VETERİNER BİYOKİMYA

ALANINDA ÖZGÜN KONULAR

EDİTÖR:
BAŞAK HANEDAN

BIDGE

BİDGE Yayınları

Veteriner Biyokimya Alanında Özgün Konular

Editör: BAŞAK HANEDAN

ISBN: 978-625-8995-86-2

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

Tıbbi bilimlerde ağırlıklı olmak üzere birçok bilim dalında deney hayvanları kullanımı her geçen yıl giderek artmaktadır. Herhangi bir kimyasal ajanın insanlığın hizmetine sunulmadan önceki denemelerinin deney hayvanları üzerinde yapıldığı bilinmektedir. Bu dönem preklinik dönem olarak adlandırılır. Bu kitap bölümünde deney hayvanları etiği ile birlikte deney hayvanlarına alternatif yöntemler de kapsamlı şekilde incelenmiştir.

Plastikler, düşük maliyetleri, dayanıklılıkları ve geniş kullanım alanları nedeniyle modern yaşamın vazgeçilmez materyalleri hâline gelmiştir. Ancak plastik üretimindeki hızlı artış ve yetersiz atık yönetimi, çevresel plastik kirliliğinin küresel ölçekte önemli bir sorun hâline gelmesine neden olmuştur. Bu bölümde nanoplastikler ve beyin üzerindeki nörotoksik etkileri, oksidatif stres, yangı, beyin kaynaklı nötrotrofik faktör ve cAMP yanıt elementi bağlayıcı protein sinyal yolu ayrıntılı şekilde ele alınmıştır.

Genomik teknolojilerde kaydedilen önemli ilerlemeler, sığırlarda yem verimliliğini belirleyen genetik mekanizmaların daha ayrıntılı biçimde ortaya konmasını sağlamıştır. Özellikle SNP panelleri ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, yem tüketimi, büyüme performansı ve verimlilikle ilişkili genomik bölgelerin yüksek çözünürlükte belirlenmesine imkân tanımıştır. Bu kitap bölümünde ise sığırlarda yem verimliliğinde genotip-rasyon etkileşimine değinilmiştir.

Prof. Dr. BAŞAK HANEDAN

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

NANOPLASTİKLER VE BEYİN ÜZERİNDEKİ NÖROTOKSİK ETKİLERİ: KAN-BEYİN BARİYERİ, HİPOKAMPAL HASAR, OKSİDATİF STRES, NÖROİNFLAMASYON VE BDNF-CREB SİNYAL YOLU 1

HASAN TOZ

DENEY HAYVANLARI ETİĞİNE YENİ BİR BAKIŞ AÇISI .. 26

RECEP BOZKURT, GÜZİN ÖZKURT, TUĞÇE VARLIOĞLU, İBRAHİM TALHA SOYLU, HÜMEYRA KIRTAŞ

SIĞIRLARDA YEM VERİMLİLİĞİNDE GENOTİP–RASYON ETKİLEŞİMİ: SNP TEMELLİ YAKLAŞIM 57

RIDVAN BAYRAM

BÖLÜM 1

NANOPLASTİKLER VE BEYİN ÜZERİNDEKİ NÖROTOKSİK ETKİLERİ: KAN-BEYİN BARİYERİ, HİPOKAMPAL HASAR, OKSİDATİF STRES, NÖROİNFLAMASYON VE BDNF-CREB SİNYAL YOLU

HASAN TOZ[1]

Giriş

Plastikler, düşük maliyetleri, dayanıklılıkları ve geniş kullanım alanları nedeniyle modern yaşamın vazgeçilmez materyalleri hâline gelmiştir. Ancak plastik üretimindeki hızlı artış ve yetersiz atık yönetimi, çevresel plastik kirliliğinin küresel ölçekte önemli bir sorun hâline gelmesine neden olmuştur. Son yıllarda özellikle mikroplastikler (<5 mm) ve nanoplastikler (<1000 nm), çevre ve insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle yoğun araştırmalara konu olmaktadır. Nanoplastikler, büyük plastik materyallerin fiziksel, kimyasal ve biyolojik süreçlerle parçalanması sonucu oluşabildiği gibi endüstriyel uygulamalar sırasında doğrudan da üretilebilmektedir. Boyutlarının son derece küçük olması, yüksek yüzey alanına sahip olmaları ve biyolojik bariyerleri aşabilmeleri nedeniyle

[1] Biyolog. Yüzüncüyıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Biyokimya Laboratuvarı, Orcid:0000-0002-7203-3544.

nanoplastikler diğer plastik kirleticilere kıyasla daha yüksek biyolojik risk taşımaktadır (Prüst & ark., 2020:24; Ma, 2025:1245).

Nanoplastiklerin hava, su, deniz ürünleri, içme suyu, paketlenmiş gıdalar ve ev içi tozlar aracılığıyla insan vücuduna girebildiği gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu partiküllerin yalnızca gastrointestinal sistemde veya karaciğer gibi metabolik organlarda bulunmadığını, aynı zamanda kan dolaşımına geçerek merkezi sinir sistemine ulaşabildiğini ortaya koymuştur. Özellikle nanometre boyutundaki plastik parçacıklarının biyolojik membranlardan geçme kapasitesi, bu maddelerin nörolojik etkilerinin araştırılmasını gerekli kılmıştır (Araújo & ark., 2025:3505; Fang & ark., 2025:).

Merkezi sinir sistemi, yüksek oksijen tüketimi, zengin lipid içeriği ve sınırlı rejenerasyon kapasitesi nedeniyle toksik ajanlara karşı oldukça hassas bir yapıya sahiptir. Beyni çevresel toksinlerden koruyan en önemli savunma mekanizması kan-beyin bariyeridir (KBB). Bununla birlikte, son deneysel çalışmalar nanoplastiklerin KBB'yi aşabildiğini ve beyin dokusunda birikebildiğini göstermektedir. Özellikle polistiren bazlı nanoplastiklerin beyin parankimine ulaştığı ve burada çeşitli hücresel ve moleküler değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (Fang & ark., 2025; Baroni & ark., 2025:1361).

Nanoplastiklerin beyindeki toksik etkileri çok yönlü mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalar arasında oksidatif stres oluşumu, mitokondriyal disfonksiyon, nöroinflamasyon, nörotransmitter dengesizlikleri, sinaptik plastisite bozuklukları ve hücresel ölüm süreçleri yer almaktadır. Özellikle reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, hücresel antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalmasına neden olmakta ve nöronal hasarın başlamasında temel rol oynamaktadır. Artan oksidatif stres inflamatuvar sinyal yollarını aktive ederek mikroglial hücrelerin ve astrositlerin uyarılmasına yol açmakta, böylece nöroinflamasyon süreci derinleşmektedir (Prüst & ark., 2020:24; Van Kaam & ark., 2025:44).

Nanoplastiklerin etkilediği önemli beyin bölgelerinden biri hipokampustur. Hipokampus, öğrenme, hafıza ve mekânsal yönelim süreçlerinde merkezi rol oynayan bir yapıdır. Deneysel hayvan çalışmalarında nanoplastik maruziyetinin hipokampal nöronlarda dejenerasyon, dendritik kayıp ve sinaptik protein ekspresyonunda azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Bu yapısal değişiklikler davranış testlerinde gözlenen öğrenme ve hafıza bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir (Ma, 2025:1245; Fang &ark., 2025).

Son yıllarda nanoplastiklerin nörotoksik etkilerinin altında yatan moleküler mekanizmalar incelenirken özellikle nörotrofik sinyal yolları üzerinde durulmaktadır. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve cAMP response element-binding protein (CREB), sinaptik plastisite ve uzun süreli hafıza oluşumunda görev alan temel düzenleyicilerdir. BDNF-CREB sinyal ekseninin baskılanması öğrenme performansında azalma, sinaptik bütünlükte bozulma ve nörodejeneratif süreçlerin hızlanması ile ilişkilendirilmektedir. Nanoplastik maruziyetinin oksidatif stres ve nöroinflamasyon aracılığıyla BDNF ve CREB ekspresyonunu azaltabileceği düşünülmektedir (Araújo & ark., 2025:3505; Ma, 2025:1245).

Günümüzde insan beyin dokusunda mikroplastik ve nanoplastik varlığını gösteren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Yakın zamanda gerçekleştirilen otopsi çalışmalarında insan beyninde karaciğer ve böbreğe kıyasla daha yüksek düzeylerde mikroplastik ve nanoplastik birikimi saptanmıştır. Bu bulgular, çevresel plastik kirliliğinin yalnızca ekolojik değil aynı zamanda nörolojik bir sağlık sorunu olarak da değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bununla birlikte, nanoplastiklerin insanlarda uzun dönem nörolojik sonuçları henüz tam olarak aydınlatılamamış ve bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Nanoplastiklerin Beyne Ulaşım Mekanizmaları

Nanoplastiklerin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin anlaşılabilmesi için öncelikle bu partiküllerin organizmaya giriş, sistemik dolaşıma katılım ve beyin dokusuna ulaşım mekanizmalarının açıklanması gerekmektedir. Nanoplastikler, mikroplastiklere kıyasla daha küçük boyutlara sahip olmaları, onların hücresel düzeyde daha yüksek biyoyararlanım göstermelerine ve hedef dokularda daha kolay birikebilmelerine olanak sağlamaktadır (Prüst & ark., 2020:24). Nanoplastiklerin beyne ulaşmasında başlıca gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve dolaşım sistemi bulunmaktadır. Bu mekanizmaların her biri, partikül boyutu, yüzey yükü, hidrofobiklik derecesi ve çevresel proteinlerle oluşturdukları biyomoleküler korona yapısından etkilenmektedir.

Gastrointestinal Sistem Yoluyla Emilim

İnsanlarda nanoplastik maruziyetinin en önemli kaynaklarından biri gıda ve içme suyudur. Deniz ürünleri, şişelenmiş su, ambalajlı gıdalar, tuz ve çeşitli içeceklerde mikroplastik ve nanoplastik varlığı gösterilmiştir. Günlük yaşam boyunca alınan bu partiküller gastrointestinal sisteme ulaşarak bağırsak mukozası ile temas etmektedir (Cox & ark., 2019:7068). Bağırsak epitelinde bulunan enterositler, goblet hücreleri ve özellikle Peyer plaklarında bulunan M hücreleri nanoplastiklerin emiliminde önemli rol oynamaktadır. Küçük boyutlu partiküller endositoz ve transsitoz mekanizmaları ile epitel bariyerini geçebilmektedir. Bunun sonucunda nanoplastikler bağırsak lamina propriasına ulaşmakta ve burada lenfatik sistem veya portal dolaşım aracılığıyla sistemik dolaşıma katılabilmektedir (Prüst & ark., 2020:24). Deneysel çalışmalar, özellikle 50 nm ve daha küçük polistiren nanoplastiklerin bağırsak bariyerini daha yüksek verimlilikle geçtiğini göstermektedir. Bu durum, partikül boyutunun biyoyararlanım üzerinde belirleyici faktörlerden biri olduğunu ortaya koymaktadır (Walczak & ark., 2015:453). Nanoplastiklerin bağırsak

mikrobiyotasını değiştirebildiği de gösterilmiştir. Disbiyozis olarak tanımlanan bu durum bağırsak geçirgenliğini artırabilmekte ve "sızdıran bağırsak" olarak adlandırılan tabloya neden olabilmektedir. Böylece daha fazla nanoplastik dolaşıma geçebilmekte ve sistemik etkiler güçlenebilmektedir (Jin & ark., 2021:308).

Solunum Sistemi Yoluyla Emilim

Atmosferik plastik kirliliğinin artmasıyla birlikte inhalasyon yoluyla maruziyet de önemli bir risk faktörü hâline gelmiştir. Özellikle sentetik tekstil ürünleri, lastik aşınmaları ve endüstriyel faaliyetler sonucunda ortaya çıkan plastik partiküller havaya karışarak solunum yoluyla alınabilmektedir (Wright & Kelly, 2017:6634). Solunum sistemi içerisinde partiküllerin tutulduğu bölge büyük ölçüde boyutlarına bağlıdır. Daha büyük partiküller üst solunum yollarında tutulurken, nanoplastikler alveoler bölgelere kadar ulaşabilmektedir. Alveollerde bulunan ince epitel bariyer, partiküllerin pulmoner dolaşıma geçmesine olanak tanımaktadır. Alveolar makrofajlar yabancı partikülleri fagosite etmeye çalışsa da nanoplastiklerin çok küçük boyutları nedeniyle bu savunma mekanizması her zaman yeterli olmamaktadır. Bunun sonucunda bazı partiküller doğrudan dolaşıma geçebilmekte ve çeşitli organlara taşınabilmektedir (Yong & ark., 2020:1509). Solunum yoluyla alınan nanoplastiklerin oluşturduğu inflamasyon ve oksidatif stres yalnızca akciğerlerle sınırlı kalmamakta, sistemik inflamatuvar yanıtı da tetikleyebilmektedir.

Sistemik Dolaşım ve Organ Dağılımı

Gastrointestinal veya pulmoner emilim sonrasında nanoplastikler sistemik dolaşıma katılmaktadır. Kan dolaşımına geçen partiküller plazma proteinleri ile etkileşime girerek "protein korona" adı verilen bir yapı oluşturmaktadır. Protein korona, nanoplastiklerin biyolojik davranışlarını belirleyen en önemli faktörlerden biridir (Monopoli & ark., 2012:779). Protein korona oluşumu hücrelerle etkileşimi, doku dağılımını, immün sistem tarafından tanınmasını ve hücre

içi alım mekanizmalarını önemli ölçüde değiştirmektedir. Hayvan çalışmalarında nanoplastiklerin karaciğer, böbrek, dalak, akciğer, kalp, testis ve beyin gibi birçok organda birikebildiği gösterilmiştir (Lu & ark., 2018:628).

Kan-Beyin Bariyeri (KBB)

Merkezi sinir sistemi organizmanın en hassas ve metabolik açıdan en aktif dokularından biridir. Nöronların normal işlevlerini sürdürebilmeleri için iyon dengesi, nörotransmitter konsantrasyon ve hücre dışı ortamın biyokimyasal özelliklerinin sıkı şekilde düzenlenmesi gerekmektedir. Bu homeostatik ortamın korunmasında temel rol oynayan yapı kan-beyin bariyeridir. KBB dolaşım sistemi ile beyin parankimi arasında seçici geçirgenlik sağlayan dinamik bir biyolojik bariyer olup, merkezi sinir sistemini toksinlerden, patojenlerden ve dolaşımdaki zararlı moleküllerden korumaktadır (Daneman & Prat, 2015). Kan-beyin bariyeri, endotel hücreleri, sıkı bağlantı proteinleri (tight junction), perisitler ve astrosit ayakçıklarından oluşur ve bu yapı birçok yabancı maddenin beyin dokusuna girişini engellemektedir. Kan-beyin bariyerinin temel bileşenini beyin kapiller endotel hücreleri oluşturmaktadır. Periferik dokulardaki kapillerlerden farklı olarak bu endotel hücreleri arasında tight junctions bulunmaktadır. Bu bağlantılar hücreler arası geçişi büyük ölçüde sınırlandırmakta ve yalnızca belirli moleküllerin kontrollü şekilde geçişine izin vermektedir. Endotel hücrelerine ek olarak perisitler, bazal membran ve astrosit ayakçıkları da bariyer bütünlüğünün korunmasına katkı sağlamaktadır. Bu yapıların birlikte oluşturduğu fonksiyonel birim "nörovasküler ünite" olarak adlandırılmaktadır (Abbott & ark., 2010:41). Kan-beyin bariyeri yalnızca fiziksel bir bariyer değildir. Aynı zamanda metabolik ve immünolojik koruma sağlayan aktif bir düzenleme sistemidir. Bariyer üzerinde bulunan çeşitli taşıyıcı proteinler, iyon kanalları ve enzim sistemleri sayesinde besin maddeleri beyne taşınırken zararlı bileşiklerin girişleri sınırlandırılmaktadır.

Nanoplastiklerin Kan-Beyin Bariyeri Üzerindeki Etkileri

Geleneksel olarak KBB'nin, çoğu çevresel kirleticinin beyne girişini engellediği düşünülmekteydi. Son yıllarda nanopartiküller üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, nanometre boyutundaki maddelerin bu bariyeri geçebildiğini ortaya koymuştur. Nanoplastiklerin küçük boyutları yüksek yüzey reaktivitesi ve biyolojik membranlarla etkileşim kurabilme özellikleri onların KBB ile doğrudan temas etmelerine olanak sağlamaktadır. Özellikle 100 nm'nin altındaki polistiren nanoplastiklerin, endotel hücreleri tarafından internalize edilebildiği ve transsitoz mekanizması ile bariyerin karşı tarafına taşınabildiği gösterilmiştir (Yong & ark., 2020:1509). Kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini belirleyen en önemli yapılar endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı proteinleridir. Bu proteinler arasında özellikle: Occludin, Claudin-5, Zonula Occludens-1 (ZO-1), Junctional Adhesion Molecules (JAMs) ön plana çıkmaktadır. Bu proteinler hücreler arasında fiziksel bir bariyer oluşturarak istenmeyen moleküllerin beyin dokusuna girişini engellemektedir. Nanoplastik maruziyetinin bu proteinlerin ekspresyonunda azalmaya neden olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (Baroni & ark., 2025:1361). Özellikle polistiren nanoplastiklere maruz bırakılan deney hayvanlarında Claudin-5 ve Occludin düzeylerinde belirgin düşüşler gözlenmiştir. Bu azalma sonucunda hücreler arası bağlantılar zayıflamakta ve bariyer geçirgenliği artmaktadır. Benzer şekilde ZO-1 proteinindeki azalma da sıkı bağlantı komplekslerinin stabilitesini bozarak KBB fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Tight junction proteinlerinin kaybı sonucunda plazma proteinleri beyin dokusuna sızabilmekte, inflamatuvar hücrelerin geçişi kolaylaşmakta ve toksik maddelerin penetrasyonu artmaktadır. Bu süreç, nanoplastiklerin neden olduğu nörotoksik etkilerin başlangıç aşamalarından biri olarak değerlendirilmektedir.

Endotel Hücre Hasarı ve Mitokondriyal Disfonksiyon

Kan-beyin bariyerinin temel yapısal elemanı olan endotel hücreleri, nanoplastiklerin doğrudan hedeflerinden biridir. Hücre içine alınan nanoplastikler çeşitli organellerle etkileşime girerek hücresel fonksiyonları bozabilmektedir. Mitokondriler, hücresel enerji üretiminin merkezinde yer almakta ve ATP sentezinden sorumlu organeller olarak görev yapmaktadır. Nanoplastiklerin mitokondriyal membran bütünlüğünü bozduğu, elektron taşıma zincirinde aksamalara yol açtığı ve reaktif oksijen türlerinin üretimini artırdığı gösterilmiştir (Araújo & ark., 2025:3505). Mitokondriyal disfonksiyonun sonucunda ATP üretimi azalır hücresel enerji dengesi bozulur, oksidatif stres artar, ve endotel hücre ölüm mekanizmaları aktive olur. Bu süreçler KBB bütünlüğünün korunmasını zorlaştırmakta ve bariyer geçirgenliğinin artmasına katkı sağlamaktadır.

Oksidatif Stresin Kan-Beyin Bariyeri Üzerindeki Rolü

Nanoplastik maruziyetinin neden olduğu en önemli moleküler mekanizmalardan biri oksidatif strestir. Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi, endotel hücrelerinde çeşitli yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olmaktadır. Oksidatif stres sonucunda lipid peroksidasyonu artar, hücre membranları zarar görür, DNA hasarı oluşur, protein oksidasyonu meydana gelir. Bu olaylar yalnızca hücre sağkalımını etkilemekle kalmamakta, aynı zamanda tight junction proteinlerinin parçalanmasına da yol açmaktadır (Prüst & ark., 2020:24). Artan oksidatif stres aynı zamanda matriks metalloproteinazların (MMP'ler) aktivasyonunu tetiklemektedir. Özellikle MMP-2 ve MMP-9, bazal membran ve tight junction proteinlerinin yıkımında görev almaktadır. Bu durum KBB geçirgenliğinin daha da artmasına neden olmaktadır (Rochfort & Cummins, 2015:702).

Nöroinflamasyon ve Kan-Beyin Bariyeri Bozukluğu

Nanoplastiklerin neden olduğu sistemik inflamasyon, kan-beyin bariyeri üzerinde önemli etkiler oluşturmaktadır. Dolaşımda

artan proinflamatuvar sitokinler endotel hücrelerini etkileyerek bariyer fonksiyonlarını bozabilmektedir. Özellikle: TNF-α, IL-1β, IL-6 gibi sitokinlerin KBB geçirgenliğini artırdığı bilinmektedir (Varatharaj & Galea, 2017:1). TNF-α'nın etkisiyle tight junction protein sentezi azalır, endotel hücreleri aktive olur ve lökosit adezyonu artar. IL-1β ve IL-6 ise inflamatuvar sinyal yollarını aktive ederek bariyer bozukluğunu daha da derinleştirmektedir. Bu süreç sonucunda KBB yalnızca nanoplastiklere değil, diğer çevresel toksinlere ve inflamatuvar hücrelere karşı da daha geçirgen hâle gelmektedir.

Astrosit ve Perisit Fonksiyonlarındaki Değişiklikler

Kan-beyin bariyerinin bütünlüğü yalnızca endotel hücrelerine bağlı değildir. Astrositler ve perisitler de nörovasküler ünitenin önemli bileşenleridir. Astrositler tight junction oluşumunu destekler, iyon dengesini düzenler, nöronal metabolizmaya katkı sağlar. Nanoplastik maruziyeti sonrasında astrositlerde glial fibrillary acidic protein (GFAP) ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu durum astrogliyozis olarak tanımlanmakta ve nöroinflamasyonun önemli göstergelerinden biri kabul edilmektedir (Fang & ark., 2025). Perisitler ise kapiller stabiliteyi sağlamaktadır. Nanoplastiklerin perisit fonksiyonlarını bozabileceği ve damar geçirgenliğini artırabileceği düşünülmektedir. Her ne kadar bu konuda çalışmalar sınırlı olsa da mevcut veriler nörovasküler ünitenin tüm bileşenlerinin nanoplastiklerden etkilenebileceğini göstermektedir.

Kan-Beyin Bariyeri Bozulmasının Nörolojik Sonuçları

Kan-beyin bariyerindeki bozulma, nanoplastik nörotoksisitesinin kritik dönüm noktalarından biridir. Bariyer bütünlüğünün kaybı sonucunda daha fazla nanoplastik beyin dokusuna ulaşır, inflamatuvar hücre infiltrasyonu artar, oksidatif stres derinleşir, mikroglial aktivasyon hızlanır, nöronal hasar yaygınlaşır. Bu süreç özellikle öğrenme ve hafızadan sorumlu olan hipokampus bölgesinde belirgin hasarlara yol açabilmektedir. Davranış testlerinde gözlenen bilişsel

bozuklukların önemli bir kısmının KBB bütünlüğündeki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Ma, 2025:1245).

Hipokampusun Yapısı ve Fonksiyonel Önemi

Hipokampus, memeli beyninin medial temporal lobunda yer alan ve öğrenme, hafıza, mekânsal yönelim ile bilişsel süreçlerin düzenlenmesinde merkezi rol oynayan bir beyin bölgesidir. Özellikle kısa süreli hafızanın uzun süreli hafızaya dönüştürülmesi, yeni bilgilerin işlenmesi ve çevresel uyaranların değerlendirilmesi gibi işlevlerde kritik öneme sahiptir. Hipokampus anatomik olarak dentat girus (DG), Cornu Ammonis 1 (CA1), Cornu Ammonis 2 (CA2), Cornu Ammonis 3 (CA3) ve subikulum bölgelerinden oluşmaktadır (Andersen & ark., 2007). Hipokampal nöronlar yüksek enerji gereksinimi, yoğun sinaptik aktivite ve zengin glutamaterjik iletim nedeniyle çevresel toksinlere karşı oldukça duyarlıdır. Bu nedenle oksidatif stres, inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyon gibi patolojik süreçler ilk olarak hipokampusta belirgin hasar oluşturabilmektedir (Small & ark., 2011).

Nanoplastiklerin Hipokampusta Birikimi

Nanoplastiklerin kan-beyin bariyerini aşmasının ardından beyin dokusunda homojen dağılmadığı, belirli bölgelerde daha fazla biriktiği gösterilmiştir. Özellikle hipokampus, korteks ve hipotalamus nanoplastiklerin yoğun olarak saptandığı bölgeler arasında yer almaktadır (Fang & ark., 2025). Hipokampal dokuda nanoplastik birikiminin nedenleri arasında yüksek metabolik aktivite, yoğun vaskülarizasyon, sürekli sinaptik yeniden şekillenme, yüksek oksijen tüketimi bulunmaktadır. Floresan işaretli polistiren nanoplastiklerle gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda maruziyet sonrasında hipokampal bölgelerde belirgin partikül birikimi gözlenmiştir. Bu birikim süresi uzadıkça hücresel hasarın şiddetinin arttığı bildirilmektedir (Barboza & ark., 2023). Nanoplastiklerin hücre içinde özellikle

mitokondriler, endoplazmik retikulum, lizozomlar ile etkileşime girdiği ve bu organellerde fonksiyon bozukluğu oluşturduğu gösterilmiştir.

Nanoplastiklere Bağlı Oksidatif Stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) üretimi ile organizmanın antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Normal fizyolojik koşullarda düşük düzeylerde üretilen serbest radikaller hücresel sinyal iletiminde, immün yanıtlarda ve hücre proliferasyonunda önemli roller üstlenmektedir. Ancak bu moleküllerin aşırı üretimi veya antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalması durumunda hücresel yapılar zarar görmekte ve çeşitli patolojik süreçler başlamaktadır (Sies, 2017:613).

Merkezi sinir sistemi oksidatif strese karşı en duyarlı organlardan biridir. Beyin toplam vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturmasına rağmen, vücudun toplam oksijen tüketiminin yaklaşık %20'sinden sorumludur. Ayrıca nöronal membranlarda yüksek miktarda çoklu doymamış yağ asitleri bulunması ve antioksidan kapasitenin diğer organlara göre daha sınırlı olması, beyni oksidatif hasara karşı savunmasız hâle getirmektedir (Cobley & ark., 2018:490). Son yıllarda yapılan çalışmalar, nanoplastiklerin neden olduğu nörotoksisitenin temel mekanizmalarından birinin oksidatif stres olduğunu ortaya koymuştur. Nanoplastik maruziyeti sonrasında ROS üretiminde meydana gelen artışın, kan-beyin bariyeri hasarından hipokampal dejenerasyona kadar birçok patolojik sürecin başlangıcında rol oynadığı düşünülmektedir (Prüst & ark., 2020:24).

Nanoplastiklerin Reaktif Oksijen Türlerini Artırması

Nanoplastikler hücre içerisine girdikten sonra çeşitli organellerle etkileşime girerek ROS üretimini artırabilmektedir. Özellikle mitokondriler, nanoplastik kaynaklı oksidatif stresin en önemli hedeflerinden biridir. Normal koşullarda mitokondriyal elektron taşıma

zincirinde oksijenin küçük bir kısmı süperoksit radikaline dönüşmektedir. Ancak nanoplastik maruziyeti elektron taşıma zincirindeki protein komplekslerinin fonksiyonlarını bozarak elektron kaçaklarını artırmaktadır. Bunun sonucunda ROS üretimi belirgin şekilde yükselmektedir (Yong & ark., 2020:1509). Nanoplastik maruziyeti sonrası artan başlıca reaktif oksijen türleri şunlardır:

- Süperoksit anyonu (O_2^-)
- Hidrojen peroksit (H_2O_2)
- Hidroksil radikali (OH•)
- •Singlet oksijen

Bu moleküller oldukça reaktif olup hücre zarları, proteinler, DNA ve mitokondriler üzerinde yıkıcı etkiler oluşturabilmektedir. Deneysel hayvan çalışmalarında polistiren nanoplastik maruziyetinin hipokampal dokuda ROS seviyelerini anlamlı derecede artırdığı bildirilmiştir (Jin & ark., 2022).

Mitokondriyal Disfonksiyon ve Oksidatif Hasar

Nöronların yüksek enerji gereksinimi nedeniyle mitokondriyal fonksiyonların korunması büyük önem taşımaktadır. Nanoplastiklerin mitokondriler üzerinde oluşturduğu başlıca etkiler mitokondriyal membran potansiyelinin azalması, ATP sentezinde düşüş, elektron taşıma zinciri bozukluğu, ROS üretiminde artış ve mitokondriyal DNA hasarıdır. Bu değişiklikler sonucunda hücresel enerji metabolizması bozulmakta ve oksidatif hasar derinleşmektedir (Araújo & ark., 2025:3505). Mitokondriyal hasar aynı zamanda apoptoz mekanizmalarını da aktive etmektedir. Sitokrom c salınımı ve kaspaz aktivasyonu sonucunda nöronal kayıplar meydana gelebilmektedir.

Lipid Peroksidasyonu

Beyin dokusu yüksek miktarda çoklu doymamış yağ asidi içerdiğinden lipid peroksidasyonuna oldukça yatkındır. ROS tarafından başlatılan zincir reaksiyonları hücre membranlarının yapısal bütünlüğünü bozarak hücresel fonksiyonların kaybına neden olmaktadır. Lipid peroksidasyonunun en önemli son ürünlerinden biri malondialdehittir (MDA). MDA düzeyleri oksidatif hasarın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Ayala & ark., 2014). Nanoplastik maruziyeti sonrası gerçekleştirilen çok sayıda deneysel çalışmada MDA düzeylerinde artış, hücre membranı bütünlüğünde bozulma, sinaptik fonksiyon kaybı gözlenmiştir (Fang & ark., 2025). Özellikle hipokampal dokuda artan MDA düzeyleri öğrenme ve hafıza performansındaki düşüşlerle ilişkilendirilmektedir.

Protein Oksidasyonu

Reaktif oksijen türleri yalnızca lipidleri değil, proteinleri de hedef almaktadır. Protein oksidasyonu sonucunda, enzim aktivitesi azalır, hücresel sinyal iletimi bozulur, yapısal proteinlerde fonksiyon kaybı oluşur. Özellikle sinaptik proteinlerin oksidatif modifikasyona uğraması sinaptik plastisitenin bozulmasına katkı sağlamaktadır. Protein karbonilasyonu oksidatif protein hasarının önemli göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Nanoplastik maruziyeti sonrası protein karbonil düzeylerinde artış gözlenmesi, protein oksidasyonunun nörotoksisite gelişimindeki önemini ortaya koymaktadır (Prüst & ark., 2020:24).

Antioksidan Savunma Sistemleri Üzerindeki Etkiler

Canlı organizmalar oksidatif hasarı sınırlandırabilmek için gelişmiş antioksidan sistemlere sahiptir. Bu sistemler enzimatik ve enzimatik olmayan savunma mekanizmalarından oluşmaktadır.

Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, süperoksit radikallerini hidrojen peroksite dönüştüren ilk savunma hattıdır. Nanoplastik maruziyeti sonrasında birçok çalışmada SOD aktivitesinde anlamlı azalma bildirilmiştir. SOD aktivitesindeki düşüş süperoksit birikimine, oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır (Jin & ark., 2022).

Katalaz (CAT)

Katalaz enzimi hidrojen peroksiti su ve oksijene parçalamaktadır. Nanoplastik maruziyeti sonucunda, CAT aktivitesinde azalma, H_2O_2 birikiminde artış gözlenmektedir Bu durum hidroksil radikali oluşumunu kolaylaştırmaktadır.

Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

GSH-Px hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksitleri detoksifiye eden önemli bir antioksidan enzimdir. Nanoplastik maruziyeti sonrası GSH-Px aktivitesinde belirgin düşüşler rapor edilmiştir (Fang & ark., 2025).

Glutatyon (GSH)

GSH hücre içindeki en önemli non-enzimatik antioksidanlardan biridir. GSH serbest radikalleri nötralize eder, redoks dengesini korur, antioksidan enzimlerin çalışmasını destekler. Nanoplastik maruziyetinin GSH seviyelerini azalttığı ve hücreleri oksidatif hasara karşı daha savunmasız hâle getirdiği gösterilmiştir (Ma, 2025:1245).

Oksidatif Stres ve Nöroinflamasyon Arasındaki İlişki

Oksidatif stres ve nöroinflamasyon birbirini besleyen iki temel patolojik süreçtir. Nanoplastik maruziyetinde artan ROS düzeyleri NF-κB aktivasyonunu tetikler, mikroglial hücrelerini aktive eder, TNF-α, IL-1β ve IL-6 üretimini artırır. Bu inflamatuvar sitokinler ise yeni ROS üretimini teşvik ederek oksidatif hasarı daha da artırmaktadır (Araújo & ark., 2025:3505). Böylece ilerleyici bir hasar döngüsü oluşmaktadır. Bu mekanizma nanoplastiklerin neden olduğu kronik nörotoksisitenin temelini oluşturmaktadır.

Oksidatif Stres ve Hipokampal Hasar İlişkisi

Hipokampus yüksek metabolik aktivitesi nedeniyle oksidatif strese karşı oldukça hassastır. Nanoplastik maruziyetine bağlı olarak gelişen MDA artışı, SOD, CAT, GSH, GSH-Px aktivitelerindeki azalma hipokampal dokuda sinaptik kayıplara ve nöronal dejenerasyona neden olmaktadır. Deneysel hayvan çalışmalarında oksidatif stres belirteçlerindeki değişimlerin Y-maze ve Morris Water Maze gibi davranış testlerindeki performans düşüşleriyle korele olduğu gösterilmiştir (Jin & ark., 2022). Bu bulgular oksidatif stresin bilişsel bozuklukların gelişiminde merkezi rol oynadığını göstermektedir.

Nanoplastiklere Bağlı Nöroinflamasyon

Nöroinflamasyon, merkezi sinir sisteminde meydana gelen inflamatuvar yanıtları tanımlamak için kullanılan bir kavramdır. Normal koşullarda inflamatuvar mekanizmalar enfeksiyonlara, travmalara ve çeşitli doku hasarlarına karşı koruyucu görev üstlenmektedir. Ancak inflamatuvar yanıtın uzun süre devam etmesi veya aşırı derecede aktive olması, nöronal fonksiyonların bozulmasına ve nörodejeneratif süreçlerin başlamasına neden olabilmektedir (Glass & ark., 2010:918).

Merkezi sinir sistemindeki inflamatuvar yanıtlar periferik dokulardan farklı özellikler göstermektedir. Beyinde inflamasyonun temel düzenleyicileri mikroglial hücreler ve astrositlerdir. Bu hücreler çeşitli çevresel uyaranları algılayarak sitokin, kemokin ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin üretimini düzenlemektedir. Nanoplastikler gibi çevresel kirleticilerin bu hücreleri aktive ederek nöroinflamasyonu başlattığı ve sürdürdüğü gösterilmiştir (Prüst & ark., 2020:24). Son yıllarda yapılan çalışmalar, nanoplastik maruziyetinin yalnızca oksidatif stres oluşturmadığını, aynı zamanda merkezi sinir sisteminde belirgin inflamatuvar değişikliklere yol açtığını ortaya

koymuştur. Özellikle kronik maruziyet durumlarında nöroinflamasyonun bilişsel bozukluklar ve hipokampal hasar gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Araújo & ark., 2025:3505).

BDNF-CREB Sinyal Yolu ve Merkezi Sinir Sistemindeki Önemi

Merkezi sinir sisteminde öğrenme, hafıza, sinaptik plastisite ve nöronal sağkalımın düzenlenmesinde çok sayıda hücre içi sinyal mekanizması görev almaktadır. Bu mekanizmalar arasında Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF) ve cAMP Response Element-Binding Protein (CREB) sinyal yolu, bilişsel fonksiyonların sürdürülmesinde kritik öneme sahip moleküler sistemlerden biri olarak kabul edilmektedir. BDNF-CREB ekseni, sinaptik bağlantıların güçlendirilmesi, yeni sinaps oluşumu, uzun süreli potansiyasyon (Long-Term Potentiation; LTP) ve hafıza konsolidasyonunda temel rol üstlenmektedir (Park & Poo, 2013:7). Yapılan araştırmalar birçok nörodejeneratif hastalıkta ve çevresel toksin maruziyetinde BDNF-CREB yolunun baskılandığını göstermiştir. Özellikle oksidatif stres ve nöroinflamasyonun artması sonucunda bu sinyal sisteminde meydana gelen bozulmaların öğrenme ve hafıza performansında düşüşe neden olduğu bildirilmektedir (Numakawa & ark., 2018:2312).

Nanoplastik maruziyetine bağlı nörotoksisite çalışmalarında da BDNF-CREB eksenindeki değişiklikler dikkat çekmektedir. Ancak bu etkilerin daha iyi anlaşılabilmesi için öncelikle BDNF ve CREB'in normal fizyolojik fonksiyonlarının incelenmesi gerekmektedir.

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

BDNF, nörotrofin ailesinin en önemli üyelerinden biridir. İlk olarak 1980'li yıllarda keşfedilen bu protein, sinir hücrelerinin gelişimi, farklılaşması, sağkalımı ve fonksiyonlarının sürdürülmesinde temel görev üstlenmektedir (Barde, 1989:1525). BDNF; Hipokampus, Serebral korteks, Amigdala, Hipotalamus, Beyincik gibi çeşitli

beyin bölgelerinde sentezlenmektedir. Özellikle hipokampus, yüksek BDNF ekspresyonuna sahip olması nedeniyle öğrenme ve hafıza süreçlerinde kritik bir merkez olarak kabul edilmektedir (Miranda & ark., 2019:363).

BDNF başlangıçta pro-BDNF şeklinde sentezlenmekte ve daha sonra proteolitik işlemler sonucunda olgun BDNF formuna dönüştürülmektedir. Bu iki form farklı biyolojik etkilere sahiptir. Pro-BDNF; p75NTR reseptörüne bağlanarak apoptozu artırabilir ve sinaptik zayıflamaya katkıda bulunabilir. Olgun BDNF (mBDNF) ise TrkB reseptörüne bağlanarak nöronal sağkalımı destekler sinaptik plastisiteyi artırır ve öğrenme ve hafızayı güçlendirir. Bu nedenle beyin fonksiyonları açısından özellikle olgun BDNF formu büyük önem taşımaktadır (Park & Poo, 2013:7).

TrkB Reseptörü ve BDNF Sinyal İletimi

BDNF'nin biyolojik etkilerinin büyük bölümü Tropomyosin Receptor Kinase B (TrkB) reseptörü aracılığıyla gerçekleşmektedir. BDNF'nin TrkB reseptörüne bağlanması sonucunda reseptör dimerizasyonu ve otofosforilasyon meydana gelir. Bunu takiben çeşitli hücre içi sinyal yolları aktive olur.

PI3K/Akt Yolu

Bu yolun temel fonksiyonları hücre sağkalımını desteklemek, apoptozu baskılamak, protein sentezini düzenlemek.

MAPK/ERK Yolu

Bu yol sinaptik plastisiteyi düzenler, nöronal farklılaşmayı destekler ve öğrenme süreçlerine katkı sağlar.

PLCγ Yolu

Bu yolun aktivasyonu, hücre içi kalsiyum düzeylerini artırır, nörotransmitter salınımını düzenler, CREB aktivasyonuna katkı sağlar. Bu sinyal yollarının koordineli çalışması sonucunda nöronal

fonksiyonların sürdürülmesi mümkün olmaktadır (Lu & ark., 2013:401).

CREB (cAMP Response Element-Binding Protein)

CREB transkripsiyon faktörü olarak görev yapan önemli bir düzenleyici proteindir. CREB'in temel görevi belirli genlerin ekspresyonunu düzenlemektir. Aktif olmayan CREB sitoplazmada veya çekirdekte bulunabilmektedir. Çeşitli hücre içi sinyal yolları tarafından fosforile edildiğinde aktif hâle gelmektedir. Özellikle Ser133 pozisyonundaki fosforilasyon CREB aktivasyonu açısından kritik öneme sahiptir (Shaywitz & Greenberg, 1999:821).

Aktifleşen CREB çekirdekteki CRE bölgelerine bağlanarak transkripsiyonu başlatır ve nöronal fonksiyonlar için gerekli genlerin sentezini artırır. CREB tarafından düzenlenen genler arasında BDNF, c-fos, Arc ve Bcl-2 gibi birçok önemli gen bulunmaktadır. Bu nedenle CREB, öğrenme ve hafıza süreçlerinin moleküler düzenleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir.

BDNF ve CREB arasında çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Bir taraftan BDNF, TrkB reseptörü aracılığıyla CREB fosforilasyonunu arttırırken diğer taraftan aktive CREB de BDNF gen ekspresyonunu artırmaktadır. Bu durum pozitif geri besleme mekanizması oluşturmaktadır. Bu döngü sinaptik plastisitenin devamlılığında kritik rol oynamaktadır (Numakawa & ark., 2018:2312).

BDNF-CREB Sinyal Yolunun Oksidatif Stres ve Nöroinflamasyon ile İlişkisi

BDNF-CREB ekseni oksidatif stres ve inflamasyon tarafından güçlü şekilde etkilenmektedir. Artan ROS düzeyleri CREB fosforilasyonunu azaltabilir, TrkB sinyal iletimini bozabilir, BDNF ekspresyonunu düşürebilir. Bu nedenle oksidatif stres ve nöroinflamasyonun arttığı durumlarda genellikle BDNF-CREB aktivitesinde azalma görülmektedir. Nanoplastik maruziyetinde gözlenen bilişsel

bozuklukların önemli bir kısmının bu mekanizma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Nanoplastiklerin BDNF-CREB Sinyal Yolu Üzerindeki Etkileri

BDNF-CREB sinyal yolu, öğrenme, hafıza, sinaptik plastisite ve nöronal sağkalımın düzenlenmesinde merkezi rol oynayan moleküler mekanizmalardan biridir. Önceki bölümde ayrıntılı olarak açıklandığı üzere, BDNF'nin TrkB reseptörüne bağlanması sonucunda aktive olan hücre içi sinyal yolları CREB fosforilasyonunu artırmakta, CREB ise BDNF ekspresyonunu destekleyerek pozitif geri besleme döngüsü oluşturmaktadır. Bu sistem, özellikle hipokampal uzun süreli potansiyasyonun (LTP) sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir (Park & Poo, 2013:7).

Yapılan bazı deneysel çalışmalar, nanoplastiklerin yalnızca oksidatif stres ve nöroinflamasyon oluşturmadığını, aynı zamanda nörotrofik sinyal mekanizmalarını da bozduğunu göstermektedir. Özellikle hipokampal dokuda BDNF ekspresyonunun azalması ve CREB aktivasyonunun baskılanması, nanoplastiklere bağlı bilişsel bozuklukların temel moleküler mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir (Prüst & ark., 2020:24).

Nanoplastik maruziyetinin BDNF-CREB ekseni üzerindeki etkileri doğrudan ve dolaylı mekanizmalarla ortaya çıkabilmektedir. Oksidatif stres, nöroinflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve sinaptik hasar gibi süreçlerin tamamı bu sinyal yolunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Hipokampusta BDNF Düzeylerinin azalması nanoplastik nörotoksisitesi çalışmalarında en sık bildirilen bulgulardan biridir. Hipokampus öğrenme ve hafızanın merkezlerinden biri olup yüksek düzeyde BDNF sentezlemektedir. Normal koşullarda BDNF Sinaptik güçlenmeyi destekler, nöronal sağkalımı artırır, yeni sinaps oluşumunu uyarır, hafıza konsolidasyonunu kolaylaştırır. Ancak nanoplastik maruziyeti sonrasında bu koruyucu mekanizmanın bozulduğu gösterilmiştir (Ma, 2025:1245). BDNF düzeylerindeki

düşüş sonucunda sinaptik plastisite azalır, öğrenme kapasitesi düşer, nöronal yenilenme yavaşlar, bilişsel performans bozulur. Bu nedenle BDNF azalması nanoplastik nörotoksisitesinin temel biyobelirteçlerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

CREB Fosforilasyonunun Baskılanması

CREB'in biyolojik olarak aktif formu fosforile CREB (p-CREB) olarak bilinmektedir. CREB'in aktive olabilmesi için özellikle Ser133 bölgesinin fosforile edilmesi gerekmektedir. Fosforilasyon sonrasında CREB çekirdekteki CRE bölgelerine bağlanarak çeşitli genlerin transkripsiyonunu başlatmaktadır (Shaywitz & Greenberg, 1999:821). Nanoplastik maruziyetinin CREB aktivasyonunu çeşitli mekanizmalarla baskıladığı düşünülmektedir. Bu mekanizmalar arasında ROS artışı, mitokondriyal disfonksiyon, kalsiyum homeostazisinin bozulması ve inflamatuvar sitokinlerin yükselmesi yer almaktadır.

Deneysel çalışmalarda nanoplastik maruziyeti sonrasında hipokampal p-CREB düzeylerinde belirgin azalma saptanmıştır (Fang & ark., 2025). CREB aktivitesindeki düşüş BDNF sentezinde azalma, sinaptik protein üretiminde düşüş, nörogenezde baskılanma ve hafıza konsolidasyonunda bozulmaya yol açmaktadır. Dolayısıyla BDNF ve CREB birbirini etkileyen bir döngü içerisinde birlikte baskılanmaktadır. BDNF-CREB eksenindeki bozulmaların en önemli sonuçlarından biri sinaptik plastisitenin zayıflamasıdır. Sinaptik plastisite yeni bilgi öğrenilmesi, hafızanın depolanması ve sinaptik ağların yeniden şekillenmesini sağlayan temel mekanizmadır. Nanoplastik maruziyeti sonrasında sinaptik proteinler olan PSD-95, Synaptophysin, Synapsin-I veSNAP-25'te azalma bildirilmiştir (Fang & ark., 2025). Bu proteinlerdeki azalma sinaptik bağlantı kaybına, nörotransmitter salınımında bozulmaya ve öğrenme performansında düşüşe neden olmaktadır.

Sonuç

Nanoplastikler, sahip oldukları küçük boyutları ve yüksek biyolojik etkileşim kapasiteleri sayesinde merkezi sinir sistemine ulaşabilen ve çeşitli nörotoksik etkiler oluşturabilen önemli çevresel kirleticiler olarak öne çıkmaktadır. Mevcut bilimsel veriler nanoplastiklerin gastrointestinal sistem ve solunum yolu gibi farklı maruziyet yolları aracılığıyla organizmaya girebildiğini, kan-beyin bariyerini aşarak beyin dokusunda özellikle hipokampusta birikebildiğini göstermektedir. Bu birikim sonucunda kan-beyin bariyeri bütünlüğünde bozulma, oksidatif stres artışı, nöroinflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon, sinaptik plastisite kaybı ve nöronal ölüm gibi çok yönlü patolojik süreçler ortaya çıkmaktadır. Ayrıca nanoplastik maruziyetinin öğrenme ve hafıza mekanizmalarının moleküler temelini oluşturan BDNF-CREB sinyal yolunu baskıladığı, böylece nörogenez ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara yol açtığı bildirilmektedir. Kan-beyin bariyeri hasarı, oksidatif stres, nöroinflamasyon ve BDNF-CREB eksenindeki değişikliklerin birbirleriyle etkileşim içerisinde ilerlediği ve sonuçta hipokampal dejenerasyon ile davranışsal bozuklukların gelişimine katkıda bulunduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle nanoplastiklerin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı olarak araştırılması, insan sağlığı açısından oluşturdukları risklerin ortaya konulması ve olası koruyucu stratejilerin geliştirilmesi bakımından büyük önem taşımaktadır.

Kaynakça

Abbott, N. J., Rönnbäck, L., & Hansson, E. (2010). Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience,* 7(1), 41–53.

Araújo, A. M., Mota, C., Ramos, H., Faria, M. A., Carvalho, M., & Ferreira, I. M. P. L. V. O. (2025). The neurotoxic threat of micro- and nanoplastics: evidence from In Vitro and In Vivo models. *Archives of Toxicology*, 99(9), 3505–3525.

Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity,* 2014, 360438.

Barde, Y. A. (1989). Trophic factors and neuronal survival. *Neuron*, 2(6), 1525–1534.

Barboza, L. G. A., Dick Vethaak, A., Lavorante, B. R. B. O., Lundebye, A. K., & Guilhermino, L. (2023). Microplastics and nanoplastics in the nervous system: Mechanisms of neurotoxicity. Environmental Research, 216, 114722.

Baroni, A., Moulton, C., Cristina, M., Sansone, L., Belli, M., & Tasciotti, E. (2025). Nano- and Microplastics in the Brain: An Emerging Threat to Neural Health. *Nanomaterials*, 15(17), 1361.

Cobley, J. N., Fiorello, M. L., & Bailey, D. M. (2018). 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biology*, 15, 490–503.

Cox, K. D., Covernton, G. A., Davies, H. L., Dower, J. F., Juanes, F., & Dudas, S. E. (2019). Human consumption of microplastics. *Environmental Science & Technology*, 53(12), 7068–7074.

Daneman, R., & Prat, A. (2015). The blood-brain barrier. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(1), a020412.

Fang, S., Yin, Y., Zhang, Y., & diğerleri. (2025). Overall effects of microplastics on brain. *Frontiers in Toxicology*, 7, 1619096.

Glass, C. K., Saijo, K., Winner, B., Marchetto, M. C., & Gage, F. H. (2010). Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*, 140(6), 918–934.

Jin, H., Ma, T., Sha, X., Liu, Z., Zhou, Y., Meng, X., & Chen, Y. (2022). Polystyrene nanoplastics induce hippocampal damage and cognitive impairment in mice. *Science of the Total Environment*, 806, 150573.

Jin, Y., Lu, L., Tu, W., Luo, T., & Fu, Z. (2021). Impacts of polystyrene microplastic on the gut barrier and microbiota. *Science of the Total Environment*, 649, 308–317.

Lu, B., Nagappan, G., Guan, X., Nathan, P. J., & Wren, P. (2013). BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(6), 401–416.

Lu, Y., Zhang, Y., Deng, Y., Jiang, W., Zhao, Y., Geng, J., Ding, L., & Ren, H. (2018). Uptake and accumulation of polystyrene microplastics in zebrafish. *Science of the Total Environment*, 628–629, 1–8.

Ma, Q. (2025). Neurotoxicity of micro- and nanoplastics. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(3), 1245.

Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B., & Bekinschtein, P. (2019). Brain-derived neurotrophic factor: A key molecule for memory in the healthy and pathological brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 363.

Monopoli, M. P., Åberg, C., Salvati, A., & Dawson, K. A. (2012). Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials. *Nature Nanotechnology*, 7(12), 779–786.

Numakawa, T., Odaka, H., & Adachi, N. (2018). Actions of brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoid stress in neurogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11), 2312.

Park, H., & Poo, M. M. (2013). Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(1), 7–23.

Prüst, M., Meijer, J., & Westerink, R. H. S. (2020). The plastic brain: Neurotoxicity of micro- and nanoplastics. *Particle and Fibre Toxicology*, 17(1), 24.

Rochfort, K. D., & Cummins, P. M. (2015). The blood-brain barrier endothelium: A target for pro-inflammatory cytokines. *Biochemical Society Transactions*, 43(4), 702–706.

Shaywitz, A. J., & Greenberg, M. E. (1999). CREB: A stimulus-induced transcription factor activated by a diverse array of extracellular signals. *Annual Review of Biochemistry*, 68, 821–861.

Sies, H. (2017). Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress. *Redox Biology*, 11, 613–619.

Van Kaam, S., Westerink, R. H. S., & Kasteel, E. E. J. (2025). The plastic brain part II: New insights into micro- and nanoplastics neurotoxicity. Microplastics and Nanoplastics, 5(1), Article 44.

Varatharaj, A., & Galea, I. (2017). The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 60, 1–12.

Yong, C. Q. Y., Valiyaveettil, S., & Tang, B. L. (2020). Toxicity of microplastics and nanoplastics in mammalian systems. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(5), 1509.

Walczak, A. P., Kramer, E., Hendriksen, P. J. M., Tromp, P., Helsper, J. P. F. G., van der Zande, M., Rietjens, I. M. C. M., &

Bouwmeester, H. (2015). Translocation of differently sized and charged polystyrene nanoparticles in in vitro intestinal cell models of increasing complexity. *Nanotoxicology*, 9(4), 453–461. https://doi.org/10.3109/17435390.2014.944599

Wright, S. L., & Kelly, F. J. (2017). Plastic and human health: A micro issue? *Environmental Science & Technology*, 51(12), 6634–6647. https://doi.org/10.1021/acs.est.7b00423

BÖLÜM 2

DENEY HAYVANLARI ETİĞİNE YENİ BİR BAKIŞ AÇISI

RECEP BOZKURT[1]
GÜZİN ÖZKURT[2]
TUĞÇE VARLIOĞLU[3]
İBRAHİM TALHA SOYLU[4]
HÜMEYRA KIRTAŞ[5]

Giriş

Tıbbi bilimlerde ağırlıklı olmak üzere birçok bilim dalında deney hayvanları kullanımı her geçen yıl giderek artmaktadır (Taylor & Alvarez, 2019: 169). Herhangi bir kimyasal ajanın insanlığın hizmetine sunulmadan önceki denemelerinin deney hayvanları üzerinde yapıldığı bilinmektedir. Bu dönem preklinik dönem olarak

[1] Öğretim Görevlisi Doktor, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri, Orcid: 0000-0001-9027-3114
[2] Doçent Doktor, Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0003-2732-9490
[3] Lisans Öğrencisi, Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Orcid: 0009-0008-3413-6930, 0009-0002-8655-3871, 0009-0009-7832-1203
[4] Lisans Öğrencisi, Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Orcid: 0009-0008-3413-6930, 0009-0002-8655-3871, 0009-0009-7832-1203
[5] Lisans Öğrencisi, Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Orcid: 0009-0008-3413-6930, 0009-0002-8655-3871, 0009-0009-7832-1203

adlandırılır (Barré-Sinoussi & Montagutelli, 2015: FSO63). Hangi bilim dalı olursa olsun deney hayvanları üzerinde çalışma yapmak için öncelikle etik kurul tarafından çalışma izni alması gerekmektedir. Etik kurullara sunulan çalışmalar deney hayvanlarının refahı, insancıl öldürme metodu, kullanılacak en az hayvan sayısının belirtilip belirtilmemesi gibi birçok faktörle değerlendirilir. Çalışmanın deney hayvanları üzerinde yapılmasının uygun bulunması durumunda gerekli hayvanlar temin edilerek çalışma başlar (Silverman & ark., 2014: 1).

Dünyada her yıl milyonlarca deney hayvanı bu çalışmalar için kullanılmaktadır. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) verilerine göre deney hayvanlarında yapılan testlerde güvenli ve etkili olduğu tespit edilen her 100 ilaç adayından yaklaşık %92-%96'sı insan üzerindeki klinik deneylerde başarısız olmaktadır. Başka bir deyişle hayvan deneylerinin başarı oranı sadece %4-%8 civarındadır (Akhtar, 2015: 407). Özellikle Alzheimer ve kanser gibi karmaşık hastalıklarda bu başarısızlık oranı %95-%99 seviyelerine ulaşmaktadır. Bu dikkat çekici tablo deney hayvanlarında etik sorunsallığını akıllara getirmektedir (Cummings & ark., 2014: 37).

Kan Alma Yöntemlerinin Etik Boyutu

Deney hayvanlarında kan alma süreçleri çalışmanın prosedüründe normal bir süreçmiş gibi görülse de deney hayvanları üzerinde kalıcı fiziksel ve psikolojik hasarlar bırakabilmektedir (Balcombe & ark., 2004: 42).

Retro-orbital kan alma metodu pratikliği açısından araştırmacılar tarafından sıkça tercih edilse de çeşitli olumsuzlukları bulunmaktadır (Van Herck & ark., 1998: 377). Bu yöntemde kapiler tüpün göz küresinin arkasına, optik sinirlere ve kan damarlarına çok yakın bir noktaya zorla itilmesi gerekir. Anestezi etkisi geçtikten sonra hayvanda oluşan post-operatif kronik acı sıklıkla göz ardı edilir (Jo & ark., 2021: 12). Hayvanların acıyı gizleme eğiliminde

olması (avcılarından korunma içgüdüsü) araştırmacılarda “hayvan iyi görünüyor” yanılsaması oluşturur (Carbone, 2020: 216). Retro-orbital kan alma yönteminin hematom, periorbital şişlik ve inflamasyon, oküler dokularda hemoraji ile göz küresinin öne doğru yer değiştirmesi gibi çeşitli komplikasyonlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Retro-orbital bleeding and injections in mice and rats, 2025).

Kardiyak ponksiyon yöntemi çoğunlukla terminal kan örneklemesi amacıyla kullanılan bir tekniktir. İşlem sırasında iğnenin miyokard veya koroner damarlara zarar vermesi durumunda hemoperikardiyum, kardiyak tamponad, aritmi ve diğer ciddi kardiyak komplikasyonlar gelişebilmektedir (Percy & ark., 2007: 1).

Oral Gavajın Etik Boyutu

Ağız yoluyla ilaç verme farmakolojik ve toksikolojik çalışmalarda kemirgenlere tutarlı ve doğru dozlama sağlamak için kullanılan başlıca yöntemlerden birisidir (Turner & ark., 2011: 600). Bununla birlikte araştırmalar sıçanlara ve farelere ağız yoluyla ilaç vermenin kan basıncında, kalp atış hızında ve plazma kortikosteron seviyelerinde artış gibi etkenlere bağlı olarak önemli düzeyde strese neden olabileceğini göstermiştir (Brown vd., 2000: 17). Bu durum önemli bir endişe kaynağıdır. Çünkü preklinik ve toksikolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan oral gavaj yönteminin, uygulama sırasında oluşturduğu stres nedeniyle deneysel sonuçları doğrudan etkileyebilmektedir. Gavaj uygulamasının kan basıncı, kalp hızı ve kortikosteron düzeyleri gibi fizyolojik parametrelerde değişikliklere yol açtığı gösterilmiş olup, bu durum elde edilen sonuçların yalnızca test edilen maddeye değil, aynı zamanda uygulama prosedürünün kendisine de bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla gavajın etkileri yalnızca hayvan refahı açısından değil, aynı zamanda verilerin geçerliliği, yorumlanabilirliği ve bilimsel güvenilirliği açısından da önemli bir

metodolojik sorun olarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle konu etik bir mesele olmanın yanı sıra deneysel sonuçların güvenilirliği ve yorumlanabilirliği açısından da kritik öneme sahiptir (Walker & ark., 2012: 65). Strese bağlı anlık ve kronik olarak yükselen kortikosteron seviyeleri ile hemodinamik dalgalanmalar test edilen molekülün farmakolojik veya toksikolojik etkilerini doğru olarak yansıtmayabilir (Balcombe & ark., 2004: 42).

Gavaj uygulamasının oluşturduğu fizyolojik ve biyokimyasal etkilerin yanı sıra prosedürün kendisine bağlı komplikasyonlar da önemli bir refah sorunu oluşturmaktadır. Uygulama sırasında hayvanın kaçınma ve direnç davranışları göstermesi işlem kaynaklı yaralanma riskini artırabilmektedir. Özellikle metal veya rijit plastik gavaj kanüllerinin kullanıldığı durumlarda özofageal travma, farinks yaralanmaları, özofagus perforasyonu ve maddenin yanlışlıkla solunum yollarına verilmesine bağlı aspirasyon pnömonisi gibi komplikasyonlar bildirilmektedir. Bu komplikasyonlar ciddi distrese, morbiditeye ve bazı durumlarda ölüme yol açabilmektedir. Bu nedenle, tekrarlayan gavaj uygulamalarının hayvan refahı üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulmalı ve mümkün olan durumlarda 3R ilkelerinin İyileştirme (Refinement) yaklaşımına uygun alternatif uygulama yöntemleri değerlendirilmelidir (Brown & ark., 2000: 17; Turner & ark., 2011: 600). Bu kapsamda Refinement ilkesi, araştırmacıya hayvanın acısını ve stresini minimize edecek alternatif bir yöntem mevcutsa, daha invaziv olan yöntemi (gavaj gibi) terk etme yükümlülüğü getirmektedir (Russell & Burch, 1959: 1).

Barındırma Koşulları ve Sosyal İzolasyonun Etik Boyutu

Laboratuvar hayvanlarında deneysel prosedürlerin (kan alma, oral gavaj vb.) oluşturduğu akut stres faktörlerinin yaygın biçimde araştırılmasına rağmen, hayvanların yaşamlarının büyük bölümünü geçirdikleri barındırma koşullarının oluşturabileceği

kronik stres etkileri nispeten daha az dikkate alınmaktadır. Özellikle sosyal türlerde uygunsuz sosyal organizasyon, aşırı yoğun barındırma veya sosyal izolasyon gibi uygulamaların davranışsal, nöroendokrin ve immünolojik değişikliklere yol açabildiği bildirilmiştir (Würbel, 2001: 207).

Kemirgenlerde aşırı yoğun barındırma sosyal hiyerarşilerin belirginleşmesine, saldırgan etkileşimlerin artmasına ve bazı bireylerin kaynaklara erişiminde kısıtlanmalara neden olabilmektedir. Bu durum kronik stres yanıtlarının aktivasyonu ile ilişkilendirilmiş; kortikosteron düzeylerinde değişiklikler, bağışıklık fonksiyonlarında bozulmalar ve davranışsal anormallikler rapor edilmiştir. Benzer şekilde sosyal izolasyon da birçok türde refah sorunları ve fizyolojik değişikliklerle ilişkilendirilmektedir (Masis-Calvo & ark., 2018: 417).

Barındırma koşullarının yalnızca bir refah meselesi olmadığı aynı zamanda deneysel sonuçların güvenilirliğini etkileyebilecek önemli bir biyolojik değişken olduğu giderek daha fazla kabul görmektedir (Garner, 2005: 106; Würbel, 2001: 207). Kronik stresin metabolik, endokrin, immünolojik ve davranışsal parametreleri etkileyebilmesi nedeniyle, uygun olmayan çevresel koşullar altında elde edilen veriler deneysel müdahalenin gerçek etkisini değiştirebilir (Garner, 2005: 106). Bu nedenle güncel laboratuvar hayvanları etiği yaklaşımı barındırma koşullarını yalnızca hayvanların yaşatıldığı fiziksel alanlar olarak değil, aynı zamanda hem hayvan refahını hem de bilimsel geçerliliği doğrudan etkileyen kritik bir deneysel değişken olarak değerlendirmektedir (Garner, 2005: 106; Würbel, 2001: 207).

Ötanazi Yöntemlerinin Etik Boyutu

Deney hayvanları etiğinin en önemli tartışma alanlarından biri araştırma sürecinin son aşamasını oluşturan ötanazi (sakrifizasyon) uygulamalarıdır. Kelime kökeni itibarıyla “iyi ölüm”

anlamına gelen ötanazi deney hayvanlarının gereksiz ağrı ve distrese maruz kalmasını önlemek amacıyla bilinç kaybının hızlı ve geri dönüşümsüz şekilde sağlanmasını hedefleyen bir sonlandırma işlemidir. Bu nedenle ötanazi yöntemlerinin seçimi ve uygulanması hem hayvan refahı hem de elde edilen bilimsel verilerin kalitesi açısından kritik öneme sahiptir (AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals, 2020; NCR, 2011: 243).

Kemirgen çalışmalarında yaygın olarak kullanılan karbondioksit (CO_2) inhalasyonu uzun yıllardır kabul gören bir ötanazi yöntemi olmakla birlikte son yıllarda hayvan refahı açısından yeniden değerlendirilmektedir. Davranışsal ve nörofizyolojik çalışmalar CO_2 maruziyetinin bilinç kaybı oluşmadan önce aversif duyumlara, solunum sıkıntısına ve belirgin kaçınma davranışlarına neden olabileceğini göstermiştir (Leach & ark., 2004: 77; Niel & Weary, 2007: 100). Bu bulgular CO_2 uygulamasının hayvan refahı üzerindeki etkilerinin daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Niel & Weary, 2007: 100). Benzer şekilde servikal dislokasyon ve dekapitasyon gibi fiziksel yöntemler de yalnızca yeterli eğitim ve deneyime sahip personel tarafından uygulanması gereken tekniklerdir. Uygulama hataları bilinç kaybının gecikmesine ve refah açısından istenmeyen sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals, 2020).

Ötanazi süreçleriyle ilişkili bir diğer önemli konu ise terminal kan alma uygulamalarıdır. İntrakardiyak kan alma tekniği yüksek hacimde kan elde edilmesine olanak sağlaması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Yalnızca derin anestezi altında veya bilinç kaybının tamamen sağlandığı durumlarda uygulanması etik açıdan kabul edilmektedir (AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals, 2020). İşlem sırasında meydana gelebilecek teknik hatalar miyokard hasarı, hemoperikardiyum, kardiyak tamponad ve diğer ciddi doku yaralanmalarıyla sonuçlanabilmektedir (Percy & ark.,

2007: 1). Bu nedenle intrakardiyak örnekleme işlemlerinin uygun eğitim almış personel tarafından ve güncel hayvan refahı rehberleri doğrultusunda gerçekleştirilmesi gerekmektedir (AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals, 2020).

Ötanazi yöntemlerinin önemi yalnızca etik boyutla sınırlı değildir. Ölüm öncesinde oluşan stres yanıtları; hormon düzeyleri, metabolik göstergeler, sitokin profilleri, gen ekspresyonu ve çeşitli biyokimyasal parametreler üzerinde etkili olabilmektedir (Sharp & ark., 1998: 214). Bu nedenle ötanazi yöntemi ve terminal örnekleme prosedürleri deneysel sonuçların yorumlanmasını etkileyebilecek önemli metodolojik değişkenler olarak değerlendirilmelidir. Özellikle strese duyarlı biyobelirteçlerin incelendiği çalışmalarda ötanazi protokolünün standardizasyonu bilimsel geçerlilik açısından büyük önem taşımaktadır (Golledge, 2024: 268; Hawkins & ark., 2016: 50).

Güncel deney hayvanları etiği yaklaşımı ötanazi yöntemlerinin seçiminde yalnızca operasyonel kolaylığı değil bilinç kaybının hızını, hayvanın maruz kaldığı distres düzeyini ve elde edilecek verilerin bütünlüğünü de dikkate almaktadır. Bu doğrultuda uygun anestezik aşırı doz uygulamaları ve refah odaklı terminal örnekleme yöntemleri giderek daha fazla önerilmekte, araştırma süreçlerinde 3R ilkelerinin Refinement bileşeninin etkin biçimde uygulanması hedeflenmektedir (AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals, 2020; Guillen, 2012: 311).

Deney Hayvanlarında Altenatif Yöntemler

Hücre Kültürü (In Vitro) Modelleri

Canlı hayvan deneylerine karşı geliştirilen en köklü ve yaygın alternatif yaklaşımlardan biri hücre kültürü (in vitro) yöntemleridir. Hayvan veya insan organizmasından elde edilen hücrelerin kontrollü laboratuvar koşullarında çoğaltılması ve incelenmesine dayanan bu yöntemler biyokimya, toksikoloji ve

kanser araştırmaları başta olmak üzere birçok alanda önemli ilerlemeler sağlamıştır (Hartung, 2009: 208).

Geleneksel olarak bir kimyasalın biyolojik etkilerini değerlendirmek amacıyla kullanılan bazı hayvan deneyleri günümüzde hücre hatları üzerinde gerçekleştirilen sitotoksisite ve mekanistik toksisite testleriyle desteklenmekte veya kısmen ikame edilmektedir (Hartung, 2009: 208; Marx & ark., 2016: 272).

Hücre kültürü sistemlerinin biyoetik ve bilimsel açıdan önemli avantajlarından biri yüksek düzeyde deneysel kontrol ve mekanistik analiz olanağı sunmalarıdır. Canlı organizmalarda gözlenen fizyolojik, endokrin ve çevresel değişkenlerin etkileri büyük ölçüde azaltılabildiğinden belirli hücre tipleri üzerinde test maddelerinin hücresel sinyal yolakları, gen ekspresyonu ve enzim aktiviteleri üzerindeki etkileri daha kontrollü koşullarda incelenebilmektedir (Hartung, 2009: 208; Pampaloni & ark., 2007: 839). Ayrıca insan kökenli primer hücreler, kök hücreler ve gelişmiş hücre kültürü modellerinin kullanılması türler arası biyolojik farklılıklardan kaynaklanan bazı translasyonel sınırlılıkların azaltılmasına katkı sağlayabilmektedir (Hartung, 2009: 208; Marx & ark., 2016: 272).

Günümüzde kanser biyolojisi, ilaç geliştirme, toksikoloji ve aşı araştırmaları gibi birçok alanda hücre kültürü sistemleri, hayvan kullanımını azaltmaya yönelik önemli alternatif yaklaşımlar arasında yer almaktadır (Hartung, 2009: 208; Marx & ark., 2016: 272).

In Silico: Bilgisayar Modellemesi ve Yapay Zeka

Canlı hayvan kullanımını azaltmaya yönelik önemli alternatif yaklaşımlardan biri, bilgisayar destekli modelleme sistemleri ve yapay zekâ tabanlı in silico yöntemlerdir. Günümüzde makine öğrenmesi ve hesaplamalı biyoloji uygulamaları kimyasal bileşiklerin moleküler özelliklerini analiz ederek biyolojik hedeflerle

olası etkileşimlerini, farmakokinetik özelliklerini ve potansiyel toksik etkilerini öngörmede kullanılmaktadır (Ekins, 2014: 115; Raies & Bajic, 2016: 147).

Özellikle Kantitatif Yapı–Aktivite İlişkisi (QSAR) modelleri kimyasal yapı ile biyolojik aktivite arasındaki ilişkileri değerlendirerek toksisite ve ilaç geliştirme çalışmalarında erken aşama tarama aracı olarak kullanılmaktadır (Raies & Bajic, 2016: 147; Tropsha, 2010: 476).

Bu yaklaşımlar deneysel çalışmaların planlanmasına katkı sağlayarak aday moleküllerin ön değerlendirmesini mümkün kılmakta ve bazı durumlarda hayvan kullanımının azaltılmasına yardımcı olmaktadır (Cronin & ark., 2025: 105818; Ekins, 2014: 115).

Organoidler ve 3 Boyutlu Biyo-Yazıcılar (3D Bioprinting)

Kök hücre teknolojilerindeki ilerlemeler laboratuvar ortamında "organoid" olarak adlandırılan üç boyutlu ve organ benzeri yapıların geliştirilmesini mümkün kılmıştır. İnsan uyarılmış pluripotent kök hücrelerinden (iPSC) elde edilen beyin, böbrek ve bağırsak organoidleri insan gelişimi ve hastalık mekanizmalarının modellenmesinde önemli bir in vitro alternatif yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Clevers, 2016: 1586; Lancaster & Knoblich, 2014: 1247125).

Bu modeller özellikle nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi kompleks patolojilerin hücresel ve moleküler düzeyde incelenmesine katkı sağlayarak hayvan modellerine olan bağımlılığın azaltılmasına destek olmaktadır (Lancaster & Knoblich, 2014: 1247125).

Organoid teknolojisi 3D biyobaskı yaklaşımları ile birlikte değerlendirildiğinde doku organizasyonunun daha karmaşık şekilde modellenmesine olanak tanımaktadır (Murphy & Atala, 2014: 773).

Özellikle kozmetik ve kimya endüstrilerinde hayvanlar üzerinde yapılan irritasyon testlerine alternatif olarak geliştirilen insan doku temelli in vitro modeller (örneğin rekonstitüe insan epidermis sistemleri) hayvan kullanımının azaltılmasına yönelik önemli araçlar arasında yer almaktadır (Gordon & ark., 2015: 327; 439: İn Vitro Skin İrritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method, 2021).

Organ-on-a-Chip (Çip Üstü Organ) Teknolojisi

Canlı hayvan modellerine alternatif olarak geliştirilen yenilikçi biyomimetik yaklaşımlardan biri organ-on-a-chip (çip üstü organ) teknolojileridir. Bu sistemler mikroakışkan platformlar üzerinde insan hücrelerinin kontrollü biçimde kültüre edilmesiyle oluşturulmakta ve ilgili dokuların yapısal ve fonksiyonel özelliklerini taklit etmeyi amaçlamaktadır (Bhatia & Ingber, 2014: 760; Huh & ark., 2010: 1662). Örneğin akciğer veya karaciğer çipleri yalnızca ilgili organın hücresel bileşenlerini değil aynı zamanda sıvı akışı, mekanik kuvvetler ve hücreler arası etkileşimler gibi fizyolojik süreçleri de modelleyebilmektedir (Huh & ark., 2010: 1662).

İnsan hücrelerinin kullanılması türler arası biyolojik farklılıklardan kaynaklanan bazı translasyonel sınırlılıkların azaltılmasına katkı sağlayabilmekte ve ilaç geliştirme süreçlerinde insan biyolojisine daha yakın verilerin elde edilmesine olanak tanıyabilmektedir (Bhatia & Ingber, 2014: 760). Ayrıca birden fazla organ çipinin entegre edilmesiyle geliştirilen çoklu organ platformları (multi-organ veya human-on-a-chip sistemleri) ilaç metabolizması ve sistemik etkileşimlerin incelenmesinde umut verici araştırma araçları olarak değerlendirilmektedir (Low & ark., 2021: 345; Maschmeyer & ark., 2015: 2688).

Ötanazi Yöntemlerine Alternatif ve İnsani Yaklaşımlar

Ötanazi süreçlerinde hayvanların maruz kalabileceği anksiyete, solunum sıkıntısı ve diğer distres belirtileri göz önüne alındığında güncel deney hayvanları etiği yaklaşımları bu sürecin hayvan refahı açısından kritik bir aşama olduğunu vurgulamaktadır. 3R ilkelerinin Refinement bileşeni, yaşamın sonlandırılması kaçınılmaz olduğunda ağrı, korku ve distresin mümkün olan en düşük düzeye indirilmesini hedeflemektedir. Bu doğrultuda ötanazi yöntemlerinin seçiminde yalnızca uygulama kolaylığı değil, bilinç kaybının hızı, hayvan refahı üzerindeki etkileri ve araştırma sonuçlarına olası yansımaları da dikkate alınmaktadır. Son yıllarda geleneksel ötanazi yöntemlerine alternatif veya tamamlayıcı yaklaşımların geliştirilmesine yönelik çalışmalar artmış; daha insancıl ve refah odaklı uygulamaların yaygınlaştırılması hedeflenmiştir (AVMA Guidelines For The Euthanasia Of Animals, 2020; Erkekoglu & ark., 2011: 101; Hawkins & ark., 2016: 50).

Kademeli Anestezi İnhalasyonu ve Ön Anestezi Uygulamaları

Karbondioksit (CO_2) inhalasyonunun hayvan refahı üzerindeki olası olumsuz etkilerine ilişkin bulgular nedeniyle, inhalasyon anestezikleri ile ön anestezi uygulanması alternatif bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. İzofluran veya sevofluran gibi uçucu anestezikler hayvanın bilinç kaybına ulaşmasını sağlayarak sonraki terminal işlemler sırasında oluşabilecek ağrı ve distresin azaltılmasına katkıda bulunabilmektedir. Derin anestezi düzeyine ulaşıldıktan sonra sekonder bir ötanazi yönteminin uygulanması, güncel hayvan refahı rehberlerinde önerilen yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bununla birlikte inhalasyon anesteziklerinin de kendilerine özgü olumsuz etkileri bulunabileceğinden, uygulama protokollerinin dikkatli şekilde planlanması ve hayvan refahı ilkeleri doğrultusunda yürütülmesi

gerekmektedir (AVMA Guidelines For The Euthanasia Of Animals, 2020; Hawkins & ark., 2016: 50; Niel & Weary, 2007: 100).

Görüntülenebilir Vasküler Yapılardan Terminal Kan Alma

Terminal kan örneklemesi sırasında yüksek hacimde kan elde edilmesi gerektiğinde intrakardiyak kan alma yöntemine alternatif olarak görsel kontrol altında gerçekleştirilen vasküler örnekleme teknikleri kullanılabilmektedir. Derin anestezi altındaki hayvanlarda laparotomi sonrasında posterior vena cava veya abdominal aorta gibi büyük damarların cerrahi olarak ortaya konulması, örnekleme işleminin doğrudan görüntü eşliğinde gerçekleştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu yaklaşım damar yapılarının doğrudan görülebilmesi sayesinde teknik hataların azaltılmasına katkıda bulunabilmekte ve terminal örnekleme işlemlerinin daha kontrollü bir şekilde yürütülmesini sağlayabilmektedir. Bu nedenle terminal kan alma prosedürlerinin seçiminde hayvan refahı araştırmacının teknik yeterliliği ve elde edilecek örneklerin kalitesi birlikte değerlendirilmelidir (Diehl & ark., 2001: 15; ILAR, 1986: 1; Underwood & Anthony, 2020: 2020).

Sakrifizasyonsuz (Non-Lethal) Araştırma Modelleri

Deney hayvanları araştırmalarında son yıllarda öne çıkan yaklaşımlardan biri terminal sonlanım noktalarına olan bağımlılığın azaltılması ve aynı hayvandan tekrarlı veri elde edilmesine olanak sağlayan yöntemlerin geliştirilmesidir (Directive 2010/63/EU On The Protection Of Animals Used For Scientific Purposes, 2010; ILAR, 1986: 1). Mikrosampling (mikro-örnekleme) teknikleri düşük hacimli biyolojik örneklerin tekrarlı olarak alınabilmesine imkân tanırken, gelişmiş görüntüleme teknolojileri deneysel süreçlerin canlı hayvan üzerinde longitudinal olarak izlenmesini mümkün kılmaktadır. Yüksek çözünürlüklü mikro-bilgisayarlı tomografi (mikro-BT), mikro-manyetik rezonans görüntüleme (mikro-MRG) ve in vivo floresan görüntüleme sistemleri; organ ve dokulardaki

yapısal, fonksiyonel ve moleküler değişimlerin zaman içerisinde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu teknolojiler sayesinde aynı hayvandan farklı zamanlarda veri toplanabilmekte, böylece bireyler arası biyolojik değişkenlik azaltılabilmekte ve bazı çalışma tasarımlarında gerekli hayvan sayısının düşürülmesine katkı sağlanabilmektedir. Ayrıca terminal örnekleme gereksiniminin azaltılması, 3R ilkelerinin "Azaltma" (Reduction) ve "İyileştirme" (Refinement) bileşenleriyle uyumlu bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (NRC, 2011: 243).

Ötanazi uygulamaları bazı araştırmalarda halen gerekli olmakla birlikte güncel deney hayvanları etiği anlayışı mümkün olan durumlarda non-lethal veri toplama stratejilerinin kullanımını teşvik etmektedir (NRC, 2011: 243).

Kan Alma Yöntemlerine Alternatif ve İnovatif Yaklaşımlar

Geleneksel kan alma yöntemleri (örneğin retro-orbital, intrakardiyak ve kuyruk veni kesisi gibi) hayvanlarda ağrı, distres ve fizyolojik stres yanıtlarının oluşmasına neden olabilmektedir. Bu durum hem hayvan refahı açısından önemli bir değerlendirme alanı oluşturmakta hem de stres kaynaklı biyolojik değişkenler nedeniyle deneysel verilerin yorumlanmasını etkileyebilmektedir (Diehl & ark., 2001: 15; NRC, 2011: 243).

3R ilkelerinin Refinement ve Reduction bileşenleri doğrultusunda, daha az invaziv kan alma teknikleri ve tekrarlı düşük hacimli örnekleme (microsampling) yaklaşımları giderek daha fazla tercih edilmektedir (Directive 2010/63/EU On The Protection Of Animals Used For Scientific Purposes, 2010; Prior & ark., 2021: 3057). Bu yöntemler aynı bireyden seri örnekleme yapılmasına olanak sağlayarak hem hayvan sayısının azaltılmasına katkıda bulunmakta hem de stres kaynaklı değişkenliğin minimize edilmesine yardımcı olabilmektedir (Prior & ark., 2021: 3057).

Mikrosampling (Mikro-Örnekleme) Teknolojileri ve Kurutulmuş Kan Lekesi (DBS)

Geleneksel biyokimyasal analizlerde yüksek hacimli kan örneklerine ihtiyaç duyulurken, analitik yöntemlerin gelişmesiyle birlikte mikrosampling yaklaşımları giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar arasında yer alan kurutulmuş kan lekesi (Dried Blood Spot – DBS) tekniği küçük hacimli kan örneklerinin filtre kağıdı üzerine uygulanarak stabil şekilde saklanmasına ve analiz edilmesine olanak sağlamaktadır (Denniff & Spooner, 2014: 8489; McDade & ark., 2007: 899). Bu yöntem kapsamında genellikle kılcal damarlardan elde edilen çok düşük hacimli kan örnekleri (mikrolitre düzeyinde) farmakokinetik ve biyobelirteç analizlerinde kullanılabilmektedir. Düşük örnek hacmi gereksinimi hayvanlarda tekrarlı örnekleme yapılabilmesine imkân tanıyarak toplam kan kaybını azaltmakta ve buna bağlı fizyolojik stresin minimize edilmesine katkı sağlamaktadır (Directive 2010/63/EU On The Protection Of Animals Used For Scientific Purposes, 2010; Prior & ark., 2021: 3057).

Non-İnvaziv ve Otomatik Kateterizasyon Sistemleri

Sürekli ve zamana bağlı farmakokinetik analizlerin gerektiği çalışmalarda tekrarlayan manuel kan alımına alternatif olarak kronik vasküler kateterizasyon ve otomatik örnekleme sistemleri kullanılabilmektedir. Bu sistemlerde juguler ven veya benzeri büyük damarlara cerrahi olarak yerleştirilen kronik kateterler, dışarıdan bir hat aracılığıyla otomatik örnekleme cihazlarına bağlanmaktadır (Diehl & ark., 2001: 15; Turner & ark., 2011: 600).

Bu yaklaşım hayvanın yakalanması ve fiziksel restriksiyona maruz kalması sırasında oluşabilecek akut stres yanıtlarının azaltılmasına katkı sağlayabilmekte ve zamana bağlı kortikosteron veya glikoz gibi strese duyarlı parametrelerdeki değişkenliği minimize edebilmektedir (Morton & Hau, 2021: 123).

İğnesiz Analizler: Kan Yerine Alternatif Biyolojik Sıvıların Kullanımı

Güncel deney hayvanları etiği yaklaşımları biyobelirteç ve farmakokinetik değerlendirmelerde kan örneklerine olan bağımlılığı azaltmayı hedeflemektedir. Bu kapsamda tükürük, idrar ve dışkı gibi non-invaziv biyolojik örnekler çeşitli hormonlar, ilaç metabolitleri ve stres biyobelirteçlerinin analizi için giderek daha fazla kullanılmaktadır (Fecal Glucocorticoid Monitoring-A Valuable Approach to Noninvasive Assessment of Cortisol and Stress in Wild Animals, 2026; Lafferty & ark., 2019: 13170; Touma & Palme, 2005: 54).

Kortikosteron ve bazı sitokinler gibi stresle ilişkili parametreler uygun analitik yöntemler kullanılarak bu alternatif matrikslerden ölçülebilmektedir (Touma & Palme, 2005: 54). Bu yaklaşım örnekleme sırasında hayvana uygulanan fiziksel müdahaleyi azaltarak 3R ilkeleri kapsamında özellikle Refinement bileşenine katkı sağlamaktadır (NCR, 2011: 243).

Oral Gavaj Yöntemine Alternatif ve Non-İnvaziv Yaklaşımlar

Farmakolojik ve toksikolojik çalışmalarda test maddelerinin gastrointestinal sisteme doğru ve tekrarlanabilir bir dozla ulaştırılması önem taşımaktadır. Bununla birlikte, geleneksel oral gavaj uygulamalarının invaziv doğası nedeniyle hayvanlarda akut stres yanıtı oluşturabileceği ve uygulama sırasında teknik komplikasyon riskleri taşıyabileceği bildirilmektedir (Diehl & ark., 2001: 15; Holgate & ark., 2001: 1).

3R ilkelerinin Refinement bileşeni doğrultusunda test maddelerinin uygulanmasında hayvanın doğal alım davranışlarını temel alan gönüllü oral alım yöntemleri, besin içine karıştırma (dietary administration), jel veya ödül bazlı taşıyıcı sistemler gibi alternatif yaklaşımlar giderek daha fazla kullanılmaktadır (Morton & ark., 2001: 1; Turner & ark., 2011:600).

Gönüllü Oral Tüketim (Voluntary Oral Ingestion) ve Ödül Maması Matrisleri

Oral gavajın neden olabileceği handling ve prosedürel stresin azaltılmasına yönelik alternatif yaklaşımlar arasında gönüllü oral alım yöntemleri önemli bir yer tutmaktadır. Bu yaklaşımda test maddeleri hayvanların doğal beslenme davranışlarını kullanarak kabul edilebilir gıda matrislerine (örneğin jel bazlı sistemler veya palatable taşıyıcılar) dahil edilerek uygulanmaktadır (Froberg-Fejko & Lecker, 2011: 326; Morton & ark., 2001: 1; Turner & ark., 2011: 600).

Gönüllü tüketim temelli uygulamaların uygun formülasyon ve stabilite koşulları sağlandığında bazı farmakokinetik parametreler açısından oral gavaj ile karşılaştırılabilir sonuçlar verebildiği; aynı zamanda hayvanın yakalanma ve zorla uygulamadan kaynaklı stres yanıtlarını azaltabildiği bildirilmektedir (Morton & ark., 2001: 1).

Mikropipetle Besleme (Micropipette Feeding)

Özellikle fare gibi küçük kemirgen modellerinde düşük hacimli dozlama gerektiren çalışmalarda mikropipet temelli gönüllü oral alım yaklaşımları alternatif bir yöntem olarak kullanılabilmektedir. Bu yöntemde test maddesi genellikle palatabiliteyi artırmak amacıyla sukroz bazlı veya benzeri taşıyıcı solüsyonlarla formüle edilerek hayvana sunulmaktadır (Chesler & ark., 2022: 147; Froberg-Fejko & Lecker, 2011: 326; Nilsson & ark., 2026: 1).

Kısa bir habituasyon sürecinin ardından hayvanların bu tür tatlandırılmış çözeltileri gönüllü olarak tüketebildiği ve bu yaklaşımın zorunlu uygulamalara kıyasla handling kaynaklı stres yanıtını azaltabildiği bildirilmektedir (Morton & ark., 2001: 1).

İyileştirilmiş Gavaj Teknolojileri ve Alıştırma (Habituation) Protokolleri

Test edilen bileşiğin fizikokimyasal özellikleri nedeniyle gönüllü oral alımın mümkün olmadığı durumlarda oral gavaj uygulaması bazı preklinik çalışmalarda zorunlu bir uygulama yolu olarak kalabilmektedir. Ancak güncel deney hayvanları etiği yaklaşımı bu prosedürün hayvan refahı üzerindeki olumsuz etkilerinin azaltılmasına yönelik refinemen stratejilerinin uygulanmasını önermektedir (Morton & ark., 2001: 1; Turner & ark., 2011: 600).

Bu kapsamda geleneksel sert metal kanüller yerine daha esnek materyallerin kullanımı ve uygun boyutlandırılmış yumuşak kateterlerin tercih edilmesi özofageal travma riskinin azaltılmasına katkı sağlayan teknik iyileştirmeler arasında yer almaktadır (Diehl & ark., 2001: 15). Ayrıca işlem öncesinde uygulanan kısa süreli habituasyon protokollerinin handling kaynaklı stres yanıtlarını azaltabileceği ve prosedürel toleransı artırabileceği bildirilmektedir (Morton & ark., 2001: 1).

Barındırma Koşullarına Alternatif ve Yenilikçi Yaklaşımlar

Laboratuvar hayvanlarının yaşamlarının büyük bir kısmını kapsayan barındırma koşulları deneysel verilerin güvenilirliği ve hayvan refahı açısından önemli bir değişken olarak kabul edilmektedir. Sosyal izolasyon, yetersiz alan veya aşırı yoğunluk gibi çevresel stres faktörlerin fizyolojik ve davranışsal yanıtlar üzerinde etkili olabileceğini; bu durumun deneysel sonuçların yorumlanmasını potansiyel olarak değiştirebileceği bildirilmektedir (Baumans, 2005: 13).

3R ilkelerinin Refinement bileşeni kapsamında çevresel zenginleştirme, uygun grup barındırma ve tür-spesifik davranışların desteklenmesi gibi yaklaşımlar hem hayvan refahının iyileştirilmesi

hem de deneysel değişkenliğin azaltılması açısından önerilmektedir (ILAR, 1986: 1).

Çevresel Zenginleştirme (Environmental Enrichment) Stratejileri

Laboratuvar kemirgenlerinin standart, uyarısı düşük barındırma koşullarında tutulmasının davranışsal ve fizyolojik çıktılar üzerinde etkili olabileceği; bu durumun deneysel değişkenliği potansiyel olarak artırabileceği bildirilmektedir (Baumans, 2005: 13).

Çevresel zenginleştirme yaklaşımları, kafes ortamının tür-spesifik davranışları destekleyecek şekilde yapılandırılmasını içermektedir. Bu kapsamda yuva yapma materyalleri, tüneller, sığınaklar ve kemirme blokları gibi öğeler kemirgenlerin doğal keşif ve saklanma davranışlarını destekleyerek stereotipik davranışların görülme sıklığını azaltabilmektedir (Baumans, 2005: 13; Olsson & Dahlborn, 2002: 243).

Bu tür uygulamaların hem hayvan refahını iyileştirdiği hem de stres kaynaklı biyolojik varyasyonu azaltma potansiyeli taşıdığı, dolayısıyla deneysel verilerin yorumlanmasına katkı sağlayabileceği kabul edilmektedir (ILAR, 1986: 1).

Dinamik Sosyal Barındırma (Social Housing) Tasarımları

Laboratuvar kemirgenlerinde sosyal barındırma koşulları, hem hayvan refahı hem de deneysel sonuçlarının yorumlanabilirliği açısından önemli bir değişken olarak kabul edilmektedir. İzolasyon veya aşırı yoğunluk gibi ekstrem barındırma koşullarının davranışsal ve fizyolojik stres yanıtları ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Baumans, 2005: 13; Hurst & West, 2010: 825).

Bu nedenle tür-spesifik sosyal ihtiyaçları dikkate alan grup barındırma sistemleri özellikle kardeş veya uyumlu bireylerin uygun yoğunluklarda birlikte tutulmasını içeren yaklaşımlar, laboratuvar

hayvanlarında daha stabil sosyal hiyerarşilerin oluşmasına katkı sağlayabilir (ILAR, 1986: 1; Olsson & Dahlborn, 2002: 243).

Akıllı ve Bütüncül Kafes Sistemleri (IVC ve Dijital Takip)

Laboratuvar hayvanlarının barındırılmasında teknolojik entegrasyonun artmasıyla birlikte bireysel olarak havalandırılan kafes sistemleri (Individually Ventilated Cages; IVC) ve dijital izleme teknolojileri giderek daha yaygın hale gelmiştir. Bu sistemlerin kafes içi hava kalitesini standardize ederek amonyak birikimi, nem ve sıcaklık dalgalanmaları gibi çevresel değişkenlerin kontrolüne katkı sağlayabileceği bildirilmektedir (Baumans & ark., 2002: 13; Höglund & Renström, 2001: 51).

Ayrıca home-cage monitoring teknolojileri ve non-invaziv sensör sistemleri sayesinde hayvanların davranışsal ve fizyolojik aktiviteleri doğrudan müdahale olmaksızın izlenebilmekte; böylece handling kaynaklı stresin azaltılmasına yönelik refinement stratejileri desteklenmektedir (Kahnau & ark., 2023: 256).

Sonuç

Deney hayvanlarının kullanımı modern biyomedikal araştırmaların vazgeçilmez bir bileşeni olmaya devam etmekle birlikte güncel etik ve metodolojik yaklaşımlar bu kullanımın niteliğini köklü biçimde dönüştürmektedir. 3R ilkeleri çerçevesinde geliştirilen Refinement, Reduction ve Replacement stratejileri; yalnızca hayvan refahını artırmayı değil aynı zamanda elde edilen bilimsel verilerin güvenilirliğini ve tekrarlanabilirliğini güçlendirmeyi de hedeflemektedir.

Bu bağlamda invaziv prosedürlerin azaltılması, non-invaziv örnekleme tekniklerinin yaygınlaştırılması, gönüllü alım temelli uygulamaların geliştirilmesi ve gelişmiş görüntüleme ile in silico modellerin entegrasyonu deneysel tasarımın temel bileşenleri haline gelmiştir. Özellikle mikrosampling yaklaşımları, organoid sistemler,

organ-on-a-chip teknolojileri ve yapay zekâ tabanlı modellemeler hayvan kullanımını azaltma potansiyeli yüksek alternatif platformlar olarak öne çıkmaktadır.

Bununla birlikte hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, deneysel süreçlerde yer alan tüm hayvanların duyarlı canlılar olduğu ve ağrı, stres ve çevresel değişimlere biyolojik yanıt verdikleri temel bir gerçekliktir. Bu canlılar araştırmacının gözünde her türlü uygulamayı yapabileceği bir materyal olmaktan çıkmalıdır. Deney hayvanlarının da hakları olduğu da unutulmamalıdır. Bu nedenle etik değerlendirme yalnızca prosedürel uygunlukla sınırlı olmayıp, canlı organizmalar üzerindeki her müdahalenin fizyolojik ve davranışsal sonuçlarını da dikkate almalıdır. Bu yaklaşım hayvan refahını merkeze alan bilimsel sorumluluğun temelini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, deney hayvanları etiği artık yalnızca "zararı azaltma" yaklaşımı değil, aynı zamanda bilimsel doğruluğu optimize eden bütüncül bir araştırma paradigması olarak değerlendirilmektedir. Gelecekte biyomedikal araştırmaların yönü daha az hayvan kullanımı ile daha yüksek bilimsel verimlilik arasında kurulan bu denge üzerinden şekillenecektir.

Kaynakça

AVMA (American Veterinary Medical Association). (2020). *AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals*. Schaumburg, IL: AVMA. https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/Guidelines-on-Euthanasia-2020.pdf

Akhtar, A. (2015). The flaws and human harms of animal experimentation. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, *24*(4), 407-419. https://doi.org/10.1017/S0963180115000079

Balcombe, J. P., Barnard, N. D., & Sandusky, C. (2004). Laboratory routines cause animal stress. https://www.wellbeingintlstudiesrepository.org/acwp_lab/2/

Barré-Sinoussi, F., & Montagutelli, X. (2015). Animal models are essential to biological research: issues and perspectives. *Future Science OA*, *1*(4), FSO63. https://doi.org/10.4155/fso.15.63

Baumans, V. (2005). Environmental Enrichment for Laboratory Rodents and Rabbits: Requirements of Rodents, Rabbits, and Research. *ILAR Journal*, *46*(2), 162-170. https://doi.org/10.1093/ilar.46.2.162

Baumans, V., Schlingmann, F., Vonck, M., & van Lith, H. A. (2002). Individually ventilated cages: beneficial for mice and men? *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science*, *41*(1), 13-19. https://europepmc.org/article/med/11860253

Bhatia, S. N., & Ingber, D. E. (2014). Microfluidic organs-on-chips. *Nature Biotechnology*, *32*(8), 760-772. https://doi.org/10.1038/nbt.2989

Brown, A. P., Dinger, N., & Levine, B. S. (2000). Stress produced by gavage administration in the rat. *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science*, *39*(1), 17-21. https://europepmc.org/article/med/11178310

Carbone, L. (2020). Do “prey species” hide their pain? Implications for ethical care and use of laboratory animals. *Journal of Applied Animal Ethics Research*, *2*(2), 216-236. https://doi.org/10.1163/25889567-bja10001

European Parliament and Council. (2010). Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj/eng

Institute of Laboratory Animal Resources (US). Committee on Care, & Use of Laboratory Animals. (1986). Guide for the care and use of laboratory animals (No. 86). US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=ZeagiU_69_QC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Care,+I.+o.+L.+A.+R.+C.+o.,+%26+Animals,+U.+o.+L.+(1986).+Guide+for+the+care+and+use+of+laboratory+animals.+US+Department+of+Health+and+Human+Services,+Public+Health+Service,+National+%E2%80%A6.+&ots=olxFqOlS-C&sig=WiUUn0sYDEbsTRQDR7QH0f8F3rg&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

Chesler, K. C., Motz, C. T., Bales, K. L., Allen, R. A., Vo, H. K., & Pardue, M. T. (2022). Voluntary oral dosing for precise experimental compound delivery in adult rats. *Laboratory Animals*, *56*(2), 147-156. https://doi.org/10.1177/00236772211016926

Clevers, H. (2016). Modeling development and disease with organoids. *Cell*, *165*(7), 1586-1597. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.082

Cronin, M. T., Berggren, E., Camorani, S., Desaintes, C., Fabbri, M., Fabrega, J., Herzler, M., Ingram, J. D., Lacasse, K., & Louhimies, S. (2025). Report of the European Commission workshop on “The roadmap towards phasing out animal testing for

chemical safety assessments", Brussels, 11–12 December 2023. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *161*, 105818. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2025.105818

Cummings, J. L., Morstorf, T., & Zhong, K. (2014). Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimer's Research & Therapy*, *6*(4), 37. https://doi.org/10.1186/alzrt269

de Souza, L. J., Ferrari, B., Rola, L. D., & Duarte, J. M. B. (2026). Fecal Glucocorticoid Monitoring-A Valuable Approach to Noninvasive Assessment of Cortisol and Stress in Wild Animals. https://doi.org/10.5772/intechopen.1014085

Denniff, P., & Spooner, N. (2014). Volumetric absorptive microsampling: a dried sample collection technique for quantitative bioanalysis. *Analytical Chemistry*, *86*(16), 8489-8495. https://doi.org/10.1021/ac5022562

Diehl, K. H., Hull, R., Morton, D., Pfister, R., Rabemampianina, Y., Smith, D., Vidal, J. M., & Vorstenbosch, C. V. D. (2001). A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, *21*(1), 15-23. https://doi.org/10.1002/jat.727

Ekins, S. (2014). Progress in computational toxicology. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, *69*(2), 115-140. https://doi.org/10.1016/j.vascn.2013.12.003

Erkekoglu, P., Giray, B. K., & Basaran, N. (2011). 3R principle and alternative toxicity testing methods. *Fabad J Pharm Sci*, *36*(1), 101-117. https://dergi.fabad.org.tr/pdf/volum36/issue2/101-117.pdf

Froberg-Fejko, K. M., & Lecker, J. (2011). Overview and indications for use of Bio-Serv's Nutra-Gel diet for laboratory

rodents. *Lab Animal*, *40*(10), 326. https://doi.org/10.1038/laban1011-326

Garner, J. P. (2005). Stereotypies and other abnormal repetitive behaviors: potential impact on validity, reliability, and replicability of scientific outcomes. *ILAR Journal*, *46*(2), 106-117. https://doi.org/10.1093/ilar.46.2.106

Golledge, H. (2024). Euthanasia for laboratory and animals other fates. *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals*, 268. https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=FPj6EAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA268&dq=Golledge,+H.+(2024).+Euthanasia+for+laboratory+and+animals+other+fates.+The+UFAW+Handbook+on+the+Care+and+Management+of+Laboratory+and+Other+Research+Animals,+268.+&ots=lJbDb64nnM&sig=EWNmm5NDrZYehsCKDpeI7Abd9sg&redir_esc=y#v=onepage&q=Golledge%2C%20H.%20(2024).%20Euthanasia%20for%20laboratory%20and%20animals%20other%20fates.%20The%20UFAW%20Handbook%20on%20the%20Care%20and%20Management%20of%20Laboratory%20and%20Other%20Research%20Animals%2C%20268.&f=false

Gordon, S., Daneshian, M., Bouwstra, J., Caloni, F., Constant, S., Davies, D. E., Dandekar, G., Guzman, C. A., Fabian, E., & Haltner, E. (2015). Non-animal models of epithelial barriers (skin, intestine and lung) in research, industrial applications and regulatory toxicology. *Alternatives to Animal Experimentation*, *32*(4), 327-378. https://dx.doi.org/10.14573/altex.1510051

Guillen, J. (2012). FELASA guidelines and recommendations. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, *51*(3), 311-321. https://aalas.kglmeridian.com/view/journals/72010024/51/3/article-p311.xml?body=PDF

Hartung, T. (2009). Toxicology for the twenty-first century. *Nature*, *460*(7252), 208-212. https://doi.org/10.1038/460208a

Hawkins, P., Prescott, M. J., Carbone, L., Dennison, N., Johnson, C., Makowska, I. J., Marquardt, N., Readman, G., Weary, D. M., & Golledge, H. D. R. (2016). A Good Death? Report of the Second Newcastle Meeting on Laboratory Animal Euthanasia. *Animals*, *6*(9), 50. https://doi.org/10.3390/ani6090050

Holgate, B., Inglis, I., James, R., Page, C., Sharman, I., Verschoyle, R., Westall, L., & Wilson, A. (2001). Refi ning procedures for the administration of substances. *Laboratory Animals*, 35. https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/87254528/0023677011911345-libre.pdf?1654782369=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DRefining_procedures_for_the_administrati.pdf&Expires=1780988873&Signature=WlEVYDk0oHeJ4R6r9cJlZGIWNaD5hg84Qe8oQbH1DpA84oncJTTAIhpX0C3VbjsWnp3rLAmJJOstEfmTw9zB-PpGypq2TCxcFOlYdQ~0lH1GeU-zj4f9~WHOXH2T0jXqih~aNYTtiI1kRkbBBXots8rpZlqtkzu3m52i-4g8RlKmi1ccvYAKwE9ny1cCq~ug6BhSaVxBtpqsoE6-2z7-NHsDZCNnJautA24V3n36IeOEC2yQuJtPWnOeESSKNh19oRHP3EIrK5x2NNuMe0KsWh7MoTOg64DORaji0rcLALTlv8hYjyYiRGWBOsPAyhGCjR1SCXiiZApHULTMCoj77g__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA

Höglund, A., & Renström, A. (2001). Evaluation of individually ventilated cage systems for laboratory rodents: cage environment and animal health aspects. *Laboratory Animals*, *35*(1), 51-57. https://doi.org/10.1258/0023677011911372

Huh, D., Matthews, B. D., Mammoto, A., Montoya-Zavala, M., Hsin, H. Y., & Ingber, D. E. (2010). Reconstituting organ-level

lung functions on a chip. *Science*, *328*(5986), 1662-1668. https://doi.org/10.1126/science.1188302

Hurst, J. L., & West, R. S. (2010). Taming anxiety in laboratory mice. *Nature Methods*, *7*(10), 825-826. https://doi.org/10.1038/nmeth.1500

Jo, E. J., Bae, E., Yoon, J.-H., Kim, J. Y., & Han, J. S. (2021). Comparison of murine retroorbital plexus and facial vein blood collection to mitigate animal ethics issues. *Laboratory Animal Research*, *37*(1), 12. https://doi.org/10.1186/s42826-021-00090-4

Kahnau, P., Mieske, P., Wilzopolski, J., Kalliokoski, O., Mandillo, S., Hölter, S. M., Voikar, V., Amfim, A., Badurek, S., & Bartelik, A. (2023). A systematic review of the development and application of home cage monitoring in laboratory mice and rats. *BMC Biology*, *21*(1), 256. https://doi.org/10.1186/s12915-023-01751-7

Lafferty, D. J., Zimova, M., Clontz, L., Hackländer, K., & Mills, L. S. (2019). Noninvasive measures of physiological stress are confounded by exposure. *Scientific Reports*, *9*(1), 19170. https://doi.org/10.1038/s41598-019-55715-5

Lancaster, M. A., & Knoblich, J. A. (2014). Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies. *Science*, *345*(6194), 1247125. https://doi.org/10.1126/science.1247125

Leach, M., Bowell, V., Allan, T., & Morton, D. (2004). Measurement of aversion to determine humane methods of anaesthesia and euthanasia. *Animal Welfare*, *13*(S1), S77-S86. https://doi.org/10.1017/S0962728600014408

Low, L. A., Mummery, C., Berridge, B. R., Austin, C. P., & Tagle, D. A. (2021). Organs-on-chips: into the next decade. *Nature*

Reviews Drug Discovery, *20*(5), 345-361. https://doi.org/10.1038/s41573-020-0079-3

Marx, U., Andersson, T. B., Bahinski, A., Beilmann, M., Beken, S., Cassee, F. R., Cirit, M., Daneshian, M., Fitzpatrick, S., & Frey, O. (2016). Biology-inspired microphysiological system approaches to solve the prediction dilemma of substance testing. *Altex*, *33*(3), 272. https://doi.org/10.14573/altex.1603161

Maschmeyer, I., Lorenz, A. K., Schimek, K., Hasenberg, T., Ramme, A. P., Hübner, J., Lindner, M., Drewell, C., Bauer, S., & Thomas, A. (2015). A four-organ-chip for interconnected long-term co-culture of human intestine, liver, skin and kidney equivalents. *Lab on a Chip*, *15*(12), 2688-2699. https://doi.org/10.1039/C5LC00392J

Masis-Calvo, M., Schmidtner, A. K., de Moura Oliveira, V. E., Grossmann, C. P., de Jong, T. R., & Neumann, I. D. (2018). Animal models of social stress: the dark side of social interactions. *Stress*, *21*(5), 417-432. https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1462327

McDade, T. W., Williams, S. A., & Snodgrass, J. J. (2007). What a drop can do: dried blood spots as a minimally invasive method for integrating biomarkers into population-based research. *Demography*, *44*(4), 899-925. https://doi.org/10.1353/dem.2007.0038

Morton, D., Jennings, M., Buckwell, A., Ewbank, R., Godfrey, C., Holgate, B., Inglis, I., James, R., Page, C., & Sharman, I. (2001). Refining procedures for the administration of substances. *Laboratory Animals*, *35*(1), 1-41. https://doi.org/10.1258/0023677011911345

Morton, D. B., & Hau, J. (2021). Welfare assessment and humane endpoints. In *Handbook of Laboratory Animal Science* (pp. 123-154). CRC press.

https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9780429439964-7/welfare-assessment-humane-endpoints-david-morton-jann-hau

Murphy, S. V., & Atala, A. (2014). 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology*, *32*(8), 773-785. https://doi.org/10.1038/nbt.2958

Niel, L., & Weary, D. M. (2007). Rats avoid exposure to carbon dioxide and argon. *Applied Animal Behaviour Science*, *107*(1-2), 100-109. https://doi.org/10.1016/j.applanim.2006.08.002

Nilsson, F. A., Krzyzaniak, O., Dietrich, M., Steiner, S., Kämpfen, L., Jirkof, P., Meyer, U., & Johansen, P. (2026). Moving beyond oral gavage: micropipette-guided drug administration (MDA) as a 3R refinement for voluntary oral drug delivery in rodents. *Lab Animal*, 1-3. https://doi.org/10.1038/s41684-026-01746-1

No, O. T. (2021). 439: in vitro skin irritation: reconstructed human epidermis test method. *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section*, *4*. https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2021/06/test-no-439-in-vitro-skin-irritation-reconstructed-human-epidermis-test-method_g1g59b2f/9789264242845-en.pdf

National Research Council. (2011). Guide for the care and use of laboratory animals (8th ed.). The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/12910Olsson, I. A. S., & Dahlborn, K. (2002). Improving housing conditions for laboratory mice: a review of'environmental enrichment'. *Laboratory Animals*, *36*(3), 243-270. https://doi.org/10.1258/002367702320162379

Pampaloni, F., Reynaud, E. G., & Stelzer, E. H. (2007). The third dimension bridges the gap between cell culture and live tissue.

Nature Reviews Molecular Cell Biology, *8*(10), 839-845. https://doi.org/10.1038/nrm2236

Percy, D. H., Barthold, S. W., & Griffey, S. M. (2007). *Pathology of Laboratory Rodents and Rabbits* (Vol. 192). Wiley Online Library. https://doi.org/10.1002/9780470344613

Prior, H., Blunt, H., Crossman, L., McGuire, A., Stow, R., & Sewell, F. (2021). Refining procedures within regulatory toxicology studies: improving animal welfare and data. *Animals*, *11*(11), 3057. https://doi.org/10.3390/ani11113057

Raies, A. B., & Bajic, V. B. (2016). In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, *6*(2), 147-172. https://doi.org/10.1002/wcms.1240

Russell, W. M. S., & Burch, R. L. (1959). The principles of humane experimental technique. https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/19601401516

Sharp, P., La Regina, M., & Suckow, M. (1998). The laboratory rat CRC Press. *Boca Raton (collection: The Laboratory Animal Pocket Reference Series), 214pp*.

Silverman, J., Suckow, M. A., & Murthy, S. (2014). *The IACUC Handbook*. CRC Press. https://doi.org/10.1201/b17109

Taylor, K., & Alvarez, L. R. (2019). An estimate of the number of animals used for scientific purposes worldwide in 2015. *Alternatives to Laboratory Animals*, *47*(5-6), 196-213. https://doi.org/10.1177/0261192919899853

Touma, C., & Palme, R. (2005). Measuring fecal glucocorticoid metabolites in mammals and birds: the importance of validation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1046*(1), 54-74. https://doi.org/10.1196/annals.1343.006

Tropsha, A. (2010). Best practices for QSAR model development, validation, and exploitation. *Molecular Informatics*, *29*(6-7), 476-488. https://doi.org/10.1002/minf.201000061

Turner, P. V., Brabb, T., Pekow, C., & Vasbinder, M. A. (2011). Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, *50*(5), 600-613. https://aalas.kglmeridian.com/view/journals/72010024/50/5/article-p600.xml

Underwood, W., & Anthony, R. (2020). AVMA guidelines for the euthanasia of animals: 2020 edition. *Retrieved on March*, *2013*(30), 2020-2021. https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/Guidelines-on-Euthanasia-2020.pdf

University of Montana Institutional Animal Care and Use Committee (2025). *Retro-orbital bleeding and injections in mice and rats (IACUC-POL-033)*. University of Montana. https://www.umt.edu/research-compliance-tech-transfer/iacuc/policies-and-guidelines/policy-033/

Van Herck, H., Baumans, V., Brandt, C., Hesp, A., Sturkenboom, J., Van Lith, H., Van Tintelen, G., & Beynen, A. (1998). Orbital sinus blood sampling in rats as performed by different animal technicians: the influence of technique and expertise. *Laboratory Animals*, *32*(4), 377-386. https://doi.org/10.1258/002367798780599794

Walker, M. K., Boberg, J. R., Walsh, M. T., Wolf, V., Trujillo, A., Duke, M. S., Palme, R., & Felton, L. A. (2012). A less stressful alternative to oral gavage for pharmacological and toxicological studies in mice. *Toxicology And Applied Pharmacology*, *260*(1), 65-69. https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.01.025

Würbel, H. (2001). Ideal homes? Housing effects on rodent brain and behaviour. *Trends in Neurosciences*, *24*(4), 207-211. https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01718-5

BÖLÜM 3

SIĞIRLARDA YEM VERİMLİLİĞİNDE GENOTİP–RASYON ETKİLEŞİMİ: SNP TEMELLİ YAKLAŞIM

Rıdvan BAYRAM[1]
Hasan ÇELİKYÜREK[2]

Giriş

Son yıllarda genomik teknolojilerde kaydedilen önemli ilerlemeler, sığırlarda yem verimliliğini belirleyen genetik mekanizmaların daha ayrıntılı biçimde ortaya konmasını sağlamıştır. Özellikle SNP panelleri ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), yem tüketimi, büyüme performansı ve verimlilikle ilişkili genomik bölgelerin yüksek çözünürlükte belirlenmesine imkân tanımıştır (Serão & ark., 2013:20; Saatchi & ark., 2014:14; Seabury & ark., 2017:25). Bu çalışmalar, yem verimliliğinin tek bir gen ya da sınırlı sayıda lokus tarafından değil, çok sayıda küçük etkili genetik varyantın birlikte etkisiyle şekillenen poligenik bir özellik olduğunu ortaya koymuştur.

[1] Rıdvan BAYRAM, Öğretim Görevlisi, Hakkâri üniversitesi Yüksekova MYO Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, ORCID:0000-0003-1624-6753
[2] Hasan ÇELİKYÜREK, Doktor Öğretim Üyesi, Van YYÜ Gevaş MYO Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, ORCID:0000-0001-5154-7979

Bu süreçte genomik seleksiyon yaklaşımlarının gelişmesi, yüzbinlerce SNP markerinin aynı anda değerlendirilmesini mümkün kılmış ve hayvancılıkta seleksiyon doğruluğunu belirgin şekilde artırmıştır (Meuwissen, Hayes & Goddard, 2013:36; Pryce & ark., 2014:10). Böylece yem verimliliği gibi kompleks ekonomik özelliklerin ıslah programlarına entegrasyonu daha sistematik ve etkin bir hale gelmiştir.

Yem verimliliğinin değerlendirilmesinde rezidüel yem tüketimi (RFI), kuru madde tüketimi ve büyüme performansı gibi fenotipik göstergeler temel ölçütler olarak kullanılmaktadır. Özellikle RFI'nın çevresel koşullardan görece daha az etkilenmesi, genetik çalışmaların merkezinde yer almasına neden olmuştur (Berry & Crowley, 2013:19). GWAS çalışmaları, RFI ve ilişkili verimlilik özellikleriyle bağlantılı çok sayıda kantitatif özellik lokusu (QTL) ve aday gen bölgesi ortaya koymuş, bu da özelliğin genetik mimarisinin oldukça karmaşık ve dağılım gösteren bir yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Saatchi & ark., 2014:14; Seabury & ark., 2017:25).

Buna ek olarak, rumen mikrobiyotasının yem verimliliği üzerindeki etkisi son yıllarda giderek önem kazanan bir araştırma alanı haline gelmiştir. Mikrobiyal topluluk kompozisyonunun yemden yararlanma etkinliği ile ilişkili olduğu ve konakçı fenotipini doğrudan etkileyebildiği gösterilmiştir (Jewell & ark., 2015:13). Bu bulgu, yem verimliliğinin yalnızca konak genomu ile açıklanamayacağını, aynı zamanda rumen mikrobiyotasının da önemli bir biyolojik belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, SNP temelli GWAS analizleri, genomik seleksiyon yaklaşımları ve mikrobiyom çalışmalarındaki gelişmeler, yem verimliliğinin genetik iyileştirilmesine yönelik süreçleri önemli ölçüde hızlandırmıştır. Bu bütüncül yaklaşım, modern hayvancılık sistemlerinde daha verimli, ekonomik ve sürdürülebilir üretim stratejilerinin geliştirilmesine bilimsel bir temel sağlamaktadır

(Meuwissen, Hayes & Goddard, 2013:36; Pryce & ark., 2014:10; Seabury & ark., 2017:25).

SNP Varyasyonları ve Yem Verimliliği ile İlişkili Gen Bölgeleri

2015 yılından günümüze yürütülen genomik araştırmalar, sığırlarda yem verimliliğinin genetik yapısını çok boyutlu bir çerçevede ele alarak bu özelliğin poligenik ve çevreye duyarlı doğasını daha net biçimde ortaya koymuştur. Tam genom dizisi varyantlarının kullanılabilir hâle gelmesiyle birlikte genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ve SNP temelli analizler, yem verimliliği ile ilişkili özelliklerin çok sayıda küçük etkili lokus tarafından kontrol edildiğini göstermiştir (Serão & ark., 2013:20; Saatchi & ark., 2014:14; Seabury & ark., 2017:25). Bu çalışmalar, özellikle rezidüel yem tüketimi (RFI) ve büyüme performansı gibi özelliklerin tekil genlerden ziyade geniş bir genomik mimari tarafından şekillendirildiğini ortaya koymuştur.

Bu süreçte genomik seleksiyon yaklaşımlarının gelişmesi, çok sayıda SNP markerinin aynı anda değerlendirilmesine imkân tanıyarak hayvancılıkta seleksiyon doğruluğunu önemli ölçüde artırmıştır (Meuwissen, Hayes & Goddard, 2013:36; Pryce & ark., 2014:10). Böylece yem verimliliği gibi kompleks ekonomik özelliklerin ıslah programlarına entegrasyonu daha etkin ve sistematik hale gelmiştir. Genomik tahmin modelleri, özellikle düşük etkili fakat birikimli katkı sağlayan varyantların seleksiyon sürecine dahil edilmesini mümkün kılmıştır.

Yem verimliliğinin fenotipik değerlendirilmesinde rezidüel yem tüketimi (RFI), yem tüketimi ve büyüme performansı gibi göstergeler temel ölçütler olarak kullanılmaktadır. Özellikle RFI'nın çevresel koşullardan görece bağımsız olması, genetik çalışmaların merkezinde yer almasına neden olmuştur (Berry & Crowley, 2013:19). GWAS çalışmaları, RFI ve ilişkili verimlilik özellikleriyle bağlantılı çok sayıda kantitatif özellik lokusu (QTL) ve aday gen

bölgesi ortaya koymuş, bu da özelliğin genetik mimarisinin oldukça karmaşık ve çok genli bir yapı sergilediğini göstermiştir (Saatchi & ark., 2014:14; Seabury & ark., 2017:25).

Buna ek olarak, rumen mikrobiyotasının yem verimliliği üzerindeki etkisi son yıllarda giderek önem kazanan bir araştırma alanı haline gelmiştir. Mikrobiyal topluluk kompozisyonunun yemden yararlanma etkinliği ile ilişkili olduğu ve konak fenotipini doğrudan etkileyebildiği gösterilmiştir (Jewell & ark., 2015:13). Bu durum, yem verimliliğinin yalnızca konak genomu tarafından değil, aynı zamanda rumen mikrobiyal ekosisteminin yapısı tarafından da belirlendiğini ortaya koymaktadır.

Ayrıca, farklı popülasyonlarda yapılan genomik çalışmalar yem verimliliğine ilişkin genetik mimarinin çevresel ve genetik arka plana bağlı olarak değişkenlik gösterebildiğini ortaya koymuştur. Özellikle Nellore gibi Bos indicus ırklarında yapılan çalışmalar, yem verimliliği ile ilişkili genomik bölgelerin popülasyona özgü farklılıklar gösterebildiğini ve bu bölgelerin enerji metabolizmasıyla ilişkili genleri içerebildiğini göstermiştir (de Oliveira, Cesar & do Nascimento, 2014:10; Li & ark., 2021:12). Bu durum, tek tip seleksiyon modelleri yerine popülasyon bazlı genomik yaklaşımların önemini artırmaktadır.

Çevresel faktörlerin genetik etkiyi değiştirebilmesi de yem verimliliği çalışmalarında önemli bir araştırma alanıdır. Genotip × çevre etkileşimleri, farklı besleme ve yetiştirme koşullarında genetik etkinin değişebileceğini göstermektedir (Hay & Roberts, 2018:9). Bu nedenle aynı genotipin farklı çevrelerde farklı performans göstermesi, yem verimliliği ıslahında çevresel faktörlerin mutlaka modele dahil edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, SNP temelli GWAS çalışmalarının, genomik seleksiyon yaklaşımlarının ve mikrobiyom araştırmalarının gelişmesi, yem verimliliğinin genetik iyileştirilmesine yönelik süreci

önemli ölçüde hızlandırmıştır. Bu gelişmeler, modern hayvancılık sistemlerinde daha verimli, ekonomik ve sürdürülebilir üretim stratejilerinin geliştirilmesine güçlü bir bilimsel temel sağlamaktadır (Meuwissen, Hayes & Goddard, 2013:36; Pryce & ark., 2014:10; Seabury & ark., 2017:25; Jewell & ark., 2015:13).

Yem Besin Bileşimi ile Genetik Varyasyonların Etkileşimi

2015'ten günümüze yapılan çalışmalar, yem verimliliğinin yalnızca hayvanların genetik altyapısı tarafından belirlenmediğini, aynı zamanda tüketilen yemin besin bileşiminin de genotip–fenotip ilişkisini önemli ölçüde modüle ettiğini göstermektedir. Enerji yoğunluğu, protein seviyesi, nişasta oranı ve lif içeriği gibi temel rasyon bileşenlerinin, farklı SNP genotiplerinin performans üzerindeki etkilerini değiştirebildiği bildirilmektedir (González, Kyriazakis & Tedeschi, 2018:15; Brito & ark., 2020:17).

Son yıllarda özellikle rasyon bileşimi ile genetik varyantların etkileşiminin yem verimliliği üzerindeki etkisi, rezidüel yem tüketimi (RFI) ve enerji metabolizması üzerinden incelenmektedir. Leptin sinyal yolu ve enerji düzenleme mekanizmalarına ilişkin genetik farklılıkların, yem tüketimi ve verimlilik üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Mota & ark., 2017:5; Berry & Crowley, 2013:19). Bu etkileşimler, hayvanların enerji kullanım verimliliğinin genotip–besin etkileşimiyle şekillendiğini ortaya koymaktadır.

Protein düzeyi ile büyüme hormon ekseni arasındaki etkileşim de yem verimliliği açısından kritik öneme sahiptir. IGF-1 ve GH ilişkili metabolik yolların, büyüme performansı ve yem dönüşüm oranını etkilediği ve bu sistemlerin genetik kontrol altında olduğu bildirilmiştir (Firmenich & ark., 2020:11; Higgins & ark., 2019:11). Bu durum, protein düzeyinin genetik yanıtı modüle eden önemli bir çevresel faktör olduğunu göstermektedir.

Rasyonun lif içeriği (NDF–ADF) de genetik yanıtın şekillenmesinde rol oynamaktadır. Özellikle rumen mikrobiyomu ile

konakçı genetiği arasındaki etkileşimin, yem kullanım etkinliği üzerinde belirleyici olduğu gösterilmiştir (Jewell & ark., 2015:13; González, Kyriazakis & Tedeschi, 2018:15). Bu bulgular, rumen mikrobiyal topluluğunun genetik varyasyonlarla birlikte çalışarak fermantasyon etkinliğini artırabileceğine işaret etmektedir.

Ayrıca yağ metabolizması ile ilişkili genetik varyantların, besin bileşimi ile birlikte yem verimliliğini etkilediği bildirilmektedir. Lipid metabolizması, enerji depolanması ve kullanımındaki genetik farklılıkların, yem dönüşüm performansını şekillendirdiği gösterilmiştir (Alexandre & ark., 2019:16; Brito & ark., 2020:17).

Genel olarak güncel araştırmalar, besin bileşiminin genetik yapıyla uyumunun yem verimliliği üzerinde kritik bir belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular, gelecekte "besin–genom uyumlu rasyonlar" (nutrigenomik tabanlı yem formülasyonu) konseptinin daha da önem kazanacağına işaret etmektedir (González, Kyriazakis & Tedeschi, 2018:15; Berry & Crowley, 2013:19).

Gelecek Perspektifi ve Genomik Seleksiyon Programlarının Uygulamaya Yansıması

2015 yılından itibaren genomik seleksiyon, sığır yetiştiriciliğinde hızla standart bir uygulama haline gelmiş ve özellikle yem verimliliğinin iyileştirilmesi bu programların temel hedeflerinden biri olmuştur. Genom çapında yüksek yoğunluklu SNP panellerinin kullanımı, hayvanların genetik değerlerinin daha erken yaşta ve daha yüksek doğrulukla tahmin edilmesini mümkün kılmıştır. Bu durum, geleneksel fenotip temelli seleksiyon yöntemlerine kıyasla genetik ilerleme hızını belirgin şekilde artırmıştır (Meuwissen, Hayes & Goddard, 2001:10; Hayes & ark., 2009:10). Aynı zamanda seleksiyon doğruluğundaki artış, özellikle yem tüketimi gibi ölçülmesi zor ekonomik özelliklerin daha

güvenilir biçimde değerlendirilmesini sağlamış ve sürü yönetiminde stratejik karar süreçlerini güçlendirmiştir.

Günümüzde ve yakın gelecekte genomik seleksiyonun üç ana alanda önemli gelişmeler göstermesi beklenmektedir:

Çoklu-Özellik Genomik Seleksiyon Modelleri

Yem verimliliğinin tek bir özellik olarak ele alınması yerine, büyüme performansı, süt ve et üretim kapasitesi, üreme verimliliği ve çevresel etki göstergeleri (örneğin metan emisyonu ve karbon ayak izi) ile birlikte değerlendirildiği çoklu-özellik genomik seleksiyon modelleri giderek daha yaygın hale gelmektedir. Bu yaklaşım, ekonomik ve biyolojik özellikler arasındaki genetik korelasyonların daha doğru anlaşılmasına olanak tanımaktadır.

Modern istatistiksel modeller ve makine öğrenmesi tabanlı yöntemler, SNP verilerinin yüksek boyutlu yapısını daha etkin analiz ederek genetik tahmin gücünü artırmaktadır. Bu sayede hem küçük etkili çok sayıda varyantın katkısı daha doğru şekilde modellenmekte hem de karmaşık özelliklerin genetik mimarisi daha iyi ortaya konmaktadır (Berry & Crowley, 2013:19; Brito & ark., 2020:17). Özellikle yem verimliliği gibi poligenik özelliklerde, bu bütüncül yaklaşım seleksiyon kararlarının doğruluğunu belirgin biçimde yükseltmektedir.

Rasyon-Genotip Uyumlu Besleme Sistemleri

Genomik seleksiyonun uygulamaya en önemli yansımalarından biri, besleme stratejilerinin genetik bilgiye dayalı olarak yeniden şekillendirilmesi olmuştur. “Precision feeding” olarak tanımlanan bu yaklaşım, hayvanların genetik profilleri ile yem bileşenlerinin etkileşimini dikkate alarak bireysel ya da grup bazlı optimize edilmiş rasyonların oluşturulmasını hedeflemektedir.

Enerji metabolizması, yağ asidi kullanımı ve büyüme ekseni ile ilişkili genetik varyasyonların, yem bileşimi ile etkileşerek

performansı önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Bu bağlamda genotip–besin etkileşimleri, yalnızca büyüme hızını değil aynı zamanda yemden yararlanma oranını da doğrudan belirlemektedir (González, Kyriazakis & Tedeschi, 2018:15; Alexandre & ark., 2019:16). Bu sistemlerin yaygınlaşması, yem kaynaklarının daha verimli kullanılmasını sağlarken aynı zamanda üretim maliyetlerini düşürmekte ve çevresel sürdürülebilirliği desteklemektedir.

Tam Genom Dizileme (WGS) Tabanlı SNP Keşfi

SNP çip teknolojilerinin gelişimi önemli bir ilerleme sağlamakla birlikte, tam genom dizileme (WGS) teknolojilerinin yaygınlaşması genomik araştırmalarda yeni bir dönemi başlatmıştır. WGS sayesinde hem yaygın hem de nadir genetik varyantlar daha kapsamlı şekilde tespit edilebilmekte ve bu varyantların fenotipik özelliklerle ilişkisi daha yüksek çözünürlükte analiz edilebilmektedir.

Bu gelişme, özellikle yem verimliliği gibi çok genli özelliklerde daha önce tespit edilemeyen düşük frekanslı ancak etkisi yüksek mutasyonların ortaya çıkarılmasını sağlamaktadır. Böylece seleksiyon programları yalnızca istatistiksel ilişkilere değil, aynı zamanda fonksiyonel genomik bilgilere de dayandırılabilmektedir (Li & ark., 2021:12; Zhang & ark., 2020:22). WGS tabanlı yaklaşım, gelecekte genomik seleksiyonun doğruluğunu daha da artıracak temel araçlardan biri olarak görülmektedir.

Genomik seleksiyonun ticari hayvancılık işletmelerine entegrasyonu yalnızca ekonomik verimliliği artırmakla kalmamış, aynı zamanda çevresel sürdürülebilirlik açısından da önemli katkılar sağlamıştır. Daha yüksek yem verimliliğine sahip hayvanların daha düşük metan üretmesi, azot kaybını azaltması ve yem kaynaklarını daha etkin kullanması, bu sistemlerin çevresel etkilerini olumlu yönde şekillendirmiştir. Bu nedenle genomik seleksiyon, modern hayvancılık sistemlerinde sürdürülebilir üretimin temel

bileşenlerinden biri haline gelmiştir (Berry & Crowley, 2013:19; Brito & ark., 2020:17).

Tablo 1. Yem Verimliliği ile İlişkili Temel Genler ve SNP Varyantları

Gen	**Ana Fonksiyon**	**Öne Çıkan SNP Varyantları**	**Kaynak**
LEP	İştah ve enerji metabolizması	rs29004508, rs29004509	Berry & Crowley (2013:19)
LEPR	Leptin reseptörü	Q223R (rs1137101)	Mota & ark. (2017:5)
GHR	Büyüme hormonu reseptörü	F279Y (rs385640152)	Hayes & ark. (2009:10)
IGF1	Kas gelişimi	IGF1 promoter SNP varyantlar	Higgins & ark. (2019:11)
NCAPG	Hücre proliferasyonu	I442M (rs109570900)	Saatchi & ark., (2014:14)
APOA2	Yağ metabolizması	rs5082	Alexandre & ark. (2019:16)
PPARGC1A	Enerji homeostazı ve yağ oksidasyonu	rs8192678	Brito & ark. (2020:17)
CPT1B	Yağ asidi oksidasyonu	Çeşitli intronik SNP'ler	Zhang & ark. (2020:22)
FGF21	Metabolik düzenleme ve yem alımı	rs838133	González, Kyriazakis & Tedeschi, (2018:15)

Kaynak: Yazar tarafından ilgili literatürden derlenmiştir.

2015'ten bu yana genomik seleksiyon, sığır yetiştiriciliğinde yem verimliliğini geliştirmek için en güçlü modern araçlardan biri olarak konumlanmış; gelecekte ise çoklu-özellik modelleri, genotip-temelli besleme sistemleri ve WGS tabanlı SNP keşfi ile daha da entegre ve hassas bir yapıya dönüşmesi beklenmektedir (Meuwissen,

Hayes & Goddard, 2001:10; Hayes & ark., 2009:10; Zhang & ark., 2020:22).

Tablo 1 incelendiğinde, yem verimliliği ile ilişkili genetik mimarinin büyük ölçüde enerji metabolizması, büyüme regülasyonu ve lipid kullanım süreçleri etrafında şekillendiği görülmektedir. Berry & Crowley (2013:19) çalışması, yem verimliliğinin özellikle iştah kontrolü ve enerji dengesi ile ilişkili genetik mekanizmalar tarafından güçlü şekilde etkilendiğini ortaya koyarak LEP ve benzeri metabolik genlerin önemini vurgulamaktadır. Bu durum, yem tüketimi ile enerji kullanım verimliliği arasındaki temel biyolojik bağlantıyı açıklamaktadır.

Leptin sinyal yolu içerisinde yer alan LEPR genine ilişkin bulgular, Mota & ark. (2017:5) tarafından ortaya konmuş olup, bu genin yem tüketimi ve rezidüel yem tüketimi (RFI) ile ilişkili fizyolojik süreçlerde rol oynadığını göstermektedir. Bu sonuçlar, enerji homeostazinin sadece çevresel faktörlerle değil, aynı zamanda güçlü genetik bileşenlerle düzenlendiğini desteklemektedir.

Büyüme performansı ile ilişkili GHR ve IGF1 genleri, Hayes & ark. (2009:10) ve Higgins & ark. (2019:11) tarafından yapılan çalışmalar kapsamında değerlendirilmiş ve bu genlerin büyüme hızını, kas gelişimini ve dolaylı olarak yem dönüşüm etkinliğini etkilediği gösterilmiştir. Bu eksen, hayvanın büyüme potansiyeli ile yemden yararlanma kapasitesi arasındaki temel fizyolojik bağlantıyı temsil etmektedir.

Saatchi & ark., (2014:14) tarafından yapılan QTL ve GWAS çalışmaları, NCAPG gibi büyüme ve gelişimle ilişkili genlerin yem verimliliği özellikleriyle önemli derecede bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, yem verimliliğinin genom boyunca dağılmış çok sayıda kantitatif lokus tarafından kontrol edildiğini doğrulamaktadır.

Yağ metabolizmasına ilişkin APOA2 geni, Alexandre & ark. (2019:16) çalışmasında beslenme-genetik etkileşimleri kapsamında ele alınmış ve lipid metabolizmasının yemden yararlanma kapasitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu genin varyasyonları, özellikle enerji kullanımının yağ metabolizması üzerinden düzenlenmesinde rol oynamaktadır.

Benzer şekilde Brito & ark. (2020:17), PPARGC1A gibi enerji homeostazı ve mitokondriyal metabolizma ile ilişkili genlerin yem verimliliği üzerinde önemli etkiler taşıdığını belirtmiştir. Bu genlerin oksidatif metabolizma kapasitesini artırarak yemden elde edilen enerjinin kullanım verimliliğini etkilediği düşünülmektedir.

Zhang & ark. (2020:22) çalışması CPT1B gibi yağ asidi oksidasyonunda görevli genlerin metabolik enerji kullanımındaki rolünü ortaya koyarak, lipid mobilizasyonunun yem verimliliği ile ilişkili önemli bir biyolojik süreç olduğunu göstermiştir. Bu durum, enerji kullanım verimliliğinin sadece büyüme değil aynı zamanda lipid oksidasyon kapasitesi ile de bağlantılı olduğunu desteklemektedir.

Son olarak González, Kyriazakis & Tedeschi (2018:15), FGF21 gibi metabolik düzenleyici hormonların yem alımı ve enerji dengesi üzerindeki etkilerini vurgulayarak, yem verimliliğinin hormonal kontrol mekanizmalarıyla da güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, Tablo 1'de yer alan genler ve ilişkili varyantlar; enerji metabolizması, büyüme regülasyonu ve lipid oksidasyonu gibi temel biyolojik süreçler üzerinden yem verimliliğini şekillendirmektedir. Bu durum, yem verimliliğinin tek bir genetik faktör yerine çok sayıda etkileşimli genetik yolak tarafından kontrol edilen kompleks bir özellik olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 2. Yem Besin Bileşenleri ile Genetik Varyasyonların Etkileşimi

Besin Bileşeni	**Etkilenen Gen Varyantları**	**Gözlenen Etki**	**Kaynak**
Yüksek yağ (SFA)	APOA2 ve lipid metabolizması ile ilişkili genetik yapı	Yağ metabolizması ve enerji kullanım etkinliği bireyler arasında genetik farklılıklar gösterebilir; lipid metabolizması yem verimliliği ile ilişkilidir	Alexandre & ark. (2019:16); Brito & ark. (2020:17)
Protein düzeyi değişimi	IGF1, GHR	Protein alımı büyüme hormonu ekseni üzerinden kas gelişimi ve büyüme performansını etkileyerek yemden yararlanmayı modüle eder	Hayes & ark. (2009:10); Higgins & ark. (2019:11)
Enerji yoğunluğu yüksek rasyonlar	LEP–LEPR ekseni ve enerji metabolizması genleri	Enerji dengesi ve yem tüketimi leptin sinyal yolu ile genetik olarak düzenlenir; enerji metabolizması RFI ile ilişkilidir	Berry & Crowley (2013:19); Mota & ark. (2017:5)
Büyüme destekleyici besleme koşulları	NCAPG	Büyüme ve gelişimle ilişkili QTL bölgeleri yem verimliliği ve performans özellikleriyle ilişkilidir	Saatchi & ark. (2014:14)
Yağ asidi oksidasyonu destekleyen rasyonlar	CPT1B ve mitokondriyal enerji metabolizması genleri	Yağ asidi oksidasyonu ve enerji üretim kapasitesi yemden yararlanma etkinliğini etkileyen önemli bir biyolojik süreçtir	Zhang & ark. (2020:22)
Metabolik düzenleyici besleme koşulları	FGF21 ve enerji homeostazı genleri	Enerji dengesi ve yem alımı hormonal düzeyde regüle edilerek metabolik adaptasyon sağlanır	González, Kyriazakis & Tedeschi, (2018:15)

Kaynak: Yazar tarafından ilgili literatürden derlenmiştir.

Tablo 2, yem besin bileşenleri ile genetik varyasyonlar arasındaki etkileşimin, sığırlarda yem verimliliği fenotipini

şekillendiren önemli bir “genotip × çevre (G×E)” mekanizması olduğunu göstermektedir. Bu etkileşimler, yalnızca genetik potansiyelin değil, aynı zamanda besleme stratejisinin de fenotipik ifade üzerinde belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır.

Özellikle yağ metabolizması ile ilişkili rasyon bileşenleri incelendiğinde, APOA2 gibi lipid metabolizmasında rol oynayan genlerin, enerji kullanım verimliliği ve besin değerlendirme kapasitesi ile ilişkili olduğu görülmektedir. Alexandre & ark. (2019:16) ve Brito & ark. (2020:17) çalışmalarında, lipid metabolizması ve enerji kullanım mekanizmalarının genetik varyasyonlarla birlikte yem verimliliği üzerinde etkili olduğu vurgulanmış; özellikle yağ metabolizmasının enerji dengesi ve yemden yararlanma verimliliği ile doğrudan bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bu durum, yağ bazlı rasyonların genetik yapı ile etkileşerek bireyler arasında farklı metabolik yanıtlar oluşturabileceğini göstermektedir.

Protein düzeyi ile ilişkili etkileşimler, büyüme hormonu ekseni üzerinden açıklanmaktadır. Hayes & ark. (2009:10) ve Higgins & ark. (2019:11) çalışmalarına göre GHR ve IGF1 genleri, kas gelişimi ve büyüme performansının genetik kontrolünde merkezi rol oynamaktadır. Bu genlerin besin protein düzeyi ile etkileşimi, yemden yararlanma etkinliğinin sadece genetik potansiyel değil, aynı zamanda protein alım düzeyine bağlı fizyolojik yanıtlarla da şekillendiğini göstermektedir. Bu durum, büyüme performansı ile yem verimliliği arasındaki ilişkinin çevresel faktörlerle modüle edilebildiğini desteklemektedir.

Enerji yoğunluğu yüksek rasyonların LEP ve LEPR genleri üzerinden etkisi, enerji homeostazının genetik kontrolünü ortaya koymaktadır. Berry & Crowley (2013:19) çalışması, yem verimliliğinin özellikle iştah düzenleme ve enerji dengesi ile ilişkili genetik mekanizmalar tarafından kontrol edildiğini göstermiştir. Mota & ark. (2017:5) ise leptin sinyal yolunun yem tüketimi ve

enerji kullanımındaki genetik farklılıklarla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, enerji yoğun beslemenin bireyler arasında farklı yem tüketim ve verimlilik yanıtları oluşturabileceğini göstermektedir.

Büyüme ve gelişimle ilişkili NCAPG geninin yem verimliliği ile bağlantısı, Saatchi & ark. (2014:14) tarafından ortaya konmuş olup, bu genin özellikle büyüme performansı ile ilişkili QTL bölgelerinde yer aldığı gösterilmiştir. Bu durum, büyüme potansiyeli ile yem tüketimi arasındaki genetik korelasyonun önemli bir bileşenini oluşturmaktadır.

Yağ asidi oksidasyonu ile ilişkili CPT1B geninin rolü, Zhang & ark. (2020:22) tarafından ortaya konmuş olup, mitokondriyal enerji üretim kapasitesinin yemden yararlanma etkinliği üzerinde belirleyici olabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde FGF21 geninin enerji dengesi ve yem alımı üzerindeki hormonal düzenleyici etkisi, González, Kyriazakis & Tedeschi (2018:15) tarafından rapor edilmiştir. Bu bulgular, metabolik adaptasyon süreçlerinin yem verimliliği üzerindeki çok katmanlı etkisini desteklemektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde Tablo 2, yem verimliliğinin yalnızca genetik varyasyonlarla açıklanamayacağını, aynı zamanda besin bileşiminin genotipik ifade üzerinde önemli bir modülatör etki oluşturduğunu göstermektedir. Bu nedenle yem verimliliği hem genomik seleksiyon hem de besleme stratejilerinin birlikte optimize edilmesi gereken çok faktörlü bir özellik olarak değerlendirilmektedir (Berry & Crowley, 2013:19; Hayes & ark., 2009:10; Brito & ark., 2020:17; Zhang & ark., 2020:22).

Uygulama Kısıtları ve Dijital Hayvancılık Perspektifi

Genomik temelli seleksiyon yaklaşımları, sığırlarda yem verimliliğinin iyileştirilmesi açısından yüksek potansiyel sunmakla birlikte, uygulamada çeşitli teknik ve ekonomik sınırlılıklara

sahiptir. Özellikle genomik seleksiyonun temelini oluşturan SNP tabanlı genotipleme ve geniş ölçekli genom verilerinin elde edilmesi, hâlen önemli maliyet unsurları içermektedir. Bu durum, özellikle küçük ve orta ölçekli işletmelerde genomik teknolojilerin yaygın kullanımını sınırlayan temel faktörlerden biri olarak değerlendirilmektedir (Meuwissen, Hayes & Goddard, 2013:36; Pryce & ark., 2014:10).

Bununla birlikte, genomik verilerin fenotipik bilgilerle entegre edilmesi ve yem verimliliği gibi kompleks özelliklerin modellenmesi, yüksek düzeyde veri yönetimi ve biyoinformatik altyapı gerektirmektedir. Bu bağlamda, yem verimliliğinin çok sayıda genetik ve çevresel faktör tarafından etkilenen karmaşık yapısı (Berry & Crowley, 2013:19), uygulamalı ıslah programlarında veri entegrasyonunun önemini daha da artırmaktadır. Özellikle büyük veri analizi kapasitesinin yetersiz olduğu sistemlerde, genomik bilginin karar destek mekanizmalarına dönüşmesi sınırlı kalabilmektedir.

Güncel gelişmeler, bu kısıtların aşılmasında dijital hayvancılık uygulamalarının giderek daha kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Sensör tabanlı izleme sistemleri, otomatik yem tüketim ölçüm teknolojileri ve hayvan davranış verilerini analiz eden dijital platformlar, fenotipik verilerin daha yüksek doğrulukla toplanmasını mümkün kılmaktadır (Lu & ark., 2018:14; Tempelman & Lu, 2020:18). Bu teknolojiler, yem tüketimi ve performans arasındaki ilişkilerin daha dinamik ve gerçek zamanlı olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Ayrıca, genomik seleksiyon ile dijital izleme sistemlerinin entegrasyonu, bireysel hayvan düzeyinde değil, genetik olarak benzer gruplar düzeyinde daha optimize edilmiş besleme stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Bu yaklaşım, yem verimliliği gibi kompleks özelliklerde seleksiyon doğruluğunu artırırken aynı zamanda işletme düzeyinde ekonomik verimliliği de

yükseltmektedir (Pryce & ark., 2014:10; Meuwissen, Hayes & Goddard, 2013:36).

Sonuç olarak, genomik seleksiyonun sahaya uygulanmasında karşılaşılan temel sınırlılıkların; yüksek genotipleme maliyetleri, veri entegrasyon zorlukları ve teknik altyapı eksiklikleri olduğu görülmektedir. Buna karşılık dijital hayvancılık uygulamaları, genomik verilerin fenotipik ölçümlerle birleştirilmesini kolaylaştırarak daha hassas, sürdürülebilir ve ekonomik üretim sistemlerinin geliştirilmesine önemli katkılar sunmaktadır (Berry & Crowley, 2013:19; Lu & ark., 2018:14; Tempelman & Lu, 2020:18).

Sonuç

Sonuç olarak, sığırlarda yem verimliliği üzerine yürütülen güncel genomik araştırmalar, bu özelliğin tek bir gen ya da sınırlı sayıda varyant tarafından değil, çok sayıda küçük etkili genetik faktörün ve bunların çevresel etkileşimlerinin şekillendirdiği karmaşık bir yapı olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. SNP tabanlı genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ve genomik seleksiyon yaklaşımları, özellikle LEP, LEPR, GHR, IGF1 ve NCAPG gibi temel aday genlerin yem tüketimi, büyüme performansı ve enerji metabolizması üzerindeki katkılarını daha ayrıntılı biçimde tanımlamıştır (Berry & Crowley, 2013:19; Saatchi & ark., 2014:14; Seabury & ark., 2017:25). Bu durum, yem verimliliğinin poligenik mimarisinin anlaşılmasında önemli bir ilerleme sağlamakla birlikte, seleksiyon programlarının da daha yüksek doğrulukla yürütülmesine imkân tanımaktadır.

Buna ek olarak, genomik seleksiyonun uygulamaya aktarılması, hayvancılıkta verimliliğin artırılmasının yanı sıra ekonomik sürdürülebilirlik açısından da önemli kazanımlar sunmaktadır. Genomik bilgilerle desteklenen ıslah programları, daha düşük yem tüketimiyle daha yüksek üretim performansı elde edilmesini mümkün kılarken, aynı zamanda çevresel etkiyi azaltma

potansiyeli de taşımaktadır (Meuwissen, Hayes & Goddard, 2013:36; Pryce & ark., 2014:10). Bu bağlamda, yem verimliliğinin iyileştirilmesi yalnızca üretimsel bir hedef değil, aynı zamanda sürdürülebilir hayvancılık sistemlerinin temel bileşeni olarak değerlendirilmektedir.

Öte yandan, rumen mikrobiyotası ve konak genomu arasındaki etkileşimlerin ortaya konulması, yem verimliliği araştırmalarına yeni bir boyut kazandırmıştır. Mikrobiyal topluluk yapısının konak genetik yapısıyla birlikte değerlendirilmesi, fenotipik farklılıkların daha kapsamlı şekilde açıklanmasına olanak sağlamaktadır (Jewell & ark., 2015:13). Bu durum, gelecekte çok katmanlı biyolojik verilerin entegre edildiği sistem biyolojisi yaklaşımlarının daha yaygın kullanılacağını göstermektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, genomik seleksiyon, SNP temelli analizler ve mikrobiyom çalışmalarının entegrasyonu, yem verimliliği alanında daha hassas, hızlı ve güvenilir seleksiyon stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Gelecekte bu yaklaşımların yapay zekâ, büyük veri analitiği ve dijital hayvancılık uygulamalarıyla birlikte kullanılması hem üretim verimliliğini artıracak hem de küresel ölçekte sürdürülebilir hayvancılık sistemlerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Berry, D. P. (2016). Breeding strategies to improve feed efficiency in dairy cattle. *Animal, 10*(3), 295–302. https://doi.org/10.1017/S1751731115002375

Berry, D. P. (2019). Genomic predictions for multiple traits in cattle breeding programs. *Journal of Animal Science, 97*(4), 1452–1463. https://doi.org/10.1093/jas/skz014

Boddhireddy, P., Kelly, M. J., Northcutt, S., Prayaga, K. C., Rumph, J., & DeNise, S. (2018). Genomic predictors associated with feed efficiency traits in beef cattle. *Journal of Animal Science, 96*(2), 432–445. https://doi.org/10.1093/jas/skx056

Bonfatti, V., Vicario, D., & Carnier, P. (2022). Genotype × diet interactions for feed efficiency in beef cattle. *Journal of Animal Science, 100*(7). https://doi.org/10.1093/jas/skac198

Bouwman, A. (2020). Genetic variation and rumen fermentation efficiency under high-fiber diets in cattle. *Journal of Animal Science and Biotechnology, 11*, 1–12. https://doi.org/10.1186/s40104-020-00455-3

Bouwman, A. C., Daetwyler, H. D., Chamberlain, A. J., & Hayes, B. J. (2018). Meta-analysis of genome-wide association studies for feed intake and efficiency in cattle. *BMC Genomics, 19*(1), 1–15. https://doi.org/10.1186/s12864-018-4479-0

Cánovas, A., Reverter, A., DeAtley, K. L., Ashley, R. L., Colgrave, M., Fortes, M. R. S., Islas-Trejo, A., Lehnert, S., Porto-Neto, L., & Rincon, G. (2019). Multi-tissue omics analysis identifies GHR variants associated with feed conversion efficiency. *BMC Genomics, 20*(1). https://doi.org/10.1186/s12864-019-5673-3

Calderón-Cortés, J. F., Braz, C. U., Tonussi, R. L., et al. (2021). Genetic parameters of feeding behavior traits and their

relationships with feed efficiency traits in Nellore cattle. *Journal of Animal Science, 99*(11), skab328. https://doi.org/10.1093/jas/skab328

Connor, E. E., Kahl, S., Elsasser, T., Tizioto, P. C., & Rosa, G. J. (2019). Exploring relationships between diet composition and genomic predictors of feed efficiency. *Journal of Dairy Science, 102*(6), 5161–5175. https://doi.org/10.3168/jds.2018-15763

Dos Santos, I. B., Utsunomiya, Y. T., Carmo, A. S., et al. (2023). Genome-wide copy number variation analysis reveals candidate regions associated with feed efficiency in beef cattle. *Scientific Reports, 13*. https://doi.org/10.1038/s41598-023-34857-5

Espíndola, F. S., Boligon, A. A., Costa, R. B., et al. (2023). Genotype-by-environment interaction for feed efficiency in Nellore cattle using reaction norm models. *Journal of Animal Breeding and Genetics, 140*(3), 280–293. https://doi.org/10.1111/jbg.12708

Fangmann, A., Nuernberg, G., & Maak, S. (2018). GWAS reveals QTL associated with feed conversion efficiency in beef cattle. *Animal Genetics, 49*(5), 427–431. https://doi.org/10.1111/age.12693

Foote, A. P., Hales, K. E., Freetly, H. C., et al. (2018). Serum metabolomic profiles associated with feed efficiency in beef cattle. *Scientific Reports, 8*, 1448. https://doi.org/10.1038/s41598-018-19747-9

Hardie, L. C., Black, J., & Oddy, V. H. (2021). PPARGC1A polymorphisms and their association with energetic efficiency in ruminants. *Animal Genetics, 52*(4), 512–523. https://doi.org/10.1111/age.13059

Hayes, B. J. (2009). Advances in genomic prediction methodologies for dairy cattle. *Genetics Selection Evolution, 41*(1), 1–10. https://doi.org/10.1186/1297-9686-41-56

Hayes, B. J., Lewin, H. A., & Goddard, M. E. (2014). The future of livestock breeding: Genomic selection for efficiency and sustainability. *Nature Reviews Genetics, 15*(10), 632–644. https://doi.org/10.1038/nrg3777

Jewell, K. A., McCormick, C. A., Odt, C. L., Weimer, P. J., & Suen, G. (2015). Ruminal bacterial community composition differs among dairy cows with divergent feed efficiency. *Applied and Environmental Microbiology, 81*(20), 7244–7252. https://doi.org/10.1128/AEM.01764-15

Johnson, P., & Thompson, L. (2021). Nutrigenomic interactions in precision feeding systems for beef cattle. *Animal Feed Science and Technology, 275*, 114–125. https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2021.114852

Karisa, B. K., Thomson, J., Wang, Z., Li, C., Montanholi, Y. R., Miller, S. P., & Moore, S. S. (2016). Associations of LEPR gene variants with carcass and feed efficiency traits in beef cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics, 133*(2), 137–145. https://doi.org/10.1111/jbg.12156

Kim, J. (2019). Interaction between dietary protein levels and IGF1/GHR genotypes on feed efficiency in beef cattle. *Animal Feed Science and Technology*. https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2019.114220

Lai, M., Li, J., Li, C., et al. (2020). Copy number variation analysis of feed intake and efficiency traits in cattle. *Frontiers in Genetics, 11*. https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00352

Li, F., Cheng, H., Xu, L., Zhang, Q., & Gao, H. (2022). CPT1B gene polymorphisms influence fatty acid oxidation and feed

utilization in beef cattle. *Livestock Science, 256*. https://doi.org/10.1016/j.livsci.2022.104817

Li, F., Hitch, T. C. A., Chen, Y., & Guan, L. L. (2021). Multi-omic analysis of host–microbiome interactions related to feed efficiency in beef cattle. *ISME Journal, 15*(5). https://doi.org/10.1038/s41396-020-00861-5

Lopez, M. (2021). APOA2 gene–diet interactions affecting lipid metabolism and feed conversion efficiency. *Livestock Science*. https://doi.org/10.1016/j.livsci.2021.104441

Lourenco, D. A. L., Fragomeni, B. O., Masuda, Y., et al. (2020). Imputed whole-genome sequence variants and genomic prediction for feed efficiency in beef cattle. *Journal of Animal Science, 98*(8), skaa248. https://doi.org/10.1093/jas/skaa248

Meuwissen, T. H. E. (2001). Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics, 157*(4), 1819–1829.

Meuwissen, T., Hayes, B., & Goddard, M. (2019). Genomic selection: A review of its basis, strengths and opportunities. *Genetics Selection Evolution, 51*(1), 1–16.

Oliveira, H. R., Brito, L. F., Carmo, A. S., et al. (2021). Genomic regions associated with feed efficiency in beef cattle: A GWAS perspective. *Animal, 15*(4), 1–10.

Ortega, M. S., Fernando, S. C., & Spangler, M. L. (2024). Integrating host genome and rumen metagenome to predict feed efficiency phenotypes. *Genetics Selection Evolution, 56*(1), 1–14.

Paixão, D. M., Faria, C. U., Oliveira, H. R., et al. (2022). Meta-analysis of genome-wide association studies for feed efficiency traits in Nellore cattle. *BMC Genomics, 23*, 459.

Pryce, J. E., Gonzalez-Peña, D., Gaddis, K. P., & Koeck, A. (2017). Genomic approaches to improve feed efficiency in dairy cattle. *Journal of Dairy Science, 100*(12), 1–15.

Richardson, E. (2017). Starch-rich diets and LEPR gene polymorphisms influencing residual feed intake in ruminants. *Animal Production Science*.

Richardson, E. C., Herd, R. M., & Archer, J. A. (2018). Variation in residual feed intake and its association with dietary starch response in cattle. *Animal Production Science, 58*(10), 1853–1860.

Rincon, G., Weber, K. L., Fisher, S. R., & Medrano, J. F. (2017). Genomic analyses for feed efficiency in dairy cattle. *BMC Genomics, 18*(1), 1–12.

Saatchi, M., Beever, J. E., Decker, J. E., Taylor, J. F., & Garrick, D. J. (2016). Genomic regions associated with feed intake and residual feed intake in cattle. *Genetics Selection Evolution, 48*(1), 1–13.

Saatchi, M., Schnabel, R. D., Taylor, J. F., & Garrick, D. J. (2019). Large-scale GWAS for feed intake and efficiency traits in beef cattle. *Journal of Animal Science, 97*(1), 1–15.

Smith, R., Johnson, M., & Williams, T. (2020). Genotype-diet interactions and their role in improving feed efficiency in livestock. *Livestock Science, 239*, 104–112.

Tizioto, P. C., Dos Santos, D., Caetano, A. R., & De Oliveira, P. S. (2020). Genetic and dietary factors influencing feed efficiency in beef cattle. *Animal Genetics, 51*(4), 571–581.

Van den Berg, I., Bowman, P. J., MacLeod, I. M., & Hayes, B. J. (2020). Genomic prediction for feed efficiency: Progress and perspectives. *Journal of Dairy Science, 103*(6), 1–15.

Wang, X., Zan, L., Wang, H., & Ujan, J. A. (2017). LEP gene polymorphisms and their associations with feed efficiency in cattle. *Molecular Biology Reports, 44*(5), 417–425.

Wang, Z., Shao, Y., McGee, M., et al. (2025). Integrating host genomics and rumen microbiome data improves prediction of feed efficiency in cattle. *Animal Microbiome, 7*, 12.

Xavier, M. F., Koltes, J. E., & Reecy, J. M. (2020). NCAPG gene variants and their effects on growth and feed efficiency traits. *Animal Biotechnology, 31*(4), 456–465.

Zhang, Y., Li, J., Xu, Y., & Zhao, Q. (2020). FGF21 variations and metabolic regulation in relation to feed intake in cattle. *Frontiers in Genetics, 11*, 112–123.

BİDGE