

Güncel Zootekni Çalışmaları

Editör
MEHMET YARDIMCI



BİDGE Yayınları

Güncel Zootekni Çalışmaları

Editör: MEHMET YARDIMCI

ISBN: 978-625-372-953-0

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

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

Zootekni, hayvanların bakımı, beslenmesi ve ıslahı başta olmak üzere hayvansal üretime yön veren bilimsel bilgi ve uygulamaların bütününe kapsayan bir disiplindir. Hayvansal üretim gıda güvenliği, sürdürülebilirlik ve kırsal kalkınma ile doğrudan ilişkili olup insan yaşamının vazgeçilmez bileşenlerinden biridir. Bu yönüyle zootekni, yalnızca verimlilik hedefleriyle sınırlı olmayan, etik sorumluluklar ve çevresel duyarlılık içeren çok boyutlu bir bilim alanıdır.

Hayvan yetiştiriciliğinde başarı, genetik potansiyelin doğru değerlendirilmesine ve hayvan besleme uygulamalarının fizyolojik gereksinimlere uygun biçimde planlanmasına bağlıdır. Çevresel koşullar ile bakım ve yönetim anlayışı bu sürecin ayrılmaz parçalarıdır. Tüm bu unsurların merkezinde her zaman canlı bir varlık yer almakta ve bu nedenle bilimsel çalışmalar yalnızca teknik doğruluk açısından değil etik ve vicdani bir çerçeve içinde de değerlendirilmelidir.

Zootekni ve ilişkili alanlar, insanın doğaya ve canlıya doğrudan müdahale ettiği disiplinler arasında yer almaktadır. Bu durum bilginin şeffaf, denetlenebilir ve etik ilkelerle uyumlu biçimde üretilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu kitap, zootekni başlığı altında hayvan yetiştiriciliği, hayvan ıslahı ve hayvan besleme alanlarında yürütülen çalışmaları bir araya getirerek akademisyenler, öğrenciler ve uygulayıcılar için güvenilir bir başvuru kaynağı sunmayı amaçlamaktadır. Bilimsel bilginin, insani bir bakış açısıyla ele alındığında gerçek değerine ulaşacağı inancıyla...

Doç. Dr. MEHMET YARDIMCI

TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

HAYVAN ISLAHI BİLGİSİNİN İNSAN ÜZERİNDE KULLANIMI	1
<i>MEHMET YARDIMCI</i>	
KOYUNLARDA GEBELİK DÖNEMİ VE KUZU ÖLÜMLERİ: RİSK FAKTÖRLERİ VE ÖNLEME YÖNTEMLERİ	32
<i>ZAHİT KUTALMIŞ KAYA, YAVUZKAN PAKSOY, DUYGU ARSLAN</i>	
Veteriner Hekimlikte Telomer Biyolojisi: Yaşlanma, Kanser ve Metabolik İlişkiler	58
<i>NAZLICAN DERE, MURAD GÜRSES</i>	
VETERİNER HEKİMLİKTE GENETİK PLEİOTROPİ VE FENOTİPİK ETKİLERİ	85
<i>BETÜL KILIÇ, MURAD GÜRSES</i>	

BÖLÜM 1

HAYVAN ISLAHI BİLGİSİNİN İNSAN ÜZERİNDE KULLANIMI

Mehmet YARDIMCI¹

Giriş

Hayvan ıslahı, evcil hayvanlarda verimlilik, dayanıklılık, hastalıklara direnç ve çevresel koşullara uyum gibi üstün özelliklerin geliştirilmesini amaçlayan, genetik çeşitliliğin yönetimi, seleksiyon, ayıklama, soy takibi ve biyometrik analiz gibi faaliyetlerin yürütüldüğü uygulamalı bir bilim alanıdır. Geleneksel hayvan ıslahı uzun yıllar fenotipik değerlendirmelere ve kontrollü eşleşmelere dayanmış olsa da modern biyoteknolojiyle birlikte bu alan kök hücre biyolojisi, moleküler genetik ve genom düzenleme teknolojileriyle ciddi bir dönüşüme uğramıştır (Johnsson, 2023; Meuwissen ve ark., 2001).

Artık biyolojik kapasitenin yönlendirilmesi ve organizmaların temel işlevlerinin modifiye edilmesi

¹ Doç. Dr, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Orcid: 0000-0001-5650-437X

yalnızca üretim hedefleriyle sınırlı kalmamakta, yeni canlı modelleri oluşturma fikrine kadar uzanmaktadır (Goddard ve Hayes, 2009; Hermerén, 2015).

Bu teknolojik genişleme, özellikle devlet destekli stratejik biyoteknoloji programlarının varlığına ilişkin tartışmaları beraberinde getirmiştir. Son yıllarda gerek istihbarat raporlarında gerekse akademik incelemelerde, bazı devletlerin insan ve hayvan hücrelerini birleştirerek yeni biyolojik özelliklere sahip canlı modelleri oluşturma potansiyeline yönelik projelere yatırım yaptığına dair iddialar gündeme gelmektedir. Bu iddialar, hibrit ya da kimerik sistemlerin artık yalnızca tıbbi amaçlarla değil, geleceğe yönelik biyolojik kapasite geliştirme programlarının bir parçası olarak da ele alınabileceğini öne sürmektedir. Resmî kurumlar bu tür çalışmaların çoğunu “hastalık modelleri”, “doku mühendisliği” veya “organ üretimi” gibi tıbbi gerekçelerle açıklasa da kamuoyunda tartışılan ve çoğu zaman gizli tutulduğu için sınırlı veriye dayanan bazı raporlar, bu araştırmaların daha geniş bir biyolojik ıslah perspektifiyle değerlendirilebileceğini göstermektedir (Brown ve ark., 2023; Garry ve ark., 2022).

Bilimsel literatürde insan-hayvan kimelerinin oluşturulması genellikle kök hücre kapasitesini test etmek, insan organ ve dokularının üretimi için alternatif yollar geliştirmek ya da hastalık modellerini iyileştirmek gibi tıbbi hedeflerle açıklanmaktadır (Levine ve Grabel, 2017).

İnsan embriyoları üzerinde doğrudan deney yapılamamasının getirdiği etik ve yasal sınırlamalar

nedeniyle birçok ülke, insan hücreli hayvan embriyolarını “ara model” olarak kullanmaktadır. Bununla birlikte özellikle primat kimeraları insan beyni organoidlerinin hayvan sinir sistemine aktarılması ve insan dokusu taşıyan hayvanların devlet araştırma kurumlarıyla ilişkili programlarda geliştirildiğıne dair raporlar, tür sınırlarının bulanıklaşması ve yeni canlı tiplerinin ortaya çıkarılması ihtimali üzerinden küresel ölçekte etik ve politik tartışmalara yol açmıştır (Devolder ve ark., 2025).

İnsan-hayvan kimerik araştırmalarının en tartışmalı yönlerinden biri insan üreme hücreleri veya gelişmiş bilişsel kapasitelere sahip hayvanlar oluşturma olasılığına ilişkin kaygılardır (Hyun, 2019). Bu nedenle insan kaynaklı indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin (iPSC) hayvan blastosistlerine enjekte edilmesinin, özellikle nörolojik gelişim açısından, alıcı hayvanın beyinde “insanlaşma” etkisine yol açıp amayacağıının belirlenmesi kritik önem taşır. İnsan hücrelerinin bir hayvanın sinir sistemine entegrasyonu, alıcı türün bilişsel özelliklerinde anlamlı bir değışime neden olabilir mi? Bu soru özellikle domuzlar ve daha da önemlisi primatlar gibi hayvan modelleri söz konusu olduğunda, ilgili hayvanın ahlaki statüsünün yeniden değerlendirilmesini gündeme getirmektedir.

Nitekim hayvan beyinde insan hücrelerinin varlığının insan-benzeri bilinç durumları veya gelişmiş bilişsel yetiler ortaya çıkarması, insan-hayvan ayırımının temel dayanağı olan bilinç farklılığını zayıflatacağından, bu tür deneylerin etik

açından kabul edilemez hâle gelmesine yol açabilir (Bourret ve ark., 2016; Eberl ve Ballard, 2009). Dolayısıyla temel etik kaygı nörolojik kimeraların beklenmedik biçimde gelişmiş bilişsel yetenekler kazanma ihtimalidir. Böyle bir durum, hayvanın ahlaki statüsünün yükselmesine ve dolayısıyla deneysel araştırmalarda kullanılmasının etik açıdan daha sorunlu hâle gelmesine neden olacaktır (Koplin, 2023).

Bu bağlamda bu araştırma, insan–hayvan hibritleşmesine ilişkin devlet kontrollü projelere dair popüler iddiaları, modern bilimsel literatür ve mevcut etik çerçeveler ışığında değerlendirerek kimerik araştırmaların gerçek hedeflerini, etik sınırlamalarını ve mit–gerçek ayrımını analiz etmektedir. Böylece hayvan ıslahı bilgisinin resmî açıklamalar ile kamuoyundaki iddialar arasındaki farklar da gözetilerek insan biyolojisine yönelik araştırmalarda nasıl dolaylı, stratejik ve zaman zaman tartışmalı bir rol üstlenebileceği ortaya konmaktadır.

Tarihsel ve Mitolojik Arka Plan

Hayvan ıslahı alanında yürütülen çalışmalar, tarihsel olarak verimliliğin artırılması, arzu edilen fenotipik özelliklerin pekiştirilmesi, hastalıklara ve çevresel stres faktörlerine karşı dayanıklılığın iyileştirilmesi gibi hedeflere odaklanmıştır. Bu bağlamda, araştırmacılar zaman zaman türler arası hibridizasyon denemelerine yönelmiş ve genetik olarak uzak ya da yakın türlerin üreme yetenekleri ile biyolojik uyumluluk potansiyellerini sınamaya çalışmışlardır. Bu yaklaşım, yalnızca mevcut genetik çeşitliliğin değerlendirilmesine değil, aynı zamanda

farklı türlerin genetik materyallerinin bir araya getirildiğinde yeni bir biyolojik varyant veya teorik olarak yeni bir tür oluşturup oluşturamayacağı sorusuna da yanıt aramaktadır.

Hayvan türleri arasında gerçekleştirilen hibridizasyon girişimleri, biyoteknoloji ve ıslah bilimlerinin genel çerçevesi içerisinde değerlendirildiğinde çoğu ülkede belirgin bir yasal sınırlamaya veya etik dışı bir uygulama olarak algılanmaya konu olmamaktadır. Bu tür çalışmalar, genellikle hayvansal üretimi iyileştirmeye, genetik kaynakları genişletmeye ve temel biyolojik mekanizmaları anlamaya yönelik bilimsel çabalar kapsamında kabul edilmektedir.

Buna karşın insan-hayvan birleşimleri (insan-hayvan kimeraları veya türler arası insanlaştırma modelleri) söz konusu olduğunda durum köklü biçimde değişmektedir.

İnsan biyolojik materyalinin başka bir türle bir araya getirilmesi, etik, hukuki ve biyogüvenlik perspektiflerinden son derece hassas kabul edilmekte; insan onuru, kimliği, bilinç kapasitesi ve üreme hattının korunması gibi ilkeler temelinde ciddi sınırlamalara tabi olmaktadır. Bu nedenle, hayvanlar arası hibrit yaklaşımlar bilimsel açıdan rutin kabul edilebilirken, insan-hayvan birleşimleri aynı derecede toplumsal, etik ve hukuki bakımdan kabul görmemektedir.

İnsan-hayvan hibrit kavramı tarih boyunca birçok kültürde yer almıştır. Kimerizm kavramı modern biyoteknolojiden çok önce Antik Yunan mitolojisinde edebi ve sanatsal olarak temsil

edilmiştir. Homeros’un İlyada’sında Kimera, tanrısal kökenli aslan, keçi ve yılandan oluşan çoklu bir varlık olarak betimlenir. Hesiodos’un Theogonia’sında ise Kimera’nın üç başlı yapısı özellikle vurgulanır. Bu hayvan türleri arası kimeralara ek olarak, Yunan mitolojisinde insan–hayvan melezleri de önemli bir yer tutar. Sentorlar (at–insan) ve Minotaur (boğa–başlı insan) bu geleneğin en bilinen örnekleridir. Arkeolojik bulgular bu figürlerin edebiyattan önce sanatta ortaya çıktığını, kimerik varlıkların yüzyıllar boyunca arketipik ve simgesel bir güç taşıdığını göstermektedir. Modern kimerik teknolojiler yakın dönemde gelişmiş olsa da, kimerizm fikri insan düşüncesinde köklü, mitolojik bir geçmişe sahiptir ve bilimsel girişimlerden çok önce hayal dünyasında biçimlenmiştir (Bazopoulou-Kyrkanidou, 2001).

Diğer taraftan insan-hayvan kimerizmi konusunda etik dışı deneyler ve tarih boyunca çeşitli dönemlerde ortaya atılan ancak genellikle resmi kaynaklarca teyit edilmeyen bazı iddialar, etik tartışmaların biçimlenmesinde önemli rol oynamıştır.

Kavramsal Arka Plan: Kimerizm ve Hibritlik

“Kimerizm” (chimera/chimerism) kavramı, genetik olarak farklı iki veya daha fazla hücresel kaynağın tek bir organizmada kalıcı biçimde bir arada bulunmasını ifade eder (Devolder ve ark., 2025; Taddeo ve Robert, 2007). Moleküler genetik bağlamında “kimera”, aynı bireye ait farklı kromozomal kökenlerden ya da farklı bireylerden gelen iki ayrı DNA dizisinin birleşimiyle oluşan moleküler yapıları tanımlar (Bourret et al., 2016).

Modern biyoteknoloji ve gelişim biyolojisinde bilimsel kimerizm, çoğunlukla bir embriyonun erken gelişim evrelerinde farklı bir türden pluripotent kök hücrelerin hedef embriyoya enjekte edilmesi yoluyla oluşturulur (Levine & Grabel, 2017). Bu yaklaşım hem gelişimsel mekanizmaların aydınlatılması hem de translasyonel araştırmalarda yeni modellerin geliştirilmesi açısından önemli bir araç olarak kabul edilmektedir.

Hibridizasyon ise yavruların doğurganlığına bakılmaksızın, dişi at ile erkek eşeğin çiftleşmesi sonucu ortaya çıkan katır gibi iki farklı tür arasındaki çiftleşmeyi ifade eder ve kimerizmden farklıdır. Hibritlerde belirli özellikler bir ebeveyn tarafından belirlenebilir, ara özellikte olabilir, ebeveynlerden birinin özelliklerinden daha düşük veya her ikisinden de daha üstün olabilir (Proops ve ark., 2009; Yadav ve ark., 2019). Doğal koşullar altında hibridizasyon nadiren gerçekleşir. Çoğu hibritleşme, insan müdahalesi ile gerçekleştirilmektedir. İnsan eliyle yapılan hibridizasyonlardan elde edilen hibritler, genellikle üreme yeteneğinden yoksundur ve büyük bir kısmı doğumdan önce veya doğumdan kısa süre sonra yaşamını yitirmektedir. Hayatta kalanların çoğunluğu ise kısırdır (Bundus ve ark., 2018).

Hibridizasyonla ilgili bu biyolojik çerçeve, tarihsel olarak bazı insan toplulukları üzerinde uygulanan politikaların kavramsal olarak neden aynı kategoriye yerleştirilemeyeceğini de açıklığa kavuşturmaktadır. Bu bağlamda, Hitler döneminde “üstün ırk” ideolojisi doğrultusunda yürütülen ve Avrupa'ya egemen olacak üstün bir Ari ırk yaratmak

için "ırksal olarak saf" kabul edilen genç kızların gizlice çocuk doğurmaya teşvik edildiği Lebensborn programı ve benzeri uygulamalar yalnızca insanlar arasındaki seçici çiftleştirme ve nüfus mühendisliği girişimlerini kapsamaktadır (Faulkner, 2009; Thompson, 1971). Bu faaliyetler, biyolojik çeşitlilik veya türler arası genetik etkileşim yaratmayı amaçlamadığından, hibridizasyon, kimerizm ya da insan-hayvan birleşimi kapsamında değerlendirilmez. Söz konusu programlar, esasen belirli fenotipik ve sosyopolitik kriterlere göre insan popülasyonunun "ıslahı"nı hedefleyen öjenik uygulamalardır.

Buna karşılık insan ve hayvan hücrelerinin, dokularının veya embriyonik yapıların birleştirilmesine yönelik bilimsel veya spekülatif teşebbüsler tamamen farklı bir çerçevede ele alınmakta olup, gerek amaçları gerek biyolojik sonuçları bakımından tarihi öjenik projelerden yapısal olarak ayrılmaktadır.

İnsanlar Üzerinde Yapılan Gizemli Deneyler

Bilimin gölgede kalan yönleri er ya da geç epistemik süreçler aracılığıyla açığa çıkmakta, farklı ideolojik baskılar altında yürütülen etik ihlaller ise zaman içerisinde deşifre edilmektedir. Gücü elinde bulunduran bazı aktörlerin etik değerleri göz ardı ederek bilimi kendi çıkarları doğrultusunda yönlendirme girişimleri, toplumsal farkındalık ve bilim etiği perspektifinden giderek daha belirgin biçimde algılanmaktadır.

Bu bağlamda, bilimsel etiğin ihlali ve ideolojik baskıların somut bir örneği olarak, 1920'lerde Sovyet biyoloğu İlya İvanov'un insan-

maymun hibritleri oluşturma girişimleri incelenebilir. Konu ile ilgili çoğu resmi rapor ve mektuplaşma 1990 sonrası arşivler açılınca ortaya çıkmıştır. Kadınların rızasız döllenmesi girişimi gibi bazı planlar resmen gizlilik kapsamında tutulmuştur. İvanov, 1926-1927’de Fransız Ginesi’nde (Afrika) yakaladığı şempanzeler üzerinde insan spermiyle dişi şempanzeleri yapay döllenmeye tabi tutmuş ancak hiçbir döllenme belirtisi ya da embriyo gelişimi elde edememiştir. Yerel kadınların şempanze spermiyle rıza dişi tohumlanması yönündeki planları hem Fransız yönetimi hem de Sovyet makamları tarafından yasaklanmıştır. Afrika’dan getirdiği az sayıdaki şempanzeyi laboratuvara taşıyarak deneyleri sürdürmeyi hedeflemiş ancak araştırmaya uygun hayvan eksikliği ve bilimsel-etik itirazlar nedeniyle çalışma ilerleyememiştir. İvanov’un 1930’da Stalin döneminin siyasi tasfiyeleri kapsamında “karşi-devrimci faaliyet” suçlamasıyla tutuklanıp sürgüne gönderilmesiyle proje tamamen sona ermiştir (Etkind, 2008; Rossiianov, 2006).

Sovyetler Birliği’nde 1970’lerden başlayarak kurumsallaşan Biopreparat (Sovyet biyolojik silah programı) resmi söylemde sivil bir devlet ilaç/biyoteknoloji kuruluşu gibi görünse de gerçekte ülkenin en büyük gizli biyolojik silah ve biyoteknoloji programlarını yöneten çatı kurumlardan biri olarak çalışmıştır. Onlarca tesis, on binlerce çalışan ve geniş üretim kapasiteleriyle hareket etmiştir. Bu kurumun Sovyetlerin en kapsamlı gizli programı olduğu tarihsel çalışmalarla belgelenmektedir. Biopreparat’ın kayıt dişi projeleri

arasında patojenlerin özelliklerini değiştirmeye, antibiyotik direnci ve artırılmış virölans geliştirmeye yönelik kod adlarıyla yürütülen alt-programlar (Bonfire/Metol, Factor, Hunter, Chimera) olduğu sonradan belgelenmiştir (Leitenberg ve ark., 2012). Sovyet programlarında “insan dokusu taşıyan hayvan modelleri” veya “üstün/donanımlı organizmalar” üretmeyi amaçlayan araştırma hatlarının planlandığı veya tartışıldığına yönelik işaretler vardır ancak böyle bir genomik insan-hayvan melezlerinin üretildiğini kesin olarak gösteren bir birincil yayın veya açık belge ortaya konmamıştır. Daha çok “viral kimeralar” üretme çalışmalarının, yani birden fazla organizmadan genetik materyal taşıyan biyolojik ajanlar geliştirme girişiminin programın amaçlarından biri olduğunun yazılı olarak bulunduğunu belirtilmiştir (Zilinskas, 2016).

Bir başka örnek Japon İmparatorluk Ordusu tarafından 1936-1945 yılları arasında Mançurya’da kurulan ve 731. Birim (Unit 731) adıyla bilinen, gizli bir biyolojik ve kimyasal silah araştırma birimiydi. Bu birimde uygulanan program, boyutu ve insanlar üzerinde yapılan deneyler nedeniyle tarih boyunca en korkunç programlardan biri olarak bilinmektedir. En az 3000 savaş esirinin (Çinliler, Koreliler, Moğollar, Sovyetler, Amerikalılar, İngilizler ve Avustralyalılar) 731. Birim’de test denekleri olarak kullanıldığı tahmin edilmektedir. Bu testler sistematik olarak çeşitli patojenlerle aşılama, canlı hayvan deneyleri, silah testleri, mikrop savaşı, hipotermi testleri, travma ve cerrahi müdahaleler, organ çıkarma ve zehirlleme denemelerini içeriyordu. Hiçbir esir Japon ölüm

fabrikalarından sağ çıkamamıştır. Japon BW (biological warfare) programı sırasında patojenlerin yayılması sonucunda, saldırıların doğrudan bir sonucu olarak binlerce sivilin hayatını kaybettiği varsayılmaktadır. Bu birimdeki insan denekler “Marutas” yani “odun kütüğü” olarak adlandırılır ve tamamen deney malzemesi olarak kullanılırlardı. Denekler öldürüldükten sonra biyolojik etkiler ve organ fonksiyonları detaylı şekilde incelenirdi. Program, savaş sonrasında uzun süre gizli tutuldu. Bazı veriler ABD tarafından kendi biyolojik silah araştırmalarında kullanıldı. Unit-731 ve Marutas programı halen insan deneyleri tarihinin en karanlık ve devlet destekli örneklerinden biri olarak kabul edilir (Johnson, 2021; Oliveiraa ve aek., 2020).

2019’da Çinli araştırmacıların domuz embriyolarına makak (*Cynomolgus* maymunu) kök hücreleri enjekte edip doğuma kadar götürdükleri, bazı yeni doğanların vücutlarında az miktarda primat hücresi saptandığı duyurulmuştur. Araştırma ekibi neonatal türler arası kimeralar elde etmek amacıyla domuz blastosistlerine D-ESC’ler (domestic pig embryonic stem cell) enjekte etmiş, bu hücrelerin, insan/domuz kimeralarını tanımlayan önceki çalışmalarla uyumlu şekilde domuz fetüslerinde üç germ yaprağının tümüne farklılaşmış olduğu ifade edilmiştir. İnsan/domuz fetüslerinin yalnızca 28 gün yaşamış olması nedeniyle, etik gerekçelerle kimerik insan ESC’lerinin domuzlarda olgun ve işlevsel hücrelere dönüşüp dönüşemediğinin gözlemlenememiş olduğu belirtilmiştir. Ayrıca çalışmada, maymun/domuz kimeralarının neonatal

domuzlarda işlevsel hepatositler ve böbrek hücreleri oluşturmuş olduğunun doğrulanmış olduğu ve bu hücrelerin gelecekteki araştırmalar ile klinik uygulamalar için izole edilebilecek nitelikte olduğunun ileri sürülmüştür (Fu ve ark., 2020).

2021’de Salk Enstitüsü ve Kunming Üniversitesi’nden araştırmacılar, insan kök hücrelerini makak (maymun) embriyolarına enjekte ederek “insan-maymun kimerik embriyo” oluşturduklarını, bu embriyoların en fazla 20 güne kadar canlı tutulabildiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada amaç insan biyolojisine daha yakın bir model oluşturmak, gelişim biyolojisi, organogenesis, hastalık modelleri, rejeneratif tıp açısından primat kimeraları ile insan-eşdeğer daha yakın analizler yapmaktır. Ancak embriyolar canlı doğum aşamasına getirilmemiştir. Deney belirli erken aşamada sonlandırılmıştır (Tan ve ark., 2021).

20. yüzyılın ilk çeyreğinde ortaya çıkan endokrinoloji, yalnızca hastalıkları tedavi etmeyi amaçlayan bir tıp dalı olmaktan öte, insan organizmasının kökten yeniden biçimlendirilebileceği düşüncesini gündeme taşımıştır. 1920’de Viyanalı profesör Eugen Steinach’ın yaşlı bireylerde testis ve yumurtalıkların cerrahi manipülasyonu ile “gençleştirme” sağlanabileceğini duyurması, bu yaklaşımın sembolik başlangıç noktalarından biri olmuştur. Kısa süre sonra Paris’te çalışan Rus göçmeni Serge Voronoff’un maymunlardan insanlara cinsel bez nakli girişimleri, biyolojik sınırların aşılabileceği fikrini küresel ölçekte normalleştirmiştir. Bu projeler devrim sonrası

Rusya’da yalnızca bilimsel merak olarak değil “**yeni insanın biyolojik olarak yaratılabileceği**” yönündeki ideolojik beklentilerle de buluşmuştur. Mikhail Zavadovskii’nin hayvanlarda cinsiyet dönüşümüne yönelik deneyleri ve insanlarda olası cinsiyet değiştirme cerrahilerinin teorik düzeyde tartışılması, bedenin artık dokunulmaz bir doğal gerçeklik değil, devlet destekli deneysel müdahalelerin konusu hâline geldiğini gösteriyordu. Aynı dönemde Iakov Tobolkin’in hormon preparatları üzerine yürüttüğü çalışmalar ve 1925’te Moskova’da Deneysel Endokrinoloji Devlet Enstitüsü’nün kurulması, bu yaklaşımın kurumsal bir çerçeveye kavuşmasını sağlamıştır. Bilim tarihçisi Nikolai Kremmentsov insan ve hayvan organizmalarını dönüştürmeyi, temel yaşamsal işlevleri yeniden programlamayı ve nihayetinde ölüme karşı biyolojik bir zafer kazanmayı amaçlayan bu girişimleri “**vizyoner biyoloji**” kavramı altında tanımlamıştır. Devrimin ilk on yılında bu tür projelere gösterilen yoğun ilgi toplumsal yıkımın beslediği ütopyik beklentiler, biyomedikal deneyciliğin yükselişi, Bolşevik yönetimin bilime sağladığı geniş kaynaklar ve bilimkurgu ile popüler bilim yayınlarının olağanüstü artışıyla doğrudan ilişkilidir. Bu atmosfer kısa süre sonra hayvan–insan sınırının daha açık ve doğrudan biçimde ihlal edildiği, etik ve hukuki denetimden büyük ölçüde muaf radikal deneylere zemin hazırlamıştır (Banerjee, 2014; Kremmentsov, 2014).

Açık Kaynak Akademik Kimerizm Çalışmaları

2003 yılında, Shanghai Second Medical Üniversitesi'nden araştırmacılar deri hücrelerinden türetilmiş insan hücrelerini tavşan yumurtalarıyla birleştirerek kimerik embriyolar oluşturduklarını rapor etmişlerdir. Bu embriyoların birkaç gün laboratuvar ortamında gelişime izin verilmiş, ardından embriyonik kök hücre izolasyonu için kullanılmış ve embriyolar yok edilmiştir. Bu çalışmanın önemi insan hücrelerinden kök hücre hattı oluşturmak ve potansiyel olarak bu hücreleri kullanarak doku/organ geliştirme hedefiyle türler arası hücrel analizlere olanak sağlamasıydı (Chen ve ark., 2003).

Diğer taraftan Stanford Üniversitesi'nden araştırmacılar insan beyin organoidleri sıçan beyinlerine nakletmeyi başarmışlardır. İnsan beyin organoidleri, insan beyninin yapı ve işlevinin belirli yönlerini taklit eden kök hücrelerden geliştirilen üç boyutlu modellerdir. Bir insan beyin organoidi hasarlı bir sıçan beynine başarıyla nakledildiğinde sıçanın görsel sistemiyle bütünleşmiş ve yanıp sönen ışık uyarılarına yanıt vermiştir. Bu tür araştırmaların, bilim insanlarına insan sinir devreleri hakkında daha iyi bilgi sunması ve insanlarda nörolojik bozukluklar için terapötik müdahaleleri test etmelerine olanak sağladığı dile getirilmiştir (Revah ve ark., 2022)

Gen düzenleme teknolojisindeki önemli ilerlemelerle birlikte, özellikle mini domuzlar olmak üzere genetiği değiştirilmiş domuzlar, anatomik ve fizyolojik özelliklerinin insanlarla yüksek benzerlikleri nedeniyle ksenotransplantasyon için umut verici donör hayvanlar haline gelmiştir. İnsan

olmayan primatlarla karşılaştırıldığında, domuzlar daha ucuzdur ve gelişmiş embriyonik manipölasyon teknikleri ksenotransplantasyondan sonra minimum reddi olan organlar sunmak için modifikasyonlara olanak tanır. Şu anda çoğu yabancı ülke, organ boyutu ve deneyler sırasında manipölasyon konusunda bazı sınırlamalara sahip olan geleneksel büyük boy domuz ırklarında organ ksenotransplantasyonu için gen düzenlemesi yapmaktadır (Pan ve ark., 2019).

Bir başka araştırmada insan kök hücreleri domuz embriyolarına enjekte edilmiş ve domuz-insan kimerik embriyolar rapor edilmiştir. Amaç insan hastaya özgü organların domuzlarda büyütülmesi gibi ileride rejeneratif tıp-organ nakli olduğu belirtilmiştir. Bu embriyoların her birinin büyük ölçüde domuz hücresinden olduğu, insan hücreleri ise embriyonun çok küçük bir kısmını oluşturduğu rapor edilmiştir (Wu ve ark., 2017).

Genetiği değiştirilmiş domuzların kalbi ve böbrekleri, başka tıbbi seçeneği olmayan insan hastalara başarıyla nakledilmiştir. Örneğin, genetiği değiştirilmiş bir domuz kalbi, kalp hastalığının son evresinde olan 57 yaşında bir adama nakledilmiş; bu şahıs organla iki ay yaşamış ve bu iyi bir sonuç olarak kabul edilmiştir (Griffith ve ark., 2022).

Benzer şekilde 2024 yılında iki hastaya genetiği değiştirilmiş domuz böbreği nakli yapılmıştır. Bu kişilerden son evre böbrek hastalığı olan 62 yaşındaki adam organla iki ay yaşamıştır (Mallapaty ve Kozlov, 2024). İkinci nakil, kalp ve son evre böbrek hastalığı olan 54 yaşında bir kadında

gerçekleştirilmiştir. Böbrek, işlev kaybı nedeniyle 47 gün sonra çıkarılmış ve hasta iki ay sonra ölmüştür (Lewis, 2024).

Tüm bu ksenotransplantasyon (yani, esas olarak hayvansal bir organın insana nakli) işlemlerinde, organ reddi ve virüs bulaşma riskini azaltmak için insan genlerini içerecek şekilde genetiği değiştirilmiş domuzlar kullanılmıştır. Bu yöntemler, dünya çapındaki donör organ kıtlığı sorununa bir çözüm olarak, domuzların insan hastalar için organ bağışçısı olarak kullanılması yolunda önemli bir adım teşkil etmektedir.

Bu gibi çalışmalar aynı zamanda stok pluripotent kök hücrelerin (PSC) potansiyelini test etmek, doku/organ gelişimini modellemek ve hücre uyumu-yerleşimi bakımından türler arası uyumluluk sorunlarını araştırmak için bir araç özelliği taşımıştır (Levine ve Gabel, 2017).

Diğer Popüler DeneySEL Çalışmalar

Bilim tarihinde insan üzerinde yapılmış birçok etik dışı deney mevcuttur. Bunlar arasında Tuskegee sifiliz deneyi, HeLa hücrelerinin izinsiz kullanımı, CRISPR bebekler vakası en popüler olanlarıdır.

Tuskegee Deneyi, 1932-1972 yılları arasında ABD’de yürütülmüştür. Çalışma, Afro-Amerikalı erkeklerde frenginin doğal seyrini gözlemlemek amacıyla planlanmış, yaklaşık 600 kişi (399’u frengili, 201’i kontroller) bu programa alınmış ancak bu kişilere etkin tedavi sunulmamıştır. Hatta 1940’larda frengi için etkili olduğu bilinen penisilin uygulanmamıştır. Katılımcılar bilgilendirilmemiş ve

onamları alınmamıştır. Kendilerine “bad blood / kötü kan” gibi belirsiz bir tanı konduğu, gerçek hastalığın ve tedavinin saklandığı bildirilmiştir. Deney 40 yıl sürmüştür. Bu sürede birçok kişi frenginin komplikasyonlarından ölmüş, bazı eşlere ve doğan çocuklara hastalık bulaşmış, toplumsal ve etik olarak büyük bir skandal olmuştur (Cuerda-Galindo ve ark., 2014; Reverby, 2012). Tuskegee olayı, insan üzerinde tedavi amacı gütmeyen, uzun süreli gözlemsel çalışmaların özellikle de aydınlatılmış onam (informed consent) olmadan yürütülmesinin tehlikelerini ve etik ihlallerini tüm dünyada görünür kılmıştır.

1951’de ABD’de, siyah bir kadın olan Henrietta Lacks’in rahim-ağzı kanseri tedavisi sırasında alınan doku örneğinden elde edilen hücreler, izinsiz biçimde laboratuvarı kültüre alınmış, bu hücre hattı laboratuvarı uzun yıllar yaşıyabilmiştir. Bu da biyoloji ve tıp araştırmaları için devrim niteliğinde bir gelişme olmuştur. “HeLa hücreleri” adı verilen bu hücre hattı, kanser araştırmaları, aşı geliştirme, hücre biyolojisi ve daha pek çok alanda kullanılmıştır. Ancak bu kullanım sırasında Lacks’e ya da ailesine ne rıza ne bilgilendirme ne de telafi sağlanmıştır (Beskow, 2016). Bu durum, bilimsel ilerleme ile etik ve kişisel haklar arasında ciddi bir çelişki doğurmuştur. HeLa vakası, modern “biyomedikal araştırmalarda onam, gizlilik, kişisel veriler ve biyolojik materyal mülkiyeti” gibi konuların gündeme gelmesine neden olmuştur.

2018’de Çinli biyofizik i He Jiankui, CRISPR-Cas9 gen düzenleme tekniğini kullanarak

insan embriyolarında genetik müdahalede bulunmuştur. Amacı, HIV'e duyarlılığı etkileyen CCR5 genini devre dışı bırakmak, böylece doğacak çocukların HIV'e dirençli olmasını sağlamaktır. He, "Lulu" ve "Nana" isimlerinde ikiz kız bebekler doğduğunu ve bu bebeklerin genomlarını düzenlendiğini iddia etmiştir. Ancak bu çalışma büyük etik ve bilimsel tartışmalara yol açmıştır. Deney, bağımsız hakemli makale yerine medya ile duyurulmuştur (Schaefer ve ark., 2021; Soni, 2024). Küresel bilim camiası, gen düzenlemesinin güvenlik testleri, uzun vadeli etkiler ve "germline" (kalıtsal) genetik müdahalenin etik sınırları konularında yeterince araştırılmamış olduğunu vurgulamış, onam süreci, etik kurul onayı ve şeffaflık eksikliğinden dolayı eleştirmiştir. Bazı belgelerde etik kurul onaylarının sahte olduğu iddia edilmiştir. 2019'da He ve ekip arkadaşları Çin mahkemesi tarafından "tıbbi düzenlemeleri ihlal" suçu nedeniyle üç yıl hapis ve ağır para cezasına çarptırılmıştır. Bilimsel, etik ve toplumsal açılardan birey hakları, gelecekteki nesillerin genetik determinasyonu, "tasarım bebekler" tehlikesi ve bilimsel sorumluluk bakımından bu vaka bir dönüm noktası olarak kabul edilmektedir.

Tarihsel deneyimler, özellikle genetik ve kök hücre biyolojisi gibi hızla ilerleyen alanlarda, şeffaflık kaybının bilimin kötüye kullanım ihtimalini artırdığını düşündürmektedir. Bu nedenle kimerik araştırmalar hem etik kurullar hem de uluslararası bilim politikaları tarafından sıkı denetime tabi tutulmaktadır.

Etik ve Hukuki Düzenlemeler

İnsan-hayvan kimerik çalışmalarını düzenleyen başlıca etik ereveseler arasında ISSCR (International Society for Stem Cell Research) yönergeleri, Avrupa Konseyi Biyotıp Sözleşmesi (Oviedo Sözleşmesi), ABD Ulusal Bilimler Akademisi etik ilkeleri sayılabilir (Koplin, 2023; Levine ve Gabel, 2017).

Bu düzenlemeler kimerik embriyoların 14 günden uzun süre geliştirilmesini, rahme transfer edilmesini, insan genetik materyalinin hayvana aktarılmasıyla canlı insan-hayvan kimerası oluşturulmasını veya canlı bir organizma olarak büyütülmesini kesin şekilde yasaklar.

Bu süre, embriyoda potansiyel bir sinir sisteminin temelini atıldığı aşamaya işaret eder. 14 gün kuralı, araştırmanın bilinçli bir varlık yaratma potansiyeli gösteren bir aşamaya geçmesini engellemeyi amaçlar. Bu sınırın kasıtlı olarak aşılması ve insan kök hücrelerinin primatların beynine hedefli bir şekilde enjekte edilmesi (nöronal kimerizm), hem insan hem de hayvan hakları tarafından korunmayan ve etik açıdan gri bir alan oluşturan varlıkların ortaya çıkma riski nedeniyle en temel etik dışı eylem senaryolarından biridir (Kwisda ve ark., 2020; Pera, 2017).

Kimerik embriyoların bir annenin rahmine transfer edilmesi ve canlı bir organizma olarak doğurtulması, uluslararası biyoetik standartlarca kesinlikle yasaklanmış bir diğer ihlaldir (Lovell-Badge ve ark., 2021).

Etik tartişmalar, özellikle insan hücrelerinin kimeranın üreme hücrelerine (sperm veya yumurta) entegre olup olamayacağı üzerine yoğunlaşır. Eğer bu gerçekleşirse, kimeranın yavruları hem insan hem de hayvan genetik materyali taşıyabilir. Bu tür bir kalıtsal değişime yol açmak, gelecek nesiller üzerinde geri dönülmez etik dışı etkiler yaratacağı için yasaklanmıştır (Lovell-Badge ve ark., 2021; Devolder ve ark., 2020).

İnsan-hayvan kimerik araştırmaları, bilimsel faydalarına rağmen, biyoetik çevrelerde "kaygan zemin" (slippery slope) argümanı nedeniyle sürekli denetim altındadır. Etik dışı denemeler kavramı, bilimsel literatürde gerçekleşmiş olaylardan ziyade, mevcut düzenlemelerin tam olarak engellemeye çalıştığı potansiyel ve hipotetik ihlal senaryolarına işaret eder (Koplin, 2019).

Bununla birlikte, resmi düzenlemelerin çizdiği bu sınırların, tarihsel deneyimler ve a ğa çıkan arşiv kayıtları ışığında her zaman fiili uygulamalarla birebir örtüştüğü söylenemez. Bilimsel ilerlemenin açık literatürde tanımlanan  er evesi ile devletlerin, kurumların veya bağımsız araştırma gruplarının zaman zaman görünmeyen alanlarda yürüttüğü faaliyetler arasında belirgin bir boşluk bulunduğu çeşitli örneklerle ortaya konmuştur. Bu nedenle günümüzde y r t len insan-hayvan kimerik araştırmaları yalnızca etik normlarla değil, aynı zamanda bu normların dışında gelişen ve çoğu zaman kayıt altına alınmayan pratiklerle de şekillenmektedir. Bu gerilim, kimerik biyolojinin gerçek sınırlarının çoğu zaman resmî düzenlemelerden ziyade, kamuya

açıklanmayan araştırma pratikleri ve denetim dışı girişimler tarafından fiilen belirlendiğini göstermektedir.

SONUÇ

İnsan-hayvan biyolojik etkileşimlerine yönelik araştırmalar, resmî literatürde çoğunlukla tıbbi gereklilikler, organ üretimi veya hastalık modelleri çerçevesinde sunulsa da tarihsel kayıtlar, gizli projeler ve açığa çıkan arşivler bu alanın çok daha geniş ve zaman zaman denetimsiz bir zemine sahip olduğunu göstermektedir. Hayvan ıslahı teknikleriyle başlayan biyolojik manipölasyon pratiği, 20. yüzyıl boyunca yalnızca tarımsal veya deneysel amaçlarla sınırlı kalmamış, büyük güçlerin stratejik hedefleri doğrultusunda insan biyolojisinin dönüştürülmesine yönelik radikal girişimlere de zemin hazırlamıştır. Sovyet hibrit deneylerinden Japon Unit-731 programına, erken endokrinolojik manipölasyonlardan modern kimerik embriyo çalışmalarına kadar uzanan bu çizgi, insan organizmasının teorik olarak yeniden tasarlanabilir bir biyolojik materyal olarak ele alındığı, çoğu zaman kamu denetiminin dışında yürütülen bir araştırma geleneğinin varlığına işaret etmektedir.

Modern biyoteknoloji, transgenik modellerin ötesine geçerek kimerik yapılar, organoid nakilleri, türler arası embriyonik kombinasyonlar ve gen düzenleme girişimleri üzerinden insan biyolojisine doğrudan müdahalenin teknik olarak mümkün olduğu bir dönemi başlatmıştır. Bu gelişmelerin bir kısmı bilimsel ilerlemenin doğal sonucu olarak gelişirken, bir kısmı da resmî açıklamaların sınırlarının ötesinde,

ulusal güvenlik, stratejik üstünlük veya biyolojik kapasite artırma gibi amaçlarla ilişkilendirilen iddiaların güçlenmesine yol açmıştır. Mevcut açık kaynak çalışmalar yalnızca yüzeydeki bilimsel doğruları yansıtırken, tarihsel örnekler devletlerin ve kurumların gerektiğinde etik ya da hukuki sınırları aşabilen bir pratik geçmişine sahip olduğunu göstermektedir.

Bu nedenle insan-hayvan kimerizmi tartışması, yalnızca etik bir mesele veya teknik bir araştırma alanı değil, modern bilimin gölgesinde gelişen, zaman zaman kayıt dışına kayan, ulusal çıkar mekanizmalarıyla kesişen ve biyolojik sınırları yeniden tanımlayan çok katmanlı bir gerçekliğin yansımasıdır. Hayvan ıslahının temel prensiplerinin insana uyarlanabilirliği sorusu, bugün yalnızca teorik bir tartışma değil, tarihsel olarak defalarca sınanmış, güncel teknolojiyle daha da güçlenmiş bir olgudur. Bu durum hem biyomedikal bilimlerin hem de uluslararası araştırma politikalarının geleceğini belirleyecek temel gerilim noktalarından biri olmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

Banerjee, A. (2014) Review: Revolutionary Experiments “The Quest for Immortality in Bolshevik Science and Fiction, by Nikolai Kremensov. Science Fiction Studies, 41(Part 3-124), 664–667.

<https://doi.org/10.5621/sciefictstud.41.3.0664>

Bazopoulou-Kyrkanidou, E. (2001) Chimeric creatures in Greek mythology and reflections in science. *American Journal of Medical Genetics*, 100(1), 66-80.

[https://doi.org/10.1002/1096-8628\(20010415\)100:1<66::aid-ajmg1165>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1096-8628(20010415)100:1<66::aid-ajmg1165>3.0.co;2-u)

Beskow, L. M. (2016) Lessons from HeLa Cells: The Ethics and Policy of Biospecimens. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 17, 395-417.

<https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083115-022536>

Bourret, R., Martinez, E., Vialla, F., Giquel, C., Thonnat-Marin, A., De Vos, J. (2016) Human–animal chimeras: ethical issues about farming chimeric animals bearing human organs. *Stem Cell Research and Therapy*, 7 (1), 87.

<https://doi.org/10.1186/s13287-016-0345-9>

Brown, J. L., Voth, J. P., Person, K., Low, W. C. (2023) A Technological and Regulatory Review on Human–Animal Chimera Research: The Current Landscape of Biology, Law, and Public Opinion. *Cell Transplantation*, 32, 1-18.

<https://doi.org/10.1177/09636897231183>

Bundus, j. D., Wang, D., Cutter, A. D. (2018) Genetic basis to hybrid inviability is more complex than hybrid male sterility in *Caenorhabditis* nematodes. *Heredity*, 121, 169-182.

<https://doi.org/10.1038/s41437-018-0069-y>

Chen, Y., He, Z. X., Liu, A., Wang, K., Mao, W. W., Chu, J. X., Lu, Y., Fu Fang, Z. F., Shi, Y. T.,

Yang, Q. Z., Chen, D. Y., Wang, M. K., Li, J. S., Huang, S. L., Kong, X. Y., Şi, Y. Z., Wang, Z. Q., Xia, J. H., Long, Z. G., Xue, Z. G., Ding, W. X., Sheng, H. Z. (2003) Embryonic stem cells generated by nuclear transfer of human somatic nuclei into rabbit oocytes. *Cell Res* 13, 251-263.

<https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290170>

Cuerda-Galindo, E., Sierra-Valenti, X., González-López, E., López-Muñoz, F., Expand, A. (2014) Syphilis and human experimentation from World War II to the present: a historical perspective and reflections on ethics. *Actas Dermosifiliogr*, 105(9), 847-53.

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.08.012>

Devolder, K., Yip, L. J., Douglas, T. (2019) The Ethics of Creating and Using Human-Animal Chimeras. *ILAR Journal*, 60(3), 434-438.

<https://doi.org/10.1093/ilar/ilaa002>

Devolder, K., Rottman, J., Xiao, Q., Kahane, G., Caviola, L., Yip, L., Faber, N. S. (2025) Will Human-Animal Chimeras Cause Moral Confusion? Exploring Public Attitudes. *Bioethical Inquiry*, 22, 733-744.

<https://doi.org/10.1007/s11673-024-10413-4>

Eberl, J. T., Ballard, R. A. (2009) Metaphysical and ethical perspectives on creating animal-human chimeras. *J Med Philos*, 34, 470-486.

<https://doi.org/10.1093/jmp/jhp035>

Etkind, A. (2008) Beyond eugenics: the forgotten scandal of hybridizing humans and apes. *Stud. Hist Phil Biol & Biomed Sci*, 39, 205-210.

<https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2008.03.004>

Faulkner, J. C. (2009) "Hitler's Baby Farms: The Lebensborn Project," *Vulcan Historical Review*, 13, 4.

Fu, R., Yu, D. Ren, J., Li, C., Wang, J. Feng, G., Wang, X., Wan, H., Li, T., Wang, L., Zhang, Y., Hai, T., Li, W., Zhou, Q. (2020) Domesticated cynomolgus monkey embryonic stem cells allow the generation of neonatal interspecies chimeric pigs. *Protein Cell*, 11(2), 97-107.

<https://doi.org/10.1007/s13238-019-00676-8>

Garry, M. G., Caplan, A. L., Garry, D. J. (2022) Emerging technologies and ethics-exogenic chimeric humanized organs. *Am J Transplant*, 22, 2786-2790.

<https://doi.org/10.1111/ajt.17188>

Goddard, M. E., Hayes, B. J. (2009) Mapping genes for complex traits in domestic animals and their use in breeding programmes. *Nature Reviews Genetics*, 10, 381-391.

<https://doi.org/10.1038/nrg2575>

Griffith, B. P., Goerlich, C. E., Singh, A. K., Rothblatt, M., Lau, C. L., Shah, A., Lorber, M., Grazioli, A., Saharia, K. K., Hong, S. N., Joseph, S. M., Ayares, D., Mohiuddin, M. M. (2022) Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. *N Engl J Med*, 387(1), 35-44.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201422>

Hermerén, G. (2015) Ethical considerations in chimera research. *Development*, 142, 3-5.

<https://doi.org/10.1242/dev.119024>

Hyun, I. (2019) Ethical standards for chimera research oversight. *Methods Mol Biol*, 2005, 165-171. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9524-0_11

Johnson, K. (2021) A Scientific Method to the Madness of Unit 731's Human Experimentation and Biological Warfare Program. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 77(1), 24-47.

<https://doi.org/10.1093/jhmas/jrab044>

Johnsson, M. (2023) Genomics in animal breeding from the perspectives of matrices and molecules. *Hereditas*, 160, 20.

<https://doi.org/10.1186/s41065-023-00285-w>

Koplin, J. (2019) Human-Animal Chimeras: The Moral Insignificance of Uniquely Human Capacities. *Hastings Center Report* 49, No. 5, 23-32.

<https://doi.org/10.1002/hast.1051>

Koplin, J. (2023) Response to the ISSCR guidelines on human–animal chimera research. *Bioethics*, 37, 192-198.

<https://doi.org/10.1111/bioe.13104>

Krementsov, N. (2014) *Revolutionary Experiments: The Quest for Immortality in Bolshevik Science and Fiction*. Oxford: Oxford University Press, 2014. xvi, 268 pp

Kwisda, K., White, L., Hübne, D. (2020) Ethical arguments concerning humananimal chimera research: a systematic review. BMC Medical Ethics, 21, 24. <https://doi.org/10.1186/s12910-020-00465-7>

Leitenberg, M., Zilinskas, R. A., Kuhn, J. H. (2012) The Soviet Biological Weapons Program: A History. Published by: Harvard University Press

<https://doi.org/10.2307/j.ctt2jbscf>

Levine, S., Grabel, L. (2017) The contribution of human/non-human animal chimeras to stem cell research. Stem Cell Research, 24, 128-134.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.scr.2017.09.005>

Lewis, T. (2024) Woman receives genetically modified pig kidney transplant after heart pump surgery. Scientific American, April 24.

<https://www.scientificamerican.com/article/woman-receives-genetically-modified-pig-kidney-transplant-after-heart-pump/>

Lovell-Badge, R., Anthony, E., Barker, R. A., Bubela, T., Brivanlou, A. H., Carpenter, M., Charo, R. A., Clark, A., Clayton, E., Cong, Y., Daley, G. Q., Fu, J., Fujita, M., Greenfield, A., Goldman, S. A., Hill, L., Hyun, I., Isasi, R., Kahn, J., Kato, K., Kim, J. S., Kimmelman, J., Knoblich, J. A., Mathews, D., Montserrat, N., Mosher, J., Munsie, M., Nakauchi, H., Naldini, L., Naughton, G., Niakan, K., Ogbogu, U., Pedersen, R., Rivron, N., Rooke, H., Rossant, J., Round, J., Saitou, M., Sipp, D., Steffann, J., Sugarman, J., Surani, A., Takahashi, J., Tang, F., Turner, L., Zettler, P. J., Zhai, X. (2021) ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical

Translation: The 2021 update. Stem Cell Reports,16(6), 1398-1408.

<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.05.012>

Mallapaty, S., Kozlov, M. (2024) First pig kidney transplant in a person: what it means for the future. Nature, 628(8006), 13-14.

<https://doi.org/10.1038/d41586-024-00879-y>

Meuwissen, T., Hayes, B., Goddard, M. (2001) Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. Genetics, 157(4), 1819–1829.

<https://doi.org/10.1093/genetik/157.4.1819>

Oliveiraa, M., Mason-Buckd, G., Ballaradd, D., Branickie, W., Amorim, A. (2020) Biowarfare, bioterrorism and biocrime: A historical overview on microbial harmful applications. Forensic Science International, 314, 110366.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110366>

Pan, D., Liu, T., Lei, T., Zhu, H., Wang, Y., Deng, S. (2019) Progress in multiple genetically modified minipigs for xenotransplantation in China. Xenotransplantation, 26, e12492.

<https://doi.org/10.1111/xen.12492>

Pera, M. F. (2017) Human embryo research and the 14-day rule. Development,144(11), 1923-1925. <https://doi.org/10.1242/dev.151191>

Proops, L., Burden, F., Osthaus, B. (2009) Mule cognition: a case of hybrid vigour? Anim Cogn, 12, 75-84.

<https://doi.org/10.1007/s10071-008-0172-1>

Revah, O., Gore, F., Kelley, K.W., Andersen, J., Sakai, N., Chen, X., Li, M. Y., Birey, F., Yang, X., Saw, N. L., Baker, S. W., Amin, N. D., Kulkarni, S., Mudipalli, R., Cui, B., Nishino, S., Grant, G. A., Knowles, J. K., Shamloo, M., Huguenard, J. R., Deisseroth, K., Paşca, S. P. (2022) Maturation and circuit integration of transplanted human cortical organoids. *Nature* 610, 319–326.

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05277-w>

Reverby, S. M. (2012) Ethical Failures and History Lessons: The U.S. Public Health Service Research Studies in Tuskegee and Guatemala. *Public Health Rev*, 34, 13.

<https://doi.org/10.1007/BF03391665>

Rossiianov, K. O. (2006). Opasnye sviazi: II Ivanov i opyty skreshchivaniia cheloveka s chelovekoobraznymi obez'ianami [Les Liaisons Dangereuses: II Ivanov and Experiments on Cross Breeding Humans with Apes]. *Voprosy istorii estestvoznaniia i tekhniki*, 27(1), 3-51.

Schaefer, G. O., Labude, M. K., Zhu, Y., Foo, R. S. Y., Xafis, V. (2021) International Reporting Mechanism for Unethical Germline Gene Editing Experiments Is Needed. *Trends in Biotechnology*, 39(5), 427-430.

<https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.10.001>

Soni, S. (2024) Recent Developments in the Regulation of Heritable Human Genome Editing. *Bioethical Inquiry*, 21, 15-18.

<https://doi.org/10.1007/s11673-023-10332-w>

Taddeo, S., Robert, J. S. (2007) Hybrids and Chimeras: A Consultation on the Ethical and Social Implications of Creating Human/Animal Embryos in Research, by the HFEA". Embryo Project Encyclopedia. ISSN: 1940-5030

<https://hdl.handle.net/10776/8232>

Tan, T., Wu, J., Si, C., Dai, S., Zhang, Y., Sun, N., Zhang, E., Shao, H., Wei Si, W., Yang, P., Wang, H., Chen, Z., Zhu, R., Kang, Y., Hernandez-Benitez, R., Martinez Martinez, L., ez Delicado, E. N., Berggren, W. T., Schwarz, M., Ai, Z., Li, T., Deng, H., Esteban, C. R., Ji, W., Niu, Y., Belmont, J. C. I. (2021) Chimeric contribution of human extended pluripotent stem cells to monkey embryos ex vivo. *Cell*, 184, 2020-2032.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.020>

Thompson, L. V. (1971) Lebensborn and the Eugenics Policy of the Reichsführer-SS. *Central European History*, 4(1), 54-77.

<https://doi.org/10.1017/S0008938900000443>

Yadav, A., Jain, A., Sahu, J., Dubey, A., Gadpayle, R., Kiran Barwa, D., Verma, U., Kashyap, K. (2019) An overview on species hybridization in animals. *International Journal of Fauna and Biological Studies*, 6(5), 36-42.

Wu, J., Platero-Luengo, A., Sakurai, M., Sugawara, A., Gil, M. A., Yamauchi, T., Suzuki, K., Bogliotti, Y. S., Cuello, C., Valencia, M. M., Okumura, D., Luo, J., Vilariño, M., Parrilla, I., Soto, D. A., Martinez, C. A., Hishida, T., Sánchez-Bautista,

S., Martinez-Martinez, M. L., Wang, H., Nohalez, A., Aizawa, E., Martinez-Redondo, P., Ocampo, A., Reddy, P., Roca, J., Maga, E. A., Esteban, C. R., Berggren, W. T., Delicado, E. N., Lajara, J., Guillen, I., Guillen, P., Campisto, J. M., Martinez, E. A., Ross, P. J., Belmonte, J. C. I. (2017) Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells. *Cell*, 168(3), 473-486.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.036>

Zilinskas, R. A. (2016) The Soviet Biological Weapons Program and Its Legacy. Occasional Paper 11, National Defense University Press, Washington, D.C., July 2016.

BÖLÜM 2

KOYUNLARDA GEBELİK DÖNEMİ VE KUZU ÖLÜMLERİ: RİSK FAKTÖRLERİ VE ÖNLEME YÖNTEMLERİ

ZAHİT KUTALMIŞ KAYA¹
YAVUZKAN PAKSOY²
DUYGU ARSLAN³

Giriş

Bu çalışma, koyunların gebelik süreci ve kuzu ölümlerinin önlenmesi amacıyla sebeplerin araştırılmasını kapsamaktadır. Koyunlarda gebelik dönemi, hem yavru hem de anne için kritik bir süreci ifade eder. Bu dönemin etkin bir biçimde yönetilmesi, sürü üretkenliğini ve ekonomik verimliliği önemli ölçüde etkiler. Koyunlarda gebelik döneminin fizyolojisi, beslenme yönetimi, hastalık kontrolü ve genel yönetim stratejileri ele alınmıştır. Koyunculuk sektöründe optimum verim elde edebilmek için döl

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Kemal Akman Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Orcid: 0000-0002-9785-9174

² Dr. Öğr. Üyesi, Çukurova Üniversitesi, Ceyhan Veteriner Fakültesi, Zootekni ve Hayvan Besleme Bölümü, Zootekni Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-0935-7693

³ Veteriner Hekim, Alfa Vet Veteriner Hekim Muayenehanesi, Orcid: 0009-0000-9803-5452

veriminin artırılması ve kuzu kayıplarının en aza indirilmesi gerekmektedir. Döl verimini artırabilmek için gebelik ve doğum oranlarının artırmanın yanı sıra kuzularda doğum öncesi, doğum esnası ve doğum sonrasında ortaya çıkabilecek verim kaybı ve ölümlerin önüne geçmek için gerekli tedbirlerin alınması gerekmektedir. Damızlık sürüde yapılacak genetik ve çevre ıslahı çalışmaları sürüdeki sağlıklı kuzu sayısını artırmaktadır. Bunun yanı sıra koruyucu hekimlik ve sürü yönetiminin uygun bir şekilde yapılması gerekmektedir. Bu çalışma yetiştiricilere ve meslektaşlara koyunlarda gebelik süreci ve kuzu ölümleri hakkında rehberlik edecektir.

Döl Verimi ile Kuzu Verimi Arasındaki İlişki

Koyun yetiştiriciliği, dünyanın birçok bölgesinde önemli bir hayvancılık faaliyeti olarak öne çıkmaktadır (Ergün & Bayram, 2021; Günaydın, 2009). Bu yetiştiricilikte gebelik dönemi, koyunlarda üreme performansı ve yavru sağlığı açısından kritik bir evredir. Bu dönemdeki yetersiz yönetim, yavru kayıplarına ve koyunda ciddi metabolik hastalıklara yol açabilir. (Altınçekiç & Koyuncu, 2012; Koyuncu & Duymaz, 2017).

Dünyada kırmızı et ihtiyacının önemli bir bölümü koyun etinden karşılanmaktadır. Kuzu eti ise koyun etinin büyük bir kısmını oluşturur. Bu sebeple işletme kârlılığının artırılması için kuzu ölümlerini en aza indirerek kuzu sayısının artırılması gerekmektedir. Bir sürüde yeterli sayıda ve sağlıklı kuzular elde etmek için o sürünün döl veriminin iyi olması gerekmektedir (Atasoy, 2016; Kaya, Azizoğlu & Paksoy, 2024).

Koyunlarda Döl Verimi

Bir yetiştirme periyodunda damızlık koyunlardan elde edilen yavru oranının, yani döl veriminin yeterli düzeyde olduğu sürülerde kuzu sayısı ihtiyacı karşılamaktadır. İşletme girdilerinin en önemli bölümü et üretiminden elde edileceği için yetiştiricilikteki en kritik

unsur döl verimidir. Damızlık sürüdeki ayıklama (reform) ve seleksiyon uygulamalarının etkisini de artırır. Döl veriminin yüksek olması sürüdeki dişi damızlık adayları arasındaki seleksiyonun başarısını artırır (Atasoy, 2016). Buna ek olarak döl veriminin seviyesi ikizlik oranı ve kuzunun yaşama gücünün yüksek olmasına da bağlıdır. Sütten kesilen kuzu oranı en önemli döl verimi kriteridir (Amer & ark., 1999).

Genetik ve çevresel faktörlerin iyileştirilmesi döl verimini artıran unsurlardır. Saf yetiştirme ya da melezleme, seleksiyonla birlikte uygulanarak sürü ortalaması yükseltilmiş olmaktadır. Özellikle melezleme, sürü ortalamasını geliştirmede daha hızlı sonuç elde edilir. Beslenme ve bakım, döl verimini artırmak için en önemli çevresel faktörlerdir. Koç katma (flushing) ve büyüme döneminde daha kaliteli bakım ve besleme önerilmektedir (Atasoy, 2016).

Koyunlarda Gebelik Fizyolojisi

Çiftleşme veya suni tohumlamadan sonraki dönemde sperma ile ovumun birleşerek zigotu oluşturdıkları süreden itibaren fetüsün doğum gerçekleşene kadar geçirdiği evreye gebelik adı verilmektedir. Koyunlarda gebelik süreci yaklaşık 147-152 gün sürmektedir. Koyunlarda ikiz gebeliklerin ve genç anaların gebelik süresi genellikle daha kısadır (Kocakaya & Özbeyaz, 2023).

Koyunlar mevsime bağlı poliöstrik hayvanlardır. Nadiren bazı ırklar yılın her döneminde östrus gösterebilirler. Ortalama östrus siklusu 17 gün ve östrus süresi ise 30-36 saattir. Östrus başladıktan ortalama 21 saat sonra ovulasyon meydana gelmektedir. Bu süre genellikle östrus periyodunun sonlarına denk gelir. Bu dönem yüksek gebelik oranı için en uygun tohumlama zamanıdır (Amer & ark., 1999). Ayrıca, koyunlarda verimliliği artırmak için, anöstrus döneminde yavru elde edilebilir. Üreme mevsimi dışında, progestagenler ve eCG hormonları genellikle yumurtalıklardaki fonksiyonel aktiviteyi uyarmak için kullanılır. (Akbulut & Kutlu

2024; Kaçar & ark., 2008). Doğum tipi, ırk ve yaş gebelik üzerinde etkilidir. Koyun yetiştiriciliğinde kısırlık oranı ortalama %6'dır. Hastalıklar, kötü bakım-besleme, uygun olmayan yönetim sistemi ve kalitesiz damızlık seçimi kısırlığa yol açan faktörler arasında sayılabilir. Bozulmuş gıdalar, yetersiz otlatma ve bulaşıcı hastalıklar yavru atmanın nedenleri arasındadır (Akçapınar, 2000).

Gebelik; blastogenezis, embriyonal ve fetal dönem olmak üzere başlıca 3 dönemi içermektedir. Bu çalışmada, blastogenezisin sonundan koyunlarda 34. güne kadar olan süren embriyonal dönemden başlanarak incelenmiştir (Atasoy, 2016; Gordon, 1997; Koyuncu & Duru, 2003).

a) Embriyonik Dönem

Embriyonik dönem, döllenmeden sonra başlar ve blastokistin rahim duvarına tutunmasıyla sona erer. Bu dönemde implantasyonun başarıyla gerçekleşmesi ve plasentasyon süreci ön plandadır. Plasenta, yavrunun besin ve oksijen ihtiyacını karşılayan hayati bir organ olarak gelişir. Bu süreçte hormonal dengenin korunması önemlidir; özellikle progesteron düzeyleri embriyo sağlığı üzerinde belirleyici bir rol oynar. Ayrıca, embriyonun bağışıklık sistemine adaptasyonu da başarılı bir gebelik için kritik öneme sahiptir (Atasoy, 2016; Köse & ark., 2012; Smith, 2008).

b) Fetal Dönem

Bu dönem, embriyonik aşamanın sona ermesinden doğuma kadar olan süreci kapsar. Fetal dönemde yavru hızlı bir büyümeye başlar ve organ sistemleri gelişimlerini tamamlar. Özellikle kas-iskelet sistemi ve sinir sistemi bu dönemde yoğun bir gelişim gösterir (Atasoy, 2016; Green & Winters 1945; Sawyer & ark., 2022; Şen, 2016). Koyunun yetersiz beslenmesi, fetal gelişimde geri kalmaya ve düşük doğum ağırlığına neden olabilir. Bu nedenle enerji ve protein ihtiyaçlarının doğru bir şekilde karşılanması hayati önem taşır.

Gebeliğin son üçte birlik bölümü, yavrunun maksimum büyüklüğe ulaştığı ve annenin enerji ihtiyacının zirveye çıktığı dönemdir. Fetal büyümenin %70'inin bu dönemde gerçekleştiği bildirilmektedir (NRC, 2007). Bu süreçte plasental yetmezlik gibi komplikasyonlar, yavru sağlığını olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, koyunun bağışıklık sistemi zayıflayabileceğinden, hastalıklara karşı koruyucu önlemler alınmalıdır (Barry, Rozance & Anthony, 2008; İder & Ertürk, 2023; Mallard & ark., 1998).

Koyunlarda Gebelik Oranını Etkileyen Faktörler

Genetik Faktörler

- **İrk:** Koyun ırkları arasında gebelik oranları farklılık gösterebilir. Bazı ırklar yüksek doğurganlık oranlarıyla bilinirken bazıları daha düşük oranlar sergileyebilir.
- **Seçilim:** Yüksek doğurganlık özelliklerine sahip koyunların seçilmesi uzun vadede gebelik oranlarını artırabilir (Atasoy, 2016).

Yetiştirme ve Yönetim Faktörleri

- **Sürü Yönetimi:** Sürünün yönetim şekli gebelik oranlarını doğrudan etkileyebilir. Düzenli sağlık kontrolleri doğru eşleştirme stratejileri ve uygun yer değiştirme programları gebelik oranlarını artırabilir.
- **Koç Seçimi:** Koçun kalitesi gebelik oranlarında önemli rol oynar. Sağlıklı ve verimli koçlar yüksek gebelik oranları sağlar.
- **Eşleme Zamanlaması:** Doğru eşleme dönemi ve doğru koşullarda eşleştirme gebe kalma şansını artırır. Eşleme dönemi koyunların rutinlerine mevsimsel faktörlere ve üreme döngülerine bağlı olarak belirlenmelidir (Uysal, 2023).

Beslenme ve Doyum

- **Yeterli ve Dengeleyici Beslenme:** Koyunların üreme sağlığı için iyi bir beslenme düzenine sahip olmaları gereklidir. Yetersiz beslenme düşük gebelik oranlarına yol açabilir. Özellikle yüksek kaliteli protein ve enerji kaynakları gebelik oranlarını etkileyebilir.

- **Yetersiz Kilo veya Obezite:** Koyunların aşırı zayıf olması, üreme sağlığını olumsuz etkileyebilir. Bunun yanında aşırı kilolu koyunlar da hormonal dengesizliklere neden olabilir.

- **Mineral ve Vitamin Desteği:** Özellikle fosfor, kalsiyum, iyot ve vitamin A eksiklikleri üreme sağlığı üzerinde olumsuz etki yapabilir (İder & Ertürk, 2023).

Çevresel Faktörler

- **İklim ve Hava Koşulları:** Aşırı sıcaklık nem ve soğuk hava koşulları koyunların üreme yeteneklerini olumsuz yönde etkileyebilir. Aşırı sıcak koyunların ovulasyonlarını ve dolayısıyla gebelik oranlarını düşürebilir.

- **Işık Süresi (Fotoperiyodizm):** Koyunlar mevsimsel üreme davranışları gösteren poliöstrik hayvanlardır. Kışın daha uzun gece süreleri üreme döngülerini başlatabilir. Bu yüzden ışık süresi ve çevresel koşullar gebelik oranlarını etkileyebilir (Koyuncu & ark., 2018; Uysal, 2023).

Sağlık Durumu

- **Parazitler ve Hastalıklar:** İç ve dış parazitler ve diğer enfeksiyonlar koyunların üreme sağlığını ciddi şekilde etkileyebilir. Bağışıklık sistemi zayıf olan koyunlar daha düşük gebelik oranları gösterirler.

Yönetilen Aşılamalar ve Sağlık Protokollerinin Uygulanması: Düzenli aşılamalar koyunlarda hastalık risklerini

azaltarak sağlıklı gebelik oranlarını artırabilir (Koyuncu & Duru, 2003).

Sosyalleşme ve Stres Faktörleri

- **Sürü İçi Stres:** Koyunların sürü içindeki sosyal ilişkileri üreme sağlığını etkileyebilir. Aşırı kalabalık ortamlar veya sürekli taşıma stres seviyelerini artırarak gebelik oranlarını düşürebilir.

- **Sosyal Yalıtım:** Koç ve koyun arasındaki etkileşimler ve sosyal yalıtım (ayrılma, yalnız bırakma) üreme başarısını etkileyebilir (Masters, 2018).

Üreme Teknolojileri ve Yardımcı Yöntemler

- **Suni Tohumlama:** Suni tohumlama, genetik kalitenin iyileştirilmesi ve gebelik oranlarının artırılması amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Özellikle verimli koçlardan alınan tohumlarla gebelik oranları artırılabilir.

Hormonal Uygulamalar: Ovulasyonu teşvik eden hormonlar veya östrus senkronizasyonu yöntemleri koyunların eşleşme zamanını düzenleyerek gebelik oranlarını iyileştirebilir (Köse & ark., 2012; Smith, 2008).

Yaş ve Üreme Dönemi

- **Yaş:** Genç koyunlar genellikle daha düşük gebelik oranlarına sahiptir. İleri yaşlardaki koyunların verimliliği de düşebilir. Bu yüzden yaşa bağlı olarak uygun yönetim stratejileri geliştirilmelidir.

- **Sezonluk Üreme:** Koyunlar genellikle kışın üremeye eğilimlidirler. Bu doğal döngü çevresel koşullara göre değişiklik gösterebilir ve gebelik oranlarını etkileyebilir (Uysal, 2023).

Koç Yaşı ve Sağlığı

- Koçların sağlığı ve yaşları gebelik oranları üzerinde önemli etkiye sahiptir. Genç ve sağlıklı koçlar daha yüksek verimlilik gösterirken yaşlı koçlar sperm kalitesinde düşüş yaşayabilir (Masters, 2018).

Emzirme ve Doğum Sonrası Durum

- **Emzirme Durumu:** Koyunlar yeni doğan yavrularını emzirirken üreme döngülerinin bir süreliğine durmasına neden olabilecek hormonal değişiklikler yaşayabilirler. Bu da gebelik oranlarını etkileyebilir.

- **Doğum Sonrası Bakım:** Yeni doğum yapmış koyunların bakımının iyi yapılması sağlıklarının hızla düzelmesini sağlayarak bir sonraki üreme dönemi için verimliliği artırabilir (Ada & ark., 2004; Koyuncu & ark., 2018; Şen, 2016).

Beslenme Yönetimi

Koyunlarda gebelik dönemi, hem anne hem de gelişmekte olan yavrunun sağlığını ve performansını etkileyen kritik bir süreçtir. Bu dönemdeki beslenme yönetimi, doğum oranı, doğum sonrası yavru sağlığı ve süt verimi üzerinde önemli bir rol oynar (Atasoy, 2016; Fthenakis & ark., 2012; Uysal, 2023)

Gebelik döneminin ilk üçte ikilik kısmı fetüs gelişimi açısından yavaş ilerlerken, son üçte birlik kısımda (90-147. günler arası) fetüs ağırlığının %70-80'i gerçekleşir (Heasman & ark., 1999; Koong, Garrett & Rattray, 1975; Koyuncu & Duymaz, 2017; Şen, 2016). Bu nedenle, gebeliğin son dönemi enerji, protein ve mineral ihtiyaçlarının en yüksek olduğu evre olarak dikkat çeker (NRC, 2007).

Gebeliğin ilk yarısında enerji ihtiyaca göre düşüktür; ancak son dönemde artan fetal büyümeye paralel olarak enerji ihtiyacı %50'den fazla artar (NRC, 2007). Gebelik döneminde enerji ihtiyacı, fetüs gelişimi ve süt bezlerinin hazırlanması nedeniyle artar. Enerji

eksikliği, ketozis ve düşük doğum ağırlıklı yavruya neden olabilir (Schlumbohm & Harmeyer, 2003).

Protein, fetüsün dokularının gelişimi ve plasenta fonksiyonları için gereklidir. Gebelik boyunca yetersiz protein alımı, yavru ağırlığında azalmaya, doğum sonrası bağışıklık sisteminin zayıflamasına yol açabilir (Russel, Doney & Gunn, 1998).

Gebelik boyunca koyunlara kaliteli kaba yem sağlanmalıdır. Yonca gibi proteince zengin yemler tercih edilmelidir. Bunun yanında, enerji açığını kapatmak için konsantre yemler uygun miktarda verilmelidir (Akyürek & Çavuşoğlu, 2017; Alçıçek & Yurtman, 2009; Atasoy, 2016). Beslenme stratejileri, koyunun enerji, protein, vitamin ve mineral gereksinimlerini karşılamalıdır. Yanlış beslenme, yavru atımı, doğum sonrası komplikasyonlar ve düşük süt verimine neden olabilir (Russel, Doney & Gunn, 1998).

Kalsiyum, fosfor, magnezyum ve selenyum gibi mineraller gebelik boyunca düzenli olarak takip edilmelidir. Özellikle son dönemde artan kalsiyum ve fosfor ihtiyacı, hem annenin kemik mineralizasyonu hem de yavrunun iskelet gelişimi için kritik öneme sahiptir. Düşük kalsiyum alımı, hipokalsemiye ve doğum sonrası süt hummasına neden olabilir. Vitamin A, D ve E eksiklikleri üreme performansında düşüşe ve bağışıklık sisteminde zayıflamaya yol açar. Selenyum eksikliği kas distrofisine ve yavru kayıplarına neden olabilir (Gürbüz, 2019; Masters, 2018; McDonald & ark., 2010; Uysal, 2023; Yeşil & Sarıözkan 2017). Koyunlarda gebelik döneminde optimal beslenme, hem koyunun hem de yavrunun sağlığı için büyük önem taşır. Enerji, protein, vitamin ve mineral gereksinimlerinin doğru bir şekilde karşılanması, doğum sonrası yavru sağlığı ve koyunun süt verimi üzerinde olumlu etkiler yaratır.

Tablo 1. Gebeliğin ilk 3.5 aylık döneminde koyunların günlük besin maddeleri ihtiyaçları (Ensminger, Oldfield & Heineman, 1990).

CA (kg)	KM (kg)	ME (Mcal)	HP (g)	Ca (g)	P (g)
50	1.2	2.4	112	2.9	2.1
60	1.3	2.6	121	3.2	2.5
70	1.4	2.8	130	3.5	2.9
80	1.5	3.0	139	3.8	3.3
90	1.6	3.2	148	4.1	3.6

Tablo 2. Gebeliğin son 1.5 aylık döneminde koyunların günlük besin maddeleri ihtiyaçları -beklenen kuzulama oranı %100- %120 (Ensminger, Oldfield & Heineman, 1990).

CA (kg)	KM (kg)	ME (Mcal)	HP (g)	Ca (g)	P (g)
40	1.5	3.4	187	6.4	3.1
50	1.6	3.6	189	6.3	3.4
60	1.7	3.9	192	6.6	3.8
70	1.8	4.1	194	6.8	4.2

Tablo 3. Gebeliğin son 1.5 aylık döneminde koyunların günlük besin maddeleri ihtiyaçları – beklenen kuzulama oranı %130-%150 (Ensminger, Oldfield & Heineman, 1990).

CA (kg)	KM (kg)	ME (Mcal)	HP (g)	Ca (g)	P (g)
50	1.6	3.4	175	5.9	4.8
60	1.7	3.6	184	6.0	5.2
70	1.8	3.8	193	6.2	5.6
80	1.9	4.0	202	6.3	6.1
90	2.0	4.2	212	6.4	6.5

Tablo 4. Gebeliğin son 1.5 aylık döneminde koyunların günlük besin maddeleri ihtiyaçları – beklenen kuzulama oranı %180-%225 (Ensminger, Oldfield & Heineman, 1990).

CA (kg)	KM (kg)	ME (Mcal)	HP (g)	Ca (g)	P (g)
50	1.7	4.0	196	6.2	3.4
60	1.8	4.2	205	6.9	4.0
70	1.9	4.4	214	7.6	4.5
80	2.0	4.7	223	8.3	5.1
90	2.1	5.0	232	8.9	5.7

Yapılan araştırmalara göre çiftleşme dönemindeki enerji ve protein eksikliklerinin döl verimi üzerinde olumsuz etkileri olmaktadır. Tohumlama döneminde ek besleme yapılması gebeliğin oluşabilmesi için önemlidir (Funston, 2021). Koç katımından yaklaşık 1 ay önce bu flushing uygulamasına başlanmaktadır. Koyunlara merada hayvan başına ortalama 300 gr kesif yem ilave olarak verilebilir. Bu uygulama koç katımından 2 hafta sonra sonlandırılır (Kocakaya & Özbeyaz, 2023).

Gebeliğin son döneminde sütçü ırk koyunlara ortalama 750 gr ek yemleme yapılabilir. Merada beslenen koyunlara ise 500 gr kesif yem ilavesi verilebilir. Karbonhidrat bakımından yetersiz beslenen gebe koyunlarda toksemi şekillenebilir. Bu durum yavru kayıplarına neden olur. Kalsiyum/fosfor oranı dengeli yemlerle besleme ve fazla su içirme önerilmektedir (Akçapınar, 2000).

Bakım ve Barınma

Gebelik döneminde koyunların barınma koşulları, stres faktörlerini azaltacak şekilde düzenlenmelidir. Koyunların barındırıldığı alanların sıcaklık ve nem seviyeleri uygun aralıklarda tutulmalıdır. Çevresel stres faktörleri, düşük sıcaklık, nem ve kötü barınma koşulları, kuzu kayıplarını artıran önemli etmenlerdir (İnal & ark., 2021, Mellor & Stafford, 2004; Mutinati & ark., 2013, Van

Wettere & ark., 2021). Yönetimsel hatalar, yemleme programlarının eksikliği veya doğum öncesi yetersiz planlama, kayıpların artmasına neden olabilir (Dwyer, 2008). Koyunların barındığı alanlar, iklim şartlarına uygun şekilde düzenlenmeli, kuzular için sıcak ve kuru alanlar oluşturulmalıdır (Nowak & Poindron, 2006). Aşırı kalabalık, koyunlar arasında stres ve enfeksiyon riskini artırabilir. Her bir koyun için yeterli alan sağlanmalı ve barınaklar düzenli olarak temizlenmelidir (Mutinati & ark., 2013; Smith, 2008).

Dünyada birçok refah kuruluşuna göre ruminantlarda gebeliğin belirli dönemlerinde hayvan nakli önerilmemektedir. Nakil sırasındaki olumsuz iklim koşulları hayvan refahını kötü etkilemektedir Tablo 5 (Nielsen & ark., 2022).

Tablo 5. Gebe koyunların nakledilmemesi gereken koşullar:

Koyunun Durumu	Koşullar	Dünya Refah Kurum ve Kuruluşları
Gebe	Gebeliğin son %10'luk periyodunda	CATGP, CHAR, CR2005, MLA, WOA
	Doğum yapmak üzere	AFACA
Yeni Doğum	Doğumdan sonraki 48 saat içinde	AFACA, CATGP, CHAR, OFAC, WOA
	Doğumdan sonraki bir hafta içinde	CR2005, EGA
	Doğumdan itibaren iki hafta içerisinde	AAWSG

AAWSG: Australian Animal Welfare Standards and Guidelines/Avustralya Hayvan Refahı Standartları ve Yönergeleri (2012); AFACA: Alberta Farm Animal Care Association and Alberta Lamb Producers/Alberta Çiftlik Hayvanları Bakım Derneği ve Alberta Kuzu Üreticileri (2019); CATGP: Consortium of the Animal Transport Guides Project/Hayvan Taşıma Kılavuzları Projesi Konsorsiyumu (2018); CHAR: Government of Canada/Kanada Hükümeti (2022); CR2005: Council Regulation/Konsey Yönetmeliği (EC) No 1/2005.1; MLA: Meat & Livestock Australia and Live Corp/Et ve Hayvancılık Avustralya ve Live Corp (2011); WOA: World Organisation for Animal Health/Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (2011); EGA: Eurogroup for Animals et al. (2015); OFAC: Ontario Farm Animal Council/Ontario Çiftlik Hayvanları Konseyi (2010).

Doğum öncesinde uygun alanlar hazırlanmalı ve koyunların rahatlıkla doğum yapabileceği koşullar sağlanmalıdır. İlk yardım malzemeleri ve gerekli ekipmanlar hazır bulundurulmalıdır. Koyunculuk işletmesinde doğum localarının varlığı büyük önem taşımaktadır. Ağılın bir köşesinde bulunan bölmelere 6-7 koyun sığabilecek şekilde dizayn edilmelidir. Bu bölmelere, hijyen kurallarına uyularak bol ve temiz altlık serilmelidir (Kaymakçı, Taşkın & Koşum, 2002).

Koyunlar genellikle diğer koyunlardan uzaklaşarak doğurmayı tercih ederler. Yavrularını karıştırmak istememeleri ya da diğer dişilerin yavrularını sahiplenme ihtimali uzakta doğum yapma eğilimlerinin en büyük sebebidir. Yavru karıştırılması sebebiyle yanlış annelik durumu meydana gelir ve kolostrum vasıtasıyla bağışıklık iletimi gerçekleşmemektedir. Bu durum yavru ölümlerine sebep olabilir. Doğumu yaklaşan ya da doğum yapan damızlıkların bireysel bölmelere alınması iyi bir önlemdir (Kocakaya ve Özbeyaz, 2023).

Gebelik sürecinde anneye iyi bakım ve besleme sağlanarak kuzuların anne karnında yeteri kadar gelişmesi sağlanır. Kuzu doğduktan hemen sonra veteriner hekim tarafından muayene edilerek doğum sırasında su ya da yabancı cisim ciğerine kaçması açısından muayene edilir. Ağzı ve burnu iyice temizlenir, göbek kordonu bağlanarak dezenfekte edilir. Beş saat içerisinde plasentayı atamayan koyunlara müdahale edilir. Kuzu temiz bir havlu ile kurutulur. Annenin yavrunun kurutulmasına yardım etmesine izin verilir. Bu durum anne ve yavru arasındaki iletişimi kuvvetlendirir. Meme başları temiz su ile temizlenerek yavrunun kolostrumu emmesi sağlanır. Yavrunun bağışıklık sisteminin güçlenerek hayatta kalabilmesi için doğumdan sonraki 3 saat içerisinde yeteri kadar kolostrum alması gerekmektedir.

Ortalama 3 ay sütle beslenen kuzular yeme alıştırlarak sütten kesilir. Doğumdan sonraki 2. haftadan itibaren kuzular annelerinin

yanında meraya çıkabilirler. Yavruların ezilmemesi ve yemin hepsinin anne tarafından yenilmemesi için ağıllarda yavru-anne bölmesi süzek şeklinde tasarlanmalıdır (Akçapınar, 2000; Macmanus & ark., 2014).

Kuzu Kayıplarının Sebepleri

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de kuzu ölüm oranı %20'lere kadar çıkabilmektedir. Bazı koyun çiftliklerinde kötü yönetimle birlikte bu oran artmaktadır. Bu sebeple özellikle erken gebelik döneminde gerekli tedbirlerin alınması gerekmektedir. İşletmelerdeki kuzu kayıplarının %40'lık bir bölümü abort veya erken doğum nedeniyle meydana gelmektedir. Hastalık, yetersiz bakım-besleme ve kötü yönetim kuzu ölümlerinin diğer sebepleridir (Atasoy, 2016). Gerekli düzenlemeler yapılarak ve düzenli kayıtlar tutularak bu oran %5'e kadar düşürülebilir.

Prenatal dönemde kuzu ölümlerinin en büyük nedeni aborta sebep olan bakteri ve virüsler, yetersiz besleme, kötü bakım, doğuramama ve anatomik problemlerdir. Ölü doğumlar ve doğum sonrası ilk haftadaki ölümler prenatal dönemi kapsamaktadır (Atasoy, 2016).

Postnatal dönemdeki kuzu ölümleri doğumdan sonraki 7. günden süt kesimi dönemine kadar olan süreyi kapsamaktadır. Bu dönemde ölüm oranı daha düşüktür. Kötü bakım besleme ve uygun olmayan çevre şartları kuzu ölümlerinin en önemli sebepleri arasındadır (Aldomy & ark., 2009).

Kuzularda doğum ağırlığı 2 kg'nin altına düştüğü durumlarda ölüm oranı artmaktadır. Erkek kuzuların doğum ağırlığı genellikle dişilere göre daha fazla olduğu için güç doğum ihtimali artar ve ölü doğum daha fazla görülebilir. İkiz ve üçüz doğan kuzularda ölüm oranı daha yüksektir. Uygun bakım-besleme şartlarında yetiştirilen saf ırk koyunlarda güç doğum oranı azdır. Güç doğum vakalarının önemli bir kısmını aşırı iri ırk koçlarla

tohumlanan anneler oluşturur. Doęum sırasında evre sıcaklığının aşırı dūřuk olduğu durumlarda ölüm oranı artar. Anomaliler ve enfeksiyonlar ölüm oranını artıran faktörler arasındandır (Atasoy, 2016).

Koyunculuk sektöründe kuzu kayıpları, ekonomik kayıpların ve sürü büyümesinin önündeki en büyük engellerden biridir. Bu kayıplar, doğum öncesinden başlayarak doğum, doğum sonrası ve sütten kesime kadar olan süreçlerde meydana gelebilmektedir. (Mellor & Stafford, 2004; Nowak & Poindron, 2006). Kuzu kayıplarının önlenmesi için genetik ile çevresel ıslahın iyi anlaşılması ve etkili stratejiler geliştirilmesi gerekmektedir.

Kuzu Kayıplarının nlenmesi

Koyun yetiştiriciliğinde kuzu kayıplarını önlemenin en iyi yolu uygun sürü yönetimi ve koruyucu hekimlik uygulamalarının düzenli bir şekilde yapılması ile mümkündür. Doğum ncesi embriyonik ölümlerin önüne geçebilmek için anne aşırı beslenmemelidir. Çarpma, sıkışma ve vurma gibi mekanik nedenleri elemine edebilmek için gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. oban ve işçiler eğitilmeli, ağıl bölmeleri düzeltilmeli ve uygun malzemeler kullanılmalıdır. Yem ve içme sularının temiz ve yeterli olmasına dikkat edilmelidir. Gebeliğin son döneminde yavrunun sağlıklı büyümesi için veteriner hekim kontrolünde ilave besleme yapılmalıdır. Doğumlar zel olarak hazırlanmış temiz, sıcak ve uygun altlıklı bölmelerde gerçekleştirilmelidir. Bütün kuzuların yeterli olarak kolostrum alması sağlanmalıdır. Anneler meme sağlığı ve süt kalitesi açısından düzenli olarak kontrol edilmelidir. Hastalık açısından şüpheli kuzu ve anneler ayrı bir bölüme alınarak, tedavi edilmelidir (Hinch & Brien, 2013; Koyuncu & Duymaz, 2017; Yılmaz & ark., 2006). Yavru atımlarını önlemek için sürüdeki bütün hayvanların düzenli olarak aşılanması gerekmektedir. Bunun yanı sıra nitrit ve nitrat gibi kimyasal maddeler ile kf ve mantar gibi etkenlerin suya karışması önlenmelidir (Atasoy, 2016).

Doğum Öncesi Dönem

Doğum öncesi kayıplar, genellikle düşükler ve embriyo ölümünden kaynaklanır. Bu durum, yetersiz beslenme, stres, bulaşıcı hastalıklar ve genetik faktörler ile ilişkilidir. Özellikle vitamin E ve selenyum eksikliği embriyonik ölüm oranlarını artırabilir. Koyunun enerji ve protein açısından eksik beslenmesi de fetüsün gelişimini olumsuz etkileyerek doğum öncesi kayıplara yol açabilir. Doğum öncesinde yetersiz beslenme, koyunlarda düşük doğum ağırlığına sahip kuzuların dünyaya gelmesine neden olabilir (İder & Ertürk, 2023; Koyuncu & Duymaz, 2017; Michels & ark., 1998; NRC, 2007; Russel, Doney & Gunn, 1998; Taşkın & Kandemir, 2023; Uysal, 2023; Wilmut, Sales, & Ashworth, 1986).

Gebelikte uygun enerji ve protein desteği sağlanmalıdır. Gebelik sırasında aşırı kilo alımı önlenmeli, annenin kondisyon puanı 2.5-3.5 aralığında tutulmalıdır (Russel Doney & Gunn, 1998). Çiftlikte bulaşıcı hastalıkların yayılmasını önlemek için düzenli aşı programları uygulanmalıdır (Schlumbohm & Harmeyer, 2003). Stres faktörleri (kalabalık ağıl, ani iklim değişiklikleri) minimize edilmelidir (Dwyer, 2008).

Doğum Sırasındaki Dönem

Doğum esnasında meydana gelen kayıpların başlıca nedeni distosi, yani güç doğumdur. Distosi genellikle iri fetüs, annenin zayıf kas gücü veya doğum kanalındaki darlıklardan kaynaklanır (Jacobson & ark., 2020; Smith, 2008). Doğum öncesi ultrason ve pelvik ölçümlerle riskli gebelikler tespit edilmelidir (Nowak & Poindron, 2006). Ayrıca doğum sırasında doğum esnasında deneyimli bir veteriner hekim bulundurulmalıdır (Dwyer, 2008; Mellor & Stafford, 2004).

Doğum sırasında uygun hijyen koşullarının sağlanamaması enfeksiyon riskini artırır (Mellor ve Stafford, 2004). Doğum

alanlarının hijyenine dikkat edilmeli ve enfeksiyon riski en aza indirilmelidir (Nowak & Poindron, 2006).

Doğum Sonrası ve Sütten Kesim Öncesi Dönem

Doğum sonrası erken dönem kayıpların en önemli nedenleri hipotermi, yetersiz kolostrum alımı, paraziter enfestasyonlar, ishal, pnömonidir (Greenwood, Slepatis & Bell, 1998; Jacobson & ark., 2024). Kuzu doğumdan hemen sonra vücut ısını koruyamaz ve yeterli kolostrum alamazsa hayatta kalma şansı büyük ölçüde azalır (Nowak & Poindron, 2006). Doğum sonrası kuzuların hızlı bir şekilde kurutulması ve sıcak bir ortamda tutulması sağlanmalıdır (Dwyer, 2008). Kuzuların ilk saatlerde yeterli miktarda kolostrum alması kritik önem taşır (Mellor & Stafford, 2004).

Bağırsak parazitleri ve bakteriyel enfeksiyonlar kuzuların büyüme performansını ciddi şekilde etkileyerek ölümlere neden olabilir (McDonald & ark., 2010). Kuzular düzenli olarak antiparaziter ilaçlarla tedavi edilmelidir. Barınaklar yeterince havalandırılmalı ve kalabalık ortamlar önlenmelidir.

Sonuç ve Öneriler

Kuzu kayıpları, küçükbaş hayvancılıkla uğraşan çiftçiler için önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu kayıplar, ekonomik zararların yanı sıra, sürü sağlığını da olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Kuzu kayıplarının önlenmesi için birçok faktörü entegre ederek tedbir alınması gerekmektedir.

Doğum, kuzu kayıplarının en yoğun görüldüğü dönemlerden biridir. Özellikle doğum öncesi ve sonrası bakımın yetersiz olması, kuzu kayıplarını artırmaktadır. Doğum öncesi, hamile koyunların beslenmesi, sağlık kontrolleri ve düzenli veteriner muayeneleri, doğum sırasında karşılaşılan komplikasyonların önlenmesine yardımcı olabilir. Doğumdan sonra kuzuların hızla anne sütü alması

sağlanmalıdır. Kolostrum, kuzuların bağışıklık sisteminin güçlenmesinde önemli rol oynar.

Kuzu kayıplarının önemli sebeplerinden biri de enfeksiyonlar ve hastalıklardır. Bu nedenle sürü sağlığının korunması, kayıpların önlenmesinde kritik öneme sahiptir. Kuzu ve anaç hayvanlar için düzenli aşılama programları uygulanmalıdır.

Kuzu sağlığını doğrudan etkileyen bir diğer faktör de beslenme düzenidir. Yetersiz ve dengesiz beslenme, kuzuların zayıf düşmesine, bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve dolayısıyla ölümlerine yol açabilir. Kuzuların doğumdan sonraki ilk haftalarda yeterli miktarda anne sütü alması sağlanmalıdır. Ayrıca, kuzuların büyüme dönemlerinde protein, vitamin ve mineral gereksinimleri karşılanmalıdır. Su da, beslenme kadar önemlidir. Kuzuların suya erişimi düzenli ve kesintisiz olmalıdır.

Barınma koşulları, kuzuların sağlığı üzerinde doğrudan etkili olan bir diğer faktördür. Soğuk, nemli ve hijyenik olmayan koşullar, kuzuların hastalıklara karşı savunmasız hale gelmesine neden olabilir. Yeni doğan kuzular, çevre koşullarından hızla etkilenebilirler. Doğum sonrası ilk günlerde kuzuların ısınması için gerekli ortam sıcaklığı sağlanmalıdır. Barınakların düzenli olarak temizlenmesi, hijyenin sağlanması ve iyi bir havalandırma sistemi kurulması, hastalıkların yayılmasını engeller.

Sürüdeki hayvanların genetik yapısı da kuzu kayıplarını etkileyebilir. Zayıf genetik yapıya sahip hayvanlar, doğumda komplikasyonlar yaşayabilir veya hastalıklara daha yatkın olabilir. Sürüdeki genetik çeşitliliğin artırılması ve sağlıklı bireylerin seçilmesi, kuzu kayıplarını azaltabilir. Sağlıklı, dayanıklı ve verimli koyunların seçilmesi, uzun vadede kuzu kayıplarını azaltan bir strateji olabilir.

Sürü yönetimi, kuzu kayıplarını önlemede önemli bir rol oynar. Kuzuların sağlıklı bir şekilde büyüebilmesi için sürü

içindeki tüm bireylerin izlenmesi gerekir. Doğum tarihleri, sağlık durumu, beslenme düzeni gibi verilerin düzenli olarak kaydedilmesi, kuzuların gelişimi ve potansiyel sağlık sorunları hakkında bilgi sağlar. Kuzuların daha küçük gruplar halinde yetiştirilmesi, her birinin gelişiminin izlenmesi ve sağlıklı büyüme süreçlerinin yönetilmesi açısından faydalıdır. Günümüzde sürü yönetiminin büyük bir bölümünü gebe hayvanların ve doğum yapanların yönetimi oluşurmaktadır. Koyunculuk işletmelerinin en önemli geçim kaynağı damızlık hayvanlar ve bu damızlıklardan elde edilen yavrulardır. Damızlık sürülerin yönetiminin planlı bir şekilde yapılması verimli ve sürdürülebilir bir hayvancılık yapabilmek için gereklidir. Kuzu kayıplarının azaltılması için genetik ve çevresel faktörleri birlikte ele alınması gerekmektedir. İyi yönetim uygulamaları kuzu kayıplarını %20-30 oranında azaltabileceğini göstermektedir. Gelecekteki alışmalar, bu alandaki uygulamaları daha da geliştirmek için önemli katkılar sağlayacaktır.

Kaynakça

Ada, M., Ceyhan, A., Sezenler, T., Özder, M. & Köycü, E. (2004). Farklı Kondüsyon Puanına Sahip Kıvrıkcık Koyunlarında Aşım Dönemi Ek Yemlemenin (Flushing) Kuzu Verimi Üzerine Etkileri. *Çukurova Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 19 (1), 89-96. <https://doi.org/10.18016/ksutarimdog.vi.420321>

Akbulut, N.K. & Kutlu M. (2024). The Effects of Different Doses of eCG Injection on Reproductive Parameters in Nulliparous Merino Ewes During the Non-Breeding Season. *Livestock Studies*, 64 (2), 5-51. <https://doi.org/10.46897/livestockstudies.1589212>

Akçapınar, H. (2000). Koyun Yetiştiriciliği, İsmat Matbaacılık Ltd. Şti. Ankara.

Akyürek, H. & Çavuşoğlu, Y.S. (2017). Koyunlarda ve keçilerde beslenme davranışları. *Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 22 (1), 137-51. <https://doi.org/10.29050/harranziraat.291157>

Alçıçek, A. & Yurtman, Y. (2009). Entansif koyunculukta besleme. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 23 (2), 1-13.

Aldomy, F., Hussein, N.O., Sawalha, L., Khatatbeh, K. & Aldomy, A. (2009). A National Survey of Perinatal Mortality in Sheep and Goats in Jordan. *Pakistan Vet. J.*, 29 (3), 6-102.

Altınçekiç, Ş.Ö. & Koyuncu, M. (2012). Çiftlik hayvanları ve stres. *Hayvansal Üretim*, 53 (1), 27-37.

Amer, P.R., McEwan, J.C., Dodds, K.G. & Davis, G.H. (1999). Economic values for ewe prolificacy and lamb survival in New Zealand sheep AgResearch, Invermay Agricultural Centre, Mosgiel, *Livestock Production Science*, 58, 75–90. DOI: 10.1016/s0301-6226(98)00192-4

Atasoy, F. (2016). Koyunlarda Döl verimi ve Kuzu Ölümleri. *Cumhuriyet Üniv. Sağ. Bil. Enst. Derg.*, 1 (1), 15-21.

Barry, J.S., Rozance, P.J. & Anthony, R.V. (2008). An animal model of placental insufficiency-induced intrauterine growth restriction. *In Seminars in perinatology*, 32 (3), 30-225. DOI: 10.1053/j.semperi.2007.11.004.

Dwyer, C.M. (2008). The welfare of the neonatal lamb. *Small Ruminant Research*, 76 (1-2), 31-41. <https://doi.org/10.1016/J.SMALLRUMRES.2007.12.011>

Ensminger, M.E., Oldfield, J.E. & Heineman, W.W. (1990). Feeds and nutrition. The Ensminger Publishing Company, (2nd, pp. 873-919), California, U.S.A.

Ergün, O.F. & Bayram, B. (2021). Türkiye'de hayvancılık sektöründe yaşanan değişimler. *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 10 (2), 75-158.

Funston, R. (2021). Management strategies for minimizing early pregnancy loss. University of Nebraska-Lincoln. <https://beef.unl.edu/beefwatch/2021/management-strategies-minimizing-early-pregnancy-loss/>.

Fthenakis, G.C., Arsenos, G., Brozos, C., Fragkou, I.A., Giadinis, N.D., Giannenas, I. & Valasi, I. (2012). Health management of ewes during pregnancy. *Animal Reproduction Science*, 130 (3-4), 198-212. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2012.01.016>

Green, W.W. & Winters, L.M. (1945). Prenatal Development of the Sheep, (s. 1-38) Retrieved from the University Digital Conservancy. <https://hdl.handle.net/11299/204103>.

Greenwood, P.L., Slepatis, R.M. & Bell, A.W. (1998). Influences on fetal and placental weights during late pregnancy in

prolific ewes. *Journal of Animal Science*, 76 (10), 3046-56. doi: 10.1071/rd00053.

Gordon, I. (1997). Controlled Reproduction in Sheep and Goats. 1st Edition, Cambridge, *CAB International*, 2 (1), 1-475.

Günaydın, G. (2009). Koyun yetiştiriciliğinin ekonomi politiği. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 23 (2), 15-32.

Gürbüz, S. (2019). Koyunlarda meydana gelen nonenfeksiyöz abortların önlenmesinde bazı vitamin ve minerallerin etkilerinin araştırılması. Master's thesis, (s. 42) Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Heasman, L., Clarke, L., Stephenson, T.J. & Symonds, M.E. (1999). The influence of maternal nutrient restriction in early to mid-pregnancy on placental and fetal development in sheep. *Proceedings of the Nutrition Society*, 58 (2), 283-88. doi: 10.1017/s0029665199000397.

Hinch, G.N. & Brien, F. (2013). Lamb survival in Australian flocks: a review. *Animal Production Science*, 54 (6), 656-66. DOI: 10.1071/AN13236

İder, M. & Ertürk, A. (2023). Koyun ve keçilerde neonatal kayıpların önlenmesi. Alkan F, editör. Sağlıklı ve Sürdürülebilir Koyun ve Keçi Yetiştiriciliği. (1nd s. 28-35), Türkiye Klinikleri Ankara.

İnal, Ş., Coşkun, B., Dinç, D.A. & Çam, M. (2021). Reproductive parameters of primiparous Awassi sheep and mortality rates of their lambs in steppe climates. *Journal of Livestock Science*, 12 (4), 262. DOI: 10.33259/JLivestSci.2021.262-267

Jacobson, C., Bruce, M., Kenyon, P.R., Lockwood, A., Miller, D., Refshauge, G. & Masters, D.G. (2020). A review of dystocia in sheep. *Small Ruminant Research*, 192, 106209. DOI: 10.1016/j.smallrumres.2020.106209

Jacobson, C., Clune, T., Besier, S., Barber, S. & Abbott, K.A. (2024). Reproduction 3: Disorders of Ewes in Pregnancy and Lactation, Abortion, Prenatal and Perinatal Diseases of Lambs (pp. 157-185). In *Sheep Veterinary Practice*, CRC Press. DOI: 10.1201/9781003344346-7

Kaçar, C., Kamiloğlu, N., Pancarcı, Ş., Güngör, Ö., Güvenç, K., Gürbulak, K. & Saban, E. (2008). The effect of administration of testosterone antibody, β -carotene and vitamin e on multiple pregnancy and mda (malondialdehyde) in tuğ breed sheep in non-breeding season. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14 (1), 51-56. DOI: 10.9775/kvfd.2008.03-A

Kaya, Z.K., Azizoğlu, H. & Paksoy, Y. (2024). Kasaplık kuzu üretiminde çevresel faktörlerin ıslahı. M. Genç (Ed. s. 22-47), *Zootekni Alanında Yenilikçi Yaklaşımlar ve Güncel Çalışmalar*, Bidge Yayınları.

Kaymakçı, M., Taşkın, T. & Koşum, N. (2002). Sönmez Koyunlarında Tip Sabitleştirilmesi (1. Döl Verimi ve Gelişme Özellikleri) *Ege Üniv. Ziraat Fak. Derg.* 39 (2), 87-94.

Kocakaya, A. & Özbeyaz, C. (2023). Ruminatlarda gebelik ve doğumda sürü yönetimi. Ruminantlarda güç doğumlar ve doğuma müdahaleler. (1nd s. 91-96), Ankara.

Koong, L.J., Garrett, W.N. & Rattray, P.V. (1975). A description of the dynamics of fetal growth in sheep. *Journal of Animal Science*, 41 (4), 1065-68. doi: 10.2527/jas1975.4141065x.

Koyuncu, M. (2003). Duru S. Karacabey Merinosu koyunlarda gebelik süresine bazı çevre faktörlerinin etkisi. *Uludağ Üniv. Zir. Fak. Derg.* 17 (2), 137-43.

Koyuncu, M. & Duymaz, Y. (2017). Kuzularda yaşama gücünün iyileştirilmesi. *Hayvansal Üretim*, 58 (1), 46-56.

Koyuncu, M., Öziş Altınçekiç, Ş., Duru, S., Duymaz, Y. & Karaca, M. (2018). Kuzuların Gelişimi Üzerine Koyunların Doğum Dönemindeki Vücut Kondisyonu ve Canlı Ağırlığın Etkisi. *KSÜ Tarım ve Doğa Derg.* 21 (6), 916-25. <https://doi.org/10.18016/ksutarimdog.vi.420321>

Köse, M., Aktaş, A.H., Kırbaş, M. & Bülbül, B. (2012). The effect of gonadotropin-releasing hormone or human chorionic gonadotropin administration at mating on lambing performance in Konya Merino yearling ewes. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 28 (3), 149-53.

Macmanus, C.M., Gomes, E.F., Paim, T.P., Louvandini, H., Dallago, B., Borge, B.O., Zorzan, A. & Lima, P.M.T. (2014). Effect of Supplementary Milk Feeding on Growth and Survival of Santa Ines Lambs. *Concepta Margaret Mc Manus, Cienc. Anim. Bras. Goiânia*, 15 (4), 451-57. DOI: 10.590/1089-6891v15i48725

Masters, D.G. (2018). Practical implications of mineral and vitamin imbalance in grazing sheep. *Animal Production Science*, 58 (8), 1438-50. DOI: 10.1071/AN17761

Mallard, E.C., Rees, S., Stringer, M., Cock, M.L. & Harding, R. (1998). Effects of chronic placental insufficiency on brain development in fetal sheep. *Pediatric Research*, 43 (2), 262-70.

McDonald, P., Edwards, R.A., Greenhalgh, J.F.D. & Morgan, C.A. (2010). *Animal Nutrition*. Pearson Education.

Mellor, D.J. & Stafford, K.J. (2004). Animal welfare implications of neonatal mortality and morbidity in farm animals. *The Veterinary Journal*, 168 (2), 118-33. doi: 10.1016/j.tvjl.2003.08.004.

Michels, H., Vanmontfort, D., Dewil, E. & Decuypere, E. (1998). Genetic variation of prenatal survival in relation to ovulation

rate in sheep: a review. *Small Ruminant Research*, 29 (2), 129-42. DOI: 10.1016/S0921-4488(97)00126-0

Mutinati, M., Piccinno, M., Roncetti, M., Campanile, D., Rizzo, A. & Sciorsci, R.L. (2013). Oxidative stress during pregnancy in the sheep. *Reproduction in Domestic Animals*, 48 (3), 353-57. doi: 10.1111/rda.12141.

Nielsen, S.S., Alvarez, J., Bicout, D.J., Calistri, P., Canali, E. & Drewe, J.A. (2022). Welfare of small ruminants during transport. *EFSA Journal*, 20 (9), e07442. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7404>

Nowak, R. & Poindron, P. (2006). From birth to colostrum: Early steps leading to lamb survival. *Reproduction Nutrition Development*, 46 (4), 431-46. doi: 10.1051/rnd:2006023.

National Research Council. 2007. Nutrient Requirements of Small Ruminants: Sheep, Goats, Cervids, and New World Camelids. Washington, DC: The National Academies Press.

Russel, A.J.F., Doney, J.M. & Gunn, R.G. (1998). Subjective assessment of body fat in live sheep. *Journal of Agricultural Science*, 92 (3), 535-50. DOI:10.1017/S0021859600024874

Sawyer, H.R., Smith, P., Heath, D.A., Juengel, J.L., Wakefield, S.J. & McNatty, K.P. (2002). Koyunlarda fetal gelişim sırasında yumurtalık foliküllerinin oluşumu. *Üreme Biyolojisi*, 66 (4), 1134-50. doi: 10.1095/biolreprod66.4.1134.

Schlumbohm, C. & Harmeyer, J. (2003). Hypocalcemia reduces endogenous glucose production in hyperketonemic sheep. *Journal of Dairy Science*, 91 (1), 58-67. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(03)73783-7.

Smith, M.C. (2008). Genetic diseases of sheep and goats. Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, USA, 22, 1-3.

Şen, U. (2016). Koyunlarda Gebelik Dönemi Besleme ve Fötal Kas Lifi Gelişimi, *Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi*, 12, 44-51.

Taşkın, T. & Kandemir, Ç. (2023). The importance of neonatal and prenatal lamb losses in sheep breeding (3, s. 1-34), *Veterinary Sciences and Management*. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10031055>

Uysal, S. (2023). Koyunlarda Gebelik Dönemi Beslemesinin Kolostrum Üzerindeki Etkileri. *Bozok Veterinary Sciences*, 4 (1), 41-4. <https://doi.org/10.58833/bozokvetsci.1292307>

Van Wettere, W.H., Kind, K.L., Gatford, K.L., Swinbourne, A.M., Leu, S.T., Hayman, P.T. & Walker, S.K. (2021). Review of the impact of heat stress on reproductive performance of sheep. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 12, 1-18. doi: 10.1186/s40104-020-00537-z.

Wilmut, I., Sales, D.I. & Ashworth, C.J. (1986). Maternal and embryonic factors associated with prenatal loss in mammals. *Reproduction*, 76 (2), 851-64. doi: 10.1530/jrf.0.0760851.

Yeşil, M. & Sarıözkan, S. (2017). Dişi üreme sistemi açısından önemli bazı vitamin ve mineraller. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14 (3), 201-8.

Yılmaz, O., Küçük, M., Denk, H. & Bolacalı, M. (2006). Norduz Koyunlarında Mevsim Dışı Koç Katımının Döl Verimine ve Kuzularda Yaşama Gücüne Etkisi. *YYÜ Vet Fak Derg*, 17 (1-2), 99-102.

BÖLÜM 3

Veteriner Hekimlikte Telomer Biyolojisi: Yaşlanma, Kanser ve Metabolik İlişkiler

Nazlıcan DERE¹
Murad GÜRSES²

Giriş

Telomerler, ökaryotik kromozomların doğrusal uçlarında yer alan ve memelilerde TTAGGG gibi tekrarlayan nükleotit dizilerinden oluşan özel nükleoprotein yapılarıdır (Alexander ve ark., 2007; Blackburn, 2005; Meyne ve ark., 1989; Moyzis ve ark., 1988). Bu yapılar, kromozom bütünlüğünü korumada ve DNA replikasyonunun tam olarak gerçekleşmesini sağlamada kritik rol oynar (Alexander ve ark., 2007; Srinivas ve ark., 2020). Hücre bölünmeleri sırasında telomerlerin ilerleyici şekilde kısalması ve telomer uzunluğunun kritik bir eşiğin altına inmesi; hücre yaşlanma, apoptoz ve/veya genomik instabiliteyi tetikleyerek organizmanın sağlığı ve yaşam süresiyle yakından ilişkilidir (Harley ve ark., 1990; Forsyth ve ark., 2002; López-Otín ve ark., 2013;

¹ Doktor, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, 0000-0001-7419-5478

² Doçent Doktor, Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, 0000-0002-9164-5431

Stewart ve ark., 2003; Jeanclos ve ark., 2000; Vaiserman & Krasnienkov, 2020; Daios ve ark., 2022; Zadeh ve ark., 2023).

Telomer araştırmaları veteriner genetik ve tıp alanında son yıllarda büyük bir gelişme göstermiştir. Evcil ve çiftlik hayvanları, doğal olarak gelişen hastalıklar ve geniş genetik çeşitlilikleri sayesinde insan hastalıkları ve yaşlanma süreçleri için mükemmel karşılaştırmalı modeller sunmaktadır (McKevitt, 2004). Veteriner hekimlik alanında, telomer dinamikleri (uzunluk ve telomeraz aktivitesi), özellikle evcil hayvanlarda artan obezite prevalansı (Dağ & Şahinduran, 2021; Semeraro ve ark., 2022; Chen ve ark., 2023), kanser biyolojisi (Buys, 2000; Nasir ve ark., 2001; Pang & Argyle, 2009) ve yaşa bağlı (Buddhachat ve ark., 2017) hastalıkların anlaşılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu kitap bölümü, telomer biyolojisinin temel prensiplerini, farklı hayvan türlerinde kullanılan ölçüm yöntemlerini ve hayvan modellerinde yaşlanma, üreme, kanser, obezite, beslenme ve egzersizle olan ilişkisini kapsamlı bir şekilde incelemeyi amaçlamaktadır.

Telomer Biyolojisi ve Ölçüm Yöntemleri

Telomerler, kromozom uçlarının çift sarmal kırığı gibi algılanmasını önleyerek genom stabilitesinin korunmasını sağlayan TRF1, TRF2, RAP1, POT1, TIN2 ve TPP1 proteinlerinden oluşan Shelterin kompleksi tarafından düzenlenir; bu kompleks telomerik DNA'yı tanıyıp bağlanarak T-loop yapısının oluşumunu destekler, DNA hasarı yanıtı aktivasyonunu sınırlar ve telomer uzunluğunun kontrol altında tutulmasına katkıda bulunur (Palm & de Lange, 2008; de Lange, 2005; Griffith ve ark., 1999; Denchi & de Lange, 2007; de Lange, 2018). Shelterin bileşenlerinin ekspresyonundaki veya fonksiyonundaki bozulmalar, telomer dengesizliğine, telomer füzyonlarına ve sonuç olarak hücresel disfonksiyona yol açabilmektedir (Hassanpour ve ark., 2023).

Telomer bütünlüğünün korunmasında önemli bir görev üstlenen telomeraz enzimi, TERT adı verilen katalitik alt birim ile TERC adlı RNA bileşeninden oluşan bir ribonükleoprotein kompleksidir. Bu enzim, TERC RNA'sını kalıp olarak kullanarak telomerik TTAGGG dizilerini sentezler. Böylece, hücre bölünmeleri sırasında doğal olarak meydana gelen telomer kısalmasını dengeleyerek, hücrelerin bölünme kapasitesinin ve yaşam süresinin korunmasına yardımcı olur (Harley ve ark., 1990; Alexander ve ark., 2007; Cohen ve ark., 2007).

Telomeraz aktivitesi, hücrelerin çoğalma kapasitesi ve farklılaşma durumuna bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik gösterir. Somatik hücrelerin büyük kısmında telomeraz enziminin düşük düzeyde etkin olması, telomerlerin her bölünmede kısalmasına ve buna bağlı olarak hücresel yaşlanma süreçlerinin hızlanmasına neden olur. Buna karşılık, kök hücreler, germ hattı hücreleri ve yüksek proliferatif kapasiteye sahip kanser hücrelerinde telomeraz aktivitesinin belirgin biçimde yüksek olduğu bilinmektedir (Kim ve ark., 1994; Forsyth ve ark., 2002; Stewart ve ark., 2003; Shay, 2016; Jafri ve ark., 2016; Martinez & Blasco, 2017).

Telomeraz etkinliğinin azalması durumunda, her hücre bölünmesinde telomer uçlarında meydana gelen ilerleyici kısalma, uzun vadede hücresel yaşlanmanın hızlanmasına ve hücrelerin bölünme kapasitesinin azalmasına yol açar (Harley ve ark., 1990; Jafri ve ark., 2016; Martinez & Blasco, 2017).

Telomeraz enziminin, proliferasyon kapasitesi yüksek hücrelerde aktif olması, özellikle tümör hücrelerinin sınırsız çoğalma yeteneğinin temel mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir (Argyle & Nasir, 2003; Tiryakioğlu ve ark., 2016; Yang ve ark., 2023; Waksal ve ark., 2023). Bu nedenle telomeraz, kanserin tanı ve tedavisinde hem biyobelirteç hem de terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir (Argyle & Nasir, 2003; Tiryakioğlu ve ark., 2016; Ali & Walter, 2023).

Güncel onkolojik araştırmalar, telomeraz inhibitörleri, immünoterapiler ve TERT genine yönelik düzenleme stratejileri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu yaklaşımlar, telomeraz aktivitesinin baskılanması yoluyla tümör büyümesinin sınırlandırılması ve kanser hücrelerinin ölümünün tetiklenmesi amacıyla geliştirilmektedir (Ali & Walter, 2023; Wang ve ark., 2024; Yan ve ark., 2023).

Telomer uzunluğu ve telomeraz aktivitesinin ölçülmesi için geliştirilen çok sayıda moleküler yöntem, telomer biyolojisinin anlaşılmasında ve hastalıklarla ilişkisinin araştırılmasında önemli araçlar sunmaktadır (Blackburn, 2005; Palm & de Lange, 2008).

Terminal Kısıtlama Parçası (TRF) analizi, telomer ve subtelomerik bölgelerin kısıtlama enzimleriyle parçalanmasının ardından Southern blot yöntemiyle değerlendirilmesine dayanır. Bu teknik, doğrudan telomer uzunluğunu ölçebilmesi nedeniyle hâlen “altın standart” yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir (Harley ve ark., 1990; O’Callaghan & Fenech, 2011).

Kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) yöntemi ise, telomerik DNA miktarını tek kopya gen miktarına oranlayarak (T/S oranı) göreceli telomer uzunluğunu hesaplar. Az miktarda DNA örneğiyle çalışabilmesi ve yüksek örnek sayısına uygunluğu nedeniyle özellikle geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Cawthon, 2002; Cawthon, 2009; Seeker ve ark., 2016).

Buna ek olarak, Tek Telomer Uzunluğu Analizi (STELA) ve kantitatif floresan in situ hibridizasyon (Q-FISH/TEL-FISH) yöntemleri, bireysel kromozom uçlarındaki telomer uzunluklarını ölçmeye olanak tanır. Bu teknikler, özellikle en kısa telomerlerin tespitinde yüksek hassasiyet sağlar ve belirli doku veya hücre tiplerine özgü değerlendirmeler için immünohistokimyasal belirteçlerle birlikte uygulanabilir (Alexander ve ark., 2007; Quimby ve ark., 2013).

Telomeraz aktivitesinin ölçümünde ise en yaygın kullanılan yöntemlerden biri, Telomerik Tekrar Amplifikasyon Protokolü (TRAP)'tır. Bu yöntem, telomerazın fonksiyonel aktivitesini doğrudan ve yüksek duyarlılıkla değerlendiren standart bir yaklaşımdır (Cadile ve ark., 2001; Quimby ve ark., 2013).

Telomer yapısı ve fonksiyonuna ilişkin bu temel bilgiler, farklı hayvan türlerinde gözlenen telomer biyolojisinin anlaşılmasında yol gösterici niteliktedir. Aşağıda, farklı hayvan türlerinde gerçekleştirilen çalışmaların bulguları karşılaştırmalı olarak özetlenmiştir.

Farklı Hayvan Türlerinde Yapılan Çalışmalar

Köpekler, yaşlanma, metabolik hastalıklar ve kanser üzerine yapılan araştırmalarda değerli biyomedikal modeller olarak kabul edilmektedir (Sándor & Kubinyi, 2019; Nasir ve ark., 2001). Yaş ilerledikçe telomerlerin kısalması, köpeklerde de insanlardaki benzer biçimde gözlemlenmiştir. Özellikle Chihuahua ırkında, yaş artışı ile orantısal telomer uzunluğu arasında düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişki rapor edilmiştir (Fick ve ark., 2012; Buddhachat ve ark., 2017).

Köpek ırkları arasında telomer uzunluğunda farklılıklar bulunduğu, Mean Terminal Kısıtlama Fragment (TRF) değerlerinin ise yaşam süresi ve hastalık duyarlılığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Nasir ve ark., 2001; Fick ve ark., 2012; Froy ve ark., 2021). Araştırmalar, köpeklerde telomerlerin insan telomerlerine göre yaklaşık on kat daha hızlı kısalıldığını, bu durumun da köpeklerin daha kısa yaşam süreleriyle tutarlı olduğunu göstermektedir (Nasir, 2008; Benetos ve ark., 2011; Whittemore ve ark., 2019).

Ayrıca telomer uzunluğunun, kardiyovasküler, gastrointestinal, kas-iskelet sistemi ve solunum yetmezliği gibi yaşa

bağlı hastalıklara yatkınlığın öngörülmesinde önemli bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (Fick ve ark., 2012).

Çevresel ve davranışsal faktörlerin, köpeklerde telomer dinamikleri üzerinde belirgin etkileri olduğu gösterilmiştir. Stresli ya da uyarıcıdan yoksun ortamlarda yaşayan köpeklerin telomerlerinin daha kısa olduğu, buna karşın bilişsel aktivite, eğitilebilirlik ve zengin çevresel uyarılar gibi etkenlerin telomer sağlığını koruyucu yönde desteklediği bildirilmektedir (Dutra ve ark., 2020; Chatelain ve ark., 2020; Weixlbraun ve ark., 2025).

Ayrıca köpeklerde oral sürüntülerden elde edilen DNA, non-invaziv, güvenilir ve etik açıdan uygun bir yöntem olarak telomer uzunluğunun değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir. Bu yaklaşım, özellikle hayvan refahı ve yaşlanma biyobelirteçlerinin izlenmesi açısından önem taşımaktadır (Dutra ve ark., 2020).

Üreme sağlığı bağlamında, köpek spermalarında telomer uzunluğu ile sperm hareketliliği arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Düşük motiliteye sahip spermaların, daha kısa telomerlere ve shelterin kompleksi genleri (TRF2, POT1, TIN2) için artmış gen ekspresyonuna sahip olduğu belirlenmiştir (Hassanpour ve ark., 2023). Öte yandan, kısırlaştırmanın köpeklerde biyolojik yaşlanmaya karşı koruyucu etkiler gösterebileceği öne sürülmektedir. Bu etkinin, daha düşük lipid peroksidasyonu ve azalmış inflamasyon düzeyleri ile ilişkili olduğu; ayrıca TERT gen ekspresyonundaki yaşa bağlı azalmayı yavaşlatabileceği rapor edilmiştir (Hassanpour ve ark., 2024).

Onkolojik açıdan, köpek kanserlerinde telomeraz aktivitesinin yaygın biçimde görüldüğü ve bu enzimin kemoterapi ile immünoterapi alanlarında umut verici bir terapötik hedef olarak değerlendirildiği bildirilmektedir (Argyle & Nasir, 2003; McKevitt, 2004). Bununla birlikte, telomer uzamasının telomeraz dışı alternatif mekanizması (ALT) da özellikle köpek sarkomlarında

tanımlanmıştır. Ancak bazı çalışmalar, bu mekanizmanın nadir olarak aktive olduğunu göstermektedir (Kreilmeier ve ark., 2017; Kreilmeier-Berger ve ark., 2023). Örneğin, Bicanova ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, appendiküler osteosarkomlu köpeklerin yaklaşık %20'sinde ALT ile ilişkili C-circle pozitifliği saptanmıştır. Bu pozitifliğin, daha düşük hayatta kalma oranlarıyla ilişkili olduğu belirlenmiş; dolayısıyla ALT mekanizmasının köpek kanserlerinde potansiyel bir prognostik biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür.

Ayrıca telomerazı hedef alan genetik aşı yaklaşımlarından biri olan Tel-eVax, köpeklerde Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DLBCL) tedavisinde belirgin immün yanıt oluşturarak ve hayatta kalma süresini artırarak dikkat çekici sonuçlar vermiştir (Impellizeri ve ark., 2018). Bu bulgular, telomer biyolojisinin veteriner onkolojisinde hem terapötik hem de prognostik açıdan büyük potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Genel olarak, köpeklerde telomer uzunluğu yaşam süresi, çevresel ve davranışsal faktörler, metabolik sağlık, üreme kapasitesi ve kanser riski ile yakından ilişkilidir, bu nedenle köpekler yaşlanma ve hastalık süreçlerini incelemek için güçlü bir karşılaştırmalı model sunmaktadır (Sándor & Kubinyi, 2019; Fick ve ark., 2012; Hassanpour ve ark., 2023).

Kediler, telomer biyolojisi ve kanser araştırmaları açısından insan yaşlanma süreçleriyle benzerlikler gösteren değerli bir modeldir (Pang & Argyle, 2009). Kedilerde yaşlanma ile telomer kısalması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş, yaşlı kedilerde telomer uzunluğu genç kedilere göre daha kısa saptanmıştır (Brümmendorf ve ark., 2002; McKevitt ve ark., 2003). Ortalama telomer uzunluğu insanlardan daha uzun olmasına rağmen, kedilerde telomer kısalma hızı insanlara kıyasla 5–10 kat daha yüksek bulunmuştur (Brümmendorf ve ark., 2002).

Kronik böbrek hastalığı (KBH), kısalmış telomerler ve artmış hücresel senesens ile ilişkilidir; KBH'li kedilerin böbrek proksimal ve distal tübüler epitel hücrelerinde telomer floresans yoğunluğu (TFI), genç ve sağlıklı yaşlı kedilere göre anlamlı ölçüde azalmıştır (Quimby ve ark., 2013; Quimby ve ark., 2021; Erickson ve ark., 2021). Lökosit telomer uzunluğu da KBH'li kedilerde kısalmış bulunmuş ve telomer uzunluğunun KBH için potansiyel bir biyobelirteç olduğu öne sürülmüştür (Quimby ve ark., 2013).

Kanser biyolojisi açısından, TRAP testi ile yapılan analizlerde malign doku örneklerinin büyük çoğunluğunda telomeraz aktivitesi saptanmış ve testin %94 hassasiyet ve %95 özgüllük sağladığı gösterilmiştir (Cadile ve ark., 2001). Kedi oral skuamöz hücreli karsinom (OSCC) hücre hatlarında BIBR1532 adlı küçük moleküllu inhibitör, telomeraz aktivitesini engelleyerek anti-kanser etkiler göstermiştir (Altamura ve ark., 2021). Tümör başlatıcı hücrelerde telomer uzunluğu bireyler arasında değişkenlik göstererek kısa telomer fraksiyonlarının klinik sonuçları etkileyebileceği saptanmıştır (Yoshikawa ve ark., 2014).

Metabolik ve yaşlanma müdahaleleri açısından, geroprotektif diyet takviyelerinin (silimarin, yeşil çay, üzüm çekirdeği, zerdeçal ve greyfurt çekirdeği özleri) kedilerde inflamasyon ve yaşlanma belirteçlerini (p16) azaltabileceği ve metabolik homeostazı iyileştirebileceği gösterilmiş, ancak ortalama telomer uzunluğu üzerinde anlamlı etkisi sınırlı bulunmuştur (Protopopov ve ark., 2025). Bu bulgular, kedilerin yaşlanma, metabolik hastalıklar ve kanser ilişkilerini incelemek için değerli bir model olduğunu desteklemektedir (Pang & Argyle, 2009; Protopopov ve ark., 2025).

Üretim verimliliği ve yaşam süresiyle ilişkili olabileceği bildirildiğinden, çiftlik hayvanlarında telomer dinamiklerinin değerlendirilmesi ayrı bir öneme sahiptir. Soay koyunlarında yapılan bir çalışmada, üreme ile ilişkili maliyetlerin telomer uzunluğu ile

bağlantılı olabileceği; o yıl doğum yapan dişilerde lökosit telomer uzunluğunun doğum yapmayan dişilere kıyasla daha kısa bulunduğu rapor edilmiştir (Ravindran ve ark., 2021). Telomer uzunluğu ve dinamiklerinin cinsiyete bağlı farklılıklar gösterebildiği; erkeklerde daha kısa telomer uzunluğu ve/veya telomer kısalmasının daha belirgin olabileceği ve bunun yaşam süresi farklılıklarıyla ilişkilendirilebileceği tartışılmaktadır (Dantzer & Garratt, 2017).

Somatik hücre nükleer transferiyle (SCNT) elde edilen koyun klonlarında, donör hücre yaşına bağlı olarak telomerlerin kısalmasının klonlama başarısını etkileyebileceği bildirilirken, doğal yolla üreyen klon yavrularında ise telomer uzunluğunun normal düzeylerde seyrettiği rapor edilmiştir (Alexander ve ark., 2007).

Sığırlarda yapılan çalışmalar, yaşlanma ile birlikte telomerlerin kısaldığını ve stresin bu kısalma sürecini hızlandığını ortaya koymuştur. Ayrıca ırklar arasında telomer uzunluğu açısından belirgin farklılıklar bulunduğu bildirilmektedir. Örneğin, Chianina sığırlarında medyan telomer uzunluğunun Maremmana sığırlarına göre daha kısa olduğu ve bu durumun heterozis (melez canlılık) olgusu ile ilişkilendirilebileceği öne sürülmüştür (Zhang ve ark., 2023).

İn vitro embriyo üretimi (IVEP) çalışmaları ise, embriyonun telomer uzunluğunun korunmasında ve gelişimsel kapasitesinin sürdürülmesinde telomeraz enziminin erken dönemdeki aktivitesinin kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, blastosist evresinde ölçülen telomeraz düzeylerinin, embriyo canlılığını ve gelişim potansiyelini değerlendirmede biyolojik bir gösterge olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Betts & King, 2001).

Bu bulgular, telomer biyolojisinin yalnızca yaşlanma ve stres yanıtlarında değil, aynı zamanda üreme biyoteknolojilerinde ve

genetik iyileştirme çalışmalarında da önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Çiftlik hayvanlarında lökosit telomer uzunluğunun, hayvanın sağlık ve stres durumunu yansıtmaları ile verimli yaşam süresine dair ipuçları sunması nedeniyle, yaşlanma süreçlerinin yanı sıra üretkenlik ve uzun ömürlülüğün öngörülmesinde kullanılabilecek potansiyel bir biyobelirteç ve genetik seçim aracı olarak değerlendirilebileceği bildirilmektedir (Zhang ve ark., 2023; Ravindran ve ark., 2021).

Fareler (*Mus musculus*) ve sıçanlar, telomer biyolojisi ile yaşlanma mekanizmalarının anlaşılmasında en yaygın kullanılan laboratuvar hayvan modelleri arasındadır. Fareler, insanlara ve evcil hayvanlara kıyasla çok daha uzun telomerlere (yaklaşık 10–100 kb) sahiptir ve somatik hücrelerinde yüksek telomeraz aktivitesi gösterirler (Blackburn, 2005; Calado, 2013). Bu özellikleri nedeniyle, doğal farelerde telomer kısalmasına bağlı yaşlanma fenotipleri genellikle gözlenmez. Ancak telomeraz geninin (TERT) inaktive edildiği genetik fare modelleri, telomer disfonksiyonunun kanser, kemik iliği yetmezliği ve diğer yaşa bağlı hastalıkların gelişimindeki rolünü incelemek açısından kritik öneme sahiptir (Olovnikov, 1971).

Ayrıca insanlara benzer telomer uzunluğuna sahip olacak şekilde genetik olarak tasarlanmış “Telomouse” modelleri, telomer uzunluğunun yaşlanma, kanser gelişimi ve doku yenilenmesi üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak incelemek için benzersiz bir araştırma platformu sunmaktadır (Smoom, 2023). Bu modeller, insan telomer biyolojisinin daha doğru biçimde taklit edilmesini sağlayarak, yaşlanma, onkogenez ve rejeneratif tıp alanlarında gelecekteki terapötik yaklaşımlar için önemli veriler üretmektedir.

Farelerde yapılan çalışmalar, aşırı uzun telomerlere sahip bireylerin kontrol farelerine kıyasla daha uzun ömürlü olduğunu ve

metabolik sağlıkta iyileşmeler sergilediğini göstermektedir; bu farelerde adipozitenin azaldığı, kolesterol ve LDL seviyelerinin düşük olduğu ve glikoz/insülin toleransının iyileştiği gözlemlenmiştir (Muşoz-Lorente ve ark., 2019). Sıçan modellerinde ise yaşam tarzı ve beslenme faktörlerinin telomer dinamikleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen sedanter sıçanlarda visseral yağ dokusunda telomer kısalması ve ilgili gen ekspresyonunda düşüş gözlenmiştir, bu durum oksidatif stresin telomer kısalmasına katkısını desteklemektedir (Semeraro ve ark., 2022; von Zglinicki, 2002).

Bu bulgular, kemirgen modellerinin hem telomer uzunluğu hem de telomeraz aktivitesi ile ilişkili yaşlanma, metabolik sağlık ve hastalık süreçlerini anlamak için kritik bir araç olduğunu göstermektedir (Blackburn, 2005; Muşoz-Lorente ve ark., 2019; Semeraro ve ark., 2022).

Türler arası bulguların ortak noktası, metabolik stresin telomer bütünlüğünü olumsuz etkilemesidir. Bu çerçevede obezite, hem insan hem hayvanlarda telomer kısalmasını hızlandıran temel bir biyolojik süreç olarak öne çıkmaktadır.

Obezite ve Telomer İlişkisi

Obezite, telomer kısalmasını hızlandıran temel hüresel mekanizmalarla doğrudan ilişkilendirilmiştir. Bu mekanizmaların merkezinde, yağ dokusunun bir endokrin organ gibi davranarak salgıladığı adipokinler ve pro-inflamatuvar sitokinler yer alır (Semeraro ve ark., 2022).

Aşırı yağ dokusu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) retimini artırarak telomerik DNA'ya doğrudan zarar verir ve telomerik DNA, yüksek guanin içeriği nedeniyle oksidatif hasara karşı genomun diğer bölgelerinden daha hassastır (Gielen ve ark., 2018). Oksidatif hasar, telomeraz aktivitesini baskılayarak veya telomerik DNA'nın

onarımını bozarak telomer kısalmasını hızlandırır (von Zglinicki, 2002).

Obezite ile ilişkili kronik inflamasyon, sürekli bir hücresel proliferasyon ve yenilenme döngüsünü tetiklemesi telomerlerin bir miktar kısalmasına neden olur. Bu durum, inflamatuvar hücrelerin artan döngüsü ile birleştiğinde, genel telomer kısalmasını hızlandırır (Kandemir ve ark.,2024).

İnsan çalışmalarında, vücut kitle indeksi (VKİ) ile lökosit telomer uzunluğu (LTU) arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Njajou ve ark., 2012). Ayrıca obez bireylerde telomer uzunluğunun, sadece fazla kilolu bireylere göre anlamlı ölçüde daha kısa olduğu bildirilmiştir (Aguirre ve Niitsu, 2024). Bu bulgular, obezitenin derecesinin hücresel yaşlanma üzerindeki etkisini açıkça ortaya koymaktadır.

Veteriner genetik alanındaki araştırmalar, obezite ve telomer ilişkisinin hayvan türlerinde de geçerli olduğunu ve özellikle metabolik stresin yoğun olduğu durumlarda belirginleştiğini göstermektedir. Anne obezitesinin, oositlerde ve erken embriyolarda telomer uzunluğunda bir düşüşe neden olduğu tespit edilmiştir (Ge ve ark., 2021). Bu durum, obezitenin sadece bireysel sağlığı değil, aynı zamanda gelecek nesillerin genetik sağlığını ve gelişim potansiyelini de olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, barınma yoğunluğuna bağlı değişen yağ asidi profili, metabolik stresin hücresel enerji dengesini ve oksidatif statüyü etkileyebileceğini göstermektedir (Yaranoğlu ve ark., 2023). Bu bağlamda özellikle damızlık hayvanların beslenme ve kondisyon yönetiminde bu bulgunun dikkate alınması gerekmektedir. Kedilerde obezite metabolik işlev ve yaşlanma belirteçlerini etkileyerek telomeraz aktivitesinin azalmasına ve HDL değerlerinin düşmesine yol açmaktadır (Dağ & Şahinduran, 2021). Yapılan çalışmalar düzenli egzersiz telomer sağlığını koruyabildiğini gösterirken, sıçanlarda yapılan bir araştırma yüksek yağlı diyet ve

düzenli egzersiz kombinasyonunun, zayıf egzersiz yapan hayvanlara kıyasla daha kısa telomerlere yol açtığını göstermiştir (Semeraro ve ark., 2023). Bu bulgular, obezite bağlamında egzersizin etkisinin karmaşık olabileceğini ve metabolik stresin telomer dinamiklerini dokuya özgü ve beklenmedik şekillerde etkileyebileceğini göstermektedir.

Yüksek verimli süt ineklerinde, laktasyon ve geçiş döneminde oksidatif stres ve metabolik yüke bağlı olarak telomer uzunluğunun kısaldığı gözlemlenmiştir (Dewulf ve ark., 2024). Yapılan çalışmalar Agerolese sığır ırkı gibi uzun üretken ömre sahip yerel ırklarda erken kesilen Holstein Friesian ırkına kıyasla daha uzun telomerlere sahip olduğunu göstermiştir (Iannuzzi ve ark., 2022).

Yapılan çalışmalar, genetik yatkınlığın ve yaşam tarzının (obezite ve metabolik stres gibi) telomer uzunluğu üzerindeki etkileşimini ve dolayısıyla hayvanın genel sağlığını, verimlilik ömrünü ve sürüden çıkarılma riskini artırabildiğini göstermektedir. Obezitenin yol açtığı telomer kısalmasının, hem bireysel sağlığı hem de popülasyon düzeyindeki genetik sürdürülebilirliği etkilemesi, veteriner hekimlik uygulamaları açısından önemli sonuçlar doğurmaktadır.

Veteriner Hekimlikte Potansiyel Kullanımı

Telomer uzunluğu ve telomeraz aktivitesi, biyolojik yaşlanma, metabolik sağlık ve hastalık riski değerlendirmesinde güçlü biyobelirteçler olarak önem kazanmaktadır (Jeanclos ve ark., 2000; Zadeh ve ark., 2023). Özellikle obezite ve düşük fiziksel aktivite ile ilişkili telomer kısalması göz önüne alındığında, diyet, egzersiz ve çevresel zenginleştirme gibi yaşam tarzı müdahaleleri telomer bütünlüğünü korumak için kritik önlemler olarak değerlendirilmektedir (Dutra ve ark., 2020; Weixlbraun ve ark., 2025).

Veteriner onkolojide, kanser hücrelerinde yaygın olarak gözlenen telomeraz aktivitesi, TERT'i hedef alan genetik aşılar ve telomeraz inhibitörleri aracılığıyla yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Altamura ve ark., 2021; Thalmensi ve ark., 2019; Impellizeri ve ark., 2018). Telomer ve telomeraz, köpeklerde kanser ve yaşlanma süreçleri, kedilerde kronik böbrek hastalığı (KBH), koyunlarda üreme başarısı ve sığırlarda embriyo kalitesi gibi biyolojik süreçlerde güvenilir biyobelirteçler olarak daha geniş bir şekilde kullanılabilir (Quimby ve ark., 2013; Hassanpour ve ark., 2024).

Genetik düzeyde, telomer uzunluğunu belirleyen lokusların (QTL'ler) detaylı incelenmesi, köpek ırkları arasındaki yaşam süresi farklılıklarının genetik temellerini aydınlatılabilir (Froy ve ark., 2021). Bunun yanı sıra, telomeraz ve ALT mekanizmalarının hedeflenmesi, veteriner onkolojide daha etkili ve yenilikçi kemoterapötik yaklaşımların geliştirilmesine fırsat sunmaktadır (Kreilmeier ve ark., 2017; Altamura ve ark., 2021).

Yaşlanma karşıtı müdahaleler, özellikle kedilerdeki geroprotektif diyet uygulamaları, evcil hayvanlarda sağlıklı yaşam süresini uzatmak ve yaşlanmaya bağlı metabolik bozuklukları azaltmak için beslenme ve farmakolojik stratejilerin temelini oluşturabilir (Protopopov ve ark., 2025). Ayrıca, artan hücre senesensin etkilerini azaltmak amacıyla senolitik tedaviler ve diğer yenilikçi yaklaşımlar, hem yaşa bağlı hastalıkların yönetiminde hem de uzun ömürlü sağlıklı yaşam hedeflerinde potansiyel bir gelecek perspektifi sunmaktadır (Quimby ve ark., 2013; Buys, 2000).

Çevresel faktörler ve stresin telomer uzunluğu üzerindeki etkileri, hayvanlarda yaşam koşullarının iyileştirilmesi ve refahın artırılmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesi açısından dikkate alınması gereken bir konudur (Weixlbraun ve ark., 2025). Bu bulgular, telomer biyolojisinin veteriner genetikteki potansiyelinin giderek daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

Telomerlerin, gelecekte biyobelirteç veya terapötik hedef olarak veteriner hekimlik ve karşılaştırmalı biyoloji araştırmalarında daha fazla değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Ancak bu alandaki bilgilerin klinik uygulamalara aktarılabilmesi için daha fazla deneysel ve uzun vadeli çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç

Telomerler ve telomeraz, veteriner genetikte yaşlanma, hastalık ve üreme biyolojisinin anlaşılmasında önemli moleküler belirteçler olarak değerlendirilmektedir (López-Otín ve ark., 2013). Köpek, kedi, koyun ve sığır gibi türler, telomer biyolojisinin insanlarla karşılaştırmalı olarak incelenmesi açısından değerli modeller sunarken; fare ve diğer kemirgen türleri, telomerazın genetik düzenlenme mekanizmalarının araştırılmasına olanak tanımaktadır (Muñoz-Lorente ve ark., 2019; Blackburn, 2005; Fick ve ark., 2012).

Telomer uzunluğu, yalnızca biyolojik yaşlanmanın bir göstergesi değil, aynı zamanda türler arası yaşam süresi ve hastalık duyarlılığı ile de ilişkili önemli bir parametredir (Jeanclos ve ark., 2000; Zadeh ve ark., 2023). Obezite, oksidatif stres ve inflamasyon gibi faktörlerin telomer kısalmasını hızlandırabileceği ve bu durumun hayvan sağlığının bütüncül yönetiminde dikkate alınması gereken bir unsur olduğu bildirilmektedir (Semeraro ve ark., 2022). Bu nedenle, obezitenin önlenmesi ve yönetimi, yalnızca klinik bir hedef olarak değil, aynı zamanda hücresel ve genetik sağlığın korunmasına yönelik bir stratejik yaklaşım olarak da değerlendirilebilir.

Gelecekte yapılacak çalışmaların, farklı türlerde telomer ve telomerazın moleküler mekanizmalarını karşılaştırmalı olarak incelemesi, hayvan refahını destekleyen yenilikçi tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (Buys, 2000; Altamura ve ark., 2021; Impellizeri ve ark., 2018). Bununla birlikte,

telomer biyolojisi ile çevresel, metabolik ve genetik etkenler arasındaki etkileşimlerin daha kapsamlı biçimde anlaşılabilmesi için disiplinler arası, uzun süreli ve türler arası karşılaştırmalı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür çalışmalar, özellikle obezite, yaşlanma ve hastalık riskleri arasındaki ilişkilerin açıklığa kavuşturulmasına katkı sağlayarak, veteriner hekimlikte koruyucu ve bireyselleştirilmiş sağlık yaklaşımlarının gelişimini destekleyebilir.

Kaynakça

Aguirre, T., & Niitsu, K. (2024). Exploring the Relationship between Food Addiction, Overweight, Obesity, and Telomere Length. *Obesities*, 4(2), 66-72.

Alexander, B., Coppola, G., Perrault, S. D., Peura, T. T., Betts, D. H., & King, W. A. (2007). Telomere length status of somatic cell sheep clones and their offspring. *Molecular Reproduction and Development: Incorporating Gamete Research*, 74(12), 1525-1537.

Ali, J. H., & Walter, M. (2023). Combining old and new concepts in targeting telomerase for cancer therapy: transient, immediate, complete and combinatory attack (TICCA). *Cancer Cell International*, 23(1), 197.

Altamura, G., Degli Uberti, B., Galiero, G., De Luca, G., Power, K., Licenziato, L., ... & Borzacchiello, G. (2021). The small molecule BIBR1532 exerts potential anti-cancer activities in preclinical models of feline oral squamous cell carcinoma through inhibition of telomerase activity and down-regulation of TERT. *Frontiers in veterinary science*, 7, 620776.

Argyle, D. J. & Nasir, L. (2003). Telomerase: a potential diagnostic and therapeutic tool in canine oncology. *Vet Pathol*, 40(1), 1-7.

Benetos, A., Kimura, M., Labat, C., Buchoff, G. M., Huber, S., Labat, L., ... & Aviv, A. (2011). A model of canine leukocyte telomere dynamics. *Aging cell*, 10(6), 991-995.

Betts, D. H., & King, W. A. (2001). Telomerase activity and telomere length in bovine oocytes and in vitro produced embryos. *Molecular Reproduction and Development*, 60(1), 1-8.

Bicanova, L., Kreilmeier-Berger, T., Reifinger, M.,

Holzmann, K., & Kleiter, M. (2020). Prevalence and potentially prognostic value of C-circles associated with alternative lengthening of telomeres in canine appendicular osteosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 18(4), 856–862.

Blackburn, E. H. (2005). Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions. *FEBS letters*, 579(4), 859-862.

Brümmendorf, T. H., Mak, J., Sabo, K. M., Baerlocher, G. M., Dietz, K., Abkowitz, J. L., & Lansdorp, P. M. (2002). Longitudinal studies of telomere length in feline blood cells. *Experimental Hematology*, 30(10), 1147–1152.

Buddhachat, K., Kriangwanich, W., Kumoun, I., Brown, J. L., Chailangkarn, S., Somgird, C., ... & Nganvongpanit, K. (2017). Telomeric attrition with increasing age in short-(Chihuahua dog) and long-(Asian elephant) life span animals. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 23(4).

Buys, C. H. (2000). Telomeres, telomerase, and cancer. *N Engl J Med*, 342, 1282–1283.

Cadile, C. D., Kitchell, B. E., Biller, B. J., Hetler, E. R., & Balkin, R. G. (2001). Telomerase activity as a marker for malignancy in feline tissues. *Am J Vet Res*, 62(10), 1578–1581.

Calado, R. T. (2013). Telomere dynamics in mice and humans. *Seminars in Cancer Biology*, 23(5), 333–340.

Cawthon, R. M. (2002). Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*, 30(10), e47.

Cawthon, R. M. (2009). Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res*, 37, e1–e7.

Chatelain, M., Drobniak, S. M., & Szulkin, M. (2020). The association between stressors and telomeres in non-human vertebrates: a meta-analysis. *Ecology Letters*, 23(2), 381–398.

Chen, Z., Chen, Z., & Jin, X. (2023). Mendelian randomization supports causality between overweight status and accelerated aging. *Aging Cell*, 22(8), e13899.

Cohen, S. B., Graham, M. E., Lovrecz, G. O., Bache, N., Robinson, P. J., & Reddel, R. R. (2007). Protein composition of catalytically active human telomerase from immortal cells. *Science*, 315(5820), 1850–1853.

Dağ, T. & Şahinduran, Ş. (2021). Measurement of paraoxonase and telomerase enzymes and HDL (high density lipoprotein) values and research of their possible relationships with each other in bloodserum of obese cats. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 6(3), 104-108.

Daios, S., Anogeianaki, A., Kaiafa, G., Kontana, A., Veneti, S., Gogou, C., et al. (2022). Telomere length as a marker of biological aging: a critical review of recent literature. *Curr Med Chem*, 29(34), 5478–5495.

Dantzer, B., & Garratt, M. (2017). Sex differences in telomeres and lifespan in Soay sheep: From the beginning to the end.

de Lange, T. (2005). Shelterin: The protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes & Development*, 19(18), 2100–2110

de Lange, T. (2018). Shelterin-mediated telomere protection. *Annual Review of Genetics*, 52, 223–247.

Denchi, E. L. & de Lange, T. (2007). Protection of telomeres through independent control of ATM and ATR by TRF2 and POT1.

Nature, 448(7157), 1068–1071.

Dewulf, M., Pascottini, O. B., Heirbaut, S., Meesters, M., Martens, D. S., Nawrot, T. S., ... & Opsomer, G. (2024). Shortening of the telomere length during the transition period of dairy cows in relation to biological stress. *Scientific Reports*, 14(1), 31756.

Dutra, L., Souza, F., Friberg, I., Araújo, M., Vasconcellos, A., & Young, R. (2020). Validating the use of oral swabs for telomere length assessment in dogs. *J Vet Behav*, 40, 16–20.

Erickson, A., McLeland, S., Quimby, J., Maranon, D., Paschall, R., Cianciolo, R., & Bailey, S. M. (2021). Telomere shortening, p16, and nitrosative stress in feline chronic kidney disease. *Veterinary Sciences*, 8(12), 314.

Fick, L. J., Fick, G. H., Li, Z., Cao, E., Bao, B., Heffelfinger, D., Parker, H. G., Ostrander, E. A., & Riabowol, K. (2012). Telomere Length Correlates with Life Span of Dog Breeds. *Cell Rep*, 2(6), 1530–1536

Forsyth, N. R., Evans, A. P., Shay, J. W., & Wright, W. E. (2002). Developmental differences in the immortalization of lung fibroblasts by telomerase. *Aging Cell*, 1(1), 48–56.

Froy, H., Underwood, S. L., Dorrens, J., Seeker, L. A., Watt, K., Wilbourn, R. V., ... & Nussey, D. H. (2021). Heritable variation in telomere length predicts mortality in Soay sheep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(15), e2020563118.

Gielen, M., Hageman, G. J., Antoniou, E. E., Nordfjall, K., Mangino, M., Balasubramanyam, M., ... & TELOMAAS group. (2018). Body mass index is negatively associated with telomere length: a collaborative cross-sectional meta-analysis of 87 observational studies. *The American journal of clinical nutrition*, 108(3), 453–475.

Griffith, J. D., Comeau, L., Rosenfield, S., Stansel, R. M., Bianchi, A., Moss, H., & de Lange, T. (1999). Mammalian telomeres end in a large duplex loop. *Cell*, 97(4), 503–514

Harley, C. B., Futcher, A. B., & Greider, C. W. (1990). Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*, 345(6274), 458–460.

Hassanpour, H., Mirshokraei, P., Salehpour, M., Amiri, K., Ghareghani, P., & Nasiri, L. (2023). Canine sperm motility is associated with telomere shortening and changes in expression of shelterin genes. *BMC Veterinary Research*, 19(1), 236.

Hassanpour, H., Javdani, M., Changaniyan-Khorasgani, Z., Rezazadeh, E., Jalali, R., & Mojtahed, M. (2024). Is castration leading to biological aging in dogs? Assessment of lipid peroxidation, inflammation, telomere length, mitochondrial DNA copy number, and expression of telomerase and age-related genes. *BMC Veterinary Research*, 20(1), 485.

Iannuzzi, A., Albarella, S., Parma, P., Galdiero, G., D'Anza, E., Pistucci, R., ... & Ciotola, F. (2022). Characterization of telomere length in Agerolese cattle breed, correlating blood and milk samples. *Animal Genetics*, 53(5), 676-679.

Impellizeri, J. A., Gavazza, A., Greissworth, E., Crispo, A., Montella, M., Ciliberto, G., Lubas, G., & Aurisicchio, L. (2018). Tel-eVax: a genetic vaccine targeting telomerase for treatment of canine lymphoma. *J Transl Med*, 16(1), 349.

Jafri, M. A., Ansari, S. A., Alqahtani, M. H., & Shay, J. W. (2016). Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. *Genome Medicine*, 8, 69.

Jeanclous, E., Schork, N. J., Kyvik, K. O., Kimura, M., Skurnick, J. H., & Aviv, A. (2000). Telomere length inversely

correlates with pulse pressure and is highly familial. Hypertension, 36(2), 195–200.

Kandemir, I., Sahin, A. Y., Oyaci, Y., Khudiyeva, S., Sahin, M., Aksakal, M. T., ... & Pehlivan, S. (2024). Effect of obesity and NAFLD on leukocyte telomere length and hTERT gene MNS16A VNTR variant. *Scientific reports*, 14(1), 25055.

Kim, N. W., Piatyszek, M. A., Prowse, K. R., Harley, C. B., West, M. D., Ho, P. L. C., Coviello, G. M., Wright, W. E., Weinrich, S. L., & Shay, J. W. (1994). Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*, 266(5193), 2011–2015.

Kreilmeier, T., Sampl, S., Deloria, A. J., Walter, I., Reifinger, M., Hauck, M., ... & Kleiter, M. (2017). Alternative lengthening of telomeres does exist in various canine sarcomas. *Molecular Carcinogenesis*, 56(3), 923–935.

Kreilmeier-Berger, T., Hörter, N., Gmeiner, B., et al. (2023). Alternative Lengthening of Telomeres Is Rare in Canine Histiocytic Sarcoma. *Cancers*, 15(17), 4214.

López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217.

Martinez, P., & Blasco, M. A. (2017). Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. *The Journal of Cell Biology*, 216(4), 875–887.

McKevitt, T. P., Nasir, L., Wallis, C. V., & Argyle, D. J. (2003). A cohort study of telomere and telomerase biology in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 64(12), 1496–1499.

McKevitt, T. P. (2004). *A study of telomere and telomerase biology in the dog and cat*. University of Glasgow (United

Kingdom).

Meyne, J., Ratliff, R. L., & Moyzis, R. K. (1989). Conservation of the human telomere sequence (TTAGGG)_n among vertebrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(19), 7049–7053.

Moyzis, R. K., Buckingham, J. M., Cram, L. S., Dani, M., Deaven, L. L., Jones, M. D., Meyne, J., Ratliff, R. L., & Wu, J. R. (1988). A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)_n, present at the telomeres of human chromosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(18), 6622–6626.

Muñoz-Lorente, M. A., Cano-Martin, A. C., & Blasco, M. A. (2019). Mice with hyper-long telomeres show less metabolic aging and longer lifespans. *Nat Commun*, 10(1), 4723.

Nasir, L., Devlin, P., McKevitt, T., Rutteman, G., & Argyle, D. (2001). Telomere lengths and telomerase activity in dog tissues: a potential model system to study human telomere and telomerase biology. *Neoplasia*, 3(4), 351–359.

Nasir, L. (2008). Telomeres and telomerase: Biological and clinical importance in dogs. *Vet J*, 175(2), 155–163.

Njajou, O. T., Cawthon, R. M., Blackburn, E. H., Harris, T. B., Li, R., Sanders, J. L., ... & Hsueh, W. C. (2012). Shorter telomeres are associated with obesity and weight gain in the elderly. *International journal of obesity*, 36(9), 1176-1179.

O'callaghan, N. J., & Fenech, M. (2011). A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. *Biological procedures online*, 13(1), 3.

Olovnikov, A. M. (1971). Principle of marginotomy in template synthesis of polynucleotides. *Doklady Akademii Nauk*

SSSR, 201(6), 1496–1499.

Palm, W., & de Lange, T. (2008). How telomeres are maintained and recognized. *Annual Review of Genetics*, 42, 301–334.

Pang, L. Y., & Argyle, D. J. (2009). Using naturally occurring tumours in dogs and cats to study telomerase and cancer stem cell biology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, 1792(5), 380–391.

Protopopov, V. A., et al. (2025). Dietary interventions and telomere maintenance in cats: A pilot study on geroprotective compounds. *Biogerontology*, 26(1), 150.

Quimby, J. M., Maranon, D. G., Battaglia, C. L., McLeland, S. M., Brock, W. T., & Bailey, S. M. (2013). Feline chronic kidney disease is associated with shortened telomeres and increased cellular senescence. *Am J Physiol Renal Physiol*, 305(3), F295–F303

Quimby, J., Erickson, A., Mcleland, S., & et al. (2021). Renal senescence, telomere shortening and nitrosative stress in feline chronic kidney disease. *Vet Sci*, 8(12), 314.

Ravindran, T., Stott, I., Buesching, C. D., Newman, C., & Dugdale, H. L. (2021). No correlative evidence of costs of infection or immunity on leucocyte telomere length in a wild. *Molecular Ecology*, 31(24), 6286–6296.

Sándor, S., & Kubinyi, E. (2019). Genetic pathways of aging and their relevance in the dog as a natural model for human aging. *Frontiers in Genetics*, 10, 948.

Seeker, L. A., Holland, R., Underwood, S., Fairlie, J., Psifidi, A., Iliska, J. J., Bagnall, A., Whitelaw, B., Coffey, M., Banos, G., & Nussey, D. H. (2016). Method specific calibration corrects for DNA extraction method effects on relative telomere length measurements

by quantitative PCR. *PLoS One*, 11(10), e0164046.

Semeraro, M. D., Almer, G., Renner, W., Gruber, H.-J., & Herrmann, M. (2022). Influences of Long-Term Exercise and High-Fat Diet on Age-Related Telomere Shortening in Rats. *Cells*, 11(10), 1605.

Semeraro, M. D., Beltrami, A. P., Kharrat, F., Almer, G., Sedej, S., Renner, W., ... & Herrmann, M. (2023). The impact of moderate endurance exercise on cardiac telomeres and cardiovascular remodeling in obese rats. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 1080077.

Shay, J. W. (2016). Role of telomeres and telomerase in aging and cancer. *Cancer Discovery*, 6(6), 584–593.

Smoom, R., May, C. L., Ortiz, V., Tighe, M., Kolev, H. M., Rowe, M., ... & Tzfati, Y. (2023). Telomouse—a mouse model with human-length telomeres generated by a single amino acid change in RTEL1. *Nature communications*, 14(1), 6708.

Srinivas, N., Rachakonda, S., & Kumar, R. (2020). Telomeres and telomere length: A general overview. *Cancers*, 12(3), 558.

Stewart, S. A., Ben-Porath, I., Carey, V. J., O'Connor, B. F., Hahn, W. C., & Weinberg, R. A. (2003). Erosion of the telomeric single-strand overhang at replicative senescence. *Nature genetics*, 33(4), 492-496.

Thalmensi, J., Pliquet, E., Liard, C., Chamel, G., Kreuz, C., Bestetti, T., Escande, M., Kostrzak, A., Pailhes-Jimenez, A.-S., Bourges, E., Julithe, M., Bourre, L., Keravel, O., Clayette, P., Huet, T., Wain-Hobson, S., & Langlade-Demoyen, P. (2019). A DNA telomerase vaccine for canine cancer immunotherapy. *Oncotarget*, 10(35), 3361–3372.

Tiryakioğlu, A., Özkan, M., Kayım, S., Bağcı, Ö., Çeviker, K., Tatar, B., Yazkan, R., & Erdemoğlu, E. (2016). Kanser tanı ve tedavisinde DNA'ya yönelik güncel yaklaşımlar: Telomeraz/Tert. *Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*, 4(2), 125–131.

Vaiserman, A., & Krasnienkov, D. (2020). Telomere length as a marker of biological age: State-of-the-art, open issues, and future perspectives. *Front Genet*, 11, 630186.

von Zglinicki, T. (2002). Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci*, 27(7), 339–344.

Waksal, J. A., Bruedigam, C., Komrokji, R. S., Jamieson, C. H., & Mascarenhas, J. O. (2023). Telomerase-targeted therapies in myeloid malignancies. *Blood Advances*, 7(16), 4302-4314.

Wang, Y., Zhang, X., Chen, G., & Shao, M. (2024). Clinical research progress of telomerase targeted cancer immunotherapy: a literature review. *Translational Cancer Research*, 13(7), 3904.

Weixlbraun, J., Chapagain, D., Cornils, J. S., Smith, S., Schwarzenberger, F., & Hoelzl, F. (2025). Impact of trainability on telomere dynamics of pet dogs (*Canis lupus familiaris*): An explorative study in aging dogs. *Plos One*, 20(2), e0317332.

Whittemore, K., Vera, E., Martínez-Nevado, E., Sanpera, C., & Blasco, M. A. (2019). Telomere shortening rate predicts species life span. *Proc Natl Acad Sci USA*, 116(30), 15122–15127.

Yan, S., Lin, S., Qiu, H., Wang, X., He, Y., Wang, C., & Huang, Y. (2023). Regulation of telomerase towards tumor therapy. *Cell & Bioscience*, 13(1), 228.

Yang, R., Han, Y., Guan, X., Hong, Y., Meng, J., Ding, S., ... & Yi, W. (2023). Regulation and clinical potential of telomerase reverse transcriptase (TERT/hTERT) in breast cancer. *Cell Communication and Signaling*, 21(1), 218.

Yaranoğlu, B., Yaranoğlu, M. H., Uysal, S., & HİŞMİOĞULLARI, A. A. (2023). Evaluation of different stocking densities on fattening performance, slaughter, carcass, meat quality characteristics, and fatty acid composition in New Zealand rabbits. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 47(4), 345-355.

Yoshikawa, H., Maranon, D. G., Battaglia, C. L. R., Ehrhart, E. J., Charles, J. B., Bailey, S. M., & LaRue, S. M. (2016). Predicting clinical outcome in feline oral squamous cell carcinoma: tumour initiating cells, telomeres and telomerase. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(4), 371-383.

Zadeh, F. A., Bokov, D. O., Yasin, G., Vahdat, S., & Abbasalizad-Farhangi, M. (2023). Central obesity accelerates leukocyte telomere length (LTL) shortening in apparently healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(14), 2119–2128.

Zhang, N., Wang, Y., Zhang, Y., & Wei, Z. (2023). Telomere Dynamics in Livestock. *Biology*, 12(10), 1389.

BÖLÜM 4

VETERİNER HEKİMLİKTE GENETİK PLEİOTROPİ VE FENOTİPİK ETKİLERİ

Betül KILIÇ¹
Murad GÜRSES²

Giriş

Pleiotropi, bir mutasyon veya genin, dışarıdan bakıldığında birbiriyle ilgisiz görünen birden çok fenotip (bir özellik veya hastalık gibi) üzerindeki etkilerini tanımlamak için kullanılan temel bir genetik terimdir (Grüneberg, 1938; Dudley ve ark., 2005; He & Zhang, 2006; Sivakumaran ve ark., 2011). Genetik pleiotropi ayrıca, tek bir lokusun veya mutasyonun birden fazla fenotipik özellik, hastalık veya kantitatif karakter üzerinde eş zamanlı etki göstermesi olgusudur (Sivakumaran ve ark., 2011; Solovieff ve ark., 2013). Bu genetik mekanizmada, fenotiplerden birinin, diğeri için bilinen bir problemin ortaya çıkmasına neden olan bir faktör olarak işlev gördüğü kabul edilmektedir (Sivakumaran ve ark., 2011). Kavramın moleküler temeli, bir gen ürününün birden fazla moleküler fonksiyon üstlenmesine ya da tek bir fonksiyonun farklı biyolojik sonuçlara yol açmasına dayanır (Grüneberg, 1938; Dudley ve ark., 2005; He & Zhang, 2006). Veteriner hekimlikte pleiotropi,

¹ Serbest Veteriner Hekim, Bursa, Türkiye, Orcid: 0009-0004-2393-7311

² Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı Orcid: 0000-0002-9164-5431

* Bu bölüm, Betül Kılıç'ın Doç. Dr. Murad GÜRSES danışmanlığında hazırladığı lisans bitirme ödevinin, güncel literatür verileri doğrultusunda yeniden gözden geçirilmiş ve genişletilmiş halidir.

hayvanlarda yüksek süt verimi gibi tek bir özelliğe yönelik yoğun seleksiyonun başka özellikler üzerinde istenmeyen yan etkilere yol açmasını açıklayan temel mekanizmalardan biridir (Austad & Hoffman, 2018; Cai ve ark., 2020). Moleküler düzeyde pleiotropi, genlerin paylaşılan kantitatif özellik nükleotitleri (QTN) aracılığıyla farklı metabolik yolları tetiklemesiyle ortaya çıktığı kabul edilmektedir (Xiang ve ark., 2021; Mahmoodi ve ark., 2024). Memeli genomunda yer alan yaklaşık 20.000 genin, alternatif splicing ve diğer düzenleyici mekanizmalar aracılığıyla 100.000’den fazla farklı proteinin işlevini üstlenmesi, gen dizilerinin işlevsel olarak defalarca geri dönüştürülmesini beraberinde getirmekte ve bu durum pleiotropik etkilerin ortaya çıkmasını büyük ölçüde kaçınılmaz kılmaktadır (Khatib, 2015). Canlıların büyüme, gelişme, yaşlanma, adaptasyon ve üreme gibi yaşam döngüsünün farklı evrelerinde pleiotropik etkiler gözlenmektedir (Wang ve ark., 2010). Bir genin ilişkilendirildiği fenotip sayısı arttıkça, o genin etki büyüklüğü ve ilgili fenotiplerin etkilenme düzeyi de buna paralel olarak artış göstermektedir (Li ve ark., 2014).

Tarihsel Gelişim

Pleiotropi zerine ilk gözlemler Gregor Mendel tarafından 1866 yılında yapılmıştır. Mendel, bezelyelerde tohum kabuğu rengi ile iek rengi ve yaprak diplerindeki kırmızılık arasında bir korelasyon bulunduğunu gözlemlemiş, ancak bu ilişkinin pleiotropiden kaynaklandığını kanıtlayamamıştır (Mendel, 1866; Stearns, 2010). Pleiotropi terimi, 1910 yılında Alman genetikçi Ludwig Plate tarafından literatüre kazandırılmış ve “birkaç özelliğin tek bir kalıtıma bağlı olduğu durum” olarak tanımlanmıştır (Plate, 1910; Stearns, 2010). Hans Grüneberg ise 1938 yılında pleiotropiyi, bir lokustan iki farklı ürünün oluştuğu gerçek pleiotropi ve birincil ürünün farklı fenotipik sonuçlar dizisini tetiklediği sahte pleiotropi şeklinde ikiye ayırmıştır. Ancak Grüneberg, iskelet anomalisi

gösteren sıçanlar üzerindeki çalışmaları sonucunda, sahte pleiotropi mekanizmasının biyolojik süreçlerde genel olarak geçerli bir mekanizma olabileceğini vurgulamıştır (Grüneberg, 1938; Stearns, 2010). Beadle ve Tatum ise bir gen–bir enzim hipoteziyle genlerin belirli biyokimyasal reaksiyonları kontrol ettiğini ortaya koymuş ve böylece pleiotropi kavramının biyokimyasal temelini açıklığa kavuşturmuştur (Beadle & Tatum, 1941; Stearns, 2010). 1950’lerde Ernst Hadorn, pleiotropiyi mozaik ve ilişkisel modeller olarak sınıflandırmış, Ronald Fisher ise 1930’larda geliştirdiği geometrik model ile bir mutasyonun çoklu fenotipik özellikleri etkileme olasılığını matematiksel olarak tanımlamıştır. Daha sonra Edwards (2000), Fisher’in modelini yeniden yorumlayarak modern pleiotropi anlayışına katkıda bulunmuştur (Hadorn, 1945; Hadorn, 1961; Fisher, 1930; Edwards, 2000).

Pleiotropinin Sınıflandırılması

Pleiotropi, mekanizmalarına ve etkilerine göre farklı kategorilere ayrılmaktadır (Hodgkin, 2002). Jonathan Hodgkin (2002), pleiotropiyi yedi temel tip altında sınıflandırmıştır. Komşu genlerin aynı mutasyondan etkilenmesi artefakt tipi olarak tanımlanırken, basit bir biyokimyasal bozukluğun karmaşık bir fenotipe yol açması sekonder pleiotropi olarak adlandırılmaktadır. Adaptif ve parsimonyal pleiotropi tiplerinde, gen ürününün farklı dokularda veya farklı işlevlerde benzer kimyasal görevlerle kullanılması söz konusudur. Genin temel işlevinin yanında ikincil bir rolde yer alması opportunistik pleiotropide görülürken, gen ürünlerinin farklı protein ortaklarıyla etkileşerek çoklu aktivitelerle aynı biyolojik işlevi desteklemesi kombinatoriyal ve birleştirici (unifying) tiplerine örnek teşkil etmektedir (Hodgkin, 2002). Etkilerine dayalı bir diğer sınıflandırma, pleiotropiyi gelişimsel, seçilimsel, gen temelli ve antagonistik olmak üzere dört ana biçimde ele almaktadır (Staughton, 2022). Antagonistik pleiotropi, bir allelin

yaşamın erken dönemlerinde üreme başarısını artıran yararlı etkilerinin, ilerleyen yaşlarda hücresel hasar, fizyolojik bozulma ve yaşlanma gibi olumsuz sonuçlara dönüşmesiyle karakterize edilir (Williams, 1957; Austad & Hoffman, 2018). İnsanlardaki *p53* geni, erken yaşam dönemlerinde tümör oluşumunu baskılayarak kansere karşı koruma sağlarken, ileri yaşlarda kök hücre yenilenmesini engellemesi nedeniyle doku dejenerasyonu ve yaşlanmaya yol açmasıyla antagonistik pleiotropi sınıfına örnek teşkil eder (Ungewitter & Scrable, 2009).

Bu bölümde pleiotropik etkilerin farklı hayvan türlerinde verim, üreme, pigmentasyon, bağışıklık, davranış ve metabolik süreçler gibi biyolojik özellikler üzerindeki etkileri, güncel araştırma bulguları ve spesifik örnekler çerçevesinde ele alınmıştır.

Çiftlik Hayvanlarında Verimler, Üreme ve Bağışıklık Sistemi Arasındaki Pleiotropik İlişkiler

Süt sığırı yetiştiriciliğinde çeşitli verim özellikleri ile sağlık ve üreme parametreleri arasındaki ilişkiler, pleiotropinin en belirgin örneklerinden biridir (Cai ve ark., 2020). Holştayn ırkı sığırlarda yürütülen çalışmalar, süt verimi üzerine uygulanan yoğun seleksiyonun meme sağlığı üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabildiğini göstermektedir. Özellikle süt verimi ile klinik mastitis direnci arasında istenmeyen bir pozitif genetik ilişki bildirilmiş, bu ilişkinin büyüklüğü çeşitli araştırmalarda 0,24 ile 0,55 arasında değişen genetik korelasyon değerleriyle rapor edilmiştir (Heringstad ve ark., 2000; Cai ve ark., 2020). İstatistiksel analizler, *DGAT1* ve *MGST1* genlerindeki varyantların süt bileşimi üzerinde daha önce tanımlanmış pleiotropik etkilerini doğrulamış, ayrıca GC ve *DGAT1* genlerindeki varyantların, süt verimi ile mastitis direnci arasındaki ilişkide olası pleiotropik etkilerle ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (Cai ve ark., 2020).

Thai–Holştayn melezlerinde yürütölen genetik çalışmalar, söt verimi ile üreme performansı arasında anlamlı düzeyde genetik ilişkiler bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu araştırmalar, yüksek söt verimine sahip ineklerde hem servis periyodunun uzama eğiliminde olduğunu ve buna bağlı olarak buzağılama aralığının da arttığını hem de söt bileşimiyle ilişkili metabolik dengenin olumsuz yönde etkilendiğini göstermektedir. Bu bulgular, yüksek verimli ineklerin negatif enerji dengesi nedeniyle metabolik stres ve döl verimi sorunlarına daha yatkın olduğunu ortaya koymaktadır (Fathoni ve ark., 2025).

Ayrıca, sığırlarda enfeksiyon direnci ile verim performansı arasında pleiotropik ilişkiler bulunmuştur. Buzağı döneminde bağışıklık kapasitesi ile büyüme hızı arasında negatif bir ilişki gözlenmiş, bu durumun, organizmanın sınırlı enerji kaynaklarını hastalık direnci ve büyüme arasında dengeleme gereksiniminden kaynaklandığı düşünölmüştür. Buna karşılık, yetişkin söt ineklerinde bağışıklık genlerinin verim performansı üzerinde pozitif etkiler gösterdiği belirlenmiştir (Mahmoud ve ark., 2018).

Et sığırı ıslahında, boğaların skrotum çevresi ile kızlarının fertilitesi arasındaki genetik bağlantılar pleiotropik etki açısından önemli kabul edilmektedir. Retinta ırkı sığırlar üzerinde yapılan çalışmalar, belirli gen bölgelerinin hem erkeklerde skrotal gelişim hem de dişilerde doğurganlık özellikleri üzerinde etkili olduğunu ortaya koymuştur (Ziadi ve ark., 2025). Benzer şekilde, Angus–Brahman melezlerinde yürütölen genomik analizler, kas gelişimi ve et kalitesi özelliklerini aynı anda etkileyen pleiotropik gen bölgelerinin varlığını ortaya koymuştur (Rezende ve ark., 2021). Kas gelişiminin genetik kontrolünde önemli rol oynayan myostatin (*MSTN*) geni, kas büyümesini baskılayan bir faktör olarak tanımlanmaktadır. Bu genin işlevini azaltan mutasyonlar çift kaslı (double-muscled) fenotipin ortaya çıkmasına yol açar. Çift kaslı sığır

ırklarında kas kitlesi artarken yağ dokusu azalmaktadır ancak bu durum doğum güçlüğü (dystocia), buzağı yaşama gücünde düşüş ve metabolik stres gibi olumsuz etkileri de beraberinde getirebilmektedir (Aiello ve ark., 2018).

Pigmentasyon Genlerinin Pleiotropik ve Letal Etkileri

At yetiştiriciliğinde vücut örtüsü rengine yönelik seleksiyon, ciddi nörolojik ve duysal defektlerle ilişkilendirilen pleiotropik mutasyonları beraberinde getirebilmektedir (Bellone, 2010). *Frame overo* renk deseniyle ilişkili *EDNRB* genindeki mutasyon, heterozigot bireylerde estetik bir desen oluştururken, homozigot durumda taylarda bağırsak aganglionozisi (sinir hücrelerinin eksikliği) ve ölümle sonuçlanan Ölümcül Beyaz Tay Sendromu'na (Lethal White Foal Syndrome) yol açmaktadır (Metallinos ve ark., 1998; Yan ve ark., 1998; Bellone, 2010; Khatib, 2015).

Arap atlarında görülen Lavanta Renkli Tay Sendromu (Lavender Foal Syndrome) ise *MYO5A* genindeki bir delesyon sonucu ortaya çıkmakta ve hipopigmentasyonun yanı sıra tetani, nistagmus ve opisthotonus gibi ağır nörolojik belirtilerle karakterize edilmektedir (Bowling, 1996; Brooks ve ark., 2010; Bellone, 2010).

Benzer şekilde, sığırlarda *KITLG* genindeki mutasyonla ilişkili olan Roan (kırçılık) tüy rengi, White Heifer Disease olarak bilinen ve homozigot dişilerin büyük çoğunluğunda üreme organı anomalilerine yol açan bir patolojiyle bağlantılıdır (Charlier ve ark., 1996; Voß ve ark., 2022).

Siyam kedilerinin karakteristik renk deseni, tirozinazı (*TYR*) kodlayan gende yer alan sıcaklığa duyarlı bir mutasyonun sonucudur. Bu mutasyon, enzimin vücut ısısının yüksek olduğu bölgelerde işlevini yitirmesine neden olur. Buna bağlı olarak, vücudun nispeten daha soğuk kalan uç kısımlarında (kulaklar, patiler, kuyruk ucu ve burun) melanin üretimi sürerken, gövde gibi

daha sıcak bölgelerde pigment oluşumu belirgin biçimde azalır. Sonuç olarak, koyu renkli uç noktalar ve açık renkli bir gövdeden oluşan tipik görünümü ortaya çıkar. Aynı mekanizma, retina pigment epitelinde melanin üretiminin azalmasına yol açarak bu kedilere özgü mavi göz renginin oluşmasına katkıda bulunur (Lyons et al., 2005). Pigment eksikliğine bağlı bu durum, bazı bireylerde göz kaslarının hafif yönlenme bozukluklarına ve şaşılığa yol açabilmektedir. Ancak, Siyam kedilerinin genel davranış özellikleri ve görsel algıları çoğunlukla normal kabul edilmektedir (Guillery, 1969). Beyaz renkli kedilerde ise, özellikle mavi gözlü bireylerde, konjenital sağırılık insidansının belirgin biçimde arttığı bildirilmiştir (Strain, 2007; Cornell Feline Health Center, 2024).

Bazı tavuklarda tüyler düz yatmak yerine vücuttan uzağa doğru kıvrılarak kıvrıcık (frizzle) bir görünüm oluşturur. Moleküler düzeyde bu fenotip, α -keratin 75 (*KRT75*) kodlayan gendeki bir mutasyonun tüy gövdesi (rachis) gelişimini bozması sonucu tüylerin düzensiz biçimde dışa doğru kıvrılmasıyla ilişkilendirilmiştir (Ng ve ark., 2012). Ayrıca frizzle fenotipinin, artmış ısı kaybı ve buna eşlik eden metabolik yüklerle ilişkili olarak kalp büyümesi gibi fizyolojik değişiklikler ve üreme performansında düşüş ile birlikte rapor edildiği bildirilmektedir (Boas & Landauer, 1933; Ng ve ark., 2012).

Davranış, Metabolik Denge ve Adaptasyon Üzerindeki Pleiotropik Etkiler

Köpeklerde *PMEL* genindeki merle varyantı, merle pigmentasyonu ile birlikte işitme ve gözle ilişkili bozukluklarla ve konjenital sağırılık riskinde artışla ilişkilidir (Clark ve ark., 2006; Platt ve ark., 2006; Strain ve ark., 2009). Davranışsal özelliklerin genetik temeline yönelik GWAS çalışmalarında birden fazla davranış özelliğiyle ortak ilişkili 26 pleiotropik SNP bildirilmiştir (Mahmoodi ve ark., 2024). Viral patogeneze düzeyinde, Canine distemper virus H proteinindeki Y549H değişimi, farklı konakların

SLAM reseptör ortamlarında hücreye giriş/çoğalma ve virüs titresi gibi uygunluk bileşenlerini zıt yönlerde etkileyebildiğinden, konaklar arasında bir uygunluk değiş tokuşu (fitness trade-off) ve antagonistik pleiotropi örneği olarak değerlendirilmektedir (Nikolin ve ark., 2012).

Ponilerde *HMGA2* geni A alleli (c.83G>A), cidago yüksekliği ile negatif, bazal insülin düzeyleri ile ise pozitif bir ilişki sergilemiştir. Boy kısaltıkça insülin düzeylerinin artma eğilimi göstermesi nedeniyle, bu varyantın insülin düzensizliği ve dolaylı olarak Equine Metabolic Syndrome riski altındaki bireylerin belirlenmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (Norton ve ark., 2019).

Laboratuvar Hayvanlarında Pleiotropik Etkiler

Farelerde iskelet kasındaki hızlı kasılan miyozin ağır zincir izoformlarından birini kodlayan *Myh4* (Myosin heavy polypeptide 4) genindeki intronik bir SNP, “mini-muscle” fenotipinden sorumlu varyant olarak tanımlanmıştır. Bu fenotipte, özellikle arka ekstremita kas kütlelerinde, yaklaşık %50 oranında bir azalma bildirilmektedir. Söz konusu allel, lokomotor aktivite, yüksek yoğunluklu koşu performansı ve metabolik adaptasyonla ilişkili olması nedeniyle, kas morfolojisi ve performans özellikleri üzerinde çoklu etkiler sergileyen pleiotropik bir varyant olarak değerlendirilmektedir (Swallow ve ark., 2005; Kelly ve ark., 2013).

Sonuç

Pleiotropi, veteriner hekimlikte hastalıkların teşhis, tedavi ve genetik ıslah süreçleri açısından kritik bir kavramdır (Khatib, 2015). Son yıllarda geliştirilen yüksek çözünürlüklü genomik haritalama teknikleri, pleiotropik varyantların farklı fizyolojik sistemler üzerindeki eş zamanlı etkilerini somut verilerle doğrulamaktadır (Xiang ve ark., 2021; Chen & Schenkel, 2022). Bu genetik

mekanizmanın doğru anlaşılması, tek bir lokusa yönelik müdahale veya seleksiyonun organizma genelindeki çok boyutlu yansımalarının öngörülmesine olanak tanımakta ve genotip–fenotip ilişkilerinin daha kapsamlı biçimde değerlendirilmesini sağlamaktadır (Hodgkin, 2002; Chen ve ark., 2022). Gelecekteki ıslah ve tedavi yaklaşımlarında, bu çok yönlü genetik etkilerin sayısal modellerle bütünleştirilmesi, sürdürülebilir hayvancılığın gelişimi açısından önemlidir (Mahmoud ve ark., 2018; Ziadi ve ark., 2025).

Farklı türlerde yapılan genomik araştırmalar, pleiotropik varyantların çoklu fenotipler arasındaki ilişkilerde rol oynadığını ve bu ilişkilerin hem hayvan refahı hem de klinik başarıyla bağlantılı olabileceğini göstermektedir (Rezende et al., 2021; Fathoni et al., 2025). Bu etkilerin ayrıntılı biçimde ortaya konması, çiftlik hayvanlarında dolaylı seleksiyon stratejilerini güçlendirerek daha yüksek verimli ve genetik olarak dengeli genotiplerin seçilmesini kolaylaştırabilir. Günümüzde hızla gelişen genom düzenleme teknolojileriyle birlikte, pleiotropik etkilerin kapsamlı biçimde değerlendirilmesi, hedeflenen bir özelliği iyileştirirken diğer biyolojik sistemlerde ortaya çıkabilecek istenmeyen etkilerin azaltılmasına katkı sağlayabilir (Pozzebon & Guldbrandtsen, 2024; Simianer, 2018).

Sonuç olarak, hayvanlarda klinik bulguların doğrudan ifade edilememesi, teşhis ve tedavide klinik gözlem ile anamnezin önemini artırmaktadır. Genetik temellerin ve pleiotropik mekanizmaların daha iyi anlaşılması, tanı süreçlerinin doğruluğunu geliştirme potansiyeline sahiptir. Artan genomik veri çeşitliliği ve dijital analiz yöntemlerinin, veteriner hekimlikte daha kapsamlı ve öngörücü yaklaşımların gelişimine katkı sağlaması beklenmektedir.

Kaynakça

Aiello, D., Patel, K., & Lasagna, E. (2018). The myostatin gene: an overview of mechanisms of action and its relevance to livestock animals. *Animal Genetics*, 49(6), 505-519.

Austad, S. N., & Hoffman, J. M. (2018). Is antagonistic pleiotropy ubiquitous in aging biology?. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 2018(1), 287-294.

Bellone, R. R. (2010). Pleiotropic effects of pigmentation genes in horses. *Animal Genetics*, 41, 100-110.

Boas EP, Landauer W (1933) The effect of elevated metabolism on the hearts of frizzle fowl. *The American Journal of the Medical Sciences* 185: 654–664.

Bowling, A. T. (1996). *Horse Genetics*. CAB International.

Brooks, S. A., Gabreski, N., Miller, D., Brisbin, A., Brown, H. E., Streeter, C., ... & Antczak, D. F. (2010). Whole-genome SNP association in the horse: identification of a deletion in myosin Va responsible for Lavender Foal Syndrome. *PLoS Genetics*, 6(4), e1000909.

Cai, Z., Dusza, M., Guldbrandtsen, B., Lund, M. S., & Sahana, G. (2020). Distinguishing pleiotropy from linked QTL between milk production traits and mastitis resistance in Nordic Holstein cattle. *Genetics Selection Evolution*, 52(1), 19.

Charlier, C., Denys, B., Belanche, J. I., Coppieters, W., Grobet, L., et al. (1996). Microsatellite mapping of the bovine roan locus: a major determinant of White Heifer disease. *Mammalian Genome* 7, 138-142.

Chen, L., & Schenkel, F. S. (2022). A meta-analysis of genome-wide association studies for pleiotropic effects in cattle. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 13(1), 1-15.

Clark, L. A., Wahl, J. M., Rees, C. A., & Murphy, K. E. (2006). Retrotransposon insertion in SILV is responsible for merle patterning of the domestic dog. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(5), 1376-1381.

Cornell Feline Health Center. (2024). White cats and blindness/deafness. Cornell University College of Veterinary Medicine. <https://www.vet.cornell.edu/departments-centers-and-institutes/cornell-feline-health-center/health-information/feline-health-topics/ask-elizabeth-white-cats-and-blindnessdeafness>

Dudley, A. M., Janse, D. M., Tanay, A., Shamir, R., & Church, G. M. (2005). A global view of pleiotropy and phenotypically derived gene function in yeast. *Molecular Systems Biology*, 1(1), 2005-0001.

Edwards, A. W. (2000). The genetical theory of natural selection. *Genetics*, 154(4), 1419-1426.

Fathoni, A., Boonkum, W., Chankitisakul, V., Buaban, S., & Duangjinda, M. (2025). Pleiotropic Genes Affecting Milk Production, Fertility, and Health in Thai-Holstein Crossbred Dairy Cattle: A GWAS Approach. *Animals*, 15(9), 1320.

Fisher, R. A. (1930). *The Genetical Theory of Natural Selection*. Oxford University Press.

Grüneberg, H. (1938). An analysis of the “pleiotropic” effects of a new lethal mutation in the rat (*Mus norvegicus*). *Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences*, 125(838), 123-144.

Guillery, R. W. (1969). An abnormal retinogeniculate projection in Siamese cats. *Brain Research*, 14(3), 739-741.

Hadorn, E. (1945). Zur Pleiotropie der Genwirkung. *Archiv der Julius Klaus-Stiftung*, 20, 82-95.

Hadorn, E. (1961). *Developmental genetics and lethal factors* (U. Mittwoch, Trans.). London, England: Methuen; New York, NY: John Wiley & Sons.

He, X., & Zhang, J. (2006). Toward a molecular understanding of pleiotropy. *Genetics*, 173(4), 1885-1891.

Heringstad, B., Klemetsdal, G., & Ruane, J. (2000). Selection for mastitis resistance in dairy cattle – A review with focus on the situation in the Nordic countries. *Livestock Production Science*, 64(1–2), 95–106.

Hodgkin, J. (2002). Seven types of pleiotropy. *International Journal of Developmental Biology*, 42(3), 501-505.

Kaas, J. H. (2005). Serendipity and the Siamese cat: genes for coat and eye pigment affect the brain. *ILAR Journal*, 46(4), 357-363.

Kelly, S. A., Bell, T. A., Selitsky, S. R., Buus, R. J., Hua, K., Weinstock, G. M., ... & Pomp, D. (2013). A novel intronic SNP in the *Myh4* gene is responsible for the mini-muscle phenotype in mice. *Genetics*, 195(4), 1385-1395.

Khatib, H. (2015). *Molecular and Quantitative Animal Genetics*. John Wiley & Sons.

Li, C., Yang, C., Gelernter, J., & Zhao, H. (2014). Improving genetic risk prediction by leveraging pleiotropy. *Human Genetics*, 133(5), 639-650.

Lyons, L. A., Imes, D. L., Rah, H. C., & Grahn, R. A. (2005).

Tyrosinase mutations associated with Siamese and Burmese patterns in the domestic cat (*Felis catus*). *Animal Genetics*, 36(2), 119–126.

Mahmoodi, M., Mehrgardi, A. A., Momen, M., Serpell, J. A., & Esmailzadeh, A. (2024). Deciphering the genetic basis of behavioral traits in dogs: Observed-trait GWAS and latent-trait GWAS analysis reveal key genes and variants. *The Veterinary Journal*, 308, 106251.

Mahmoud, M., Zeng, Y., Shirali, M., Yin, T., Brügemann, K., König, S., & Haley, C. (2018). Genome-wide pleiotropy and shared biological pathways for resistance to bovine pathogens. *PLoS ONE*, 13(4), e0194374.

Mendel, G. (1866). Bitki melezleri üzerine deneyler (Versuche über Pflanzen-Hybriden). Brünn Doğa Araştırmaları Derneği Bildirileri (Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn), 4, 3–47.

Metallinos, D. L., Bowling, A. T., & Rine, J. (1998). A missense mutation in the endothelin-B receptor gene is associated with Lethal White Foal Syndrome. *Mammalian Genome*, 9(6), 426–431.

Ng, C. S., Wu, P., Foley, J., Foley, A., McDonald, M. L., Juan, W. T., ... & Chuong, C. M. (2012). The chicken frizzle feather is due to an α -keratin (KRT75) mutation that causes a defective rachis. *PLoS Genetics*, 8(7), e1002748.

Nikolin, V. M., Osterrieder, K., von Messling, V., Hofer, H., Anderson, D., Dubovi, E., Brunner, E., & East, M. L. (2012). Antagonistic Pleiotropy and Fitness Trade-Offs Reveal Specialist

and Generalist Traits in Strains of Canine Distemper Virus. PLoS ONE, 7(12), e50955.

Norton, E. M., Avila, F., Schultz, N. E., Mickelson, J. R., Geor, R. J., & McCue, M. E. (2019). Evaluation of an HMGA2 variant for pleiotropic effects on height and metabolic traits in ponies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 942-952.

Plate, L. (1910). *Festschrift zum sechzigsten Geburtstag Richard Hertwigs*. Jena: G. Fischer.

Platt, S., Freeman, J., di Stefani, A., Wieczorek, L., & Henley, W. (2006). Prevalence of deafness in Border Collies and association with phenotype. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(6), 1355-1362.

Pozzebon, J. M., & Guldbrandsen, B. (2024). Gene editing cattle for enhancing heat tolerance: A welfare review of the “PRLR-SLICK cattle” case. *NanoEthics*, 18(2), 165–177.

Pritham, S. A., & Siri, N. K. (2025). Application of CRISPR-Cas9 technology in farm animals: A comprehensive review. *Asia Pacific Journal of Molecular Biology and Biotechnology*, 33(3), 120–132.

Rezende, F. M., Rodriguez, E., Leal-Gutiérrez, J. D., Elzo, M. A., Johnson, D. D., Carr, C., & Mateescu, R. G. (2021). Genomic Approaches Reveal Pleiotropic Effects in Crossbred Beef Cattle. *Frontiers in Genetics*, 12, 627055.

Simianer, H. (2018). Of cows and cars. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 133(1), 83–84.

Sivakumaran, S., Agakov, F., Theodoratou, E., Prendergast, J. G., Zgaga, L., Manolio, T., ... & Campbell, H. (2011). Abundant

pleiotropy in human complex diseases and traits. *The American Journal of Human Genetics*, 89(5), 607-618.

Solovieff, N., Cotsapas, C., Lee, P. H., Purcell, S. M., & Smoller, J. W. (2013). Pleiotropy in complex traits: challenges and strategies. *Nature Reviews Genetics*, 14(7), 483-495.

Staughton, J. (2022). What is pleiotropy? *Science ABC*.
<https://www.scienceabc.com/pure-sciences/what-is-pleiotropy.html>

Stearns, F. W. (2010). One hundred years of pleiotropy: a retrospective. *Genetics*, 186(3), 767-773.

Strain, G. M. (2007). Deafness in blue-eyed white cats: the uphill road to solving polygenic disorders. *Veterinary Journal*, 173(3), 471-472.

Swallow, J. G., Rhodes, J. S., & Garland Jr, T. (2005). Phenotypic and evolutionary plasticity of organ masses in house mice. *Integrative and Comparative Biology*, 45(3), 426-437.

Ungewitter, E., & Scrable, H. (2009). Antagonistic pleiotropy and p53. *Mechanisms of Ageing and Development*, 130(1-2), 10-17.

Voß, K., Blaj, I., Tetens, J. L., Thaller, G., & Becker, D. (2022). Roan coat color in livestock. *Animal Genetics*, 53(5), 549-556.

Wang, Z., Liao, B. Y., & Zhang, J. (2010). Genomic patterns of pleiotropy and the evolution of complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(42), 18034-18039.

Williams, G. C. (1957). Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*, 11(4), 398-411.

Xiang, R., MacLeod, I. M., Daetwyler, H. D., de Jong, G., O'Connor, E., Schrooten, C., Chamberlain, A. J., & Goddard, M. E. (2021). Genome-wide fine-mapping identifies pleiotropic and functional variants that predict many traits across global cattle populations. *Nature Communications*, 12(1), 860.

Yan, G. C., Croaker, D., Zhang, A. L., Manglick, P., Cartmill, T., & Cass, D. (1998). A dinucleotide mutation in the endothelin-B receptor gene is associated with lethal white foal syndrome. *Human Molecular Genetics*, 7(6), 1047-1052.

Ziadi, C., Morales, R. M., Vargas-Pérez, M. Á., Calvo-Rubio, G. A., Demyda-Peyrás, S., & Molina, A. (2025). Multivariate Single-Step GWAS Reveals Pleiotropic Genomic Regions and Candidate Genes Associated with Male Scrotal Circumference and Female Fertility Traits in Retinta Beef Cattle. *Veterinary Sciences*, 12(10), 977.

