

BİDGE Yayınları

Veteriner Genetik, Fiziopatoloji ve Görüntüleme Tekniklerinde
Yeni Yaklaşımlar

Editör: Prof. Dr. Hikmet Yeter ÇOĞUN - Prof. Dr. Ayşe
HALIGÜR - Prof. Dr. Mehmet HALIGÜR

ISBN: 978-625-372-487-0

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2024

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



İçindekiler

Tavuk Embriyonik Gelişim Sürecinde Karbonhidratların Metabolik Adaptasyonu ve Önemi	4
Sinan VICIL	4
Elmas ULUTAŞ	4
İncretinler ve Mikoprotein Kullanımının Tip 2 Diyabet Yönetimindeki Rolü	23
Elmas ULUTAŞ	23
Sinan VICIL	23
Veteriner Nörofizyolojide Ve Bilimsel Araştırmalarda Meta-Analiz Ve Önemi	46
Ebru YALÇIN ÜLGER	46
Füsün (AK) SONAT	46
Kedi ve Köpeklerde Evcilleştirme, İletişim ve Bazı Davranışlar ..	57
Onur ERZURUM	57
Faydalı Mutasyonların Zararları	74
Mehmet YARDIMCI	74

BÖLÜM I

Tavuk Embriyonik Gelişim Sürecinde Karbonhidratların Metabolik Adaptasyonu ve Önemi

**Sinan VICIL¹
Elmas ULUTAŞ²**

Giriş

Tavuklarda embriyonik gelişim, yumurtanın koruyucu ortamında gerçekleşen oldukça karmaşık bir süreçtir. Bu gelişim, her biri belirli morfolojik ve fizyolojik değişikliklerle karakterize edilen birkaç farklı aşamaya ayrılabilir. Tüm süreç döllenmeyle başlar ve çeşitli genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerden etkilenen yumurtadan çıkımla sonuçlanır. Embriyonik gelişimin ilk aşaması, döllenmeden hemen sonra gerçekleşir. Burada döllenmiş yumurta

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Tekirdağ/Türkiye, Orcid: 0000-0002-0444-4771, svicil@nku.edu.tr

² Dr.Öğr.Üyesi, Yozgat Bozok Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Yozgat/Türkiye, Orcid: 0000-0002-5552-3939, elmas.ulutas@bozok.edu.tr

bölünür ve blastoderm olarak bilinen çok hücreli bir yapı oluşur. Bu aşama, sonraki gelişim için temel oluşturduğu için kritiktir. Embriyonik genom aktivasyonu, embriyo yaklaşık 30.000 ila 50.000 hücreye ulaştığında, döllenmeden yaklaşık 24 saat sonra gerçekleşir ve bu, gelişimin maternal kontrolünden embriyonik kontrolüne geçişi işaret eder (Michailidis & ark., 2010). Bu aktivasyon, çeşitli doku ve organların oluşumunu kolaylaştıran genlerin ifadesi için gereklidir. Gelişim ilerledikçe embriyo, embriyonik 1 ila 4. günleri (E1 ila E4) kapsayan erken organogenez fazına girer. Bu dönemde, kalp, karaciğer ve gonadlar dahil olmak üzere iç organlar hızlı bir farklılaşmaya uğrar (Li & ark., 2016). Kalp oluşmaya ve işlev görmeye başlayarak gelişmekte olan dokulara gerekli dolaşımı sağlar. Karaciğer ve diğer organlar da gelişmeye başlayarak embriyonun metabolik süreçleri için temel oluşturur. Yumurta sarısı bu aşamada hayati bir besin kaynağı görevi görerek embriyonun büyümesini ve gelişimini kolaylaştırır (Ding & ark., 2021). E5'ten E15'e kadar embriyo, iskelet ve kas sistemleri gibi dış dokuların hızlı büyüme ve farklılaşma fazını yaşar. Bu aşama, tavuklarda kas kütlesinin kurulması için çok önemli olan kas liflerinin çoğalmasıyla karakterize edilir (Ouyang & ark., 2017).

Myostatin (MSTN) gibi miyojenik düzenleyici genlerin ifadesi bu dönemde önemli ölçüde artar ve bu da aktif kas gelişimini gösterir (Gu & ark., 2022). Ek olarak, yumurta sarısından lipid ve vitamin kullanımıyla ilişkili metabolik süreçler giderek daha önemli hale gelir ve embriyonun genel büyümesine ve gelişimine katkıda bulunur (Ding & ark., 2021; Peng & ark., 2018). E16'dan E19'a kadar embriyonik gelişimin son aşamaları, yumurtadan çıkmaya hazırlık olarak organların ve sistemlerin önemli ölçüde olgunlaşmasıyla karakterizedir. Bu dönemde, embriyonun kütlesi önemli ölçüde artar

ve kardiyovasküler, solunum ve sindirim sistemleri tam olarak işlevsel hale gelir (Li & ark., 2016). Çeşitli mikroRNA'ların ve Transforming Growth Factor-beta-2 (TGF- β 2) gibi büyüme faktörlerinin ifadesi, bu aşamada gonadların ve diğer yapıların gelişimini düzenlemede kritik bir rol oynar (Fujioka & ark., 2004; Jin & ark., 2020).

Embriyonun sıcaklık ve oksijen seviyeleri gibi çevresel koşullara uyum sağlama yeteneği, yumurtanın dışında bağımsız yaşama geçişte önemlidir. Kuluçka, civcivin yumurtadan çıktığı embriyonik gelişimin doruk noktasıdır. Bu süreç, nem ve sıcaklık gibi yumurta içindeki fiziksel koşulların yanı sıra embriyonun kendi metabolik aktivitesi de dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenir. Kuluçka döneminin son günlerinde enzim ve hormon üretimi, yumurta kabuğunu yumuşatmak ve kuluçkayı kolaylaştırmak için gereklidir (Veterány & ark., 2004). Çevresel faktörler embriyonik gelişimde önemli bir rol oynar. Başta kuluçka sırasındaki sıcaklık kritiktir; optimum aralıktan sapmalar gelişimsel anormalliklere veya artan ölüm oranlarına yol açabilir (Mafruchati, 2023).

Epigenetik faktörler, özellikle DNA metilasyonu da embriyonik gelişimi önemli ölçüde etkiler. Çalışmalar, DNA metilasyon modellerinin tavuk embriyonik gelişiminin aşamaları boyunca dinamik olarak değiştiğini ve gen ekspresyonunu ve hücrel farklılaşmayı etkilediğini göstermiştir (Li & ark., 2016; Liu & ark., 2019). Bu epigenetik düzenleme, embriyonun büyümesi ve metabolik işlevleri için hayati önem taşıyan iskelet kası ve karaciğer dahil olmak üzere çeşitli dokuların uygun gelişimi için gereklidir. Ek olarak, yumurta sarısının besin bileşimi hayati öneme sahiptir, çünkü gelişen embriyo için gerekli enerjiyi ve yapı taşlarını sağlar.

Yumurta sarısındaki lipitler, proteinler ve vitaminler çeşitli metabolik süreçler ve doku gelişimi için çok önemlidir (Ding & ark., 2021; Peng & ark., 2018).

2. Tavuk yumurtasının biyokimyasal bileşimi

Tavuk yumurtası, her biri embriyonik gelişim, beslenme ve genel yumurta kalitesinde önemli roller oynayan çeşitli biyokimyasal maddeler içeren sarısı, albümin ve kabuk dahil olmak üzere birkaç temel bileşenden oluşur. Yumurta sarısı, embriyonun büyümesi ve gelişimi için zengin bir lipit, protein, vitamin ve mineral kaynağıdır. Yumurta sarısındaki lipitler öncelikle hücre zarları için gerekli olan enerji ve yapısal bileşenleri sağlayan trigliseritler, fosfolipitler ve kolesterolden oluşur. Yumurta sarısının yağ asidi profili, tavuğun diyetine bağlı olarak değişir ve çalışmalar farklı beslenme rejimlerinin doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri dahil olmak üzere yağ asitlerinin bileşimini önemli ölçüde değiştirebileceğini göstermektedir. Omega-3 yağ asitleri açısından zengin bir diyetle beslenen tavukların yumurtaları, beyin ve kardiyovasküler sağlığı desteklediği bilinen bu yararlı lipitlerin daha yüksek seviyelerine sahiptir (Wu & ark., 2020).

Yumurta sarısındaki proteinler, embriyonik gelişim için çeşitli enzimler ve yapısal unsurları içerir. Dikkat çeken proteinlerden biri, sarının bir bileşeni olarak tanımlanan ve kanatlı bağışıklık sisteminin gelişiminde rol oynayabilen α -fetoproteindir (Réhault-Godbert & ark., 2014). Ek olarak, yumurta sarısı görme, kemik sağlığı ve antioksidan koruma dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik işlevler için gerekli olan A, D, E ve K vitaminlerini içerir (Meng & ark., 2021). Yumurta sarısında demir ve çinko gibi minerallerin varlığı da

yumurtanın genel besin profiline katkıda bulunur (Czerwonka & ark., 2021).

Albümin veya yumurta akı, esas olarak su ve proteinlerden meydana gelmektedir ve yumurtanın toplam ağırlığının yaklaşık %60'ını oluşturur. Albümindeki ovalbümin, ovotransferrin ve lizozim gibi proteinler, mikrobiyal kontaminasyona karşı koruyucu bir bariyer sağlamak ve gelişmekte olan embriyoya temel amino asitler sağlamak başta olmak üzere birden fazla işlev görür. Albümin ayrıca yumurtanın korunmasına ve kalitesine katkıda bulunan antimikrobiyal peptitler de dahil olmak üzere çeşitli biyoaktif bileşikler içerir (Hossain & ark., 2021).

MikroRNA'lar (miRNA'lar) yakın zamanda hem tavuk yumurtalarının sarısında hem de albümininde tanımlanmıştır ve bu küçük RNA moleküllerinin embriyonik gelişim sırasında gen ifadesini düzenlemede rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Wade & ark., 2016). Yumurta bileşenlerinde miRNA'ların varlığı, embriyonik dokuların büyümesini ve farklılaşmasını etkileyebilecek karmaşık bir düzenleyici mekanizmaya işaret eder. Başlıca kalsiyum karbonattan oluşan yumurta kabuğu, gelişmekte olan embriyoya fiziksel koruma sağlarken aynı zamanda büyüyen civciv için bir kalsiyum rezervuarı görevi görür. Kabuğun gözenekli yapısı, kuluçka sırasında embriyonun solunumu için gerekli olan gaz değişimine izin verir (Meng & ark., 2021). Yumurta kabuğunun kalınlığı ve dayanıklılığı da dahil olmak üzere kalitesi, tavuğun rasyonu ve sağlığı tarafından etkilenebilir ve bu da yumurtanın genel canlılığını etkiler (Kostaman & Sopiya, 2016).

Kuluçka sırasında sıcaklık ve nem gibi çevresel faktörler de yumurtanın biyokimyasal bileşiminde önemli bir rol oynar. Örneğin,

optimum kuluçka koşulları, yumurtanın bileşenlerinin bütönlüğünü korumak ve uygun embriyonik gelişimi sağlamak için önemlidir (Meng & ark., 2021). Bu koşullardan sapmalar yumurtanın biyokimyasal yapısında değışikliklere yol açabilir ve potansiyel olarak civcivin sağlığını ve yaşayabilirliğini etkileyebilir.

2.1. Tavuk yumurtasında karbonhidratlar

Tavuk yumurtasındaki karbonhidratların incelenmesi, besin değęerlerini ve embriyonik gelişimde oynadıkları rolleri anlamak için önemlidir. Karbonhidratlar, proteinler ve lipidlerle birlikte tavuk yumurtasının genel bileşimine katkıda bulunan üç makro besinden biridir. Embriyonik gelişimin erken aşamalarında, yumurta sarısındaki karbonhidrat içeriğı nispeten düşüktür, ancak embriyo büyüdükçe artar. Çalışmalar, vitellus kesesindeki glikoz seviyelerinin civcivin çıkım döneminin yaklaşmasıyla birlikte önemli ölçüde artmasının gerektiğini ve bunun gelişen dokuların artan enerji taleplerini yansıttığını göstermektedir (Speier & ark., 2012; Wagt & ark., 2020). Oranlar açısından, karbonhidratlar tavuk yumurtasının toplam bileşiminin küçük bir kısmını oluşturur. Yumurtanın besin içeriğinin büyük kısmı proteinlerden ve lipidlerden meydana gelir ve karbonhidratlar genellikle yumurtanın toplam ağırlığının %1'inden daha azını oluşturur (Chang, 2021). Bu düşük yüzde, karbonhidratların yumurtanın genel bileşiminde ana besin maddesi olmaktan ziyade hızlı bir enerji kaynağı olduğunu gösterir.

Tavuk yumurtasında bulunan birincil karbonhidrat, bir enerji depolama biçimi olarak hizmet eden glikojendir. Glikojen, glikoz ünitelerinden oluşan bir polisakkarittir ve öncelikle tavuklar da dahil olmak üzere hayvanların karaciğerinde ve kaslarında bulunur.

Glikoz, embriyo için ana enerji kaynağı olarak hizmet ederken, glikojen gerektiğinde harekete geçirilebilen bir glikoz depolama formu görevi görür. Mevcut olan kısa monosakkarit zincirleri olan oligosakkaritler de hücrel sinyalleme ve gelişimde rol oynarlar (Peng & ark., 2018). Bununla birlikte, yumurtadaki glikojen konsantrasyonu, proteinler ve lipitler gibi diğer besin maddelerine kıyasla nispeten düşüktür (Santanu & ark., 2021). Yumurta beyazında ve sarısında glikoz ve fruktoz gibi az miktarda basit şeker de bulunabilir ve bu da genel karbonhidrat içeriğine katkıda bulunabilir (Widjasuti & ark., 2019).

2.2. Karbonhidratların embriyonik gelişime etkileri

Karbonhidratlar, özellikle enerji metabolizmasında olmak üzere embriyonik gelişim üzerinde önemli etkilere sahiptir. Glikoz, büyüme, farklılaşma ve organogenez gibi hücrel süreçler için gerekli olan glikoliz yoluyla ATP üretimi için kritiktir. Karbonhidratların mevcudiyeti embriyonik gelişim oranını doğrudan etkiler; yetersiz karbonhidrat seviyeleri büyümede gecikmeye ve gelişimsel anormalliklere, çıkım oranlarının düşmesine yol açabilir (Ding & ark., 2021). Ayrıca, karbonhidratlar gelişim sırasında gen ifadesini düzenleyen sinyal yollarında da yer alır. Glikoz metabolizması büyüme ve farklılaşma ile ilişkili genlerin ifadesini etkileyebilir ve böylece embriyonun genel gelişimsel durumunu etkileyebilir (Peng & ark., 2018).

Gelişimin erken aşamalarında, embriyo hücrel süreçler ve büyüme için karbonhidratların sağladığı enerjiye büyük ölçüde bağımlıdır. Glikojen, küçük miktarlarda mevcut olmasına rağmen, glikoliz ve sitrik asit döngüsü yoluyla ATP üretimi için gerekli olan glikoz sağlamak için harekete geçirilebilir (Ahmad & ark., 2019). Bu

enerji, embriyogenezin ilk aşamalarında meydana gelen hızlı hücre bölünmesi ve farklılaşma için hayati önem taşır. Ayrıca, karbonhidratlar, hücre zarı oluşumu ve gelişim sırasında hücreler arası sinyal iletim için gerekli olan glikoproteinlerin ve glikolipitlerin sentezinde rol oynar (Aygün & Olgun, 2019). Bu moleküller, uygun embriyonik gelişim ve organogenez için gerekli olan hücre tanıma, yapışma ve iletişimde kritik görevler üstlenirler.

2.3. Tavuk yumurtasında karbonhidratların işlevleri

Tavuk yumurtalarındaki karbonhidratlar enerji sağlamanın yanında yumurtanın genel kalitesine de katkıda bulunurlar. Karbonhidratların varlığı, yumurta sarısını korumak ve gelişen embriyo için uygun bir ortam sağlamak açısından önemli olan yumurta akının viskozitesini ve dokusunu etkiler (Hossain & ark., 2021). Yine karbonhidratlar yumurta sarısındaki emülsiyonların stabilitesini etkileyerek yumurtanın genel kalitesinde önemlidirler. Dahası, proteinlere ve lipitlere bağlı karbonhidrat yapıları olan glikanlar, bağışıklık tanıma ve tepkisi dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde yer alarak embriyonun bağışıklık tepkisinde rol oynarlar (Goto & Tsudzuki, 2017). Embriyonik dönemde glikoz, sinirsel progenitor hücreler için birincil enerji substratı olduğundan beyin gelişimi için özellikle gereklidir (Ding & ark., 2021). Uygun sinirsel farklılaşma ve işlev için yeterli karbonhidrat tedariki çok önemlidir. Karbonhidrat metabolizması, büyümeyi ve gelişmeyi düzenleyen hormonların salgılanmasını etkileyebilir ve bu da embriyonik fizyolojideki rollerini daha da vurgular (Peng & ark., 2018).

2.4. Tavuk yumurtasında karbonhidrat metabolizması

Tavuk embriyolarındaki karbonhidrat metabolizması, esas olarak embriyonik gelişimin farklı aşamalarında çeşitli fizyolojik işlevler için gerekli olan glikoz ve glikojenin kullanımı etrafında döner. Başlangıçta, embriyonik gelişimin erken aşamalarında, embriyo beslenme ihtiyaçları için büyük ölçüde vitellus kesesine güvenir. Vitellus kesesi, büyüme ve gelişme için enerji sağlamak üzere metabolize edilen lipitler ve karbonhidratlar açısından zengindir (Bauer & ark., 2013). Metabolizma için merkezi bir organ olan karaciğer, embriyonik 3. gün (E3) civarında gelişmeye başlar ve embriyo olgunlaştıkça karbonhidrat metabolizması için giderek daha önemli hale gelir. Karaciğerin glikozu fosforile etme yeteneği, glikozu glikoliz ve glikojen sentezinde önemli bir adım olan glikoz-6-fosfata dönüştürmede hayati bir rol oynayan heksokinaz tarafından kolaylaştırılır (Borrebaek & ark., 2007).

Embriyo gelişim aşamalarında, özellikle E15'ten E19'a doğru ilerledikçe, hepatik glikoz metabolizmasında belirgin bir artış olur. Bu dönemde karaciğer, glukoneogenez için bir substrat olarak trigliserit metabolizmasından türetilen gliserolü kullanarak glikojen sentezi için birincil yer haline gelir (Sunny & Bequette, 2011). Bu süreç, hızlı büyüme ve organ gelişimi ile ilişkili enerji yoğun süreçler için gerekli olan sürekli bir glikoz tedarikini sağladığı için kritiktir (Métayer-Coustard & ark., 2021). Gliserolün glikoza dönüşümü, bir dizi enzimatik reaksiyon yoluyla gerçekleşir ve karaciğerin geç embriyonik gelişim sırasında karbonhidrat metabolizmasındaki temel rolünü vurgular (Sunny & Bequette, 2011).

Lipitten karbonhidrat kullanımına metabolik geçiş, embriyonun yumurtadan çıkmaya hazırlanması sırasında gerçekleşir. Yumurtadan çıkmadan önce embriyo, karbonhidratlar da dahil olmak üzere temel besinleri sağlamaya devam eden kalan vitellus kesesini emmeye başlar. Karbonhidrat bazlı bir metabolizmaya geçiş, civcivin yumurtadan çıktıktan sonraki hayatta kalması için çok önemlidir, çünkü civcivin beslenmeye başladıktan sonra diyetinde bulunan karbonhidratları verimli bir şekilde kullanmasını sağlar (Hicks & ark., 2019). Bu metabolik adaptasyon, civcivin yumurtaya bağımlı bir yaşamdan bağımsız bir yaşama geçişi sırasında enerji gereksinimlerini desteklemek için esastır. Ayrıca, yumurta kesesinde ve ince bağırsakta çeşitli besin taşıyıcılarının ve sindirim enzimlerinin ifadesi embriyonik gelişimin geç evrelerinde önemli ölçüde artar. Bu artış civcivi yumurtadan çıktıktan sonra yüksek nişastalı bir diyetle hazırlar ve karbonhidratların sindirimini ve emilimini kolaylaştırır (Speier & ark., 2012). Bağırsak epitelinin gelişimi ve karbonhidrat taşıyıcı proteinlerin ifadesi, civcivin yumurtadan çıktıktan sonra diyet karbonhidratlarını etkili bir şekilde kullanabilmesini sağlamak için kritik öneme sahiptir (Sklan & ark., 2003). Bağırsak mikrobiyotasının embriyonik gelişim sırasında karbonhidrat metabolizmasındaki rolü de dikkate değerdir. Tavuk kr bağırsağındaki mikrobiyom, karbonhidrat sindirimini kolaylaştıran enzimler üretebilir ve böylece emilim için karbonhidratların bulunabilirliğini artırabilir (Yang & ark., 2022).

2.5. Embriyonik dönemde karbonhidrat eksikliği

Embriyonik dönemde karbonhidrat eksikliği civcivin genel sağlığını ve yaşayabilirliğini etkileyen çeşitli gelişimsel sorunlara yol açabilir. Karbonhidratlar hücre bölünmesi, farklılaşma ve

organogenez dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçler için gerekli olan ATP'nin sentezi için gereklidirler. Yeterli karbonhidrat olmadığında, embriyo enerji eksiklikleri yaşayabilir ve bu da büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileyebilir. Çalışmalar karbonhidrat metabolizmasının belirli embriyonik aşamalarda, özellikle embriyon açısından kritik olan 3. ve 12. günler civarında önemli ölçüde arttığını göstermektedir (Akinyemi & ark., 2020).

Karbonhidrat eksikliği ayrıca çeşitli dokuların gelişimi için önemli olan metabolik yolları da bozabilir. Örneğin, karaciğer karbonhidrat metabolizmasında önemli bir rol oynar ve karbonhidrat eksikliğinden kaynaklanan işlevindeki değişiklikler embriyonun genel metabolik profilini etkileyebilir (Peng & ark., 2018). Bu, bozulmuş lipid metabolizması ve normal embriyonik gelişim için kritik olan temel biyomoleküllerin sentezinin azalması dahil olmak üzere bir dizi metabolik bozukluğa yol açabilir (Ding & ark., 2021).

Ayrıca, karbonhidrat eksikliği besin taşınması ve metabolizmasıyla ilgili genlerin ifadesini etkileyebilir. Araştırmalar, GLUT2 ve GLUT5 gibi glikoz taşıyıcılarının ifadesinin embriyonik gelişim sırasında karbonhidratların alımı ve kullanımı için çok önemli olduğunu göstermiştir. Karbonhidrat eksikliği, bu taşıyıcıların aşağı düzenlenmesine yol açarak enerji açığını daha da kötüleştirebilir ve embriyonun mevcut besinleri etkili bir şekilde kullanma yeteneğini bozabilir (Speier & ark., 2012). Karbonhidrat eksikliğinin sonuçları, anlık enerji eksikliklerinin ötesinde iskelet deformiteleri ve bozulmuş organ gelişimi gibi gelişimsel anormalliklere de yol açabilir. Örneğin, kas dokusunun sentezi ve sinir sisteminin düzgün gelişimi, yeterli karbonhidrat mevcudiyetine büyük ölçüde bağlıdır. Yetersiz karbonhidratlar kas liflerinin büyümesini ve sinir bağlantılarının oluşumunu engelleyebilir ve bu

da civcivde uzun vadeli işlevsel eksikliklere neden olabilir. Doğrudan gelişimsel etkilere ek olarak, karbonhidrat eksikliği gelişmekte olan embriyonun bağışıklık sistemini de etkileyebilir. Karbonhidratlar, hücre sinyalizasyonunda ve bağışıklık tepkilerinde önemli roller oynayan glikoproteinlerin ve glikolipitlerin sentezinde rol oynar. Karbonhidrat eksikliği, embriyonun etkili bir bağışıklık tepkisi oluşturma yeteneğini bozarak onu enfeksiyonlara ve hastalıklara karşı savunmasız bırakabilir (Ding & ark., 2021). Karbonhidratın bulunabilirliğinin zamanlaması çok önemlidir. Embriyo, gelişimin erken aşamalarında besin emilimi için vitellus kesesine güvenir. Kritik dönemlerde karbonhidratlar yeterli şekilde sağlanmazsa, embriyo gelişimin ilerleyen dönemlerinde bunu telafi edemeyebilir ve bu da geri döndürülemez hasara yol açabilir (Wagt & ark., 2020).

3. Sonuç

Tavuk embriyonik gelişimi, genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir uyumu ile şekillenen oldukça dinamik bir süreçtir. Bu süreçte karbonhidratlar, özellikle enerji metabolizmasındaki kritik rolleri sayesinde embriyonun büyüme, farklılaşma ve organogenez gibi temel gelişimsel süreçlerini destekler. Karaciğerin glikojen metabolizmasındaki merkezi rolü ve embriyonun enerji ihtiyaçlarına yanıt olarak karbonhidrat kullanımına geçiş, embriyonik gelişim boyunca esneklik ve adaptasyonu sağlamaktadır. Bununla birlikte, karbonhidrat eksikliği durumunda ortaya çıkabilecek metabolik dengesizlikler, bağışıklık sistemi gelişiminden organogenez sürecine kadar geniş bir yelpazede olumsuz etkiler yaratabilir. Bu durum, yumurtanın uygun besin bileşiminin ve kuluçka koşullarının sağlanmasının embriyonik

sağlığı ve yavru civcivin hayatta kalabilirliği üzerindeki hayati önemini vurgular.

Sonuç olarak, tavuk yumurtasının biyokimyasal bileşenleri ve bu bileşenlerin metabolik süreçlerdeki işlevlerinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, hem embriyonik gelişimin optimizasyonu hem de sağlıklı civcivlerin yetiştirilmesi için kritik bir öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

Ahmad S, Mahmud A, Hussain J, Javed K. (2019). Productive performance, egg characteristics and hatching traits of three chicken genotypes under free-range, semi-intensive, and intensive housing systems. *Brazilian Journal of Poultry Science* 21(2). <https://doi.org/10.1590/1806-9061-2018-0935>

Akinyemi F, Ding J, Zhou H, Xu K, He C, Han C, et al. (2020). Dynamic distribution of gut microbiota during embryonic development in chicken. *Poultry Science* 99(10), 5079–5090. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.06.016>

Aygün A, Olgun O. (2019). Comparison of egg quality, yolk cholesterol and fatty acid contents of chicken, quail, partridge and pheasant eggs. *Akademik Ziraat Dergisi* 8(2), 323–328. <https://doi.org/10.29278/azd.591257>

Bauer R, Plieschnig J, Finkes T, Riegler B, Hermann M, Schneider W. (2013). The developing chicken yolk sac acquires nutrient transport competence by an orchestrated differentiation process of its endodermal epithelial cells. *Journal of Biological Chemistry* 288(2), 1088–1098. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.393090>

Borrebaek B, Christophersen B, Tranulis M, Aulie A. (2007). Pre- and post-natal hepatic glucose phosphorylation in chicks (*Gallus domesticus*). *British Poultry Science* 48(6), 729–731. <https://doi.org/10.1080/00071660701697281>

Chang L. (2021). Comparative study on nutritional components and egg quality of Bashang long tail laying hens in

different feeding models. *International Journal of Agriculture and Biology* 25(05), 1002–1006. <https://doi.org/10.17957/ijab/15.1757>

Czerwonka M, Białek A, Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. (2021). Comparison of lipid components, iron and zinc levels in chicken and quail eggs available on the market. *Biochemistry and Molecular Biology* <https://doi.org/10.20944/preprints202103.0161.v1>

Ding P, Tong Y, Wu S, Yin X, Liu H, He X, et al. (2021). The sexual effect of chicken embryos on the yolk metabolites and liver lipid metabolism. *Animals* 12(1), 71. <https://doi.org/10.3390/ani12010071>

Fujioka T, Soh T, Fujihara N, Hattori M. (2004). Function of TGF- β 2 in the growth of chicken primordial germ cells and germinal ridge stroma cells during embryonic development. *Journal of Experimental Zoology Part A Comparative Experimental Biology* 301A(4), 290–296. <https://doi.org/10.1002/jez.a.20038>

Goto T, Tsudzuki M. (2017). Genetic mapping of quantitative trait loci for egg production and egg quality traits in chickens: a review. *The Journal of Poultry Science* 54(1), 1–12. <https://doi.org/10.2141/jpsa.0160121>

Gu S, Wen C, Li J, Liu H, Huang Q, Zheng J, et al. (2022). Temporal expression of myogenic regulatory genes in different chicken breeds during embryonic development. *Research Square* <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1762936/v1>

Hicks J, Porter T, Sunny N, Liu H. (2019). Delayed feeding alters transcriptional and post-transcriptional regulation of hepatic

metabolic pathways in peri-hatch broiler chicks. *Genes* 10(4), 272. <https://doi.org/10.3390/genes10040272>

Hossain M, Rahman W, Ali S, Sultana T, Hossain K. (2021). Identification and antibiogram assay of *Escherichia coli* isolated from chicken eggs. *Journal of Bio-Science* 123–133. <https://doi.org/10.3329/jbs.v29i0.54828>

Jin K, Song J, Zhang Y, Chen G. (2020). CYP19A1 (aromatase) dominates female gonadal differentiation in chicken (*Gallus gallus*) embryos sexual differentiation. *Bioscience Reports* 40(10). <https://doi.org/10.1042/bsr20201576>

Kostaman T, Sopiyan S. (2016). The differences in egg quality of White Leghorn and Naked Neck Chicken. <https://doi.org/10.14334/proc.intsem.lpv-2016-p.365-369>

Li S, Zhu Y, Zhi L, Han X, Shen J, Liu Y, et al. (2016). DNA methylation variation trends during the embryonic development of chicken. *PLOS One* 11(7), e0159230. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159230>

Liu Z, Han S, Shen X, Wang Y, Cui C, He H, et al. (2019). The landscape of DNA methylation associated with the transcriptomic network in layers and broilers generates insight into embryonic muscle development in chicken. *International Journal of Biological Sciences* 15(7), 1404–1418. <https://doi.org/10.7150/ijbs.35073>

Mafruchati M. (2023). Analysis of the impact of heat stress on embryo development of broiler: a literature review. *Pharmacognosy Journal* 15(5), 964–968. <https://doi.org/10.5530/pj.2023.15.179>

Métayer-Coustard S, Tesseraud S, Praud C, Royer D, Bordeau T, Coudert E, et al. (2021). Early growth and protein-energy metabolism in chicken lines divergently selected on ultimate pH. *Frontiers in Physiology* 12, Article 643580. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.643580>

Michailidis G, Argiriou A, Avdi M. (2010). Expression of chicken zygote arrest 1 (ZAR1) and ZAR1-like genes during sexual maturation and embryogenesis. *Veterinary Research Communications* 34(2), 173–184. <https://doi.org/10.1007/s11259-010-9343-z>

Ouyang H, Chen X, Wang Z, Yu J, Jia X, Li Z, et al. (2017). Circular RNAs are abundant and dynamically expressed during embryonic muscle development in chickens. *DNA Research* 25(1), 71–86. <https://doi.org/10.1093/dnares/dsx039>

Peng M, Li S, He Q, Zhao J, Li L, Ma H. (2018). Proteomics reveals changes in hepatic proteins during chicken embryonic development: an alternative model to study human obesity. *BMC Genomics* 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4427-6>

Réhault-Godbert S, Mann K, Bourin M, Brionne A, Nys Y. (2014). Effect of embryonic development on the chicken egg yolk plasma proteome after 12 days of incubation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 62(12), 2531–2540. <https://doi.org/10.1021/jf404512x>

Santanu A, Insani H, Sentani M. (2021). Eating habits of carbohydrate and protein sources in elementary school children during the pandemic. *Journal of Applied Food and Nutrition* 2(2), 67–76. <https://doi.org/10.17509/jafn.v2i2.43798>

Sklan D, Geyra A, Tako E, Gal-Gerber O, Uni Z. (2003). Ontogeny of brush border carbohydrate digestion and uptake in the chick. *British Journal of Nutrition* 89(6), 747–753. <https://doi.org/10.1079/bjn2003853>

Speier J, Yadgary L, Uni Z, Wong E. (2012). Gene expression of nutrient transporters and digestive enzymes in the yolk sac membrane and small intestine of the developing embryonic chick. *Poultry Science* 91(8), 1941–1949. <https://doi.org/10.3382/ps.2011-02092>

Sunny N, Bequette B. (2011). Glycerol is a major substrate for glucose, glycogen, and nonessential amino acid synthesis in late-term chicken embryos. *Journal of Animal Science* 89(12), 3945–3953. <https://doi.org/10.2527/jas.2011-3985>

Veterány L, Hluchý S, Veterányová A. (2004). The influence of ultra-violet radiation on chicken hatching. *Journal of Environmental Science and Health Part A* 39(9), 2333–2339. <https://doi.org/10.1081/ese-200026276>

Wagt I, Jong I, Mitchell M, Molenaar R, Brand H. (2020). A review on yolk sac utilization in poultry. *Poultry Science* 99(4), 2162–2175. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2019.11.041>

Wade B, Cummins M, Keyburn A, Crowley T. (2016). Isolation and detection of microRNA from the egg of chickens. *BMC Research Notes* 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2084-5>

Widjasuti T, Sujana E, Balia R. (2019). Addition of spirulina as feed supplement in the ration on production and eggs quality of the Sentul chickens. *International Journal on Advanced Science*

Engineering and Information Technology 9(1), 379–383.
<https://doi.org/10.18517/ijaseit.9.1.8012>

Wu B, Xie Y, Xu S, Lv X, Yin H, Xiang J, et al. (2020). Comprehensive lipidomics analysis reveals the effects of different omega-3 polyunsaturated fatty acid-rich diets on egg yolk lipids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 68(50), 15048–15060.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05215>

Yang X, Tai Y, Ma Y, Xu Z, Hao J, Han D, et al. (2022). Cecum microbiome and metabolism characteristics of silky fowl and white leghorn chicken in late laying stages. *Frontiers in Microbiology* 13, Article 984654.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.984654>

BÖLÜM II

İnkretinler ve Mikoprotein Kullanımının Tip 2 Diyabet Yönetimindeki Rolü

Elmas ULUTAŞ¹
Sinan VICİL²

Giriş

İnkretin hormonları, glukoz homeostazı ve insülin sekresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan gastrointestinal peptitlerdir. Glukoza bağlı insülinotropik polipeptid (GIP; eski adıyla gastrik inhibitör polipeptid) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), yemek sonrası insülin salınımını artırarak glisemik kontrolün sağlanmasına katkıda bulunur. Ancak, bu hormonların düzeylerindeki azalma veya fonksiyonlarındaki bozulma, Tip 2 Diyabetin patofizyolojisinde kritik bir faktör olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda geliştirilen inkretin bazlı tedaviler

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Yozgat Bozok Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Yozgat/Türkiye, Orcid: 0000-0002-5552-3939, elmas.ulutas@bozok.edu.tr

² Dr. Öğr. Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Tekirdağ/Türkiye, Orcid:0000-0002-0444-4771, svcil@nku.edu.tr

(GLP-1 reseptör agonistleri ve Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri), yalnızca glisemik kontrolün iyileştirilmesinde değil, aynı zamanda kilo yönetiminde de etkili bulunmuştur.

Son yıllarda, metabolik sağlık üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle fonksiyonel besinlere olan ilgi artmıştır. Mikoprotein, düşük enerji yoğunluğu, yüksek kaliteli protein ve diyet lifi içeriği ile dikkat çeken yenilikçi bir besin kaynağı olarak öne çıkmaktadır. Yapılan araştırmalar, mikoproteinin yemek sonrası glisemiye düşürdüğünü, insülin duyarlılığını artırdığını ve GLP-1 gibi inkretin hormonlarının salınımını uyarabildiğini ortaya koymaktadır. Bu etkiler, mikoproteinin yüksek lif içeriği, β -glukanlar, bağırsak mikrobiyotasını modüle etme potansiyeli ve protein biyoyararlanımı ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, mikoprotein kolesterol düzeylerini düşürerek kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkiler sağladığı ve kilo yönetimine katkıda bulunduğu da bildirilmektedir.

Bu bölümde, mikoproteinlerin metabolik sağlık üzerindeki etkileri ve Tip 2 Diyabet yönetiminde tamamlayıcı bir besin kaynağı olarak potansiyeli ele alınacaktır. Mikoproteininkretin hormonları üzerindeki etkileri ve bu etkilerin olası mekanizmaları incelenerek, gelecekteki klinik çalışmalar için yönlendirmeler sunulması amaçlanmaktadır.

İnkretinler

1. İnkretinlerin Tanımı ve Fizyolojik Rolü

İnkretinler; besinlerin varlığı hakkındaki bilgileri bağırsaktan merkezi sinir sistemine ileterek, yeme davranışını ve enerji harcanmasını düzenleyen mekanizmaları başlatan temel aracı moleküllerdir. Ayrıca, enerji dengesi ve glukoz homeostazının

sürdürülmesine katkıda bulunmak amacıyla metabolik açıdan önemli periferik hedef organlar üzerinde doğrudan ve uyumlu etkiler göstermektedir (Angelini, Russo, & Mingrone 2024). İnkretinler, gıda alımı sırasında gastrointestinal kanaldan salgılanarak pankreas, mide, iskelet kasları, kalp, akciğer ve beyindeki reseptörlerine bağlanmaktadır. Yemek sonrası toplam insülin salınımının yaklaşık %60'ı inkretin etkisine atfedilmektedir (Gök, 2023).

1.2.İnkretin etkisi:

İnkretin etkisi, metabolik olarak sağlıklı bireylerde gözlemlenen bir durum olan, ağızdan alınan glukozun, intravenöz (İV) glukozdan daha fazla insülin salınımını uyarmasını ifade eden bir terimdir. Bu etki, aynı miktarda glukoz (örneğin, 75 gram) verildiğinde veya kan şekeri değişimlerinin yakın olduğu bir durumda (izoglisemik İV glukoz infüzyonu) benzer şekilde izlenmektedir (Nauck & Müller 2023). Ağız yoluyla alınan besinlerin insülin salgısını artırmasıyla tanımlanan "inkretin etkisi"nin temelini inkretin hormonları oluşturmaktadır. Glukozun ağızdan alınması, intravenöz glukoz uygulamasına kıyasla insülin salınımını daha etkin bir şekilde tetikleyen bir mekanizmayı harekete geçirmektedir. Bu mekanizma, genellikle İV glukozla kıyasla üç kat daha fazla insülin sekresyonu sağlamaktadır (Gough, 2016). İnsülin salınımındaki bu artış, oral glukoz alımına yanıt olarak bağırsaktan salınan glukozla duyarlı iki temel inkretin hormonuyla ilişkilidir: glukozla bağlı insülinotropik polipeptid (GIP; eski adıyla gastrik inhibitör polipeptid) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1). Vücudun enerji metabolizmasını düzenlemede kritik bir rol oynayan ve inkretin etkisinin fizyolojik temelini oluşturan GIP ve GLP-1, bağırsak mukozal epitelinde bulunan endokrin hücreler tarafından üretilen peptid hormonlarıdır (Gough, 2016; Nauck & Meier, 2018;

Ansari & ark., 2024). Bu hormonlar, besin alımına yanıt olarak insülin salgılanmasını artırmanın yanı sıra glukagon sekresyonunu düzenlemekte, mide boşalmasını yavaşlatmakta ve iştah üzerinde etkili olmaktadır (Drucker & Holst 2023; Nauck & Müller 2023).

1.3. İncretin Reseptörleri ve Etki Mekanizmaları

Glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP), esas olarak proksimal ince bağırsakta bulunan K hücreleri tarafından sentezlenen 42 amino asitli bir peptit hormondur. GIP salınımı, yemek alımının ardından glukoz ve diğer besin maddeleri algılandığında, duodenal K hücrelerinden başlamakta ve mide boşalması devam ettiği sürece etkisi sürmektedir. GIP, G-protein bağlı bir reseptör olan GIP reseptörü (GIPR) ile bağlanarak biyolojik etkilerini göstermektedir. Bu bağlanma, adenilat siklaz ve Ca^{2+} bağımsız fosfolipaz A_2 'nin aktivasyonunu tetiklemekte ve bunun sonucunda protein kinaz A (P_k A) ve protein kinaz B (P_k B) yolları aktive olmaktadır (Fishman, Zvibel, & Varol 2019).

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), pro-glukagon geninden türetilen bir peptit hormondur ve ince bağırsaktaki L hücrelerinde üretilir. L hücresi, bağırsak epitelinde bulunan açık tip bir endokrin hücre olup, apikal yüzeyi ile bağırsak lümenindeki besinlerle, bazolateral yüzeyi ile ise nöral ve vasküler yapılarla doğrudan temas halindedir. Bu çift yönlü temas, hem besinlere yanıt olarak hormon salgılanmasını hem de sinir sistemi ve dolaşım sistemi aracılığıyla koordinasyonu sağlamaktadır. Buna göre, bağırsak L-hücrelerinden GLP-1 salgılanması çeşitli besin, nöral ve endokrin faktörler tarafından uyarılmaktadır (Baggio & Drucker 2007). Yemek sonrası yüksek seviyelerde üretilen GLP-1; ayrıca emilen besinler, safra asitleri ve mikrobiyal metabolitlerle uyarılan kolonik L

hücrelerinden de açlık durumunda bazal seviyelerde salınmaktadır. L hücreleri, pro-glukagon dışında başka bağırsak peptit hormonları da sentezler. Bunun dışında, pankreatik alfa hücreleri de pankreatik enzimler aracılığıyla GLP-1 üretir. Normalde, alfa hücreleri az miktarda GLP-1 salgılar, ancak diyabet durumunda bu salınım artar ve insülin salgısını artırabilir. GIP ile benzer şekilde, GLP-1, merkezi sinir sistemi (MSS) içinde özellikle beyin sapında üretilir ve beyin üzerinde metabolik, kardiyovasküler ve nöroprotektif etkiler yaratabilir. (Gough, 2016; Fishman & ark., 2019). GLP-1 etkilerini, G proteinine bağlı reseptör (GPCR) ailesine ait GLP-1 reseptörler (GLP-1R)'leri aracılığıyla yapar. Bu reseptör, kan glukoz seviyelerini, lipid metabolizmasını ve diğer birkaç önemli biyolojik işlevi düzenleme işini GLP-1 ile özel olarak etkileşime girerek gerçekleştirmektedir (Zheng & ark., 2024). Bu reseptörler pankreasın β hücreleri, akciğer, böbrek, merkezi sinir sistemi (MSS), enterik ve periferik sinir sistemi, lenfositler, kan damarları ve kalp dahil olmak üzere birçok dokuda eksprese edilmektedir (Müller & ark., 2019). GLP-1R'nin hepatositlerde ve beyaz adipositlerde varlığı ise hala tartışmalıdır, ancak sistemik etkiler bu dokular üzerindeki GLP-1 etkilerine aracılık edebilir (Fishman & ark., 2019).

İnkretinlerin salgılanması, alınan besinlerin türü ve sodyum-glukoz kotransporter 1 (SGLT1) gibi belirli taşıyıcıların varlığı da dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. SGLT1 bağırsakta glukoz emilimi için çok önemlidir ve besin emilimi ile inkretin salınımı arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu gösteren inkretin salgılanmasına aracılık ettiği gösterilmiştir (Moriya & ark., 2009 ; Gorboulev & ark., 2011). Glukoz alımı, SGLT1 aracılığıyla GLP-1 ve GIP salgılanmasını uyarmaktadır. Yağlar ve

yağ asitleri, G-protein bağı reseptörler (GPR40 ve GPR119) üzerinden inkretin hormonlarının salgılanmasını teşvik etmektedir (Holst & ark., 2016). Proteinler ve amino asitlerin GLP-1 ve GIP salgısı üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılmamış olsa da, kalsiyum algılayıcı reseptörlerin bu süreçte rol oynadığı düşünülmektedir. Ağız yoluyla alınan amino asitler, sağlıklı bireylerde hem GLP-1 hem de GIP salgılanmasını uyarmaktadır (Reimann & Gribble 2016).

Dolaşımdaki GLP-1, kısa bir yarı ömre sahip olup, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi tarafından hızla inaktive edilmektedir. DPP-4, serin proteaz yapısında bir enzimdir ve başta lenfositler, enterositler, endotel hücreleri, karaciğer, akciğer ve böbreklerde yaygın olarak bulunur. Bu enzim, GLP-1 ve GIP gibi gastrointestinal hormonların yanı sıra nöropeptid, sitokin ve kemokinleri de substrat olarak kullanır (Drucker, 2006; Ranganath, 2008; Nauck, 2009; Cantini & ark., 2016). DPP-4 aracılığıyla parçalanan GLP-1'in metabolitleri, dolaşımdan böbrekler yoluyla hızla temizlenir ve üriner sistem üzerinden vücuttan atılmaktadır. Dolayısıyla, GLP-1'in biyolojik etkilerinin süresi, hem DPP-4 aracılığıyla hızlı inaktivasyonu hem de renal eliminasyonu ile sınırlanmaktadır (Baggio & Drucker 2007).

1.4. İnsülin ve Tip 2 Diyabet Patofizyolojisi

İnsülin, pankreasın β -hücreleri tarafından salgılanan ve glukoz metabolizmasında merkezi rol oynayan bir hormondur. Tip 2 Diyabetin başlangıç aşaması, insülinin etkisini gösterdiği reseptör seviyesindeki bozuklukla karakterizedir. Bu süreçte, bireyin endojen insülinine karşı duyarlılığı azalmakta ve insülin direnci gelişmektedir. Bunun sonucunda, hedef dokuların insüline yanıtı

bozulur ve glukoz hücre içine alınamaz. Hücre içindeki glukoz düzeyinin azalması, özellikle periferik dokularda, örneğin kas ve yağ dokusunda, glukozun tutulumu üzerinde olumsuz etki yaratmaktadır. Bu durum, lipid alım kapasitesinin düşmesine yol açmakta, lipoliz süreci baskılanamaz hale gelmekte ve serbest yağ asitleri ile sitokin seviyelerinde artış gözlenmektedir (Kewalramani, Bilan, & Klip 2010).

Karaciğerde ise insülinin glukoneogenezi inhibe edici etkisinin ortadan kalkmasıyla hepatik glukoz üretimi artmakta, bu da hiperglisemiye yatkınlık oluşturan bir metabolik tabloya yol açmaktadır. Hiperglisemiyi telafi etmek amacıyla pankreasın β -hücreleri insülin sekresyonunu artırmaktadır. Ancak uzun vadede, insülin direncine sahip bireylerde β -hücrelerin fonksiyonları giderek azalmaktadır. Bu durum, pankreasın yeterli miktarda insülin üretememesine ve sonuç olarak glukoz toleransının bozulmasına yol açmaktadır. İlerleyen süreçte, bu patofizyolojik mekanizmalar Tip 2 Diyabetin gelişimini tetiklemektedir (Samuel ve Shulman 2016).

1.5. İncretinler ve Tip 2 Diyabet

Tip 2 Diyabetin bir diğer önemli mekanizması, incretin hormonlarının etkisinin azalmasıdır. İncretinler, besin alımı sonrasında pankreastan insülin salınımını artıran ve glukoz homeostazında önemli rol oynayan hormonlardır. Bu hormonların yetersizliği veya işlev bozukluğu, Tip 2 Diyabet patogenezinde önemli bir etkiye sahiptir. İncretinlerin etkisi, plazma GIP ve GLP-1 konsantrasyon profilleri ile değerlendirilmektedir. GIP (1-42) ve GLP-1 (7-36 amid veya 7-37) gibi aktif formlar, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi tarafından hızla metabolitlere dönüştürülmektedir.

Hızlı yıkım mekanizması, inkretin hormonlarının biyolojik yarı ömrünü sınırlamaktadır. (Nauck & Müller 2023).

Tip 2 Diyabette inkretin disfonksiyonunun keşfi, GLP-1 reseptör agonistleri (örn. exenatide, liraglutide) ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri (örn. sitagliptin, saksagliptin) dahil olmak üzere inkretin bazlı tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır. GLP-1 reseptör agonistleri endojen GLP-1'in etkisini taklit eder ancak DPP-4 tarafından parçalanmaya dirençlidir, bu da sürekli glukoz düşürücü etkilere ve kilo vermeye faydalı olmaktadır. DPP-4 inhibitörleri ise enzimatik yıkımlarını önleyerek endojen inkretinlerin yarı ömrünü uzatmakta ve önemli kilo değişiklikleri olmaksızın daha ince ancak etkili bir glisemik iyileşme sunmaktadır (Nauck, 2009; Müller & ark., 2019).

Tip 2 Diyabet hastalarında glisemik kontrolü iyileştirmede ve glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyelerini düşürmede inkretin bazlı tedavilerin etkinliğini göstermiştir. GLP-1, HbA1c seviyelerini güvenli bir şekilde düşürme yeteneği ve kilo alımına yol açmadan etkili olması nedeniyle bu tedavi sınıflarının temelini oluşturmaktadır (Ansari & ark., 2024).

Son yıllarda, anlaşıldığı üzere glukoz metabolizmasında ve gıda alımının ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamakta olan inkretin hormonlardan GIP ve GLP-1 hormonları, Tip 2 Diyabet ve obezite tedavilerine yönelik araştırmalarda ön plana çıkmaktadır (Campbell & ark., 2023). İnkretin etkisinin güçlendirilmesine dayanan yakın zamanda onaylanmış terapötik ajanlar, tip 2 diyabet tedavisi için fizyolojik temelli yeni yaklaşımlar sunmaktadır (Baggio & Drucker 2007; Campbell & ark., 2023).

Mikoproteinler

2. Mikoprotein Nedir?

Mikoproteinler, gıda üretimi endüstrisinde büyük ölçekte kullanılması nedeniyle en çok tanınan mantar olan *Fusarium venenatum* gibi filamentli mantarların fermantasyonundan elde edilen düşük enerjili ve protein açısından zengin bir tam gıda kaynağıdır (Ahmad & ark., 2022)

Mikoproteinler, yaklaşık %45 oranında yüksek kaliteli protein içermesi ve esansiyel amino asitlerin yaklaşık %41'ini sağlayan dengeli amino asit profili ile besin kaynağı olarak kullanımı dikkat çekmektedir (López-Martínez, Miguel, & Garcés-Rimón 2022). Protein kalitesi, Protein Sindirilebilirliği Düzeltilmiş Amino Asit Skoru (PDCAAS) ile değerlendirildiğinde, mikoprotein 0,996 gibi neredeyse mükemmel bir değere ulaşmaktadır (Edwards & Cummings 2010). Mevcut olan en uygun et proteini ikamelerinden biri olarak geleneksel protein kaynaklarının yanına alternatif bir seçenek olarak sunulmaktadır (Majumder 2024).

Mikoproteinler ayrıca yüksek miktarda diyet lifi içermesiyle öne çıkmaktadır. Bu lifin %65'i β -glukanlardan, %35'i ise kitinden oluşmakta olup, %88'i çözünmez, %12'si çözünür yapı göstermektedir. Özellikle β -glukanlar ve kitinden kaynaklı yüksek lif içeriği ve düşük yağ seviyeleri ile geleneksel et kaynaklarına besleyici bir alternatif oluşturmaktadırlar (Denny, Aisbitt, & Lunn 2008). Bunun yanı sıra mikoproteinler, riboflavin, folik asit, kolin, selenyum ve çinko gibi vitamin ve mineraller açısından da zengin bir kaynaktır. Mikoproteinlerdeki çinko, pişirilmemiş bitkisel gıdalarda bulunan çinkonun aksine yüksek biyoyararlanıma sahiptir (Finnigan, Theobald, & Bajka 2024).

2.1. Mikoproteinler Genel Sağlık Üzerine Etkileri

Mikoproteinler, yüksek besin değerini çeşitli sağlık faydalarıyla birleştiren umut verici bir diyet seçeneğini sunmaktadır. Metabolik parametreleri iyileştirme, bağırsak sağlığını destekleme ve sürdürülebilir bir protein kaynağı sağlama yetenekleri, tüketiciler geleneksel et ürünlerine giderek daha fazla alternatif aradıkça, onları modern diyetlerin değerli bir bileşeni haline getirmektedir (Khan, 2023).

Mikoproteinlerin, artan tokluk hissi, iyileştirilmiş lipid profili ve glisemik kontrol gibi sağlıkla ilgili birçok olumlu etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Yüksek lif içeriği sayesinde bağırsak sağlığını desteklemesi ve düşük enerji yoğunluğu ile kilo yönetimine katkı sağlaması dikkat çekicidir (Coelho & ark., 2019). Protein ve diyet lifi bakımından zengin olması, düşük yağ içeriği, dokuz temel amino asidi tam olarak içermesi, düşük glisemik indeksi ve kolesterol içermemesi gibi özellikleri, mikoproteinleri hem tam bir protein kaynağı hem de çeşitli diyet ihtiyaçlarını karşılayabilecek nitelikte bir gıda haline getirmektedir (Finnigan & ark., 2019). Bu özelliklerin, bireylerde tokluk hissini artırarak kilo kontrolüne yardımcı olduğu ve toplam enerji alımını azaltarak metabolik sağlık üzerinde olumlu etkiler sağladığı düşünülmektedir (Murillo & ark., 2023). Gözlemsel çalışmalar ise mikoprotein tüketiminin daha düşük glisemik belirteçler ve daha iyi diyet kalitesi puanları ile ilişkili olduğunu göstermekte ve bu durum mikoproteinin metabolik sağlık açısından potansiyel faydalarını desteklemektedir (Derbyshire, 2022).

Yüksek diyet lifi içeriği, özellikle β -glukanlar, asetat, bütirat ve propiyonat gibi kısa zincirli yağ asitleri (SCFA)'ni üretmek için

bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilebilir. (Harris & ark., 2019; Cherta-Murillo & ark., 2020). Mikoproteinlerin kolonda fermentasyonu, bağırsak mikrobiyotasında olumlu değişikliklere neden olmakta ve Bacteroides türleri gibi yararlı bakterilerin büyümesini teşvik etmektedir (Colosimo, 2024). Ayrıca, mikoproteinin gözenekli yapısı, sindirim enzimlerinin difüzyonunu kolaylaştırarak proteinlerin biyoyararlanımını artırdığı gösterilmiştir (Derbyshire, 2022; Majumder, 2024). Bazı araştırmalarda, mikoproteinlerin kan lipid seviyelerini düşürdüğü ve bunun da kardiyovasküler sağlık için faydalı olduğu gösterilmiştir (Ruxton & McMillan, 2010; Derbyshire, 2022). Düzenli mikoprotein tüketiminin özellikle toplam ve LDL kolesterol seviyelerinde önemli düşüşlere ve böylece daha düşük kalp hastalığı riskine katkıda bulunabileceğini bildirilmiştir (Filho & ark., 2018, 2019).

3. İncretinler ve Tip 2 Diyabet Yönetiminde Mikoproteinlerin Kullanımı

Glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gibi inkretin hormonları, insülin sekresyonu ve glukoz homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı ifade edilmiştir. Bu hormonlar, besin alımına yanıt olarak gastrointestinal sistemden salınmakta ve glukoza bağlı bir şekilde insülin salgılanmasını uyarmaktadır (Opinto & ark., 2013; Nauck, 2016; Nauck & Meier, 2018; Sakornytutthadej & ark., 2021).

Tip 2 Diyabette inkretin etkisinin azaldığı bilinmektedir. Glukotoksisite, lipotoksisite ve insülin direnci gibi faktörler, inkretin sinyalizasyonunun bozulmasına yol açabilmektedir (Hansen & ark., 2012; Poitout, 2012).

Hayvansal kaynaklı olmayan bir diyet protein kaynağı olan mikoproteinlerin, inkretin hormonları ve ilgili metabolik sonuçlar üzerindeki etkileri konusunda araştırmalar oldukça azdır (Bottin & ark., 2016; Dunlop & ark., 2017; Derbyshire, 2022). Mikoproteinlerin, Tip 2 Diyabet bağlamında inkretin hormonları üzerindeki etkilerine dair kanıtlar sınırlı olmakla birlikte, mevcut çalışmalar bu proteinlerin glisemik kontrol üzerinde dolaylı olumlu etkileri olduğunu işaret etmektedir (Dunlop & ark., 2017; Coelho & ark., 2020; Murillo & ark., 2023). Bu etkiye, en azından kısmen, mikoproteinin GLP-1 gibi inkretin hormonlarının salınımını uyarma kabiliyetinin aracılık edebileceği düşünülmektedir (Bottin & ark., 2016; Derbyshire 2022). Yine de mikoproteinlerin GIP ve GLP-1 gibi inkretin hormonları üzerindeki etkilerine dair doğrudan kanıtlar sınırlıdır (Meier & Nauck, 2010; Phillips & Prins, 2011; Vardarli & ark., 2011; Knop & ark., 2012).

Mikoproteinlerin tüketiminin yemek sonrası glisemiye düşürdüğü ve insülin tepkilerini iyileştirerek metabolik sağlık üzerinde olumlu etkiler sağladığına dair bilgiler veren araştırmalar mevcuttur (Cherta-Murillo & ark., 2020; Cherta-Murillo & Frost 2021). Bottin ve arkadaşları (2016) tarafından yürütülen randomize kontrollü bir çalışma, mikoproteinin aşırı kilolu ve obez bireylerde yemek sonrası serum insülin konsantrasyonlarını tavuğa kıyasla %8-21 oranında azalttığını göstermiştir. Bu bulgu, yemek sonrası insülin tepkisi üzerindeki mikoproteinlerin olumlu etkilerini desteklemektedir (Bottin & ark., 2016). Ayrıca, mikoproteinlerin hücre duvarı fraksiyonu, α -amilazı hapsederek nişasta hidrolizini azaltabilir ve glisemik kontrolü daha da iyileştirebilir (Farsi 2023). Benzer şekilde Dunlop ve arkadaşları (2017), mikoprotein

tüketiminin diğer protein kaynaklarına kıyasla daha düşük kan şekeri seviyeleriyle sonuçlandığını bildirmiştir (Dunlop & ark., 2017).

Mikoproteinlerin içerdiği hem çözünür hem de çözünmez yüksek lif içeriği, enteroendokrin hücrelerdeki reseptörleri aktive eden kısa zincirli yağ asitlerinin salınımını uyarak inkretin hormonlarının salınımına yol açabilir (Harris & ark., 2019). Bu sayede insülin duyarlılığının artırılabilirdiği ve postprandiyal glukoz seviyelerini düşürebildiği gösterilmiştir (Murillo & ark., 2023). Whelehan ve arkadaşları (2024), mikoproteinin karışık öğün tolerans testi sırasında endojen glukoz üretimini azalttığını ve bunun yemek sonrası glukoz seviyelerini düşürme potansiyeli taşıdığını gözlemlemiştir (Whelehan & ark., 2024). Ayrıca mikoproteinlerin bağırsak mikrobiyomunu modüle etme potansiyeli ile inkretin hormonu salgılanmasını ve glukoz homeostazını olumlu etkileyebilecek faydalı bakterilerin bolluğunun artmasına katkıda bulunabilir (Farsi & ark., 2023).Tüm bu etkiler, mikoproteinlerin tokluk hissini arttırma ve enerji alımını azaltma kapasitesi ile ilişkilendirilebilir (You, 2024).

Sonuç

İnkretin hormonları ve mikoproteinler, Tip 2 Diyabetin yönetimi ve metabolik sağlık üzerindeki etkileri açısından umut verici bir araştırma alanı sunmaktadır. Mikoproteinlerin, içerdiği yüksek kaliteli protein, diyet lifi ve besleyici bileşenler sayesinde glisemik kontrol, insülin salınımı ve enerji metabolizmasını olumlu yönde etkileyebileceği görülmektedir. Özellikle GLP-1 ve GIP gibi inkretin hormonlarının salınımını uyarma potansiyeli, mikoproteinlerin Tip 2 Diyabet tedavisinde tamamlayıcı bir besin kaynağı olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Bununla

birlikte, bu etkilerin mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve inkretin hormonlarıyla ilişkili doğrudan etkilerinin kapsamlı bir şekilde araştırılması gerekmektedir. Mikoproteinlerin uzun vadeli metabolik etkilerini ve potansiyel klinik uygulamalarını ortaya koyacak ileri düzey randomize kontrollü çalışmalar, bu alandaki bilgileri derinleştirmek ve sağlık alanın için kanıta dayalı öneriler sunmak açısından önemlidir. Bu bağlamda, mikoproteinlerin Tip 2 Diyabet ve obezite gibi kronik hastalıkların yönetiminde etkili bir besin kaynağı olarak değer kazanabileceği öngörülmektedir.

Kaynaklar

Ahmad, Muhammad Ijaz, Shahzad Farooq, Yasmin Alhamoud, Chunbao Li, ve Hui Zhang. 2022. “A review on mycoprotein: History, nutritional composition, production methods, and health benefits”. *Trends in Food Science & Technology* 121:14–29.

Angelini, Giulia, Sara Russo, ve Geltrude Mingrone. 2024. “Incretin hormones, obesity and gut microbiota”. *Peptides* 178:171216.

Ansari, Saleem, Bernard Khoo, ve Tricia Tan. 2024. “Targeting the incretin system in obesity and type 2 diabetes mellitus”. *Nature Reviews Endocrinology* 1–13.

Baggio, Laurie L., ve Daniel J. Drucker. 2007. “Biology of incretins: GLP-1 and GIP”. *Gastroenterology* 132(6):2131–57.

Bottin, Jeanne H., Jonathan R. Swann, Eleanor Cropp, Edward S. Chambers, Heather E. Ford, Mohammed A. Ghatei, ve Gary S. Frost. 2016. “Mycoprotein reduces energy intake and postprandial insulin release without altering glucagon-like peptide-1 and peptide tyrosine-tyrosine concentrations in healthy overweight and obese adults: a randomised-controlled trial”. *British Journal of Nutrition* 116(2):360–74.

Campbell, Jonathan E., Timo D. Müller, Brian Finan, Richard D. DiMarchi, Matthias H. Tschöp, ve David A. D'Alessio. 2023. “GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and weight loss—chemistry, physiology, and clinical applications”. *Cell Metabolism* 35(9):1519–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.07.010>.

Cantini, Giulia, Edoardo Mannucci, ve Michaela Luconi. 2016. “Perspectives in GLP-1 research: new targets, new receptors”. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 27(6):427–38.

Cherta-Murillo, Anna, ve Gary Frost. 2021. “The Association of Mycoprotein-Based Food Consumption With Diet Quality, Energy Intake and Non-Communicable Diseases’ Risk in the UK Adult Population Using the National Diet and Nutrition Survey (NDNS) Years 2008/2009–2016/2017: A Cross-Sectional Study”. *British Journal of Nutrition* 127(11):1685–94. doi: 10.1017/s000711452100218x.

Cherta-Murillo, Anna, Aaron M. Lett, James E. Frampton, Edward S. Chambers, Tim Finnigan, ve Gary Frost. 2020. “Effects of Mycoprotein on Glycaemic Control and Energy Intake in Humans: A Systematic Review”. *British Journal of Nutrition* 123(12):1321–32. doi: 10.1017/s0007114520000756.

Coelho, Mariana O. C., Alistair J. Monteyne, Marlou L. Dirks, Tim Finnigan, Francis B. Stephens, ve Benjamin T. Wall. 2020. “Daily Mycoprotein Consumption for 1 Week Does Not Affect Insulin Sensitivity or Glycaemic Control but Modulates the Plasma Lipidome in Healthy Adults: A Randomised Controlled Trial”. *British Journal of Nutrition* 125(2):147–60. doi: 10.1017/s0007114520002524.

Colosimo, Raffaele. 2024. “Colonic in Vitro Fermentation of Mycoprotein Promotes Shifts in Gut Microbiota, With Enrichment of Bacteroides Species”. *Communications Biology* 7(1). doi: 10.1038/s42003-024-05893-4.

Denny, A., B. Aisbitt, ve J. Lunn. 2008. "Mycoprotein and Health". *Nutrition Bulletin* 33(4):298–310. doi: 10.1111/j.1467-3010.2008.00730.x.

Derbyshire, Emma. 2022. "Fungal-Derived Mycoprotein and Health Across the Lifespan: A Narrative Review". *Journal of Fungi* 8(7):653. doi: 10.3390/jof8070653.

Drucker, Daniel J. 2006. "The biology of incretin hormones". *Cell metabolism* 3(3):153–65.

Drucker, Daniel J., ve Jens J. Holst. 2023. "The expanding incretin universe: from basic biology to clinical translation". *Diabetologia* 66(10):1765–79.

Dunlop, Mandy V, Sean P. Kilroe, Joanna L. Bowtell, Tim Finnigan, Deborah Salmon, ve Benjamin T. Wall. 2017. "Mycoprotein Represents a Bioavailable and Insulinotropic Non-Animal-Derived Dietary Protein Source: A Dose–response Study". *British Journal of Nutrition* 118(9):673–85. doi: 10.1017/s0007114517002409.

Edwards, David G., ve J. H. Cummings. 2010. "The Protein Quality of Mycoprotein". *Proceedings of the Nutrition Society* 69(OCE4). doi: 10.1017/s0029665110001400.

Farsi, Dominic N. 2023. "The Effects of Substituting Red and Processed Meat for Mycoprotein on Biomarkers of Cardiovascular Risk in Healthy Volunteers: An Analysis of Secondary Endpoints From Mycomeat". *European Journal of Nutrition* 62(8):3349–59. doi: 10.1007/s00394-023-03238-1.

Farsi, Dominic N., Jose L. Gallegos, Georgios Koutsidis, Andrew Nelson, Tim Finnigan, William K. Cheung, José L. Muñoz-

Muñoz, ve Daniel M. Commane. 2023. “Substituting Meat for Mycoprotein Reduces Genotoxicity and Increases the Abundance of Beneficial Microbes in the Gut: Mycomeat, a Randomised Crossover Control Trial”. *European Journal of Nutrition* 62(3):1479–92. doi: 10.1007/s00394-023-03088-x.

Filho, Pedro F. S., D. E. H. Andersson, Jorge A. Ferreira, ve Mohammad J. Taherzadeh. 2019. “Mycoprotein: Environmental Impact and Health Aspects”. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 35(10). doi: 10.1007/s11274-019-2723-9.

Filho, Pedro F. S., Ramkumar B. Nair, D. E. H. Andersson, Patrik R. Lennartsson, ve Mohammad J. Taherzadeh. 2018. “Vegan-Mycoprotein Concentrate From Pea-Processing Industry Byproduct Using Edible Filamentous Fungi”. *Fungal Biology and Biotechnology* 5(1). doi: 10.1186/s40694-018-0050-9.

Finnigan, T. J. A., H. E. Theobald, ve B. Bajka. 2024. “Mycoprotein: A Healthy and Sustainable Source of Alternative Protein-Based Foods”. *Annual Review of Food Science and Technology* 16.

Fishman, Sigal, Isabel Zvibel, ve Chen Varol. 2019. “Incretin Hormones in the Control of Immunometabolism”. *Immunometabolism* 1(1). doi: 10.20900/immunometab20190004.

Gök, Hatice. 2023. “TİP 2 DİYABET VE İNKRETİNLERİN ETKİSİ”. *Atlas Journal of Medicine* 3(7):34–45.

Gorboulev, Valentin, Annette Schürmann, Volker Vallon, Helmut Kipp, Alexander Jaschke, Dirk Klessen, Alexandra Friedrich, Stephan Scherneck, Timo Rieg, Robyn Cunard, Maike Veyhl-Wichmann, Aruna Srinivasan, Daniela Balen, Davorka

Breljak, Rexhep Rexhepaj, Helen Parker, Fiona M. Gribble, Frank Reimann, Florian Läng, S. Wiese, Ivan Sabolić, Michael Sendtner, ve Hermann Koepsell. 2011. “Na⁺-Glucose Cotransporter SGLT1 Is Pivotal for Intestinal Glucose Absorption and Glucose-Dependent Incretin Secretion”. *Diabetes* 61(1):187–96. doi: 10.2337/db11-1029.

Gough, Stephen. 2016. *Handbook of incretin-based therapies in type 2 diabetes*. Springer.

Hansen, Katrine B., Tina Vilsbøll, Jonatan I. Bagger, Jens J. Holst, ve Filip K. Knop. 2012. “Impaired Incretin-Induced Amplification of Insulin Secretion After Glucose Homeostatic Dysregulation in Healthy Subjects”. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97(4):1363–70. doi: 10.1210/jc.2011-2594.

Harris, Hannah, Christine Edwards, ve Douglas J. Morrison. 2019. “Short Chain Fatty Acid Production From Mycoprotein and Mycoprotein Fibre in an in Vitro Fermentation Model”. *Nutrients* 11(4):800. doi: 10.3390/nu11040800.

Holst, Jens Juul, Fiona Gribble, Michael Horowitz, ve Chris K. Rayner. 2016. “Roles of the gut in glucose homeostasis”. *Diabetes care* 39(6):884–92.

Kewalramani, Girish, Philip J. Bilan, ve Amira Klip. 2010. “Muscle insulin resistance: assault by lipids, cytokines and local macrophages”. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 13(4):382–90.

Khan, Rahim. 2023. “Mycoprotein as a Meat Substitute: Production, Functional Properties, and Current Challenges-a

Review”. *International Journal of Food Science & Technology* 59(1):522–44. doi: 10.1111/ijfs.16791.

Knop, Filip K., Kasper Aaboe, Tina Vilsbøll, Anders Vølund, Jens J. Holst, Thure Krarup, ve Sten Madsbad. 2012. “Impaired Incretin Effect and Fasting Hyperglucagonaemia Characterizing Type 2 Diabetic Subjects Are Early Signs of Dysmetabolism in Obesity”. *Diabetes Obesity and Metabolism* 14(6):500–510. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01549.x.

López-Martínez, Manuel I., Marta Miguel, ve Marta Garcés-Rimón. 2022. “Protein and Sport: Alternative Sources and Strategies for Bioactive and Sustainable Sports Nutrition”. *Frontiers in Nutrition* 9. doi: 10.3389/fnut.2022.926043.

Majumder, Reshab. 2024. “Mycoprotein: Production and Nutritional Aspects: A Review”. *Sustainable Food Technology* 2(1):81–91. doi: 10.1039/d3fb00169e.

Meier, Juris J., ve Michael A. Nauck. 2010. “Is the Diminished Incretin Effect in Type 2 Diabetes Just an Epi-Phenomenon of Impaired B-Cell Function?” *Diabetes* 59(5):1117–25. doi: 10.2337/db09-1899.

Moriya, Ryuichi, Takashi Saito, Junko Itô, Satoshi Mashiko, ve Toru Seo. 2009. “Activation of Sodium-Glucose Cotransporter 1 Ameliorates Hyperglycemia by Mediating Incretin Secretion in Mice”. *Ajp Endocrinology and Metabolism* 297(6):E1358–65. doi: 10.1152/ajpendo.00412.2009.

Müller, Timo D., Brian Finan, S. R. Bloom, David D’Alessio, Daniel J. Drucker, P. R. Flatt, A. Fritsche, Fiona Gribble, H. J. Grill,

ve J. F. Habener. 2019. “Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)”. *Molecular metabolism* 30:72–130.

Murillo, Anne, Kexin Zhou, Martina Tashkova, James E. Frampton, Ana C. Oliveira, Ching-Huang Ho, Geórgia F. Becker, Edward S. Chambers, Anne Dornhorst, ve Gary Frost. 2023. “Investigating the Effects of Mycoprotein and Guar Gum on Glycemic Control in People With Type 2 Diabetes: A Double-Blind Randomized Controlled Trial”. doi: 10.21203/rs.3.rs-2943966/v1.

Nauck, Michael A. 2009. “Unraveling the science of incretin biology”. *European journal of internal medicine* 20:S303–8.

Nauck, Michael A. 2016. “Incretin Therapies: Highlighting Common Features and Differences in the Modes of Action of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors”. *Diabetes Obesity and Metabolism* 18(3):203–16. doi: 10.1111/dom.12591.

Nauck, Michael A., ve Juris J. Meier. 2018. “Incretin Hormones: Their Role in Health and Disease”. *Diabetes Obesity and Metabolism* 20(S1):5–21. doi: 10.1111/dom.13129.

Nauck, Michael A., ve Timo D. Müller. 2023. “Incretin hormones and type 2 diabetes”. *Diabetologia* 66(10):1780–95.

Opinto, Giuseppina, Annalisa Natalicchio, ve Piero Marchetti. 2013. “Physiology of Incretins and Loss of Incretin Effect in Type 2 Diabetes and Obesity”. *Archives of Physiology and Biochemistry* 119(4):170–78. doi: 10.3109/13813455.2013.812664.

Phillips, Liza K., ve Johannes B. Prins. 2011. “Update on Incretin Hormones”. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1243(1). doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06491.x.

Poitout, Vincent. 2012. “Lipotoxicity Impairs Incretin Signalling”. *Diabetologia* 56(2):231–33. doi: 10.1007/s00125-012-2788-6.

Ranganath, L. R. 2008. “Incretins: Pathophysiological and therapeutic implications of glucose-dependent insulintropic polypeptide and glucagon-like peptide-1”. *Journal of Clinical Pathology* 61(4):401–9. doi: 10.1136/jcp.2006.043232.

Reimann, Frank, ve Fiona M. Gribble. 2016. “Mechanisms underlying glucose-dependent insulintropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 secretion”. *Journal of diabetes investigation* 7:13–19.

Ruxton, C. H. S., ve Brian McMillan. 2010. “The Impact of Mycoprotein on Blood Cholesterol Levels: A Pilot Study”. *British Food Journal* 112(10):1092–1101. doi: 10.1108/00070701011080221.

Sakornyutthadej, Natee, Pat Mahachoklertwattana, Suwannee Chanprasertyothin, Sarunyu Pongratanakul, Patcharin Khlairit, ve Preamrudee Poomthavorn. 2021. “Beta Cell Function, Incretin Hormones, and Incretin Effect in Obese Children and Adolescents With Prediabetes”. *Pediatric Diabetes* 23(2):203–11. doi: 10.1111/pedi.13303.

Samuel, Varman T., ve Gerald I. Shulman. 2016. “The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux”. *The Journal of clinical investigation* 126(1):12–22.

Vardarli, İrfan, Michael A. Nauck, L. Köthe, Carolyn F. Deacon, Jens J. Holst, Anja Schweizer, ve James E. Foley. 2011.

“Inhibition of DPP-4 With Vildagliptin Improved Insulin Secretion in Response to Oral as Well as ‘Isoglycemic’ Intravenous Glucose Without Numerically Changing the Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes”. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96(4):945–54. doi: 10.1210/jc.2010-2178.

Whelehan, Gráinne, Sam West, Doaa R. Abdelrahman, Andrew J. Murton, Tim J. A. Finnigan, Benjamin T. Wall, ve Francis B. Stephens. 2024. “The addition of mycoprotein to a mixed-meal impacts postprandial glucose kinetics without altering blood glucose concentrations: a randomised controlled trial”. *European Journal of Clinical Nutrition* 78(9):757–64.

You, Xiao-Yan. 2024. “Nutritional, Textural, and Sensory Attributes of Protein Bars Formulated With Mycoproteins”. *Foods* 13(5):671. doi: 10.3390/foods13050671.

Zheng, Zhikai, Yao Zong, Yiyang Ma, Yucheng Tian, Yidan Pang, Changqing Zhang, ve Junjie Gao. 2024. “Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy”. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 9(1):234.

BÖLÜM III

Veteriner Nörofizyolojide Ve Bilimsel Araştırmalarda Meta-Analiz Ve Önemi

Ebru YALÇIN ÜLGER¹
Füsun (AK) SONAT²

Giriş

Meta-analiz, bilimsel araştırmalarda bireysel çalışmaların sonuçlarını birleştiren, genel eğilimleri ve etkileri ortaya koyan istatistiksel bir yöntemdir. Bu yaklaşım, farklı popülasyonlar ve deneysel koşullar altında elde edilen bulguların daha geniş bir perspektifte değerlendirilmesini sağlar (Higgins & Green, 2011).

Meta-analizin önemi, bireysel çalışmalarda sınırlılıkları aşarak daha güçlü ve genelleştirilebilir sonuçlar elde etme yeteneğinden kaynaklanmaktadır (Borenstein vd., 2009). Araştırma

¹ Dr. Araş. Gör., Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa/Türkiye, Orchid: 0000-0003-1756-1288, ebruyalcin@uludag.edu.tr

² Dr. Öğretim Üyesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa/Türkiye, Orchid: 0000-0002-3308-0778, fusunak@uludag.edu.tr

alanının temel sorularına yanıt aramada ve daha güvenilir sonuçlara ulaşmada kritik bir rol oynar.

Farklı çalışmalar arasında uyum ve standartlaşma sağlayan meta-analiz, sadece mevcut literatürün sentezini sunmakla kalmaz, aynı zamanda yeni hipotezlerin geliştirilmesine de olanak tanır. Özellikle işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) gibi karmaşık teknolojilerin uygulandığı alanlarda, veri setlerinin genişlemesi ve analitik gücün artırılması açısından vazgeçilmez bir araçtır (Eickhoff vd., 2012).

Meta-analiz yöntemi, nörobilim gibi disiplinlerde, farklı çalışmalardan elde edilen veri setlerini bir araya getirerek, bireysel çalışmaların ötesinde bir anlayış sağlar. Bu bağlamda, bu metnin amacı, meta-analiz yönteminin bilimsel araştırmalara katkılarını ve nörofizyolojik incelemelerdeki rolünü ele alarak, meta-analizin hem teorik hem de uygulamalı yönlerini derinlemesine incelemektir.

Meta-Analizin Tanımı ve Bilimsel Araştırmalardaki Yeri

Meta-analiz, belirli bir araştırma sorusuna yanıt bulmak amacıyla, bağımsız çalışmalardan elde edilen sonuçları sistematik bir şekilde birleştiren ve genel bir etki büyüklüğü ortaya koyan istatistiksel bir yöntemdir. Bu yöntem, bireysel çalışmalarda görülen sınırlamaları aşarak, daha güçlü ve genelleştirilebilir sonuçlar elde edilmesine olanak tanır (Borenstein et al., 2009). Meta-analiz, özellikle biyomedikal, sosyal bilimler ve nörobilim gibi disiplinlerde sıklıkla kullanılan etkili bir araçtır.

Bu yöntem, yalnızca mevcut literatürün özetlenmesiyle sınırlı kalmaz; aynı zamanda yeni hipotezlerin geliştirilmesine ve bilimsel bilgi birikimine önemli katkılar sunar. Farklı çalışmalardan elde edilen bulguların karşılaştırılması, çelişkilerin açıklanmasına ve

genel eğilimlerin belirlenmesine yardımcı olur (Higgins & Green, 2011). Meta-analiz, bu açıdan, hem literatür taramalarında hem de gelecekteki araştırmaların planlanmasında vazgeçilmez bir araçtır.

Meta-Analiz Süreci: Adım Adım Yaklaşım

Meta-analiz, belirli aşamaları içeren sistematik bir süreçle gerçekleştirilir. Bu aşamalar şu şekilde sıralanabilir:

- **Araştırma Sorularının Belirlenmesi:** Meta-analiz, net bir araştırma sorusuna dayandırılır. Bu, çalışmanın kapsamını ve amacını tanımlar.
- **Literatür Taraması ve Veri Toplama:** Uygun çalışmalar, önceden tanımlanmış kriterlere göre seçilir ve veriler toplanır. Veri kaynaklarının çeşitliliği, çalışmanın kapsamını ve kalitesini artırır (Cooper vd., 2009).
- **Verilerin Kodlanması ve Standartlaştırılması:** Farklı çalışmalardan elde edilen veriler, analiz edilebilir bir forma dönüştürülür ve standartlaştırılır. Bu adım, bireysel çalışmalardaki metodolojik farklılıkların etkisini minimize etmek için önemlidir.
- **İstatistiksel Analiz ve Modelleme:** Meta-analizlerde genellikle sabit etkiler veya rastgele etkiler modelleri kullanılır. Bu modeller, veri setindeki değişkenlikleri ve etkileri belirlemede kritik bir rol oynar (Borenstein vd., 2009).
- **Sonuçların Yorumlanması:** Analiz sonuçları, araştırma sorusuna verilen yanıtlar ve genel eğilimler açısından değerlendirilir. Çalışmanın sınırlılıkları ve

gelecekteki araştırmalara yönelik öneriler de bu aşamada ele alınır.

Meta-Analizin Bilimsel Etkileri

Meta-analiz, bilimsel bilgiye üç temel katkı sağlar:

- **Güvenilir Sonuçlar:** Meta-analiz, bireysel çalışmalardaki sınırlamaları aşarak, daha geniş örneklemeler üzerinde genelleştirilebilir sonuçlar sunar (Higgins & Green, 2011).
- **Çelişkilerin zlmesi:** Farklı alışmalar arasında görülen tutarsızlıklar, meta-analiz yoluyla değerlendirilerek nedenleri açıklanabilir ve literatürdeki belirsizlikler giderilebilir.
- **Yeni Hipotezlerin Geliştirilmesi:** Meta-analiz, mevcut bilgilerin sentezlenmesiyle yeni araştırma sorularının ortaya çıkmasını sağlar ve gelecekteki çalışmalara yön verir (Eickhoff vd., 2012).

Veteriner Nörofizyolojide Meta-Analiz: Köpeklerde İşitme Fonksiyonu zerine Bir rnek

Veteriner nörofizyoloji, hayvanların merkezi sinir sistemi ve duyuusal mekanizmalarının anlaşılmasında önemli bir araştırma alanıdır. Bu bağlamda, meta-analiz, mevcut literatürü sentezleyerek bilimsel bilgiye geniş bir bakış açısı sunar. Özellikle köpeklerde işitme nörofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalar, işitme mekanizmalarının daha derinlemesine anlaşılmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda hayvan refahını artırma ve veteriner hekimlikte yenilikçi tedavi yöntemleri geliştirme potansiyeli taşır (şekil 1, şekil 2 ve şekil 3).



Şekil 1. Mr eğitime katılacak köpekler (Lombardi, 2019)

Köpeklerde İşitme Nörofizyolojisinin Önemi

Köpeklerin işitme yetisi, sosyal etkileşim, avlanma, çevresel tehditlerin algılanması ve iletişimde önemli bir role sahiptir. İşitme duyusundaki bozukluklar, köpeklerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle, işitme nörofizyolojisinin incelenmesi, köpeklerdeki duyuşal işlev bozukluklarının anlaşılması ve tedavi edilmesi için kritik öneme sahiptir (Strain, 2012). Ancak, bu alandaki çalışmaların sınırlı olması, meta-analiz gibi yöntemlerle daha geniş bir perspektifte değerlendirme yapılmasını gerekli kılmaktadır. Örneğin, yaşa bağlı işitme kaybı (presbiküsis) gibi sorunlar, köpeklerde sık rastlanan bir durum olup, bu alanda yapılan meta-analizler yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ışık tutabilir.



***Şekil 2.** Solda fantom ile MR eğitimi alan köpek ve sağda MR cihazı içinde ölçümü yapılan köpek (Berns vd., 2018)*

fMRI ile İşitme Fonksiyonunun İncelenmesi

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), köpeklerde işitme fonksiyonlarını anlamada etkili bir araçtır. Uyanık köpekler üzerinde yapılan fMRI çalışmaları, işitme algısının nörofizyolojik temellerini ortaya koyarken, işitsel uyaranlara verilen beyin tepkilerini de haritalama imkanı sunar (Andics vd., 2014; Boros vd., 2020). Örneğin, Andics ve arkadaşları (2016), köpeklerin tanıdık kelimelere ve tonlamalara duyarlılık gösterdiğini, beyin farklı bölgelerinde kelime anlamı ve ses tonunun ayrı ayrı işlendiğini ortaya koymuştur. Bu bulgu, köpeklerin işitme fonksiyonlarının insan diline adaptasyon kapasitesini anlamada önemli bir adım olarak değerlendirilmiştir.

Meta-Analiz ile Köpeklerde İşitme Araştırmalarının Değerlendirilmesi

Köpeklerde işitme fonksiyonuna dair yapılan fMRI çalışmaları, genellikle sınırlı örneklem büyüklüklerine sahiptir. Bu durum, bireysel çalışmalarda elde edilen sonuçların genelleştirilmesini zorlaştırabilir. Meta-analiz yöntemi, bu sınırlamaları aşarak farklı çalışmalardan elde edilen bulguları

birleştirir ve daha kapsamlı sonuçlar sunar. AudiMeta alışması, bu bağlamda önemli bir örnektir (Yalçın Ülger, 2023a). Çalışma, 11 farklı fMRI araştırmasından elde edilen verileri inceleyerek, köpeklerin işitsel korteksinin anatomik ve fonksiyonel özelliklerini detaylı bir şekilde analiz etmiştir (Czeibert vd., 2019).



Şekil 3. MR çekimi için kafası bandajla sabitlenen köpek (Boch vd., 2023)

İşitsel Korteksin Haritalanması ve Cinsiyet Farklılıkları

AudiMeta alışması, köpeklerde primer işitsel alanın konumunu ve özelliklerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, köpeklerin işitsel korteksinin literatürde yaygın olarak kabul edilen yerleşiminden farklı bir bölgede, kaudal sylvian girusta yer aldığını göstermiştir. Ayrıca, erkek ve dişi köpekler arasında işitsel korteksin konum ve aktivasyon boyutlarında farklılıklar saptanmıştır. Dişi köpeklerde sağ hemisferdeki aktivasyonun daha geniş olduğu gözlenirken, erkeklerde bu fark daha az belirgindir (Yalçın Ülger, 2023a).

Hayvan Refahı ve Veteriner Hekimlikte Kullanım

Meta-analiz çalışmaları, köpeklerin işitme fonksiyonları ve nörofizyolojisine dair elde edilen bilgilerin uygulamalı alanlarda kullanılmasına olanak tanır. Örneğin, yaşa bağlı işitme kaybı (presbiküsis) gibi sorunların anlaşılması ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önemli bir temel sağlar. Ayrıca, fMRI sonuçları, işitme cihazlarının optimizasyonu ve köpek eğitiminde kullanılan sesli komutların etkinliğinin artırılması için yol gösterici olabilir (Gábor vd., 2020).

Meta-Analiz Çalışmalarının Geleceği

Veteriner nörofizyolojide meta-analizlerin daha yaygın bir şekilde uygulanması, sadece işitme fonksiyonlarının değil, aynı zamanda diğer duysal ve bilişsel süreçlerin anlaşılmasında da yeni fırsatlar sunacaktır. Gelecekteki çalışmaların, farklı köpek ırkları ve yaş gruplarını kapsayarak, nörofizyolojik süreçlerin genetik ve çevresel faktörlerle nasıl etkileşimde bulunduğunu incelemesi beklenmektedir. Ayrıca, teknolojik gelişmelerle birlikte fMRI yöntemlerinin daha yaygın ve erişilebilir hale gelmesi, meta-analizlerin bilimsel bilgiye olan katkısını artıracaktır.

Sonuç

Meta-analiz, veteriner nörofizyolojide yalnızca bireysel çalışmaları birleştiren bir yöntem değil, aynı zamanda bilimsel yenilikleri tetikleyen güçlü bir katalizördür. Bu yöntem, geçmişten geleceğe bir köprü kurarak farklı disiplinlerdeki bilgiyi bir araya getirir ve daha büyük sorulara yanıt bulmamıza olanak tanır. Özellikle köpeklerde işitme fonksiyonunun haritalandırılması ve nörofizyolojik süreçlerinin anlaşılması gibi zorlu konularda, meta-

analiz, bireysel çalışmaların sınırlılıklarını aşarak daha kapsamlı ve sağlam sonuçlara ulaşmayı mümkün kılar.

fMRI gibi karmaşık ve maliyetli teknolojilerde meta-analiz kullanımı, yalnızca elde edilen verilerin etkin değerlendirilmesini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda araştırmacılara eşsiz bir fırsat sunar. Yüksek maliyetler, sınırlı örneklem büyüklükleri ve metodolojik çeşitlilik gibi zorluklarla karşı karşıya olan bu alanda, meta-analiz, mevcut verilerden genel eğilimler ve daha geniş bağlamlar çıkarmaya olanak tanır. Bu yönüyle meta-analiz, hem teorik hem de pratik açıdan yeni yollar açar ve bilime katkıda bulunur.

Ancak meta-analiz, yalnızca mevcut verileri derlemekle sınırlı değildir. Bu yöntem, yeni hipotezler geliştirmek, yenilikçi çözümler üretmek ve farklı disiplinlerde yaratıcı yaklaşımları mümkün kılmak için de güçlü bir araçtır. Bir cerrah, yeni bir ameliyat tekniği geliştirmek için; bir veteriner hekim, hayvan sağlığını etkileyen çevresel faktörleri anlamak için; bir mühendis ve bir istatistikçi, karmaşık sorunlara çözüm aramak için meta-analizden faydalanabilir. Bu disiplinler arası işbirlikleri, bilginin yalnızca bir alanda değil, birçok alanda değer yaratmasını sağlar.

Sonuç olarak, meta-analiz, veteriner nörofizyolojide köpeklerde işitme fonksiyonunun anlaşılmasından çok daha fazlasını ifade eder. Bu yöntem, geçmiş verilerden geleceğin sorularına yanıt ararken bilim insanlarını farklı düşünmeye, yenilikçi yollar keşfetmeye ve daha geniş bir perspektif geliştirmeye teşvik eder. Meta-analiz, bilim dünyasında yalnızca bir yöntem değil, aynı zamanda bir vizyon aracı olarak, hem bugün hem de gelecek nesiller için bilimsel keşiflere yön vermeye devam edecektir.

Kaynaklar

Andics, A., Gácsi, M., Faragó, T., Kis, A., & Miklósi, Á. (2014). Voice-Sensitive Regions in the Dog and Human Brain Are Revealed by Comparative fMRI. *Current Biology*, 24(5),574-578. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.01.058>

Berns, G. S., Spivak, M., Nemanic, S., & Northrup, N. (2018). Clinical Findings in Dogs Trained for Awake-MRI. *Frontiers in Veterinary Science*, 5. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00209>

Boch, M., Wagner, I. C., Karl, S., Huber, L., & Lamm, C. (2023). Functionally analogous body- and animacy-responsive areas are present in the dog (*Canis familiaris*) and human occipito-temporal lobe. *Communications Biology*, 6(1), 1-15. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05014-7>

Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2009). *Introduction to Meta-Analysis*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470743386.ch2>

Boros, M., Gábor, A., Szabó, D., Bozsik, A., Gácsi, M., Szalay, F., Faragó, T., & Andics, A. (2020). Repetition enhancement to voice identities in the dog brain. *Scientific Reports*, 10(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60395-7>

Cooper, H. M., Hedges, L. V., & Valentine, J. C. (Ed.). (2009). *The handbook of research synthesis and meta-analysis* (2nd ed). Russell Sage Foundation.

Czeibert, K., Andics, A., Petneházy, Ö., & Kubinyi, E. (2019). A detailed canine brain label map for neuroimaging analysis. *Biologia Futura*, 70(2), 112-120. <https://doi.org/10.1556/019.70.2019.14>

Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A. R., Kurth, F., & Fox, P. T. (2012). Activation Likelihood Estimation meta-analysis revisited. *Neuroimage*, 59(3), 2349-2361. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.017>

Gábor, A., Gácsi, M., Szabó, D., Miklósi, Á., Kubinyi, E., & Andics, A. (2020). Multilevel fMRI adaptation for spoken word processing in the awake dog brain. *Scientific Reports*, 10(1), 11968. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68821-6>

Higgins, J. P., & Green, S. (Ed.). (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series* (C. 4). John Wiley & Sons, Ltd.

Lombardi, L. (2019, Şubat 21). *Roll Over, Sit, Lie Still in the MRI: How Brain Imaging Helps Us Understand Dogs*. <https://www.brainfacts.org/443/in-the-lab/animals-in-research/2019/roll-over-sit-lie-still-in-the-mri-how-brain-imaging-helps-us-understand-dogs-022119>

Strain, G. M. (2012). Canine deafness. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 42(6), 1209-1224. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.08.010>

Yalçın Ülger, E. (2023a). *Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme tekniği ile uyanık köpeklerde işitme fonksiyonunun meta-analizi* [Bursa Uludağ Üniversitesi]. <https://acikerisim.uludag.edu.tr/items/459b7fe2-e010-42ef-83f5-81141a7c4405>

BÖLÜM IV

Kedi ve Köpeklerde Evcilleştirme, İletişim ve Bazı Davranışlar

Onur ERZURUM¹

1. Giriş

İnsanların çeşitli sebeplerden dolayı hayvanları yanları çekmek istemeleri evcilleştirme ile sonuçlanmıştır. Evcilleştirilen ilk hayvan olan köpek insanların avlanma, korunma ve tehlikelere karşı koyabilmeleri amacıyla yardımcı olmuştur. Kedilerin evcilleştirme ihtiyacı ise köpeğe göre çok daha sonra ortaya çıkmıştır. Köpeklerin ve kedilerin insanlarla bir arada yaşamaya kolay uyum sağlayabilmeleri evcilleştirilmelerinde önemli bir faktör olmuştur. Evcil kedi ve köpeklerin taksonomik olarak sınıflandırılması Tablo 1 ve Tablo 2’de verilmiştir.

¹Dr. Öğr. Üyesi, Selçuk Üniversitesi, Karapınar Aydoğanlar Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Konya/TÜRKİYE, Orcid: 0000-0001-7074-8573, onurerzurum@selcuk.edu.tr

Davranış, canlının iç ya da dış etkenler tarafından etkilendiği durumlara vermiş oldukları tepki olarak ifade edilebilir. Bir memelinin davranışı her zaman gelişmektedir, çünkü öğrenme anne karnında başlayan ve yaşlılığa kadar devam eden bir süreci içermektedir. Ancak hem genç hem de yaşlı kedi/köpeklerde gördüğümüz değişikliklerin çoğu, duyu organlarında ve merkezi sinir sisteminde meydana gelen öğrenme ve yapısal değişikliklerin birleşiminden kaynaklanır.

Kedi ve köpeklerin birlikte yaşadıkları insanlarla ya da hayvanlarla kuracakları iletişim sosyalleşmeleri için gereklidir. Bu sosyalleşme sonucunda refah seviyeleri de olumlu anlamda etkilenmiştir.

Tablo 1: Köpeklerde taksonomik sınıflandırma

Alem	Animalia
Şube	Chordata
Sınıf	Mammalia
Takım	Carnivora
Aile	Canidea
Cins	Canis
Tür	Canis lupus familliaris

Tablo 2: Kedilerin taksonomik sınıflandırılması

Alem	Animalia
Şube	Chordata
Sınıf	Mammalia
Takım	Carnivora
Aile	Felidea
Cins	Felis
Tür	Felis silvestris catus

2. Evcilleştirme tarihi

2.1. Köpek

Evcil köpek (*Canis familiaris*) kpekgiller familyasında bulunan 38 türden birisidir. Köpekler yaklaşık 10 milyon yıl önce biyolojik olarak uyumlu olmalarından dolayı diğerklerinden ayrılan bir gruptur. Karnivor ailesi çeşitli kurt, akal, tilki gibi türleri içermektedir. Ancak evcil köpeklerin, bir türden mi ya da birkaç türden mi geldiğı tam olarak bilinmemekte olup halen tartışma konusudur. Bu ihtimallerden kuvvetli olanı ise aynı sayıda kromozom çiftine sahip olmalarından, davranışlarındaki benzerliklerden ve evcil köpeklerle iftleştiklerinde verimli yavrular verebilmelerinden dolayı kurtlar (*Canis lupus*) ve altın akallardır (*Canis aureus*). Bu konu halen gizemini korumaya devam etmektedir. Bir teoride insanların köpekler sayesinde daha etkili bir avcı haline geldiğı; diğerk bir teoriye göre ise köpeklerin tehlikeyi sezmelerinin insanlarla olan bağılarının temelini oluşturduğı yönündedir (Braastad & Bakken, 2002).

Arkeolojik bulgular farklı coğrafi bölgelerde köpeklerin vücut büyüklükleri açısından çeşitlilik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Modern kpeğın ilk tipleri 3-4 bin yıl önceki çizimlerde ve fresklerde yer almıştır. Mısır'da Tazılar, Asya'da büyük Mastiff tipleri ve in'de Pekinez tiplerinin çizimleri sanat eserlerinde görülmektedir. Romalılar köpekleri ev köpekleri, av köpekleri, iz süren köpekler, avlanan köpekler olarak isimlendirmişlerdir. İnsanlar bu bilgileri kullanarak, köpeklerin dış görünüşlerine ve yeteneklerine göre 400'den fazla köpek ırkı yetiştirmişlerdir (Morey, 1994; Clutton-Brock, 1999). FCI (2024)'a (Federation Cynologique

Internationale) göre günümüzde 359 farklı köpek ırkı olduğu ifade edilmektedir.

Köpekler halen avlanma, koruma, arama kurtarma gibi çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Evcilleştirilen ve çeşitli sebeplerle seleksiyona uğrayan köpeklerde vücut yapısı ve vücut büyüklükleri açısından da değişiklikler meydana gelmiştir. Farklı yapıdaki baş ve kulak görünimleri ile farklı renklere sahip köpekler de ortaya çıkmıştır (Atasoy & Erdem, 2016).

2.2. Kedi

Kedilerin atalarının günümüzden 33-55 milyon yıl önce Viverridae familyasından türediği tahmin edilmektedir. Kedigillere ait ilk fosiller olarak bilinen Proailurus Fransa'da bulunmuştur. Bunlar ev kedisi boyutlarında olan evrim geçirmemiş sivri dişlere ve pençelere, uzun kuyruk yapısına sahip avcı bir türdür. Pseudealurus'lar, yaklaşık 20 milyon yıl önce Proailurus'tan evrimleşmiştir. Bunlar ayak uçlarında yürüyen, vahşi kedilere benzeyen sivri dişlere sahip olan türlerdir. Günümüzdeki kedilerin ise Pseudealurus'lardan evrimleşen Kılıçdişli'ler (Machairodontinae) olduğu tahmin edilmektedir. Kedilerin insanlarla olan etkileşimlerinin başlamasının 100 bin yıl önce olduğu düşünülmektedir. Evcil kediler yaklaşık 50 farklı ırka sahiptir. Evcil kedilerin kökeninin Felis silvestris olduğu düşünülmektedir (Braastad & Bakken, 2002; Budağ, 2016).

Kediler yalnız yaşamalarından büyük bir grup halinde yaşamaya kadar esnek bir çeşitlilik gösterirler. Gruplar halinde yaşarlarken yetişkin kediler ve yavruları küçük gruplar oluşturabilirler. Bu küçük gruplar büyük bir alanı kapsayarak bir koloni oluşturabilirler. Oluşan koloni içinde, dişi kolonisinde

rekabetler şekillenebilir ve merkezi dişiler ile çevresel dişiler olarak bölünebilir. Merkezi dişilerin üreme yeteneği daha yüksektir ve daha sağlıklıdır. Yetişkin erkeklerde bu tip koloniler içinde kendilerine yer bulabilirler. Bunlar merkezi erkekler olarak isimlendirilir. Bu şekilde oluşan bir sosyal yapı aslanlarınkine çok benzer durumdadır.

Yüksek yoğunluğa sahip gruplarda baskın bireylerin kaynaklara öncelik vermesi grupta mutlak bir hiyerarşi olduğunu gösterir. Popülasyon yoğunluğu mevcut olan kaynaklara göre düşük olduğunda kediler bölgesel olarak tutucu bir hale gelirler. Bölgeselcilik yalnız olan ve üreyen dişiler de daha belirgindir. Kısır erkekler diğerlerine göre bölgeye daha yakın konumda bulunurlar.

Davranışsal olarak da evcilleştirme tek bir özellik için değil, ruh halini, duyguyu, agonistik ve ilişkisel davranışı ve sosyal iletişimi etkileyen aynı zamanda hepsinin bir şekilde değiştirilmiş unsurlarını içeren bir dizi özellik olduğu ifade edilebilir.

3. İletişim

Köpekler ve kediler bireyler arasındaki etkili iletişimin sağlanmasında koku alma, görme, işitsel sinyaller ve fiziksel temasları kullanırlar. İletişim seçeneklerini bireyler arasında kullansalar da sesli iletişimi kediler insanlarla etkileşim için daha çok kullanırlar.

3.1. Köpekler

3.1.1. Görsel iletişim

Köpekler kurtlar ile baskınlık saldırganlık ve korku davranışları ile ilgili birçok benzer duruş gösterirler. Vücut duruşu, ağız, gözün açıklık derecesi, kulak ve kuyruk pozisyonları köpeklerin duygusal durumunu yansıtır. Kulakların dik duruşu

farkındalığı, başa doğru yatmış kulaklar itaati veya korkuyu gösterir. Kuyruk sallanıyorsa heyecanı, dik tutuluyorsa farkındalığı, alçak tutuluyorsa itaati, bacakların arasına kısıtılmış bir pozisyonda duruyor ise de korkuyu ifade eder. Ağız yapısı için dudaklar gergin ve geriye doğru çekilmiş ise bir tehdit algılandığını gösterir. Eğer baskınlığını gösterecekse vücut, baş ve kulaklar dik konumda tutulur. Saldırganlığın ifadesinde hem baskın durumda olan hem de çekinik durumda olan köpeklerde dudaklar dişlerini gösterecek şekilde geriye çekilmiş ve omuz bölgesindeki tüyler dikleşmiştir. Bu pozisyonlar bireyin grup içindeki konumuna göre değişiklik gösterebilir. Baskın bireyler kendilerini olabildiği kadar büyük gösterecek bir vücut yapısına bürünürlerken, altta bulunan bireyler ise geriye çekilmiş bir kuyruk, alçalmış bir vücut ve kulak duruşuna bürünürler.

İletişimde gözler de önemlidir. Grup içindeki baskın ve baskın olmayan bireyler arasında gerçekleşecek bir göz teması, baskın olmayanların kulaklarını geriye çekerek indirmesine olanak verecektir. Grupta baskınlığı belli olmayan bireyler arasındaki göz teması ise olası bir kavgayı teşvik edecektir. Altta bulunan bireylerin temas kurmak istediği birey baskın birey ise vücudunu küçültür, kuyruğu alçak bir seviyede sallayarak baskın bireyin ağzına doğru yaklaşır.

3.1.2. Sesli iletişim

Köpekler sesli iletişimi hırlama, uluma homurdanma, havlama ve sızlanma gibi geniş bir çeşitlilikle kurarlar. Bunlar köpeklerin içinde bulundukları durumlara göre değişiklik gösterir. Hırlamalar uyarı veya tehdit sinyali olarak algılanır. Sızlanmalar ise savunmaya geçildiğini veya acı çektiğini ifade eder. Yalnız olanların ulumaları

ise sosyal olarak temasa geçmek istediklerini belirtir (Braastad & Bakken, 2002).

3.1.3. Koku iletişimi

Köpeklerde kimyasal sinyaller üçüncü bir iletişim kaynağı olarak değerlendirilir. Yaşadıkları bölgenin işaretlenmesinin dışkı ve idrarlarındaki kimyasal bileşenlerden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Yüz, kuyruk ve anal bölgelerle ilişkili olan vücut kokuları bireyler arasındaki doğrudan temasta kullanılır (Scott & Fuller, 1965; Fox, 1971; Thorne, 1992).

3.2. Kediler

3.2.1. Görsel İletişim

Tıpkı köpeklerde olduğu gibi kedilerde görsel sinyallerini vücut duruşları, kulak ve kuyruk pozisyonları ile ifade ederler. Kulakları dik pozisyondayken başına doğru aşağıya veya kısmen geriye aşağıya doğru konumlandırabilirler. Vaşak ve kaplan gibi vahşi kedilerin kulaklarının arkasında koyu renkli işaretler bulunur. Kulaklar geriye doğru dönük konumdayken bu işaretler ön taraftan görünür ve kulakları daha belirgin bir hale getirirler. Bu konumda olan kulaklar saldırganlığı işaret eder. Görsel olarak koyu işaretlerin ön taraftan belli olmasının saldırganlık durumunda rakibini çekilmeye yönlendirdiği düşünülmektedir. Eğer kulaklar saldırganlık durumunda çeneye aşağıya doğru düzleştirilmiş ise kedilerin alt statüyü kabul ettiğini ifade eder. Bu konumdayken baskın kedi saldırırsa alt birey ağzı açık bir şekilde tıslayarak kendini savunmaya geçer. İçinde bulunduğu durumu gözbebeklerini büyüterek de gösterirler. Dik dik bakan gözler de tehdit sinyaline işaret eder. Bu yüzden kediler agonistik bir durumda birbirleriyle göz teması kurmaktan kaçınırlar.

Kulak ifadeleri kısa vadeli duyguları gösterirken vücut pozisyonları daha genel bir bilgi sağlayabilir. Kuyruk dikey olarak aşağı bakıyor, kedi ara sıra etrafına bakıyor ve vücudunu daha büyük göstermeye çalışıyorsa saldırganlığı ifade ediyordur. Savunmaya geçen bir kedi ise başını ve kuyruğunu saklayacak şekilde yere çömelebilir. Bacakları üzerinde dik duruyor, sırtını kamburlaştırıyor, kulaktaki tüylerini dikleştiriyor ve kuyruğunu kısmen veya tamamen kaldırıyor ise saldırganlık ile savunma arasındaki kararsızlığı ifade eder. Bu ifadeyi özellikle yavrularını korurlarken ya da kaçma ihtimalinin bulunmadığı bir yeri korurlarken gösterebilirler. Dikey pozisyonda tutulan bir kuyruk kediler arasındaki etkileşimle de ilişkilendirilmektedir (Kiley-Worthington, 1976; Brown, 1993; Bernstein & Strack, 1996; Brown & Bradshaw, 2014).

3.2.2. Sesli iletişim

Kedilerin sesli iletişimde kullandıkları çeşitlilik oldukça fazladır. Saldırgan kediler ağızları açık bir şekilde hırlayabilir, miyavlayabilir veya ağzını açıp yavaş yavaş kapatarak ulumaya benzer sesler çıkarabilir. Savunmada olan kediler ise tıslayabilir ve tükürebilirler. Çok daha naif bir şekilde ifade edilen mırıldanmalar hastalık veya acı çekme durumlarında görülebilir. Bu sinyal bir selamlama da olabilir ya da aniden başlıyorsa bir çağrı da olabilir. Bu iletişimi uzak bir mesafede olan kedinin annesine ulaşmaya çalışması ya da insanlara karşı bir miyavlaması olarak da değiştirebilir (Braastad & Bakken, 2002).

3.2.3. Koku iletişimi

Bu iletişim tipinde de kesin bir yorum yapmak zordur. İdrarlarını çömelerek ya da püskürterek yapabilirler. Her iki tipte de bireysel bilgileri bırakıyor gibi düşünülse de ikincisi koku

işaretlemesi ile eşleşmiştir. Püskürtme hem erkekler hem de dişiler tarafından kullanılır. Yoğun gruplarda erkekler baskınlıklarını ifade etmek için idrarlarını püskürterek yaparlar. Bölgelerin kenarlarını koku ile işaretleyemezler, bunun yerine idrar izleri ile bölgenin yakınlarına izler bırakırlar. Diğer kediler bu alanları koklarlarken caydırılmış gibi görünmezler ve genellikle başlarını yukarıya doğru kaldırarak ağzını açar, üst dudaklarını kıvrarak flehmen hareketini gösterirler (Atasoy & Erdem, 2014). Dişilerde östrusta olduklarını belirtmek için koku bırakabilirler. Kedi çenesini, ağzını, vücudunun yan tarafını veya kuyruğunu bir nesneye sürterek, pençeleriyle tırmalayarak tükürük veya ter bezlerinden salgıları bırakırlar (Braastad & Bakken, 2002).

3.2.4. Dokunsal iletişim

Sürtünme, yalama diğer kedilere veya insanlara karşı yapılabilir. Bu ortak bir grup kokusu geliştirmenin yolu olarak kullanılır. Sosyal bağlarını kurmak ve geliştirmek için bu yöntemleri kullanabilirler (Leyhausen, 1979; Turner & Bateson, 2000).

4. Avlanma Davranışları

4.1. Köpek

Kurtlar, tavşanlardan, daha büyük kemirgenlere kadar her boyutta avlanabilen avcılardır. Eğer büyük boyuta sahip bir av avlanacaksa grup halinde saldırarak avlanmayı tercih ederler. Bu saldırılarda avlarını zayıflatmak için küçük ısırıklar alırlar. İnsanlar, kurtların bu avlanma davranışlarına ve hislerine dayanarak köpekler için belirli davranışlar seçmişlerdir. Bu seçilimin yapılması örneğin görüş yeteneğini kullanan tazılara, iz sürme yeteneğini kullanan koku uzmanı köpeklere ve çoban köpeklerine uzanmıştır. Çeşitli ırklar arasında oluşabilecek farklılıklara rağmen seçilimin ana etkisi

köpeklerle yeni özelliklerin kazandırılmasından ziyade var olan özelliklerin davranış kalıplarının şekillendirilmesi olmuştur (Wills & Simpson, 1994).

4.2. Kediler

Sahipleri tarafından iyi bir şekilde beslenen kediler bile kuşları, fareleri ve kemirgenleri halen büyük bir hevesle avlarlar. Sıçanların kendilerini savunabilmesinden dolayı kediler sıçanlara karşı çok fazla ilgi göstermezler. Ancak bu genç sıçanlar için geçerli değildir ve kediler genç sıçanları avlama isteğine sahiptirler. Kedilerin bu denli avlanma istekleri tavşan kuş gibi canlıların popülasyonlarına zarar verebilir (Braastad & Bakken 2002).

Kediler üstün bir işitme ve görme yeteneğine sahiplerdir. Bu yeteneklerini avlarını tespit etmek için kullanırlar. En ufak bir şekilde hareket eden bir nesne gördüklerinde avcılık yetenekleri harekete geçer. Bu nedenle kedi, oyun amaçlı olarak hareket ettirilen bir nesne gördüğünde avlanma yeteneklerini sergiler. Kediler avlanmak için sakin ve sabırlı bir şekilde doğru zamanı bekler. Zamanı geldiğinde ise çok atik bir şekilde avına doğru hareketlenir, koşabilir ve sıçrayabilir. Eğer kedi yeteri kadar aç değilse öldürücü son darbeyi yapmayabilir ve bu sırada avını kaçıır. Kedi, kaçan avını gördüğünde ise tekrar avlanma yeteneğini kullanarak avını yakalar ve bu durum kedinin avıyla oynamasıyla sonuçlanır (Leyhausen, 1979; Dyczkowski & Yalden, 1998; Turner & Bateson, 2000).

5. Doğum ve Ebeveyn Davranışları

5.1. Köpekler

Köpeklerde gebelik süresi yaklaşık 65 gün sürer. Doğum zamanı yaklaştıkça anne huzursuz bir hal alır. Kendisi için korunaklı olduğunu düşündüğü karanlık bir yer bulmaya çalışır. Doğumdan önceki gün yemeyi reddeder. Doğum yaklaştıkça soluk soluğa kalır ve bu süre 12 saatten uzun sürebilir. Doğum başladığında, yavrunun doğumu genellikle birkaç dakika sürer ve yavrular arasındaki süre 20 dakika ile 2 saat arasında değişiklik gösterebilir. Yavru doğduktan sonra annesi onu yalayarak ilk nefesini almasına yardımcı olur. Göbek bağıını koparır ve plasentasını yer, yavruyu yalayarak kurutmaya çalışır, yavrunun emebilmesini sağlamak için uzanır (Concannon, 1986; Abitbol & Inglis, 1997; Kustritz, 2005).

Yavrular doğduklarında genellikle kör ve sağır olurlar ve dolayısıyla kendilerine bakamazlar (Kendrick & ark., 1997; Czerwinski & ark., 2016). Anne ilk günlerde zamanının çoğunu yavruları ile birlikte geçirir ve yavrularda zamanlarının %30'unu anneyi emerek geçirirler. Bu sırada anne yavrularını temizler, anal bölgelerini yalayarak onları dışkılamaları ve idrarlarını yapmaları için uyarır (Walker, 2010; Connolly, 2016). Yavrular büyüdükçe birlikte geçirilen süre azalır ve onları belirli sürelerde yalnız bırakır (Guardini & ark., 2015). Yavrular yaklaşık 3 haftalık olduklarında anne gelir ve bazen yediklerini kusarak onların yemelerini sağlar. Bu sürede emme olayları aralıklı olarak devam eder. Yavrular 5 haftalık olduklarında ise, yavrular emmek istediklerinde anne buna izin vermez ve bunu hırlayarak, dişlerini göstererek hatta saldırarak ifade ederek süttten kesme işlemi başlamış olur (Wilson, 1984). Yavrular

bu tepki karşısında yerlerde yuvarlanarak sızlanabilirler ama kısa süre sonra annelerine emmek için yaklaşmaktan vazgeçerler.

5.2. Kediler

Ev kedileri, diğer evcil türlerinde sıklıkla görülen doğum sorunları ile karşılaşmadan kolaylıkla doğumlarını gerçekleştirirler. Deneyimsiz olan bazı anneler, normalde başlatmaları gereken annelik davranışını başlatmaktan çekinirler. Doğum sonrası ilk günlerde yavrularını 6-8 saat kadar emzirirler. Kediler grup halinde yaşıyorlarsa gruptaki kedilerden birisi yavruları emziriyorsa ortak bir yetiştirme şekillenebilir. Emzirme dönemleri giderek azalır ve 3. haftadan sonra daha da azalır. Yavrular 4-5 haftalık olduklarında anneleri yavrularına avladıkları avlarını getirir. Daha sonraki süreçte ise anneleri yavrulara canlıları avlamayı öğretmeye başlar (Braastad & Bakken, 2002).

6. Köpekler ve Kedilerin İnsanlarla Etkileşimi

Köpekler ve kediler insanlarla aralarında güçlü bir etkileşim bağı kurabilirler. Bu şekilde kurulan bağlar insanlarda da olumlu etkiler yaratabilir. İnsanların duygusal ve ruhsal anlamda rahatlamalarına yardımcı olurlar. Küçük çocuklar için de kedi köpekler ile kurulacak bağlar onların yaşamlarında, sosyal davranışlarında ve duyguların ifade edilmesinde etkilidir. Hayvan destekli terapiler de bunlara örnek olarak verilebilir. Bu amaçlara yönelik olarak köpekler özel olarak eğitilirler. Kedi ve köpeklerin insanlar üzerindeki olumlu etkilerini görebilmek için tabi ki onların refahları ve ihtiyaçları dikkate alınmalıdır (Braastad & Bakken 2002).

Köpeklerin duygusal, fiziksel ve öğrenme yetenekleri çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. Hedefler doğrultusunda yetiştirilmiş

ve eğitilmiş köpekler körlere, sağırlara ve fiziksel engelli bireylere yardımcı olurlar. Ayrıca belirli görevler için eğitilen köpekler de polis köpeği, narkotik köpeği ve arama kurtarma köpekleri olarak kullanılabilir (Fine, 2000).

7. Sonuç

Kedi ve köpeklerde evciltme tarihi ile başlayan insana alıştırma dönemi, birlikte yaşama kavramını da ortaya çıkarmıştır. İnsanlar ile hayvanların birlikte yaşamaları kendilerini beden dilleri ile ifade eden bu hayvanların anlaşılması gerekliliğini doğurmuştur. Hayvan davranışlarının insanlar tarafından anlaşılması hem insanlar için hem de hayvanlar için oldukça önemli bir durumdur. Öyle ki hayvanlar, birbirleri arasında kurdukları ilişkilerde bile bu davranış sinyallerini kullanmaktadırlar. Dolayısıyla insanların da bu davranış sinyallerinin ifadelerini anlayarak hayvanlarla birlikte yaşamaları birbirlerinin refah ve mutluluk seviyelerini etkileyecektir.

İnsan-hayvan etkileşimlerinde bu sinyaller, ortak kullanılan alanlarda hayvanların rahatsız oldukları ya da rahat ettikleri durumların, hayvan-hayvan etkileşimlerinde ise saldırganlık, agresiflik ya da annelik davranışları gibi davranış kalıplarının ortaya koyulması ile anlık olarak duygu ifadelerinin anlaşılmasına yardımcı olur. İnsanlar ile birlikte yaşayan köpeklerin sahiplerinin kişiliklerinden etkilendikleri, buna karşın kediler için sahiplerinin kişiliklerinin çok önemli olmadığı söylenebilir. Ancak bu kesinlikle kedilerin sahiplerinin kişiliklerinden etkilenmediği anlamını taşımamaktadır. Kediler için daha fazla ve detaylı bir şekilde davranış/duygu çalışması yapılmasının sonucunda, kedilerin hangi bileşenlerinin sahiplerinin kişiliklerinden etkilendiği ortaya koyulabilir.

Kaynaklar

Atasoy, F., & Erdem, E. (2014) Senses of dog. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 54 (1), 33-38.

Atasoy, F., & Erdem, E. (2016) Köpeklerde vücut yapısı ve uyumluluğu. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1 (1), 32-38.

Fine, A. (2000) *Handbook on animal-assisted therapy: theoretical foundations and guidelines for practice*. San Diego: Academic Press.

Morey, D. F. (1994) The early evolution of the domestic dog. *American Scientist*, 82 (4), 336–348.

Clutton-Brock, J. (1999) *A natural history of domesticated mammals*, (Second edit). Cambridge: Cambridge University Press.

Bradshaw, J.W.S. (1992) *The behaviour of the domestic cat*. Wallingford, UK: CAB International.

Scott, J. P. & Fuller, J. L. (1965) *Dog behaviour, the genetic basis*. Chicago: University of Chicago Press.

Fox, M. W. (1971) *Behavior of wolves, dogs and related canids*. New York: Harper & Row,

Thorne, C. (1992) *The waltham book of dog and cat behaviour*. Oxford: Pergamon Press.

Leyhausen, P. (1979) *Cat behavior: the predatory and social Behavior of Domestic and Wild Cats*. New York: Garland STPM Press.

Turner, D. C. & Bateson, P. (2000) *The domestic cat: the biology of its behaviour* (Second edit). Cambridge: Cambridge University Press.

Wills, J. M. & Simpson, K. W. (1994) *The waltham book of clinical nutrition of the dog and cat*. Oxford: Elsevier Science.

Dyczkowski, J. & Yalden, D. W. (1998) An estimate of the impact of predators on the British field vole *Microtus agrestis* population. *Mammal Review*, 28 (4), 165–184.<https://doi.org/10.1046/j.1365-2907.1998.00032.x>

FCI (2024). Presentation of our organisation. (Erişim Tarihi: 01.10.2024, Erişim adresi:<https://www.fci.be/en/Presentation-of-our-organisation-4.html>)

Driscoll, C. A., Menotti-Raymond, M., Roca, A. L., Hupe, K., Johnson, W. E., Geffen, E., Harley, E. H., Delibes, M., Pontier, D., Kitchener, A. C., Yamaguchi, N., O'brien, O. J. & Macdonald, D. W. (2007) The Near Eastern origin of cat domestication. *Science*, 317 (5837), 519-523.

Braastad, B. O. & Bakken, M. (2002) Behaviour of dogs and cats. Per Jensen (Ed.), *The ethology of domestic animals: an introductory text* (173-192). Wallingford, Oxfordshire, UK; CABI Publishing.

Czerwinski, H. V., Smith, P. B., Hynd, I. P. & Hazel S. J. (2016) The influence of maternal care on stress-related behaviors in domestic dogs: what can we learn from the rodent literature? *Journal of Veterinary Behavior*, 14, 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2016.05.003>

Kendrick, K. M., Da Costa, A. P., Broad, K. D., Ohkura, S., Guevara, R., Lévy, F., & Keverne, E. B. (1997). Neural control of maternal behaviour and olfactory recognition of offspring. *Brain Research Bulletin*, 44(4), 383-395. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(97\)00218-9](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(97)00218-9)

Abitbol, M. L., & Inglis, S. R. (1997). Role of amniotic fluid in newborn acceptance and bonding in canines. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*, 6(1), 49-52. doi: 10.1002/(SICI)1520-6661(199701/02)6:1<49::AID-MFM10>3.0.CO;2-H.

Kustritz, M. V. R. (2005). Reproductive behavior of small animals. *Theriogenology*, 64(3), 734-746. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.05.022>

Lezama-García, K., Mariti, C., Mota-Rojas, D., Martínez-Burnes, J., Barrios-García, H., & Gazzano, A. (2019). Maternal behaviour in domestic dogs. *International journal of veterinary science and medicine*, 7(1), 20-30. <https://doi.org/10.1080/23144599.2019.1641899>

Walker, C. D. (2010). Maternal touch and feed as critical regulators of behavioral and stress responses in the offspring. *Developmental psychobiology*, 52(7), 638-650. <https://doi.org/10.1002/dev.20492>

Guardini, G., Bowen, J., Raviglione, S., Farina, R., & Gazzano, A. (2015). Maternal behaviour in domestic dogs: a comparison between primiparous and multiparous dogs. *Dog behavior*, 1(1), 22-33. <https://doi.org/10.4454/db.v1i1.4>

Wilsson, E. (1984). The social interaction between mother and offspring during weaning in German shepherd dogs: individual

differences between mothers and their effects on offspring. *Applied Animal Behaviour Science*, 13(1-2), 101-112. [https://doi.org/10.1016/0168-1591\(84\)90056-X](https://doi.org/10.1016/0168-1591(84)90056-X)

Concannon, P. W. (1986). Canine pregnancy and parturition. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 16(3), 453-475. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(86\)50053-X](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(86)50053-X)

Brown, S. L., & Bradshaw, J. W. (2014). Communication in the domestic cat: Within-and between-species. Dennis C. Turner, Patrick Bateson (Ed.), *The domestic cat: The biology of its behaviour*, (37-59). United Kingdom: Cambridge University Press

Kiley-Worthington, M. (1976). The tail movements of ungulates, canids and felids with particular reference to their causation and function as displays. *Behaviour*, 56(1-2), 69-114. <https://doi.org/10.1163/156853976X00307>

Brown, S. L. (1993). *The social behaviour of neutered domestic cats (Felis catus)* (Doctoral dissertation, University of Southampton).

Bernstein, P. L., & Strack, M. (1996). A game of cat and house: spatial patterns and behavior of 14 domestic cats (*Felis catus*) in the home. *Anthrozoös*, 9(1), 25-39. <https://doi.org/10.2752/089279396787001572>

Budağ, C. (2016). Evcil Kedi (*Felis silvertris catus*) ve Evci Kedilerin Beslenmesi. *Türkiye Klinikleri Dergisi*, 1 (1), 90-102.

BÖLÜM V

Faydalı Mutasyonların Zararları

Mehmet YARDIMCI¹

Giriş

Biyoloji ders kitapları yararlı ve zararlı mutasyonları öğrencilere sanki bunlar sıradan ve sayıları aşağı yukarı eşitmiş gibi sunar ancak öğrencilere yararlı mutasyonların tam olarak ne olduğu veya yok denecek düzeyde nadir olduğu konusunda vurgu yapmazlar. Bu kitaplar diğer bölümlerinde ise mutasyonların çoğunun patolojik veya hastalığa neden olduğunu öğretir, ancak evrim yanlısı görüşe sahip olanlar bu bilgiyi evrime uygulamazlar. Mutasyonların evrim için gerekli olduğu dile getirilse de var olan adaptasyonlara da zarar verebileceği gözden kaçırılır.

Bir mutasyonun yararlı olabilmesi için canlının lehine yeni kazanımlar sunması, fonksiyon, adaptasyon, verimlilik, sağlık,

¹ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootehni Anabilim Dalı, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5650-437X>

direnç, tolerans, etkileşim gibi mevcut özelliklerde ilerleme ve pozitif yönlü değişim sağlaması gerekir. Canlının kendisinde zaten var olan bir özelliğin açığa çıkması veya örtülmesi mutasyon değildir.

Genetik materyal, hem belirli proteinler üreten yapısal genleri hem de yapısal genlerin aktivasyonunu kontrol eden ve her yapısal genin ne zaman, hangi hücrelerde ve ne kadar süreyle kendine özgü proteinini ürettiğini belirleyen düzenleyici genleri içerir. Yapısal genlerde mutasyonla önemli evrimsel değişiklikler üretmenin son derece yavaş ve gerçekleşmesi pek de mümkün olmayan bir süreç olduğu bilimsel çevreler tarafından büyük oranda kabul edilir (Brand & Gibson, 1993).

Mutasyon, bir organizmanın DNA dizisindeki nükleik asitleri etkileyen bir değişiklik olup hücre bölünmesi sırasında DNA replikasyonunda meydana gelen hatalardan, radyasyon, morötesi ışınlar, beta, gama ve X ışınları, radyoaktif maddeler, formaldehit ve nitrik asit gibi kimyasal maddeler, birtakım ilaçlar, pH, ısı değişimleri veya viral enfeksiyonlara maruz kalmaktan kaynaklanır (İbrahim, 2021; Salem, 2016).

Mutasyon, genetik materyale yenilerinin eklenmesinden ziyade, zaten sahip olunan işlevlerin devre dışı bırakılması veya bozulması nedeniyle meydana gelir. Bu nedenle genetik değişimin genel eğilimi genetik kayba ve dejenerasyona yöneliktir (Brand & Gibson, 1993). Doktorların bugün tedavi etmeye çalıştığı çok sayıda hastalık genetik mutasyonlardan kaynaklanır.

Eşeyli üreyen canlılarda gamet hücrelerinde meydana gelen germ hattı mutasyonları (yumurta ve spermde) yavrulara

aktarılabılırken, somatik mutasyonlar (vücut hücrelerinde meydana gelen) aktarılmaz (Pamphlett, 2004; Torgerson & Ochs, 2014).

Mutasyonların Etkileri

Mutasyonlar, canlının ihtiyaçlarını karşılamaya çalışmaz. Araştırmacılar arasında genel kabul gören bir yaklaşım yararlı mutasyonların oranını tahmin etmenin zararlı olanları tahmin etmekten daha zor olduğudur çünkü yararlı mutasyonlar son derece ender görülür (Chen & ark., 2021). Gözlemlenebilir mutasyonların neredeyse tamamı zararlı olup, bazıları anlamsız, çoğu öldürücüdür. Bilinen hiçbir mutasyon, atalarından daha kompleks ve yaşama kabiliyetine sahip bir yaşam formu ortaya çıkarmamıştır. Yararlı mutasyonlar olarak ifade edilen mutasyonlar da aslında çoğunlukla yıkıcı veya bozucu mutasyonlardır (Cain, 1989; Maynard Smith, 1989). Bu noktada adaptasyon ile mutasyon olaylarının sıklıkla birbiriyle karıştırıldığını vurgulamakta yarar vardır. Adaptasyon canlının kendisinde var olan özelliklerle şekillenirken; mutasyon genetik dizilimde değişikliğe işaret eder.

Mutasyonlar germ hattı olmayan hücrelerde meydana gelirse, bu değişimler somatik mutasyonlar olarak kategorize edilebilir. Somatik kelimesi, "vücut" anlamına gelen Yunanca soma kelimesinden gelir ve somatik mutasyonlar yalnızca mevcut organizmanın vücudunu etkiler. Somatik mutasyonlar, sistematik olarak meydana gelmedikçe ve bir bireyin hayatta kalma kapasitesi gibi bazı temel özelliklerini değiştirmedikçe kayda değer değildir. Örneğin, kanser, tek bir organizmanın hayatta kalmasını etkileyecek güçlü zararlı bir somatik mutasyondur ancak etkilediği canlının kendisinde anlamlıdır (Loewe, 2008).

Genetikteki yaygın görüş, nötr olmayan mutasyonların yararlı olmaktan çok zararlı olma olasılığının daha yüksek olduğu ve arındırıcı seçilimle ortadan kaldırılacağı yönündedir (Bao & ark., 2022; Kryukov & ark, 2007).

Literatürde geçen mutasyonlar DNA kodundaki hata (baz çiftlerinden birinin değişmesi), anlamsız (DNA kodundaki tek değişiklik durdurma kodonunu üretmesi ve protein sentezini zamanından önce sonlandırması), bir veya daha fazla nükleotid baz çiftinin DNA dizisine eklenmesi, diziden bir DNA parçası çıkarılması (silme), bir genin okuma çerçevesinde bir değişikliğe neden olma, DNA'nın anormal şekilde kopyalanması (çoğaltma) şeklinde ele alınabilir (Loewe, 2008).

Biriken mutasyon yükü ve mutasyonlar ile hastalıklar arasındaki çok sayıda ilişki vardır. İnsan gen mutasyonu veri tabanı 141000'den fazla mutasyon kaydını içermekte ve yılda 11000'in üzerinde yenileri keşfedilmektedir. Bunlardan yaklaşık 6000'inin 'hastalıkla ilişkili' ve 'işlevsel' polimorfizmleri (bir DNA dizisinin farklı versiyonları) oluşturmaktadır. Bu sınıflandırmada sadece iki kategoriye işaret edilmektedir; mutasyonlar ya hastalıkla ilişkilidir veya işlevseldir. Faydalı adı altında etiketlenmiş bir kategoriden söz edilmemektedir (Williams, 2014).

Gerçek hayatta, bir mutasyonun hiçbir zaman bir kişiyi süper kahramana dönüştürecek ya da kanatlarının büyümesine neden olacak kadar tuhaf bir şey yaratacak kadar yararlı olduğu görülmemiştir ancak bozukluklara yol açabilecek bir potansiyele sahip olduğu sıklıkla gözlenir. Mutasyonların genellikle büyük sonuçlara yol açmamasının nedenlerinden biri, hücrelerin mutasyonları çok hızlı bir şekilde etkisiz kılacak gelişmiş DNA

onarım mekanizmasına sahip olmasıdır (Debeleç Bütüner & Kantarcı, 2006). Yani mutasyonların sorun yaratmaları için çoğu durumda yeterli zaman yoktur.

Çoğu küçük etkili olan birçok yararlı olma olasılığı olan mutasyon, genetik sürüklenme veya klonlar arasındaki rekabet nedeniyle kaybolur (Rozen & ark., 2002). Zaten yararlı mutasyonlar oldukça nadirdir ve zararlı mutasyonların çoğunluğu da doğal seçilimle temizlenir. Genomlarda biriken mutasyonların büyük çoğunluğu nötr mutasyonlar sınıfına aittir (Endler, 1986; Tenailon & Matic, 2020).

Sanford (2005), yararlı mutasyonlar ile zararlı mutasyonlar arasındaki oranı ölçmek için gerçekleştirdiği bir bilgisayar analizinde yararlı mutasyonlar için sadece 186 giriş keşfederken, zararlı mutasyonlar için ise 453732 giriş bulmuş; yararlı mutasyonlar ile zararlı mutasyonlar arasındaki oran 0,00041 olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla, çok nadir görülen bir mutasyon yararlı olsa bile, herhangi bir evrim dizisindeki sonraki 10000 mutasyonun her biri ölümcül veya sakatlayıcı olacak ve sonraki 10000 hayali mutasyonun her biri evrim sürecini durduracaktır.

Mutasyonların çoğu kas hücreleri veya deri hücreleri gibi somatik hücrelerde meydana gelir ve yalnızca mutasyonun meydana geldiği hücreyi ve o hücreden büyüyen hücreleri etkileyebilir. Öte yandan germ hattı hücrelerinde, yumurta ve spermden mutasyonlar meydana geldiğinde, bunlar o yumurtadan veya spermden gelişen her hücrede, yani bir kişinin tamamında mevcut olarak bir sonraki nesle daha büyük etkilerle aktarılabilir (Acuna-Hidalgo & ark., 2016).

Korunma, bir sistemin bileşenlerini veya işlevlerini çoğaltarak güvenilirliğini artırma yöntemidir. Bu tür bir sistem, aniden meydana gelebilecek arıza durumlarında yedek bileşenlerin devreye girmesi için yedekleme ile donatılmıştır. Örneğin, bir uydu fırlatılmadan önce, içinde yedek bilgisayarlar ve navigasyon sistemi gibi kritik bileşenler ile desteklenir. Bu durum, canlı organizmalarda genlerin kendilerini ani mutasyonlar veya diğer olumsuzluktan korumak amacıyla kopyalanmasıyla benzerlik taşır. Yedek sistemler mutasyonların olumsuz etkilerini azaltan bir biyolojik güvenlik mekanizmasıdır. Bu mekanizma, farklı aşamalarda kod çözme sırasında karmaşıklığı yüksek bir sistemin gerekliliğini ortaya koyar. Bu durum, yararlı mutasyonlar kavramını ciddi şekilde sorgular. Etkili ve yararlı bir mutasyon elde edebilmek için, bu mutasyonun, genomda aynı etkileri yaratacak şekilde tüm yedek kopyalarda benzer bir yapı ve teknik sergilemesi gerekir. Gen sayısı arttıkça, bu ilerleyici değişim üzerinde senkronize etkili mutasyonlara duyulan ihtiyaç da artar ve sağlıklı bir model oluşturma yeteneğine inanmak daha zor hale gelir (Talaat, 2017).

Zararlı mutasyonlar, araba motoru gibi karmaşık bir makinede rastgele bir değişiklik yapmaya benzetilebilir. Rastgele değişikliğin arabanın işleyişini iyileştirme şansı çok düşüktür. Değişikliğin, arabanın iyi çalışmamasına veya belki de hiç çalışmamasına neden olma olasılığı daha yüksektir. Aynı şekilde, bir genin DNA'sındaki rastgele bir değişikliğin, işlevi iyileştiren bir mutasyondan ziyade, normal işlev görmeyen veya hiç işlev görmeyen bir proteinin üretilmesiyle sonuçlanma olasılığı daha yüksektir. Bu tür mutasyonların zararlı olması muhtemeldir. Zararlı mutasyonlar genetik bozukluklara veya kansere neden olabilir (Robinson ve ark, 2023). Yaşlanmanın bile yaşla birlikte artan olumsuz etkilere sahip

zararlı mutasyonlardan kaynaklanabileceği bildirilmektedir (Brengdahl & ark., 2020).

Modern evrim teorisi, zararlı mutasyonların uygunluğu azaltılabileceğini ve adaptasyonu geciktirebileceğini öne sürer. Bu tür mutasyonların birikmesi, cinsel seçim ve kanser gelişimi gibi çeşitli biyolojik süreçlerin hızını ve yönünü etkileyebilir. Zararlı bir mutasyonun etkisi ya ortadan kalkana ya da sabitlenene kadar devam eder (Cowperthwaite & ark., 2006).

Genetik bozukluk, bir veya daha fazla gendeki mutasyonun veya kromozomal değişikliğin neden olduğu bir hastalık, sendrom veya diğer anormal durumdur. Genetik bozukluğa bir örnek kistik fibrozdur. Tek bir gendeki mutasyon vücudun, akciğerleri tıkayan ve sindirim organlarındaki kanalları tıkayan kalın, yapışkan mukus üretmesine neden olur. Genetik bozukluklar genellikle germ hattı hücrelerinde meydana gelen ve doğası gereği kalıtsal olan gen mutasyonlarından kaynaklanır (Ong & Ramsey, 2023).

Zararlı mutasyon örnekleri arasında ilk akla gelen orak hücreli anemidir. HBB geni tarafından kodlanan beta globinde meydana gelen bir mutasyon, hemoglobinin yapısını bozar ve görevini yerine getirememesine yol açar (Cordovil, 2018). Bir diğeri hemofili hastalığıdır. Bu hastalıkta kanın pıhtılaşmasını sağlayan proteinlerin genlerinde meydana gelen bir mutasyon, pıhtılaşma proteinlerinin kanı tam pıhtılaştıramadığı bir tür kalıtsal kanama hastalığına sebep olur. Yine Frajil-X sendromunda DNA'daki CGG segmentinin normalden daha fazla tekrarlaması sonucu ortaya çıkan mutasyona bağlı bir durumdur. Zekâ geriliğine ve öğrenme güçlüklerine neden olur. Her hemofili türüne neden olan çok sayıda farklı mutasyon vardır. Mekanizma açısından, faktör IX eksikliği kanamaya karşı

artan bir eğilime yol açar. Bu, hafif travmaya yanıt olarak veya eklemlerde veya kaslarda olduğu gibi kendiliğinden bile olur. Faktör IX eksikliği, pıhtılaşma kaskadının bozulmasına neden olabilir ve travma olduğunda terapi kanamaya neden olur. Faktör IX aktive edildiğinde, faktör X'u aktive eder ve bu da fibrinojenin fibrine dönüşümüne yardımcı olur. Faktör IX, kofaktör faktör VIII (özellikle IXa) tarafından sonunda pıhtılaşmada aktif hale gelir. Trombositler her iki kofaktör için bir bağlanma yeri sağlar. Bu kompleks (pıhtılaşma yolunda) sonunda faktör X'u aktive edecektir (Mustafa ve ark., 2016). Benzer şekilde Tay-sachs hastalığında HEXA geninde meydana gelen bir mutasyon sonucu heksozaminidaz A enzimi üretilemez ve beyindeki ve omurilikteki sinir hücrelerinin tahrip olmasına yol açar (Mahuran, 1999). Cri-du-chat sendromu da bir başka örnektir. Bu hastalık 5 numaralı kromozomun silinmesi ile oluşan mutasyona bağlı bir sendromdur. Bebeğin ağlayışı, yutak ve sinir sisteminde meydana gelen sorunlar nedeniyle yavru kedi miyavlaması gibidir. Bu yüzden kedi miyavlaması ya da kedi çığlığı sendromu olarak da bilinir. En bilinen örnek ise kanserdir. Bazı kanserler kromozom bölgelerinin tekrarlaması sonucu oluşur. Bu bölgelerin tekrarlaması ise kromozom mutasyonlarından kaynaklanır (Mainardi, 2006). Kanser, somatik hücrelerde mutasyonların birikmesinden kaynaklanan bir hastalıktır. Kontrolde çıkan hücrelerin büyümesine ve tümör adı verilen anormal hücre kitleleri oluşturmaya neden olur. Genellikle hücre döngüsünü, DNA onarımını, anjiyogenezi düzenleyen genlerdeki ve hücre büyümesini ve hayatta kalmasını destekleyen diğer genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır (Li & ark., 2021). Tüm bu örnekler faydalı olarak gösterilen mutasyonların aslında zararlı olduklarını apaçık şekilde ortaya koymaktadır. Bu mutasyonların

canlıya verdikleri zarara değinmeden, hatta örterek sadece fayda gibi görünen etkilerini öne çıkarmak objektif bilim anlayışına uygun değildir.

Sessiz Mutasyonlar

Bazen genetik koda nokta mutasyonları olarak bilinen tek harfli yazılım hataları meydana gelir. Anlamsız mutasyon, amino asitlerin oluşmasına neden olan ve protein sentez sürecinin erken durmasına ve ortaya çıkan amino asit zincirinin olması gerekenden daha kısa olmasına neden olan bir gen mutasyonudur. Bu mutasyon, oluşması gereken amino asitlerden farklı amino asitlerin oluşmasına neden olan bir mutasyondur ve sıklıkla proteinin kararlılığı, dinamikleri ve etkileşimleri gibi biyofiziksel özelliklerini değiştirir. Protein dizilerini değiştirmeyenlere ise sessiz mutasyon adı verilir. Sessiz mutasyon, amino asitleri ve oluşan durdurma sinyalini değiştirmeyen gen mutasyonlar olarak bilinir. Bu tip mutasyona örnek olarak, her ikisi de prolin amino asitleri üreten CCC'den CCA'ya mutasyon verilebilir (Aisah & ark., 2018; Kucukkal & ark., 2015).

Maya hücrelerinin laboratuvarında genetik manipölasyonunu içeren bir çalışmada, sessiz mutasyonların çoğunun son derece zararlı olduğu gösterilmiştir. 1960'lı yıllarda genetik kod çözüldüğünden beri, genellikle iyi huylu olduğu düşünülen sessiz mutasyonların iyi huylu olmadığı ortaya konmuştur. Çalışmada hastalığa neden olan mutasyonların araştırılmasında genellikle göz ardı edilen sessiz mutasyonların detaylı olarak araştırılmadığı ve bazı sessiz mutasyonların nötr olmadığı ileri sürülmüştür (Shen & ark., 2022).

Faydalı Mutasyonlarda Yarar-Zarar Dengesi

Bir mutasyonun yararlı olması için genetik yapıya determine ettiği özelliği daha fonksiyonel hale getirecek yeni bir özellik katması, canlının sahip olduğu donanımı kaybetmeden daha ileri düzeyde bir form kazanması gerekir. Bir organın sağlıklı haliyle yaptığı işlevi kaybetmesinden dolayı başka bir olumsuz etkiden korunması faydalı bir değişim veya mutasyon olarak tanımlanamaz. Örneğin işitme özelliğini kaybeden bir kedinin yüksek frekanslı seslerden diğerleri gibi etkilenmemesi faydalı bir değişim değildir çünkü o canlı temel bir duyusunu kaybetmiştir veya yumurtalıkları alınmış bir köpeğin yumurtalık kanserinden korunduğu gibi bir yorum doğru değildir.

Fenotipik olarak yararlı görülen mutasyonlar sıklıkla önceden var olan hücresel sistemleri ve işlevleri ortadan kaldırır veya azaltır. Buna antagonistik pleiotropi adı verilmiştir. Hücrenin, bir çevresel koşulda hayatta kalmanın geçici bir faydasının, diğer ortamlar için kullanılan sistemler pahasına sağlandığı bir takas yaşadığı anlamına gelir. Çevresel koşullar değişirse, mutasyon genellikle daha az yararlı ve hatta belki de zararlı hale gelir. Bu nedenle, bu mutasyonlar biyolojik sistemlerin veya işlevleri geliştiren bir genetik mekanizma sağlamaz (Anderson & Purdom, 2008).

Bilinen neredeyse tüm "yararlı mutasyonlar" yalnızca eşdeğer olarak yararlıdır, kesin olarak yararlı değildir. Çevresel koşullara uyum sağlama yeteneği, birçok mikroorganizmanın hayatta kalması için çok önemlidir. Bu uyum, hızlı fenotipik değişiklikler yoluyla gen düzenlemesi ve doğal seçimle gerçekleşen genetik değişiklikler gibi farklı mekanizmalarla sağlanabilir. İkinci mekanizmada, doğal seçim, en uygun genotipi tercih eder. Ancak

bir koşulda faydalı olan bir özellik, başka bir koşulda dezavantajlı olabilir. Yani zararlı hale gelebilir. Bu nedenle, farklı koşullar arasında geçiş yapabilen bir uyum mekanizması daha avantajlı olur. Bu tür mekanizmalardan biri, klonal popülasyonlardaki hücrelerin protein ifadelerinde sık ve geri dönüşümlü değişikliklere neden olan faz varyasyonudur. Faz varyasyonlarını kontrol eden moleküler mekanizmalar, DNA metilasyonu yoluyla epigenetik değişikliklerden, mutasyonlarla etkilenmiş bölgelerde hatalı iplik eşleşmesi veya bölgeye özgü rekombinasyon gibi genetik değişikliklere kadar geniş bir yelpazeye sahiptir (Hefetz & ark., 2023).

Faydalı mutasyonların çoğu toplam biyolojik işlev açısından son derece küçük iyileştirme artışı sağlar ve bu tür mutasyonlar doğal seçim için görünmez hale gelir. Bir popülasyonun seleksiyon eşiğinin altında olan faydalı mutasyonlar seleksiyon açısından etkili bir şekilde nötrdür ve bu nedenle evrimsel bir bakış açısından tamamen verimsizdir. Herhangi bir düzeyde zararlı olmayan ve doğal seçilime tabi olan faydalı mutasyonların son derece nadir olması gerekir çünkü yararlı mutasyon olasılığı bir dizinin belirli bir kod için zaten optimize edilmiş olma derecesiyle ters orantılıdır ve yararlı mutasyon olasılığı örtüşen kodların sayısı arttıkça büyük ölçüde azalır (Montañez & ark., 2013).

Sıtmanın endemik olduğu Afrika'daki heterozigotlar, sıtmaya karşı normal hemoglobine sahip insanlardan daha dirençlidir ve heterozigot genotipi yalnızca o bölgelerde hayatta kalma avantajına sahip olabilir (Rosenberg & Rosenberg, 2012). Bu, evrimsel ilerlemenin sınırlı bir örneği olabilir mi? Aslında hayır. Mutant olarak geni gizli olduğunda (yani oraklaşma meydana gelmediğinde)

sıtmanın olduğu bölgelerde hayatta kalma avantajı olmakla birlikte orak geni için homozigot olan ve bu nedenle orak hücreli anemiden muzdarip olan hastalar sıtmanın ölümcül etkilerine karşı oldukça hassastır. Bu gerçeğin en basit açıklaması, sıtmanın orak hücreli anemisini daha şiddetli hale getirmesidir. Bu hastalarda sıklıkla hiposplenizm vardır ve bu da parazitlerin temizlenmesini azaltır. Yani oraklaşma meydana geldiğinde kan damarlarını tıkar ve organlarda ağrıya ve lme neden olur (Luzzatto, 2012).

Mutasyonlar adaptasyon için gerekli genetik varyasyonun ana kaynağı olduğu düşünüldüğünden, genomdaki mutasyon oranının adaptasyonu en iyi şekilde destekleyecek bir seviyeye ayarlandığını varsaymak mantıklı olabilir. Ancak, fenotip üzerinde etkisi olan mutasyonların oğ zararlıdır, bu yüzden popülasyonlar içinde daha düşük genomik mutasyon oranlarını destekleyen güçlü bir seçilim baskısı bulunur. Faydalı mutasyonlar üzerindeki seleksiyon, mutasyon oranını artıran alelleri tercih ederek bu durumu dengeleyebilir. Ancak faydalı mutasyonların, genomdaki mutasyon oranı üzerindeki etkisi, genetik eşitliliğın yeniden düzenlenmesi (rekombinasyon) ile çok hassastır ve eşeyli popülasyonlarda bu etkinin önemli olması pek olası değildir (Sniegowski & ark., 2000).

Rastgele Değışim Fonksiyonu Yok Eder

Organizmalar seleksiyonun rafine edilmiş ürünleridir ve rastgele bir değışimin genomu iyileştirmesi, bir arabanın rastgele bazı parçalarının çıkarılıp yerine başka nesnelerin konulmasının motor performansını iyileştirmesi olasılığından daha olası değildir. oğ mutasyonun zararlı veya işlevsiz olmasının sebebi bilinçli olarak meydana gelmemesidir.

Bilinen patojenik mutasyonların çoğu DNA'nın protein kodlayan bölgelerinde meydana gelir ve proteinlerin yapıma şeklini değiştirir. Bir proteini işlevini etkileyecek kadar değiştiren bir mutasyon genellikle yararlı olmaktan çok zararlıdır (Gerasimavicius & ark., 2022). Proteinlerdeki mutasyonlar kanser başlangıcında ve gelişiminde önemli bir role sahiptir (Hanahan & Weinberg, 2000). Mutasyonlar, fizikokimyasal, yapısal ve enerjetik özelliklerini değiştirerek bir protein arayüzünü bozabilir. Proteinlerin biyofiziksel özellikleri birbirleriyle ilişkilidir ve hastalıklar çoğu zaman birden fazla özelliğin aynı anda değişmesi sonucu ortaya çıkar (Kucukkal & ark., 2015).

Sonuç

Her hücrenin işleyişi, doğru zamanda ve doğru yerde görevini yerine getiren binlerce proteine bağlıdır. Ancak bazen genetik mutasyonlar, bu proteinlerden birinin ya da birkaçının düzgün çalışmasını engelleyebilir. Bir gen, bir proteini üretme talimatlarını değiştirecek şekilde mutasyona uğradığında, bu durum proteinin hatalı veya eksik olmasına yol açabilir. Eğer bir mutasyon, vücutta önemli bir rol üstlenen bir proteini değiştirirse, bu durum normal gelişimi bozabilir veya tıbbi sorunlara yol açabilir. Bir veya birden fazla gendeki mutasyonlardan kaynaklanan bu tür durumlar kalıtsal bozukluklar olarak adlandırılır.

Canlı organizmalar patolojilere yol açan çok sayıda DNA hasar verici etkene sürekli olarak maruz kaldığı için genomik dizi bilgilerinin korunması yaşamın devamı için önemlidir. Bu bağlamda canlının hücreleri DNA hasarının zararlı sonuçlarını azaltmak için birlikte işlev gören DNA onarımı, hasar toleransı, hücre döngüsü kontrol noktaları, hücre ölüm yolları gibi karmaşık ve sofistike

sistemlerle donatılmıştır. Bu mekanizmalar hayatta kalmayı garantilemek için hasarı ortadan kaldırarak veya tolere ederek mutasyonun hangi tipte olduğuna bakmaksızın DNA'yı korur.

Genlerdeki mutasyonlar genellikle rastgele meydana gelir. Rastgele genetik mutasyonlar, eğer bir etkileri varsa, neredeyse her zaman zararlıdır. Bunun nedeni, kişinin orijinal genetik kodunun olduğu gibi hayatta kalmak için oldukça iyi olmasıdır. Bu yüzden rastgele bazı değişiklikler yapmak bir tabloyu rastgele boya sürerek güzelleştirmeye çalışmak gibi onu iyileştirmekten çok kötüleştirmeye daha yatkındır veya bilgisayar kodunda rastgele değişiklikler yapılması durumunda bir iyileştirmeden ziyade bir hataya yol açma olasılığı daha yüksektir çünkü bir şeyi kazara kırmak, kazara yapmaktan çok daha kolaydır.

Yararlı olduğu iddia edilen mutasyonların oluşumunu açıklayan bilgilere dair eksiklikler, bu mutasyonların sıklığı, uygunluk faydası ve sabitlenmesiyle ilgili birçok belirsizlik bu mutasyonların gerçekten yararlı olup olmadığı konusunda ciddi kuşkulara yol açmıştır.

Zararlı bir mutasyon, "hastalık" dediğimiz bozulmuş bir işleve yol açar. Faydalı bir mutasyon, bir virüs reseptörünün inaktifleştirici mutasyonu gibi bir hastalığa yakalanma olasılığını azaltan bir mutasyon olarak tanımlanabilir.

Özetle, bir hücrenin, yeterli zaman verildiğinde mutasyon ile kendisini mucizeye benzer bir şeye dönüştürebileceği fikri ikna edici değildir. Bu, hurdaya çıkmış arabamı yeterince çok çarparsam sonunda kendini tekrar düzelteceğini söylemek gibi bir şeydir. Oysaki böyle bir denemede o araba sadece daha fazla parçalanacaktır. Dolayısıyla faydalı mutasyonların var olduğu belli

evreler tarafından yoğun olarak dile getirilerek ve birkaç örneğin indirekt etkisi kanıt gibi gösterilerek mutasyonlar faydalı hale gelmez.

Kaynaklar

Acuna-Hidalgo, R, Veltman, JA & Hoischen, A. (2016). New insights into the generation and role of de novo mutations in health and disease. *Genome Biology*, 17, 241.

Anderson, K. L. & Purdom, G. (2008). A Creationist Perspective of Beneficial Mutations in Bacteria. *The Proceedings of the International Conference on Creationism*, 6(9), 73-86.

Bao, K., Melde, R. H., & Sharp, NP. (2022). Are mutations usually deleterious? A perspective on the fitness effects of mutation accumulation. *Evolutionary Ecology Evol Ecol.*, 36(5): 753–766.

Brand, L. R. & Gibson, L. J. (1993). An interventionist theory of natural selection and biological change within limits. *Origins*, 20, 2.

Brengdahl, M. I., Kimber, C. M., Elias, P., Thompson, J. & Friberg, U. (2020). Deleterious mutations show increasing negative effects with age in *Drosophila melanogaster*. *BMC Biology*, 18, 128.

Cain, A. J. (1989). The perfection of animals. *Biological Journal of the Linnaean Society*, 36, 3-29.

Chen, J., Bataillon, T., Glemin, S. & Lascoux, M. (2021). Hunting for Beneficial Mutations: Conditioning on SIFT Scores When Estimating the Distribution of Fitness Effect of New Mutations. *Genome Biology and Evolution* *Genome Biol. Evol.*, 14(1), evab151.

Cordovil, K. (2018). Sick Cell Disease: A Genetic Disorder of Beta-Globin (Book chapter). In book *Thalassemia and Other Hemolytic Anemias*. InTech. ISBN:978-1-78923-367-4.

Cowperthwaite, M. C., Bull, J. J. & Meyers LA (2006). From bad to good: Fitness reversals and the ascent of deleterious mutations. *PLoS Comput Biol* 2(10): e141.

Debeleç-Bütüner, B. & Kantarcı, G. (2006). Mutation, DNA damage, repair mechanisms and the relation of cancer. *J. Fac. Pharm, Ankara*, 35 (2) 149-170.

Endler, J. A. (1986). *Natural selection in the wild*. Princeton University Press, Princeton, New Jersey.

Gerasimavicius, L., Livesey, B. J. & Marsh, J. A. (2022). Loss-of-function, gain-of-function and dominant-negative mutations have profoundly different effects on protein structure. *13*(1), 3895.

Hanahan, D. & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, 57-70.

Hefetz, I., Israeli, O., Bilinsky, G., Plaschkes, I., Hazkani-Covo, E., Hayouka, Z., Lampert, A. & Helman, Y. (2023). A reversible mutation in a genomic hotspot saves bacterial swarms from extinction. *iScience* 26, 106043.

Ibrahim, R. (2021). Mutation: A Review. *ACE Research Journal of Microbiology and Biotechnology*, 1(3), 66-70.

Kryukov, G. V., Pennacchio, L. A. & Sunyaev, S. R. (2007). Most Rare Missense Alleles Are Deleterious in Humans: Implications for Complex Disease and Association Studies. *The American Journal of Human Genetics*, 80, 727-739.

Kucukkal, T. G., Petukh, M., Li, L. & Alexov, E. (2015). Structural and physico-chemical effects of disease and non-disease

nsSNPs on proteins. *Current Opinion in Structural Biology*, 32, 18-24.

Li, L., Guan, Y., Chen, X., Yang, J. & Cheng, Y. (2021). DNA Repair Pathways in Cancer Therapy and Resistance. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 629266.

Loewe, L. (2008). Genetic mutation. *Nature Education*, 1(1), 113.

Luzzatto, L. (2012). Sick Cell Anaemia and Malaria. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 4(1), e2012065.

Mainardi, P. C. (2006). Cri du Chat syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1, 33.

Mahuran, D. J. (1999). Biochemical consequences of mutations causing the GM2 gangliosidosis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1455, 105-138.

Maynard Smith, J. (1989). *Evolutionary genetics*. Oxford University Press, New York.

Montañez, G., Marks, R. J., Fernandez, J. & Sanford, J. C. (2013). Multiple Overlapping Genetic Codes Profoundly Reduce the Probability of Beneficial Mutation. *Biological information new Perspectives, Proceedings of the Symposium, Cornell University, USA*, eISBN978981450872-8, 139-167.

Mustafa, M., Moktar, A. Y., Firdaus, H., Izzam, E. L., Nornazirah, A. & Sharifa, A. M. (2016). Hemophilia A Genetic Disorder: Diagnosis, Treatment and Prognosis. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 15(10), 85-89.

Ong, T. & Ramsey, B. W. (2023). Cystic Fibrosis: A Review. Clinical Review & Education, 329(21), 1859-1871.

Pamphlett, R. (2004). Somatic mutation: a cause of sporadic neurodegenerative diseases? Medical Hypotheses, 62, 679-682.

Robinson, J., Kyriazis, C. C., Yuan, S. C. & Lohmueller, K. E. (2023). Annual Review of Animal Biosciences Deleterious Variation in Natural Populations and Implications for Conservation Genetics, 11, 93-114.

Rosenberg, L.E. & Rosenberg, D. D. (2012). Chapter 18 - Population and Evolutionary Genetics. Human Genes and Genomes, 317-338.

Rozen, D. E., de Visser, A. G. M. & Gerrish, P. J. (2002). Fitness Effects of Fixed Beneficial Mutations in Microbial Populations. Current Biology, 12, 1040-1045,

Salem, M. S. Z. (2016). Pathogenetics. An introductory review. The Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 17, 1-23.

Sanford, J. (2005). Genetic Entropy and the Mystery of the Genome. Lima, NY: Elim Publishing, 26.

Shen, X., Song, S., Li, C. & Zhang, J. (2022). Synonymous mutations in representative yeast genes are mostly strongly non-neutral. Nature, 606, 725-731.

Sniegowski, P. D., Gerrish, P. J., Johnson, T. & Shaver, A. (2000). The evolution of mutation rates: separating causes from consequences. BioEssays, 22, 1057-1066.

Talaat, H. (2017). Genetic Redundancy Eliminates the Dream of Beneficial Mutations. *Adv Biotech & Micro, Advances In Biotechnology And Microbiology*, 7(5): AIBM.MS.ID.5557247.

Tenaillon, O. & Matic, I. (2020). The Impact of Neutral Mutations on Genome Evolvability. *Current Biology* 30, R527–R534.

Torgerson, T. & Ochs, H. (2014). Stiehm's Immune Deficiencies, Chapter 3-Genetics of Primary Immune Deficiencies, 73-81, Editors: Kathleen E. Sullivan, E. Richard Stiehm, ISBN: 978-0-12-405546-9

Williams, A. (2014). Beneficial mutations: real or imaginary? Part 1 *Journal of Creation*, 28(1), 122-127.