

FİZYOLOJİDE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR:

MEHMET ÖZSAN



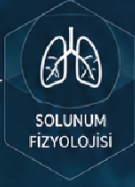
NÖROBİLİM



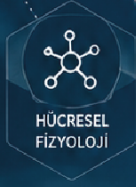
KARDİYOVASKÜLER
FİZYOLOJİ



KAS
FİZYYOLOJİSİ



SOLUNUM
FİZYYOLOJİSİ



HÜCRESEL
FİZYYOLOJİ



BİDGE Yayınları

Fizyolojide Multidisipliner Yaklaşımlar

Editör: MEHMET ÖZSAN

ISBN: 978-625-8821-34-5

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-06-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

Fizyoloji bilimi insan ve hayvan organizmasının normal işleyiş mekanizmalarını inceleyen, sağlık bilimlerinin temelini oluşturan önemli bir bilim dalıdır. Moleküler düzeyden hücresel yapılara, organ sistemlerinden organizma bütünlüğüne kadar uzanan geniş çalışma alanı sayesinde fizyoloji tıp, veteriner hekimlik, diş hekimliği ve sağlık bilimlerinin birçok alanına bilimsel katkı sunmaktadır.

Günümüzde fizyoloji alanındaki bilimsel gelişmeler, deneysel çalışmalar, klinik araştırmalar ve multidisipliner yaklaşımlarla birlikte daha da önem kazanmıştır. Özellikle nörofizyoloji, kardiyovasküler fizyoloji, egzersiz fizyolojisi, endokrinoloji, hücresel ve moleküler fizyoloji gibi alt alanlarda yürütülen çalışmalar, sağlık alanındaki tanı, tedavi ve koruyucu uygulamalara önemli katkılar sağlamaktadır.

Bu kitapta yer alan bölümler, fizyoloji alanında çalışan araştırmacıların güncel bilimsel çalışmalarını bir araya getirerek akademik bilgi paylaşımına katkı sunmayı amaçlamaktadır. Kitabın tıp, veteriner hekimlik, diş hekimliği ve sağlık bilimleri alanlarında eğitim gören öğrenciler, akademisyenler ve araştırmacılar için yararlı bir kaynak olacağına inanıyoruz.

Bilimsel çalışmalarıyla kitaba katkı sağlayan tüm yazarlara, değerlendirme sürecinde emeği geçen hakemlere ve yayın sürecinde destek veren tüm paydaşlara teşekkür ederim. Hazırlanan bu eserin bilim dünyasına katkı sağlamasını temenni eder, okuyuculara faydalı olmasını dilerim.

Dr. Öğr. Üyesi MEHMET ÖZSAN

NİĞDE ÖMER HALİSDEMİR ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

ENDOCRINE PHYSIOLOGY OF HEMODIALYSIS PATIENTS	1
<i>SERAP BİLEN</i>	
EFFECTS OF PESTICIDES ON GLOMERULAR AND TUBULAR FUNCTIONS	25
<i>MEHMET ÖZSAN, CANAN CEYLAN, NURCAN DÖNMEZ</i>	
PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR İLE VAGAL SİNİR STİMÜLASYONU	48
<i>SEZİN KIROĞLU</i>	
DENEYSEL YARA İYİLEŞMESİ MODELLERİ VE İLERİ DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ	70
<i>PERVİN KÖKSEL, AHMET KEMAL FİLİZ, ONUR EREN KÖKSEL</i>	
Yara İyileşmesi Araştırmalarında İn Vivo Hayvan Modellerinin Karşılaştırılması	92
<i>PERVİN KÖKSEL, AHMET KEMAL FİLİZ, ONUR EREN KÖKSEL</i>	

BÖLÜM 1

ENDOCRINE PHYSIOLOGY OF HEMODIALYSIS PATIENTS

Serap BİLEN¹
Mehmet ÖZSAN²

Giriş

Chronic kidney disease (CKD) is a major global public health problem with an increasing prevalence worldwide and is associated with substantial morbidity and mortality. It is estimated that approximately 10-13% of the adult population is affected by CKD at various stages. As the disease progresses, the decline in glomerular filtration rate (GFR) not only impairs fluid and electrolyte balance and the elimination of metabolic waste products but also profoundly disrupts the diverse endocrine functions of the kidneys. Patients who progress to end-stage kidney disease (ESKD) require renal replacement therapy to sustain life, and hemodialysis remains the most widely used treatment modality worldwide. However, although hemodialysis effectively removes uremic toxins and excess fluid, it cannot fully replace the physiological and endocrine functions of the kidneys. Consequently, numerous metabolic alterations affecting

¹ Niğde Ömer Halisdemir University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Orcid: 0009-0009-0532-2141

² Asst. Prof. Dr., Niğde Ömer Halisdemir University, Faculty of Medicine, Department of Physiology Orcid: 0000-0001-9546-3478

hormonal homeostasis persist despite adequate dialysis treatment (Hall, 2021; Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO], 2024; Johnson et al., 2023).

The kidney is not merely a filtration organ but also an essential endocrine organ that plays a central role in maintaining systemic homeostasis. Its principal endocrine functions include the synthesis of erythropoietin, secretion of renin, activation of vitamin D into its biologically active form, 1,25-dihydroxyvitamin D, production of prostaglandins and various local mediators, and regulation of mineral metabolism through the Klotho protein and fibroblast growth factor-23 (FGF-23) axis. As nephron loss progresses in CKD, the synthesis, metabolism, and biological activity of these hormones become progressively impaired, leading to anemia, secondary hyperparathyroidism, chronic kidney diseasemineral and bone disorder (CKD-MBD), hypertension, cardiovascular complications, and a wide spectrum of metabolic abnormalities. Furthermore, the accumulation of uremic toxins, chronic inflammation, oxidative stress, and alterations in hormone receptor sensitivity further aggravate endocrine dysfunction in patients with CKD (Hall, 2021; KDIGO, 2024).

Although hemodialysis prolongs survival by removing uremic toxins and excess fluid, it does not completely restore endocrine homeostasis. During dialysis, circulating hormone concentrations may fluctuate depending on their molecular weight, protein-binding characteristics, and volume of distribution, resulting in increased clearance of certain hormones while others continue to accumulate in the circulation. In addition, bioincompatibility reactions during dialysis sessions, inflammatory cytokine release, and activation of the sympathetic nervous system may further influence endocrine responses. Consequently, thyroid dysfunction, insulin resistance, gonadal hormone deficiency, disturbances of the growth hormone-insulin-like growth factor-1 (GH-IGF-1) axis,

adrenal hormone dysregulation, and disorders of mineral metabolism are highly prevalent among patients undergoing maintenance hemodialysis. Early recognition of these endocrine alterations and a comprehensive understanding of their underlying pathophysiological mechanisms are essential not only for optimizing metabolic control but also for reducing cardiovascular events, preserving bone health, improving anemia management, enhancing quality of life, and ultimately decreasing mortality in this patient population (Hall, 2021).

Endocrine Functions of the Kidney

The kidney is not only responsible for the elimination of metabolic waste products and the maintenance of fluid and electrolyte balance but also serves as a vital endocrine organ that plays a central role in preserving systemic hormonal homeostasis. One of its best-known endocrine functions is the synthesis of erythropoietin (EPO) by peritubular interstitial fibroblast-like cells located in the renal cortex. Tissue hypoxia activates the hypoxia-inducible factor (HIF) signaling pathway, which enhances erythropoietin gene expression and stimulates the proliferation and differentiation of erythroid progenitor cells in the bone marrow. As the number of functional nephrons progressively declines in chronic kidney disease, erythropoietin production decreases substantially, resulting in the development of normocytic, normochromic anemia.

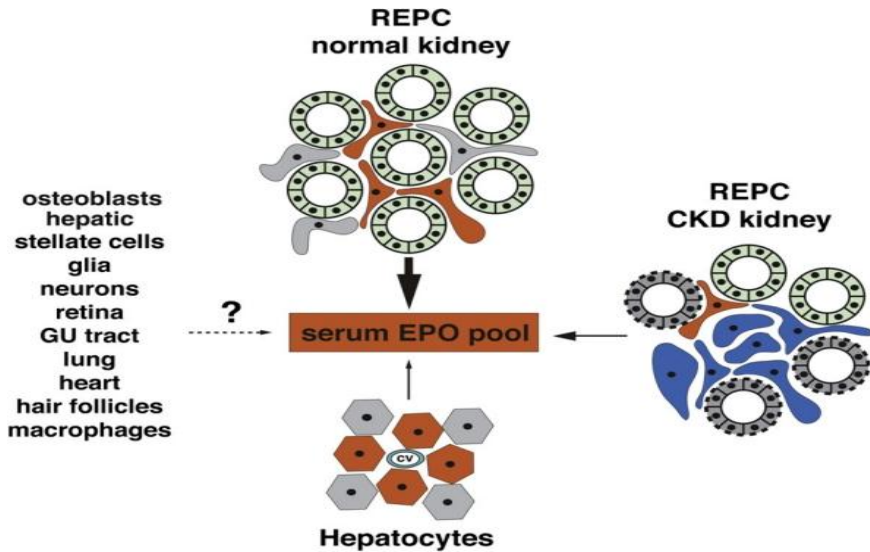


Figure 1. Contribution of renal erythropoietin-producing cells (REPCs) to the circulating erythropoietin pool in the normal kidney and in chronic kidney disease. In the healthy kidney, erythropoietin is synthesized primarily by peritubular interstitial fibroblasts in the renal cortex. In chronic kidney disease, however, these cells undergo transdifferentiation into myofibroblasts and lose their erythropoietin-producing capacity, leading to reduced erythropoietin production and the development of renal anemia. Although the liver contributes only minimally to the circulating erythropoietin pool in adults, hepatic erythropoietin synthesis may increase under conditions of severe hypoxia (Souma et al., 2019).

In addition, renin, which is secreted by the granular cells of the juxtaglomerular apparatus, represents the first and rate-limiting step of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and plays a pivotal role in the regulation of blood pressure, sodium homeostasis, and extracellular fluid volume. Renin secretion is stimulated by decreased perfusion pressure in the afferent arteriole, reduced sodium chloride delivery to the macula densa, and activation of the sympathetic nervous system, whereas it is suppressed through

angiotensin II-mediated negative feedback. Persistent activation of the RAAS in patients with chronic kidney disease contributes to hypertension, glomerular hyperfiltration, renal fibrosis, and cardiovascular complications. Therefore, erythropoietin and renin should be regarded not only as classical hormones but also as critical biological regulators involved in preserving renal function and maintaining systemic homeostasis (Hall, 2021; KDIGO, 2024; Taal et al., 2020).

Another major endocrine function of the kidney is the synthesis of the biologically active form of vitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol). In the proximal tubular cells, 25-hydroxyvitamin D produced by the liver is converted into its active form by the enzyme 1 α -hydroxylase (CYP27B1). This conversion is tightly regulated by several hormonal mechanisms, particularly parathyroid hormone (PTH), serum calcium, and phosphate concentrations. Calcitriol enhances intestinal calcium and phosphate absorption while also exerting important effects on bone remodeling, immune function, and cellular proliferation. In CKD, decreased 1 α -hydroxylase activity impairs calcitriol synthesis, leading to hypocalcemia, secondary hyperparathyroidism, and chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). In recent years, α -Klotho, which is predominantly expressed in distal tubular epithelial cells, has been recognized not only as an anti-aging protein but also as a key regulator of mineral metabolism. Klotho functions as an essential co-receptor for fibroblast growth factor-23 (FGF-23), thereby enabling its biological actions in the kidney. Reduced Klotho expression, which occurs early in CKD, is closely associated with phosphate retention, vascular calcification, oxidative stress, inflammation, and renal fibrosis (Hall, 2021; Haussler et al., 2012; KDIGO, 2024; Kuro-o, 2019; Nakagawa & Komaba, 2024).

FGF-23, a hormone produced primarily by osteocytes and osteoblasts, is currently recognized as one of the principal endocrine regulators of the bone-kidney axis. Elevated serum phosphate concentrations and increased levels of active vitamin D stimulate FGF-23 secretion. In turn, FGF-23 suppresses renal sodium-

phosphate cotransporters, thereby promoting urinary phosphate excretion, while simultaneously inhibiting 1α -hydroxylase activity and reducing calcitriol synthesis. Together with Klotho, FGF-23 establishes a crucial negative feedback mechanism that maintains phosphate homeostasis. In CKD, despite declining Klotho expression, circulating FGF-23 concentrations increase markedly from the early stages of the disease and have been associated with secondary hyperparathyroidism, left ventricular hypertrophy, vascular calcification, and increased mortality. Furthermore, prostaglandin E₂ (PGE₂), prostacyclin (PGI₂), and other locally synthesized eicosanoids regulate renal blood flow, glomerular filtration rate, tubular sodium transport, and renin secretion through autocrine and paracrine mechanisms. Prostaglandins are particularly important in maintaining renal autoregulation by promoting afferent arteriolar vasodilation during periods of reduced renal perfusion, whereas inhibition of prostaglandin synthesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may impair these protective mechanisms and increase the risk of acute kidney injury. Collectively, erythropoietin, renin, active vitamin D, Klotho, FGF-23, and prostaglandins constitute an integrated endocrine network that plays indispensable roles in hematopoiesis, mineral metabolism, blood pressure regulation, and the preservation of renal function (Acharya & Olivero, 2018; Carullo et al., 2024; Haussler et al., 2012; Nakagawa & Komaba, 2024; Johnson et al., 2023).

Endocrine Pathophysiology in Chronic Kidney Disease

In chronic kidney disease (CKD), the progressive decline in glomerular filtration rate (GFR) not only impairs the excretory function of the kidneys but also profoundly disrupts systemic endocrine homeostasis. As renal function deteriorates, the accumulation of uremic toxins in the circulation leads to significant alterations in hormone synthesis, metabolism, and degradation. Protein-bound uremic toxins, including indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate, suppress endocrine cell function by modulating hypoxia-inducible factor (HIF), nuclear factor-kappa B (NF- κ B), and multiple intracellular signaling pathways. Experimental studies have

demonstrated the detrimental effects of oxidative stress and inflammation on endocrine and metabolic homeostasis, suggesting that these mechanisms constitute important contributors to the hormonal disturbances observed in CKD (Özsan et al., 2025). Consequently, erythropoietin production declines, while the metabolism of insulin, growth hormone, thyroid hormones, and gonadal hormones becomes impaired. Furthermore, because the kidneys play a major role in hormone degradation, reduced renal function prolongs the circulating half-lives of parathyroid hormone (PTH), insulin, prolactin, and several peptide hormones. A substantial proportion of endocrine abnormalities in CKD results not only from reduced hormone synthesis but also from hormone resistance at the target tissue level. In particular, decreased sensitivity of insulin receptors, vitamin D receptors (VDR), PTH receptors, and erythropoietin receptors attenuates hormonal responses. Chronic inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction associated with the uremic milieu further aggravate these receptor abnormalities, thereby contributing to widespread endocrine dysfunction (Hall, 2021; KDIGO, 2024; Kuro-o, 2019; Taal et al., 2020). Experimental models of renal injury have also demonstrated that oxidative stress exacerbates cellular damage within renal tissue, whereas antioxidant therapies exert renoprotective effects by reducing inflammation and oxidative injury (Kaya et al., 2023).

Disturbances in mineral metabolism represent one of the earliest endocrine abnormalities in CKD and progressively evolve into the systemic disorder known as chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). As glomerular filtration declines, phosphate excretion becomes inadequate. Although serum phosphate concentrations may initially remain within the normal range, osteocyte-derived fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels increase markedly during the early stages of CKD. FGF-23

enhances urinary phosphate excretion by inhibiting renal sodium-phosphate cotransporters while simultaneously suppressing 1 α -hydroxylase activity, thereby reducing the synthesis of active vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D). Reduced calcitriol levels decrease intestinal calcium absorption, predisposing patients to hypocalcemia. The combined effects of hypocalcemia, hyperphosphatemia, and calcitriol deficiency stimulate the parathyroid glands, resulting in secondary hyperparathyroidism. Persistently elevated PTH levels accelerate bone resorption and may ultimately lead to high-turnover renal osteodystrophy, bone pain, increased fracture risk, and skeletal deformities. Recent studies have further demonstrated that elevated FGF-23 levels are associated not only with phosphate homeostasis but also with left ventricular hypertrophy, vascular stiffness, systemic inflammation, and increased cardiovascular mortality (Carullo et al., 2024; Haussler et al., 2012; KDIGO, 2024; Nakagawa & Komaba, 2024).

Another key regulator at the center of CKD-MBD pathophysiology is the α -Klotho protein. Synthesized primarily by renal tubular epithelial cells, Klotho serves as an essential co-receptor for FGF-23 while also exhibiting antioxidant, anti-inflammatory, and anti-aging properties. Reduced Klotho expression from the early stages of CKD contributes to FGF-23 resistance, enhanced phosphate retention, and further suppression of active vitamin D synthesis. Consequently, elevated FGF-23 levels, Klotho deficiency, hyperphosphatemia, hypocalcemia, and secondary hyperparathyroidism establish a self-perpetuating pathogenic cycle. In addition, chronic inflammation and oxidative stress suppress osteoblast function while promoting osteoclast activity through increased production of reactive oxygen species. These mechanisms also induce the osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells, thereby contributing to vascular calcification. Therefore, CKD-MBD should be regarded not merely as a disorder of bone

metabolism but as a systemic endocrine syndrome involving the coordinated dysfunction of the bone, kidney, parathyroid glands, and cardiovascular system. According to current KDIGO recommendations, regular monitoring of serum phosphate, calcium, PTH, alkaline phosphatase, and vitamin D concentrations, together with the use of phosphate binders, active vitamin D analogs, calcimimetics, and optimized dialysis strategies, constitutes the cornerstone of CKD-MBD management and may help slow disease progression (Carullo et al., 2024; Hall, 2021; KDIGO, 2024; Kuro-o, 2019; Johnson et al., 2023).

Hematopoietic and Neuroendocrine Responses

Erythropoietic and Cardiovascular Responses

In chronic kidney disease (CKD), impairment of the endocrine functions of the kidney leads to significant pathophysiological alterations affecting not only the hematopoietic system but also the cardiovascular and metabolic systems. Erythropoietin (EPO), synthesized primarily by peritubular interstitial cells of the kidney, is the principal regulator of erythrocyte production by stimulating the proliferation and differentiation of erythroid progenitor cells within the bone marrow. Under hypoxic conditions, hypoxia-inducible factors (HIFs), particularly HIF-2 α , activate erythropoietin gene expression, thereby maintaining adequate oxygen-carrying capacity. However, in CKD, progressive nephron loss, interstitial fibrosis, and chronic inflammation markedly reduce erythropoietin synthesis, resulting in the development of normocytic, normochromic renal anemia. The pathogenesis of anemia involves not only erythropoietin deficiency but also impaired iron metabolism, elevated hepcidin levels, chronic inflammation, shortened erythrocyte lifespan, and suppression of bone marrow activity. Currently, erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) combined with intravenous iron supplementation constitute

the cornerstone of renal anemia management. More recently, hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHIs) have emerged as an important therapeutic option because they enhance endogenous erythropoietin production, improve iron utilization, and reduce circulating hepcidin levels.

In addition, reduced renal perfusion, increased sympathetic nervous system activity, and alterations in sodium chloride delivery to the macula densa result in chronic activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in patients with CKD.

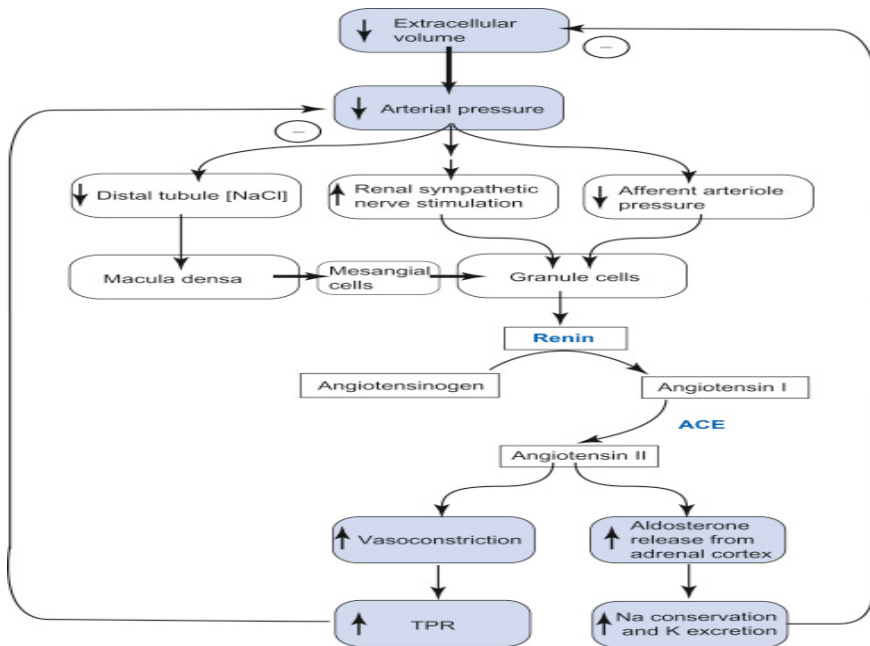


Figure 2. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and its physiological effects. Reduced extracellular fluid volume and arterial blood pressure, decreased perfusion of the afferent arteriole, reduced sodium chloride (NaCl) delivery to the macula densa, and activation of the renal sympathetic nervous system stimulate renin release from the juxtaglomerular cells. Renin converts liver-derived angiotensinogen into angiotensin I, which is

subsequently converted to angiotensin II by angiotensin-converting enzyme (ACE). Angiotensin II promotes systemic vasoconstriction and stimulates aldosterone secretion from the adrenal cortex, thereby enhancing sodium and water retention. These mechanisms contribute to the maintenance of extracellular fluid volume and arterial blood pressure homeostasis (Hall, 2021; Feher, 2017).

The increased production of angiotensin II following enhanced renin secretion not only induces systemic vasoconstriction but also accelerates disease progression by promoting oxidative stress, inflammation, glomerular hypertension, and renal fibrosis. In patients undergoing hemodialysis, fluctuations in fluid volume, episodes of intradialytic hypotension, and chronic sympathetic nervous system activation contribute to persistent stimulation of the RAAS. Moreover, elevated aldosterone levels are closely associated with myocardial fibrosis, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, and increased cardiovascular mortality. Therefore, the erythropoietic response and RAAS activation are regarded as two fundamental endocrine mechanisms that interact closely and play a major role in determining disease progression and prognosis in chronic kidney disease (Babitt & Lin, 2012; Noonan et al., 2020; Hall, 2021; Taal et al., 2020; McEvoy et al., 2024).

Thyroid Endocrinology

Thyroid hormone metabolism is also profoundly affected in chronic kidney disease. Under normal physiological conditions, the kidneys play an essential role in iodine excretion, peripheral metabolism of thyroid hormones, and maintenance of hormone-protein binding equilibrium. As renal function deteriorates, iodine retention, accumulation of uremic toxins, and chronic inflammation reduce the activity of type 1 deiodinase, thereby slowing the conversion of thyroxine (T4) into its biologically active form, triiodothyronine (T3). Experimental studies have demonstrated that

disturbances in mineral homeostasis and oxidative stress can adversely affect thyroid hormone synthesis and the histological architecture of the thyroid gland (Dönmez et al., 2002). These findings support the proposed pathophysiological mechanisms underlying thyroid dysfunction in patients with chronic kidney disease. Consequently, the low T3 syndrome, which is particularly common among patients receiving maintenance hemodialysis, develops frequently, and reduced serum T3 concentrations have been strongly associated with systemic inflammation, protein-energy wasting, cardiovascular events, and increased mortality. Although thyroid-stimulating hormone (TSH) concentrations generally remain within the reference range, alterations in circadian rhythm and pulsatile secretion may occur. The prevalence of clinical hypothyroidism is higher in patients with CKD than in the general population and increases with disease progression. In contrast, hyperthyroidism is less common; however, diagnostic evaluation may be complicated by alterations in hormone-protein binding and the uremic milieu.

The effects of hemodialysis on thyroid hormone homeostasis vary according to the type of dialysis membrane, dialysis adequacy, inflammatory status, and residual renal function. Experimental studies have further demonstrated that metabolic disturbances adversely affect thyroid hormone concentrations and cortisol metabolism, whereas regular aerobic exercise may improve TSH, T3, and T4 levels while reducing circulating cortisol concentrations (Ceylan et al., 2023). Although transient changes in free thyroid hormone concentrations may occur following dialysis sessions, endocrine homeostasis is not completely restored because chronic inflammation and metabolic abnormalities persist. Recent evidence indicates that low serum T3 concentration is an independent prognostic biomarker of cardiovascular mortality, hospitalization, and all-cause mortality in patients with CKD. Therefore,

comprehensive evaluation of the erythropoietic response, RAAS activation, and thyroid function is essential for monitoring disease progression, assessing cardiovascular risk, and optimizing therapeutic strategies in patients with chronic kidney disease (Noonan et al., 2020; Hall, 2021; Iglesias & Díez, 2009; Rhee et al., 2017; Taal et al., 2020).

Hypothalamic-Pituitary Axis (GH-IGF-1, ACTH, Cortisol, and ADH)

The hypothalamic-pituitary axis is one of the principal neuroendocrine systems profoundly affected in chronic kidney disease (CKD). Although growth hormone (GH) secretion is generally normal or even increased in most patients, peripheral resistance to GH results in reduced synthesis of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), thereby attenuating the anabolic effects of the GH-IGF-1 axis. This disturbance contributes to growth retardation in pediatric patients and to sarcopenia, protein-energy wasting, and reduced physical performance in adults. Chronic inflammation, metabolic acidosis, and the accumulation of uremic toxins suppress GH receptor signaling, increase circulating levels of insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBPs), and reduce the bioavailability of circulating IGF-1. It is now recognized that GH resistance is not limited to impaired linear growth but is also associated with muscle wasting, malnutrition, immune dysfunction, and increased cardiovascular mortality. Therefore, alterations of the GH-IGF-1 axis are considered important determinants of metabolic status and long-term prognosis in patients with CKD (Hall, 2021; Melmed et al., 2024; Taal et al., 2020).

Within the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, circulating adrenocorticotrophic hormone (ACTH) concentrations are generally preserved; however, cortisol metabolism is substantially altered. Reduced renal clearance of cortisol, changes in the activity

of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, and chronic inflammation may increase serum cortisol concentrations, which have been associated with insulin resistance, skeletal muscle protein catabolism, cardiovascular risk, and immune dysfunction. In addition, secretion of antidiuretic hormone (ADH, vasopressin) is regulated by changes in plasma osmolality, intravascular volume, and arterial blood pressure. Although vasopressin concentrations are frequently elevated in end-stage kidney disease, its physiological effects are diminished because of the reduced number of functional nephrons capable of responding to the hormone. Rapid fluid shifts and osmotic fluctuations during hemodialysis may further influence ADH secretion, contributing to intradialytic hypotension, thirst, and cardiovascular instability. In recent years, copeptin and vasopressin have emerged as promising biomarkers for predicting cardiovascular events, disturbances in fluid balance, and mortality in patients with CKD. Consequently, assessment of hormonal alterations within the hypothalamic pituitary axis has become increasingly important for optimizing metabolic homeostasis, monitoring nutritional status, and evaluating cardiovascular risk in patients undergoing maintenance hemodialysis (Hall, 2021; Iglesias & Díez, 2009; Melmed et al., 2024).

Gonadal, Metabolic, and Stress Endocrinology

Chronic kidney disease and maintenance hemodialysis profoundly affect the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, resulting in significant reproductive dysfunction in both male and female patients. In men, disturbances in gonadotropin secretion, impaired Leydig cell function, and the direct deleterious effects of uremic toxins on testicular tissue lead to reduced serum testosterone concentrations, which contribute to decreased libido, erectile dysfunction, impaired spermatogenesis, and infertility. Experimental animal studies have demonstrated that protein deficiency results in reduced testosterone levels, impaired spermatogenesis, and

histopathological alterations of the testes (Karaca et al., 2003). Furthermore, chronic inflammation, oxidative stress, and hyperprolactinemia further aggravate hypogonadism. In women, alterations in gonadotropin secretion together with impaired ovarian steroidogenesis and reduced estrogen and progesterone synthesis frequently result in amenorrhea, oligomenorrhea, anovulation, menstrual irregularities, premature menopause, and infertility. Although advances in dialysis technology and successful kidney transplantation have been associated with partial recovery of reproductive function, complete restoration of hormonal homeostasis remains uncommon.

Pancreatic endocrine function is also substantially affected by renal failure. Because the kidneys are responsible for the degradation of approximately one-third of circulating insulin, declining glomerular filtration rate reduces insulin clearance and prolongs its circulating half-life. Simultaneously, chronic inflammation, metabolic acidosis, vitamin D deficiency, and uremic toxins promote peripheral insulin resistance, resulting in both hyperinsulinemia and impaired glucose utilization. Reduced renal elimination of glucagon leads to elevated circulating glucagon concentrations, increased hepatic glucose production, and worsening glycemic control. In diabetic patients undergoing hemodialysis, glucose loss during dialysis, diminished renal gluconeogenesis, and alterations in insulin clearance substantially increase the risk of hypoglycemia. Therefore, individualized glycemic monitoring and careful adjustment of antidiabetic therapy are essential in patients receiving maintenance hemodialysis (American Diabetes Association, 2025; KDIGO, 2022).

Hormones derived from adipose tissue and stress-related hormones also undergo significant pathophysiological alterations in CKD. As renal function declines, reduced renal clearance results in elevated circulating leptin concentrations. Increased leptin levels

have been associated with anorexia, protein-energy wasting, chronic inflammation, and cardiovascular complications. Although adiponectin possesses insulin-sensitizing and anti-inflammatory properties, its biological role in CKD remains complex. Several studies have reported increased circulating adiponectin concentrations; however, this elevation appears to have limited protective effects and may instead reflect malnutrition and increased mortality risk. Circulating resistin concentrations increase because of reduced renal elimination and persistent inflammation, thereby contributing to insulin resistance, endothelial dysfunction, and accelerated atherosclerosis. Furthermore, disruption of the balance between active and inactive forms of ghrelin, the so-called hunger hormone, impairs appetite regulation and energy homeostasis, promoting sarcopenia and protein-energy wasting.

In addition, chronic kidney disease represents a persistent physiological stress state that chronically activates both the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathoadrenal system. Experimental ACTH-induced stress models have demonstrated that oxidative stress causes significant alterations in immune responses and hematological parameters, whereas antioxidant treatment partially reverses these abnormalities (Dönmez et al., 2007). Altered cortisol metabolism, elevated catecholamine concentrations, and chronic sympathetic activation contribute to hypertension, insulin resistance, skeletal muscle protein catabolism, and cardiovascular disease. Moreover, persistently elevated concentrations of pro-inflammatory cytokines, including interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α), reduce hormone receptor sensitivity while simultaneously increasing oxidative stress, thereby accelerating the progression of multiple endocrine disorders. Experimental diabetic models have further demonstrated that antioxidant therapies reduce lipid peroxidation while enhancing

antioxidant defense systems such as superoxide dismutase, glutathione, and catalase, thereby attenuating the endocrine and metabolic consequences of oxidative stress (Salgıntaş et al., 2021). Collectively, the complex interactions among gonadal hormones, pancreatic hormones, adipokines, and stress hormones constitute one of the principal pathophysiological mechanisms underlying metabolic disturbances, nutritional impairment, reproductive dysfunction, and adverse cardiovascular outcomes in patients undergoing maintenance hemodialysis (McEwen, 2021; Melmed et al., 2024; Taal et al., 2020).

Effects of Hemodialysis on the Endocrine System, Clinical Consequences, and Current Therapeutic Approaches

Although hemodialysis is an indispensable renal replacement therapy for sustaining life in patients with end-stage kidney disease, it cannot fully replace the complex endocrine functions of the kidneys. During dialysis, circulating hormone concentrations are influenced by the biocompatibility of the dialysis membrane, pore size, ultrafiltration capacity, molecular weight, protein-binding characteristics, and volume of distribution of individual hormones. Low-molecular-weight peptide hormones may be partially removed during dialysis, whereas the clearance of larger molecules or hormones tightly bound to plasma proteins remains markedly limited. Consequently, prolactin, leptin, fibroblast growth factor-23 (FGF-23), β 2-microglobulin, and several inflammatory mediators continue to accumulate in the circulation. Rapid fluid and electrolyte shifts, osmotic fluctuations, and bioincompatibility reactions occurring during hemodialysis sessions also trigger acute hormonal responses involving the hypothalamic pituitary axis, the sympathetic nervous system, and the renin angiotensin aldosterone system (RAAS). Although improved dialysis adequacy reduces the burden of uremic toxins, persistent endocrine abnormalities indicate that the endocrine functions of the kidney cannot be restored solely through

filtration replacement. In recent years, online hemodiafiltration (OL-HDF) has gained increasing attention because its enhanced convective clearance enables more efficient removal of middle-molecular-weight uremic toxins and inflammatory mediators. OL-HDF has been reported to reduce chronic inflammation, improve erythropoietin responsiveness, decrease circulating FGF-23 concentrations, and partially alleviate hormonal disturbances; however, additional prospective studies are required to clarify its long-term endocrine benefits. Persistent endocrine dysfunction in patients undergoing maintenance hemodialysis contributes to numerous clinical complications, including cardiovascular disease, left ventricular hypertrophy, vascular calcification, osteoporosis, renal osteodystrophy, sarcopenia, frailty syndrome, protein-energy wasting, malnutrition, and impaired immune function. In particular, low T3 syndrome, elevated FGF-23 concentrations, secondary hyperparathyroidism, hypogonadism, and chronic inflammation are recognized as independent predictors of reduced quality of life, impaired physical function, increased hospitalization rates, and all-cause mortality (Canaud et al., 2023; Hall, 2021; Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO], 2024; Taal et al., 2020).

The management of endocrine disorders in patients receiving maintenance hemodialysis requires a multidisciplinary approach, with the primary goal of restoring hormonal homeostasis as effectively as possible while preventing long-term complications. Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) combined with intravenous iron supplementation have long represented the standard treatment for renal anemia, whereas hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHIs) have recently emerged as promising therapeutic agents because they stimulate endogenous erythropoietin production and improve iron metabolism. Disturbances of mineral and bone metabolism are managed primarily with active vitamin D analogs, phosphate binders, and

calcimimetics to control secondary hyperparathyroidism. Renin angiotensin aldosterone system inhibitors continue to play a central role in blood pressure control, reduction of proteinuria, and cardiovascular protection. In selected patients with preserved residual kidney function, sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors have gained increasing importance because of their renoprotective and cardioprotective effects. In addition, testosterone replacement therapy, thyroid hormone replacement, growth hormone therapy, and individualized hormone replacement strategies may be considered in carefully selected patient populations. Emerging therapeutic approaches-including Klotho-based therapies, FGF-23-targeted biological agents, next-generation HIF modulators, anti-inflammatory therapies, and artificial intelligence-assisted personalized endocrine monitoring systems-have become major focuses of both experimental and clinical research. These advances aim not only to correct endocrine abnormalities but also to reduce cardiovascular complications, preserve physical performance, improve quality of life, and enhance long-term survival. Therefore, comprehensive assessment of endocrine function and individualized therapeutic strategies have become fundamental components of contemporary nephrology practice (American Diabetes Association, 2025; Noonan et al., 2020; Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO], 2022, 2024; Melmed et al., 2024; McEvoy et al., 2024).

Conclusion

Chronic kidney disease and maintenance hemodialysis profoundly affect not only the filtration capacity of the kidneys but also their diverse endocrine functions that are essential for maintaining systemic hormonal homeostasis. Reduced erythropoietin synthesis, dysregulation of the renin angiotensin aldosterone system, impaired vitamin D metabolism, alterations of the FGF-23/Klotho axis, dysfunction of the hypothalamic pituitary,

thyroid, gonadal, and pancreatic endocrine systems, together with disturbances in adipokines and stress hormones, collectively constitute the complex endocrine abnormalities observed in patients undergoing hemodialysis. These hormonal alterations do not occur independently but rather interact through a multifactorial pathophysiological network involving chronic inflammation, oxidative stress, accumulation of uremic toxins, and reduced hormone receptor sensitivity.

Although hemodialysis is an effective life-sustaining renal replacement therapy, it cannot fully restore the endocrine functions of the kidneys. Membrane characteristics, hormone molecular weight, protein-binding affinity, and dialysis adequacy directly influence endocrine responses, and the circulating concentrations and biological activities of many hormones remain abnormal despite treatment. Consequently, patients remain susceptible to numerous clinical complications, including renal anemia, secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease mineral and bone disorder (CKD-MBD), cardiovascular disease, insulin resistance, reproductive dysfunction, sarcopenia, malnutrition, and frailty syndrome. These complications not only impair quality of life but also substantially increase hospitalization rates and mortality.

Current therapeutic strategies-including erythropoiesis-stimulating agents, hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, active vitamin D analogs, calcimimetics, RAAS inhibitors, and SGLT2 inhibitors in appropriate patient populations-have significantly improved the management of endocrine disorders associated with CKD. Nevertheless, Klotho- and FGF-23-targeted therapies, anti-inflammatory biological agents, online hemodiafiltration, and artificial intelligence-assisted personalized treatment models represent promising future directions. Comprehensive evaluation of endocrine function, early identification of hormonal abnormalities, and individualized

therapeutic interventions are expected not only to improve metabolic homeostasis but also to reduce cardiovascular complications, preserve functional capacity, enhance quality of life, and improve long-term survival. Accordingly, a thorough understanding of renal endocrine physiology and the hormonal alterations associated with chronic kidney disease remains a major area of ongoing research and clinical importance in both basic science and modern nephrology.

References

Acharya, V., & Olivero, J. (2018). The kidney as an endocrine organ. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 14(4), 305-307.

American Diabetes Association. (2025). Standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care*.

Babitt, J. L., & Lin, H. Y. (2012). Mechanisms of anemia in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(10), 1631-1634.

Canaud, B., et al. (2023). Online hemodiafiltration: Current evidence and future perspectives. *Nature Reviews Nephrology*.

Carullo, N., Calcaterra, V., Magenes, V. C., et al. (2024). Anemia and mineral bone disorder in kidney disease: The kidney-bone marrow-bone axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(23), 12838.

Ceylan, C., Dönmez, N., & Şentürk, G. (2023). The effect of aerobic exercise on cortisol and thyroid hormones in diabetic rats: Experimental research. *Türkiye Klinikleri Journal of Sports Sciences*, 15(3), 399-404. <https://doi.org/10.5336/sportsci.2023-96652>

Dönmez, H. H., Karşlı, M. A., Meral, I., Dönmez, N., & Şimşek, N. (2002). Effects of increasing zinc supplementation in drinking water on growth and thyroid gland function and histology in broiler chicks. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*.

Dönmez, H. H., Yörük, M., Çınar, D., & Dönmez, N. (2007). Effects of vitamin C on ANAE positivity and blood cells in ACTH-induced stress in chicken. *Indian Veterinary Journal*.

Noonan, M. L., Clinkenbeard, E. L., Ni, P., Swallow, E. A., Tippen, S. P., Agoro, R., Allen, M. R., & White, K. E. (2020). Erythropoietin and a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor (HIF-PHDi) lowers FGF23 in a model of chronic kidney disease (CKD). *Physiological Reports*, 8(11), e14434. <https://doi.org/10.14814/phy2.14434>

Feher, J. (2017). *Quantitative human physiology* (2nd ed.). Elsevier.

Hall, J. E. (2021). Guyton and Hall textbook of medical physiology (14th ed.). Elsevier.

Haussler, M. R., Haussler, C. A., Whitfield, G. K., et al. (2012). The role of vitamin D in the FGF23, Klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis. *Endocrine Reviews*, 33(6), 928-946.

Iglesias, P., & Díez, J. J. (2009). Thyroid dysfunction and kidney disease. *European Journal of Endocrinology*, 160(4), 503–515. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0837>

Johnson, R. J., Feehally, J., Floege, J., Tonelli, M., & Turner, N. N. (Eds.). (2023). *Comprehensive clinical nephrology* (7th ed.). Elsevier.

Karaca, F., Dönmez, H. H., & Karlı, M. A. (2003). Effects of protein deficiency on testosterone levels, semen quality and testicular histology in the developing male rat. *Scandinavian Laboratory Animal Science*.

Kaya, S., Yalçın, T., Boydak, M., & Dönmez, H. H. (2023). Protective effect of N-acetylcysteine against aluminum-induced kidney tissue damage in rats. *Biological Trace Element Research*. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03276-6>

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). (2022). KDIGO clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney International*. 102(5S), S1-S127.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). (2024). KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*, 105(4 Suppl.), S117-S314

Kuro-o, M. (2019). The Klotho proteins in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*, 15(1), 27-44.

Melmed, S., Auchus, R. J., Goldfine, A. B., Koenig, R. J., & Rosen, C. J. (2024). *Williams textbook of endocrinology* (15th ed.). Elsevier.

McEvoy, J. W., McCarthy, C. P., Bruno, R. M., Brouwers, S., Canavan, M. D., Ceconi, C., ESC Scientific Document Group. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European Heart Journal*, 45(38), 3912–4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>

Nakagawa, Y., & Komaba, H. (2024). Roles of parathyroid hormone and fibroblast growth factor 23 in advanced chronic kidney disease. *Endocrinology and Metabolism*, 39(3), 407-415.

Özsan, M., Düzova, Ü. S., & Dönmez, N. (2025). Neuroprotective role of curcumin on the hippocampus against the oxidative stress and inflammation of streptozotocin-induced diabetes in rats. *Metabolic Brain Disease*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11011-024-01438-0>

Rhee, C. M., et al. (2017). Thyroid Status and Mortality in a Prospective Hemodialysis Cohort. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(9), 1448-1457.

Salgıntaş, H. H., Dönmez, N., & Özsan, M. (2021). The effect of curcumin on the antioxidant system in diabetic rats. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 72(4), 3279-3284. <https://doi.org/10.12681/jhvms.29360>

Souma, T., Suzuki, N., & Yamamoto, M. (2015). Renal erythropoietin-producing cells in health and disease. *Frontiers in Physiology*, 6, 167. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00167>

Taal, M. W., Chertow, G. M., Marsden, P. A., Skorecki, K., Yu, A. S. L., & Brenner, B. M. (Eds.). (2020). *Brenner & Rector's the kidney* (11th ed.). Elsevier.

BÖLÜM 2

EFFECTS OF PESTICIDES ON GLOMERULAR AND TUBULAR FUNCTIONS

Mehmet ÖZSAN¹

Canan CEYLAN²

Nurcan DÖNMEZ³

Introduction

Pesticides have become an indispensable component of modern agricultural practices and play a critical role in ensuring food security and controlling disease vectors worldwide. They are defined as chemical or biological agents widely used to increase agricultural productivity, control harmful organisms, and minimize crop losses. A broad spectrum of pesticide classes, including insecticides, herbicides, fungicides, rodenticides, and fumigants, is currently used across the globe (Valcke et al., 2017).

The extensive and often uncontrolled application of these chemicals has raised significant toxicological concerns regarding

¹Asst. Prof. Dr., Niğde Ömer Halisdemir University, Faculty of Medicine, Department of Physiology Orcid: 0000-0001-9546-3478

²Asst. Prof. Dr., İstanbul Sabahattin Zaim University, Faculty of Sports Science Orcid: 0000-0002-0424-4403

³Prof.Dr. Selçuk University, Faculty of Veterinary Medicine Orcid: 0000-0003-4271-598X

their adverse effects on non-target organisms, particularly mammals. Increasing pesticide consumption in regions with intensive agricultural activities has substantially contributed to environmental contamination and human exposure, making pesticide-related toxicity an important public health issue. Human exposure is not restricted to agricultural workers but also occurs through contaminated food, drinking water, soil, and air, thereby affecting the general population. The biological consequences of pesticide exposure depend on multiple factors, including the chemical structure of the compound, exposure dose, duration of exposure, and individual susceptibility. Recent epidemiological and experimental evidence has demonstrated that pesticide exposure may induce significant adverse effects on several organ systems, particularly the kidneys, liver, nervous system, and endocrine system (Sule et al., 2022; Hsu et al., 2025; Lu et al., 2026).

The kidneys are highly susceptible to environmental toxicants because of their high renal blood flow, intense metabolic activity, and essential role in the elimination of endogenous and exogenous compounds. Receiving approximately 20-25% of the cardiac output, the kidneys continuously filter blood and eliminate numerous endogenous metabolites and xenobiotics through glomerular filtration and tubular transport processes (Hall, 2021; Barrett et al., 2019). These physiological characteristics also facilitate the accumulation of pesticide metabolites within renal tissues, thereby increasing the vulnerability of both glomerular and tubular cells to toxic injury (Valcke et al., 2017). Experimental studies have consistently demonstrated that many pesticides induce nephrotoxicity through oxidative stress, inflammatory responses, mitochondrial dysfunction, and apoptosis. These pathological mechanisms may subsequently lead to a reduction in glomerular filtration rate, proteinuria, tubular dysfunction, and, ultimately, the development of chronic kidney disease (Qi et al., 2024; Hsu et al., 2025; Lu et al., 2026).

Recent epidemiological investigations have reported a significantly increased incidence of acute kidney injury (AKI) and

chronic kidney disease (CKD) among populations occupationally or environmentally exposed to pesticides. Chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu) has emerged as a particularly important clinical entity among agricultural workers, in whom pesticide exposure, heavy metal contamination, and recurrent dehydration are considered major contributing factors (Valcke et al., 2017). Accumulating evidence has strengthened the association between commonly used pesticides, including glyphosate, paraquat, atrazine, organophosphate compounds, and pyrethroids, and impaired renal function. Occupationally exposed agricultural workers have been shown to exhibit elevated serum creatinine concentrations, reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR), and increased levels of biomarkers indicative of early tubular injury. Experimental animal studies have also demonstrated characteristic histopathological alterations, including glomerular degeneration, tubular necrosis, interstitial inflammation, and renal fibrosis. Growing evidence indicates that, in addition to conventional renal function tests, novel biomarkers such as Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), and cystatin C may facilitate the early detection of pesticide-induced kidney injury. This chapter comprehensively reviews the current understanding of the effects of pesticides on glomerular and tubular function, with particular emphasis on the underlying molecular mechanisms and the evidence derived from recent experimental and clinical studies (Shearer et al., 2021; Andreotti et al., 2025; Qi et al., 2024).

Renal Glomerular and Tubular Physiology

The kidneys are vital organs responsible for maintaining fluid and electrolyte balance, eliminating metabolic waste products, regulating acid-base homeostasis, and controlling blood pressure. Each kidney contains approximately one million nephrons, the functional units of the kidney, each consisting of the glomerulus, Bowman's capsule, proximal tubule, loop of Henle, distal tubule, and collecting duct. The nephron coordinates glomerular filtration and tubular reabsorption through highly integrated physiological

processes. The glomerular filtration barrier is composed of fenestrated endothelial cells, the glomerular basement membrane (GBM), and podocyte foot processes connected by slit diaphragms. This specialized filtration barrier represents the first renal structure exposed to circulating pesticides and their metabolites during filtration (Hall, 2021; Barrett et al., 2019).

Urine formation depends on three complementary physiological processes: glomerular filtration, tubular reabsorption, and tubular secretion. These mechanisms maintain body water balance, regulate electrolyte concentrations, preserve metabolic homeostasis, and facilitate the elimination of endogenous metabolites and exogenous compounds from the body (Hall, 2021; Barrett et al., 2019).

The glomerulus serves as the primary filtration unit of the kidney and contains a trilaminar filtration barrier consisting of fenestrated endothelial cells, the glomerular basement membrane, and podocyte foot processes. This barrier exhibits selective permeability based on molecular size and electrical charge, allowing water, electrolytes, and low-molecular-weight solutes to enter Bowman's space while retaining large plasma proteins within the circulation. In healthy adults, the glomerular filtration rate (GFR) is approximately 120-125 mL/min and is precisely regulated by the tone of the afferent and efferent arterioles, systemic blood pressure, and the tubuloglomerular feedback mechanism. Maintenance of this physiological balance is essential for preserving normal renal function (Hall, 2021; Barrett et al., 2019).

Approximately %99 of the ultrafiltrate generated by glomerular filtration is reabsorbed along the nephron. Most reabsorption occurs in the proximal tubule, where the majority of filtered water, sodium, glucose, amino acids, and bicarbonate is returned to the circulation. The loop of Henle contributes to the establishment of the medullary osmotic gradient, whereas the distal

tubule and collecting ducts regulate the final volume and concentration of urine under the influence of aldosterone and antidiuretic hormone. The kidneys therefore function not only as filtration organs but also as dynamic regulators of water and electrolyte homeostasis.

The tubular system is also responsible for the active secretion of numerous endogenous metabolites, pharmaceutical agents, and environmental toxicants. Organic anion and organic cation transporters mediate the uptake of a wide variety of xenobiotics into tubular epithelial cells, allowing their subsequent excretion into the urine. The proximal tubular epithelium is particularly vulnerable to nephrotoxic agents because of its high mitochondrial density and substantial energy demand. Environmental toxicants and pesticides initially interfere with tubular transport systems, disrupt cellular energy metabolism, and subsequently impair glomerular and interstitial structures. The proximal tubular epithelium possesses an extensive brush border composed of microvilli, providing a large absorptive surface area, and highly expresses basolateral transport proteins, including organic anion transporters (OAT1 and OAT3) and the organic cation transporter OCT2 (Valcke et al., 2017). A substantial proportion of pesticides enters proximal tubular cells through these specialized transporters and accumulates intracellularly, making the proximal tubule the primary target of pesticide-induced nephrotoxicity.

In addition to their filtration and tubular transport functions, the kidneys represent one of the body's major detoxification organs. Numerous pesticides and their metabolites are filtered through the glomerulus and subsequently undergo tubular secretion and reabsorption before being eliminated in the urine. Prolonged or high-dose pesticide exposure may increase reactive oxygen species production, induce mitochondrial dysfunction, and activate inflammatory pathways, ultimately leading to structural and functional damage of both the glomerular filtration barrier and tubular epithelial cells. A thorough understanding of normal glomerular and tubular physiology therefore provides the

fundamental basis for elucidating the mechanisms underlying pesticide-induced nephrotoxicity (Hsu et al., 2025).

Renal Uptake of Pesticides and Mechanisms of Nephrotoxicity

Pesticides enter the human body primarily through oral, inhalational, and dermal routes. The inhalation of pesticide aerosols during agricultural applications, consumption of contaminated food and drinking water, and direct skin contact represent the most common exposure pathways. Following absorption, pesticides are distributed through the systemic circulation to highly perfused organs, where they undergo biotransformation into various metabolites. The kidneys are particularly vulnerable to pesticide exposure because they receive approximately one-quarter of the cardiac output and serve as one of the principal organs responsible for the elimination of xenobiotics. Water-soluble pesticide metabolites are readily delivered to the nephron through glomerular filtration, whereas a substantial proportion of lipophilic compounds accumulates within renal cells via tubular transport systems (Hsu et al., 2025; Qi et al., 2024).

Oxidative stress is widely recognized as the principal mechanism underlying pesticide-induced nephrotoxicity. Numerous pesticides increase the intracellular generation of reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) while simultaneously reducing the activity of endogenous antioxidant defense systems, including superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase. Excessive oxidative stress promotes lipid peroxidation, protein oxidation, and DNA damage, leading to disruption of cellular membrane integrity and impairment of mitochondrial function (Sule et al., 2022; Gyurászová et al., 2020).

Experimental models of aluminum-induced nephrotoxicity have similarly demonstrated that oxidative stress represents one of the principal determinants of renal tissue injury, whereas antioxidant compounds such as N-acetylcysteine significantly attenuate histopathological damage (Kaya et al., 2023). Proximal tubular

epithelial cells, characterized by high energy requirements and abundant mitochondrial content, are particularly susceptible to oxidative injury. Reduced ATP production disrupts the function of membrane ion pumps and ultimately impairs tubular transport mechanisms (Sule et al., 2022; Kaya et al., 2023).

Experimental evidence indicates that several classes of pesticides, including organophosphates, pyrethroids, glyphosate, and paraquat, induce nephrotoxicity through similar molecular pathways. These compounds initially trigger subclinical oxidative stress and inflammatory responses, whereas prolonged exposure may result in disruption of the glomerular filtration barrier, tubular necrosis, interstitial fibrosis, and progressive chronic kidney disease. Clinical studies have consistently reported associations between pesticide exposure and elevated serum creatinine concentrations, reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR), and increased levels of early renal injury biomarkers, including Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG). These findings suggest that pesticides not only induce acute renal toxicity but also represent important environmental risk factors for the development and progression of chronic kidney disease (Shearer et al., 2021; Andreotti et al., 2025; Lu et al., 2026).

Pesticide-induced nephrotoxicity develops through the coordinated activation of multiple interconnected molecular mechanisms following renal exposure. Oxidative stress, inflammatory signaling, mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress, and apoptotic cell death collectively contribute to structural and functional renal injury. A comprehensive understanding of these pathogenic mechanisms is essential for the early detection of pesticide-related kidney damage and for the development of effective antioxidant and nephroprotective therapeutic strategies (Sule et al., 2022; Hsu et al., 2025).

Effects of Pesticides on Glomerular Function

Glomeruli are exposed to both direct chemical injury and indirect damage mediated by systemic immune and inflammatory responses following pesticide exposure.

Pesticide Exposure

└─► Podocyte Injury and Slit Diaphragm Dysfunction ──►
Proteinuria / Albuminuria

└─► Glomerular Basement Membrane Thickening and
Glomerulosclerosis ──► Reduced Glomerular Filtration Rate
(GFR)

└─► Mesangial Cell Proliferation ──► Glomerulonephritis-
like Lesions

The glomerulus is the primary filtration unit of the kidney and possesses a highly selective filtration barrier that permits the passage of water and low-molecular-weight solutes while retaining plasma proteins and cellular components within the circulation. Pesticide exposure may compromise the structural integrity of this barrier, which consists of glomerular capillary endothelial cells, the glomerular basement membrane, and podocytes, thereby resulting in significant alterations in glomerular filtration function. Podocytes are highly differentiated cells with limited regenerative capacity and play a critical role in preserving the integrity of the glomerular filtration barrier. Experimental and clinical evidence indicates that pesticide-induced oxidative stress, inflammation, and mitochondrial dysfunction can impair podocyte function and increase glomerular permeability. Progressive disruption of the filtration barrier promotes proteinuria and albuminuria and may ultimately contribute

to a decline in glomerular filtration rate and the development of chronic kidney disease (Hsu et al., 2025; Lu et al., 2026).

Commonly used pesticides, including organophosphates, glyphosate, and paraquat, have also been reported to enhance oxidative stress and inflammatory responses in glomerular endothelial cells, increasing filtration barrier permeability and promoting the development of albuminuria and proteinuria. Prolonged exposure may induce progressive structural alterations, including reduced glomerular filtration rate (GFR), mesangial cell proliferation, and glomerulosclerosis (Qi et al., 2024; Hsu et al., 2025). Progressive focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) further decreases the effective glomerular filtration surface area, leading to persistent reductions in GFR (Valcke et al., 2017).

Experimental animal studies have demonstrated that numerous pesticides induce pronounced histopathological alterations within glomerular structures. Comparable glomerular lesions have also been observed in experimental models of aflatoxin-induced nephrotoxicity, in which degenerative changes affecting glomerular capillaries were significantly attenuated by the administration of protective agents (Çolakoğlu & Dönmez, 2013). Histopathological findings include dilation of glomerular capillaries, narrowing of Bowman's space, thickening of the glomerular basement membrane, effacement of podocyte foot processes, and accumulation of mesangial matrix. These structural abnormalities not only increase protein leakage across the filtration barrier but also predispose downstream nephron segments to secondary functional impairment. Recent experimental evidence further suggests that pesticide exposure represents an important environmental risk factor for renal fibrosis and the progression of chronic kidney disease in addition to its direct effects on glomerular injury (Sule et al., 2022; Gyurászová et al., 2020).

Human studies have yielded comparable findings, with significant associations reported between occupational pesticide exposure and impaired renal function, particularly among

agricultural workers. Individuals with high levels of occupational exposure exhibit elevated serum creatinine concentrations, reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR), and an increased prevalence of microalbuminuria. Early indicators of glomerular injury, including the urinary albumin-to-creatinine ratio and serum cystatin C levels, have also been shown to correlate with pesticide exposure. These observations indicate that pesticides produce not only acute nephrotoxic effects but may also contribute to the development and progression of chronic kidney disease through persistent impairment of glomerular filtration function (Shearer et al., 2021; Andreotti et al., 2025).

Effects of Pesticides on Tubular Function

Renal tubules are nephron segments responsible for reabsorbing the majority of the ultrafiltrate generated by glomerular filtration and actively secreting numerous endogenous and exogenous compounds. Proximal tubular epithelial cells are particularly susceptible to pesticide-induced toxicity because of their high metabolic activity, abundant mitochondrial content, and extensive expression of membrane transport proteins. Experimental and clinical evidence indicates that tubular injury often represents one of the earliest manifestations of pesticide-induced nephrotoxicity and may precede overt glomerular dysfunction (Alamilla-Sanchez et al., 2025; Hsu et al., 2025; Lu et al., 2026).

Pesticides are transported into tubular epithelial cells through organic anion and organic cation transporters, resulting in intracellular accumulation. This process disrupts cellular energy metabolism and impairs tubular reabsorptive capacity. Consequently, the reabsorption of essential substances, including sodium, glucose, amino acids, and bicarbonate, is compromised, ultimately contributing to the development of tubular dysfunction (Hsu et al., 2025; Qi et al., 2024).

Histopathological examination of pesticide-induced renal injury typically reveals degeneration of the proximal tubular

epithelium, tubular dilation, cellular necrosis, and interstitial inflammation. These structural abnormalities impair the reabsorptive and secretory functions of the nephron and may progressively reduce overall renal function. Similar pathological findings have been reported in experimental models of aluminum-induced nephrotoxicity, in which prominent tubular degeneration was observed and treatment with N-acetylcysteine exerted significant renoprotective effects (Kaya et al., 2023).

Herbicides, particularly paraquat and glyphosate-based formulations, exert direct cytotoxic effects on proximal tubular epithelial cells. Acute exposure to high doses results in loss of the brush border, cytoplasmic vacuolization, and ultimately acute tubular necrosis (ATN), characterized by detachment and shedding of necrotic tubular epithelial cells into the tubular lumen (Mohamed et al., 2015; Qi et al., 2024; Lu et al., 2026). Cellular debris subsequently accumulates within the tubular lumen, forming casts that contribute to intrarenal obstruction and the development of acute kidney injury (Hall, 2021; Kellum et al., 2012).

Several biomarkers are currently used for the assessment of tubular injury, including Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), and β 2-microglobulin. These biomarkers increase before detectable changes occur in serum creatinine concentrations, thereby allowing the early identification of tubular injury. Their combined assessment with conventional renal function tests provides substantial advantages for the early diagnosis and clinical monitoring of individuals with chronic pesticide exposure (Shearer et al., 2021; Vaidya et al., 2010).

Distal nephron segments are metabolically less active than proximal tubules; nevertheless, their location within the renal medulla exposes them to high osmotic stress and elevated concentrations of filtered toxicants. Pesticide-induced injury in these nephron segments may impair urinary concentrating capacity and

disrupt water and electrolyte homeostasis, particularly following prolonged or high-dose exposure (Hsu et al., 2025; Lu et al., 2026).

Clinical and epidemiological studies indicate that chronic pesticide exposure may contribute substantially to the development of chronic kidney disease through persistent tubular dysfunction. Structural and functional alterations in tubular epithelial cells gradually promote interstitial inflammation and fibrosis, accelerating nephron loss over time. Glyphosate, paraquat, organophosphate compounds, and several pyrethroid pesticides have been consistently associated with marked toxicity in proximal tubular cells, subsequently contributing to progressive impairment of glomerular function. Comprehensive evaluation of pesticide-induced nephrotoxicity should therefore include biomarkers of tubular injury in addition to conventional indicators of glomerular filtration, as this integrated approach facilitates the early detection of renal damage and improves clinical assessment of nephrotoxicity (Andreotti et al., 2025; Hsu et al., 2025; Qi et al., 2024).

Molecular and Cellular Mechanisms of Pesticide-Induced Nephrotoxicity

The loss of renal function induced by pesticide exposure is primarily mediated by three closely interconnected cellular mechanisms: oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and apoptosis (Valcke et al., 2017).

Oxidative Stress and Lipid Peroxidation

Oxidative stress is considered the universal mechanism underlying pesticide-induced nephrotoxicity. Numerous pesticides stimulate excessive production of reactive oxygen species (ROS) while suppressing endogenous antioxidant defense systems, including superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx) (Evrans et al., 2014). Excessive ROS generation initiates lipid peroxidation by attacking polyunsaturated fatty acids within tubular cell membranes, resulting in increased

malondialdehyde (MDA) production. These events irreversibly impair membrane fluidity and permeability, ultimately disrupting normal cellular function.

Mitochondrial Dysfunction and Cellular Energy Failure

Proximal tubular epithelial cells rely almost entirely on mitochondrial ATP production to sustain active transport processes. Pesticides such as rotenone and paraquat directly inhibit Complex I and Complex III of the mitochondrial electron transport chain (ETC), thereby impairing oxidative phosphorylation (Mohamed et al., 2015). Loss of mitochondrial membrane potential results in depletion of intracellular ATP stores and disruption of calcium (Ca^{2+}) homeostasis, leading to severe impairment of tubular cell function.

Apoptotic and Necrotic Cell Death Pathways

Persistent oxidative stress and mitochondrial dysfunction induced by pesticide exposure ultimately result in tubular epithelial cell death through both apoptotic and necrotic pathways. Excessive production of reactive oxygen species disrupts mitochondrial integrity, leading to ATP depletion, loss of membrane potential, and irreversible cellular injury. Mild to moderate injury generally activates apoptotic signaling, whereas severe oxidative damage promotes necrotic cell death. Progressive loss of tubular epithelial cells contributes to tubular atrophy, interstitial fibrosis, nephron loss, and the subsequent decline in renal function (Gyurászová et al., 2020; Hsu et al., 2025; Lu et al., 2026).

Biomarkers of Pesticide-Induced Kidney Injury

Early detection of pesticide-induced kidney injury is essential for preventing irreversible renal dysfunction. Conventional indicators of renal function, including serum creatinine, blood urea nitrogen (BUN), and estimated glomerular filtration rate (eGFR),

remain widely used in clinical practice (Kellum et al., 2012; Hall, 2021). These parameters generally become abnormal only after substantial nephron damage has already occurred and therefore have limited sensitivity for detecting early glomerular or tubular injury. The development of novel molecular biomarkers has made it possible to identify subclinical kidney injury associated with pesticide exposure at considerably earlier stages (Vaidya et al., 2010; Hsu et al., 2025).

Glomerular Injury Biomarkers: Several biomarkers have demonstrated greater sensitivity than conventional renal function tests for evaluating glomerular injury. These include microalbuminuria, the urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR), and serum cystatin C concentrations, all of which provide valuable information regarding early impairment of glomerular filtration (Hsu et al., 2025; Lu et al., 2026).

Tubular Injury Biomarkers: Tubular injury can be assessed more accurately using biomarkers released from injured tubular epithelial cells into the tubular lumen, including Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), β_2 -microglobulin, and retinol-binding protein (Kellum et al., 2012; Ostermann et al., 2020). Experimental studies have demonstrated that exposure to glyphosate, paraquat, and organophosphate pesticides causes elevations in these biomarkers before detectable increases in serum creatinine occur. Their concentrations also correlate strongly with histopathological evidence of renal injury. Combined assessment of conventional biochemical parameters and these novel biomarkers is therefore recommended, particularly for individuals with occupational pesticide exposure, to facilitate early diagnosis and clinical monitoring of nephrotoxicity (Shearer et al., 2021; Qi et al., 2024).

Recent advances in omics technologies have enabled the identification of novel biomarkers for pesticide-induced nephrotoxicity. Proteomic, metabolomic, and microRNA-based investigations have identified numerous candidate biomarkers reflecting oxidative stress, inflammatory responses, and cell death pathways that may eventually become applicable in clinical practice. Additional validation studies involving larger populations and different classes of pesticides are still required to establish their diagnostic sensitivity and specificity before routine clinical implementation. Future integration of conventional renal function tests with molecular biomarkers is expected to substantially improve the early diagnosis, risk assessment, and therapeutic management of pesticide-induced kidney injury (Hsu et al., 2025; Gyurászová et al., 2020).

Effects of Different Pesticide Classes on Renal Function

Although pesticides are classified into different groups according to their chemical structures, the underlying mechanisms of renal injury are largely shared and primarily involve oxidative stress, inflammation, and disruption of cellular energy metabolism. Nevertheless, the specific renal targets and the resulting histopathological alterations vary among pesticide classes. Organophosphates, organochlorines, carbamates, pyrethroids, and herbicides are among the most extensively investigated pesticide groups and have been associated with both glomerular and tubular dysfunction in experimental and epidemiological studies. The severity of renal injury is influenced by several factors, including exposure duration, dose, route of exposure, and individual susceptibility (Sule et al., 2022; Hsu et al., 2025).

Although organophosphates and carbamates primarily exert their toxic effects through inhibition of acetylcholinesterase, they also induce significant structural alterations in renal tissue. Experimental studies have demonstrated that these compounds cause proximal tubular degeneration, glomerular congestion, interstitial edema, and tubular necrosis. Organochlorine pesticides possess high

lipophilicity, allowing prolonged retention within tissues, and chronic exposure has been associated with reduced glomerular filtration rate, proteinuria, and an increased risk of chronic kidney disease. Pyrethroid pesticides have been reported to induce renal injury predominantly through oxidative stress and mitochondrial dysfunction, resulting primarily in tubular epithelial cell damage (Gyurászová et al., 2020; Sule et al., 2022).

Among herbicides, glyphosate and paraquat have received considerable attention because of their nephrotoxic potential. High-dose or chronic exposure to glyphosate has been shown to disrupt the glomerular filtration barrier, damage tubular epithelial cells, and promote interstitial fibrosis. Paraquat is recognized as one of the leading environmental causes of acute kidney injury because of its potent ability to generate reactive oxygen species. Severe paraquat poisoning may result in acute tubular necrosis and rapidly progressive renal failure. Human studies have consistently demonstrated that long-term occupational pesticide exposure, particularly among agricultural workers and pesticide applicators, is associated with elevated serum creatinine concentrations, reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR), and increased levels of early biomarkers of renal injury. These findings indicate that, despite differences in their molecular mechanisms of action, various pesticide classes ultimately lead to progressive deterioration of renal function (Qi et al., 2024; Shearer et al., 2021; Andreotti et al., 2025).

Prevention and Treatment of Pesticide-Induced Kidney Injury

The most effective strategy for preventing pesticide-induced kidney injury is to minimize or completely avoid exposure whenever possible. The use of personal protective equipment during agricultural activities, safe storage and proper application of pesticides, reduction of environmental contamination, and implementation of educational programs substantially decrease exposure risk. Regular health surveillance and periodic assessment of renal function among agricultural workers and individuals employed in pesticide manufacturing facilitate the early detection of

subclinical kidney injury. Increasing implementation of biological monitoring programs and environmental risk assessment strategies has become an important public health approach for preventing pesticide-associated chronic kidney disease (Shearer et al., 2021; Hsu et al., 2025).

No specific antidote is currently available for pesticide-induced nephrotoxicity, and treatment is therefore largely based on supportive care. Maintenance of fluid and electrolyte balance, avoidance of additional nephrotoxic agents, and initiation of renal replacement therapy when clinically indicated constitute the fundamental principles of management following acute pesticide exposure. Experimental studies have demonstrated that antioxidant compounds, including N-acetylcysteine, melatonin, resveratrol, curcumin, quercetin, and various polyphenols, reduce oxidative stress and attenuate both glomerular and tubular injury. Recent preclinical investigations have further confirmed the renoprotective effects of natural antioxidants and polyphenolic compounds against pesticide-induced renal damage at the molecular level. Large-scale randomized controlled clinical trials evaluating the efficacy of these agents remain limited, and additional evidence is required before their routine clinical use can be recommended (Sule et al., 2022; Gyurászová et al., 2020).

Future management of pesticide-induced kidney injury is expected to benefit substantially from the widespread application of early diagnostic biomarkers, biological monitoring of individual pesticide exposure, and the development of artificial intelligence-based risk prediction models. Combined assessment of conventional renal function tests and molecular biomarkers, particularly in high-risk occupational populations, may facilitate early therapeutic interventions capable of preventing the progression of chronic kidney disease. Continued development of environmentally friendly pesticides, increased utilization of biopesticides with lower toxicity profiles, and implementation of more stringent pesticide regulatory policies will also contribute significantly to the protection of renal

health at both individual and population levels (Hsu et al., 2025; Andreotti et al., 2025).

Pathophysiological Renal Responses to Pesticide Exposure

The renal effects of pesticides have been extensively investigated in both experimental animal models and human populations over recent years. Experimental studies have consistently demonstrated that pesticide-induced renal injury depends on both exposure dose and duration and is characterized by structural alterations affecting glomerular and tubular compartments. Animal models exposed to pesticides such as organophosphates, glyphosate, and paraquat frequently exhibit disruption of the glomerular filtration barrier, proximal tubular degeneration, interstitial inflammation, and renal fibrosis. Increased concentrations of biomarkers including serum creatinine, blood urea nitrogen (BUN), Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) have been shown to correlate closely with histopathological alterations, emphasizing their value in the early detection of pesticide-induced kidney injury (Sule et al., 2022; Qi et al., 2024).

Epidemiological studies conducted in human populations have largely confirmed these experimental findings. Agricultural workers, pesticide applicators, and populations with chronic environmental exposure have been reported to exhibit elevated serum creatinine concentrations, reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR), and an increased prevalence of albuminuria. Long-term pesticide exposure has therefore been proposed as an independent risk factor for the development of chronic kidney disease. Establishing a definitive causal relationship remains challenging because individuals are often exposed to multiple pesticides simultaneously, while lifestyle factors, coexisting medical conditions, and genetic susceptibility may also influence renal outcomes. Current epidemiological findings should therefore be interpreted with caution and supported by long-term prospective

studies conducted in diverse populations (Shearer et al., 2021; Andreotti et al., 2025).

Although substantial evidence demonstrates that pesticides adversely affect both glomerular and tubular function, several important knowledge gaps remain. Additional research is required to clarify the long-term consequences of chronic low-dose exposure, the combined toxicity of multiple pesticide classes, the contribution of genetic susceptibility to renal injury, and the renal safety profiles of emerging biopesticides. Future multicenter studies integrating artificial intelligence-based risk prediction models, omics technologies, and novel molecular biomarkers are expected to improve the early diagnosis, prevention, and risk assessment of pesticide-induced kidney injury (Hsu et al., 2025; Lu et al., 2026).

Conclusion

Despite their indispensable role in modern agriculture, pesticides may exert significant adverse effects on renal health when exposure is prolonged or inadequately controlled. Structural alterations affecting the glomerular filtration barrier together with functional impairment of tubular epithelial cells may produce a broad spectrum of renal disorders ranging from acute kidney injury to chronic kidney disease. Oxidative stress, inflammation, mitochondrial dysfunction, and programmed cell death constitute interconnected pathogenic mechanisms that collectively contribute to the initiation and progression of renal damage.

Current experimental and clinical evidence indicates that pesticide exposure can impair renal function not only following high-dose exposure but also after prolonged low-dose exposure. Reducing occupational exposure, promoting the consistent use of personal protective equipment, and implementing regular monitoring of renal function are therefore essential, particularly among individuals engaged in agricultural activities. The incorporation of novel molecular biomarkers into routine clinical

practice may facilitate the identification of pesticide-induced nephrotoxicity while renal injury remains potentially reversible.

Future investigations should further clarify the long-term renal effects of different pesticide classes, the toxicological consequences of combined pesticide exposure, and the contribution of individual genetic susceptibility to pesticide-induced kidney injury. Integration of artificial intelligence-assisted analytical approaches, omics technologies, and emerging molecular biomarkers has the potential to substantially improve the early diagnosis and risk assessment of pesticide-associated nephrotoxicity. Continued development of environmentally friendly pesticides, broader implementation of safe pesticide use policies, and expansion of multidisciplinary research efforts will contribute not only to the preservation of individual renal health but also to the improvement of public health.

References

Alamilla-Sanchez, M., Alcalá Salgado, M. A., Ulloa Galván, V. M., Yanez Salguero, V., Yamá Estrella, M. B., Morales López, E. F., Ramos García, N. A., Carbajal Zárate, M. O., Salazar Hurtado, J. D., Delgado Pineda, D. A., López González, L., & Flores Garnica, J. M. (2025). Understanding renal tubular function: Key mechanisms, clinical relevance, and comprehensive urine assessment. *Pathophysiology*, 32(3), 33. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology32030033>

Andreotti, G., Shearer, J. J., Sandler, D. P., Hofmann, J. N., Beane Freeman, L. E., Hines, C. J., & Lerro, C. C. (2025). Atrazine use and markers of kidney function and nephrotoxicity among male farmers in the Biomarkers of Exposure and Effect in Agriculture Study. *Occupational and Environmental Medicine*, 82(10). <https://doi.org/10.1136/oemed-2025-110386>

Barrett, K. E., Barman, S. M., Brooks, H. L., & Yuan, J. X. J. (2019). *Ganong's review of medical physiology* (26th ed.). McGraw-Hill Education.

Çolakoğlu, F., & Dönmez, H.H. (2013). Effects of aflatoxin on AgNOR activity of cells in different regions of kidney, and protective effectiveness of esterified glucomannan in ram. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(3), 505-509.

Gyurászová, M., Gurecká, R., Bábícková, J., & Tóthová, L. (2020). Oxidative stress in the pathophysiology of kidney disease: Implications for noninvasive monitoring and identification of biomarkers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, Article 5478708. <https://doi.org/10.1155/2020/5478708>

Hall, J. E. (2021). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (14th ed.). Elsevier.

Hsu, C.-N., Hou, C.-Y., Chen, Y.-W., Chang-Chien, G.-P., Lin, S.-F., & Tain, Y.-L. (2025). Environmental nephrotoxicity across the life course: Oxidative stress mechanisms and opportunities for early intervention. *Antioxidants*, 14(10), 1205. <https://doi.org/10.3390/antiox14101205>

Kaya, S., Yalçın, T., Boydak, M., & Dönmez, H. H. (2023). Protective effect of N-acetylcysteine against aluminum-induced kidney tissue damage in rats. *Biological Trace Element Research*, 201(4), 1806-1815. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03276-6>

Kellum, J. A., Lameire, N., Aspelin, P., Barsoum, R. S., Burdmann, E. A., Goldstein, S. L., ... & Uchino, S. (2012). KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*, 2(1), 1-138. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>

Lu, H.-Y., Chang, Y., & Chiang, C.-K. (2026). Evidence-based assessment of pesticide-related nephrotoxicity: Clinical outcomes, experimental data, and molecular signatures. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(9), 3970. <https://doi.org/10.3390/ijms27093970>

Mohamed, F., Endre, Z., Jayamanne, S., Pianta, T., Peake, P., Palangasinghe, C., Chathuranga, U., Jayasekera, K., Wunnapuk, K., Shihana, F., Shahmy, S., & Buckley, N. A. (2015). Mechanisms underlying early rapid increases in creatinine in paraquat poisoning. *PLoS ONE*, 10(3), e0122357. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122357>

Ostermann, M., Zarbock, A., Goldstein, S., Kashani, K., Macedo, E., Murugan, R., ... & Ronco, C. (2020). Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the Acute Disease Quality Initiative consensus conference: A consensus statement. *JAMA Network Open*, 3(10), e2019209.

Qi, L., Zhu, J., Qi, Y., Chao, H., Cheng, Y., Yang, X., Li, H., Li, G., & Liu, J. (2024). Glyphosate-based herbicide-induced nephrotoxicity through oxidative stress and the imbalance of osmotic pressure in mice. *Biomedical and Environmental Sciences*, 37(12). <https://doi.org/10.3967/bes2024.178>

Shearer, J. J., Sandler, D. P., Andreotti, G., Hofmann, J. N., Beane Freeman, L. E., Hines, C. J., Lerro, C. C., & Parks, C. G. (2021). Pesticide use and kidney function among farmers in the Biomarkers of Exposure and Effect in Agriculture Study. *Environmental Research*, 199, 111276. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111276>

Sule, R. O., Condon, L., & Gomes, A. V. (2022). A common feature of pesticides: Oxidative stress-The role of oxidative stress in pesticide-induced toxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, Article 5563759. <https://doi.org/10.1155/2022/5563759>

Vaidya, V. S., Ozer, J. S., Dieterle, F., Collings, F. B., Ramirez, V., Troth, S., Muniappa, N., Thudium, D., Gerhold, D., Holder, D. J., Bobadilla, N. A., Marrer, E., Perentes, E., Cordier, A., Vonderscher, J., Maurer, G., Goering, P. L., Sistare, F. D., & Bonventre, J. V. (2010). Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in multi-site preclinical biomarker qualification studies. *Nature Biotechnology*, 28(5), 478-485. <https://doi.org/10.1038/nbt.1623>

Valcke, M., Levasseur, M. E., Soares da Silva, A. S., & Wesseling, C. (2017). Pesticide exposures and chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu): A systematic review. *Environmental Health*, 16(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0254-0>

BÖLÜM 3

PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR İLE VAGAL SINIR STİMÜLASYONU

Sezin KIROĞLU¹

Giriş

Periferik otonomik sinir sistemi ile santral sinir sistemi arasındaki çift yönlü iletişimin en kritik köprüsünü oluşturan nervus vagus, homeostatik dengenin sürdürülmesinde ve sistemik inflamatuvar süreçlerin regülasyonunda temel bir rol oynamaktadır. Son dekadlarda, vagal afferent ve efferent liflerin karmaşık nörofizyolojik yolları üzerindeki fonksiyonel hakimiyetimiz, Vagal Sinir Stimülasyonu (VNS) gibi biyoelektrik tıp uygulamalarının gelişimine zemin hazırlamıştır. Başlangıçta nörolojik ve psikiyatrik patolojilerin tedavisinde bir nöromodülasyon stratejisi olarak klinikte yer bulan VNS, günümüzde hücresel düzeydeki kolinerjik antiinflamatuvar yolağın (CAP) keşfiyle birlikte kardiyovasküler, immünolojik ve gastrointestinal sistem hastalıklarının patofizyolojisini manipüle edebilen çok yönlü bir terapötik araç haline gelmiştir. Bu bölüm, nervus vagus'un anatomik ve fizyolojik altyapısını merkeze alarak,

¹ Öğr. Gör. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-4190-1553

VNS'nin moleküler ve sistemik etki mekanizmalarını incelemekte ve güncel klinik endikasyonlar ışığında geleceğin tıp pratiğindeki yerini patofizyolojik bir perspektifle ele almaktadır.

Nervus vagus anatomisi ve fonksiyonları

Otonom sinir sisteminin en uzun ve en geniş dağılım özelliği gösteren siniri olan nervus vagus onuncu kafa çifti olup miks sinir özelliği taşımaktadır. %80-90 oranında miyelinsiz afferent lifler içerirken, %10-20 oranında miyelinli efferent liflerden meydana gelmektedir. Karotis kılıfı içinde boynun her iki yanında arteria karotis kommunis ve vena jugularis interna ile seyrederek. Bu kılıfın içinde ayrıca derin servikal lenf nodları ve ansa servikalis de yer almaktadır. Nervus vagus başlangıcından itibaren trasesi boyunca kritik dallar vererek önemli doku ve organ innervasyonları yapar. Boyun ve torasik bölgedeki dallar, yumuşak damak ve farenks kasları, vokal kord hareketlerini düzenleyen kasları, atriyoventriküler nod (AV) ve sinüs nod (SA) innervasyonunu sağlar. Aynı zamanda bronş düz kasına ve özofagus çevresine uzanan dalları da bronkokonstriksiyon ve özofagus düz kas innervasyonundan sorumludur. Ek olarak karın içi seyreden dalları gastrointestinal sistem organlarına ulaşarak motilite, sekresyon gibi otonomik fonksiyonların düzenlenmesinde belirleyici rol oynar (Patros et al., 2025).

Vagal afferent lifler beyin sapı çekirdeklerine ve kortekse ulaşarak beyin aktivitesini düzenler. Bu düzenleme nörotransmitter düzeylerinin değiştirilmesi ve hipotalamus-hipofiz-adrenal bez aksı üzerinden nörohormonal olarak meydana gelir. Primer fonksiyonlarının yanında ilgili doku ve organlarda innervasyon derecesi ve şekline göre nöroimmunolojik fonksiyonların düzenlenmesinde, mikrobiyota fonksiyon-disfonksiyon dengesinde, hemodinamik kontrolün düzenlenmesinde ve metabolik olayların seyrinde de rol oynamaktadır. Nervus vagusun geniş bir etki alanına

sahip olması, vagal sinir stimölasyonu (VNS) uygulamalarının düzenleyici ve/veya tedavi edici bir yöntem olarak bilimsel literatürde yer bulmasını sağlamıştır (Patros et al., 2025).

VNS: Klinik pratiğe giriş

Vagal sinir stimölasyonunun epilepsi tedavisinde kullanılabileceği ilk kez 1880lerde nörolog James Corning tarafından ortaya atılarak bu yöntemin tıbbi bir uygulama olarak literatüre girdiği görölmektedir. 1938’de Bailey ve Brenner; 1951’de ise Dell ve Oslon bu alanda çalışmalar yaparak epilepsi üzerine bu yöntemin etkinliğini gözlemlemişlerdir. Bu gözlemler 1987’de implante edilebilir VNG cihazı geliştirilmesine olanak sağlamış ve 1988’de ilk kez insana implantasyon gerçekleştirilmiştir. 1997’ye gelindiğinde FDA tamamlayıcı bir tedavi aracı olarak parsiyel nöbetler ile seyreden erişkin epileptik hastalarda bu cihazların kullanımına onay vermiştir. VNS uygulanan epileptik hastalarda gözlenen duygu durum düzelmeleri, emosyonel yanıtların stabilizasyonu ve kognitif fonksiyonların iyileşmesi gibi hastanın hayat kalitesini artıran gelişmelerin gözlenmesi VNS’nun 2005 yılında major depresif bozukluk tedavisinde kullanılmasına yönelik FDA onayı almasını sağlamıştır. Uygulama alanının ve uygulanan hasta popölasyonunun artışı ile birlikte yeni endikasyonlara aday olmaya devam eden bu uygulama 2015 yılında FDA onayı ile obezite tedavisinde de yer bulmuştur. Günümüzde de devam eden araştırmalarda elde edilen sonuçlar, yaygın inflamasyon ile seyreden hastalıklarda, kalp yetmezliğinde otonomik disfonksiyonun düzeltilmesinde, bağırsak disbiyozunun iyileştirilmesinde de VNS ile olumlu etkiler elde edilebileceğini ortaya koymaktadır (Goggins et al., 2022; Hilz, 2022).

VNS: Yöntem ve etki yolları

Vagal sinir stimölasyonu implante edilerek ya da invaziv olmayan yöntemlerle vagal sinire elektriksel sinyaller gönderip

fonksiyonel bir modülasyon oluşturmaya hedeflemektedir. Bu kapsamda geleneksel uygulama sol servikal vagal sinir etrafına yerleştirilen elektrotlar ve bunlara elektriksel uyarı üretilip gönderebilen bir enerji kaynağının sol ön göğüs duvarında subkutan mesafeye cerrahi olarak implante edilmesi ile gerçekleştirilmektedir. İnvaziv olmayan VNS yönteminde ise elektriksel uyarılar vagal sinire servikal bölgeden ya da auriküler vagal sinir dallarının uyarılması şeklinde transkutanöz olarak gerçekleştirilmektedir (Austelle et al., 2024).

Vagal sinire uygulanan sinyaller retrograd yolla beyin sapında Nucleus tractus solitarius (NTS)’a ulaşır. VNS’nun etkili olduğu santral nöromodülasyon yollarını başlıca üç başlık altında incelemek mümkündür. Bu yollardan birincisi noradrenerjik sistem üzerinden çalışmaktadır. NTS kaynaklı sinyaller, locus coeruleus (LC) bölgesindeki noradrenerjik nöronları uyarır ve noradrenalin salınımını artırır. Bu yolak epilepsi gibi talamokortikal uyarılabilirliğin arttığı durumlarda oluşturduğu inhibisyon ile kortikal hipereksitasyonun önlenmesini sağlar. İkinci önemli yolak ise serotonerjik sistem üzerinden gerçekleşir. LC’tan dorsal raphe nükleusa uzanan noradrenerjik lifler burada yer alan serotonerjik nöronların ateşleme hızını ve serotonin salgısını artırır. Bu mekanizma ilaca dirençli depresyondaki terapötik etkinliğin mekanizmalarından biridir. Son olarak dopaminerjik sistem üzerinden de prefrontal korteks ve nucleus accumbens düzeyinde dopamin salgısını artırarak beyindeki motivasyon, ödül mekanizmaları ve kognitif esneklik üzerindeki etkiler oluşturabilmesine olanak sağlamaktadır (Austelle et al., 2024; Z. Chen & Liu, 2025; Hilz, 2022).

Yukarıda bahsedilen santral modülasyon yollarına ek olarak VNS’nin antiinflamatuvar ve nöroimmunolojik etkinliğinde temel rol oynayan ‘Kolinergik antiinflamatuvar yolak (Cholinergik anti-inflammatory pathway-CAP) oldukça önemlidir. Dalakta

gerçekleşen hücresel etkileşim bu yolağın temel mekanizmasını oluşturmaktadır. Efferent vagal sinyaller Çölyak ve superior mezenterik gangliyon üzerinden sempatik splenik sinire iletilir. Splenik sinirden salınan noradrenalin dalakta kolin asetiltransferaz enzimini eksprese eden özel bir T lenfosit grubunu beta adrenerjik reseptörler aracılığı ile aktive eder ve asetilkolin salınmasını uyarır. Asetilkolin periferik makrofajların ve dentritik hücrelerin (mikroglialar dahil olmak üzere) metabotropik özellik gösteren α_7 nACh reseptörlerine bağlanarak Jak2/STAT3 yolağı üzerinden NFkB'nin nükleer translokasyonunu engeller. Bu sayede proinflatuar sitokin sekresyonu baskılanır. VNS uygulaması bu mekanistik yolak ile inflamatuar zeminde seyreden hastalıkların tedavisinde düzeltici etkinlik sağlayabilmektedir (Keever et al., 2023).

VNS: Güncel yaklaşım

Nöroloji alanında yeri

İlaça dirençli epilepsi

Epilepsi beyinde nöronlarda lokal ya da yaygın olarak meydana gelen kontrolsüz ve düzensiz elektriksel deşarjlar sonucu gelişen, ataklar halinde seyreden kronik bir hastalıktır. Düzensiz elektriksel aktivite nöbetler sırasında beyin fonksiyonlarda geçici bozulmalara sebep olabilmekte ve nöbetin tipine göre değişen düzeylerde kognitif fonksiyonlarda bozulma, emosyonel yanıtlarda değişiklikler, depresif semptomlar gibi duyu durum değişikliklerine de neden olabilmektedir. Yaygın ve kronik bu etkilerin hastanın hayat kalitesini bozacağı ve fonksiyonelliğini olumsuz etkileyebileceği açıktır.

Epilepsi tedavisinde ilk seçenek anti nöbet ilaçlar olmaktadır. Çoğu kez nöbetleri kontrol etmede oldukça etkin olmakla beraber doz ve etki mekanizmalarına bağlı olarak yan etki profilleri bazı

durumlarda ilaç tercihlerini sınırlandırabilmektedir. Bunun yanında klasik tedavi protokollerine yanıtızsız epileptik nöbetler ile seyreden vakalarda alternatif tedavi arayışları kaçınılmazdır. Hastaların %30'unda anti nöbet tedaviler ile yeterli nöbet kontrolü sağlanamadığı bildirilmektedir. İlaça dirençli epilepsi, International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından uygun seçilmiş ve iyi tolere edilebilen anti nöbet ilaçların monoterapi ya da kombine tedavilerinin iki kez denenmesine rağmen nöbetsiz dönemin (en az 12 ay nöbet görülmemesi) sağlanamaması olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda rezektif cerrahiler, nörostimülasyon cihazlarının kullanımı ve diyet terapileri gibi ilaç dışı tedaviler değerlendirilmektedir (Lampros et al., 2021; Makkawi et al., 2025).

VNS, 25 yılı aşan bir süredir ilaca dirençli epilepsi tedavisinde kullanımı onaylanmış bir nörostimülasyon tedavisidir. İmplant edilebilir bir akım üreticisinden çıkan elektriksel uyarıların bir elektrot yardımı ile vagal sinire aktarılması prensibi ile çalışan bu cihazlara son yıllarda nöbetleri tespit edebilme farklı modlarda elektriksel uyarı oluşturabilme özellikleri de eklenmiştir. Standard mod uygulamasında düzenli aralıklarla uyarı sağlanırken, alternatif modlarda (magnet mod) hastanın ya da bakım verenin bir mıknatıs yardımı ile nöbetin önlenmesi için dışarıdan ek uyarı verebilmesine de olanak sağlamaktadır. Geliştirilen cihazlarda yer alan otomatik stimülasyon ayarlarının çeşitliliği ve hastaya özel programlamaların yapılabilmesi, nöbet sırasında kalp hızındaki göreceli artışın saptanarak otomatik stimülasyonun aktive olması, gerek olması halinde uyarı şiddetinin otomatik olarak değiştirilebilmesi gibi özellikler sayesinde tedavi tolerasyonu artmış ve hastane başvurularında azalmalar sağlanabilmiştir. 2024 yılında yapılan gözlemsel çalışma ilaç dirençli epilepside VNS tedavisine yönelik önemli sonuçlar ortaya koymuştur. 822 katılımcı ile yürütülen bu çalışmada 16 ülke ve 61 merkez verileri kullanılmıştır. Fokal, jeneralize ve kombine tipte epileptik nöbetler ile seyreden bu

hastalar 36 süre ile takip edilmiştir. Çalışmanın sonuçları VNS tedavisinin erken dönemlerinde daha belirgin olmak üzere bilinci etkileyen ve yaralanma riski yüksek nöbet sıklığında azalmaların olduğunu, nöbet şiddetinin azaldığını, post iktal dönemin kısaldığını ve bu bulgulara paralel olarak hastaların yarısının hayat kalitelerinde artış olduğunu ifade ettiğini ortaya koymuştur. Bir diğer önemli sonlanım ise epilepsi ilişkili acil servis başvurularında %55'e varan azalma oranıdır. Başka bir meta analizde nöbet sıklığı ve şiddeti üzerine VNS tedavisinin olumlu etkileri ortaya koyulurken ek olarak hastaların kognitif fonksiyonlarında ve duygu durumlarında da iyileşmeler olduğunu belirtilmiştir (Kong et al., 2024; Kwan et al., 2024; Yang et al., 2023).

VNS birden farklı mekanistik yolak ile beyindeki epileptik nöbet aktivitesini etkileyebilmektedir. LC bölgesinde noradrenalin salınımını artırması hipokampus, amigdala ve korteks üzerine etkiler ortaya çıkarır. Akut dönemde nöron membran stabilizasyonu ve artmış elektriksel deşarjın baskılanması söz konusu iken kronik dönemde epileptik deşarjlara karşı direnç sağlayacak olan sinaptik plastisitenin uyarılması gerçekleşir. Ek olarak temel inhibitör bir nörotransmitter olan GABA seviyelerinin artması sağlayıp, eksitator nörotransmitter olan glutamatın etkilerini module ettiği gösterilmiştir. Bu sayede eksitasyon yönünde bozulan dengenin normale dönmesini ve glutamat ilişkili eksitotoksitenin önlenmesini sağlamaktadır. VNS ile talamokortikal senkronizasyonun baskılanması ve bu sayede epileptik aktivitenin seyreltiği de gösterilmiştir (Alqahtani et al., 2020).

Epileptik nöbetlerin sıklıkla uyku sırasında ya da uykuya geçiş sırasında meydana geldiği göz önünde bulundurulduğunda VNS uyanıklık halini taklit eden bir durum yaratarak nöbet eşliğini yükseltebileceği ve bu durumun nöbet sıklığında azalma olarak gözlemlenebileceğini düşündürmektedir. Deneysel çalışmalar ise VNS uygulamasının kronik dönemde nöral proliferasyonu BDNF

üzerinden artırarak nöroplastiteyi uyardığını göstermiştir. Bu bağlamda epilepsi üzerine etkileri erken dönemde elektriksel aktivitenin değiştirilmesi üzerinden açıklanabilirken, kronik dönemde ise beyinde meydana gelen yapısal değişiklikler üzerinden gerçekleşebileceğini göz ardı etmemek gerekir (Austelle et al., 2024; Downes et al., 2023).

İskemik inme sonrası rehabilitasyon

İskemik inme ölümcül seyredebilen ve hareket kısıtlılıklarının eşlik ettiği komplikasyonlara neden olan önemli bir sağlık sorunudur. İnme sonrası akut dönem geçtiğinde hastaların büyük kısmında nörolojik sekellerin tedavisinde uzun süren rehabilitasyon süreçlerine gerek duyulmaktadır. İyileşmeyi hızlandıracak yardımcı tedavilere duyulan ihtiyacın arttığı bu şartlarda VNS destekleyici bir tedavi olarak ön plana çıkmaktadır. Daha önce de bahsedildiği gibi serebral dokuda antiinflamatuvar etkinlik artışını uyarması, oksidatif stres bileşenlerini azaltıcı etkileri, apoptoz ve otofajik yolların üzerindeki inhibitör etkisinin iyileşme sürecinin hızlanmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Kan beyin bariyeri geçişlerindeki bozulmanın önleyici ve serebral dokuda anjiogenezi artıran etkileri sayesinde iskemik inme tablosunda serebral dolaşımı da destekleyici rolü olabileceği düşünülmektedir. VNS'nun nöroplastisite üzerindeki pozitif etkileri akut dönemde BDNF/cAMP/PKA/p-CREB ilişkili yollar üzerinden gelişen nöroprotektif etkinlik ile açıklanırken; uzun dönemde ilgili ekstremitenin projeksiyon gösterdiği serebral korteks bölgesinde sinaptik iletkenliği artırması ile kortikospinal yolda iyileşme sağlamasından bahsedilebilir (Andalib et al., 2023; L. Chen et al., 2024).

Literatürde antiinflamatuvar etkinliğin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde VNS tedavisinin IL-1, IL-6, TNF-a, IF-1b gibi inflamatuvar sitokin düzeylerini azalması, serebral kortekste CD68+

hücre sayısını ve konneksin-43 fosforilasyonunu baskılanması, mikrogliya hücrelerinde M2 polarizasyonunun artması üzerinden ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu etkilerin sonucu olarak nöroproteksiyon, infarkt alanında küçülme ve nörolojik defisitlerin azaldığı ortaya koyulmuştur. VNS'nun iskemik kortekste PPAR-gama ekspresyonunu ve BDNF sentezini uyararak nöronal hasarı azalttığı; uyardığı VEFG ve eNOS ekspresyonu ile yeni kapiller damar oluşumunu hızlandırdığını ortaya koyan çalışmalar literatürde yer almaktadır. Son beş yıl içerisinde yayınlanan iskemik inme sonrası rehabilitasyon ihtiyacı olan hastaların dahil olduğu birçok çalışmada 6 haftaya kadar sürede ve değişen sıklıklar ile uygulanan VNS tedavilerinin Fugl-Meyer Assessment - Upper Extremity (FMA-UE) skorlarında yükselmeler olduğu gösterilmiştir. Bu skorelama sistemi ile inme geçiren kişilerde üst ekstremit motor fonksiyonlarındaki düzelmeyi değerlendirmek mümkündür. Baig ve arkadaşlarının 2019 tarihli klinik çalışmada ise hastaların %92'si duysal kayıp tanımlarken bu oran VNS tedavisi sonrasında %64'e gerilemiş; motor iyileşmenin yanı sıra propiopsepsiyon, hafif dokunma ve bu modalitelerin her ikisinde de olacak şekilde duysal iyileşme olduğu da veriler arasında sunulmuştur (Baig et al., 2019; Kimberley et al., 2025).

Baş ağrısı

Baş ağrısı birçok nörolojik ve nörolojik olmayan hastalık ya da metabolik süreçlerin eşlikçisi olarak klinik pratikte sıkça karşılaşılan bir bulgudur. Karakter özellikleri ve patogeneiz farklılıkları baş ağrılarını farklı gruplandırmalar ile ele almayı gerektirmiştir. İnvaziv olmayan VNS uygulamasının belirli baş ağrısı tiplerinde bir tedavi seçeneği olup olamayacağı birçok bilimsel çalışmanın konusu olmuş; olumlu sonuçların elde edilmesiyle de özellikle küme tipi baş ağrısı ve migren tedavilerinde bir seçenek haline gelmiştir. Kullanım alanının büyük bir kısmını oluşturan küme tipi baş ağrısı patofizyolojisi detaylandırıldığında trigeminal

vasküler sistemin, trigeminal otonomik refleksin ve hipotalamusun içinde bulunduğu bir nöronal ağdan bahsetmek mümkündür. Trigemino-servikal kompleks kranium ile meninksler arasındaki ilişki üzerinden patofizyolojik sürece dahil olurken; trigemino vasküler sistem aktive olduğunda salınımları artan kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) gibi nöropeptidler ağrı duyusunun oluşmasını tetiklemektedir. Trigeminal otonomik refleks parasempatik sinir sistemi aktivasyonu yaparak küme tipi baş ağrısının klasik bulguları olan lakrimasyon artışı, nazal konjesyon ve sempatik sinir sistemi baskılanmasına bağlı miyozis ve pitozis oluşmasına neden olmaktadır. Küme tip baş ağrısı yakınması olan kişilerde sıkça gözlenen sirkadiyan ritim paternleri ve nörohormonal değişimler ise hipotalamik etkilenmenin de geliştiğine işaret etmektedir (Goadsby et al., 2025).

Farmakolojik tedavinin kontrendike olduğu ya da ilaç tedavisine direncin geliştiği durumlarda invaziv ve cerrahi riskler barındıran sfenoplatin gangliyon ya da oküler sinir stimülasyonu yerine invaziv olmayan VNS uygulaması güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olarak hem akut dönemde hem de profilaktik olarak ön plana çıkmaktadır. Avrupa Nöroloji Akademisi'nin küme tipi baş ağrısı tedavisine yönelik 2023 tarihli kılavuzunda, randomize kontrollü iki klinik çalışma verilerine göre VNS'nin özellikle epizodik tipte küme tipi baş ağrısının sıklığını plaseboya göre 4 kattan fazla azalttığı belirtilmiş ve klinik kullanımını önerilmiştir (May et al., 2023; Noninvasive Vagus Nerve Stimulation for Cluster Headache and Migraine: A Health Technology Assessment - PubMed,). Ağrının sıklığı ve şiddetindeki azalmanın altında yatan bazı mekanistik ilişkiler ise prelinik çalışmalarla açıklandığı literatürde görülmektedir. Buna göre bu nörofizyolojik yollardan bir tanesi trigeminal nucleus caudaliste glutamat etkinliğinin bloke edilmesi ve ekstrasellüler glutamat salınımının baskılanmasıdır. Bu etki GABA, glisin, noradrenalin ve serotonin düzeylerinde belirgin

değişiklik olmadan meydana gelmektedir. Ayrıca trigeminal nöronlarda ateşleme sıklığının azaldığı da gösterilmiştir.

Bir diğer baş ağrısı tipi olan migren kişinin işlevselliği bozan orta-ciddi düzeylerde ataklar ile seyreden; bulantı, kusma ve ışık/ses hassasiyetinin eşlik ettiği nörobiyolojik bir hastalık olarak tanımlanabilir. Geniş farmakolojik tedavi seçenekleri mevcut olmasına rağmen daha etkili tedavi ve profilaksi olasılıklarının araştırılması VNS uygulamasını migren tedavisi için gündeme getirmiştir. PRESTO (Prospective Study of nVNS for the Acute Treatment of Migraine) çalışmasına dahil olan katılımcıların yarısı ilk kullanımda ağrının ilk iki saat içinde sonlandığını ifade etmiştir. İlk iki saatte ağrı yakınmasının geçtiğini ifade eden birçok katılımcı ise bu etkininin 48 saate kadar devam ettiğini belirtmiştir. Ancak VNS ilişkili migren tedavisi çalışmalarında nöromodulasyon üzerinden etki gösteren bu uygulamaların tedavi başarısına yönelik verilerin tam olarak ortaya koyulabilmesinin önünde bazı engeller dikkat çekmektedir. Bu alanda yapılan çalışmaların düşük hasta sayıları ile yürütülmesi ve plasebo kontrollü çalışma dizaynının yöntemin oluşturduğu ‘parestezi’ etkisinin doğası gereği kör şekilde test edilmeye uygun olmaması bu sınırlamaların başında gelmektedir (Hervias, 2024).

Psikiyatri alanında yeri

Tedaviye dirençli major depresyon (TRD)

VNS uygulamasının epileptik hastaların tedavilerinde kullanılmasının sıklaşmasını takip eden dönemde hastaların duyu durumlarında düzelmelerin olması vagal sinir uyarılmasının depresyon belirtilerinin iyileşmesinde etkili olabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır. Özellikle birçok kez uygulanan antidepresan tedaviler sonrasında klinik yanıt alınamaması, remisyona giren hasta sayısının azlığı ve nüks oranlarının yüksekliği tedaviye dirençli bu hastalarda geleneksel farmakolojik tedavilere alternatif olarak

nöromodulasyon üzerinden etkili olabilecek tedavi seçeneklerinin araştırılmasını gerektirmiştir. 2005 yılında FDA, kronik veya nükseden TRD tedavisinde VNS’nu bir idame ve stabilizasyon stratejisi olarak onaylamıştır (Austelle et al., 2024). Literatür incelendiğinde VNS’nun etki mekanizmasının birden fazla yolla olduğu söylenebilir. Vagal sinirin uyarılması ile anterior singulat kortekste baskılanma olmaktadır. Depresif belirtilerin ortaya çıkması, anhedoni ve üzüntü ile ilişkili bu merkezin baskılanmasının, major depresyonun bulgularının şiddetinde azalmalara aracılık ettiği düşünülmektedir. VNS aynı zamanda amigdala üzerinden korku ve kaygı duyularının da kontrol edilmesinde rol oynamaktadır (Kucia et al., 2019; Łysik et al., 2025).

Bir diğer mekanizma ise BDNF ekspresyonunu ve TrkB reseptör aktivitesini artırarak hipokampal atrofi üzerindeki geri döndürücü etkisi olmaktadır. Bu sayede sadece fonksiyonel değil yapısal değişiklikler ile de depresyon belirtilerinin azalmasına aracılık ettiği söylenebilir. Önemli bir etki yolağı olan CAP üzerinden de proinflatuar sitokinlerin kan beyin bariyerini geçişlerini azaltarak bu mediyatörlerin serotonin ve dopamin metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerini de azaltmakta; bu sayede beyindeki nörotransmitter dengesizliğinin düzelmesine aracılık etmektedir. Mikrobiyota – Bağırsak -Beyin aksı üzerinden gastrointestinal nöropeptidler aracılı dolaylı etkisi ise güncel araştırma konuları arasında yer almaktadır (Z. Chen & Liu, 2025; Faraji et al., 2025).

VNS tedavisinin klinik yansımalarını önemli ölçüde ortaya koyan RECOVER çalışmasında dört ya da daha fazla antidepresan tedavisi denemesinde başarısız olunan major depresif bozukluk tanılı 214 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Bu hastaların 24 aylık takipleri sonunda VNS tedavisine %80 orasında yanıt verdiği, hastaların %20 sinde remisyon geliştiği ve nüks oranlarının özellikle uzun süreli tedavide çok düşük olarak gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu

haliyle VNS kalıcı, sürdürülebilir ve kilo alımı, cinsel disfonksiyon, ağız kuruluğu gibi sistemik yan etkilerin görülmediği bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir (Aaronson et al., 2025).

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ve kaygı bozuklukları

TSSB ve anksiyete bozukluğu olan kişilerde tehdit oluşturmayan uyarılara karşı verilen korku yanıtı bozulmuştur. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları bu durumun ventromedial prefrontal korteks (vmPFC) aktivitesinin belirgin şekilde azalması ve amigdalanın hiperaktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu değişiklikler korku sönümlenmesinin olumsuz etkilemekte ve travmatik anıların tekrarlanmasına neden olmaktadır. Geleneksel farmakolojik tedavilerin yeterli olmadığı durumlarda VNS, vmPFC'den amigdalaya uzanan GABAerjik inhibitör yolların plastisitesini güçlendirerek bellek konsolidasyonunu güçlendirmektedir (O'Reardon et al., 2006). Sinaptik plastisitenin kalıcı olarak güçlendirilmesindeki bir diğer faktör ise locus sereleustan hızlı ve yoğun noradrenalin salgılanmasıdır. VNS, NTS aracılı olarak LC'un uyarılmasına aracılık etmekte ve nörotransmitter salınmasını güçlendirerek kaygı belirtilerinin gerilemesine aracılık edebilmektedir. Uzun dönemde gerçekleşen bu yapısal değişikliklerin korunması için gerekli bir diğer faktör ise TSSB ve anksiyete bozukluğunda beyin dokusunda gelişen kronik inflamatuvar değişikliklerin baskılanmasıdır. Bu noktada VNS asetilkolin düzeylerini artırıp, mikrogliyalardaki $\alpha 7$ nAChR reseptörleri üzerinden inflamatuvar sitokinerin salınımını baskılar ve sinaptik bağlantılarının sürdürülebildiği bir mikro çevre oluşturur (Z. Chen & Liu, 2025; Hilz, 2022).

Litreatürde gerek prelinik gerekse klinik çalışmalarda VNS ile kaygı bozukluklarının giderilmesi temelinde olumlu sonuçlar alınmaktadır. Rodentlerde yapılan çalışmalarda yoğun stres protokolleri ile oluşturulan TSSB modellerinde korku ve ağır

anksiyete benzeri davranışlar incelenmiştir. VNS tedavisi ile korku sönümlenmesine karşı direncin ortadan kalktığı, anksiyete ve sosyal kaçınma davranışlarının tama yakın düzeldiği belirtilmiştir (Butler et al., 2025; Mathew et al., 2020).

Şizofreni

Rutin tedavi protokollerinde yer almasa da VNS birden fazla nörofizyolojik yolak üzerindeki etkileri nedeniyle antipsikotiklere dirençli şizofreni olgularında tedavi seçeneği olarak araştırmalara konu olmaktadır. Daha fazla randomize kontrollü klinik çalışmaya ihtiyaç olmasına rağmen mevcut çalışmalardaki olumlu etkiler yüz güldürücüdür.

Şizofreni patogenezi ve vagus siniri arasındaki ilişki bazı temel mekanizmalar üzerinden özetlenebilir. Otonom aktivitenin sempatik sistem lehine değişmesi ve vagal tonus yetersizliğinin şizofreni hastalarında görülen duygusal küntlük, sosyal çekilme ve çevresel uyaranlara uygun olmayan davranışsal yanıtların oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda düşük dereceli santral inflamasyon artışı da hastalığın patogenezinde yer alabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. İnflamatuar süreçlerin EEG’de kendini uyarılmış potansiyel dalgaları ve gama bandı osilasyonlarındaki dalgalanmalar ile gösteren bir defisite de aracılık edebileceği düşünülmektedir. Bu defisit ise şizofreni hastalarındaki duysal bilgileri filtreleme yeteneğindeki bozulma ve halüsinasyonlara yol açabilecek aşırı algısal yüklenmeye ile ilişkili olabilmektedir (Richter et al., 2024). Literatürde şizofreni tedavisinde VNS uygulamasına yönelik tercihin özellikle invaziv olmayan şekline doğru daha fazla olduğu görülmektedir. 2018 tarihli bir randomize çift kör pilot çalışma 26 haftalık takiplerde VNS uygulamasının hastalığın skorlama sisteminde kontrol gruplarında önemli bir farklılık ortaya koyamadığı belirtilmiştir ve bu durum büyük ölçüde hastanın cihaz uyumunun yetersizliği ile açıklanmıştır

(Hasan et al., 2015). Daha yakın tarihli başka bir randomize çalışma ise antipsikotiklere dirençli 50 hasta üzerinde planlanmış ve 2 haftalık aktif VNS uygulaması ardından negatif semptomlarda anlamlı düşüşlerin meydana geldiği gözlenmiştir. Bu bulgular EEG değişiklikleri ve serum TNF-a düzeyindeki düşüş ile de konfirme edilmiştir. Literatürde olumlu örnekler giderek artıyor olsa da farklı tipte şizofreni tablolarında VNS uygulamalarının araştırıldığı daha fazla sayıda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyacın ortak bir görüş olduğunu belirtmek gerekir(das Graças Corsi-Zuelli et al., 2017; Rosso et al., 2020).

Kardiyoloji alanında yeri

Kalp yetmezliği (KY; özellikle düşük ejeksiyon fraksiyonlu), nörohormonal değişikliklerin ve kronik otonomik disfonksiyonun patogeneizde önemli olduğu sistemik sonuçları olan kronik bir hastalıktır. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY) otonom sinir sistemindeki dengesizliklerin neden olduğu yapısal ve hemodinamik disfonksiyon zemininde progresyon göstermektedir. DEF-KY’de otonomik disfonksiyon sempatik hiperaktivasyon yönünde değişmiştir ve vagal tonus ciddi şekilde baskılanmıştır. Bunun sonucunda miyokardiyal fibrozis, sol ventrikül duvarında yeniden şekillenme, kardiyomiyositlerin apoptozu ve kalp yetmezliğinde önemli bir ölüm nedeni olan ventriküler aritmiler gelişebilmektedir (Hanna et al., 2018).

VNS, kalp yetmezliğinde bir otonomik regülasyon tedavisi (Autonomic Regulatory Treatment-ART) olarak ele alınmaktadır. VNS tedavisinin çalışmalarda ortaya konan mekanistik etki yollarının başında asetilkolin salınımının artışı ile miyositler üzerinde beta adrenerejik uyarı ile meydana gelen hücre içi cAMP artışı ve kontraksiyon yanıtlarının yine miyositlerde bulunan M2 tipte muskarinik reseptörler aracılığı ile baskılanması gelmektedir. Asetilkolin sadece miyositler üzerinde değil sempatik sinir sistemi

presinaptik lifleri üzerindeki M2 reseptörlere de bağlanarak bir inhibisyon etkisi oluşturmaktadır. Bu sayede sempatik sinir sistemi hiperaktivasyonu baskılanabilmektedir. Önceki bölümlerde anlatıldığı üzere VNS aracılı antiinflamatuvar etki kardiyak doku üzerinde de mevcuttur ve miyosit fibrozisi ve remodelling süreçlerinin önlenmesinde etkili rol oynamaktadır. Bu bağlamda kalp yetmezliği progresyonunun önlenmesinde yapısal destek sunmaktadır. Hemodinamik iyileştirici etkiler ise NO biyoyararlanımını artırarak kendisini göstermektedir. VNS tedavisinin eNOS ve nNOS ekspresyonunu ve aktivitesinde artışı desteklemesi ile NO düzeyleri artmakta ve miyokard perfüzyonunda iyileşme olmaktadır. Kalp yetmezliğinde iskemik koşullara daha hassas hale gelen miyokard dokusunda oksijen tüketiminin bu yolla dengelenmesi kardiyomiyosit sağ kalımını desteklemektedir (Sabbah et al., 2011).

Kalp yetmezliğinin en önemli komplikasyonlarından biri olan ölümcül ventriküler aritmiler miyokard hücrelerindeki Konneksin/43 gap junction bağlantılarının azalması ile ilişkilendirilmektedir. VNS tedavisi bu yapıların stabilizasyonunu destekleyerek ventriküler efektif refrakter periyodun patolojik olarak kısalması azaltarak ventriküler aritmi gelişme riskini azaltmaktadır (Bazoukis et al., 2023).

Kaynakça

Aaronson, S. T., Conway, C. R., Gordon, C., Lee, Y. C., George, M. S., Zajecka, J., Riva-Posse, P., Dunner, D. L., Macaluso, M., Rosenquist, P. B., Mickey, B. J., Sheline, Y. I., Hristidis, V. C., Brown, H., Kriedt, C. L., Tran, Q., Bunker, M. T., Sackeim, H. A., & Rush, A. J. (2025). Prognostic and Prescriptive Predictors of Treatment Response to Adjunctive VNS Therapy in Major Depressive Disorder: A RECOVER Trial Report. *Journal of Clinical Psychiatry*, 86(3). <https://doi.org/10.4088/JCP.25M15850>

Alqahtani, F., Imran, I., Pervaiz, H., Ashraf, W., Perveen, N., Rasool, M. F., Alasmari, A. F., Alharbi, M., Samad, N., Alqarni, S. A., Al-Rejaie, S. S., & Alanazi, M. M. (2020). Non-pharmacological Interventions for Intractable Epilepsy. *Saudi Pharmaceutical Journal* : *SPJ*, 28(8), 951. <https://doi.org/10.1016/J.JSPS.2020.06.016>

Andalib, S., Divani, A. A., Ayata, C., Baig, S., Arsava, E. M., Topcuoglu, M. A., Cáceres, E. L., Parikh, V., Desai, M. J., Majid, A., Girolami, S., & Di Napoli, M. (2023). Vagus Nerve Stimulation in Ischemic Stroke. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 23(12), 947. <https://doi.org/10.1007/S11910-023-01323-W>

Austelle, C. W., Cox, S. S., Wills, K. E., & Badran, B. W. (2024). Vagus nerve stimulation (VNS): recent advances and future directions. *Clinical Autonomic Research*, 34(6), 529. <https://doi.org/10.1007/S10286-024-01065-W>

Baig, S. S., Falidas, K., Laud, P. J., Snowdon, N., Farooq, M. U., Ali, A., Majid, A., & Redgrave, J. N. (2019). Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation with Upper Limb Repetitive Task Practice May Improve Sensory Recovery in Chronic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 28(12). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104348>

Bazoukis, G., Stavrakis, S., & Armoundas, A. A. (2023). Vagus Nerve Stimulation and Inflammation in Cardiovascular Disease: A State-of-the-Art Review. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 12(19), e030539. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030539>

Butler, A. G., Bassi, J. K., Connelly, A. A., Melo, M. R., Allen, A. M., & McDougall, S. J. (2025). Vagal nerve stimulation dynamically alters anxiety-like behavior in rats. *Brain Stimulation*, 18(2), 158–170. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2025.01.018>

Chen, L., Gao, H., Wang, Z., Gu, B., Zhou, W., Pang, M., Zhang, K., Liu, X., & Ming, D. (2024). Vagus nerve electrical stimulation in the recovery of upper limb motor functional impairment after ischemic stroke. *Cognitive Neurodynamics*, 18(5), 3107–3124. <https://doi.org/10.1007/S11571-024-10143-8>

Chen, Z., & Liu, K. (2025). Mechanism and Applications of Vagus Nerve Stimulation. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(2). <https://doi.org/10.3390/CIMB47020122>

das Graças Corsi-Zuelli, F. M., Brognara, F., da Silva Quirino, G. F., Hiroki, C. H., Fais, R. S., Del-Ben, C. M., Ulloa, L., Salgado, H. C., Kanashiro, A., & Loureiro, C. M. (2017). Neuroimmune Interactions in Schizophrenia: Focus on Vagus Nerve Stimulation and Activation of the Alpha-7 Nicotinic Acetylcholine Receptor. *Frontiers in Immunology*, 8(MAY), 618. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2017.00618>

Downes, M. H., Kalagara, R., Chennareddy, S., Vasan, V., Reford, E., Schuldt, B. R., Odland, I., Tosto-Mancuso, J., Putrino, D., Panov, F., & Kellner, C. P. (2023). Vagal Nerve Stimulation: A Bibliometric Analysis of Current Research Trends. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 26(3), 529–537. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROM.2022.07.001>

Faraji, N., Payami, B., Ebadpour, N., & Gorji, A. (2025). Vagus nerve stimulation and gut microbiota interactions: A novel therapeutic avenue for neuropsychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 169. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105990>

Goadsby, P. J., Feoktistov, A., Anitescu, M., Day, M., & Staats, P. (2025). Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation in Cluster Headache: A Clinical Practice Guideline. *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, 25(8). <https://doi.org/10.1111/PAPR.70084>

Goggins, E., Mitani, S., & Tanaka, S. (2022). Clinical perspectives on vagus nerve stimulation: present and future. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 136(9), 695–709. <https://doi.org/10.1042/CS20210507>

Hanna, P., Shivkumar, K., & Ardell, J. L. (2018). Calming the Nervous Heart: Autonomic Therapies in Heart Failure. *Cardiac Failure Review*, 4(2), 92. <https://doi.org/10.15420/CFR.2018.20.2>

Hasan, A., Wolff-Menzler, C., Pfeiffer, S., Falkai, P., Weidinger, E., Jobst, A., Hoell, I., Malchow, B., Yeganeh-Doost, P., Strube, W., Quast, S., Müller, N., & Wobrock, T. (2015). Transcutaneous noninvasive vagus nerve stimulation (tVNS) in the treatment of schizophrenia: a bicentric randomized controlled pilot study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265(7), 589–600. <https://doi.org/10.1007/S00406-015-0618-9>

Hervias, T. (2024). An update on migraine: Current and new treatment options. *JAAPA: Official Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 37(5). <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000000000000014>

Hilz, M. J. (2022). Transcutaneous vagus nerve stimulation - A brief introduction and overview. *Autonomic Neuroscience : Basic & Clinical*, 243. <https://doi.org/10.1016/J.AUTNEU.2022.103038>

Keever, K. R., Yakubenko, V. P., & Hoover, D. B. (2023). Neuroimmune nexus in the pathophysiology and therapy of inflammatory disorders: Role of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Pharmacological Research*, 191. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106758>

Kimberley, T. J., Cramer, S. C., Wolf, S. L., Liu, C., Gochyyev, P., Dawson, J., Dixit, A., Majid, A., Brown, B. L., Turner, D. L., Francisco, G. E., Redgrave, J., Hochberg, L. R., DeMark, L., O'Dell, M. W., Ali, R., Kautz, S. A., & Feng, W. (2025). Long-Term Outcomes of Vagus Nerve Stimulation Paired With Upper Extremity Rehabilitation After Stroke. *Stroke*, 56(8), 2255–2265. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.124.050479>

Kong, Y., Zhao, K., Zeng, D., Lu, F., Li, X., Wu, Y., Jiang, Z., & Wen, W. (2024). Effects of vagus nerve stimulation on cognitive function in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 15. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2024.1332882>

Kucia, K., Merk, W., Zapalowicz, K., & Medrala, T. (2019). Vagus Nerve Stimulation For Treatment Resistant Depression: Case Series Of Six Patients - Retrospective Efficacy And Safety Observation After One Year Follow Up. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 3247. <https://doi.org/10.2147/NDT.S217816>

Kwan, P., Boffini, M., Fahoum, F., El Tahry, R., O'Brien, T. J., Keough, K., Boggs, J., Goldberg-Stern, H., Beraldi, F., Giannicola, G., Lee, Y. C., & Sen, A. (2024). Baseline characteristics and predictors for early implantation of vagus nerve stimulation therapy in people with drug-resistant epilepsy: Observations from an international prospective outcomes registry (CORE-VNS).

Epilepsia Open, 9(5), 1837–1846.
<https://doi.org/10.1002/EPI4.13015>

Lampros, M., Vlachos, N., Zigouris, A., Voulgaris, S., & Alexiou, G. A. (2021). Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (t-VNS) and epilepsy: A systematic review of the literature. *Seizure*, 91, 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.05.017>

Łysik, A., Logoń, K., Szczygieł, A., Wołoszczak, J., Wrześniewska, M., & Leszek, J. (2025). Innovative approaches in the treatment-resistant depression: exploring different therapeutic pathways. *GeroScience*, 47(4), 5543. <https://doi.org/10.1007/S11357-025-01615-8>

Makkawi, S., Alsamiri, G. Y., Halabi, M. H., Bukhari, J. I., Alharbi, F., Alnafisi, F. N., Alaslab, A. K., Alghamdi, A. E., Bamehriz, A. M., Alhubayshi, M., & Alanazi, A. (2025). Efficacy of transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in treating drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research*, 215. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2025.107583>

Mathew, E., Tabet, M. N., Robertson, N. M., Hays, S. A., Rennaker, R. L., Kilgard, M. P., McIntyre, C. K., & Souza, R. R. (2020). Vagus nerve stimulation produces immediate dose-dependent anxiolytic effect in rats. *Journal of Affective Disorders*, 265, 552–557. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.090>

May, A., Evers, S., Goadsby, P. J., Leone, M., Manzoni, G. C., Pascual, J., Carvalho, V., Romoli, M., Aleksovska, K., Pozo-Rosich, P., & Jensen, R. H. (2023). European Academy of Neurology guidelines on the treatment of cluster headache. *European Journal of Neurology*, 30(10), 2955–2979. <https://doi.org/10.1111/ENE.15956>

Noninvasive Vagus Nerve Stimulation for Cluster Headache and Migraine: A Health Technology Assessment - PubMed. (n.d.).

Retrieved June 20, 2026, from
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40496978/>

O'Reardon, J. P., Cristancho, P., & Peshek, A. D. (2006). Vagus Nerve Stimulation (VNS) and Treatment of Depression: To the Brainstem and Beyond. *Psychiatry (Edgmont)*, 3(5), 54. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2990624/>

Patros, M., Sivathamboo, S., Simpson, H. D., O'Brien, T. J., & Macefield, V. G. (2025). The physiology, anatomy and stimulation of the vagus nerve in epilepsy. *The Journal of Physiology*, 603(8), 2201–2217. <https://doi.org/10.1113/JP287164>

Richter, C. F., Skibicka, K. P., Meyer, U., Rohrmann, S., & Krieger, J.-P. (2024). A vagal influence on schizophrenia? A nationwide retrospective cohort of vagotomized individuals. *MedRxiv*, 2024.01.30.24301418. <https://doi.org/10.1101/2024.01.30.24301418>

Rosso, P., Iannitelli, A., Pacitti, F., Quartini, A., Fico, E., Fiore, M., Greco, A., Ralli, M., & Tirassa, P. (2020). Vagus nerve stimulation and Neurotrophins: a biological psychiatric perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 113, 338–353. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2020.03.034>

Sabbah, H. N., Ilisar, I., Zaretsky, A., Rastogi, S., Wang, M., & Gupta, R. C. (2011). Vagus Nerve Stimulation in Experimental Heart Failure. *Heart Failure Reviews*, 16(2), 171. <https://doi.org/10.1007/S10741-010-9209-Z>

Yang, H., Shi, W., Fan, J., Wang, X., Song, Y., Lian, Y., Shan, W., & Wang, Q. (2023). Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (ta-VNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Neurotherapeutics*, 20(3), 870–880. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01353-9>

BÖLÜM 4

DENEYSEL YARA İYİLEŞMESİ MODELLERİ VE İLERİ DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ

PERVİN KÖKSEL¹
AHMET KEMAL FİLİZ²
ONUR EREN KÖKSEL³

Giriş

Yara iyileşmesi, vücudun bütünlüğünü korumak ve hasarlı dokuyu onarmak amacıyla devreye soktuğu hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme aşamalarından oluşan dinamik bir mekanizmadır (Grada vd., 2018). Akut yaralarda bu süreçler düzenli bir şekilde ilerlerken, diyabet veya iskemi gibi durumlar iyileşmeyi "kalıcı inflamasyon" evresinde duraklatarak yaranın kronikleşmesine neden olur (Lazarus vd., 1994). Bu bağlamda, cerrahi girişimler sonrası doku onarımını optimize etmek ve perioperatif bakım standartlarını geliştirmek için yürütülen

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-9451-9978

² Doç. Dr. Ahmet Kemal Filiz, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-9260-5549

³ Uzman Doktor, Harakani Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Kars Merkez, Orcid: 0009-0002-6226-9876

biyomedikal araştırmalar, yara fizyolojisini anlamak ve yeni farmakolojik ajanların etkinliğini test etmek adına standardize edilmiş in vivo modellere dayanmaktadır (Sami vd., 2019). Araştırmacılar, doku onarımının farklı özelliklerini inceleyebilmek amacıyla akut ve kronik yaralanma mekanizmalarını taklit eden çeşitli hayvan modelleri geliştirmişlerdir (Masson-Meyers vd., 2020). Deneysel fizyoloji çalışmalarında akut iyileşmeyi incelemek üzere; epitelizasyon hızını ölçen "eksizyonel yara modelleri", skarın yapısını ve doku kopma direncini değerlendiren "insizyonel yara modelleri", doku onarımını zorlayan "yanık modelleri" ve granölasyon dokusu gelişimini izole olarak analiz etmeyi sağlayan "ölü boşluk (dead space) modelleri" kullanılmaktadır (Grada vd., 2018). Her bir model, hücresel canlılık, oksidatif stres, kolajen birikimi ve mekanik dayanıklılık gibi süreçlerin kantitatif olarak analiz edilebilmesi için özel biyokimyasal ve makroskobik değerlendirme parametrelerini zorunlu kılmaktadır (Masson-Meyers vd., 2020).

In vivo yara iyileşmesi çalışmalarında, hayvan refahının azami ölçüde gözetilmesi ve uluslararası 3R (Replacement, Reduction, Refinement - Yerine koyma, Azaltma, İyileştirme) prensiplerine uyulması bilimsel ve etik bir zorunluluktur (Russell ve Burch, 1959). Bu bağlamda, tüm deneysel cerrahi prosedürler ve post-operatif takip süreçleri, yerel hayvan deneyleri etik kurullarından (HADYEK) alınan resmi onaylar ve uluslararası laboratuvar hayvanları bakım kılavuzları doğrultusunda yürütölmelidir.

In Vivo Yara İyileşme Modeli

Yetişkin memelilerde akut yara iyileşmesi, birbirini izleyen ve zaman zaman örtöşen dört temel aşamada gerçekleşir (Rodrigues vd., 2019).

Hemostaz (Pıhtılaşma): Kanamanın durdurulması.

İnflamasyon: Patojenlerin temizlenmesi ve iyileşme faktörlerinin ortama çağırılması.

Migrasyon-Proliferasyon: Hücre göçü, yeni doku oluşumu ve hücre dışı matris birikimi (reepitelizasyon ve granülasyon).

Yeniden Şekillenme (Remodeling): Dokunun olgunlaşması ve güçlenmesi.

Yara tipleri etiyolojik olarak akut ve kronik olarak iki sınıfta incelenir. Ameliyat veya travma gibi aniden ortaya çıkan akut yaralar, bu aşamaları öngörülebilir bir sürede tamamlar. Ancak diyabet, vasküler yetmezlik veya uzun süreli bası gibi sistemik/lokal faktörler bu düzenli geçişi sekteye uğrattığında yara kronikleşir. Kronik yara mikroçevresinin en belirgin patofizyolojik özelliği, iyileşme sürecinin "kalıcı inflamasyon" fazında takılı kalmasıdır (Lazarus vd., 1994).

Akut Yara İyileşme Modelleri

Doğal iyileşme mekanizmalarını incelemek ve yeni farmakolojik ajanların doku onarımındaki hızlandırıcı etkilerini test etmek için oluşturulan standart modellerdir (Grada vd., 2018).

Eksizyon Yara Modeli

Eksizyonel yara modelleri, hasarın derinliğine bağlı olarak yüzeysel ve tam kat yaralar şeklinde kategorize edilmektedir. Yüzeysel yaralar; hayvanın sırt tarafındaki belirli bir alana (örn. 2 cm²) güçlü bir yapışkan bant art arda 7 ila 10 kez yapıştırılıp çekilerek derinin en üstündeki stratum corneum tabakasının soyulmasıyla oluşturulur (Grada vd., 2018). Bu, epidermisin alt tabakalarının büyük ölçüde sağlam kaldığı en basit yüzeysel yara modelidir. Özellikle yeniden epitelizasyon (reepitelizasyon) hızını ve deri bariyer fonksiyonlarını incelemek için çok pratiktir (Sami vd., 2019).

Eksizyonel tam kat yaralar ise, genellikle hayvanın dorsal bölgesinde derinin epidermis, dermis ve deri altı dokularını içerecek şekilde dairesel veya oval doku parçalarının tamamen kesilerek çıkarılmasıyla oluşturulur (Sami vd., 2019). Kemirgenlerde ve domuzlarda sıklıkla uygulanan bu prosedürde klinik uyumu zorlaştıran temel faktör, kemirgen derisinde bulunan panniculus carnosus kasının yarayı güçlü bir şekilde kontraksiyon kapatmasıdır. İnsan derisindeki doku yenilenmesi sürecini taklit edebilmek ve bu büzülmeyi mekanik olarak engellemek amacıyla, kemirgenlerde açılan yaranın çevresine silikon bir atel (splint) dikilmesi tercih edilir (Galiano vd., 2004). Öte yandan tavşan modellerinde eksizyonel yaralar, sırttan ziyade kulakların karın (ventral) yüzeyinde kıkırdağa kadar inen tam kalınlıkta oluşturulur. Tavşan kulağındaki bu altta yatan rijit kıkırdak doku, dışarıdan herhangi bir atele ihtiyaç duyulmaksızın yaranın büzülmesini fiziksel olarak engeller ve böylece insanlardaki iyileşme dinamiklerini oldukça başarılı bir biçimde yansıtır (Sami vd., 2019).

Eksizyon yara modelinin değerlendirme parametreleri

Eksizyonel yara modelinde iyileşme süreci; makroskobik, analitik ve klinik gözlemlerle multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilir.

Yara Alanının Ölçümü

İyileşme süreci boyunca yara boyutlarında meydana gelen değişimler, yara tamamen kapanıncaya dek önceden planlanmış günlerde (örneğin 0., 4., 8., 12., 16. ve 20. günler) yüksek çözünürlüklü bir dijital kamera ile kayıt altına alınır. Elde edilen görüntüler, yara sınırlarının kesin belirlenmesi için dijital planimetri yazılımları (örneğin ImageJ, NIH, ABD) kullanılarak analiz edilir (Nayak vd., 2006). Yara kapanma oranı (Yara Kontraksiyonu), başlangıçtaki yara alanına oranla aşağıdaki formül kullanılarak

yüzde (%) cinsinden hesaplanır (Galiano vd., 2004; Masson-Meyers vd., 2020):

$$\text{Yara Kontraksiyonu (\%)} = [(0. \text{Gün Alanı} - n. \text{Gün Alanı}) / 0. \text{Gün Alanı}] \times 100$$

Epitelizasyon Süresinin Saptanması

Yara dokusunun üzerini kaplayan eskarın kendiliğinden düşmesi, tam epitelizasyonun sağlandığı ve iyileşmenin tamamlandığı klinik son nokta olarak kabul edilir. Yaralanmanın olduğu andan kabuğun ayrıldığı ana kadar geçen toplam gün sayısı "epitelizasyon süresi" olarak tanımlanır (Patil vd., 2012).

Yara İndeksinin Değerlendirilmesi (Semi-Kantitatif Analiz)

Yaranın genel klinik durumu, pürülan eksüda varlığı ve doku sağlığı, Tablo 1'de belirtilen yarı-nicel (arbitrary) puanlama sistemine dayalı bir yara indeksi ile değerlendirilir (Sadaf vd., 2006).

Tablo 1: Makroskopik Yara İyileşme İndeksi

Skor	Gözlenen Fizyolojik Değişim (Brüt Durum)
4	Pürülan akıntı oluşumu veya belirgin nekroz varlığı
3	İyileşme belirtisi yok, ancak yara yatağı temiz ve sağlıklı
2	Yara ortamı sağlıklı ancak iyileşme süreci yavaş/gecikmiş
1	Sağlıklı seyreden ancak henüz tamamlanmamış iyileşme
0	Epitelizasyonun ve iyileşmenin tam olarak gerçekleşmesi

(Sadaf vd., 2006).

Kollajen Miktarının Belirlenmesi (Hidroksiprolin Analizi)

Memeli kollajenin yaklaşık yüzde 13-14'ü hidroksiprolin amino asidinden oluşur; bu nedenle dokudaki hidroksiprolin seviyesi, yara iyileşmesinin ve matris birikiminin temel biyobelirteci olarak kabul edilir. Analiz süreci şu aşamalardan oluşmaktadır:

Analiz için 50 mg doku örneği alınarak cam bir tüpe yerleştirilir ve üzerine 1.0 ml 6.0 N hidroklorik asit (HCl) eklenir.

Tüpler, ağzı pamukla veya sızdırmaz kapakla kapatıldıktan sonra otoklavda (veya 110 derecelik etüvde 24 saat) hidrolize edilir.

Elde edilen hidrolizatın pH değeri, sodyum hidroksit (NaOH) kullanılarak 7.0 (nötr) seviyesine getirilir.

Ölçümler; numune, kör (blank) ve standart olmak üzere üç grup halinde yürütülür. Numune tüpüne 1.0 ml doku hidrolizatı, kör tüpe 1.0 ml çift distile su ve standart tüpe 1.0 ml hidroksiprolin standart solüsyonu konur. Ardından tüm tüplere sırasıyla: 1.0 ml 0.01 M bakır sülfat (CuSO_4), 1.0 ml 2.5 N sodyum hidroksit (NaOH), 1.0 ml yüzde 6 hidrojen peroksit (H_2O_2) ilave edilir.

Karışım 80 derecelik su banyosunda 5 dakika inkübe edildikten sonra hızla buz banyosuna alınarak soğutulur. Soğuyan tüplere 4.0 ml 3 N sülfürik asit (H_2SO_4) ve 2.0 ml Ehrlich reaktifi eklenerek homojenize edilir. Çözeltiler son olarak 70 derecelik su banyosunda 15 dakika daha ısıtılır.

Oluşan renk yoğunluğu, kolorimetre veya spektrofotometre ile 540 nm dalga boyunda okunur (Neuman ve Logan, 1950; Woessner, 1961).

Toplam Protein Tayini

Doku homojenatlarındaki veya serum örneklerindeki toplam protein miktarının saptanması için çalışmada, hassasiyet ve güvenilirlik düzeylerine göre iki farklı kolorimetrik yöntem esas alınmıştır.

1. Lowry Yöntemi (Folin-Ciocalteu Metodu)

Protein miktarının belirlenmesinde alkali bakır reaktifi ile Folin reaktifi arasındaki etkileşime dayanan Lowry yöntemi kullanılır. Analiz protokolü şu adımları içermektedir:

0.2 ml test örneği, 1.8 ml 0.1 N sodyum hidroksit (NaOH) ile birleştirilir.

Hazırlanan karışıma 5.0 ml alkali bakır reaktifi (0.5 ml yüzde 0.5 bakır sülfat, 0.5 ml yüzde 1 sodyum potasyum tartarat ve 50 ml yüzde 2 sodyum karbonat karışımı) ilave edilerek oda sıcaklığında 15 dakika bekletilir.

Süre sonunda karışıma, distile su ile 1:1 oranında seyreltilmiş 0.5 ml Folin reaktifi eklenir. Karışım, reaksiyonun tamamlanması için 30 dakika boyunca karanlık ortamda bekletilir.

Örneklerin optik yoğunluğu 675 nm dalga boyunda ölçülür. Hesaplamalarda kör numune için distile su; standart için ise 0.1 N NaOH içinde hazırlanmış Sığır Serum Albümini (BSA) kullanılır (Waterborg ve Matthews, 1984).

2. Bradford Yöntemi (Coomassie Brilliant Blue Metodu)

Protein miktarını saptamak için alternatif ve oldukça hızlı bir yöntem olan Bradford analizi uygulanır. Bu yöntem, asidik ortamda Coomassie Brilliant Blue G-250 boyasının proteinlerdeki bazik ve aromatik amino asitlere bağlanarak renk değiştirmesi prensibine dayanır.

0.1 ml doku homojenatı veya serum örneği tüplere alınarak üzerine 5.0 ml Bradford reaktifi ilave edilir.

Karışım vortekslenerek homojen hale getirilir ve protein-boya kompleksinin oluşabilmesi için oda sıcaklığında 5 ila 10 dakika boyunca karanlıkta inkübe edilir.

Reaksiyon sonucu oluşan mavi rengin şiddeti 595 nm dalga boyunda ölçülür (Bradford, 1976).

Numunelerdeki protein konsantrasyonu, Sığır Serum Albümini (BSA) kullanılarak hazırlanan standart kalibrasyon eğrisi üzerinden kantitatif olarak hesaplanır.

Heksozamin Düzeyinin Ölçülmesi

Granülasyon dokusunda biriken heksozamin miktarını tespit etmek amacıyla, temel olarak Boas (1953) yöntemi kullanılır. Bu parametre, yara iyileşmesinin erken dönemlerindeki hücre dışı matris oluşumunu değerlendirmek için kritik öneme sahiptir. Analiz süreci şu aşamalardan oluşur.

Kollajen tayininde olduğu gibi, 50 mg doku örneği 1.0 ml 6.0 N hidroklorik asit (HCl) ile otoklavlanarak hidrolize edilir ve ardından pH 7.0'ye nötralize edilerek protein hidrolizatı hazırlanır.

Hazırlanan numune, asetil aseton çözeltisiyle karıştırıldıktan sonra 96°C'de 40 dakika boyunca ısıtılır. Reaksiyonu durdurmak amacıyla tüpler derhal buz banyosuna alınır.

Karışıma %96'lık etanol ve Ehrlich reaktifi eklenerek oda sıcaklığında 1 saat bekletilir.

Çözeltinin absorbansı 530 nm dalga boyunda ölçülür. Sonuçlar, D(+) Glukozamin HCl standart eğrisinden elde edilen verilerle kıyaslanarak "mg heksozamin / g doku ağırlığı" cinsinden hesaplanır (Boas, 1953).

Histopatolojik İnceleme

Çalışma gruplarındaki hayvanlar, deneyin sonlandırılacağı gün yüksek doz ketamin HCl uygulanarak etik standartlara uygun şekilde kurban edilmektedir. Mikroskopik hücresel analizin sağlıklı yapılabilmesi için şu prosedür takip edilir:

Her bir hayvanın yara bölgesinden, sağlam doku sınırlarını da içerecek şekilde doku biyopsileri eksize edilir.

Doku mimarisinin korunması ve otolizin önlenmesi amacıyla örnekler, %10'luk formalin solüsyonu içerisinde fikse edilerek oda sıcaklığında saklanır (Masson-Meyers vd., 2020).

Fiksasyonun ardından dokular rutin doku takibi aşamalarından (dehidratasyon, şeffaflandırma ve parafinizasyon) geçirilerek bloklanır ve mikrotom ile kesitler alınır.

Fikse edilen doku örneklerinden alınan kesitlerin mikroskopik incelemesinde hedeflenen hücresel yapıya göre farklı histolojik boyama teknikleri tercih edilir. Yara bölgesindeki genel hücresel mimariyi, polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunu, neovaskülarizasyonu (anjyogenez) ve epitelizasyon kalınlığını değerlendirmek için standart Hematoksilin-Eozin boyaması kullanılır. Öte yandan, yara yatağındaki kollajen liflerinin yoğunluğunu, yönelimini, fibroblast proliferasyonunu ve bağ doku olgunlaşmasını spesifik olarak kantifiye etmek amacıyla Masson Trikrom (MT) boyaması uygulanır (Masson-Meyers vd., 2020). Doku onarım süreci, bu histopatolojik parametreler üzerinden literatürde kabul görmüş yarı-nicel skorlama sistemleri ile değerlendirilir.

İnsizyonel Yara Modeli

Bu model, doku kaybından ziyade cerrahi kesilerin iyileşme dinamiğini ve özellikle skar oluşumunu incelemek için tercih edilen en yaygın ikinci modeldir. İnsizyonel yara modeli, doku onarım kapasitesini ve özellikle derinin mekanik gerilme dayanımını analiz etmek için kullanılan standart bir prosedürdür (Grada vd., 2018). Uygulama basamakları ise şunlardır:

Hayvanlara 80 mg/kg dozunda ketamin HCl intraperitoneal yolla enjekte edilerek genel anestezi sağlanır. Cerrahi müdahale sırasında ve sonrasında hayvanın fizyolojik homeostazisinin korunması, yara iyileşme dinamiklerinin, özellikle oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtın standardize edilmesi için kritik öneme sahiptir. Anestezi altındaki kemirgenlerde vücut yüzey alanı/kütle oranının yüksek olması nedeniyle hızla gelişebilen hipotermiyi önlemek amacıyla, operasyon süresince ısıtıcı pedler kullanılarak normotermi

dikkatle sağlanmalıdır (Flecknell, 2015). Perfüzyonun korunması granülasyon dokusu gelişimi için elzemdir. Ayrıca, doku hasarının neden olduğu ağrı ve buna bağlı fizyolojik stresin hücresel onarım sürecini geciktirmesini engellemek için post-operatif dönemde uygun analjezik ve antipiretik protokolleri (örneğin buprenorfin, meloksikam veya metamizol sodyum türevleri) titizlikle uygulanmalıdır (Flecknell, 2015).

Dorsal (sırt) bölge tıraş edildikten sonra, 9 numaralı cerrahi bistüri kullanılarak yaklaşık 6 cm uzunluğunda ve 2 mm derinliğinde (parapapiller) doğrusal bir kesi oluşturulur.

Açılan doku defekti, 3-0 ipek sütür ve cerrahi iğne kullanılarak, 5 mm aralıklarla basit ayrı sütür tekniği ile kapatılır.

Yaralanmanın yapıldığı gün "0. gün" olarak kabul edilir. Sütürler post-operatif 8. günde dokudan uzaklaştırılır. Dokunun gerilme direncini ölçmek için biyomekanik testler, yaralanmadan sonraki 10. günde gerçekleştirilir (Sami vd., 2019).

Çekme (Gerilme) Dayanımının Ölçülmesi

İnsizyonel yara onarımının kalitesini belirleyen en kritik parametre, iyileşen dokunun mekanik direncidir. Bu direncin ölçümü için aşağıdaki biyomekanik analiz prosedürü uygulanır:

Deneyin 10. gününde hayvanlar yüksek doz anestezi ile sakrifiye edilir. Dorsal bölgeden, iyileşen kesi hattını tam merkeze alacak biçimde, standart genişlikte dikdörtgen doku şeritleri eksize edilir.

Çıkarılan doku örnekleri, her iki ucundan paslanmaz çelik klipsler ile tutturularak tansiyometre sistemine yerleştirilir.

Üst klips sabit bir aparata asılırken, alt klips içerisine su doldurulacak polietilen bir hazneye bağlanır. İyileşen yara dokusu, artan kütleinin yarattığı mekanik gerilime direnç gösteremeyip

tamamen ayrılana (rüptür) dek hazneye sabit bir hızda su akışı sağlanır.

Dokunun koptuğu anda su akışı kesilir ve haznede biriken toplam suyun kütlesi tartılır. Bu değer, yaranın biyomekanik "kopma dayanımı" olarak gram (g) cinsinden kaydedilir (Lee, 1968).

Yanık Yarası Modeli

Sırt bölgesine sıcak yüzey (  rn. 80-110   C ısıtılmış metal tarak veya pirinç çubuk), sıcak balmumu veya buhar/sıcak hava uygulanarak y  zeyssel veya tam kalınlıkta derin yanıklar oluşturulur. Deneysel fizyoloji çalışmalarında, özellikle nekroz ve hipertrofik skar (aşırı yara izi) gelişimi ile yeni jenerasyon ajanların (  rneğin bitkisel yağlar veya antioksidanlar) doku onarımındaki etkilerini test etmek için çok kullanışlıdır (Bagheri vd., 2025; Sami vd., 2019).

Yara Dokusunda Oksidatif Stres ve Antioksidan Parametreler

Yara onarım sürecinde doku homeostazisinin bozulması, lipid peroksidasyonuna ve enzim aktivitelerinde değişimlere yol açar. Bu değişimler aşağıdaki biyokimyasal belirteçler üzerinden analiz edilir.

Lipid Peroksidasyonu

Malondialdehit (MDA) Tayini: MDA,   oklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu oluşan ve doku hasarının en önemli göstergelerinden biri kabul edilen bir son üründür.

MDA seviyeleri, tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan renkli kompleksin spektrofotometrik olarak   l   lmesine dayanan Ohkawa yöntemi ile belirlenir.

Doku homojenatı, TBA    zeltisi ile asidik ortamda 95  C'de inkübe edilir. Oluşan pembe renkli kompleksin yoğunluğu 532 nm dalga boyunda okunur. Sonuçlar "nmol MDA / mg protein" veya "nmol / g doku" cinsinden ifade edilir (Ohkawa vd., 1979).

Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi

SOD, süperoksit radikallerini hidrojen perokside dönüştürerek hücreyi oksidatif hasardan koruyan ilk savunma hattı enzimlerinden biridir.

Genellikle ksantin/ksantin oksidaz sistemi kullanılarak süperoksit radikali oluşturulması ve bu radikalın bir boyayı (örn. nitroblue tetrazolium - NBT) indirgemesinin engellenmesi prensibiyle ölçülür. Renk değişiminin engellenme oranı 560 nm'de izlenir. Enzim aktivitesi, NBT indirgenmesini %50 oranında inhibe eden enzim miktarı (1 Ünite) üzerinden hesaplanır (Sun vd., 1988).

Katalaz (CAT) Aktivitesi

Katalaz, inflamasyon sırasında oluşan hidrojen peroksiti (H_2O_2) su ve oksijene parçalayarak dokuyu korur.

H_2O_2 'nin katalaz tarafından parçalanması sonucu absorbans değerindeki azalmanın zamana karşı izlenmesine dayanan Aebi yöntemi kullanılır.

Reaksiyon karışımına H_2O_2 eklendikten sonra 240 nm dalga boyunda absorbans düşüşü kronometre ile kaydedilir (Aebi, 1984).

a. İndirgenmiş Glutasyon (GSH) Seviyesi

GSH, hücre içindeki en önemli enzimatik olmayan antioksidan moleküldür ve serbest radikallerin doğrudan nötralize edilmesinde görev alır.

GSH'nın Ellman reaktifi (DTNB) ile reaksiyona girerek sarı renkli bir bileşik oluşturması prensibine dayanır.

Oluşan rengin şiddeti 412 nm dalga boyunda okunur ve standart eğri üzerinden "mg / g doku" olarak hesaplanır (Ellman, 1959).

b. Toplam Antioksidan Kapasite Tayini (FRAP Analizi)

Yara dokusundaki antioksidan savunma sistemini her bileşen için ayrı ayrı ölçmek yerine, dokunun toplam indirgeme potansiyelini saptamak amacıyla literatürde yaygın olarak kullanılan FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) analizi yapılır. Bu yöntem, düşük pH ortamında antioksidanların ferrik iyonları (Fe^{3+}) ferröz iyonlara (Fe^{2+}) indirgeme yeteneğine dayanır.

Analiz, ferrik-tripiridiltiazin (Fe^{3+} -TPTZ) kompleksinin, örnekteki antioksidanlar tarafından yoğun mavi renkli ferröz-tripiridiltiazin (Fe^{2+} -TPTZ) formuna dönüştürülmesini esas alır.

Taze hazırlanan FRAP reaktifi (asetat tamponu, TPTZ çözeltisi ve $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ karışımı), doku homojenatı veya serum örneği ile birleştirilerek 37 derecede belirli bir süre inkübe edilir.

Oluşan mavi rengin yoğunluğu spektrofotometre ile 593 nm dalga boyunda okunur.

Sonuçlar, bilinen konsantrasyonlardaki demir sülfat ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) standart eğrisi üzerinden "mikromol / g doku" veya "mikromol / mg protein" cinsinden hesaplanır (Benzie ve Strain, 1996).

Ölü Boşluk (Dead Space) Modeli

Ölü boşluk (dead space) modeli; yaranın yüzeyel kapanma hızı veya reepitelizasyon sürecinden ziyade, doğrudan granülasyon dokusunun gelişimini, interstisyel sıvı birikimini ve doku derinliğinde oluşan inflamatuvar yanıtı (yabancı cisim reaksiyonu) analiz etmek için tasarlanmıştır. Bu model, yaranın hem biyomekanik hem de biyokimyasal özelliklerini izole bir ortamda test etmek için ideal bir altyapı sağlar (Wong vd., 2011). Bu kapsamda, cilt altına yerleştirilen sünger (sponge) veya silikon implant etrafında gelişen granülasyon dokusunun onarım potansiyeli ve sentezlenen kollajenin gücü değerlendirilerek; hidroksiprolin,

heksozamin, heksuronik asit, toplam protein ve DNA seviyeleri kantitatif olarak ölçülmektedir (Nayak vd., 2009).

Deneyisel Uygulama Protokolü

Laboratuvar ortamında kemirgenlerde (sıçan veya fare) bu modeli oluşturmak için temel prensip, deri altında cerrahi bir "cep" yaratılması ve bu boşluğa hücresel yanıtı tetikleyecek standart bir yabancı materyalin yerleştirilmesidir. Uygulama aşamasında, hayvanlara 80 mg/kg dozunda ketamin HCl intraperitoneal yolla enjekte edilerek anestezi sağlanır. Literatürde ölü boşluk oluşturmak için iki temel varyasyon öne çıkmaktadır:

Çim Özü (Grass Pith) Tekniği: Hayvanın koltuk altı (aksilla) veya kasık (groin) bölgesine atılan küçük bir kesi (nick) aracılığıyla deri altında bir boşluk (pouch) açılır. Bu cebin içerisine standart ölçülerde (genellikle 2,5 cm uzunluğunda ve 0,3 cm çapında) silindirik çim özleri (grass pith) veya benzeri steril materyaller yerleştirilerek kesi dışarıdan dikilir. Genellikle her hayvana farklı lokalizasyonlarda iki adet implant yerleştirilir (Udupa vd., 1995).

Polipropilen Tüp Tekniği: Hayvanın sırtındaki paravertebral lomber bölgede (bel hizasında) açılan küçük bir enine kesi ile deri altına 2,5 × 0,5 cm boyutlarında bir polipropilen tüp yerleştirilerek ölü boşluk yaratılır (Gottrup vd., 2000; Sami vd., 2019).

Uygulanan 10 günlük tedavinin ardından, anestezi altındaki hayvanlardan tüp veya materyal çevresinde gelişen granülasyon dokusu 10. günde dikkatlice toplanır ve bu dokunun kırılma dayanımı ölçülür (Gottrup vd., 2000).

Değerlendirme Parametreleri

Biyokimyasal analizler için doku hidrolizatı şu aşamalarla hazırlanır: Yaklaşık 150 mg ıslak granülasyon dokusu, hava sızdırmaz cam bir kaptan 3 ml 6N HCl içerisinde ezilir. Karışım, 121 °C sıcaklıkta 15-20 dakika süreyle otoklavlanarak hidroliz edilir.

Hidrolizat oda sıcaklığında soğutulduktan sonra, ortamdaki fazla asit 10N NaOH çözeltisi ile nötralize edilir. Elde edilen bu son hidrolizat; hidroksiprolin, heksozamin, heksuronik asit, protein ve DNA konsantrasyonlarının saptanmasında kullanılır.

Hidroksiprolin Tayini

Kollajenin temel bir bileşeni olan hidroksiprolin miktarı, yara dokusundan tahmin edilir. Analiz süreci, granülasyon dokusundan elde edilen protein hidrolizat örnekleri kullanılarak, daha önce eksizyonel yara modeli değerlendirme parametreleri bölümünde detaylı prosedürü verilen Neuman ve Logan (1950) yöntemine uygun olarak kolorimetrik şekilde gerçekleştirilir.

Heksozamin (HXA) Tayini

Granülasyon dokusunda sentezlenen heksozamin düzeyleri, daha önce detaylandırıldığı üzere Boas (1953) yöntemine uygun olarak değerlendirilir. Elde edilen doku hidrolizatının asetil aseton ve Ehrlich reaktifi ile muamele edilmesinin ardından spektrofotometrik olarak 530 nm'de ölçülmesiyle belirlenen heksozamin miktarı, D (+) glukozamin hidroklorür standart eğrisiyle karşılaştırılarak hesaplanır ve sonuçlar "mg/g kuru doku ağırlığı" cinsinden ifade edilir.

Heksuronik Asit (HUA)

Analizi Öncelikle 2,5 ml 0,025 M Boraks konsantre sülfürik asit çözeltisi tüplere alınarak 4 °C'ye soğutulur. Diğer yanda 0,125 ml hidrolizat örneği distile su ile 0,5 ml'ye seyreltilir ve 4 °C'de rafta bekleyen Boraks-sülfürik asit karışımının üzerine dikkatlice katmanlanır. Cam tıkaçla kapatılan tüpler kaynar su banyosunda 10 dakika ısıtılıp oda sıcaklığına soğutulur. Ardından her tüpe mutlak etanol içinde hazırlanmış 0,1 ml %0,125 karbazol reaktifi eklenerek kaynar su banyosunda 10 dakika daha ısıtılır ve 1 saat bekletilir. Renk yoğunluğu boş (kör) örneğe karşı 530 nm'de ölçülür.

Numunelerin heksuronik asit içeriği, D (+) Glukurono-6, 3-lakton standart eğrisi kullanılarak hesaplanır (Bitter ve Muir, 1962).

DNA Tahmini

Dokudan DNA çıkarmak için cam bir tüpe 0,5 ml doku hidrolizat örneği veya standart çözelti konulur. Üzerine 0,5 ml 1N perklorik asit eklenerek 70 °C’de 7 dakika süreyle hidrolize edilir. Soğutulan çözelti 1500 rpm hızda 5 dakika santrifüjlenir. Elde edilen süpernatanta 1 ml 0,5N perklorik asit ilave edilir ve bu işlem üçlü olarak (triplike) gerçekleştirilir. Difenilamin (LR) ve süpernatantlar 2:1 oranında karıştırılarak 30 °C’de 18 saat inkübe edilir. Absorbans, 0 µg/ml standartlar boş örnek olarak kullanılarak 595 ve 650 nm dalga boylarında ölçülür (Burton, 1956).

Çekme Dayanımı

Ölü boşluk modelinde dokunun kopma dayanımını belirlemek için, granülomlar yara oluşumunun 10. gününde hafif anestezi altında çevre dokulardan dikkatlice ayrıştırılır. Yaklaşık 15 × 8 mm boyutlarında alınan doku parçasının direnci, İnsizyonel Yara Modeli bölümünde mekanizması detaylandırılan sürekli su akışı (tansiyometre) tekniği kullanılarak ölçülür ve sonuçlar gram (g) cinsinden kaydedilir (Lee, 1968; Udupa vd., 1995).

Sonuç

Deneyssel yara iyileşmesi araştırmaları, yeni farmakolojik ajanların ve biyomateryallerin etkinliğini değerlendirmede klinik öncesi sürecin en kritik basamağıdır. Eksizyonel, insizyonel, yanık ve ölü boşluk gibi akut yara modelleri, onarım sürecinin farklı yönlerini (epitelizasyon, doku gerilme dayanımı, granülasyon dokusu gelişimi ve hücresel stres) spesifik olarak simüle etme imkânı sunar. Bu modellerden elde edilen verilerin insan kliniğine aktarılabilirliği (translasyonu), doğrudan uygulanan ileri değerlendirme parametrelerinin doğruluğuna bağlıdır. Yalnızca

makroskobik kapanma hızına dayanmak yerine; hidroksiprolin, toplam protein, heksozamin ve oksidatif stres analizleri gibi biyokimyasal tayinlerin, histopatolojik ve biyomekanik ölçümlerle (çekme dayanımı) desteklenerek multidisipliner bir yaklaşımla ele alınması şarttır. Sonuç olarak, deneysel metodolojinin literatür standartlarına uygun olarak kurgulanması, yara bakımı ve rekonstrüktif cerrahi alanında çığır açacak yenilikçi tedavilerin geliştirilmesi için en sağlam temeli oluşturacaktır.

Kaynakça

Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105, 121–126. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3)

Bagheri, M., Zarei, S. M., Soodmand, M., Mardani Nafchi, H., ve Hashemi Poor, M. H. (2025). In Vitro, In Vivo, and Clinical Trial Approaches to Investigate the Effects of Medicinal Plants on Burn Wound Healing: A Systematic Review. *International Wound Journal*, 22(11), e70779. <https://doi.org/10.1111/iwj.70779>

Benzie, I. F., ve Strain, J. J. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: The FRAP assay. *Analytical Biochemistry*, 239(1), 70–76. <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>

Bitter, T., ve Muir, H. M. (1962). A modified uronic acid carbazole reaction. *Analytical Biochemistry*, 4(4), 330–334. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(62\)90095-7](https://doi.org/10.1016/0003-2697(62)90095-7)

Boas, N. F. (1953). Method for the determination of hexosamines in tissues. *The Journal of Biological Chemistry*, 204(2), 553–563.

Bradford M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72, 248–254. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(76\)90527-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3)

Burton, K. (1956). A study of the conditions and mechanism of the diphenylamine reaction for the colorimetric estimation of deoxyribonucleic acid. *Biochemical Journal*, 62(2), 315–323. <https://doi.org/10.1042/bj0620315>

Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 82(1), 70–77. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6)

Flecknell, P. (2015). *Laboratory animal anaesthesia* (4th ed.). Academic Press.

Galiano, R. D., Michaels, J., 5th, Dobryansky, M., Levine, J. P., ve Gurtner, G. C. (2004). Quantitative and reproducible murine model of excisional wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 12(4), 485–492. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2004.12404.x>

Gottrup, F., Agren, M. S., ve Karlsmark, T. (2000). Models for use in wound healing research: a survey focusing on in vitro and in vivo adult soft tissue. *Wound Repair and Regeneration*, 8(2), 83–96. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2000.00083.x>

Grada, A., Mervis, J., ve Falanga, V. (2018). Research Techniques Made Simple: Animal Models of Wound Healing. *The Journal of Investigative Dermatology*, 138(10), 2095–2105.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.08.005>

Hayes, A. F. (2022). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach* (3rd ed.). Guilford Publications.

Lazarus, G. S., Cooper, D. M., Knighton, D. R., Margolis, D. J., Pecoraro, R. E., Rodeheaver, G., ve Robson, M. C. (1994). Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Archives of Dermatology*, 130(4), 489–493.

Lee K. H. (1968). Studies on the mechanism of action of salicylate. II. Retardation of wound healing by aspirin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57(6), 1042–1043. <https://doi.org/10.1002/jps.2600570633>

Masson-Meyers, D. S., Andrade, T. A. M., Caetano, G. F., Guimaraes, F. R., Leite, M. N., Leite, S. N., ve Frade, M. A. C. (2020). Experimental models and methods for cutaneous wound

healing assessment. *International Journal of Experimental Pathology*, 101(1-2), 21–37. <https://doi.org/10.1111/iep.12346>

Nayak, B. S., Sandiford, S., ve Maxwell, A. (2009). Evaluation of the Wound-healing Activity of Ethanolic Extract of *Morinda citrifolia* L. Leaf. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 6(3), 351–356. <https://doi.org/10.1093/ecam/nem127>

Nayak, S., Nalabothu, P., Sandiford, S., Bhogadi, V., ve Adogwa, A. (2006). Evaluation of wound healing activity of *Allamanda cathartica*. L. and *Laurus nobilis*. L. extracts on rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6, 12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-6-12>

Neuman, R. E., ve Logan, M. A. (1950). The determination of hydroxyproline. *The Journal of Biological Chemistry*, 184(1), 299–306.

Ohkawa, H., Ohishi, N., ve Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2), 351–358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)

Patil, M. V. K., Kandhare, A. D., ve Bhise, S. D. (2012). Pharmacological evaluation of ethanolic extract of *Daucus carota* Linn root formulated cream on wound healing using excision and incision wound model. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(2, Supplement), S646–S655. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60290-1](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60290-1)

Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., ve Gurtner, G. C. (2019). Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews*, 99(1), 665–706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>

Russell, W. M. S., ve Burch, R. L. (1959). *The principles of humane experimental technique*. Methuen.

Sadaf, F., Saleem, R., Ahmed, M., Ahmad, S. I., ve Navaid-ul-Zafar (2006). Healing potential of cream containing extract of *Sphaeranthus indicus* on dermal wounds in Guinea pigs. *Journal of Ethnopharmacology*, 107(2), 161–163.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.02.022>

Sami, D. G., Heiba, H. H., ve Abdellatif, A. (2019). Wound healing models: A systematic review of animal and non-animal models. *Wound Medicine*, 24(1), 8–17.
<https://doi.org/10.1016/j.wndm.2018.12.001>

Sun, Y., Oberley, L. W., ve Li, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 34(3), 497–500.

Süntar, I. P., Akkol, E. K., Yilmazer, D., Baykal, T., Kirmizibekmez, H., Alper, M., ve Yeşilada, E. (2010). Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(2), 468–477.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.10.011>

Udupa, A. L., Kulkarni, D. R., ve Udupa, S. L. (1995). Effect of *Tridax procumbens* extracts on wound healing. *International Journal of Pharmacognosy*, 33(1), 37–40.

Waterborg, J. H., ve Matthews, H. R. (1984). The lowry method for protein quantitation. *Methods in Molecular Biology*, 1, 1–3. <https://doi.org/10.1385/0-89603-062-8:1>

Woessner, J. F. (1961). The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this imino acid. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 93, 440–447.
[https://doi.org/10.1016/0003-9861\(61\)90291-0](https://doi.org/10.1016/0003-9861(61)90291-0)

Wong, V. W., Sorkin, M., Glotzbach, J. P., Longaker, M. T.,
ve Gurtner, G. C. (2011). Surgical approaches to create murine
models of human wound healing. *Journal of Biomedicine and
Biotechnology*, 2011, 969618. <https://doi.org/10.1155/2011/969618>

BÖLÜM 5

YARA İYİLEŞMESİ ARAŞTIRMALARINDA İN VIVO HAYVAN MODELLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

PERVİN KÖKSEL¹
AHMET KEMAL FİLİZ²
ONUR EREN KÖKSEL³

Giriş

Doku onarımı; hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodelling evrelerinin birbirini izlediği, bağışıklık sistemi hücreleri, vasküler ağlar, ekstraselüler matris (ECM) bileşenleri ve sinyal moleküllerinin ortaklaşa rol aldığı son derece kompleks ve dinamik bir fizyolojik süreçtir (Masson-Meyers vd., 2020). Günümüz biyomedikal araştırmalarında, spesifik hücresel etkileşimleri ve moleküler sinyal yollarını izole bir ortamda aydınlatmak amacıyla in vitro hücre kültürü çalışmaları yaygın

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-9451-9978

² Doç. Dr. Ahmet Kemal Filiz, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-9260-5549

³ Uzman Doktor, Harakani Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Kars Merkez, Orcid: 0009-0002-6226-9876

olarak kullanılmaktadır. Ancak bu statik modeller; kan akımı dinamiklerini, sistemik immün yanıtları, doku gerilimini ve nöral regülasyonu içermekten oldukça uzaktır. Özellikle cerrahi kesiler gibi akut doku hasarlarının veya yaşlanma, diyabet, kronik iske mi gibi yara iyileşmesini doğrudan sekteye uğratan sistemik hastalıkların doku üzerindeki bütüncül etkilerini in vitro koşullarda taklit etmek neredeyse imkansızdır (Goldberg ve Diegelmann, 2020; Flynn vd., 2023). Bu nedenle, yara onarım mekanizmalarının tüm sistemik değişkenlerle birlikte tam olarak anlaşılabilmesi ve geliştirilen yenilikçi terapötik ajanların insan kliniğine güvenle aktarılabilmesi (translasyonu) için in vivo hayvan modelleri bilimsel bir zorunluluk olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, literatür incelendiğinde insan derisinin anatomik mimarisini, hücre popülasyonunu, epidermal eklentilerini ve yara kapanma hızını %100 oranında yansıtabilen evrensel bir "altın standart" hayvan modelinin bulunmadığı açıkça görülmektedir (Grada vd., 2018). Laboratuvardan hasta yatağına uzanan zorlu translasyonel süreçte araştırmacıların karşılaştığı en büyük metodolojik engel, türler arası fizyolojik farklılıklardır. Araştırmalarda sıklıkla tercih edilen kemirgenler, domuzlar, tavşanlar veya zebra balıkları gibi her bir in vivo model; evrimsel ve filogenetik yapısına bağlı olarak klinik insana kıyasla çeşitli laboratuvar avantajları ve anatomik kısıtlılıklar barındırır (Zomer ve Trentin, 2018). Yara iyileşmesi araştırmalarında günümüzde en sık tercih edilen in vivo hayvan modellerinin karakteristik özellikleri, kullanım avantajları ve insan fizyolojisi ile olan temel yapısal farklılıkları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Bilimsel araştırmaların başarıya ulaşması ve elde edilen klinik verilerin güvenilirliği; araştırmacının incelemek istediği spesifik fizyolojik parametreye (örn. reepitelizasyon hızı, yara kontraksiyonu, hipertrofik skar gelişimi veya iskemik hasarın onarımı) en uygun modeli kurgulamasına ve bu türler arası anatomik sapmaları rasyonel bir biçimde yorumlamasına bağlıdır. Elbette tüm

bu deneysel cerrahi tasarım süreçleri, sadece bilimsel gereksinimlerle değil, uluslararası 3R prensiplerinin (Yerine Koyma, Azaltma, İyileştirme) merkeze alındığı etik standartlar çerçevesinde yürütülmelidir (Grada vd., 2018).

Bu kitap bölümünün amacı; yara iyileşmesi araştırmalarında laboratuvar pratiğinin temelini oluşturan güncel in vivo hayvan modellerini karşılaştırmalı ve eleştirel bir analize tabi tutmaktır. Bölüm kapsamında, öne çıkan hayvan türlerinin deriye ait anatomik yapıları, immünolojik yanıt özellikleri, pratik laboratuvar avantajları ve onarım dinamiklerinin insan fizyolojisinden ayrılan yönleri kapsamlı bir şekilde incelenecektir. Böylece, deneysel araştırmalarını planlayan ve laboratuvar bulguları ile klinik pratik arasında güçlü bir köprü kurmayı hedefleyen bilim insanlarına, hedefe yönelik doğru model seçimi konusunda yol gösterici, bütüncül bir perspektif sunulması hedeflenmektedir.

İn Vivo Modellerde Etik Yaklaşımlar ve 3R Prensibi

Yara iyileşmesi araştırmalarında hayvan modellerinin kullanımı klinik başarı için bilimsel bir zorunluluk olmakla birlikte, bu çalışmaların uluslararası etik standartlar çerçevesinde yürütülmesi büyük önem taşımaktadır (European Commission, 2010; Grada vd., 2018). Modern biyomedikal araştırmalarda, tüm in vivo deney tasarımlarının temelinde 3R Prensibi (Replacement, Reduction, Refinement) yer almalıdır (Russell ve Burch, 1959).

Yerine Koyma (Replacement)

İn vivo hayvan modellerine geçilmeden önce, spesifik hücresel yanıtları test etmek amacıyla in vitro hücre kültürleri, 3D biyo-basım (bioprinting) ile üretilmiş yapay deri eşdeğerleri veya bilgisayar destekli (in silico) modellemeler gibi alternatif yöntemlerin kullanılıp kullanılmayacağı değerlendirilmelidir (Masson-Meyers vd., 2020).

Azaltma (Reduction)

Deney tasarımları, çalışmanın istatistiksel geçerliliğini ve gücünü kaybetmeyecek şekilde, hedeflenen sonuçlara ulaşmak için gerekli olan en az sayıda hayvan kullanılacak biçimde optimize edilmelidir (Grada vd., 2018).

İyileştirme (Refinement)

Hayvanların refahını korumak, yara iyileşmesi araştırmalarının en kritik etik bileşenidir. Yara oluşturma prosedürlerinde strese ve ağrıya bağlı fizyolojik sapmaları önlemek adına uygun anestezi ve postoperatif analjezi protokolleri titizlikle uygulanmalıdır. Ayrıca, steril cerrahi tekniklerin kullanımı, enfeksiyon riskinin asgari düzeye indirilmesi ve deney sonlandırıldığında etik standartlara uygun sakrifikasyon yöntemlerinin tercih edilmesi bu prensibin temelini oluşturur (European Commission, 2010; Russell ve Burch, 1959). Sonuç olarak, deneysel yara modellerinde fizyolojik süreçlerin doğru analiz edilebilmesi, ancak hayvan refahını merkeze alan ve stresi en aza indiren etik bir metodolojik yaklaşımla mümkündür.

Yara İyileşmesi Modellerinde Kullanılan Hayvan Türleri

Etik prensipler ve laboratuvar standartları çerçevesinde, araştırmanın spesifik amacına (reepitelizasyon, anjiyogenez, skar oluşumu vb.) ve kurgulanacak yara modeline en uygun canlı türünün seçilmesi klinik başarının temelini oluşturur (Grada vd., 2018). Literatürde, yara iyileşmesi patofizyolojisini anlamak ve yeni hücrese/farmakolojik tedavileri test etmek amacıyla tasarlanan in vivo modellerde; küçük memelilerden (kemirgenler, tavşanlar, kobaylar) büyük memelilere (domuzlar) ve alternatif omurgalı canlılara (zebra balığı) kadar geniş bir yelpazede deney hayvanları kullanılmaktadır (Flynn vd., 2023; Masson-Meyers vd., 2020). Tercih edilen her bir hayvan türünün, oluşturulan modelin insan kliniğine aktarımı sürecinde kendine has morfolojik, immünolojik ve

pratik avantajları ile kısıtlılıkları bulunmaktadır (Zomer ve Trentin, 2018). Aşağıda, laboratuvar pratiğinde yara modelleri kurgulanırken en çok tercih edilen canlı türleri anatomik ve hücresel özellikleriyle detaylandırılmıştır.

Kemirgenler

Kemirgenlerin dokusu, insan anatomisinden belirgin farklılıklar taşır. İnsanlarda yalnızca boyun bölgesindeki platizma kasında sınırlı olarak bulunan ince panniculus carnosus kas tabakası, kemirgenlerde tüm vücudu sarar (Flynn vd., 2023; Zomer ve Trentin, 2018). Derinin altındaki dokulardan bağımsızca hareket etmesini sağlayan bu yapı, literatürde "gevşek deri" kavramıyla ifade edilmektedir (Grada vd., 2018). Buna karşın insan derisi, kas dokusunun üzerinde yer alan oldukça kalın bir hipodermis tabakasına sıkıca tutunmuştur (Flynn vd., 2023). Kemirgenlerdeki bu panniculus carnosus tabakası, doku kenarlarını hızla birbirine yaklaştırarak yaranın majör oranda kontraksiyon mekanizmasıyla kapanmasını sağlarken; insanlarda onarım süreci, çok daha sınırlı bir büzülme eşliğinde keratinosit farklılaşması ve reepitelizasyon ile gerçekleşmektedir (Seaton vd., 2015). Bu anatomik dezavantajı önlemek ve insanlardaki gibi reepitelizasyonu gözlemleyebilmek adına literatürde yara kenarlarına silikon bir halkanın dikildiği 'atel (splint)' modelleri geliştirilmiştir (Galiano vd., 2004).

Kemirgen modellerinin kullanımındaki bir diğer kısıtlılık, farklı yapısal bileşenlerin etkisiyle yara iyileşme süresinin insana kıyasla oldukça kısa olmasıdır. Kemirgen derisinde kıl folikülleri gibi epidermal eklentilerin yoğunluğu çok fazladır (Seaton vd., 2015). Kıl folikülü çıkıntısındaki (bulge) kök hücreler, yaralanma anında hızla epidermal hücrelere dönüşerek reepitelizasyon sürecini hızlandırırlar (Ito vd., 2005).

Epidermal tabaka kalınlığı da bu hız üzerinde etkilidir; farelerin epidermisi daha ince olup daha az keratinosit katmanı içerir,

bu durum onların sıçanlara kıyasla daha hızlı iyileşmesini açıklar (Goldberg ve Diegelmann, 2020). Nitekim tam kat yara onarım döngüsü farelerde 7 gün, sıçanlarda 12-14 gün gibi kısa sürelerde tamamlanırken, insanlarda bu süreç aylar hatta yıllar sürebilmektedir (Flynn vd., 2023; Goldberg ve Diegelmann, 2020).

Ek olarak, cinsiyet faktörü de kemirgenlerde yara onarım özelliklerini etkiler; erkek kemirgenlerin daha kalın bir dermise sahip olması, derilerini daha kalın epidermis ve hipodermise sahip dişilere göre yaklaşık %40 daha dayanıklı kılmaktadır (Rai vd., 2022).

Kemirgen modellerinde yara onarımı sırasında aktive olan immünolojik, inflamatuvar ve genomik mekanizmaların insanlardaki süreçlerle ne derece örtüştüğü literatürde güncel bir tartışma konusudur. Literatürde bazı araştırmacılar travma, yanık ve endotoksemi sonrasında fareler ile insanlardaki spesifik gen ifadelerini kıyaslamış ve gruplar arasında anlamlı sapmalar bularak kemirgen verilerinin insanlara doğrudan aktarılamayacağı sonucuna varmıştır (Flynn vd., 2023; Takao ve Miyakawa, 2015; Wong vd., 2011). Ancak Takao ve arkadaşları tamamen zıt bir sonuca ulaşmış ve fare modeli ile insan inflamatuvar yanıtlarının aslında yüksek oranda benzerlik gösterdiğini kanıtlamışlardır (Takao ve Miyakawa, 2015; Zomer ve Trentin, 2018).

Özetle kemirgenler; düşük maliyetleri, kolay temin edilebilmeleri, laboratuvar şartlarındaki pratiklikleri ve literatürde birikmiş devasa veri tabanları sebebiyle yara iyileşmesi araştırmalarında hala en çok tercih edilen tür konumundadır. Ne var ki, deride yapısal farklılıkların neden olduğu onarım mekanizması değişiklikleri göz önüne alındığında, kemirgen in vivo hayvan çalışmalarından elde edilen yara kapanma verilerinin insan kliniğine translasyonu aşamasında araştırmacıların son derece dikkatli ve rasyonel bir değerlendirme yapması gerekmektedir (Zomer ve Trentin, 2018).

Domuz

Domuzlar, anatomik ve fizyolojik açıdan insanlara gösterdikleri büyük benzerlik sayesinde yara onarım süreçlerinin incelenmesinde üst düzey bir in vivo model olarak kabul edilmektedir. Domuz derisinde kısmi kalınlıktaki yaralar epitelizasyon süreciyle onarılırken; dermise kadar uzanan tam kat doku kayıpları, tıpkı insanlarda skar dokusu oluşumuna yol açan derin lezyonlarda olduğu gibi, büyük oranda kontraksiyon mekanizmasıyla iyileşmektedir (Grada vd., 2018). Derinin temel katmanları olan epidermis ve dermis kalınlıkları insanlarla eşdeğerdir ve domuzlar diğer hayvan modelleriyle kıyaslandığında çok daha az epidermal eklenti barındırırlar (Masson-Meyers vd., 2020). İnsan dokusuna göre hafifçe daha kalın olan domuz derisinde kıl folikülleri seyrek yerleşimlidir; ancak bu foliküllerin anatomik dizilimi insan kıl folikülü mimarisine tam uyum göstererek alt dermisten üst hipodermal yağ dokusuna kadar uzanmaktadır (Masson-Meyers vd., 2020). Tüm bu yapısal benzerliklerin yanı sıra dokudaki büyüme faktörleri, immün sistem hücreleri, kolajen ve elastin gibi yapıtaşları da insan derisine benzer bir yanıt sergiler (Grada vd., 2018; Sullivan vd., 2001).

Diğer deney hayvanlarından farklı olarak domuz epidermisi, tıpkı insan derisindeki "rete" çıkıntılarına benzeyen ve epitel hücrelerinde alkalın fosfataz popülasyonu bulunduran uzantılara sahiptir (Meyer vd., 1978). Bu anatomik avantaj, hem kısmi hem de tam kat yaralanmaların ardından dermo-epidermal bileşkenin yeniden yapılanmasını incelemek amacıyla araştırmalarda sıkça kullanılmaktadır (Summerfield vd., 2015).

Doku mimarisi ve fizyolojik açıdan sağlanan bu güçlü uyuma rağmen, modelin bazı kısıtlayıcı farklılıkları da bulunmaktadır. Domuz derisi büyük oranda apokrin ter bezleriyle kaplıdır; ekrin ter bezleri ise sadece dudak, burun ve bilek gibi belirli bölgelerde yer alır (Montagna ve Yun, 1964). Oysa insan fizyolojisinde ekrin ter

bezleri tüm vücut yüzeyinde bolca bulunurken (Sato vd., 1989) apokrin bezler daha çok kasık ve koltuk altı bölgelerinde kıl köklerine açılacak şekilde konumlanmıştır. Ekrin ter bezlerinin yara onarımında kritik bir epidermal kök hücre kaynağı olduğu düşünüldüğünde, ter bezi dağılımındaki bu farklılığın hücre sel iyileşme dinamiklerini doğrudan etkilediği ifade edilebilir (Rittié vd., 2013). Bununla birlikte yüksek laboratuvar maliyetleri, zorlu bakım gereksinimleri ve özel olarak tasarlanmış geniş barınma tesislerine duyulan ihtiyaç, domuzların birçok çalışmada öncelikli tür olarak seçilmesini engellemektedir (Seaton vd., 2015).

Tavşan

Tavşanlar, bilhassa kulak bölgesinden çok sayıda biyopsi alınabilmesine olanak tanıyan anatomik yapıları sayesinde yara iyileşmesi araştırmalarında değerli bir in vivo model olarak öne çıkmaktadır. Tavşan kulağında bulunan dermis tabakası doğrudan altındaki kıkırdak dokuya sıkıca tutunmuş haldedir ve bu özellik, yaranın kontraksiyon kapanmasını doğal yollarla engeller (Masson-Meyers vd., 2020). Kıkırdak desteğinin sağladığı bu durum, lezyonun tıpkı insan derisinde olduğu gibi granülasyon dokusu gelişimi ve yeniden epitelizasyon mekanizmalarıyla iyileşmesine olanak tanır (Masson-Meyers vd., 2020). Literatürde kemirgen modellerinde kontraksiyonu önlemek amacıyla yara çevresine dışarıdan splint yapıştırılan yöntemler bulunsa da tavşan kulağının kendine has bu doğal mimarisi, yabancı cisim uygulamalarından doğabilecek enfeksiyon risklerini ortadan kaldırarak önemli bir metodolojik avantaj sunar (Davidson vd., 2013).

Söz konusu model, kulağın kıkırdak özellikleri sayesinde, doku hasarını takiben proteoglikan içeriği ve büyüme faktörü değişimlerinin incelenmesi amacıyla da kullanılmaktadır. Bu çalışmalar, kıkırdak yıkımının kısıtlı bir onarım süreciyle karakterize olduğu osteoartrit gibi insan hastalıklarının patofizyolojisine dair

kıymetli veriler sağlamıştır (Abdullahi vd., 2014). Tavşan modelinin bir diğer üstünlüğü ise, derin dermis hasarlarını takiben ortaya çıkan hipertrofik skar patolojilerinin incelenebilmesidir. Domuz ve kemirgen gibi diğer birçok hayvan modelinde, dermisin altında yer alan fibromüsküler tabaka nedeniyle hipertrofik skar gelişimi pek gözlenmez (Li vd., 2020). Ancak tavşan kulağında hipertrofik skar oluşumunu başarılı bir şekilde tetikleyen spesifik modeller tasarlanmış olup, bu sayede skarın patogenezi ve potansiyel tedavi yaklaşımları ayrıntılı biçimde araştırılabilmektedir (Li vd., 2020; Morris vd., 1997).

Tavşan kulağı modelinin literatürdeki en bilinen kullanımlarından biri de iskemi etkisinin incelendiği çalışmalardır. Kulak bölgesindeki geniş ve zengin damar ağı, ligasyon yöntemiyle kolayca manipüle edilebilir niteliktedir (Ahn ve Mustoe, 1990; Lovasova vd., 2022). Dahası, tavşan kulağındaki vasküler ağın insanlardakine benzer biçimde kollateral dolaşım geliştirme kapasitesine sahip olması, indüklenen iskemik tablonun geri döndürülebilmesine olanak tanır (Flynn vd., 2023). Spesifik araştırma alanlarında sunduğu tüm bu üstünlüklere rağmen; genetik izlenebilirliğin kısıtlı olması ve türe özgü reaktiflerin eksikliği, tavşanların yara onarımı çalışmalarındaki rutin kullanımını sınırlandıran temel dezavantajlar olarak karşımıza çıkmaktadır (Abdullahi vd., 2014).

Kobaylar (Gine Domuzları)

Kobaylar, küçük boyutları, kolay temin edilebilmeleri ve laboratuvar şartlarındaki pratik bakımları sayesinde in vivo yara iyileşmesi araştırmalarında tercih edilen bir diğer önemli türdür (Grada vd., 2018). Tıpkı fare ve sıçanlarda olduğu gibi, kobaylarda da yara kapanma mekanizması büyük oranda doku kontraksiyonu (büzülme) ile gerçekleşir (Masson-Meyers vd., 2020). Ancak kobayları yara onarım literatüründe özel ve araştırmacılar için

vazgeçilmez kılan temel faktör, onarım anatomisinden ziyade metabolik yapılarıdır. Kobaylar, memelilerin büyük bir kısmından farklı olarak, L-gulonolakton oksidaz enziminden yoksundur ve tıpkı insanlar gibi kendi vücutlarında C vitamini (askorbik asit) sentezleyemezler; bu nedenle dışarıdan besin yoluyla almaları zorunludur (Grada vd., 2018).

Yara iyileşmesinin proliferasyon evresinde, özellikle de kolajen sentezinde ve liflerin çapraz bağlanarak (cross-linking) skar dokusunun mekanik dayanıklılık kazanması aşamasında C vitamini mutlak gerekli bir kofaktördür. Bu benzersiz fizyolojik benzerlik, kobayları nutrisyonel yetersizliklerin ve spesifik vitamin eksikliklerinin yara onarımı, granülasyon dokusu gelişimi ve skar kalitesi üzerindeki bütüncül etkilerini araştırmak için insan fizyolojisine en yakın ve en ideal in vivo model haline getirmektedir (Masson-Meyers vd., 2020; Flynn vd., 2023).

Zebra Balığı

Geleneksel memeli modelleri yara onarım evrelerine dair kritik bulgular sağlasa da, canlı dokuda hücresel etkileşimlerin, geçici sinyal yollarının ve iyileşme dinamiklerinin uzun süreli ve yüksek çözünürlüklü olarak izlenmesine imkan tanımaz. Bu metodolojik engelleri aşmak amacıyla araştırmacılar, genetik müdahalelere ve in vivo optik görüntülemeye son derece elverişli olan zebra balığına yönelmiştir. Ortalama 2,5 cm boyutlarındaki bu omurgalı model; dar alanlarda düşük maliyetlerle yetiştirilebilmesi, haftalık periyotlarda 300'e yakın yumurta üretebilmesi ve dış döllenme sayesinde embriyonik gelişimin her aşamasında deneysel gözleme açık olması nedeniyle laboratuvar çalışmalarında büyük kolaylık sağlar (Greenspan vd., 2024).

Zebra balığı, insan organ ve doku mimarisiyle büyük ölçüde örtüşen, evrimsel olarak korunmuş bir anatomiye sahiptir (Aman vd., 2018). Genomu tam olarak dizilenmiş olan bu canlının

genlerinin %70'i insan genleriyle ortolog yapıdadır (Greenspan vd., 2024). Zebra balıklarında yara onarım süreci temel olarak memelilerdeki hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden modellenme evrelerini takip eder (Greenspan vd., 2024; Richardson vd., 2013). Ancak klinik açıdan çok kritik farklar barındırır. Memelilerde lezyonun derinliğine göre pıhtılaşma saatler hatta günler sürebilirken, zebra balıklarında dakikalar içinde gerçekleşir (Greenspan vd., 2024; Lee vd., 2014). İnflamasyon ve proliferasyon evreleri benzer zaman çizelgelerinde ilerlerken, zebra balıklarında tıpkı memeli fetüslerinde görüldüğü gibi anında reepitelizasyon meydana gelir (Greenspan vd., 2024). En çarpıcı fark ise remodelling aşamasındadır: Memelilerde skar dokusuyla sonuçlanan kolajen birikimi ve vasküler budanma süreçleri zebra balıklarında görülmez; yani lezyon iz bırakmadan iyileşir (Gemberling vd., 2013; Richardson vd., 2016). Bu hızlı ve skarsız iyileşme kapasitesi, insanlarda kullanılabilecek yeni nesil rejeneratif tedavilerin tasarlanması için eşsiz bir rehber niteliğindedir.

Tablo 1: Yara İyileşmesi Araştırmalarında Kullanılan In Vivo Hayvan Modellerinin Karşılaştırması

Türler	Avantajlar	İnsanlara Benzerlikleri	İnsandan farklılıkları
Kemirgenler (fareler ve sıçanlar)	Ucuz, bakımı kolay, veri tabanı geniştir.	Deri katmanları ve hücresel/genetik yanıtları benzerdir.	Gevşek deri yapısı ve yoğun kıl vardır. Yaralar epitelizasyonla değil, büzülerek iyileşir.
Domuzlar	Vücut yüzeylerinin büyük olması sayesinde, çok sayıda veya büyük çaplı yara modellerinin aynı anda incelenmesine olanak tanır.	İnsana en benzer deridir (kalınlık, seyrek kıl). Yüzeysel yaralar doku yenilenmesiyle kapanır.	Derin yaralar büzülür. Farklı ter bezlerine sahiptir ve enfeksiyon riski daha yüksektir.
Tavşanlar	Ekonomiktir. Kulak bölgesi yara izi (skar) çalışmaları için idealdir.	Tavşan kulağındaki yara modelleri, insandakine benzer şekilde epitel dokunun yenilenmesi yoluyla iyileşme gösterir.	Çok tüylüdür. Kulak dışındaki bölgelerde yaralar büzülerek kapanır.
Kobaylar	Boyutları küçük, temini ve bakımı düşük maliyetlidir.	Tıpkı insanlar gibi, yara iyileşmesinin sağlıklı ilerleyebilmesi için besinler yoluyla dışarıdan C vitamini (Askorbik asit) almaları zorunludur.	Yaraların iyileşme mekanizması doku kasılmasına (büzülmeye) dayanır.
Zebra Balığı	Fiziksel olarak çok küçük ve oldukça uygun maliyetli canlılardır.	İyileşme süreci insandakine benzer şekilde ardışık aşamalar halinde ilerler ve yaralar epitelizasyon mekanizması ile kapanır.	Memelilerdeki gibi klasik bir cilt yapısına sahip değildir. Doku yenilenmesi (epitelizasyon) insana kıyasla çok daha hızlıdır.

(Flynn vd., 2023; Grada vd., 2018; Greenspan vd., 2024; Masson-Meyers vd., 2020; Zomer ve Trentin, 2018).

Sonuç

Deneyssel yara iyileşmesi araştırmalarının ulaştığı güncel noktada elde edilen sonuç; insan doku onarım sürecini tüm fizyolojik bileşenleriyle yansıtan tek tip bir laboratuvar modelinin bulunmadığıdır. Bu bölümde detaylandırıldığı üzere, laboratuvardan insan kliniğine uzanan zorlu translasyon yolculuğunda bilimsel başarı, "kusursuz modeli aramak" yerine, "araştırma hipotezine en uygun modeli kurgulamak" ilkesine dayanmaktadır.

Her hayvan türünün yara iyileşmesi literatürüne sunduğu katkı kendi içinde spesifikdir. Kemirgenler, geniş genetik veri tabanları ve laboratuvar pratiklikleri sayesinde moleküler ve hücresel düzeydeki ön tarama çalışmalarının omurgasını oluşturmaya devam etmektedir. Ancak panniculus carnosus kasının yol açtığı kontraksiyon temelli onarım döngüsü, buradan elde edilen sonuçların insanlara doğrudan aktarımında metodolojik bir bariyer oluşturmaktadır. Klinik insan senaryosuna, reepitelizasyon hızına ve cilt mimarisine en yakın hücresel yanıtlar hedeflendiğinde, yüksek maliyetli ancak güvenilirlik oranı yüksek domuz modelleri ön plana çıkmaktadır. Diğer taraftan, iskemik lezyonlar veya hipertrofik skar gibi daha spesifik patofizyolojik durumlar inceleneceğinde tavşan kulağının sunduğu kısıtlayıcı anatomik ortam araştırmacılara eşsiz bir stratejik avantaj sağlar. Memeli dışına çıkıldığında ise zebra balığı, rejeneratif tıbbın amacı olan "skarsız onarım" mekanizmalarını hücresel ve genetik düzeyde izleme fırsatı sunarak geleceğin yenilikçi tedavilerine ışık tutmaktadır.

Sonuç olarak; yeni nesil yara bakım örtülerinin, akıllı biyomateryallerin veya farmakolojik ajanların başarılı bir şekilde ticarileşip klinik kullanıma girebilmesi, in vivo deneylerden elde edilen verilerin doğru yorumlanmasına bağlıdır. Araştırmacılar; seçtikleri hayvan modelinin anatomik ve immünolojik sınırlarını titizlikle analiz etmeli, 3R etik prensiplerini deney tasarımının kalbine yerleştirmeli ve deneyssel bulguları daima "türler arası farklılıklar" süzgecinden geçirerek değerlendirmelidir. Gelecekteki

biyomedikal ve terapötik ilerlemeler, tek bir mucizevi modelden değil, farklı hayvan modellerinden elde edilen bu spesifik verilerin yapbozun parçaları gibi doğru bir şekilde bir araya getirilmesiyle mümkün olacaktır.

Kaynakça

Abdullahi, A., Amini-Nik, S., ve Jeschke, M. G. (2014). Animal models in burn research. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(17), 3241–3255. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1612-5>

Ahn, S. T., ve Mustoe, T. A. (1990). Effects of ischemia on ulcer wound healing: a new model in the rabbit ear. *Annals of Plastic Surgery*, 24(1), 17–23. <https://doi.org/10.1097/0000637-199001000-00004>

Aman, A. J., Fulbright, A. N., ve Parichy, D. M. (2018). Wnt/ β -catenin regulates an ancient signaling network during zebrafish scale development. *eLife*, 7, e37001. <https://doi.org/10.7554/eLife.37001>

Davidson, J. M., Yu, F., ve Opalenik, S. R. (2013). Splinting Strategies to Overcome Confounding Wound Contraction in Experimental Animal Models. *Advances in Wound Care*, 2(4), 142–148. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0424>

European Commission. (2010). Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*, L 276, 33–79. <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>

Flynn, K., Mahmoud, N. N., Sharifi, S., Gould, L. J., ve Mahmoudi, M. (2023). Chronic Wound Healing Models. *ACS Pharmacology and Translational Science*, 6(5), 783–801. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.3c00030>

Galiano, R. D., Michaels, J., 5th, Dobryansky, M., Levine, J. P., ve Gurtner, G. C. (2004). Quantitative and reproducible murine model of excisional wound healing. *Wound Repair and*

Regeneration, 12(4), 485–492. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2004.12404.x>

Gemberling, M., Bailey, T. J., Hyde, D. R., ve Poss, K. D. (2013). The zebrafish as a model for complex tissue regeneration. Trends in Genetics, 29(11), 611–620. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2013.07.003>

Goldberg, S. R., ve Diegelmann, R. F. (2020). What Makes Wounds Chronic. The Surgical Clinics of North America, 100(4), 681–693. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.05.001>

Grada, A., Mervis, J., ve Falanga, V. (2018). Research Techniques Made Simple: Animal Models of Wound Healing. The Journal of Investigative Dermatology, 138(10), 2095–2105.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.08.005>

Greenspan, L. J., Cisneros, I., ve Weinstein, B. M. (2024). Dermal Dive: An Overview of Cutaneous Wounding Techniques in Zebrafish. The Journal of Investigative Dermatology, 144(7), 1430–1439. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.04.003>

Ito, M., Liu, Y., Yang, Z., Nguyen, J., Liang, F., Morris, R. J., ve Cotsarelis, G. (2005). Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. Nature Medicine, 11(12), 1351–1354. <https://doi.org/10.1038/nm1328>

Lee, R. T., Asharani, P. V., ve Carney, T. J. (2014). Basal keratinocytes contribute to all strata of the adult zebrafish epidermis. PLoS One, 9(1), e84858. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084858>

Li, J., Wang, J., Wang, Z., Xia, Y., Zhou, M., Zhong, A., ve Sun, J. (2020). Experimental models for cutaneous hypertrophic scar research. Wound Repair and Regeneration, 28(1), 126–144. <https://doi.org/10.1111/wrr.12760>

Lovasova, V., Bem, R., Chlupac, J., Dubsky, M., Husakova, J., Nemcova, A., ve Fronek, J. (2022). Animal experimental models of ischemic wounds - A review of literature. *Wound Repair and Regeneration*, 30(2), 268–281. <https://doi.org/10.1111/wrr.12996>

Masson-Meyers, D. S., Andrade, T. A. M., Caetano, G. F., Guimaraes, F. R., Leite, M. N., Leite, S. N., ve Frade, M. A. C. (2020). Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *International Journal of Experimental Pathology*, 101(1-2), 21–37. <https://doi.org/10.1111/iep.12346>

Meyer, W., Schwarz, R., ve Neurand, K. (1978). The skin of domestic mammals as a model for the human skin, with special reference to the domestic pig. *Current Problems in Dermatology*, 7, 39–52. <https://doi.org/10.1159/000401274>

Montagna, W., ve Yun, J. S. (1964). The skin of the domestic pig. *The Journal of Investigative Dermatology*, 42, 11–21.

Morris, D. E., Wu, L., Zhao, L. L., Bolton, L., Roth, S. I., Ladin, D. A., ve Mustoe, T. A. (1997). Acute and chronic animal models for excessive dermal scarring: quantitative studies. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 100(3), 674–681. <https://doi.org/10.1097/00006534-199709000-00021>

Rai, V., Moellmer, R., ve Agrawal, D. K. (2022). Clinically relevant experimental rodent models of diabetic foot ulcer. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 477(4), 1239–1247. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04372-w>

Richardson, R., Metzger, M., Knyphausen, P., Ramezani, T., Slanchev, K., Kraus, C., Schmelzer, E., ve Hammerschmidt, M. (2016). Re-epithelialization of cutaneous wounds in adult zebrafish combines mechanisms of wound closure in embryonic and adult mammals. *Development*, 143(12), 2077–2088. <https://doi.org/10.1242/dev.130492>

Richardson, R., Slanchev, K., Kraus, C., Knyphausen, P., Eming, S., ve Hammerschmidt, M. (2013). Adult zebrafish as a model system for cutaneous wound-healing research. *The Journal of Investigative Dermatology*, 133(6), 1655–1665. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.16>

Rittié, L., Sachs, D. L., Orringer, J. S., Voorhees, J. J., ve Fisher, G. J. (2013). Eccrine sweat glands are major contributors to reepithelialization of human wounds. *The American Journal of Pathology*, 182(1), 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.09.019>

Russell, W. M. S., ve Burch, R. L. (1959). *The principles of humane experimental technique*. Methuen.

Sato, K., Kang, W. H., Saga, K., ve Sato, K. T. (1989). Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 20(4), 537–563. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(89\)70063-3](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(89)70063-3)

Seaton, M., Hocking, A., ve Gibran, N. S. (2015). Porcine models of cutaneous wound healing. *ILAR Journal*, 56(1), 127–138. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilv016>

Sullivan, T. P., Eaglstein, W. H., Davis, S. C., ve Mertz, P. (2001). The pig as a model for human wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 9(2), 66–76. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2001.00066.x>

Summerfield, A., Meurens, F., ve Ricklin, M. E. (2015). The immunology of the porcine skin and its value as a model for human skin. *Molecular Immunology*, 66(1), 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.10.023>

Takao, K., ve Miyakawa, T. (2015). Genomic responses in mouse models greatly mimic human inflammatory diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United*

States of America, 112(4), 1167–1172.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1401965111>

Wong, V. W., Sorkin, M., Glotzbach, J. P., Longaker, M. T., ve Gurtner, G. C. (2011). Surgical approaches to create murine models of human wound healing. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011, 969618. <https://doi.org/10.1155/2011/969618>

Zomer, H. D., ve Trentin, A. G. (2018). Skin wound healing in humans and mice: Challenges in translational research. *Journal of Dermatological Science*, 90(1), 3–12.
<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.12.009>

