağrılı radikülopati olarak listelenmektedir. Merkezi nöropatik ağrı durumları arasında ise omurilik veya beyin hasarına bağlı ağrı, inme sonrası ağrı ve multipl skleroz ile ilişkili ağrının yer aldığı bildirilmiştir (8). Ağrı mekanizmalarını anlamadaki ilerlemelere rağmen, kronik ağrının, özellikle nöropatik ağrının etkili bir şekilde tedavi edilmesi hala zordur (9). Optimal tedavi stratejileri, etiyolojiye bağlı olarak değişen altta yatan patofizyolojik mekanizmaların kapsamlı bir şekilde anlaşılması gerektiği belirtilmiştir (10).

1.1.Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi

Genel popülasyonda nöropatik ağrının yaygınlığının %3,2 ile %10,3 arasında değiştiği tahmin edilmekte olup, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemekte ve önemli bir toplumsal yük oluşturmaktadır (11) Nöropatik ağrının karmaşık etiyolojisi, periferik sinir hasarı, merkezi duyarlılaşma ve değişmiş ağrı modülasyon yolları dahil olmak üzere çeşitli mekanizmaları içerir. Özellikle kronik nöropatik ağrıya odaklanarak, ağrının altında yatan moleküler me-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji AD., elifkarabacak@duzce.edu.tr, ORCID: 0000-0003-2054-4542
DOI : 10.37609/akya.4023.c6250



ya devam etmektedir ve bu durum genellikle hayvan modellerinin çok yönlü insan ağrı deneyimini ve altta yatan patolojilerini tam olarak kopyalamadaki doğal sınırlamalarına bağlanmaktadır (83).

SONUÇ

Önemli ilerlemelere rağmen, klinik öncesi modellerden elde edilen bulguların klinik başarıya dönüştürülmesi zorlu olmaya devam etmektedir ve bu durum genellikle hayvan modellerinin çok yönlü insan ağrı deneyimini ve altta yatan patolojilerini tam olarak kopyalamadaki doğal sınırlamalarına bağlanmaktadır (83). Bu nedenle, deneysel modellemedeki gelecekteki yönler, klinik nöropatik ağrı durumlarında gözlemlenen kronikliği, eşlik eden hastalıkları ve bireysel değişkenliği daha iyi kapsayan daha gelişmiş modellerin geliştirilmesine öncelik vermelidir. Bu tür gelişmeler, nöropatik ağrının altında yatan çeşitli patofizyolojik mekanizmaları etkili bir şekilde hedefleyen ve semptomatik rahatlamanın ötesine, hastalık modifikasyonuna geçen terapiler geliştirmek için çok önemlidir. Ek olarak, hastadan elde edilen verilerin ve gelişmiş hesaplamalı modellemenin entegre edilmesi, mevcut hayvan modellerini iyileştirerek insan nöropatik ağrı durumları için öngörücü geçerliliklerini artırabilir.

KAYNAKLAR

- Rugnath R, Orzechowicz C, Newell C, et al. A Literature Review: The Mechanisms and Treatment of Neuropathic Pain—A Brief Discussion. *Biomedicines*. 2024;12(1):204.
- Dehghan B, Abolhasanzadeh N, Shademan B, et al. Deciphering pain: molecular mechanisms and neurochemical pathways—challenges and future opportunities. *Front Mol Biosci*. 2024;11:1382555.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
- Yalcin I, Megat S, Barthas F, et al. The sciatic nerve cuffing model of neuropathic pain in mice. *J Vis Exp*. 2014;(89):51608.
- Colleoni M, Sacerdote P. Murine models of human neuropathic pain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2010;1802(10):924-33.
- Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of Neuropathic Pain. *Neuron*. 2006;52(1):77-92.
- Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1-2):16-25.
- Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-9.
- Zheng Q, Dong X, Green DP, et al. Peripheral mechanisms of chronic pain. *Med Rev (2021)*. 2022;2(3):251-70.
- Rekatsina M, Paladini A, Piroli A, et al. Pathophysiologic Approach to Pain Therapy for Complex Pain Entities: A Narrative Review. *Pain Ther*. 2020;9(1):7-21.
- Mayoral V, Galvez R, Ferrándiz M, et al. Pregabalin vs. gabapentin in the treatment of neuropathic pain: a comprehensive systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2024;5:1513597.
- Zachariou V, Carr F. Nociception and pain: lessons from optogenetics. *Front Behav Neurosci [Internet]*. (07 Kasım 2025 tarihinde <https://www.frontiersin.org/journals/behavioral-neuroscience/articles/10.3389/fnbeh.2014.00069/full> adresinden ulaşılmıştır).
- Raja SN, Ringkamp M, Guan Y, et al. John J. Bonica Award Lecture: Peripheral neuronal hyperexcitability: the “low-hanging” target for safe therapeutic strategies in neuropathic pain. *Pain*. 2020;161 Suppl 1(Suppl 1):S14-26.
- Chen Y long, Feng X lan, Cheung CW, et al. Mode of action of astrocytes in pain: From the spinal cord to the brain. *Progress in Neurobiology*. 2022;219:102365.
- Cao B, Xu Q, Shi Y, et al. Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):155.
- Thomas Cheng H. Spinal Cord Mechanisms of Chronic Pain and Clinical Implications. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(3):213-20.
- Ji RR, Donnelly CR, Nedergaard M. Astrocytes in chronic pain and itch. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(11):667-85.
- V M. Chronic pain and local pain in usually painless conditions including neuroma may be due to compressive proximal neural lesion. *Frontiers in pain research (Lausanne, Switzerland) [Internet]*. 20 Şubat 2023 (09 /11/ 2025 tarihinde <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36890855/> adresinden ulaşılmıştır).
- Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The Journal of Pain*. 2009;10(9):895-926.
- The neurobiology of central sensitization - Harte - 2018 - Journal of Applied Biobehavioral Research - Wiley Online Library [Internet]. (07 /11/ 2025 tarihinde <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jabr.12137> adresinden ulaşılmıştır).
- Jarvis MF, Boyce-Rustay JM. Neuropathic pain: models and mechanisms. *Curr Pharm Des*. 2009;15(15):1711-6.
- Walters ET, Crook RJ, Neely GG, et al. Persistent nociceptor hyperactivity as a painful evolutionary adaptation. *Trends Neurosci*. 2023;46(3):211-27.
- Sommer C, Leinders M, Üçeyler N. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain. *Pain*. 2018;159(3):595-602.
- Gangadharan V, Kuner R. Pain hypersensitivity mec-



- hanisms at a glance. *Dis Model Mech*. 2013;6(4):889-95.
25. Das V. An introduction to pain pathways and pain “targets”. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;131:1-30.
26. Preventing chronic pain following acute pain: Risk factors, preventive strategies, and their efficacy - McGreevy - 2011 - *European Journal of Pain Supplements* - Wiley Online Library [Internet]. (07 /11/ 2025 tarihinde <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.eujps.2011.08.013> adresinden ulaşılmıştır).
27. Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol*. 2013;74(5):630-6.
28. Cheng JK, Ji RR. Intracellular Signaling in Primary Sensory Neurons and Persistent Pain. *Neurochem Res*. 2008;33(10):1970-8.
29. Taylor BK. Spinal inhibitory neurotransmission in neuropathic pain. *Current Science Inc*. 2009;13(3):208-14.
30. Lu HJ, Gao YJ. Astrocytes in Chronic Pain: Cellular and Molecular Mechanisms. *Neurosci Bull*. 2023;39(3):425-39.
31. Chiang CY, Sessle BJ, Dostrovsky JO. Role of Astrocytes in Pain. *Neurochem Res*. 2012;37(11):2419-31.
32. Ren K. Emerging role of astroglia in pain hypersensitivity. *Japanese Dental Science Review*. 2010;46(1):86-92.
33. O’Callaghan JP, Miller DB. Spinal glia and chronic pain. *Metabolism*. 2010;59:S21-6.
34. Li T, Chen X, Zhang C, et al. An update on reactive astrocytes in chronic pain. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):140.
35. Gao YJ, Ji RR. Targeting Astrocyte Signaling for Chronic Pain. *Neurotherapeutics*. 2010;7(4):482-93.
36. Astrocyte-microglia interaction through C3/C3aR pathway modulates neuropathic pain in rats model of chronic constriction injury - Wanying Mou, Lulu Ma, Afang Zhu, Huan Cui, Yuguang Huang, 2022 [Internet]. 07/11/2025 tarihinde <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17448069221140532> adresinden ulaşılmıştır).
37. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013;154 Suppl 1(0 1):S10-28.
38. Hansen RR, Malcangio M. Astrocytes—Multitaskers in chronic pain. *European Journal of Pharmacology*. 2013;716(1):120-8.
39. Rose CR, Felix L, Zeug A, et al. Astroglial Glutamate Signaling and Uptake in the Hippocampus. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:451.
40. Hertz L, Zielke HR. Astrocytic control of glutamatergic activity: astrocytes as stars of the show. *Trends in Neurosciences*. 2004;27(12):735-43.
41. Austin PJ, Fiore NT. Supraspinal neuroimmune cross-talk in chronic pain states. *Current Opinion in Physiology*. 2019;11:7-15.
42. Chen G, Luo X, Qadri MY, et al. Sex-Dependent Glial Signaling in Pathological Pain: Distinct Roles of Spinal Microglia and Astrocytes. *Neurosci Bull*. 2018;34(1):98-108.
43. Cheng Z, Feng S, Yang L, et al. Rat Model of Neuro-pathic Pain Induced by Spinal Nerve Ligation: A New Approach via an Oblique Lateral Incision. *JPR*. 2024;17:2443-54.
44. Jaggi AS, Jain V, Singh N. Animal models of neuropathic pain. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011;25(1):1-28.
45. Bouali-Benazzouz R, Landry M, Benazzouz A, et al. Neuropathic pain modeling: Focus on synaptic and ion channel mechanisms. *Prog Neurobiol*. 2021;201:102030.
46. Gregory NS, Harris AL, Robinson CR, et al. An Overview of Animal Models of Pain: Disease Models and Outcome Measures. *The Journal of Pain*. 2013;14(11):1255-69.
47. McGonigle P, Ruggeri B. Animal models of human disease: Challenges in enabling translation. *Biochemical Pharmacology*. 2014;87(1):162-71.
48. Sant’Anna MB, Kusuda R, Bozzo TA, et al. Medial plantar nerve ligation as a novel model of neuropathic pain in mice: pharmacological and molecular characterization. *Sci Rep*. 2016;6:26955.
49. Kaplan B, Levenberg S. The Role of Biomaterials in Peripheral Nerve and Spinal Cord Injury: A Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1244.
50. Arthur-Farraj P, Coleman MP. Lessons from Injury: How Nerve Injury Studies Reveal Basic Biological Mechanisms and Therapeutic Opportunities for Peripheral Nerve Diseases. *Neurotherapeutics*. 2021;18(4):2200-21.
51. Sprenger-Svačina A, Svačina MKR, Otlu HG, et al. Endoneurial immune interplay in peripheral nerve repair: insights and implications for future therapeutic interventions. *Front Neurosci* [Internet]. (07/11/2025 tarihinde <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2025.1602112/full> adresinden ulaşılmıştır).
52. Angius D, Wang H, Spinner RJ, et al. A systematic review of animal models used to study nerve regeneration in tissue-engineered scaffolds. *Biomaterials*. 2012;33(32):8034-9.
53. Al-Majed AA, Neumann CM, Brushart TM, et al. Brief electrical stimulation promotes the speed and accuracy of motor axonal regeneration. *J Neurosci*. 2000;20(7):2602-8.
54. Liao W, Shi Y, Li Z, et al. Advances in 3D printing combined with tissue engineering for nerve regeneration and repair. *Journal of Nanobiotechnology*. 2025;23(1):5.
55. Wang L, Wu Y, Hu T, et al. Aligned conductive core-shell biomimetic scaffolds based on nanofiber yarns/hydrogel for enhanced 3D neurite outgrowth alignment and elongation. *Acta Biomaterialia*. 2019;96:175-87.
56. Tung TH. Clinical strategies to enhance nerve regeneration. *Neural Regen Res*. 2015;10(1):22-4.
57. Pathak NN, Balaganur V, Lingaraju MC, et al. Antihyperalgesic and anti-inflammatory effects of atorvastatin in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats. *Inflammation*. 2013;36(6):1468-78.
58. Shi JY, Liu GS, Liu LF, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor gene transfer exerts protective effect on axons in sciatic nerve following constricti-



- on-induced peripheral nerve injury. *Hum Gene Ther.* 2011;22(6):721-31.
59. Yaksh TL. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. *Trends Pharmacol Sci.* 1999;20(8):329-37.
 60. Muschler GF, Raut VP, Patterson TE, et al. The design and use of animal models for translational research in bone tissue engineering and regenerative medicine. *Tissue Eng Part B Rev.* 2010;16(1):123-45.
 61. Mao J. Translational Pain Research: Achievements and Challenges. *The Journal of Pain.* 2009;10(10):1001-11.
 62. Tissue-engineered disease models. *Nat Biomed Eng.* 2018;2(12):879-80.
 63. Silva-Reis R, Faustino-Rocha AI, Silva J, et al. Studying and Analyzing Humane Endpoints in the Fructose-Fed and Streptozotocin-Injected Rat Model of Diabetes. *Animals.* 2023;13(8):1397.
 64. Animal models of bone metastasis - Rosol - 2003 - Cancer - Wiley Online Library [Internet]. (07 /11/ 2025 tarihinde). <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.11150>
 65. Drug Discovery and Development - Present and Future | IntechOpen [Internet]. (09/11/2025). <https://www.intechopen.com/books/671>
 66. Ivanova N, Hristov M, Gateva P. Rodent Models of Diabetic Neuropathy, Role of Calcium Homeostasis in Pain and KB-R7943 as a Potential Therapeutic. *International Journal of Molecular Sciences.* 2025;26(5):2094.
 67. Hincker A, Frey K, Rao L, et al. Somatosensory predictors of response to pregabalin in painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Pain.* 2019;160(8):1835-46.
 68. Cavaletti G, Marmiroli P, Renn CL, et al. Cannabinoids: an Effective Treatment for Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity? *Neurotherapeutics.* 2021;18(4):2324-36.
 69. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med.* 2018;33(6):1058-69.
 70. Atreya S. Pregabalin in Chemotherapy Induced Neuropathic Pain. *Indian J Palliat Care.* 2016;22(1):101-3.
 71. Strong CE, Zhang J, Carrasco M, et al. Functional brain region-specific neural spheroids for modeling neurological diseases and therapeutics screening. *Commun Biol.* 2023;6(1):1211.
 72. Loewa A, Feng JJ, Hedtrich S. Human disease models in drug development. *Nat Rev Bioeng.* 2023;1(8):545-59.
 73. Lee SO, Kuthati Y, Huang WH, et al. Semaglutide Ameliorates Diabetic Neuropathic Pain by Inhibiting Neuroinflammation in the Spinal Cord. *Cells.* 2024;13(22):1857.
 74. Do JG, Noh SU, Chae SW, et al. Excessive walking exercise precipitates diabetic neuropathic foot pain: hind paw suspension treadmill exercise experiment in a rat model. *Sci Rep.* 2020;10(1):10498.
 75. Attrill EH, Scharapow O, Perera S, et al. Controlled induction of type 2 diabetes in mice using high fat diet and osmotic-mini pump infused streptozotocin. *Sci Rep.* 2025;15(1):8812.
 76. Xu X hong, Zhong Z. Disease modeling and drug screening for neurological diseases using human induced pluripotent stem cells. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(6):755-64.
 77. Mohamed NV, Larroquette F, Beitel LK, et al. One Step Into the Future: New iPSC Tools to Advance Research in Parkinson's Disease and Neurological Disorders. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(2):265-81.
 78. Zhao X, Bhattacharyya A. Human Models Are Needed for Studying Human Neurodevelopmental Disorders. *Am J Hum Genet.* 2018;103(6):829-57.
 79. Devine MJ, Ryten M, Vodicka P, et al. Parkinson's disease induced pluripotent stem cells with triplication of the α -synuclein locus. *Nat Commun.* 2011;2:440.
 80. Amartumur S, Nguyen H, Huynh T, et al. Neuropathogenesis-on-chips for neurodegenerative diseases. *Nat Commun.* 2024;15(1):2219.
 81. Abd Razak NH, Idris J, Hassan NH, et al. Unveiling the Role of Schwann Cell Plasticity in the Pathogenesis of Diabetic Peripheral Neuropathy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024;25(19):10785.
 82. Zhang DW, Fu M, Gao SH, et al. Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:636053.
 83. Evans MC, Wade C, Hohenschurz-Schmidt D, et al. Magnetic Resonance Imaging as a Biomarker in Diabetic and HIV-Associated Peripheral Neuropathy: A Systematic Review-Based Narrative. *Front Neurosci.* 2021;15:727311.



BÖLÜM 16

DENEYSEL MİGREN MODELLERİ

Sevdenur AKÇAY¹
Güven AKÇAY²

GİRİŞ

Migren, tekrarlayıcı baş ağrısı atakları ve eşlik eden nörolojik, otonomik ve duyuşal semptomlarla karakterize, karmaşık ve heterojen bir nörolojik hastalıktır. Klinik tablosunun değişkenliği, bireyler arası farklılıklar göstermesi ve çok sayıda tetikleyici faktörle ilişkilendirilmesi, migrenin yalnızca bir vasküler bozukluk değil; santral ve periferik sinir sistemlerini içeren çok boyutlu bir nörobiyolojik süreç olduğunu ortaya koymaktadır. Güncel yaklaşımlar, migreni kortikal, beyin sapı ve trigeminal yapılar arasında gelişen dinamik etkileşimlerin sonucu olarak değerlendirmektedir.

Migrenin patofizyolojisine ilişkin bilgiler son yıllarda önemli ölçüde artmış olsa da, hastalığın başlangıç mekanizmaları, atakların sürekliliği ve kronikleşme süreçleri hâlen tam olarak aydınlatılamamıştır. Klinik gözlemler; genetik yatkınlık, iyon kanal fonksiyon bozuklukları, nörotransmitter dengesizlikleri ve nöroinflamatuvar yanıtların migren atağının oluşumunda birlikte rol oynadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, insan beyninde bu süreçlerin doğrudan ve kontrollü biçimde incelenmesi etik ve teknik sınırlılıklar nedeniyle mümkün değildir.

Bu noktada deneysel migren modelleri, migrenin nörobiyolojik temellerinin anlaşılmasında ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde vazgeçilmez araçlar olarak öne çıkmaktadır. Hayvan modelleri sayesinde trigeminovasküler sistem aktivasyonu, nöropeptid salınımı, santral duyarlılık ve davranışsal karşılıklar bütüncül biçimde değerlendirilebilmektedir.

Ayrıca farmakolojik, genetik ve çevresel tetikleyiciler kullanılarak migren atağına benzer durumlar oluşturulabilmekte ve klinik bulgularla paralellik gösteren deneysel çıktılar elde edilebilmektedir.

Bu bölümde, migrenin deneysel olarak modellenmesine yönelik kullanılan başlıca yaklaşımlar, bu modellerin patofizyolojik temelleri ile birlikte ele alınacak; translasyonel araştırmalar açısından güçlü ve sınırlı yönleri tartışılacaktır.

1. MİGREN

Migren, giderek artan sayıda bireyi etkileyen karmaşık bir nörolojik rahatsızlıktır ve birincil baş ağrılarında en çok engelliliğe yol açan durum olarak kabul edilir (1). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, yetişkin nüfusun yaklaşık yarısı yılda en az bir kez baş ağrısı yaşarken, migren toplumun yaklaşık altıda birini etkilemektedir (2).

Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflaması'nın tanımına göre bu hastalık; genellikle tek taraflı, zonklayıcı nitelikte ve orta ila şiddetli yoğunlukta seyreden, tekrarlayıcı ataklarla kendini gösterir (3). Sıkça eşlik eden semptomlar arasında bulantı ve/veya kusma, ışığa karşı hassasiyet (fotofobi) ve sese karşı hassasiyet (fonofobi) bulunur. Hastaların yaklaşık %20-30'u, baş ağrısından 20-60 dakika önce başlayan, görsel, duyuşal veya motor bozukluklar içeren geçici bir nörolojik işlev bozukluğu olan aura yaşar (4). Migren, ayda 15 günden az baş ağrısı olan Episodik Migren ve üç aydan uzun süre boyunca ayda 15 gün

¹ MSc, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD., sevdenuruzunn@gmail.com ORCID iD: 0009-0005-2744-1775

² Doç. Dr. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD., guven.akcay@ibu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3418-8825

DOI : 10.37609/akya.4023.c6251



Ancak spesifik olarak belirtilmemiş olsa da bu ve diğer kronik modeller genellikle uzun süreli izlem ve karmaşık uygulama rejimleri gerektirmesinden bazı zorluklar taşır.

- **Santral Duyarlılaşma Modelleri (Davranışsal):** Uyanık sıçanlarda tekrarlanan dural stimülasyon (örn. inflamatuvar çorba uygulaması) veya aralıklı NTG enjeksiyonu ile oluşturulur. Ağrı davranışları, Mouse Grimace Scale (MGS) ve Rat Grimace Scale gibi yüz ifadesi skorlama sistemleri ile değerlendirilir(33).

Nosiseptif aktivasyonun son noktası olan ağrı algısını (baş ağrısı ve allodini gibi migren semptomlarını) anestezi etkilerinden bağımsız olarak kantitatif olarak değerlendirme imkânı sunar. Spontan allodini olan sıçan modeli gibi benzersiz fenotipleri araştırma imkânı sağlar.

Kutanöz hipersensitivite testleri için hayvanın kısıtlanması gerekebilir, bu da strese yol açarak sonuçları etkileyebilir. NTG gibi tetikleyicilerde doz kontrolü kritik öneme sahiptir.

SONUÇ

DeneySEL migren araştırmalarında kullanılan bu geniş model yelpazesi, hastalığın farklı yönlerini (vasküler, nörovasküler, santral duyarlılaşma, genetik yatkınlık) araştırmak için çeşitli araçlar sunmaktadır. Her bir modelin kendine özgü avantajları ve sınırlamaları bulunmakta olup, araştırılan spesifik hipoteze ve mekanizmaya bağlı olarak uygun modelin seçilmesi ve bulguların bu sınırlamalar ışığında yorumlanması büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Pensato U, Cevoli S, Pierangeli G, Cortelli P. The evolutionary meaning of migraine. *Cephalalgia*. 2023 Dec 1;43(12):03331024231209303.
2. Begasse de Dhaem O, Burch R, Rosen N, Shubin Stein K, Loder E, Shapiro RE. Workforce Gap Analysis in the Field of Headache Medicine in the United States. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(2):478–81.
3. Ettl DA. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808.

4. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and Chronic Migraine Headache: Breaking Down Barriers to Optimal Treatment and Prevention. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015;55(S2):103–22.
5. Al-Hassany L, Haas J, Piccininni M, Kurth T, Maassen Van Den Brink A, Rohmann JL. Giving Researchers a Headache - Sex and Gender Differences in Migraine. *Front Neurol*. 2020;11:549038.
6. Grangeon L, Lange KS, Waliszewska-Prosól M, Onan D, Marschollek K, Wiels W, et al. Genetics of migraine: where are we now? *J Headache Pain*. 2023 Feb 20;24(1):12.
7. Sureda-Gibert P, Romero-Reyes M, Akerman S. Nitroglycerin as a model of migraine: Clinical and preclinical review. *Neurobiology of Pain*. 2022 Aug 1;12:100105.
8. Thomsen L I, Kruuse C, Iversen H k., Olesen J. A nitric oxide donor (nitroglycerin) triggers genuine migraine attacks. *European Journal of Neurology*. 1994;1(1):73–80.
9. Zhang X, Kainz V, Zhao J, Strassman AM, Levy D. Vascular extracellular signal-regulated kinase mediates migraine-related sensitization of meningeal nociceptors. *Annals of Neurology*. 2013;73(6):741–50.
10. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010 Oct 1;30(10):1179–86.
11. Wattiez AS, Sowers LP, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2020 Feb 1;24(2):91–100.
12. Song X, Zhu Q, Zhang J, Yang J, Zhang X, Song Q. Trigeminal nerve-driven neurogenic inflammation linking migraine to glioblastoma invasion: a literature review. *Front Immunol*. 2025;16:1632154.
13. Maassenvandenbrink A, Chan KY. Neurovascular pharmacology of migraine. *Eur J Pharmacol*. 2008 May 13;585(2–3):313–9.
14. Biscetti L, Cresta E, Cupini LM, Calabresi P, Sarchielli P. The putative role of neuroinflammation in the complex pathophysiology of migraine: From bench to bedside. *Neurobiology of Disease*. 2023 May 1;180:106072.
15. Salahi M, Parsa S, Nourmohammadi D, Razmkhah Z, Salimi O, Rahmani M, et al. Immunologic aspects of migraine: A review of literature. *Front Neurol*. 2022 Sept 28;13:944791.
16. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *PAIN*. 2017 Apr;158(4):543.
17. Gupta S, Mehrotra S, Villalón CM, Garrelds IM, de Vries R, van Kats JP, et al. Characterisation of CGRP receptors in human and porcine isolated coronary arteries: evidence for CGRP receptor heterogeneity. *Eur J Pharmacol*. 2006 Jan 13;530(1–2):107–16.
18. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):257–70.



19. Gupta S, Bhatt D, Boni L, Olesen J. Improvement of the Closed Cranial Window Model in Rats by Intracarotid Infusion of Signalling Molecules Implicated in Migraine. *Cephalalgia*. 2010 Jan 1;30(1):27–36.
20. Cutrer FM, Yu XJ, Ayata G, Moskowitz MA, Waeber C. Effects of PNU-109,291, a selective 5-HT1D receptor agonist, on electrically induced dural plasma extravasation and capsaicin-evoked c-fos immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis. *Neuropharmacology*. 1999 July 1;38(7):1043–53.
21. Spekker E, Laborc KF, Bohár Z, Nagy-Grócz G, Fejes-Szabó A, Szűcs M, et al. Effect of dural inflammatory soup application on activation and sensitization markers in the caudal trigeminal nucleus of the rat and the modulatory effects of sumatriptan and kynurenic acid. *J Headache Pain*. 2021 Mar 31;22(1):17.
22. Lukács M, Warfvinge K, Tajti J, Fülöp F, Toldi J, Vécsei L, et al. Topical dura mater application of CFA induces enhanced expression of c-fos and glutamate in rat trigeminal nucleus caudalis: attenuated by KYNA derivative (SZR72). *J Headache Pain*. 2017 Mar 23;18(1):39.
23. Sureda-Gibert P, Romero-Reyes M, Akerman S. Nitroglycerin as a model of migraine: Clinical and preclinical review. *Neurobiology of Pain*. 2022 Aug 1;12:100105.
24. Lewter LA, Arnold RL, Narosov NB, Dussor G, Kolber BJ. Sex differences in the effects of calcitonin gene-related peptide signaling on migraine-like behavior in animal models: a narrative review. *Front Neurol*. 2025 July 10;16:1603758.
25. Wattiez AS, Wang M, Russo AF. CGRP in Animal Models of Migraine. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;255:85–107.
26. Vitale M, Tottene A, Zarin Zadeh M, Brennan K, Pietrobon D. Mechanisms of initiation of cortical spreading depression. *J Headache Pain*. 2023 Aug 8;24(1):105.
27. Jin X, Morais A, Sasaki Y, Zhai Q, Banerjee P, Harriott A, et al. Small-molecule CGRP antagonist atogepant does not affect cortical spreading depression susceptibility in rats. *J Headache Pain*. 2025 Aug 5;26(1):177.
28. Chung DY, Sadeghian H, Qin T, Lule S, Lee H, Karakaya F, et al. Determinants of Optogenetic Cortical Spreading Depolarizations. *Cereb Cortex*. 2019 Mar 1;29(3):1150–61.
29. Kudo C, Toyama M, Boku A, Hanamoto H, Morimoto Y, Sugimura M, et al. Anesthetic effects on susceptibility to cortical spreading depression. *Neuropharmacology*. 2013 Apr 1;67:32–6.
30. Takizawa T, Qin T, Lopes de Morais A, Sugimoto K, Chung JY, Morsett L, et al. Non-invasively triggered spreading depolarizations induce a rapid pro-inflammatory response in cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020 May 1;40(5):1117–31.
31. Dehghani A, Karatas H. Mouse Models of Familial Hemiplegic Migraine for Studying Migraine Pathophysiology. *Curr Neuropharmacol*. 2019 Oct;17(10):961–73.
32. Ma Z, Li C, Bai W, Xie W, Zhang M, Xiao H, et al. Induction of more severe central sensitization in a medication overuse headache model mice through active ingestion of rizatriptan. *J Headache Pain*. 2025 May 20;26(1):123.
33. Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, Tassorelli C. Chronic and intermittent administration of systemic nitroglycerin in the rat induces an increase in the gene expression of CGRP in central areas: potential contribution to pain processing. *J Headache Pain*. 2018 July 13;19(1):51.



BÖLÜM 17

DENEYSEL ŞİZOFRENİ MODELLERİ

Sevdenur AKÇAY¹
Güven AKÇAY²

GİRİŞ

Şizofreni, dünya genelinde yaygın olarak görülen ciddi bir ruhsal bozukluk olup, toplumda yaklaşık %0,5 ile %1 oranında rastlanmaktadır. Dünya nüfusuna oranlandığında, bu durum yaklaşık 60 milyon bireyi etkilemektedir. Hem bireylerin hem de toplumların ruhsal sağlık yükünü artıran şizofreni, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen semptomları ve uzun dönemli seyriyle dikkat çekmektedir. Bu hastalığın prevalansı ve etkileri, genetik, çevresel ve sosyoekonomik faktörlerin etkileşimiyle daha karmaşık bir tablo sunmaktadır. Şizofreni, genellikle ergenlik çağlarında başlamaktadır. İnsidansı cinsiyetler arasında aynıdır, ancak kadınlarda hastalığın başlangıç yaşı erkeklerden daha geç olma eğilimindedir ve seyrinin nispeten daha hafif olduğu gözlemlenmiştir. Pek çok ruhsal bozukluk gibi şizofrenide de biyolojik belirteçlerin kesin olarak belirlenememiş olması tanı koyulmasını zorlaştırmaktadır. Bu bilgiler ışığında, şizofreninin dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu söyleyebiliriz.

Hastalıkların altında yatan mekanizmaların araştırılmasında hayvan modelleri önemli bir yer tutmaktadır. Ancak deneysel olarak zihinsel bozuklukların modellenmesi insana özgü olan algı, düşünme ve duygu deneyimini insan davranışına benzer şekilde taklit edilmesi gibi nedenlerden dolayı oldukça tartışmalı ve zor olarak görülmektedir. Hastalığın etiolojisinin hala tam olarak anlaşılammış olması, biyolojik mekanizmasında ana moleküllerin tespit edilememesi ve karmaşık bir etkileşimde olan moleküllerin ilişkisinin

hala tam olarak anlaşılammamasından kaynaklıdır. Ancak, şizofreni nörobiyolojisi hakkında elde edilen yeni kanıtlarla, hayvan araştırmaları için yeni yaklaşımlar oluşturulabilmektedir. Şizofreninin deneysel hayvan modeli, kemirgen beynindeki prefrontal korteks ve hipokampus gibi ilgili bölgelerin aktivitesinde hasar veya değişiklikler oluşturmaya dayanır. Deneysel hayvan modeli oluşturulurken, transgenik, farmasötik ve gelişimsel olmak üzere temelde üç farklı yaklaşım izlenebilir. Çalışmada araştırılmak istenen mekanizmaya göre modellerden uygun olanı seçilmelidir. Seçilen modele göre hastalığın patolojisi veya hastalığa karşı üretilen tedavilerin test edilmesi mümkün kılınır. Bu bölümde deneysel şizofreni hayvan modellerinin avantaj ve dezavantajları anlatılacaktır.

1. ŞİZOFRENİ

Şizofreni, düşünce ve algıda bozulmalarla karakterize, tanı için semptomların kesin sınırları olmayan psikiyatrik bozukluktur. Günümüzde diğer psikiyatrik ve psikiyatrik olmayan bozukluklarla ortak semptomlara sahip bir durum olarak değerlendirilmektedir (1). Şizofrenide semptomlar pozitif (halüsinasyon, sanrı, düşünce dağınıklığı), negatif (aloji, sosyal geri çekilme, küntleşmiş duygulanım) ve bilişsel işlev bozukluklarını içerir (2). Şizofrenide ortaya çıkan bu semptomlar kişinin yaşamında ciddi işlevsel bozukluklara yol açarak temel yaşam aktivitelerini sekteye uğratar (3). Buna ek olarak, bağışıklık sistemi, kardiyovasküler yapı, glukoz metabolizması, kan basıncı düzeni,

¹ MSc, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD., sevdenuruzunn@gmail.com ORCID ID: 0009-0005-2744-1775

² Doç. Dr. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD., Türkiye. guven.akcay@ibu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-3418-8825

DOI : 10.37609/akya.4023.c6252



klinik verileriyle karşılaştırmalı yaklaşımların kullanılması önerilmektedir.

Sonuç olarak, şizofreni araştırmalarında hayvan modelleri tek başına kusursuz sistemler olmasa da, uygun biçimde seçilip tasarlandığında hastalığın altında yatan mekanizmaları anlamada ve yenilikçi tedavi stratejilerini geliştirmede güçlü bir araç olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Tomasik J, Rahmoune H, Guest PC, Bahn S. Neuro-immune biomarkers in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2016 Sep 1;176(1):3–13.
2. Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, Correll CU, Dragioti E, Guimond S, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. *Mol Psychiatry*. 2023 Dec;28(12):5319–27.
3. Bueno-Antequera J, Munguía-Izquierdo D. Exercise and Schizophrenia. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1228:317–32.
4. Keshavan MS, Collin G, Guimond S, Kelly S, Prasad KM, Lizano P. Neuroimaging in schizophrenia. *Neuroimaging Clin N Am*. 2020 Feb;30(1):73–83.
5. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *The Lancet*. 2004 Jun 19;363(9426):2063–72.
6. Wykes T, Haro JM, Belli SR, Obradors-Tarrago C, Arango C, Ayuso-Mateos JL, et al. Mental health research priorities for Europe. *Lancet Psychiatry*. 2015 Nov;2(11):1036–42.
7. Białoń M, Wąsik A. Advantages and Limitations of Animal Schizophrenia Models. *Int J Mol Sci*. 2022 May 25;23(11):5968.
8. Winship IR, Dursun SM, Baker GB, Balista PA, Kandratavicius L, Maia-de-Oliveira JP, et al. An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2019 Jan;64(1):5–17.
9. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological Reviews*. 1998 Jan;78(1):189–225.
10. Tahiri J, Mian M, Aftan F, Habbal S, Salehi F, Reddy PH, et al. Serotonin in depression and Alzheimer's disease: Focus on SSRI's beneficial effects. *Ageing Research Reviews*. 2024 Nov 1;101:102537.
11. Dean B, Copolov D, Scarr E. Understanding the pathophysiology of schizophrenia: Contributions from the Melbourne Psychiatric Brain Bank. *Schizophrenia Research*. 2016 Nov 1;177(1):108–14.
12. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2019;73(5):204–15.
13. Sweet RA, Henteloff RA, Zhang W, Sampson AR, Lewis DA. Reduced Dendritic Spine Density In Auditory Cortex Of Subjects With Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Jan;34(2):374–89.
14. Kruse AO, Bustillo JR. Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2022 Dec 3;12(1):500.
15. Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [cited 2026 Jan 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK61999/>
16. Nehme R, Pietiläinen O, Artomov M, Tegtmeier M, Valakh V, Lehtonen L, et al. The 22q11.2 region regulates presynaptic gene-products linked to schizophrenia. *Nat Commun*. 2022 Jun 27;13(1):3690.
17. Jaaro-Peled H, Sawa A. Neurodevelopmental Factors in Schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*. 2020 Jun 1;43(2):263–74.
18. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in Neurobiology*. 2011 Jan 1;93(1):23–58.
19. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1080–92.
20. Susser E, St Clair D. Prenatal famine and adult mental illness: Interpreting concordant and discordant results from the Dutch and Chinese Famines. *Social Science & Medicine*. 2013 Nov 1;97:325–30.
21. Ellenbroek BA, Cools AR. Animal models with construct validity for schizophrenia. *Behavioural Pharmacology*. 1990 Winter;1(6):469.
22. Jones C, Watson D, Fone K. Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol*. 2011 Oct;164(4):1162–94.
23. Steeds H, Carhart-Harris RL, Stone JM. Drug models of schizophrenia. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2015 Feb 1;5(1):43–58.
24. Carpenter WT, Koenig JI. The Evolution of Drug Development in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Aug;33(9):2061–79.
25. Crunfli F, Brandão Teles C, Zuccoli G, Chaves-Filho A, Vieira G, Silva-Amaral D, et al. What Can We Learn from Animal Models to Study Schizophrenia? In: *Advances in experimental medicine and biology*. 2022. p. 15–33.
26. Adler CM, Malhotra AK, Elman I, Goldberg T, Egan M, Pickar D, et al. Comparison of Ketamine-Induced Thought Disorder in Healthy Volunteers and Thought Disorder in Schizophrenia. *AJP*. 1999 Oct;156(10):1646–9.
27. Verma A, Moghaddam B. NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex function as assessed via spatial delayed alternation performance in rats: modulation by dopamine. *J Neurosci*. 1996 Jan;16(1):373–9.
28. O'Donnell P, Grace AA. Phencyclidine interferes with the hippocampal gating of nucleus accumbens neuronal activity in vivo. *Neuroscience*. 1998 Dec;87(4):823–30.
29. Yavas E, Young AMJ. Repeated phencyclidine disrupts nicotinic acetylcholine regulation of dopamine release in nucleus accumbens: Implications for models of schizophrenia. *Neurochemistry International*. 2020 Nov 1;140:104836.
30. Murase S, Mathé JM, Grenhoff J, Svensson TH. Effects



- of dizocilpine (MK-801) on rat midbrain dopamine cell activity: differential actions on firing pattern related to anatomical localization. *J Neural Transm Gen Sect.* 1993;91(1):13–25.
31. Mathé JM, Nomikos GG, Schilström B, Svensson TH. Non-NMDA excitatory amino acid receptors in the ventral tegmental area mediate systemic dizocilpine (MK-801) induced hyperlocomotion and dopamine release in the nucleus accumbens. *J Neurosci Res.* 1998 Mar 1;51(5):583–92.
 32. Jentsch JD, Taylor JR, Roth RH. Subchronic Phencyclidine Administration Increases Mesolimbic Dopaminergic System Responsivity and Augments Stress- and Psychostimulant-Induced Hyperlocomotion. *Neuropsychopharmacol.* 1998 Aug;19(2):105–13.
 33. Phillips M, Wang C, Johnson KM. Pharmacological characterization of locomotor sensitization induced by chronic phencyclidine administration. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Mar;296(3):905–13.
 34. Rowland LM. Subanesthetic ketamine: how it alters physiology and behavior in humans. *Aviat Space Environ Med.* 2005 Jul;76(7 Suppl):C52–58.
 35. Krystal JH, Perry EB Jr, Gueorguieva R, Belger A, Madonick SH, Abi-Dargham A, et al. Comparative and Interactive Human Psychopharmacologic Effects of Ketamine and Amphetamine: Implications for Glutamatergic and Dopaminergic Model Psychoses and Cognitive Function. *Archives of General Psychiatry.* 2005 Sep 1;62(9):985–95.
 36. Stone JM, Pilowsky LS. Psychopathological consequences of ketamine. *The British Journal of Psychiatry.* 2006 Dec;189(6):565–6.
 37. Stone JM, Erlandsson K, Arstad E, Squassante L, Tenegegi V, Bressan RA, et al. Relationship between ketamine-induced psychotic symptoms and NMDA receptor occupancy—a [123I]CNS-1261 SPET study. *Psychopharmacology.* 2008 Apr 1;197(3):401–8.
 38. Canever L, Freire TG, Mastella GA, Damázio L, Gomes S, Fachim I, et al. Changes in behavioural parameters, oxidative stress and neurotrophins in the brain of adult offspring induced to an animal model of schizophrenia: The effects of FA deficient or FA supplemented diet during the neurodevelopmental phase. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2018 Aug 30;86:52–64.
 39. Akcay G. Therapeutic effects of transcranial direct current stimulation on ketamine-induced schizophrenia-like behaviors and oxidative stress. *Medicine Science.* 2023 Mar 1;12(1):63.
 40. Robinson TE, Kolb B. Persistent structural modifications in nucleus accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with amphetamine. *J Neurosci.* 1997 Nov 1;17(21):8491–7.
 41. Martinez V, Parikh V, Sarter M. Sensitized attentional performance and Fos-immunoreactive cholinergic neurons in the basal forebrain of amphetamine-pretreated rats. *Biol Psychiatry.* 2005 May 15;57(10):1138–46.
 42. El-Sayed El-Sisi A, Sokkar SS, El-Sayed El-Sayad M, Sayed Ramadan E, Osman EY. Celecoxib and omega-3 fatty acids alone and in combination with risperidone affect the behavior and brain biochemistry in amphetamine-induced model of schizophrenia. *Biomed Pharmacother.* 2016 Aug;82:425–31.
 43. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Research Reviews.* 2000 Mar 1;31(2):302–12.
 44. Canal CE, Morgan D. Head-twitch response in rodents induced by the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine: a comprehensive history, a re-evaluation of mechanisms, and its utility as a model. *Drug Test Anal.* 2012;4(7–8):556–76.
 45. Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry.* 2009 Oct;195(4):286–93.
 46. Gregg JR, Herring NR, Naydenov AV, Hanlin RP, Konradi C. Downregulation of oligodendrocyte transcripts is associated with impaired prefrontal cortex function in rats. *Schizophrenia Research.* 2009 Sep 1;113(2):277–87.
 47. Herring NR, Konradi C. MYELIN, COPPER, AND THE CUPRIZONE MODEL OF SCHIZOPHRENIA. *Front Biosci (Schol Ed).* 2011 Jan 1;3:23–40.
 48. Makinodan M, Yamauchi T, Tatsumi K, Okuda H, Takeda T, Kiuchi K, et al. Demyelination in the juvenile period, but not in adulthood, leads to long-lasting cognitive impairment and deficient social interaction in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2009 Aug 31;33(6):978–85.
 49. Zirngibl M, Assinck P, Sizov A, Caprariello AV, Plemel JR. Oligodendrocyte death and myelin loss in the cuprizone model: an updated overview of the intrinsic and extrinsic causes of cuprizone demyelination. *Mol Neurodegener.* 2022 May 7;17(1):34.
 50. Feigenson KA, Kusnecov AW, Silverstein SM. Inflammation and the Two-Hit Hypothesis of Schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 Jan;38:72–93.
 51. Machado CJ, Whitaker AM, Smith SEP, Patterson PH, Bauman MD. Maternal immune activation in non-human primates alters social attention in juvenile offspring. *Biol Psychiatry.* 2015 May 1;77(9):823–32.
 52. Meyer U. Prenatal poly(i:C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems. *Biol Psychiatry.* 2014 Feb 15;75(4):307–15.
 53. Cattabeni F, Di Luca M. Developmental models of brain dysfunctions induced by targeted cellular ablations with methylazoxymethanol. *Physiol Rev.* 1997 Jan;77(1):199–215.
 54. Matsumoto H, Higa HH. Studies on methylazoxymethanol, the aglycone of cycasin: methylation of nucleic acids in vitro. *Biochem J.* 1966 Feb;98(2):20C–22C.
 55. Gomes FV, Rincón-Cortés M, Grace AA. Adolescence as a period of vulnerability and intervention in schizophrenia: Insights from the MAM Model. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Nov;70:260–70.
 56. Moore H, Jentsch JD, Ghajarnia M, Geyer MA, Grace AA. A neurobehavioral systems analysis of adult rats exposed to methylazoxymethanol acetate on E17: implications for the neuropathology of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2006 Aug 1;60(3):253–64.
 57. Flagstad P, Mørk A, Glenthøj BY, van Beek J, Micha-



- el-Titus AT, Didriksen M. Disruption of Neurogenesis on Gestational Day 17 in the Rat Causes Behavioral Changes Relevant to Positive and Negative Schizophrenia Symptoms and Alters Amphetamine-Induced Dopamine Release in Nucleus Accumbens. *Neuropsychopharmacol.* 2004 Nov;29(11):2052–64.
58. Brady AM. The Neonatal Ventral Hippocampal Lesion (NVHL) Rodent Model of Schizophrenia. *Curr Protoc Neurosci.* 2016 Oct 3;77:9.55.1-9.55.17.
 59. Flores G, Alquicer G, Silva-Gómez AB, Zaldivar G, Stewart J, Quirion R, et al. Alterations in dendritic morphology of prefrontal cortical and nucleus accumbens neurons in post-pubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the ventral hippocampus. *Neuroscience.* 2005;133(2):463–70.
 60. Ashe PC, Chlan-Fourney J, Juorio AV, Li XM. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA in rats with neonatal ibotenic acid lesions of the ventral hippocampus. *Brain Res.* 2002 Nov 22;956(1):126–35.
 61. Maria E, Bringas Tobón M, Morales Medina JC, Flores-Vivaldo Y, Díaz JV, Aguilar-Alonso P, et al. Clozapine administration reverses behavioral, neuronal, and nitric oxide disturbances in the neonatal ventral hippocampus rat. Vol. 62, *Neuropharmacology.* 2012.
 62. Joseph AT, Bhardwaj SK, Srivastava LK. Role of Prefrontal Cortex Anti- and Pro-inflammatory Cytokines in the Development of Abnormal Behaviors Induced by Disconnection of the Ventral Hippocampus in Neonate Rats. *Front Behav Neurosci.* 2018;12:244.
 63. Tripathi A, Kar SK, Shukla R. Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2018 Feb 28;16(1):7–17.
 64. Lee FHE, Fadel MP, Preston-Maher K, Cordes SP, Clapcote SJ, Price DJ, et al. Disc1 point mutations in mice affect development of the cerebral cortex. *J Neurosci.* 2011 Mar 2;31(9):3197–206.
 65. Morosawa S, Iritani S, Fujishiro H, Sekiguchi H, Torii Y, Habuchi C, et al. Neuropeptide Y neuronal network dysfunction in the frontal lobe of a genetic mouse model of schizophrenia. *Neuropeptides.* 2017 Apr;62:27–35.
 66. Umeda K, Iritani S, Fujishiro H, Sekiguchi H, Torii Y, Habuchi C, et al. Immunohistochemical evaluation of the GABAergic neuronal system in the prefrontal cortex of a DISC1 knockout mouse model of schizophrenia. *Synapse (New York, NY).* 2016 Dec 1;70(12):508–18.
 67. Niwa M, Kamiya A, Murai R, Kubo K ichiro, Gruber AJ, Tomita K, et al. Knockdown of DISC1 by in utero gene transfer disturbs postnatal dopaminergic maturation in the frontal cortex and leads to adult behavioral deficits. *Neuron.* 2010 Feb 25;65(4):480–9.
 68. Karayiorgou M, Simon TJ, Gogos JA. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2010 Jun;11(6):402–16.
 69. Qin X, Chen J, Zhou T. 22q11.2 deletion syndrome and schizophrenia. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2020 Dec 11;52(11):1181–90.
 70. Sun Z, Williams DJ, Xu B, Gogos JA. Altered function and maturation of primary cortical neurons from a 22q11.2 deletion mouse model of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2018 Apr 18;8(1):1–14.
 71. Piskorowski RA, Nasrallah K, Diamantopoulou A, Mukai J, Hassan SI, Siegelbaum SA, et al. Age-dependent specific changes in area CA2 of the hippocampus and social memory deficit in a mouse model of the 22q11.2 deletion syndrome. *Neuron.* 2016 Jan 6;89(1):163–76.
 72. Wang H, Xu J, Lazarovici P, Zheng W. Dysbindin-1 Involvement in the Etiology of Schizophrenia. *Int J Mol Sci.* 2017 Sep 22;18(10):2044.
 73. Ito H, Morishita R, Shinoda T, Iwamoto I, Sudo K, Okamoto K, et al. Dysbindin-1, WAVE2 and Abi-1 form a complex that regulates dendritic spine formation. *Mol Psychiatry.* 2010 Oct;15(10):976–86.
 74. Trantham-Davidson H, Lavin A. Loss of dysbindin-1 affects GABAergic Transmission in the PFC. *Psychopharmacology (Berl).* 2019 Nov;236(11):3291–300.
 75. Engel M, Snikeris P, Jenner A, Karl T, Huang XF, Frank E. Neuregulin 1 Prevents Phencyclidine-Induced Behavioral Impairments and Disruptions to GABAergic Signaling in Mice. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015 May;18(7):pyu114.
 76. Suárez-Pinilla P, Roíz-Santiañez R, Mata I, Ortiz-García de la Foz V, Brambilla P, Fañanas L, et al. Progressive Structural Brain Changes and NRG1 Gene Variants in First-Episode Nonaffective Psychosis. *Neuropsychobiology.* 2015;71(2):103–11.
 77. Deng C, Pan B, Engel M, Huang XF. Neuregulin-1 signalling and antipsychotic treatment. *Psychopharmacology.* 2013 Mar 1;226(2):201–15.
 78. Chong VZ, Thompson M, Beltaifa S, Webster MJ, Law AJ, Weickert CS. Elevated Neuregulin-1 and ErbB4 Protein in the Prefrontal Cortex of Schizophrenic Patients. *Schizophr Res.* 2008 Mar;100(1–3):270–80.
 79. Fone KCF, Porkess MV. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008 Aug;32(6):1087–102.
 80. Fabricius K, Helboe L, Fink-Jensen A, Wörtwein G, Steiniger-Brach B. Pharmacological characterization of social isolation-induced hyperactivity. *Psychopharmacology (Berl).* 2011 May;215(2):257–66.
 81. Powell SB, Swerdlow NR. The Relevance of Animal Models of Social Isolation and Social Motivation for Understanding Schizophrenia: Review and Future Directions. *Schizophrenia Bulletin.* 2023 Sep 1;49(5):1112–26.



BÖLÜM 18

DENEYSSEL GENETİK HAYVAN MODELLERİ

Ali Osman ARSLAN¹

GİRİŞ

Nörolojik hastalıklar, merkezi ve periferik sinir sistemi fonksiyonlarını etkileyen karmaşık ve heterojen bozukluklardır. Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve çeşitli diğer nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik bozukluklar, dünya genelinde yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu hastalıkların etiyojisi, genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi ile şekillenir. Genetik faktörler, hastalığın başlangıcını, ilerleyişini ve şiddetini belirlemede kritik bir rol oynar ve risk taşıyan bireylerin belirlenmesinde değerli bilgiler sağlar.

Nörolojik hastalıkların moleküler mekanizmalarını anlamak ve etkili tedavi stratejileri geliştirmek için, genetik olarak modifiye edilmiş hayvan modelleri giderek daha fazla kullanılmaktadır. Genetik hayvan modelleri, biyoteknolojik teknikler kullanılarak belirli genlerin silinmesi, eklenmesi veya modifiye edilmesiyle oluşturulur; bu sayede hastalıkların genetik temeli ve biyolojik süreçleri laboratuvar ortamında incelenebilir. Özellikle nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıklar, genetik hayvan modelleri aracılığıyla hem moleküler hem de davranışsal düzeyde daha iyi anlaşılmaktadır. Bu modeller, yalnızca temel bilimsel araştırmalarda değil, aynı zamanda klinik uygulamalarla translasyonel köprüler kurmak için de kritik öneme sahiptir. Örneğin, Alzheimer hastalığında beta-amiloid ve tau protein birikiminin etkileri transgenik fare modelleri kullanılarak incelenebilirken, Parkinson hastalığında dopamin yollarının fonksiyonel değişiklikleri knockout ve knock-in mo-

delleri aracılığıyla analiz edilebilir. Genetik hayvan modelleri, hastalıkların patofizyolojik süreçlerini ve gen-çevre etkileşimlerini anlamada eşsiz bir araç sağlar ve potansiyel tedavi hedeflerinin belirlenmesinde rehberlik eder.

Son yıllarda CRISPR-Cas9 ve Cre/loxP gibi gelişmiş genetik mühendislik teknikleri, belirli gen mutasyonlarının hassas bir şekilde modellenmesine ve koşullu genetik değişikliklerin gerçekleştirilmesine olanak tanımıştır. Bu teknolojiler, nörolojik hastalıkların farklı evrelerinde ve belirli dokularda genetik değişikliklerin etkilerini incelemeyi mümkün kılmakta, böylece hem hastalık mekanizmalarının çözülmesine hem de yeni tedavi stratejilerinin güvenli ve etkin bir şekilde test edilmesine katkı sağlamaktadır. Bu çerçevede, genetik hayvan modelleri, nörolojik hastalıkların moleküler temellerinin araştırılmasında, genetik risk faktörlerinin anlaşılmasında ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde vazgeçilmez bir araç olarak öne çıkmaktadır. Araştırmalar, yalnızca belirli genetik mutasyonların etkilerini değil, aynı zamanda çevresel ve epigenetik faktörlerin hastalık progresyonuna katkısını da anlamamıza olanak tanıyarak, nörolojik hastalıkların daha bütüncül bir şekilde incelenmesini mümkün kılmaktadır.

1. GENETİK HAYVAN MODELLERİ

Genetik hayvan modelleri, biyolojik süreçlerin anlaşılması, hastalıkların patofizyolojisinin incelenmesi ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından bi-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., aliosmanarslan@ibu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5711-0038



KAYNAKLAR

1. Perše M. Animal models of human pathology: Revision, relevance and refinements. *Biomedicines*. 2024;12(11):2418.
2. Perlman RL. Mouse models of human disease: An evolutionary perspective. *Evol Med Public Health*. 2016;2016(1):170–176.
3. Davidson MK, Lindsey JR, Davis JK. Requirements and selection of an animal model. *Isr J Med Sci*. 1987;23(6):551–555.
4. Mukherjee P, Roy S, Ghosh D, et al. Role of animal models in biomedical research: A review. *Lab Anim Res*. 2022;38:18.
5. de Aguilar-Nascimento JE. Fundamental steps in experimental design for animal studies. *Acta Cir Bras*. 2005;20(1):2–8.
6. Wood MW, Hart LA. Selecting appropriate animal models and strains: Making the best use of research, information and outreach. *AATEX*. 2008;14(Special Issue):303–306.
7. Morrow PE, Haseman JK, Hobbs CH, et al. The maximum tolerated dose for inhalation bioassays: Toxicity vs overload. *Fundam Appl Toxicol*. 1996;29:155–167.
8. Wolfensohn S, Lloyd M, editors. *Handbook of laboratory animal management and welfare*. 3rd ed. Wiley-Blackwell; 2003.
9. Voelkl B, Altman NS, Forsman A, et al. Reproducibility of animal research in light of biological variation. *Nat Rev Neurosci*. 2020;21(7):394.
10. Baker M. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature*. 2016;533:452–454.
11. Voelkl B, Vogt L, Sena ES, et al. Reproducibility of pre-clinical animal research improves with heterogeneity of study samples. *PLoS Biol*. 2018;16(2):e2003693.
12. Festing MFW. Inbred strains should replace outbred stocks in toxicology, safety testing and drug development. *Toxicol Pathol*. 2014;42(4):701–709.
13. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: The ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2010;8(6):e1000412.
14. Dal Negro G, Sabbioni S, editors. *Practical handbook on the 3Rs in the context of the Directive 2010/63/EU*. European Commission; 2021.
15. Leist M, Hasiwa N, Rovida C, et al. Consensus report on the future of animal-free systemic toxicity testing. *ALTEX*. 2014;31(3):341–356.
16. van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, et al. Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med*. 2010;7(3):e1000245.
17. Philips T, Rothstein JD. Rodent models of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Protoc Pharmacol*. 2015;69:5.67.1–5.67.21.
18. Gurumurthy CB, Lloyd KCK. Generating mouse models for biomedical research: Technological advances. *Dis Model Mech*. 2019;12(1):dmm029462.
19. Jankowsky JL, Zheng H. Practical considerations for choosing a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2017;12:89.
20. Fowler T, Sen R, Roy AL. Regulation of primary response genes. *Mol Cell*. 2011;44(3):348–360.
21. Sander JD, Joung JK. CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes. *Nat Biotechnol*. 2014;32(4):347–355.
22. Zaragoza C, Gomez-Guerrero C, Martin-Ventura JL, et al. Animal models of cardiovascular diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:497841.
23. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(4):473–481.
24. Watters JW, McLeod HL. Using genome-wide mapping in the mouse to identify genes that influence drug response. *Trends Pharmacol Sci*. 2003;24(2):55–58.
25. Franczyk B, Rysz J, Gluba-Brzózka A. Pharmacogenetics of drugs used in the treatment of cancers. *Genes (Basel)*. 2022;13(2):311.
26. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*. 2010;13(10):1161–1169.
27. Kim B, Kanai MI, Oh Y, et al. Response of the microbiome-gut-brain axis in *Drosophila* to amino acid deficit. *Nature*. 2021;593(7860):570–574.
28. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2240–2248.
29. Liu Y, Wang Y, Zhang X. Gene therapy for polygenic or complex diseases. *Biomark Res*. 2024;12(1):1–15.
30. Strome EM, Doudet DJ. Animal models of neurodegenerative disease: Insights from in vivo imaging studies. *Mol Imaging Biol*. 2007;9(4):186–195.
31. Tomioka I, Nagai Y, Seki K. Developing biomarkers for neurodegenerative diseases using genetically-modified common marmoset models. *Neural Regen Res*. 2018;13(7):1189–1190.
32. Doyle A, McGarry MP, Lee NA, Lee JJ. The construction of transgenic and gene knockout/knockin mouse models of human disease. *Transgenic Res*. 2012;21(2):327–349.
33. Bedell MA, Jenkins NA, Copeland NG. Mouse models of human disease. Part I: Techniques and resources for genetic analysis in mice. *Genes Dev*. 1997;11(1):1–10.
34. Hardouin SN, Nagy A. Mouse models for human disease. *Clin Genet*. 2000;57(4):237–244.
35. Rosenthal N, Brown S. The mouse ascending: Perspectives for human-disease models. *Nat Cell Biol*. 2007;9(9):993–999.
36. Kühn R, Wurst W. Mouse mutagenesis and gene function. In: *Model Organisms: Functional and Comparative Genomics (Specialist Review)*. 2005.
37. Zhou J, Liang S, Yin L, et al. Characterization of a novel conditional knockout mouse model to assess efficacy of mRNA therapy in the context of severe OTC deficiency. *Mol Ther*. 2025;33(3):1197–1212.
38. Yu Y, Bradley A. Engineering chromosomal rearrangements in mice. *Nat Rev Genet*. 2001;2(10):780–790.
39. Lee H, Yoon DE, Kim K. Genome editing methods in animal models. *Anim Cells Syst*. 2020;24(1):8–16.
40. Lin Y, Li J, Li C, et al. Application of CRISPR/Cas9 system in establishing large animal models. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:919155.
41. Weiss AR, Liguore WA, Brandon K, et al. A novel rhe-



- sus macaque model of Huntington's disease recapitulates key neuropathological changes along with motor and cognitive decline. *eLife*. 2022;11:e77568.
42. Howland DS, Munoz-Sanjuan I. Mind the gap: Models in multiple species needed for therapeutic development in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2014;29(11):1397–1403.
 43. Nystuen KL, McNamee SM, Akula M, et al. Alzheimer's disease: Models and molecular mechanisms informing disease and treatments. *Bioengineering*. 2024;11(1):45.
 44. Calabresi P, Mechelli A, Natale G, et al. Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: From overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction. *Cell Death Dis*. 2023;14:176.
 45. Lee H. Genetically engineered mouse models for drug development and preclinical trials. *Biomol Ther*. 2014;22(4):267–274.
 46. Kim WY, Sharpless NE. Drug efficacy testing in mice. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2012;355:19–38.
 47. Ghanemi A, Yoshioka M, St-Amand J. Obese animals as models for numerous diseases: Advantages and applications. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(5):399.
 48. Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Fairus A, Ima-Nirwana S. Animal models of metabolic syndrome: A review. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:65.
 49. Hartung T. The (misleading) role of animal models in drug development. *Front Drug Discov*. 2024;8:1355044.
 50. Ormandy EH, Dale J, Griffin G. Genetic engineering of animals: Ethical issues, including welfare concerns. *Can Vet J*. 2011;52(5):544–550.
 51. Shakweer WME, Krivoruchko AY, Dessouki SM, et al. A review of transgenic animal techniques and their applications. *J Genet Eng Biotechnol*. 2023;21(1):55.
 52. Greek R, Menache A. Systematic reviews of animal models: Methodology versus epistemology. *Int J Med Sci*. 2013;10(3):206–221.



BÖLÜM 19

DENEYSSEL MODELLERİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN DAVRANIŞ TESTLERİ: ÖĞRENME, HAFIZA, ANKSİYETE, DEPRESYON, LOKOMOTOR AKTİVİTE VE AĞRI TESTLERİ

Dana ZAQQOUQ¹
Hayriye SOYTÜRK²
Aydın HİM³

GİRİŞ

Hayvan davranış testleri, sinirbilim araştırmalarında merkezi sinir sisteminin (MSS) yapısal ve işlevsel mekanizmalarına ilişkin bütüncül bakış sağlayan vazgeçilmez araçlar haline gelmiştir. Bu testler, davranışın nesnel ve tekrarlanabilir biçimde ölçülmesine olanak tanıyarak farklı deneysel ve farmakolojik müdahalelerin etkilerinin karşılaştırılmasını mümkün kılmakta ve nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların altında yatan mekanizmaların aydınlatılmasına katkı sunmaktadır (1,2). Moleküler ve hücresele yaklaşımlar temel mekanistik bilgiler sağlasa da öğrenme, hafıza, duygu durumu, motor fonksiyon ve ağrı gibi karmaşık süreçlerin işlevsel çıktıları ancak davranışsal paradigmlar aracılığıyla değerlendirilebilmektedir.

Hayvan davranışlarının sistematik ve deneysel olarak incelenmesi 19. yüzyılın sonlarına uzanmaktadır. Bu alandaki öncü çalışmalardan biri, klasik koşullanma üzerine yaptığı araştırmalarla Ivan Pavlov'a aittir (3). Pavlov'un çalışmaları, öğrenmenin fizyolojik temellerinin anlaşılmasında çığır açıcı olmuştur. Bunu izleyen dönemde Edward Thorndike'in geliştirdiği "etki yasası", tatmin edici sonuçlarla takip edilen davranışların tekrar edilme olasılığının arttı-

ğını ortaya koyarak öğrenme kuramlarının temelini oluşturmuştur (4). Davranış araştırmalarına olan ilgi, etolojinin doğuşuna ve Karl von Frisch, Konrad Lorenz ve Nikolaas Tinbergen'in katkılarıyla 1973 Nobel Ödülü'ne uzanan bir gelişim sürecini beraberinde getirmiştir. Doğal ortamlarda yapılan bu çalışmaların deneysel sınırlılıkları, 20. yüzyılın başlarında laboratuvar temelli davranış testlerinin geliştirilmesiyle aşılmış ve alan karşılaştırmalı psikolojiye evrilmiştir (5).

Davranışsal testlerde ölçülen performans, hayvanın görevi çözme kapasitesi ile motivasyon düzeyinin bileşimini yansıtır. Bu nedenle, özellikle öğrenme, hafıza ve motor fonksiyon testlerinde bireyler arası motivasyon farklılıkları önemli bir değişken olarak ortaya çıkmaktadır. Davranış testlerinde sıklıkla korku temelli motivasyon kaynakları kullanılmakta; örneğin zorunlu yüzme testinde boğulma korkusu (6), rotarod testinde düşme korkusu veya aktif kaçınma paradigmasında elektrik şoku tehdidi (7), performansı yönlendirmektedir. Ancak korkuya dayalı motivasyon, donakalma veya panik benzeri tepkilere yol açabileceğinden dikkatle kontrol edilmelidir (8). Alternatif olarak, bazı paradigmlar görev tamamlandığında güvenli alana kaçış olanağı sağlayarak motivasyonu düzenlemektedir (9).

¹ Öğr. Gör., Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, danov_y@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-0530-5394

² Dr. Öğr. Üyesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Kanatlı Hayvan Yetiştiriciliği AD., hayriyesoyturk1@gmail.com
ORCID iD: 0000-0002-0000-3768

³ Prof. Dr., Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fizyoloji AD., aydinhim@ibu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3279-1524



KAYNAKLAR

- Ericsson AC, Crim MJ, Franklin CL. A brief history of animal modeling. *Mo Med*. 2013;110(3):201–205.
- Rabiei Z, Hojjati M, Rafieian-Kopaei M, Alibabaei Z. Effect of *Cyperus rotundus* tubers ethanolic extract on learning and memory in an animal model of Alzheimer's disease. *Biomed Aging Pathol*. 2013;3(4):185–191.
- Clark RE. The classical origins of Pavlov's conditioning. *Integr Physiol Behav Sci*. 2004;39(4):279–294.
- Cambiaghi M, Sacchetti B, Ivan Petrovich Pavlov (1849–1936). *J Neurol*. 2015;262(6):1599–1600.
- Hänell A, Marklund N. Structured evaluation of rodent behavioral tests used in drug discovery research. *Front Behav Neurosci*. 2014;8:252.
- Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol*. 1978;47(4):379–391.
- Dunham NW, Miya TS. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J Am Pharm Assoc (Baltim)*. 1957;46(3):208–209.
- Harrison FE, Hosseini AH, McDonald MP. Endogenous anxiety and stress responses in water maze and Barnes maze spatial memory tasks. *Behav Brain Res*. 2009;198(1):247–251.
- Blizard DA, Weinheimer VK, Klein LC, Petrill SA, Cohen R, McClearn GE. "Return to home cage" as a reward for maze learning in young and old genetically heterogeneous mice. *Comp Med*. 2006;56(3):196–201.
- Whishaw IQ, Coles BLK, Bellerive CHM. Food carrying: A new method for naturalistic studies of spontaneous and forced alternation. *J Neurosci Methods*. 1995;61(1–2):139–143.
- Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- Pittenger C, Kandel ER. In search of general mechanisms for long-lasting plasticity: Aplysia and the hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003;358(1432):757–763.
- Gasparini L, Racchi M, Binetti G, Trabucchi M, Solerte SB, Alkon DL, et al. Peripheral markers in testing pathophysiological hypotheses and diagnosing Alzheimer's disease. *FASEB J*. 1998;12(1):17–34.
- Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. *Neuron*. 2005;48(2):175–187.
- Morgane PJ, Galler JR, Mokler DJ. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Prog Neurobiol*. 2005;75(2):143–160.
- Waxman A, Chugani H, Seibyl J. Medical imaging in neurological disorders. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2002;42(5 Suppl 1):S20–S27.
- Mineur YS, Obayemi A, Wigstrand MB, Fote GM, Calarco CA, Li AM, et al. Cholinergic signaling in the hippocampus regulates social stress resilience and anxiety- and depression-like behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(9):3573–3578.
- Woolf CJ, Wiesenfeld-Hallin Z. Substance P and calcitonin gene-related peptide synergistically modulate the gain of the nociceptive flexor withdrawal reflex in the rat. *Neurosci Lett*. 1986;66(2):226–230.
- Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: A neuroanatomical review. *Brain Res*. 2004;1000(1–2):40–56.
- Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth*. 1995;75(2):193–200.
- Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(12):823–836.
- Savage S, Ma D. Experimental behaviour testing: Pain. *Br J Anaesth*. 2015;114(5):721–724.
- Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:284.
- Ghafarimoghadam M, Mashayekh R, Gholami M, Fereydani P, Shelley-Tremblay J, Kandezi N, et al. A review of behavioral methods for the evaluation of cognitive performance in animal models: Current techniques and links to human cognition. *Physiol Behav*. 2022;244:113652.
- Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*. 1984;11(1):47–60.
- Shultz SR, McDonald SJ, Corrigan F, Semple BD, Salberg S, Zamani A, et al. Clinical relevance of behavior testing in animal models of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2020;37(22):2381–2400.
- Quillfeldt JA. Behavioral methods to study learning and memory in rats. In: *Rodent Models as Tools in Ethical Biomedical Research*. Cham: Springer; 2015. p. 271–311.
- Burešová O, Bureš J, Oitzl MS, Zahálka A. Radial maze in the water tank: An aversively motivated spatial working memory task. *Physiol Behav*. 1985;34(6):1003–1005.
- Liu L, Ikonen S, Heikkinen T, Heikkilä M, Puoliväli J, van Groen T, et al. Effects of fimbria-fornix lesion and amyloid pathology on spatial learning and memory in transgenic APP/PS1 mice. *Behav Brain Res*. 2002;134(1–2):433–445.
- Nunez J. Morris water maze experiment. *J Vis Exp*. 2008;(19):897.
- Vorhees CV, Williams MT. Assessing spatial learning and memory in rodents. *ILAR J*. 2014;55(2):310–332.
- Miufflin MA, Winslow W, Surendra L, Tallino S, Vural A, Velazquez R. Sex differences in the IntelliCage and the Morris water maze in the APP/PS1 mouse model of amyloidosis. *Neurobiol Aging*. 2021;101:130–140.
- Tanila H. Testing cognitive functions in rodent disease models: Present pitfalls and future perspectives. *Behav Brain Res*. 2018;352:23–27.
- Moser MB, Moser EI, Forrest E, Andersen P, Morris RGM. Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(21):9697–9701.
- Wu C, Yang L, Li Y, Dong Y, Yang B, Tucker LD, et al. Effects of exercise training on anxious- and depressive-like behavior in an Alzheimer rat model. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(7):1456–1469.
- McGaugh JL. Time-dependent processes in memory



- storage. *Science*. 1966;153(3742):1351–1358.
37. Dalkıran B, Açıkgöz B, Dayı A. Behavioral tests used in the evaluation of learning and memory in experimental animals. *J Basic Clin Health Sci*. 2022;6(3):938–945.
 38. Branchi I, Ricceri L. Active and passive avoidance. In: *Behavioral Genetics of the Mouse*. 2013. p. 291–298.
 39. Spear NE, Miller JS, Jagielo JA. Animal memory and learning. *Annu Rev Psychol*. 1990;41:169–211.
 40. Stehouwer DJ, Campbell BA. Ontogeny of passive avoidance: Role of task demands and development of species-typical behaviors. *Dev Psychobiol*. 1980;13(4):385–398.
 41. Ray D, Nagy ZM. Emerging cholinergic mechanisms and ontogeny of response inhibition in the mouse. *J Comp Physiol Psychol*. 1978;92(2):335–349.
 42. Nagy ZM, Thaller K, Mazzaferri TA. Acquisition and retention of a passive-avoidance task as a function of age in mice. *Dev Psychobiol*. 1977;10(6):563–573.
 43. Mysliveček J. Inhibitory learning and memory in newborn rats. *Prog Neurobiol*. 1997;53(4):399–430.
 44. Spear LP. The use of psychopharmacological procedures to analyse the ontogeny of learning and retention: Issues and concerns. In: *Ontogeny of Learning and Memory*. London: Psychology Press; 2014. p. 135–156.
 45. Bammer G. Pharmacological investigations of neurotransmitter involvement in passive avoidance responding: A review and some new results. *Neurosci Biobehav Rev*. 1982;6(3):247–296.
 46. Bignami G, Michałek H. Cholinergic mechanisms and aversively motivated behaviors. In: *Psychopharmacology of Aversively Motivated Behavior*. New York: Springer; 1978. p. 173–255.
 47. Myhrer T. Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: A meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Res Rev*. 2003;41(2–3):268–287.
 48. Bignami G. Nonassociative explanations of behavioral changes induced by central cholinergic drugs. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 1976;36(1–2):5–90.
 49. Adriani W, Felici A, Sargolini F, Roulet P, Usiello A, Oliverio A, et al. N-methyl-D-aspartate and dopamine receptor involvement in the modulation of locomotor activity and memory processes. *Exp Brain Res*. 1998;121(1):52–59.
 50. Venable N, Kelly PH. Effects of NMDA receptor antagonists on passive avoidance learning and retrieval in rats and mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;100(2):215–221.
 51. Wilson WJ, Cook JA. Cholinergic manipulations and passive avoidance in the rat: Effects on acquisition and recall. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 1994;54(4):377–391.
 52. Everitt BJ, Robbins TW. Central cholinergic systems and cognition. *Annu Rev Psychol*. 1997;48:649–684.
 53. Leanza G, Nilsson OG, Wiley RG, Björklund A. Selective lesioning of the basal forebrain cholinergic system by intraventricular 192 IgG-saporin: Behavioural, biochemical and stereological studies in the rat. *Eur J Neurosci*. 1995;7(2):329–343.
 54. Deacon RMJ, Bannerman DM, Kirby BP, Croucher A, Rawlins JNP. Effects of cytotoxic hippocampal lesions in mice on a cognitive test battery. *Behav Brain Res*. 2002;133(1):57–68.
 55. Cordner ZA, Tamashiro KLK. Effects of high-fat diet exposure on learning and memory. *Physiol Behav*. 2015;152:363–371.
 56. Zhang X, Yi H, Bai W, Tian X. Dynamic trajectory of multiple single-unit activity during a working memory task in rats. *Front Comput Neurosci*. 2015;9:118.
 57. Sohn E, Lim HS, Kim YJ, Kim BY, Jeong SJ. Annona atemoya leaf extract improves scopolamine-induced memory impairment by preventing hippocampal cholinergic dysfunction and neuronal cell death. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3539.
 58. Yerkes RM. The intelligence of earthworms. *J Anim Behav*. 1912;2(5):332–352.
 59. Tolman EC. Purpose and cognition: The determiners of animal learning. *Psychol Rev*. 1925;32(4):285–297.
 60. Dennis W, Sollenberger RT. Negative adaptation in the maze exploration of rats. *J Comp Psychol*. 1934;18(2):197–206.
 61. Dennis W. A comparison of the rat's first and second explorations of a maze unit. *Am J Psychol*. 1935;47(3):488–495.
 62. Dennis W, Henneman RH. The non-random character of initial maze behavior. *Pedagog Semin J Genet Psychol*. 1932;40(2):396–405.
 63. Dennis W. Spontaneous alternation in rats as an indicator of the persistence of stimulus effects. *J Comp Psychol*. 1939;28(2):305–312.
 64. Deacon RMJ, Rawlins JNP. T-maze alternation in the rodent. *Nat Protoc*. 2006;1(1):7–12.
 65. Dember WN, Fowler H. Spontaneous alternation behavior. *Psychol Bull*. 1958;55(6):412–428.
 66. Montgomery KC. Exploratory behavior and its relation to spontaneous alternation in a series of maze exposures. *J Comp Physiol Psychol*. 1952;45(1):50–57.
 67. Henderson ND. A genetic analysis of spontaneous alternation in mice. *Behav Genet*. 1970;1(2):125–132.
 68. Kirkby RJ, Lackey GH. Spontaneous alternation in *Mesocricetus auratus*: Age differences. *Psychon Sci*. 1968;10(7):257–258.
 69. Douglas RJ, Peterson JJ, Douglas DP. The ontogeny of a hippocampus-dependent response in two rodent species. *Behav Biol*. 1973;8(1):27–37.
 70. d'Isa R, Comi G, Leocani L. Apparatus design and behavioural testing protocol for the evaluation of spatial working memory in mice through the spontaneous alternation T-maze. *Sci Rep*. 2021;11:21177.
 71. Jaffard R, Dubois M, Gale D. Memory of a choice direction in a T-maze as measured by spontaneous alternation in mice: Effects of intertrial interval and reward. *Behav Processes*. 1981;6(1):11–21.
 72. Clayton KN. T-maze acquisition and reversal as a function of intertrial interval. *J Comp Physiol Psychol*. 1966;62(3):409–414.
 73. Reisel D, Bannerman DM, Schmitt WB, Deacon RMJ, Flint J, Borchardt T, et al. Spatial memory dissociations in mice lacking GluR1. *Nat Neurosci*. 2002;5(9):868–873.



74. Tolman EC, Ritchie BF, Kalish D. Studies in spatial learning. V. Response learning versus place learning by the non-correction method. *J Exp Psychol.* 1947;37(4):285–292.
75. Tolman EC, Ritchie BF, Kalish D. Studies in spatial learning. II. Place learning versus response learning. *J Exp Psychol.* 1946;36(3):221–229.
76. Packard MG. Glutamate infused post-training into the hippocampus or caudate-putamen differentially strengthens place and response learning. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(22):12881–12886.
77. Packard MG, McGaugh JL. Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol Learn Mem.* 1996;65(1):65–72.
78. Goodman J. Place versus response learning: History, controversy, and neurobiology. *Front Behav Neurosci.* 2021;14:603570.
79. Olton DS, Samuelson RJ. Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *J Exp Psychol Anim Behav Process.* 1976;2(2):97–116.
80. Iwasaki K, Mishima K, Egashira N, Al-Khatib IH, Ishibashi D, Irie K, et al. Effect of nilvadipine on cerebral ischemia-induced impairment of spatial memory and hippocampal apoptosis in rats. *J Pharmacol Sci.* 2003;93(2):188–196.
81. Dost T, Firat Z, Tamer M, Ulugöl A, Karadağ CH. The role of the histaminergic system in learning and memory functions. *Balkan Med J.* 2002;19(1):11–18.
82. Setkowicz Z, Gaędzińska A, Osoba JJ, Karwowska K, Majka P, Orzeł J, et al. Does long-term high-fat diet always lead to smaller hippocampal volumes, altered metabolite concentrations, and worse learning and memory? A magnetic resonance and behavioral study in Wistar rats. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140418.
83. Sanz-Martos AB, Roca M, Ruiz-Gayo M, del Olmo N. Tributyrin reverses the deleterious effect of saturated fat on working memory and synaptic plasticity in juvenile mice: Differential effects in males and females. *Eur J Pharmacol.* 2024;977:176479.
84. Nascimento C, Guerreiro-Pinto V, Pawlak S, Caulino-Rocha A, Amat-Garcia L, Cunha-Reis D. Impaired response to mismatch novelty in the Li⁺-pilocarpine rat model of temporal lobe epilepsy: Correlation with hippocampal monoaminergic inputs. *Biomedicines.* 2024;12(3):631.
85. Stolberg A. Ranking of memories and behavioral strategies in the radial maze. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2005;65(1):39–49.
86. Jarrard LE. Selective hippocampal lesions and behavior. In: *The Hippocampus.* Boston: Springer; 1986. p. 93–126.
87. Stafstrom CE. Behavioral and cognitive testing procedures in animal models of epilepsy. In: *Models of Seizures and Epilepsy.* San Diego: Elsevier; 2006. p. 613–628.
88. Broadbent NJ, Gaskin S, Squire LR, Clark RE. Object recognition memory and the rodent hippocampus. *Learn Mem.* 2010;17(1):5–11.
89. Barker GRI, Bird F, Alexander V, Warburton EC. Recognition memory for objects, place, and temporal order: A disconnection analysis of the role of the medial prefrontal cortex and perirhinal cortex. *J Neurosci.* 2007;27(11):2948–2957.
90. Jessberger S, Clark RE, Broadbent NJ, Clemenson GD, Consiglio A, Lie DC, et al. Dentate gyrus-specific knockdown of adult neurogenesis impairs spatial and object recognition memory in adult rats. *Learn Mem.* 2009;16(2):147–154.
91. Clark RE, Zola SM, Squire LR. Impaired recognition memory in rats after damage to the hippocampus. *J Neurosci.* 2000;20(23):8853–8860.
92. Bevins RA, Besheer J. Object recognition in rats and mice: A one-trial non-matching-to-sample learning task to study recognition memory. *Nat Protoc.* 2006;1(3):1306–1311.
93. Ennaceur A, Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. I: Behavioral data. *Behav Brain Res.* 1988;31(1):47–59.
94. Prickaerts J, van Staveren WCG, Ik A, Markerink-van Ittersum M, Niewöhner U, van der Staay FJ, et al. Effects of two selective phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil and vardenafil, on object recognition memory and hippocampal cyclic GMP levels in the rat. *Neuroscience.* 2002;113(2):351–361.
95. Winters BD, Forwood SE, Cowell RA, Saksida LM, Bussey TJ. Double dissociation between the effects of perirhinal cortex and hippocampal lesions on tests of object recognition and spatial memory: Heterogeneity of function within the temporal lobe. *J Neurosci.* 2004;24(26):5901–5908.
96. Sutcliffe JS, Marshall KM, Neill JC. Influence of gender on working and spatial memory in the novel object recognition task in the rat. *Behav Brain Res.* 2007;177(1):117–125.
97. Matsumoto J, Uehara T, Urakawa S, Takamura Y, Sumiyoshi T, Suzuki M, et al. Three-dimensional video analysis of the novel object recognition test in rats. *Behav Brain Res.* 2014;272:16–24.
98. Antunes M, Biala G. The novel object recognition memory: Neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cogn Process.* 2012;13(2):93–110.
99. Ramos A. Animal models of anxiety: Do I need multiple tests? *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29(10):493–498.
100. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The elevated plus maze test for measuring anxiety-like behavior in rodents. In: *Methods in Molecular Biology.* 2019. p. 69–74.
101. Hu C, Luo Y, Wang H, Kuang S, Liang G, Yang Y, et al. Re-evaluation of the interrelationships among behavioral tests in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *PLoS One.* 2017;12(9):e0185129.
102. Komada M, Takao K, Miyakawa T. Elevated plus maze for mice. *J Vis Exp.* 2008;(22):1088.
103. Sweis BM, Bachour SP, Brekke JA, Gewirtz JC, Sadeghi-Bazargani H, Hevesi M, et al. A modified beam-walking apparatus for assessment of anxiety in a rodent model of blast traumatic brain injury. *Behav Brain Res.* 2016;296:149–156.
104. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The open field test



- for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior. In: *Methods in Molecular Biology*. 2019. p. 99–103.
105. Sturman O, Germain PL, Bohacek J. Exploratory rearing: A context- and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. *Stress*. 2018;21(5):443–452.
106. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. *Eur J Pharmacol*. 2003;463(1–3):3–33.
107. Gellért L, Varga D. Locomotion activity measurement in an open field for mice. *Bio Protoc*. 2016;6(13):e1857.
108. Lebedev IV, Pleskacheva MG, Anokhin KV. C57BL/6 mice open field behaviour qualitatively depends on arena size. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 2012;62(4):485–496.
109. Eilam D. Open-field behavior withstands drastic changes in arena size. *Behav Brain Res*. 2003;142(1–2):53–62.
110. Hurst JL, West RS. Taming anxiety in laboratory mice. *Nat Methods*. 2010;7(10):825–826.
111. Varga D, Herédi J, Kánvási Z, Ruzska M, Kis Z, Ono E, et al. Systemic L-kynurenine sulfate administration disrupts object recognition memory, alters open-field behavior, and decreases c-Fos immunopositivity in C57BL/6 mice. *Front Behav Neurosci*. 2015;9:157.
112. Carola V, D'Olimpio F, Brunamonti E, Mangia F, Renzi P. Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice. *Behav Brain Res*. 2002;134(1–2):49–57.
113. Harro J. Animal models of depression: Pros and cons. *Cell Tissue Res*. 2019;377(1):5–20.
114. Yankelevitch-Yahav R, Franko M, Huly A, Doron R. The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *J Vis Exp*. 2015;(97):52587.
115. Commons KG, Cholanians AB, Babb JA, Ehlinger DG. The rodent forced swim test measures stress-coping strategy, not depression-like behavior. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8(5):955–960.
116. Sahin Z. Assessment of commonly used tests in experimental depression studies according to behavioral patterns of rodents. *Med Rev*. 2023;3(6):526–531.
117. Widjaja JH, Sloan DC, Hauger JA, Muntean BS. Customizable open-source rotating rod (rotarod) enables robust low-cost assessment of motor performance in mice. *eNeuro*. 2023;10(9):ENEURO.0123-23.2023.
118. Hickey MA, Chesselet MF. Behavioral assessment of genetic mouse models of Huntington's disease. *Neuro-methods*. 2011;62:3–19.
119. Magen I, Chesselet MF. Genetic mouse models of Parkinson's disease: The state of the art. In: *Prog Brain Res*. 2010. p. 53–87.
120. Hickey MA, Gallant K, Gross GG, Levine MS, Chesselet MF. Early behavioral deficits in R6/2 mice suitable for use in preclinical drug testing. *Neurobiol Dis*. 2005;20(1):1–11.
121. Chesselet M-F, Fleming SM, Hickey MA. Motor behaviors and neuroanatomical phenotypes in mouse models of Huntington's and Parkinson's diseases. *Short Course I*. 2007;1.
122. Adwanikar H, Noble-Hausslein L, Levin HS. Traumatic brain injury in animal models and humans. In: *Neuro-methods*. Totowa (NJ): Humana Press; 2011. p. 237–265.
123. Fujimoto ST, Longhi L, Saatman KE, McIntosh TK. Motor and cognitive function evaluation following experimental traumatic brain injury. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28(4):365–378.
124. Hamm RJ, Pike BR, O'Dell DM, Lyeth BG, Jenkins LW. The rotarod test: An evaluation of its effectiveness in assessing motor deficits following traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 1994;11(2):187–196.
125. Schaar KL, Brenneman MM, Savitz SI. Functional assessments in the rodent stroke model. *Exp Transl Stroke Med*. 2010;2:13.
126. Shan HM, Maurer MA, Schwab ME. Four-parameter analysis in a modified rotarod test for detecting minor motor deficits in mice. *BMC Biol*. 2023;21(1):177.
127. Lubrich C, Giesler P, Kipp M. Motor behavioral deficits in the cuprizone model: Validity of the rotarod test paradigm. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11547.
128. Mandillo S, Heise I, Garbugino L, Tocchini-Valentini GP, Giuliani A, Wells S, et al. Early motor deficits in mouse disease models are reliably uncovered using an automated home-cage wheel-running system: A cross-laboratory validation. *Dis Model Mech*. 2014;7(3):397–407.
129. Brooks SP, Dunnett SB. Tests to assess motor phenotype in mice: A user's guide. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(7):519–529.
130. Mann A, Chesselet MF. Techniques for motor assessment in rodents. In: *Movement Disorders: Genetics and Models*. 2nd ed. Elsevier; 2015. p. 139–157.
131. Borse LB, Kottai Muthu A, Thangatripathi A, Borse SL. CNS activity of the methanol extracts of heartwood of *Tecoma stans* in experimental animal models. *Pharmacologyonline*. 2011;3:959–968.
132. Deacon RMJ. Measuring motor coordination in mice. *J Vis Exp*. 2013;(75):2609.
133. Keane SP, Chadman KK, Gomez AR, Hu W. Pros and cons of narrow- versus wide-compartment rotarod apparatus: An experimental study in mice. *Behav Brain Res*. 2024;463:114901.
134. Monville C, Torres EM, Dunnett SB. Comparison of incremental and accelerating protocols of the rotarod test for the assessment of motor deficits in the 6-OHDA model. *J Neurosci Methods*. 2006;158(2):219–223.
135. Brollese G, Lunardi P, Lopes F, Gonçalves CA. Prenatal alcohol exposure and neuroglial changes in neurochemistry and behavior in animal models. In: *Addictive Substances and Neurological Disease*. Elsevier; 2017. p. 11–22.
136. Kokras N, Antoniou K, Mikail HG, Kafetzopoulos V, Papadopoulou-Daifoti Z, Dalla C. Forced swim test: What about females? *Neuropharmacology*. 2015;99:408–421.
137. Lambert GA, Mallos G, Zagami AS. Von Frey's hairs: A review of their technology and use; a novel automated von Frey device for improved testing for hyperalgesia. *J Neurosci Methods*. 2009;177(2):420–426.
138. Keizer D, van Wijhe M, Post WJ, Uges DRA, Wierda



- JMKH. Assessment of the clinical relevance of quantitative sensory testing with von Frey monofilaments in patients with allodynia and neuropathic pain: A pilot study. **Eur J Anaesthesiol.** 2007;24(8):658–663.
139. Minett MS, Quick K, Wood JN. Behavioral measures of pain thresholds. **Curr Protoc Mouse Biol.** 2011;1(3):383–412.
140. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. **J Neurosci Methods.** 1994;53(1):55–63.
141. Woolfe G, Macdonald AD. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). **J Pharmacol Exp Ther.** 1944;80(3):300–307.
142. Anker SI. New hot plate tests to quantify antinociceptive and narcotic antagonist activities. **Eur J Pharmacol.** 1974;27(1):1–4.
143. Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: An animal model of persistent peripheral neuropathic pain. **Pain.** 2000;87(2):149–158.
144. Deuis JR, Lim YL, De Sousa SR, Lewis RJ, Alewood PF, Cabot PJ, et al. Analgesic effects of clinically used compounds in novel mouse models of oxaliplatin- and cisplatin-induced polyneuropathy. **Neuro Oncol.** 2014;16(10):1324–1332.
145. Lu R, Schmidtko A. Direct intrathecal drug delivery in mice for detecting in vivo effects of cGMP on pain processing. **Methods Mol Biol.** 2013;1020:215–221.
146. Deuis JR, Vetter I. The thermal probe test: A novel behavioral assay to quantify thermal paw withdrawal thresholds in mice. **Temperature.** 2016;3(2):199–207.
147. Pitcher GM, Ritchie J, Henry JL. Paw withdrawal threshold in the von Frey hair test is influenced by the surface on which the rat stands. **J Neurosci Methods.** 1999;87(2):185–193.
148. D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. **J Pharmacol Exp Ther.** 1941;72(1):74–79.
149. Irwin S, Houde RW, Bennett DR, Hendershot LC, Severs MH. The effects of morphine, methadone, and meperidine on some reflex responses. **J Pharmacol Exp Ther.** 1951;101(2):132–143.
150. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: An overview. **Pain.** 1985;22(1):1–31.
151. Jensen TS, Yaksh TL. Comparison of the antinociceptive action of μ - and δ -opioid receptor ligands in the periaqueductal gray matter and ventral medulla of the rat. **Brain Res.** 1986;372(2):301–312.
152. Yoburn BC, Morales R, Kelly DD, Inturrisi CE. Constraints on the tail-flick assay: Morphine analgesia and tolerance depend on locus of tail stimulation. **Life Sci.** 1984;34(18):1755–1762.
153. Berge OG, Garcia-Cabrera I, Hole K. Response latencies in the tail-flick test depend on tail skin temperature. **Neurosci Lett.** 1988;86(3):284–288.
154. Menéndez L, Lastra A, Hidalgo A, Baamonde A. Unilateral hot plate test: A simple and sensitive method for detecting central and peripheral hyperalgesia in mice. **J Neurosci Methods.** 2002;113(1):91–97.
155. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. **Pain.** 1988;32(1):77–88.
156. Espejo EF, Mir D. Structure of the rat's behaviour in the hot plate test. **Behav Brain Res.** 1993;56(2):171–176.
157. Öğren SO, Berge OG. Test-dependent variations in the antinociceptive effect of p-chloroamphetamine-induced release of serotonin. **Neuropharmacology.** 1984;23(8):915–924.
158. Zimmermann K, Deuis JR, Inserra MC, Collins LS, Namer B, Cabot PJ, et al. Analgesic treatment of ciguatoxin-induced cold allodynia. **Pain.** 2013;154(10):1999–2006.
159. Yalcin I, Charlet A, Freund-Mercier MJ, Barrot M, Poisbeau P. Differentiating thermal allodynia and hyperalgesia using dynamic hot and cold plate tests in rodents. **J Pain.** 2009;10(7):767–773.
160. Deuis JR, Zimmermann K, Romanovsky AA, Possani LD, Cabot PJ, Lewis RJ, et al. An animal model of oxaliplatin-induced cold allodynia reveals a crucial role for Nav1.6 in peripheral pain pathways. **Pain.** 2013;154(9):1749–1757.
161. Tjølens A, Rosland JH, Berge OG, Hole K. The increasing-temperature hot-plate test: An improved test of nociception in mice and rats. **J Pharmacol Methods.** 1991;25(3):241–250.
162. Hunskaar S, Fasmer OB, Hole K. Acetylsalicylic acid, paracetamol, and morphine inhibit behavioral responses to intrathecally administered substance P or capsaicin. **Life Sci.** 1985;37(19):1835–1841.
163. Carter RB. Differentiating analgesic and non-analgesic drug activities on the rat hot plate: Effect of behavioral endpoint. **Pain.** 1991;47(2):211–220.
164. Plone MA, Emerich DF, Lindner MD. Individual differences in the hot plate test and effects of habituation on sensitivity to morphine. **Pain.** 1996;66(2–3):265–270.
165. Yeomans DC, Pirec V, Proudfit HK. Nociceptive responses to high and low rates of noxious cutaneous heating are mediated by different nociceptors in the rat: Behavioral evidence. **Pain.** 1996;68(1):133–140.
166. Yeomans DC, Proudfit HK. Nociceptive responses to high and low rates of noxious cutaneous heating are mediated by different nociceptors in the rat: Electrophysiological evidence. **Pain.** 1996;68(1):141–150.
167. Yeomans DC, Proudfit HK. Characterization of the foot withdrawal response to noxious radiant heat in the rat. **Pain.** 1994;59(1):85–94.
168. Gamble GD, Milne RJ. Repeated exposure to sham testing procedures reduces reflex withdrawal and hot-plate latencies. **Neurosci Lett.** 1989;96(3):312–317.
169. Abbott FV, Franklin KBJ, Westbrook RF. The formalin test: Scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats. **Pain.** 1995;60(1):91–102.
170. Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: A quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brainstem stimulation in rats and cats. **Pain.** 1977;4:161–174.
171. López-Cano M, Fernández-Dueñas V, Llebaria A, Ciriuela F. Formalin murine model of pain. **Bio Protoc.** 2017;7(23):e2628.



172. Hunskaar S, Hole K. The formalin test in mice: Dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. **Pain**. 1987;30(1):103–114.
173. Rosland JH, Tjølsen A, Mæhle B, Hole K. The formalin test in mice: Effect of formalin concentration. **Pain**. 1990;42(2):235–242.
174. Kohn DE, Wixson SK, White WJ, Benson GJ. **Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals**. San Diego: Elsevier; 1997.
175. Paul S, Saha D. Analgesic activity of methanol extract of *Plumbago indica* by acetic acid-induced writhing method. **Int J Pharm Sci Res**. 2012;2(2):74–76.
176. Hosen SMZ, Das R, Rahim ZB, Chowdhury N, Paul L, Saha D. Analgesic activity of methanolic extracts of *Acorus calamus* and *Oroxylum indicum* using acetic acid-induced writhing method. **Bull Pharm Res**. 2011;1(3):63–67.
177. Hannan A, Karan S, Chatterjee TK. Anti-inflammatory and analgesic activity of methanolic extract of *Areca catechu* seed. **Int J Pharm Chem Sci**. 2012;1(2):690–698.
178. Ezeja, M. I. and Ezeigbo, I. I. and Madubuike, K. G., 20113043741, English, Journal article, India, 0975-8585, 2, (1), Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2011:187–193
179. Gawade SP. Acetic acid-induced painful endogenous infliction in writhing test on mice. **J Pharmacol Pharmacother**. 2012;3(4):348–350.
180. Hossain F, Saha S, Islam MM, Nasrin S, Suraj A. Analgesic and anti-inflammatory activity of *Commelina benghalensis* Linn. **Turk J Pharm Sci**. 2014;11(1):25–32.
181. Vaidya Kesha S, Modi Nilay B, Shah Rima B, Date Sanjay K. Evaluation of analgesic activity of herbal formulation Triphala and comparison with that of paracetamol in mice. Research & reviews. **J Pharmacol Toxicol Studies**. 2014;2(1):15–20.
182. Wardakhan WW, Abdel-Salam OME, Elmegeed GA. Screening for antidepressant, sedative, and analgesic activities of novel fused thiophene derivatives. **Acta Pharm**. 2008;58(1):1–14.
183. Patel PK, Sahu J, Chandel SS. A detailed review on nociceptive models for the screening of analgesic activity in experimental animals. **Int J Neurol Phys Ther**. 2016;2(6):44–50.



BÖLÜM 20

DENEYSEL MODELLERDE STEREOTAKSİK CERRAHİ UYGULAMASI

Işıl Tan YILMAZ¹

GİRİŞ

İnsanoğlunun beyin işlevlerini anlama çabası, modern tıbbın ortaya çıkışından çok öncelere dayanmaktadır. Antik Yunan’da baş ağrısı gibi semptomlar, kafa içi lezyonlarla ilişkilendirilmiş ve ağrıyı hafifletmek amacıyla kraniyotomi uygulanmıştır. Bu müdahaleler, beyinle ilgili tedavi yaklaşımlarının ilk örneklerini oluşturmuştur. Zamanla gelişen gözlemler ve deneyimler, beynin karmaşık yapısını anlamak ve belirli bölgeleri yüksek doğrulukla incelemek için yeni tekniklerin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır.

Bu tekniklerin en önemlilerinden biri, preklinik araştırmalarda devrim niteliğinde olan stereotaksik cerrahidir. Stereotaksik cerrahi, deneysel nörobilimde belirli beyin bölgelerine yüksek hassasiyetle ulaşmayı sağlayan temel yöntemlerden biridir. Hedef yapıya minimal invaziv erişim sağlayan bu yaklaşım, beyin fonksiyonlarının anatomik, elektrofizyolojik ve farmakolojik düzeyde incelenmesini mümkün kılar. Özellikle sinir sistemi hastalıklarının nöroanatomik temellerinin anlaşılması, ilaç etkilerinin bölgesel olarak değerlendirilmesi ve beyin bölgelerine spesifik lezyon, mikroenjeksiyon veya elektrot implantasyonu gibi işlemlerin gerçekleştirilmesi açısından stereotaksik cerrahi vazgeçilmez bir araçtır. Bu bölümde, Alzheimer, Parkinson, şizofreni, migren, epilepsi, serebral iskemi ve diğer nörolojik hastalıkların kemirgen modellerinde yaygın olarak kullanılan stereotaksik yöntemin tarihsel gelişimi, temel prensipleri ve deneysel uygulama yöntemleri görseller eşliğinde ele alınacaktır.

Bu çerçevede sunulan bilgiler, sinirbilim alanındaki translasyonel ve deneysel çalışmalara rehberlik edecek kapsamlı bir kaynak niteliği taşımaktadır.

1. STEREOTAKSİ

Stereotaksi terimi, iki Antik Yunanca kelimenin birleşiminden oluşmaktadır: stereon ve taxis. Stereon, özellikle Yunan matematiğinde geometrik cisimleri tanımlamak için kullanılan teknik bir terim olup kökeni MÖ 4. ve 3. yüzyıllarda Platon ile Öklid’in çalışmalarına kadar uzanmaktadır. Stereotaksi bağlamında stereon sözcüğünün “uzamsal” veya “üç boyutlu” anlamı ise bu disipline özgü bir kullanım olarak değerlendirilmektedir. Taxis ise Antik Yunancada tattein fiilinden türemiş olup “yerleştirmek” veya “konumlandırmak” anlamına gelmektedir.

Bu iki sözcüğün birleşimi, stereotaksinin kavramsal çerçevesini tanımlamakta; yani yapıların ya da nesnelerin belirli bir düzen ve kesin konum doğrultusunda yerleştirilmesini ifade etmektedir (1, 2).

Stereotaksi kavramı, nöroşirürjiyen Victor Horsley (1857–1916) ile cerrah, anatomist ve fizyolog Robert Henry Clarke’ın (1850–1926) çalışmalarıyla literatüre girmiştir. Yöntem, 1903 yılından itibaren Londra’daki University College’ın Patolojik Kimya Laboratuvarı’nda geliştirilmiş ve uygulanmıştır. Horsley ve Clarke, 1906 yılında yayımladıkları ön çalışmada yöntemi tanımlamış, ancak henüz özel bir terim kullanmamışlardır (3). Daha sonra yönte-

¹ Öğr. Gör. Dr., Dicle Üniversitesi, Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Anestezi Programı, yilmazisiltan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5562-5938



da bireysel Bregma–Lambda mesafesinin ölçülmesi ve gerekirse antero-posterior koordinatlarda ölçek düzeltilmesi yapılması önerilmektedir.

Ayrıca, hedef bölgeye yakın alternatif referans noktalarının (örneğin Lambda veya interaural orta hat) kullanımı da implantasyon doğruluğunu artırabilir. Dorso-ventral (DV) koordinatlarda referans seçimi, deneyin amacına ve hedef yapının konumuna bağlı olarak farklılık gösterebilir. Güncel literatür, yaşla birlikte değişen kafatası kalınlığının hatalara yol açabileceğini ve bu nedenle dura mater yüzeyinin DV referansı olarak kullanılmasının daha güvenilir sonuçlar verdiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, stereotaksik uygulamalarda başarı; doğru referans seçimi, atlas verilerinin dikkatli yorumlanması, hayvanın anatomik ölçümlerinin göz önünde bulundurulması ve kullanılan cihazın hassas kalibrasyonu ile mümkündür. Gelecekte, bireysel anatomiye dayalı yapay zekâ destekli dijital atlas sistemlerinin geliştirilmesiyle stereotaksik hedefleme hatalarının en aza indirilmesi ve nörodeneyisel çalışmaların standardizasyonunun sağlanması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

- Horsley V, Clarke Rh. The Structure And Functions Of The Cerebellum Examined By A New Method. *Brain*. 1908;31(1):45-124.
- Grunert Sr P, Keiner D, Oertel J. Remarks upon the Term Stereotaxy: A Linguistic and Historical Note. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2015;93(1):42-9.
- Clarke RH, Horsley V. THE CLASSIC: On a method of investigating the deep ganglia and tracts of the central nervous system (cerebellum). *Br Med J* 1906:1799-1800. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;463:3-6.
- Ferry B, Gervasoni D. Improving Stereotaxic Neurosurgery Techniques and Procedures Greatly Reduces the Number of Rats Used per Experimental Group-A Practice Report. *Animals (Basel)*. 2021;11(9).
- Blomstedt P, Olivecrona M, Sailer A, Hariz MI. Dittmar and the history of stereotaxy; or rats, rabbits, and references. *Neurosurgery*. 2007;60(1):198-201; discussion -2.
- Rahman M, Murad GJ, Mocco J. Early history of the stereotactic apparatus in neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2009;27(3):E12.
- Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science*. 1947;106(2754):349-50.
- Kwong YS, Hou J, Jonckheere EA, Hayati S. A robot with improved absolute positioning accuracy for CT guided stereotactic brain surgery. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1988;35(2):153-60.
- Trifiletti DM, Ruiz-Garcia H, Quinones-Hinojosa A, Ramakrishna R, Sheehan JP. The evolution of stereotactic radiosurgery in neurosurgical practice. *J Neurooncol*. 2021;151(3):451-9.
- Nashold BS. The History of Stereotactic Neurosurgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 1995;62(1-4):29-40.
- Grunert P. From the idea to its realization: the evolution of minimally invasive techniques in neurosurgery. *Minim Invasive Surg*. 2013;2013:171369.
- Nüssel M, Zhao Y, Knorr C, Regensburger M, Stadlbauer A, Buchfelder M, et al. Deep Brain Stimulation, Stereotactic Radiosurgery and High-Intensity Focused Ultrasound Targeting the Limbic Pain Matrix: A Comprehensive Review. *Pain Ther*. 2022;11(2):459-76.
- Faillot M, Chaillet A, Palfi S, Senova S. Rodent models used in preclinical studies of deep brain stimulation to rescue memory deficits. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021;130:410-32.
- Russell WMS, Burch RL. *The Principles of Humane Experimental Technique*: Methuen; 1959.
- Kehr J, Karolinska. *Modern Techniques in Neuroscience Research*. 1999.
- Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Compact seventh edition. ed. London, England: Academic Press; 2018.
- McSweeney C, Mao Y. Applying Stereotactic Injection Technique to Study Genetic Effects on Animal Behaviors. *JoVE*. 2015(99):e52653.
- Ferry B, Gervasoni D. Improving Stereotaxic Neurosurgery Techniques and Procedures Greatly Reduces the Number of Rats Used per Experimental Group—A Practice Report. *Animals [Internet]*. 2021; 11(9).
- Zapata A, Chefer VI, Shippenberg TS. Microdialysis in rodents. *Curr Protoc Neurosci*. 2009;Chapter 7:Unit7.2.
- Au - Fornari RV, Au - Wichmann R, Au - Atsak P, Au - Atucha E, Au - Barsegyan A, Au - Beldjoud H, et al. *JoVE*. 2012(59):e3528.
- Pérez-Martín E, Coto-Vilcapoma A, Castilla-Silgado J, Rodríguez-Cañón M, Prado C, Álvarez G, et al. Refining Stereotaxic Neurosurgery Techniques and Welfare Assessment for Long-Term Intracerebroventricular Device Implantation in Rodents. *Animals [Internet]*. 2023; 13(16).
- Ferry B, Gervasoni D, Vogt C. *Stereotaxic neurosurgery in laboratory rodent : handbook on best practices*. Paris: Springer; 2014.
- Athos J, Storm D. High Precision Stereotaxic Surgery in Mice. *Current protocols in neuroscience / editorial board, Jacqueline N Crawley [et al]*. 2001;Appendix 4:Appendix 4A.
- Ly PT, Lucas A, Pun SH, Dondzillo A, Liu C, Klug A, et al. Robotic Stereotaxic System based on 3D skull reconstruction to improve surgical accuracy and speed. *bioRxiv*. 2020:2020.01.04.894972.
- Pak N, Siegle JH, Kinney JP, Denman DJ, Blanche TJ, Boyden ES. Closed-loop, ultraprecise, automated cra-



- niotomies. *J Neurophysiol.* 2015;113(10):3943-53.
26. Co. S. Lab standard stereotaxic instrument [Internet]. 2024 [updated cited October 27, 2025]. Available from: <https://stoeltingco.com/Neuroscience/Lab-Standard-Stereotaxic-Instrument~9649>.
 27. Scouten CW. Stereotaxic Accuracy [Internet]. Leica Biosystems. ; 2024 [updated cited October 27, 2025]. Available from: <https://www.leicabiosystems.com/us/knowledge-pathway/stereotaxic-accuracy/>.
 28. Britannica BiE. Vernier caliper [Internet]. Encyclopaedia Britannica; 2024 [updated cited October 27, 2025]. Available from: <https://www.britannica.com/technology/vernier-caliper>.
 29. O'Connor JJ, Robertson EF. Biography of Pierre Vernier [Internet]. MacTutor Index; 2024 [updated cited October 27, 2025]. Available from: <https://mathshistory.st-andrews.ac.uk/Biographies/Vernier>.
 30. JoVE. Rodent Stereotaxic Surgery [Video] [Internet]. [updated cited Available from: <https://www.jove.com/v/5205/rodent-stereotaxic-surgery>].
 31. Instruments K. Micro Manipulators Models 1760, 1760-61 [Internet]. [updated cited Available from: <https://kopfinstruments.com/product/micro-manipulators-models-1760-1760-61/>].
 32. Europe W. Reading a Vernier Scale [Internet]. 2024 [updated cited October 28, 2025]. Available from: <https://www.wpi-europe.com/solutions/micromanipulators-knowledgebase/line-up-reading-a-vernier-scale.aspx>.
 33. International P. Small Animal Stereotaxic Instrument [Internet]. [updated cited Available from: <https://protechinternational.com/products/small-animal-stereotaxic-instrument>].
 34. Hankenson FC, Kim JJ, Le TM, Lawrence FR, Del Valle JM. Using Waterless Alcohol-based Antiseptic for Skin Preparation and Active Thermal Support in Laboratory Rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2021;60(3):365-73.
 35. Bailey KT, Jantre SR, Lawrence FR, Hankenson FC, Del Valle JM. Evaluation of Active Warming and Surgical Draping for Perioperative Thermal Support in Laboratory Mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2022;61(5):482-94.
 36. He X, Jia L, Zhang X. The Effect of Different Preoperative Depilation Ways on the Healing of Wounded Skin in Mice. *Animals (Basel).* 2022;12(5).
 37. Kroner KT, Budgeon C, Colopy SA. Update on Surgical Principles and Equipment. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2016;19(1):13-32.
 38. Barahona MJ, Rojas J, Uribe EA, García-Robles MA. Tympanic Membrane Rupture During Stereotaxic Surgery Disturbs the Normal Feeding Behavior in Rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience.* 2020;Volume 14 - 2020.
 39. Shimizu K, Fukada Y. Stereotaxic Surgery for Suprachiasmatic Nucleus Lesions in Mice. *Bio-protocol.* 2017;7(12):e2346.
 40. Chelsea L. Faber; Miles E. Matsen; Thomas H. Meek PJEKGJM, PhD A customizable procedure for angled stereotaxic implantation and microinjection in the rodent brain. 2019.
 41. Puntel M, Kroeger K, Sanderson N, Thomas C, Castro M, Lowenstein P. Gene Transfer into Rat Brain Using Adenoviral Vectors. Current protocols in neuroscience / editorial board, Jacqueline N Crawley [et al]. 2010;Chapter 4:Unit 4.24.
 42. Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 6th ed. London: Academic Press; 2008.
 43. Paxinos G, Watson C, Pennisi M, Topple A. Bregma, lambda and the interaural midpoint in stereotaxic surgery with rats of different sex, strain and weight. *Journal of Neuroscience Methods.* 1985;13(2):139-43.
 44. De Vloot P, Nuttin B. Stereotaxy in rat models: Current state of the art, proposals to improve targeting accuracy and reporting guideline. *Behavioural Brain Research.* 2019;364:457-63.
 45. Cecyn MN, Abrahao KP. Where do you measure the Bregma for rodent stereotaxic surgery? *IBRO Neuroscience Reports.* 2023;15:143-8.
 46. Blasiak T, Czubak W, Ignaciak A, Lewandowski MH. A new approach to detection of the bregma point on the rat skull. *Journal of Neuroscience Methods.* 2010;185(2):199-203.
 47. Kline J, Reid KH. Variability of bregma in 300 gram Long-Evans and Sprague-Dawley rats. *Physiology & Behavior.* 1984;33(2):301-3.
 48. Ferry B, Gervasoni D. Improving Stereotaxic Neurosurgery Techniques and Procedures Greatly Reduces the Number of Rats Used per Experimental Group—A Practice Report. *Animals.* 2021;11(9):2662.
 49. Whishaw IQ, Cioe JDD, Previsich N, Kolb B. The variability of the interaural line vs the stability of bregma in rat stereotaxic surgery. *Physiology & Behavior.* 1977;19(6):719-22.
 50. Slotnick BM, Brown DL. Variability in the stereotaxic position of cerebral points in the albino rat. *Brain Research Bulletin.* 1980;5(2):135-9.
 51. Yang P, Wang Z, Zhang Z, Liu D, Manolios EN, Chen C, et al. The extended application of The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates in rats of various body weight. *Journal of Neuroscience Methods.* 2018;307:60-9.
 52. Bao D, Su Y. Stereotaxic Atlas of the Rat Brain [in Chinese]. Beijing: Science Press; 1991.



BÖLÜM 21

HİSTOLOJİK ANALİZ YÖNTEMLERİ: HEMATOKSİLEN - EOZİN, İMMÜNOHİSTOKİMYA VE İMMÜNFLORESAN

Mustafa ÖZKARACA ¹
Behzat TEBRİZİ ²

GİRİŞ

İnsan beyni ve sinir sistemi, bilimsel araştırmaların en karmaşık alanlarından birini temsil etmektedir. Sinirbilim araştırmaları, nöronal işlevlere, davranışlara ve hastalık mekanizmalarının iç içe girdiği karmaşık bir alana odaklanmaktadır. İfade edilen karmaşıklığı çözmek için de sıklıkla deneysel hayvan modellerine başvurulmaktadır (1,2) Dolayısıyla bu deneysel çalışmalar, nörolojik hastalıkların mekanizmalarını anlamada, bu hastalıkların önlenmesinde ve etkili tedavi yöntemlerinin uygulanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Çok çeşitli olarak yapılan bu hayvan modellerin amaç, hastalıkların mekanizmalarının açıklanmasını ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesini hedeflemektedir. Tedavi yöntemleri ile ilgili olarak yapılan araştırmalarda yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve yeni ilaç moleküllerinin keşfi amaçlanmaktadır. Bu yeni protokol ve yeni ilaçların in vivo aşamasında fare, sıçan, kobay, köpek, tavşan, kedi, domuz, şempanze gibi bir çok tür kullanılmaktadır. Ayrıca tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinin yanında bu hayvan modellerinde hastalıkların mekanizmasına yönelik, hem normal hem de anormal beyin fonksiyonlarının temel nöronal yapılarındaki değişimlerde araştırılmaktadır. Her modelin kendine özgü avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle, araştırmacılar, belirli bir modeli seçmeden önce bu avantaj ve sınırlamaların farkında olmalı ve çalışması

için en uygun modeli tercih etmelidir (3). Ancak tür bazında incelendiğinde araştırmalarda çoğunlukla sıçan ve farelerin tercih edildiği görülmektedir (4). Deneylerde deney süresince veya deney sonunda stres ve depresyonu içeren davranış testleri ile direkt olarak dokuda moleküler analizler yapılmaktadır (5,6). Bu analizler dışında doku kesitlerinde histopatoloji, immunohistokimya ve immunofloresans inceleme yöntemleri de kullanılan diğer unsurlardandır (7,8). Fakat bunda önce beyinde hangi bölgenin inceleneceği iyi bir nöroanatomi bilgisi ile tespit edilmelidir.

1. ÖRNEKLERİN ALINMASI

Yüksek derecede homolog beyin kesitlerinin üretimini sağlaması ve bu kısımlarda incelemelerin yapılması en önemli kısımdır. Bu nedenle, kritik nöroanatomik bölgelerin şeklini tanıyabilecek düzeyde beyin bölgelerinin bilinmesi gereklidir (9).

Kesme işlemi sırasında bıçağın açısındaki küçük sapmalar, bazı yapıların boyutlarında belirgin farklılıklara yol açabilir. Şekil 2'de korpus kallozumun kalınlığındaki değişkenlik ile gösterildiği gibi) ve bu durum morfometrik ölçümlerde önemli sapmalara neden olabilir (9).

¹ Prof. Dr. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD., mustafaozkaraca@cumhuriyet.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6359-6249

² Dr. Öğr. Üyesi. Diyarbakır Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD., behzad.mokhtare@dicle.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9075-7239



SONUÇ

Histopatolojik analizler, deneysel sinir biliminde sinir dokusunun yapısal bütünlüğünün ve morfolojik değişimlerin değerlendirilmesinde temel ve vazgeçilmez bir yaklaşım sunmaktadır. Hücresel düzeyde dejenerasyon, inflamasyon, hücre kaybı veya doku organizasyonundaki bozulmalar gibi patolojik süreçler, uygun boyama yöntemleri ve mikroskopik incelemelerle ayrıntılı olarak ortaya konulabilmektedir. Bu kapsamda, klasik histopatolojik boyamalar doku mimarisinin genel görünümünü sağlarken, immunohistokimyasal ve immun floresan teknikleri belirli hücresel veya moleküler belirteçlerin yüksek özgüllük ve duyarlılıkla lokalizasyonunu mümkün kılar. İmmunohistokimya ve immunofloresans yöntemler, antijen-antikor etkileşimine dayalı enzimatik veya florokrom (FITC, TR, Cy5 gibi) işaretleme yöntemleri sayesinde, sinir sistemindeki hücresel alt tiplerin tanımlanması, nörodegeneratif süreçlerin izlenmesi, glial aktivasyonun derecelendirilmesi ve deneysel tedavi yaklaşımlarının etkinliğinin değerlendirilmesi için güçlü birer araçlardır. Sonuç olarak, histopatoloji, immunohistokimya ve immun floresans tekniklerinin bir arada ve birbirleriyle bütünlük kullanımı, deneysel sinir bilim çalışmalarında hem morfolojik hem de moleküler düzeyde kapsamlı ve güvenilir veri elde edilmesini sağlar. Yöntemlerin seçiminde kullanılan antikorların özgüllüğü, fizyasyon ve doku hazırlama koşulları, görüntüleme altyapısı ve analiz stratejileri kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle araştırmacıların metodolojik detaylara özen göstermesi ve analiz süreçlerini standardize etmesi, elde edilen bulguların doğruluğunu ve bilimsel geçerliliğini doğrudan artıracaktır. Bu bütüncül yaklaşım, sinir sistemi hastalıklarının mekanizmalarının anlaşılmasına ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lambert K. Wild brains: The value of neuroethological approaches in preclinical behavioral neuroscience animal models. *Neurosci. Biobehav. Rev.*; 2023; 146:105044. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105044
2. Yanshree Y, Fung WS, Lee ML, et al. The monkey head mushroom and memory enhancement in Alzheimer's disease. *Cells*; 2022; 11:2284. doi:10.3390/cells11152284
3. Agar A, Akcay G. Nörolojik hastalıkların deneysel hay-

- van modelleri, Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2018.
4. Ellenbroek B, Youn J. Rodent models in neuroscience research: is it a rat race? *Disease Models Mechanism*; 2016; 9(10):1079–1087. doi: /10.1242/dmm.026120
5. Arakawa H, Iguchi Y. Ethological and multi-behavioral analysis of learning and memory performance in laboratory rodent models. *Neuroscience Research*; 2018; 135:1-12. doi: 10.1016/j.neures.2018.02.001.
6. Nakajima R, Hagihara H, Miyakawa T. Similarities of developmental gene expression changes in the brain between human and experimental animals: rhesus monkey, mouse, Zebrafish, and Drosophila. *Molecular Brain*; 2012; 14: 135. doi:10.1186/s13041-021-00840-4
7. Brunson Sarah, Liu Shaolin. Immunohistochemistry and its Applications in Neuroscience. *Anatomy Physiology*; 2024; (1): 5. doi:10.33552/APO-AJ.2024.01.000521
8. Zhang J, Xiong H. Protocol Brain Tissue Preparation, Sectioning, and Staining Protocol. *Current Laboratory Methods in Neuroscience Research*; 2013; 3–30. doi.org/10.1007/978-1-4614-8794-4_1
9. Garman RH, Li AA, Kaufmann W, et al. Recommended Methods for Brain Processing and Quantitative Analysis in Rodent Developmental Neurotoxicity Studies. *Toxicologic Pathology*; 2015; 44(1):14-42. doi: 10.1177/0192623315596858
10. Bancroft JD. Theory and practice of histological techniques. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 1990.
11. Carson FL. Histotechnology Asel Instructional text. 2nd ed. Chicago: ASCP 1997.
12. Doku takip işlemi (10.11.2025 tarihinde <https://www.labtestsguide.com/tissue-processing> adresinden ulaşılmıştır).
13. SÜMAE YUNUS Araştırma Bülteni; 2004; 4:1.
14. Doku takip işlemi (10.11.2025 tarihinde <https://www.leicabiosystems.com/knowledge-pathway/an-introduction-to-specimen-processing/> adresinden ulaşılmıştır).
15. Feldman A, Wolfe D. Tissue Processing and Hematoxylin and Eosin Staining. *Histopathology Methods and Protocols*; 2014; 1180: 31-43. doi: 10.1007/978-1-4939-1050-2_3.
16. Richardson DS, Guan W, Matsumoto K, et al. Tissue Clearing. *Nature Reviews Methods Primers*. 2021;1(1):84. doi: 10.1038/s43586-021-00080-9.
17. Lim JI, Lim K-J, Choi J-Y, Lee Y-K. Modified paraffin wax for improvement of histological analysis efficiency. *Microscopy Research and Technique*. 2010; 73(8): 761-765. doi: 10.1002/jemt.20818.
18. Raza G, Iqbal S, Samad Farooq A. Paraffin Wax-Based Thermal Composites. *Paraffin - Thermal Energy Storage Applications*. Intech Open. 2021; 9. doi: 10.5772/intechopen.97195
19. Fischer AH, Jacobson KA, Rose J, et al. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. *Cold Spring Harbor Protocols*. 2008. doi: 10.1101/pdb.prot4986.
20. 67. Nissl boyama yöntemi (10.11.2025 tarihinde <https://pathologycenter.jp/method-e/he.html> adresinden ulaşılmıştır).



21. Knowles RB, Sabry JH, Martone ME, et al. Translocation of RNA granules in living neurons. *The Journal of Neuroscience*, 1996; 16: 7812–7820. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-24-07812.1996.
22. Kosik KS, Krichevsky AM. The message and the messenger: delivering RNA in neurons. *Sci STKE*. 2002:PE16. doi: 10.1126/stke.2002.126.pe16. 2002
23. Gonthier B, Signorini-Allibe N, Soubeyran A, et al. Ethanol can modify the effects of certain free radical-generating systems on astrocytes. *Alcohol Clinical Experimental Research*. 2004; 28: 526–34. doi: 10.1097/01.alc.0000122271.32522.a7.
24. Scott JE, Willett IH. Binding of cationic dyes to nucleic acids and their biological polyanions. *Nature*. 1966; 209:985–987. doi: 10.1038/209985a0.
25. Mills SE. *Histology for Pathologists*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
26. Sajadi E, Raofi A, Abdi S, Azimi H, Abdollahifar MA, et al. The Modified Method of Luxol Fast Blue for Paraffin-Embedded Myelin Sheath Staining. *International Journal of Morphology*. 2020; 38(5): 1197-1200.
27. Lin F, Chen Z. Standardization of diagnostic immunohistochemistry: literature review and Geisinger experience. *Archives of Pathology Laboratory Medicine*; 2014; 138: 1564–1577. doi:10.5858/arpa.2014-0074-RA.
28. Taylor CR, Shi S-R, Barr NJ. Techniques of immunohistochemistry: principles, pitfalls, and standardization In: Dabbs DJ (ed) *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2010.
29. Shi SR, Key ME, Kalra KL (1991) Antigen retrieval in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: an enhancement method for immunohistochemical staining based on microwave oven heating of tissue sections. *The journal of histochemistry and cytochemistry*; 1991; 39: 741–748. doi:10.1177/39.6.1709656
30. Prichard J, Hicks D, Hammond E. Automated immunohistochemistry overview In: Fan L, Jeffrey P (eds) *Handbook of practical immunohistochemistry: frequently asked questions*, 2nd edn. New York: Springer; 2015.
31. Matt C, Rachel E, Nitsan G, et al. *Intracellular Signaling and Biochemical Assays Guide to Research Techniques in Neuroscience*, 2nd ed. Academic Press; 2015.
32. Charles W, Matthew K, George P. Techniques for studying the brain. *The Brain*, 2010;153-165.
33. Charles LW. *Immunohistochemistry Applications in Pathology. Theory and Practice of Histological Techniques*, 6. ed. Churchill Livingstone; 2008.
34. Calderon-Garcidueñas AL, Duyckaerts C. Alzheimer disease *Neuropathology Handbook of Clinical Neurology*; 2017; 145: 325-337. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00023-7.
35. Mehta RL, Schneider JA. *Neuropathology of the Common Forms of Dementia. Clinics in Geriatric Medicine*; 2023; 39(1): 91-107. doi: 10.1016/j.cger.2022.07.005.
36. Magaki SD, Williams CK, Vinters HV. Glial function (and dysfunction) in the normal & ischemic brain. *Neuropharmacology*; 2018; 5: 134(Pt B):218-225. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.009.
37. Philips BH, Browne KD, Cullen DK, Jaber SM. *Rat models of central nervous system injury The Laboratory Rat*, 3rd. Academic Press; 2020.
38. Magaki S, Hojat SA, Wei B, et al. *An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. Methods in molecular biology*; 2019; 1897:289-298. doi: 10.1007/978-1-4939-8935-5_25.
39. Hussaini HM, Seo B, Rich AM. *Immunohistochemistry and Immunofluorescence. Methods Methods in Molecular Biology*; 2023; 2588: 439-450. doi: 10.1007/978-1-0716-2780-8_26.
40. Becheva ZR, Gabrovska KI, Godjevargova TI. Comparison between direct and indirect immunofluorescence method for determination of somatic cell count. *Chemical Papers*. 2018; 72; 1861–1867. doi: 10.1007/s11696-018-0445-3
41. Niedenberger BA, Geyer CB. Advanced immunostaining approaches to study early male germ cell development. *Stem Cell Research*. 2018; 27; 162–168. doi: 10.1016/j.scr.2018.01.031
42. Mahmoudian J, Hadavi R, Jeddi-Tehrani M, et al. Comparison of the Photobleaching and Photostability Traits of Alexa Fluor 568- and Fluorescein Isothiocyanate- conjugated Antibody. *Cell Journal*; 2011; 13(3): 169-72.
43. Bataille Frauke, Troppmann S, Klebl F, et al. Multi-parameter Immunofluorescence on Paraffin-Embedded Tissue Sections. *Applied Immunohistochemistry Molecular Morphology*; 2006; 14(2):225-228, doi: 10.1097/01.pai.0000162009.31931.10
44. İmmüno Floresans boyama yöntemi (10.11.2025 tarihinde <https://www.novusbio.com/support-by-application/Fluorescent-IHC-Staining-of-FFPE-Tissue> adresinden ulaşılmıştır).



BÖLÜM 22

MOLEKÜLER ANALİZ YÖNTEMLERİ: PCR, RT-qPCR, ELISA, WESTERN BLOT VE PROTEİN DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ

Ali Osman ARSLAN¹
Sevdenur AKÇAY²

GİRİŞ

Moleküler ve immünokimyasal analiz yöntemleri, biyolojik sistemlerde genetik bilginin ifade edilmesi, bu bilginin protein düzeyinde fonksiyonel karşılık bulması ve hücrel fonksiyonların düzenlenmesi ile patofizyolojik süreçlerin anlaşılmasında temel bir rol üstlenmektedir. Günümüzde biyomedikal araştırmalar, yalnızca gen düzeyindeki değişimlerin tanımlanmasıyla sınırlı kalmayıp, bu değişimlerin protein ekspresyonu, hücrel sinyal iletim yolları ve biyolojik aktivite üzerindeki fonksiyonel sonuçlarının zamansal ve nicel boyutlarıyla bütüncül olarak değerlendirilmesini gerektirmektedir. Bu bağlamda ELISA, PCR, RT-qPCR, Western Blot ve protein düzeyi ölçüm yöntemleri, moleküler biyolojinin ve biyomedikal araştırmaların vazgeçilmez analitik araçları arasında yer almaktadır.

PCR ve RT-qPCR teknikleri, nükleik asit temelli analizlerin temelini oluşturarak özgül DNA dizilerinin amplifikasyonunu ve RNA moleküllerinden gen ekspresyonunun gerçek zamanlı ve kantitatif değerlendirilmesini mümkün kılar. RT-qPCR'de Ct değerine dayalı analizler, uygun referans genlerle yapılan normalizasyon stratejileri, amplifikasyon verimliliğinin izlenmesi ve teknik varyasyonların kontrolü sayesinde transkripsiyonel düzeydeki değişimlerin yüksek duyarlılık ve tekrarlanabilirlikle ortaya konul-

masını sağlar. Ancak gen ekspresyon düzeyleri, her zaman protein miktarı ve biyolojik aktivite ile doğrudan örtüşmeyebilir. Post-transkripsiyonel düzenleme mekanizmaları, translasyonel kontrol süreçleri ve post-translasyonel modifikasyonlar, protein düzeylerinde fonksiyonel açıdan anlamlı ve biyolojik olarak kritik farklılıklara yol açabilmektedir.

Bu nedenle protein temelli analiz yöntemleri, biyolojik sistemlerin gerçek fonksiyonel durumunun değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir. ELISA, özgül antijen-antikor etkileşimlerine dayalı yüksek duyarlılığa sahip yapısı sayesinde sitokinler, hormonlar, büyüme faktörleri ve antikorlar gibi çok sayıda biyomolekülün kantitatif veya yarı-kantitatif ölçümüne olanak tanıyarak gen ekspresyon analizlerini fonksiyonel düzeyde tamamlar. Western Blot yöntemi ise proteinlerin moleküler ağırlıklarına göre ayrılması ve özgül antikorlar aracılığıyla tespit edilmesi sayesinde protein ekspresyon düzeyleri, izoform çeşitliliği ve post-translasyonel modifikasyonlar hakkında ayrıntılı ve doğrulayıcı bilgi sunar. Bununla birlikte Bradford, Lowry ve BCA gibi toplam protein kantifikasyon yöntemleri, örnekler arası normalizasyonun sağlanması, deneysel tutarlılığın artırılması ve güvenilir karşılaştırmaların yapılabilmesi açısından temel bir referans oluşturmaktadır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., aliosmanarslan@ibu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5711-0038

² MSc, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD., sevdenuruzunn@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-2744-1775



KAYNAKLAR

1. Bustin SA, Benes V, Garson JA, Hellemans J, Huggett J, Kubista M, et al. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin Chem*. 2009;55(4):611–622
2. Li Z, Yang X, Yang B, Yang J, Tao C, Zhang D, et al. A comprehensive review of methodological and technological advancement in PCR during the last 15 years. *Biotechnol Adv*. 2025;85:108719
3. Shafeeq NK. Polymer chain reaction (PCR): Principle and applications. *Ibn Al-Haitham J Pure Appl Sci*. 2021;34(4):35–44
4. Green M, Sambrook J. Nested polymerase chain reaction (PCR). *Cold Spring Harb Protoc*. 2019;2019(2):pdb.prot095182.
5. Kang BH, Lee Y, Yu ES, Na H, Kang M, Huh HJ, et al. Ultrafast and real-time nanoplasmonic on-chip polymerase chain reaction for rapid and quantitative molecular diagnostics. *ACS Nano*. 2021;15(6):10194–10202
6. Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol*. 1987;155:335–350.
7. Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ, editors. PCR protocols: A guide to methods and applications. San Diego: Academic Press; 1990
8. Botstein D, White RL, Skolnick M, Davis RW. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet*. 1980;32(3):314–331
9. Higuchi R, von Beroldingen CH, Sensabaugh GF, Erlich HA. DNA typing from single hairs. *Nature*. 1988;332(6164):543–546
10. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000045
11. Praité A, Lambert J, Delpy L, Hayek S. Guidelines for RNA analysis by reverse transcription quantitative polymerase chain reaction. *Methods Mol Biol*. 2025;2962:3–13
12. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6(10):986–994.
13. Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, Forootan A, Jonák J, Lind K, et al. The real-time polymerase chain reaction. *Mol Aspects Med*. 2006;27(2–3):95–125
14. Bong D, Sohn J, Lee SV. Brief guide to RT-qPCR. *Mol Cells*. 2024;47(12):100141.
15. Bustin SA. RT-qPCR testing and performance metrics in the COVID-19 era. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17):9326
16. Tao Y, Yue Y, Qiu G, Ji Z, Spillman M, Gai Z, et al. Comparison of analytical sensitivity and efficiency for SARS-CoV-2 primer sets by TaqMan-based and SYBR Green-based RT-qPCR. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022;106(5–6):2207–2218
17. Ramezani A. CtNorm: Real time PCR cycle of threshold (Ct) normalization algorithm. *J Microbiol Methods*. 2021;106267
18. Svingen T, Letting H, Hadrup N, Hass U, Vinggaard A. Selection of reference genes for quantitative RT-PCR (RT-qPCR) analysis of rat tissues under physiological and toxicological conditions. *PeerJ*. 2015;3.
19. Taylor S, Wakem M, Dijkman G, Alsarraj M, Nguyen M. A practical approach to RT-qPCR—Publishing data that conform to the MIQE guidelines. *Methods*. 2010;50(4):S1–S5.
20. Dieffenbach CW, Lowe TM, Dveksler GS. General concepts for PCR primer design. *PCR Methods Appl*. 1993;3(3):S30–S37.
21. Monfort-Lanzas P, Rusu EC, Parrakova L, et al. Exon-Surfer: a web-tool to design primers at exon–exon junctions. *BMC Genomics*. 2024;25:594.
22. Svec D, Tichopád A, Novosadova V, Pfaffl M, Kubista M. How good is a PCR efficiency estimate: Recommendations for precise and robust qPCR efficiency assessments. *Biomol Detect Quantif*. 2015;3:9–16.
23. Sahoo S, Mandal S, Das P, Bhattacharya S, Chandy M. An analysis of the standard curve parameters of cytomegalovirus, BK virus and hepatitis B virus quantitative polymerase chain reaction from a clinical virology laboratory in eastern India. *Indian J Med Microbiol*. 2021.
24. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods*. 2001;25(4):402–408
25. Harshitha R, Arunraj D. Real-time quantitative PCR: A tool for absolute and relative quantification. *Biochem Mol Biol Educ*. 2021;49:800–812.
26. Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, Poppe B, Van Roy N, De Paepe A, et al. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol*. 2002;3(7):RESEARCH0034
27. Huggett J, Dheda K, Bustin S, Zumla A. Real-time RT-PCR normalisation; strategies and considerations. *Genes Immun*. 2005;6(4):279–284
28. Hellemans J, Vandesompele J. Selection of reliable reference genes for RT-qPCR analysis. *Methods Mol Biol*. 2014;1160:19–26
29. Schrader C, Schielke A, Ellerbroek L, Johne R. PCR inhibitors—occurrence, properties and removal. *J Appl Microbiol*. 2012;113(5):1014–1026
30. Ririe KM, Rasmussen RP, Wittwer CT. Product differentiation by analysis of DNA melting curves during the polymerase chain reaction. *Anal Biochem*. 1997;245(2):154–160
31. Yuan JS, Reed A, Chen F, Stewart CN Jr. Statistical analysis of real-time PCR data. *BMC Bioinformatics*. 2006;7:85
32. Alhajj M, Zubair M, Farhana A. Enzyme-linked immunosorbent assay. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025.
33. Chiswick EL, Duffy E, Japp B, Remick D. Detection and quantification of cytokines and other biomarkers. In: *Methods in Molecular Biology*. Vol. 844. Humana Press; 2012. p. 15–30.
34. Menzel A, Samouda H, Dohet F, Loap S, Ellulu MS, Bohn T. Common and novel markers for measuring inflammation and oxidative stress ex vivo in research and clinical practice: Which to use regarding disease



- outcomes? *Antioxidants*. 2021;10(3):414
35. Ryznar R, Wong C, Onat E, Towne F, LaPorta A, Payton M. Principal component analysis of salivary cytokines and hormones in the acute stress response. *Front Psychiatry*. 2022;13:957545.
 36. Sakamoto S, Putalun W, Vimolmangkang S, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative/qualitative analysis of plant secondary metabolites. *J Nat Med*. 2018;72:32–42
 37. AAA Biotech. (n.d.). Sandwich ELISA explained: Principle, protocols, and best practices. Retrieved December 17, 2025, from <https://www.aaabiotech.com/blogs/sandwich-elisa-explained-principle-protocols-and-best-practices>
 38. National Center for Biotechnology Information. Competitive binding assay. In: *Immunoassay Methods—Assay Guidance Manual*. 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92434>
 39. Zhu L, He J, Cao X, et al. Development of a double-antibody sandwich ELISA for rapid detection of *Bacillus cereus* in food. *Sci Rep*. 2016;6:16092
 40. Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry*. 1971;8(9):871–874.
 41. Wild DG, editor. *The immunoassay handbook: Theory and applications of ligand binding, ELISA and related techniques*. 4th ed. Elsevier; 2013
 42. Andreasson U, Perret-Liaudet A, van Waalwijk van Doorn LJ, Blennow K, Chiasserini D, Engelborghs S, et al. A practical guide to immunoassay method validation. *Front Neurol*. 2015;6:179.
 43. Florescu DN, Boldeanu M-V, Șerban R-E, Florescu LM, Serbanescu M-S, Ionescu M, et al. Correlation of the pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α , inflammatory markers, and tumor markers with the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Life*. 2023;13(12):2261
 44. Tighe PJ, Ryder RR, Todd I, Fairclough LC. ELISA in the multiplex era: Potentials and pitfalls. *Proteomics Clin Appl*. 2015;9(3–4):406–422.
 45. Jaschke P. Simulated sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for a cost-effective investigation of natural and engineered cellular signaling pathways. *Biochem Mol Biol Educ*. 2019;48(1):34–41.
 46. Dutt TS, Spencer JS, Karger BR, Fox A, Obregon-Henao A, Podell BK, Anderson GB, Henao-Tamayo M. ELISA-R: An R-based method for robust ELISA data analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1427526.
 47. Zhu B, Van R, Wang H, Kuang S, Jia Y, Leon E, et al. Detection of misfolded proteins in neurodegenerative disease models with a highly sensitive chemiluminescence probe. *bioRxiv*. 2025
 48. Yang M, Zhang A, Chen M, Cao J. Advances in circulating biomarkers for neurodegenerative diseases, traumatic brain injuries, and central nervous system tumors. *Ann Lab Med*. 2025;45:381–390
 49. Portilho A, Lima G, De Gaspari E. Enzyme-linked immunosorbent assay: An adaptable methodology to study SARS-CoV-2 humoral and cellular immune responses. *J Clin Med*. 2022;11:1503
 50. Bolton J, Chaudhury S, Dutta S, Gregory S, Locke E, Pierson T, Bergmann-Leitner E. Comparison of ELISA with electro-chemiluminescence technology for the qualitative and quantitative assessment of serological responses to vaccination. *Malar J*. 2020;19:225
 51. Garzón V, Salvador J, Marco M, G-Pinacho D, Bustos R. Development and ELISA characterization of antibodies against colistin, vancomycin, daptomycin, and meropenem: A therapeutic drug monitoring approach. *Antibiotics*. 2024;13:600
 52. Zalba S, Contreras-Sandoval A, Martišová E, Debets R, Smerdou C, Garrido M. Quantification of pharmacokinetic profiles of PD-1/PD-L1 antibodies by validated ELISAs. *Pharmaceutics*. 2020;12:595
 53. She Z. Application of enzyme-linked immunosorbent assay in cancer detection. *Transact Mater Biotechnol Life Sci*. 2024
 54. Zhang D, Li WZ, Han H. Improved ELISA for tumor marker detection using electro-readout mode based on label-triggered degradation of methylene blue. *Biosens Bioelectron*. 2019;126:800–805
 55. Souto PC, Santos MR, Orozco AMO, Bento LD, Ramírez López CJ, Girardi FM, et al. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) development for equine serum amyloid A (SAA) determination using recombinant proteins. *Methods Protoc*. 2025;8(2):37.
 56. Share E, Mastellar S, Suagee Bedore J, Eastridge M. Validation of a commercial ELISA kit for non invasive measurement of biologically relevant changes in equine cortisol concentrations. *Animals*. 2024;14:2831.
 57. Ruy P, McDevitt A, O'Connor I, O'Dwyer K. Using ELISA to detect pathogen antibodies in wild mammal carcasses: A systematic literature review. *Mamm Rev*. 2024;55:e12379
 58. Posyniak A, Żmudzki J, Niedzielska J. Evaluation of sample preparation for control of chloramphenicol residues in porcine tissues by enzyme linked immunosorbent assay and liquid chromatography. *Anal Chim Acta*. 2003;483:307–311.
 59. Gonzalez R, Seuryck Servoss S, Crowley S, Brown M, Omenn G, Hayes D, Zangar R. Development and validation of sandwich ELISA microarrays with minimal assay interference. *J Proteome Res*. 2008;7(6):2406–2414
 60. Riolo G, Biagini V, Guerrini N, Roscia G, Antonelli R, Giglioli G, et al. Design and validation of a semi quantitative microneutralization assay for human metapneumovirus A1 and B1 subtypes. *Sci Rep*. 2025;15:96567.
 61. Christensen P, Nelson A, Tyler A, Berg K. Development and validation of multiplexed non-human primate ELISA assays. *J Immunol*. 2023.
 62. Leng SX, McElhaney JE, Walston JD, Xie D, Fedarko NS, Kuchel GA. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(8):879–884.
 63. Lewczuk P, Riederer P, O'Bryant SE, Verbeek MM, Dubois B, Visser PJ, et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: An update of the consensus of the Task Force on Biological



- Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(4):244–328
64. Ungaro CT, Wolfe AS, Brown SD. Comparative analysis of serum cytokine ELISA and multiplex techniques. *Biomed J Sci Tech Res*. 2020;32(5):25325–25330
65. Liao T, Yuan F, Yu H, Li Z. An ultrasensitive ELISA method for the detection of procalcitonin based on magnetic beads and enzyme antibody labeled gold nanoparticles. *Anal Methods*. 2016;8:1577–1585
66. Feng F, Thompson MP, Thomas BE, Duffy ER, Kim J, Kurosawa S, et al. A computational solution to improve biomarker reproducibility during long term projects. *bioRxiv*. 2018.
67. Bozkurt TE. Preklinik çalışmaların kliniğe yansımaları ve translasyonel araştırmalar. In: Özet A, Tunçok Y, Özdemir N, editors. *Klinik Araştırmalar*. 1st ed. Türkiye Klinikleri; 2022. p. 183–186.
68. Kinders R, Ferry Galow K, Wang L, Srivastava AK, Ji JJ, Parchment RE. Implementation of validated pharmacodynamic assays in multiple laboratories: Challenges, successes, and limitations. *Clin Cancer Res*. 2014;20(10):2578–2586
69. Aydın S, Emre E, Uğur K, Aydın MA, Sahin İ, Cinar V, Akbulut T. An overview of ELISA: A review and update on best laboratory practices for quantifying peptides and proteins in biological fluids. *J Int Med Res*. 2025;53(2):3000605251315913
70. Marcovina S, Navabi N, Allen S, Gonen A, Witztum J, Tsimikas S. Development and validation of an isoform-independent monoclonal antibody-based ELISA for measurement of lipoprotein(a). *J Lipid Res*. 2022;63:100239
71. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *Br J Pharmacol*. 2020;177(16):3617–3624.
72. Gosselin RD. Insufficient transparency of statistical reporting in preclinical research: A scoping review. *Sci Rep*. 2021;11(1):3335.
73. World Health Organization. WHO manual for the preparation of secondary reference materials for in vitro diagnostic assays designed for infectious disease nucleic acid or antigen detection: Calibration to WHO International Standards, Annex 6, TRS No. 1004. World Health Organization; 2017
74. Sluis AR, Padilla A, Das RG. Biological standardization of cytokines and growth factors. *Dev Biol Stand*. 1999;97:171–176.
75. MacNeill R, Hutchinson T, Acharya V, Stromeyer R, Ohorodnik S. An oligonucleotide bioanalytical LC SRM methodology entirely liberated from ion pairing. *Bioanalysis*. 2019;11(12):1157–1169.
76. Llibre A, Bondet V, Rodero MP, Hunt D, Crow YJ, Duffy D. Development and validation of an ultrasensitive single molecule array digital enzyme-linked immunosorbent assay for human interferon- α . *J Vis Exp*. 2018;(136):57421
77. Rissin DM, Kan C, Campbell T, Howes S, Fournier D, Song L. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. *Nat Biotechnol*. 2010;28(6):595–599
78. Pillai-Kastoori L, Schutz-Geschwender A, Harford J. A systematic approach to quantitative Western blot analysis. *Anal Biochem*. 2020;113608.
79. Schägger H, von Jagow G. Tricine-sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis for the separation of proteins in the range from 1 to 100 kDa. *Anal Biochem*. 1987;166(2):368–79
80. Kurien BT, Scofield RH. Western blotting. *Methods*. 2006;38(4):283–93
81. Towbin H, Staehelin T, Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979;76(9):4350–4.
82. Mahmood T, Yang PC. Western blot: technique, theory, and trouble shooting. *N Am J Med Sci*. 2012;4(9):429–34.
83. Singh KK, Gupta A, Bharti C, et al. Emerging techniques of western blotting for purification and analysis of protein. *Futur J Pharm Sci*. 2021;7:239
84. Horowitz PM, Lee JC, Williams GA, Williams RF, Barnes LD. Electrophoresis of proteins and nucleic acids on acrylamide-agarose gels lacking covalent crosslinking. *Anal Biochem*. 1984;143(2):333–40.
85. Garić D, Dumut D, Centorame A, Radzioch D. Western blotting with fast SDS-PAGE and semi-dry protein transfer. *Curr Protoc*. 2023;3.
86. Zubair M, Launico MV. Western blot: principles, procedures, and clinical applications. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Updated 2025 Dec 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542290>
87. Taylor SC, Berkelman T, Yadav G, et al. A defined methodology for reliable quantification of Western blot data. *Mol Biotechnol*. 2013;55:217–26.
88. Yukhananov R, Chimento D, Marlow L. Western blot processing optimization: the perfect blot. *Methods Mol Biol*. 2021;2349:65–80
89. Mahmood T, Yang PC. Western blot: technique, theory, and trouble shooting. *N Am J Med Sci*. 2012;4(9):429–434.
90. Zeng F, Marino S, Idris A. Analysis of signaling pathways by Western blotting and immunoprecipitation. *Methods Mol Biol*. 2025;2885:195–208.
91. Burnette WN. “Western blotting”: electrophoretic transfer of proteins from sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gels to unmodified nitrocellulose and radiographic detection with antibody and radioiodinated protein A. *Anal Biochem*. 1981;112(2):195–203. doi:10.1016/0003-2697(81)90281-5
92. Britz J, Rolon N, Hill T, Page E, Geltosky J. Interpreting HIV ELISA reactivity: alternatives to western blot. *J Clin Lab Anal*. 1988;2:186–190
93. Carlton L, McGregor R, Moreland N. Human antibody profiling technologies for autoimmune disease. *Immunol Res*. 2023;1–12. doi:10.1007/s12026-023-09362-8
94. Paoova Dal Maschio V, Roveta F, Bonino L, Boschi S, Rainero I, Rubino E. The role of bloodbased biomarkers in transforming Alzheimer’s disease research



- ch and clinical management: a review. *Int J Mol Sci.* 2025;26(17):8564.
95. Noble JE, Bailey MJ. Quantitation of protein. *Methods Enzymol.* 2009; 463:73–95
 96. Wilson K, Walker J. *Principles and Techniques of Biochemistry and Molecular Biology.* 7th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
 97. Westermeier R, Naven T, Höpker HR. *Proteomics in Practice: A Guide to Successful Experimental Design.* 2nd completely revised ed. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2008. 502 p
 98. Sapan CV, Lundblad RL. Review of methods for determination of total protein and peptide concentration in biological samples. *Proteomics Clin Appl.* 2015;9(3–4):268–276.
 99. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976; 72:248–254
 100. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265–275.
 101. Smith PK, Krohn RI, Hermanson GT, Mallia AK, Gartner FH, Provenzano MD, Fujimoto EK, Goeke NM, Olson BJ, Klenk DC. Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal Biochem.* 1985;150(1):76–85
 102. Crowther JR. ELISA. Theory and practice. *Methods Mol Biol.* 1995; 42:1–218
 103. Scopes RK. *Protein purification: principles and practice.* 3rd ed. New York: Springer-Verlag; 1994
 104. Taylor SC, Posch A. The design of a quantitative western blot experiment. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:361590
 105. Vaux DL, Fidler IJ, Cumming G. Replicates and repeats—what is the difference and is it significant? A brief discussion of statistics and experimental design. *EMBO Rep.* 2012;13(4):291–296.
 106. Stoscheck CM. Quantitation of protein. *Methods Enzymol.* 1990; 182:50–68.
 107. Sapan CV, Lundblad RL, Price NC. Colorimetric protein assay techniques. *Biotechnol Appl Biochem.* 1999;29(2):99–108
 108. Tomimatsu K, Fujii T, Bise R, et al. Precise immunofluorescence canceling for highly multiplexed imaging to capture specific cell states. *Nat Commun.* 2024;15:3657
 109. Suresh A, Pallaprolu N, Dande A, Pogula H, Parihar V, Peraman R. Temperature- and time-dependent degradation of mouse tissue proteins: insights into RNA-binding protein stability via mass spectrometry. *Mol Omics.* 2025
 110. Hartl J, Kurth F, Kappert K, et al. Quantitative protein biomarker panels: a path to improved clinical practice through proteomics. *EMBO Mol Med.* 2023;15:EMMM202216061
 111. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–674.
 112. Zhang X, Wang J, Zhang Z, et al. Tau in neurodegenerative diseases: molecular mechanisms, biomarkers, and therapeutic strategies. *Transl Neurodegener.* 2024;13:40
 113. Luster A. Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med.* 1998;338(7):436–445
 114. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S81–S90.
 115. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231–2264.
 116. Kraus VB. Biomarkers as drug development tools: discovery, validation, qualification and use. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(6):354–362.
 117. Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, Junge A, Wyder S, Huerta-Cepas J, Simonovic M, Doncheva NT, Morris JH, Bork P, Jensen LJ, von Mering C. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D607–D61
 118. Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, Amin N, Schwikowski B, Ideker T. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res.* 2003;13(11):2498–2504.

BÖLÜM 23



DENEYSEL ARAŞTIRMALARDA İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Koray KÖÇKEN¹

GİRİŞ

Beyin, sinyal alışverişinde bulunan yaklaşık on milyar nörondan oluşur ve nöronların elektriksel aktiviteleri çeşitli kayıt yöntemleriyle gözlemlenir. Bu yöntemler arasında hücre içi ve dışı kayıtlar, EEG, MEG ve fMRI bulunur. Her yöntem, farklı zaman ve mekânsal çözümlülüklerde veriler sağlar. Günümüzde birden fazla nöronun aynı anda aktivitesi gözlemlenerek koordine nöronal aktivite ve uzamsal-zamansal ilişkiler anlaşıl-maya çalışılır. EEG, MEG ve fMRI, beyin bölgelerindeki aktivasyonu ölçerken, eşzamanlı spike kayıtları nöronlar arasındaki dinamikleri anlamamıza olanak tanır. Beyin verilerinin istatistiksel analizi, bu aktiviteyi davranışla ve bilişle ilişkilendirerek nöronal ağların işleyişini anlamamıza yardımcı olur (1).

İstatistiksel veri analizi, bu tür verilerin incelenmesi, temizlenmesi, dönüştürülmesi ve modellenmesi sürecidir. Bilimsel hipotezleri test etmek ve araştırma sorularına yanıt vermek amacıyla verilerin analiz edilmesi, beyin aktivitelerinin anlaşılmasına ve nöronal ağların işleyişine dair daha derin bir anlayış geliştirilmesine katkı sağlar. İstatistiksel analiz, deneysel sinirbilimde yalnızca bulguları doğrulamak için değil, aynı zamanda araştırmanın genel kalitesini artırmak için de kritik bir rol oynar. Sinirbilim doğası gereği karmaşıktır ve biyolojik deneylerin hiyerarşik yapısından ötürü sıklıkla iç içe geçmiş (nested) ve kümelmiş (clustered) verilerle karşılaşılır. Ölçümler, aynı denekteki farklı nöronlardan ya da farklı denekler arasında olmak üzere, birden fazla düzeyde alınabilir; bu da bu yapıları doğru şekilde hesaba katabilen sofistike istatistiksel yaklaşımları gerektirir (2, 3).

Deneysel sinirbilimde istatistiksel uygulamalar yalnızca bulguları destekleyen ikincil bir araç değil; bilimin güvenilirliği, tekrarlanabilirliği ve alanın bütünlüğü için temel bir zorunluluktur. Yetersiz istatistiksel güç, yalnızca p-değerine odaklanan raporlama ve kümelmiş/veri hiyerarşisi gibi yapısal özelliklerin göz ardı edilmesi, sonuçların yanıltıcı olmasına ve bulguların yeniden üretilmemesine yol açabilmektedir. Bu nedenle araştırmacının, elindeki nümerik verinin doğasını doğru tanıması ve buna uygun analiz yöntemini seçebilmesi hayati önem taşır; ancak bu şekilde alanı ileriye taşıyan sağlam ve tekrarlanabilir sonuçlara ulaşmak mümkün olur.

İstatistiksel analiz süreci, araştırma probleminin açık biçimde tanımlanmasıyla başlar ve veri yapısına uygun testlerin seçilmesiyle devam eder. Bu süreçte veriye “hangi test uyar?” sorusuyla değil, “araştırma sorusuna en doğru biçimde yanıt verecek yöntem hangisi?” sorusuyla yaklaşmak gerekir. Çünkü aynı veri seti üzerinde farklı testler uygulanabilir; ancak doğru seçim hem varsayımların karşılanmasına hem de elde edilen sonucun bilimsel olarak anlamlı ve tekrarlanabilir olmasına bağlıdır. Bu nedenle analiz, adım adım ilerleyen sistematik bir karar akışıyla yürütülmelidir.

İlk adımda araştırmacı, çalışmanın amacını, araştırma sorusunu ve hipotezlerini netleştirir. Bu aşamada özellikle, sorunun bir fark mı yoksa bir ilişki mi aradığı belirlenir. Örneğin “iki grubun ortalamaları farklı mı?” sorusu bir fark problemidir; “iki değişken birlikte artıp azalıyor mu?” sorusu ise ilişki problemidir. Bu ayırım, analizde kullanılacak test ailesini doğ-

¹ Dr., Bahçeşehir Atatürk Anadolu Lisesi, koraykocken@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7854-4022
DOI: 10.37609/akya.4023.c6258



meyi hedefleyen Benjamini–Hochberg yaklaşımı da popülerlik kazanmıştır (22). Bu testler, araştırmacılar elde edilen anlamlılığın kaynağını kesin olarak belirleme ve daha derinlemesine sonuç çıkarma olanağı sağlamaktadır.

SONUÇ

Deneyisel sinirbilim, doğası gereği yüksek boyutlu, gü-rültülü ve sıklıkla iç içe geçmiş bir yapıya sahip veriler üretir. Bu karmaşıklık, istatistiksel analizin yalnızca bir hesaplama süreci değil, araştırmanın güvenilirliğini ve tekrarlanabilirliğini sağlayan sistematik bir karar mekanizması olduğunu açıkça ortaya koymuştur. Bu çalışma, sinirbilim verilerinin analizine yönelik adım adım ilerleyen bir karar akışı sunarak, hatalı yöntem kullanımının önüne geçmeyi hedeflemiştir.

Analize başlarken, araştırma sorusunun bir fark mı yoksa ilişki mi aradığının belirlenmesiyle doğru test ailesi seçilmelidir. En kritik yapısal karar, gözlemlerin bağımsız/bağımlı (tekrarlı ölçüm) yapısının doğru tanınmasıdır; bu ayrımın ihmalı, standart hataların yanlış hesaplanmasına ve dolayısıyla yanıltıcı p-değerlerine yol açabilir. Nicel verilerde parametrik testlere geçişin anahtarı olan normallik varsayımı, tek bir p-değerine indirgenmeden; Q–Q grafiği ve histogram gibi görsel incelemeler ile analitik normallik testlerinin (Shapiro–Wilk, Anderson–Darling) birlikte ve bağlamsal olarak yorumlanmasını gerektirir. Varsayımlar sağlandığında parametrik testler daha yüksek istatistiksel güç sunar; varsayımların zayıfladığı durumlarda, nonparametrik alternatifler daha sağlam ve temkinli çıkarımlar sağlamaktadır.

Son olarak, ikiden fazla grubun karşılaştırıldığı durumlarda ortaya çıkan çoklu karşılaştırma probleminde, Tip I hata oranını kontrol etmek amacıyla, Tukey HSD veya FDR Kontrolü gibi uygun post hoc analizlerinin kullanılması zorunludur. Deneyisel sinirbilimde istatistiksel analiz; hatalı yöntem kullanımını azaltan ve analiz kararlarının anlaşılabilirliğini artıran şeffaf bir raporlama için temel oluşturur. Bu sistematik yaklaşım, sinirbilim alanında metodolojik bütünlüğü güçlendirerek bulguların bilimsel güvenilirliğini ve yeniden üretilebilirliğini destekleyen sağlam bir temel oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Truong, Y. K., & Lewis, M. M. (2016). *Statistical techniques for neuroscientists*. CRC Press.
2. Aarts, E., Dolan, C., Verhage, M., & Sluis, S. (2015). Multilevel analysis quantifies variation in the experimental effect while optimizing power and preventing false positives. *BMC Neuroscience*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12868-015-0228-5>
3. Galbraith, S., Daniel, J., & Vissel, B. (2010). A study of clustered data and approaches to its analysis. *Journal of Neuroscience*, 30(32), 10601–10608. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0362-10.2010>
4. Ghasemi, A., & Zahediasl, S. (2012). Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *International journal of endocrinology and metabolism*, 10(2), 486.
5. Field, A. (2024). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. Sage publications limited.
6. Lilliefors, H. W. (1967). On the Kolmogorov–Smirnov test for normality with mean and variance unknown. *Journal of the American Statistical Association*, 62(318), 399–402.
7. Shapiro, S. S., & Wilk, M. B. (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 52(3–4), 591–611.
8. Jarque, C. M., & Bera, A. K. (1987). A test for normality of observations and regression residuals. *International Statistical Review*, 55(2), 163–172.
9. Stephens, M. A. (1974). EDF Statistics for Goodness of Fit and Some Comparisons, *Journal of the American Statistical Association*, 69, pp. 730–737.
10. Sheskin, D. J. (2011). *Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures* (5th ed.). CRC Press.
11. Kurtz, A. K., & Mayo, S. T. (2013). *Instructor’s manual for statistical methods in education and psychology*. Springer Science & Business Media.
12. Arslan, K. (2024). *Spss ile Adım Adım Bağımsız Örneklem T Testi Uygulama ve Apa Formatında Raporlama*. F. Akça (Ed.), *Eğitim Bilimleri Alanında Araştırmalar ve Değerlendirmeler* (s. 125–138). Ankara: Gece Kitaplığı.
13. Ross, A., & Willson, V. L. (2018). *Basic and advanced statistical tests: Writing results sections and creating tables and figures*. Springer.
14. Ross, A., & Willson, V. L. (2017). One-way anova. In *Basic and advanced statistical tests: Writing results sections and creating tables and figures* (pp. 21–24). Rotterdam: SensePublishers.
15. Park, E., Cho, M., & Ki, C. S. (2009). Correct use of repeated measures analysis of variance. *Korean J Lab Med*, 29(1), 1–9.
16. Sedgwick, P. (2012). Pearson’s correlation coefficient. *Bmj*, 345.
17. Levene, H. (1960). Robust tests for equality of variances. In I. Olkin (Ed.), *Contributions to Probability and Statistics: Essays in Honor of Harold Hotelling* (pp. 278–292). Stanford University Press.
18. Greenhouse, S. W., & Geisser, S. (1959). On methods



- in the analysis of profile data. *Psychometrika*, 24(2), 95–112.
19. Huynh, H., & Feldt, L. S. (1976). Estimation of the Box correction for degrees of freedom from sample data in randomized block and split-plot designs. *Journal of Educational Statistics*, 1(1), 69–82.
 - Sedgwick, P. (2014). Spearman’s rank correlation coefficient. *Bmj*, 349.
 20. Chicco, D., Sichenze, A., & Jurman, G. (2025). A simple guide to the use of Student’s t-test, Mann-Whitney U test, Chi-squared test, and Kruskal-Wallis test in biostatistics. *BioData Mining*, 18(1), 56.
 21. Orhunbilge, N., *Örnekleme Yöntemleri ve Hipotez Testleri* (2000). İstanbul Üniversitesi İşletme Fakültesi, İşletme İktisadı Yayın No: 8, s.182.
 22. Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*, 57(1), 289–300.