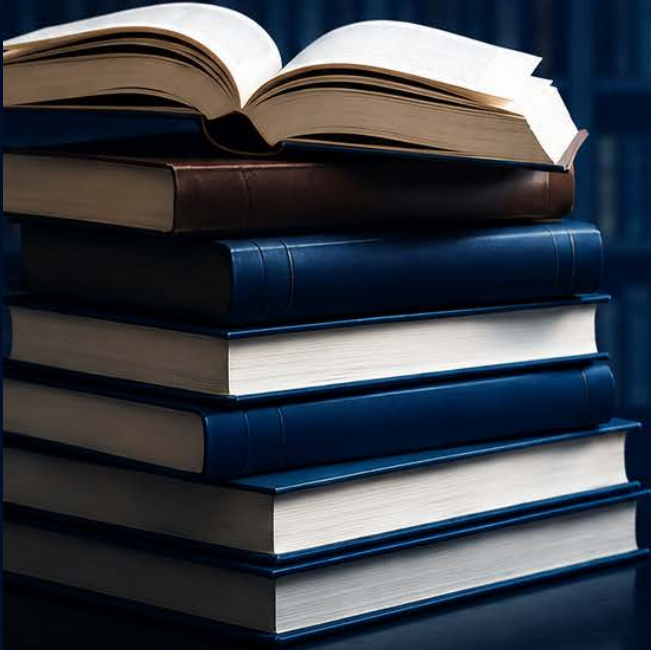


VETERİNER FİZYOLOJİSİ ALANINDA GÜNCEL KONULAR VE AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER

Editör: Prof.Dr. Mehmet Şükrü GÜLAY



yaz
yayınları

**Veteriner Fizyolojisi Alanında
Güncel Konular ve Akademik Değerlendirmeler**

Editör

Prof.Dr. Mehmet Şükrü GÜLAY

yaz
yayınları

2026

**Veteriner Fizyolojisi Alanında Güncel
Konular ve Akademik Değerlendirmeler**

Editör: Prof.Dr. Mehmet Şükrü GÜLAY

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5450-37-1

Ekim 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Bağırsak Mikrobiyotasi, Oksidatif Stres ve Bağırsak-Beyin Eksen: Veteriner Fizyopatoloji Perspektifi	1
<i>Meltem SAĞIROĞLU</i>	
Subacromial Pain Syndrome: Functional Anatomy, Clinical Assessment, and Management	23
<i>Tuba ALTINTAŞ TAMAM, Özlem YILDIZ GÜLAY</i>	
Potential Positive Physiological Effects of Spirulina Platensis in Veterinary Laboratory Animals.....	36
<i>Sevilcan GÜLAY, Özlem YILDIZ GÜLAY</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI, OKSİDATİF STRES VE BAĞIRSAK-BEYİN EKSENİ: VETERİNER FİZYOPATOLOJİ PERSPEKTİFİ

Meltem SAĞIROĞLU¹

1. GİRİŞ

Bağırsak mikrobiyotası, gastrointestinal sistemde yaşayan bakteriler, mantarlar, protozoonlar ve virüslerden oluşan karmaşık bir mikrobiyal ekosistemdir. Bu ekosistem yalnızca sindirim süreçlerine eşlik eden pasif bir topluluk olmayıp besin maddelerinin metabolizması, intestinal bariyer bütünlüğünün korunması, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunun sınırlandırılması gibi birçok fizyolojik süreçte rol oynamaktadır. Hayvanlarda bağırsak mikrobiyotasının yapısı ve işlevleri konakçı türü, genetik özellikler, yaş, beslenme, gastrointestinal sistemin anatomik bölgesi, çevresel koşullar ve yetiştirme uygulamaları gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle mikrobiyota ile konakçı arasındaki ilişkinin anlaşılması, özellikle çiftlik hayvanlarında sağlık, refah ve üretim performansının değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır (O'Hara et al., 2020; Forcina et al., 2022).

Bağırsak mikrobiyotasının konakçı üzerindeki etkilerinde mikrobiyal metabolitler önemli araçlar arasında yer almaktadır. Özellikle sindirilemeyen karbonhidratların mikrobiyal fermentasyonu sonucunda oluşan asetat, propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), intestinal epitel

¹ Doç. Dr., Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD., ORCID: 0000-0001-6547-6809.

hücrelerinin enerji metabolizmasına katkıda bulunmakta, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü desteklemekte ve immün yanıtların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Mikrobiyota ve konakçı arasındaki bu metabolik iletişim, bağırsak ortamının homeostazının sürdürülmesinin yanı sıra konakçının metabolik ve immün fonksiyonları açısından da önem taşımaktadır (Yoo et al., 2020; Liu et al., 2021).

Bağırsak homeostazının sürdürülmesinde mikrobiyota ile birlikte hücrel redoks dengesinin korunması da önemli bir yere sahiptir. Fizyolojik düzeylerde reaktif oksijen türleri (ROS) hücrel sinyalleme ve savunma mekanizmalarına katkıda bulunurken, üretimlerinin antioksidan savunma kapasitesini aşması oksidatif stresin gelişmesine neden olmaktadır. Bağırsak epitelinde artan oksidatif stres protein, lipid ve DNA hasarına, epitel hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve intestinal bariyer bütünlüğünün zayıflamasına yol açabilmektedir. Bununla birlikte mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklikler redoks dengesini etkileyebilmekte, değişen oksidatif ortam da mikrobiyal toplulukların yapısı üzerinde etkili olabilmektedir. Bu karşılıklı ilişki, bağırsak mikrobiyotası ile oksidatif stresin intestinal homeostazın düzenlenmesinde birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Wang et al., 2020; Ballard & Towarnicki, 2020).

Bağırsak mikrobiyotasının etkileri gastrointestinal sistemle sınırlı olmayıp merkezi sinir sistemiyle kurulan çift yönlü iletişimi de kapsamaktadır. Bağırsak mikrobiyotası-beyin eksenini olarak tanımlanan bu iletişim ağı, mikrobiyal metabolitler, immün sistem, enteroendokrin sinyaller ve nöronal yollar aracılığıyla bağırsak ile beyin arasında karşılıklı bilgi aktarımına olanak sağlamaktadır. Özellikle KZYA'lar gibi mikrobiyota kaynaklı metabolitler, vagus siniri, sistemik immün sinyalleme ve nöroaktif bileşiklerle ilişkili süreçler bu iletişimin önemli bileşenlerini oluşturmaktadır. Oksidatif stres ve inflamasyonun

intestinal bariyer bütünlüğünü ve mikrobiyal homeostazı değiştirebilmesi, bu süreçlerin bağırsak-beyin ekseninin işleyişini de etkileyebileceğini düşündürmektedir (Morais et al., 2021).

Veteriner fizyopatoloji açısından bu ilişkiler özellikle önemlidir. Çiftlik hayvanları yaşamları boyunca beslenme değişiklikleri, sütten kesme, taşıma, çevresel sıcaklık, yoğun yetiştirme koşulları ve hastalıklar gibi çok sayıda stres faktörüyle karşılaşabilmektedir. Bu faktörler bağırsak mikrobiyotasını, intestinal bariyer fonksiyonlarını, oksidan-antioksidan dengeyi ve immün yanıtları etkileyerek hayvan sağlığı ve refahının yanı sıra üretim performansında da değişikliklere neden olabilmektedir. Özellikle ısı stresinin bağırsak mikrobiyota kompozisyonu, oksidatif denge ve bariyer bütünlüğü üzerindeki etkileri çiftlik hayvanlarında bu ilişkinin önemli örneklerinden birini oluşturmaktadır (Patra & Kar, 2021).

Bu bölümde bağırsak mikrobiyotası, oksidatif stres ve bağırsak-beyin eksenini arasındaki karşılıklı ilişkiler temel fizyolojik ve fizyopatolojik mekanizmalar çerçevesinde ele alınarak, bu etkileşimlerin çiftlik hayvanlarının sağlığı ve refahı açısından önemi değerlendirilecektir.

2. BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE İNTESTİNAL HOMEOSTAZ

2.1. Bağırsak Mikrobiyotası Kavramı ve Hayvan Sağlığındaki Rolü

Bağırsak mikrobiyotası, gastrointestinal sistemde bulunan mikroorganizmaların oluşturduğu topluluğu ifade ederken, mikrobiyom bu mikrobiyal topluluğun kolektif genomlarını tanımlamaktadır. Yeni nesil dizileme teknolojilerinin gelişmesi ve analiz maliyetlerinin azalması, çiftlik hayvanlarında bağırsak mikrobiyotasının yapısı ve işlevlerinin daha ayrıntılı olarak

incelenmesine olanak sağlamıştır. Bu çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının hayvan türü ve ırkı, yaş, beslenme, gastrointestinal sistemin anatomik bölgesi, yetiştirme koşulları ve sağlık durumu gibi birçok faktöre bağlı olarak değişebilen dinamik bir ekosistem olduğunu ortaya koymaktadır (Forcina et al., 2022).

Ruminantlarda mikrobiyal topluluklar, bitkisel yemlerin fermentasyonu ve konakçı tarafından doğrudan sindirilemeyen besin bileşenlerinin kullanılabilir metabolitlere dönüştürülmesinde temel rol oynamaktadır. Özellikle rumen mikrobiyomu, enerji ve besin maddelerinin kullanılabilirliğinin yanı sıra yemden yararlanma etkinliği, hayvan sağlığı, üretim performansı ve metan emisyonu gibi ekonomik ve çevresel açıdan önemli özelliklerle ilişkilidir. Bununla birlikte ruminantlarda mikrobiyal ekosistemin değerlendirilmesi yalnızca rumenle sınırlandırılmamalıdır. Alt gastrointestinal sistemde bulunan mikrobiyal toplulukların da konakçı sağlığı ve metabolik fonksiyonlar açısından önem taşıdığı bildirilmektedir (O'Hara et al., 2020; Forcina et al., 2022).

Bağırsak mikrobiyotasının yapısı ve değişkenliği farklı çiftlik hayvanı türlerinde de araştırılmıştır. Keçilerde diyet, yaş ve gastrointestinal sistemin farklı bölgelerinin mikrobiyal çeşitlilik üzerinde etkili olduğu, paraziter enfeksiyonlar ve antibiyotik kullanımının ise mikrobiyal dengeyi değiştirebildiği bildirilmektedir. Domuzlarda diyet, yaş, ırk, cinsiyet, gastrointestinal sistem bölgesi ve sağlık durumunun mikrobiyota kompozisyonuyla ilişkili olduğu, özellikle sütten kesme döneminde mikrobiyal topluluklarda belirgin değişikliklerin ortaya çıkabildiği gösterilmiştir. Kanatlılarda ise bağırsak mikrobiyotasının yaş, genetik özellikler, diyet, yetiştirme sistemi, gastrointestinal sistem bölgesi ve enfeksiyonlardan etkilenebildiği bildirilmektedir (Forcina et al., 2022).

KZYA'lar bağırsak pH'sının düşürülmesi, patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunun sınırlandırılması, müsin ve antimikrobiyal peptit üretiminin desteklenmesi ve sıkı bağlantı proteinlerinin düzenlenmesi yoluyla intestinal bariyer fonksiyonlarının korunmasına katkıda bulunabilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle KZYA'lar mikrobiyal, kimyasal, mekanik ve immünolojik bariyerler arasındaki etkileşimin önemli bileşenleri olarak değerlendirilmektedir (Liu et al., 2021; Yoo et al., 2020).

KZYA'ların etkileri yalnızca intestinal bariyerle sınırlı olmayıp immün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesini de kapsamaktadır. Bu etkilerde G proteinine kenetli reseptörlerin aktivasyonu ve histon deasetilazların (HDAC) inhibisyonu önemli mekanizmalar arasında yer almaktadır. Özellikle bütiratın düzenleyici T hücrelerinin (Treg) farklılaşmasını ve Foxp3 ekspresyonunu destekleyebildiği, GPR109A aracılığıyla IL-10 üretimini artırırken bazı proinflamatuvar yanıtları sınırlandırabildiği bildirilmektedir. Propiyonat ve bütiratın HDAC inhibisyonu ile ilişkili olarak gen ekspresyonunu ve inflamatuvar yanıtları düzenleyebildiği, ayrıca KZYA'ların NF- κ B aktivasyonu ve TNF- α ile IL-6 gibi proinflamatuvar mediyatörlerin üretimi üzerinde etkili olabildiği gösterilmiştir (Yoo et al., 2020; Liu et al., 2021).

Bununla birlikte KZYA'ların biyolojik etkileri her koşulda aynı yönde gerçekleşmemektedir. KZYA türü ve konsantrasyonu, reseptör dağılımı, hücre tipi, mikrobiyota kompozisyonu ve konağın fizyolojik durumu ortaya çıkan yanıtı etkileyebilmektedir. GPR41 ve GPR43 aracılığıyla mTOR, PI3K ve MAPK gibi hücresel sinyal yollarının aktivasyonuna bağlı farklı inflamatuvar yanıtların ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Bu nedenle KZYA'ların bağırsak homeostazındaki rolü yalnızca antiinflamatuvar etkiler üzerinden değil, metabolik, epitel ve immün yanıtların birlikte düzenlendiği çok yönlü bir mekanizma

çerçevesinde değerlendirilmelidir (Liu et al., 2021; Yoo et al., 2020).

2.3. Bağırsak-Beyin Eksenini ve Çift Yönlü İletişim

Bağırsak mikrobiyotası, gastrointestinal sistemdeki lokal işlevlerinin yanı sıra merkezi sinir sistemi ile kurduğu çift yönlü iletişim aracılığıyla konakçının fizyolojik süreçlerini de etkileyebilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası-beyin eksenini, bağırsak mikroorganizmaları ile beyin arasında iletişimi sağlayan ve gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi ve mikrobiyal ekosistemin homeostazının sürdürülmesine katkıda bulunan çok bileşenli bir iletişim ağıdır. Bu iletişim mikrobiyal metabolitler ve diğer kimyasal araçlar, nöronal yollar, enteroendokrin sinyaller ve immün sistem aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu mekanizmaların birbirinden bağımsız olmadığı, aksine bağırsak ile merkezi sinir sistemi arasındaki iletişimin düzenlenmesinde birlikte işlev gördüğü düşünülmektedir (Moraes et al., 2021).

Kimyasal sinyalleme, bağırsak mikrobiyotası-beyin ekseninin önemli bileşenlerinden biridir. Bağırsak mikroorganizmalarının fermentatif aktiviteleri sonucunda oluşan KZYA'lar, yalnızca intestinal homeostaz üzerinde değil, merkezi sinir sistemiyle ilişkili süreçler üzerinde de etkili olabilmektedir. Deneysel çalışmalarda KZYA'ların nöroplastisite, gen ekspresyonu, epigenetik düzenleme ve immün yanıtlarla ilişkili süreçleri etkileyebildiği bildirilmiştir. Bağırsak mikroorganizmaları ayrıca enteroendokrin hücrelerden GLP-1 gibi hormonların üretimini modüle ederek iştah ve beslenme davranışının düzenlenmesine katkıda bulunabilmektedir. Bunun yanı sıra bağırsak mikroorganizmalarının GABA gibi nöroaktif bileşikler üretebildiği ve serotonin (5-HT) metabolizmasıyla ilişkili süreçleri etkileyebildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte bağırsakta üretilen 5-HT'nin kan-beyin bariyerini doğrudan geçememesi nedeniyle, mikrobiyotanın merkezi sinir

sistemindeki serotonerjik sinyalleme için hangi mekanizmalarla etkilendiği henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (Morais et al., 2021).

Bağırsak ile beyin arasındaki iletişimde nöronal yollar da önemli rol oynamaktadır. Bu yollar arasında vagus siniri, gastrointestinal sistem ile merkezi sinir sistemi arasındaki en doğrudan ve en fazla araştırılmış bağlantılardan biridir. Vagal afferent lifler gastrointestinal sistemden kaynaklanan mekanik ve kimyasal sinyalleri algılayarak merkezi sinir sistemine iletirken, efferent lifler merkezi sinir sisteminden visseral organlara bilgi taşımakta ve metabolik ve immün süreçlerin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası ve mikrobiyal metabolitler, enteroendokrin hücreler ve enterik sinir sistemi aracılığıyla bu nöronal iletişimi etkileyebilmektedir. Deneysel modellerde KZYA'ların enterik nöronal aktivite ve bağırsak motilitesi üzerinde etkili olabildiği, bazı mikroorganizmaların ise vagus siniri aracılığıyla merkezi sinir sistemi ve davranışsal yanıtlarla ilişkili değişiklikler oluşturabildiği gösterilmiştir (Morais et al., 2021).

İmmün sistem, bağırsak mikrobiyotası ile merkezi sinir sistemi arasındaki iletişimin diğer bir bileşenidir. Bağırsak mikrobiyotası periferik immün sistemin gelişimi ve fonksiyonlarının yanı sıra merkezi sinir sisteminin yerleşik immün hücreleri olan mikrogliaların gelişimi, olgunlaşması ve aktivasyonunu da etkileyebilmektedir. Mikrobiyotadan yoksun deneysel hayvanlarda mikrogliaların olgunlaşma ve fonksiyonlarında değişiklikler gözlenirken, mikrobiyota kaynaklı KZYA'ların bu değişikliklerin bir bölümünü düzeltebildiği bildirilmiştir. Bağırsak mikrobiyotası ayrıca sistemik sitokin sinyalleme aracılığıyla merkezi sinir sistemiyle iletişim kurabilmektedir. Bu bulgular, bağırsak mikrobiyotası-beyin eksenindeki iletişimin metabolik, nöronal, endokrin ve immün

mekanizmaların karşılıklı etkileşimi sonucunda şekillendiğini göstermektedir (Morais et al., 2021).

2.4. Bağırsakta Oksidatif Stres ve Redoks Homeostazi

Reaktif oksijen türleri, hücrel metabolizma sırasında sürekli olarak oluşan ve fizyolojik düzeylerde hücrel sinyalleme ile immün yanıtların düzenlenmesine katkıda bulunan reaktif moleküllerdir. Mitokondriyal elektron taşıma zinciri ROS üretiminin başlıca hücrel kaynaklarından biri olmakla birlikte, bağırsakta NADPH oksidaz (NOX), dual oksidaz (DUOX) ve nitrik oksit sentaz (NOS) sistemleri de reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Fizyolojik koşullarda ROS üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları arasında belirli bir denge bulunurken, ROS üretiminin antioksidan kapasiteyi aşması oksidatif stresin gelişmesine neden olmaktadır (Wang et al., 2020).

Gastrointestinal sistem, besin maddeleri, çevresel bileşikler ve yoğun mikrobiyal topluluklarla sürekli etkileşim hâlinde olması nedeniyle redoks dengesindeki değişikliklere duyarlı bir yapıya sahiptir. Aşırı ROS üretimi proteinlerde oksidatif modifikasyonlara, membran lipidlerinde peroksidasyona ve DNA hasarına neden olabilmektedir. Lipit peroksidasyonunun ürünlerinden biri olan malondialdehit (MDA), oksidatif hasarın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan göstergelerden biridir. Hücrel redoks dengesindeki bozulma intestinal epitel hücrelerinin proliferasyon, farklılaşma ve apoptoz süreçlerini de etkileyebilmekte, sonuçta epitel bütünlüğünün ve bağırsak bariyer fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunabilmektedir (Wang et al., 2020).

Bağırsak epitelinin bütünlüğünün korunmasında enterositlerin yanı sıra goblet ve Paneth hücreleri gibi özelleşmiş epitel hücreleri de görev almaktadır. Goblet hücreleri tarafından salgılanan müküsler mikroorganizmalar ile epitel yüzeyi

arasındaki fiziksel bariyerin korunmasına katkıda bulunurken, Paneth hücreleri tarafından üretilen lizozim, defensin ve diğer antimikrobiyal bileşikler mikrobiyal homeostazın sürdürülmesinde rol oynamaktadır. Oksidatif stres koşullarında epitel hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmasının bozulması, goblet ve Paneth hücrelerinin yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin etkilenmesi ve sıkı bağlantı bütünlüğünün zayıflaması intestinal bariyer fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunabilmektedir. Bariyer bütünlüğünün kaybı ise mikrobiyal ürünlerin epitel ve immün sistemle etkileşimini artırarak inflamatuvar yanıtların gelişmesini kolaylaştırabilmektedir (Wang et al., 2020).

Bağırsak mikrobiyotası ile redoks dengesi arasında da karşılıklı bir ilişki bulunmaktadır. Mikrobiyal topluluğun tür ve miktarındaki değişiklikler intestinal ortamın redoks özelliklerini etkileyebilirken, artmış oksidatif stres de bağırsak mikroorganizmalarının yaşam koşullarını ve mikrobiyal kompozisyonu değiştirebilmektedir. Mikrobiyal dengenin bozulması durumunda bazı patojen mikroorganizmaların konakçı hücrelerde oksidatif stresle ilişkili yolları aktive ederek epitel hasarı ve inflamatuvar yanıtların gelişmesine katkıda bulunabildiği bildirilmektedir. Buna karşılık inflamasyon sırasında aktive olan nötrofil ve makrofajlar tarafından üretilen ROS ve diğer reaktif moleküller oksidatif yükü daha da artırabilmektedir. Böylece oksidatif stres, intestinal bariyer bozukluğu, mikrobiyal dengesizlik ve inflamasyon arasında birbirini karşılıklı olarak etkileyen bir ilişki ortaya çıkabilmektedir (Wang et al., 2020).

2.4.1. Bağırsakta Antioksidan Savunma Mekanizmaları

ROS üretiminin kontrol altında tutulması ve hücresel redoks dengesinin korunmasında endojen antioksidan savunma

sistemi temel rol oynamaktadır. Bu sistem enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan bileşenlerden oluşmaktadır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) başlıca enzimatik antioksidanlar arasında yer almaktadır. SOD, süperoksit radikalının H_2O_2 ve O_2 'ye dönüşümünü katalizlerken, CAT H_2O_2 'nin H_2O ve O_2 'ye parçalanmasını sağlamaktadır. GSH-Px ise glutatyon sistemi içerisinde H_2O_2 'nin H_2O 'ya ve lipid hidroperoksitlerin alkollere indirgenmesinde görev almaktadır. Bu süreçte indirgenmiş glutatyon (GSH) oksitlenmiş glutatyon (GSSG) dönüşmekte, glutatyon redüktaz ise GSSG'nin yeniden GSH'ye indirgenmesini sağlayarak hücrel redoks dengesinin sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle GSH/GSSG oranı hücrel redoks durumunun değerlendirilmesinde kullanılan göstergelerden biridir (Wang et al., 2020).

Antioksidan yanıtın düzenlenmesinde Keap1/Nrf2/ARE sinyal yolağı merkezi mekanizmalardan biridir. Bazal koşullarda Nrf2, Keap1 ile etkileşim hâlinde tutularak ubiquitinasyon ve proteazomal yıkıma yönlendirilmektedir. Oksidatif stres koşullarında ise Nrf2'nin yıkımının azalması, çekirdekte birikmesine ve antioksidan yanıt elementi (ARE) aracılığıyla antioksidan savunmayla ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenlemesine olanak sağlamaktadır. Bu mekanizma SOD, CAT ve GSH-Px gibi antioksidan savunma bileşenleriyle ilişkili hücrel yanıtların düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. ROS ile ilişkili hücrel yanıtların NF- κ B, MAPK ve STAT3 gibi farklı sinyal yollarıyla da bağlantılı olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla intestinal redoks homeostazı, yalnızca ROS'un uzaklaştırılmasına değil, ROS üretimi ile antioksidan savunma mekanizmalarının dengeli biçimde düzenlenmesine bağlıdır (Wang et al., 2020).

2.5. Mikrobiyota, Mitokondri ve Redoks Etkileşimi

Mitokondriler, hücresel enerji üretiminin yanı sıra redoks dengesinin ve hücresel sinyal mekanizmalarının düzenlenmesinde görev alan temel organellerdir. İntestinal epitel hücrelerinde mitokondriyal fonksiyonların sürdürülmesi, epitel yenilenmesi ve bağırsak bariyer bütünlüğünün korunması açısından önem taşımaktadır. Mitokondriyal fonksiyonların bozulması ve buna eşlik eden aşırı ROS üretimi, hücresel redoks dengesini değiştirerek intestinal homeostazı olumsuz etkileyebilmektedir (Ballard & Towarnicki, 2020).

Mitokondriyal fonksiyon ile bağırsak mikrobiyotası arasında karşılıklı bir etkileşim bulunmaktadır. Mitokondriyal DNA'daki farklılıkların ve buna bağlı mitokondriyal ROS üretimindeki değişikliklerin bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu ve çeşitliliğiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Deneyisel modellerde daha yüksek mitokondriyal ROS üretimi ile daha düşük mikrobiyal tür çeşitliliği arasında ilişki bildirilmesi, konağın mitokondriyal özelliklerinin bağırsaktaki mikrobiyal ekosistemin şekillenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bu ilişki tek yönlü değildir. Bağırsak mikroorganizmaları ve bunların oluşturduğu metabolitler de konakçı hücrelerin mitokondriyal fonksiyonlarını ve ROS düzeylerini etkileyebilmektedir (Ballard & Towarnicki, 2020).

Bu karşılıklı etkileşimde mikrobiyota kaynaklı KZYA'lardan özellikle bütirat dikkat çekmektedir. Bütirat kolonositlerde mitokondriyal metabolizmaya katılmakta ve bu hücrelerin enerji gereksiniminin karşılanmasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca bütiratın mitokondriyal biyogenez ve solunum kapasitesiyle ilişkili süreçleri destekleyebildiği bildirilmiştir. Dolayısıyla mikrobiyota tarafından üretilen metabolitlerin konakçı hücrelerin enerji metabolizması ve redoks

dengesi üzerinde etkili olması, bağırsak mikrobiyotası ile mitokondriler arasında metabolik bir iletişim bulunduğunu göstermektedir (Ballard & Towarnicki, 2020).

Mitokondri, ROS ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin intestinal homeostaz açısından çift yönlü olduğu görülmektedir. Fizyolojik düzeylerde ROS hücrel sinyal mekanizmalarının bir parçası olarak işlev görürken, aşırı ROS üretimi epitel hücrelerinin fonksiyonlarını ve mikrobiyal çeşitliliği olumsuz etkileyebilmektedir. Buna karşılık bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve mikrobiyal metabolitler de mitokondriyal fonksiyonları ve hücrel redoks ortamını değiştirebilmektedir. Bu nedenle intestinal homeostazın sürdürülmesinde mikrobiyota, mitokondriyal metabolizma ve redoks dengesinin birbirinden bağımsız süreçler olarak değil, karşılıklı etkileşim içinde bulunan bileşenler olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (Ballard & Towarnicki, 2020).

3. BAĞIRSAK-BEYİN EKSENİNDE OKSİDATİF STRESİN ROLÜ

Bağırsak mikrobiyotası ile oksidatif stres arasındaki karşılıklı etkileşim, bağırsak-beyin ekseninin işleyişini etkileyebilecek mekanizmalardan biridir. Bağırsak epitelinde ROS üretiminin artması ve antioksidan savunmanın yetersiz kalması, epitel hücrelerinde oksidatif hasara ve bariyer fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilmektedir. Bariyer bütünlüğündeki bozulma, bağırsak lümenindeki mikrobiyal ürünlerin ve diğer uyaranların epitel ve immün sistemle etkileşimini artırarak lokal inflamatuvar yanıtların gelişmesine katkıda bulunabilmektedir. Bununla birlikte bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler de mikrobiyal metabolitlerin üretimini ve intestinal redoks ortamını etkileyebilmektedir. Böylece mikrobiyal dengesizlik, oksidatif stres ve intestinal

bariyer fonksiyonları arasında karşılıklı bir etkileşim ortaya çıkabilmektedir (Wang et al., 2020; Ballard & Towarnicki, 2020).

Bu etkileşimin sonuçları gastrointestinal sistemle sınırlı kalmayıp immün, metabolik ve nöronal iletişim yolları aracılığıyla merkezi sinir sistemiyle ilişkili süreçlere yansıyabilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen KZYA'lar ve diğer mikrobiyal metabolitler intestinal bariyer bütünlüğünü, immün yanıtları ve nöronal sinyallemeyle etkileyerek bağırsak ile beyin arasındaki iletişime katkıda bulunmaktadır. Özellikle KZYA'ların merkezi sinir sistemiyle ilişkili nöroplastisite, gen ekspresyonu ve immün süreçleri etkileyebildiği, bağırsak mikroorganizmalarının ise enteroendokrin ve nöroaktif sinyaller aracılığıyla konakçı fizyolojisini modüle edebildiği bildirilmektedir. Bu nedenle mikrobiyal metabolit üretimindeki değişiklikler, intestinal redoks dengesi ile bağırsak-beyin eksenindeki ilişkinin önemli bileşenlerinden biri olarak değerlendirilebilir (Morais et al., 2021).

İmmün sistem, intestinal ortamda meydana gelen değişikliklerin merkezi sinir sistemine yansıyabileceği başlıca iletişim yollarından birini oluşturmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası periferik immün sistemin gelişimi ve fonksiyonlarını etkileyebilmekte, sistemik immün yanıtındaki değişiklikler ise dolaşımdaki sitokinler aracılığıyla merkezi sinir sistemiyle iletişim kurabilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası aynı zamanda merkezi sinir sisteminin yerleşik immün hücreleri olan mikrogliaların gelişimi, olgunlaşması ve fonksiyonlarıyla ilişkilidir. Mikrobiyotadan yoksun deneysel hayvanlarda mikrogliaların morfoloji ve olgunlaşmasında değişiklikler gözlenmesi ve mikrobiyota kaynaklı KZYA'ların bu değişikliklerin bir bölümünü düzeltebilmesi, mikrobiyal metabolizma ile merkezi immün fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (Morais et al., 2021).

Bağırsak mikrobiyotası ile merkezi sinir sistemi arasındaki ilişkinin diğer bir bileşeni kan-beyin bariyeridir. Deneyisel çalışmalarda mikrobiyotadan yoksun hayvanlarda okludin ve klaudin-5 gibi sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonundaki azalmayla birlikte kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin artabildiği bildirilmiştir. Kan-beyin bariyerinin bütünlüğündeki değişiklikler, dolaşımdaki inflamatuvar mediyatörler ve mikrobiyal ürünlerin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin şekillenmesi açısından önem taşıyabilir. Bununla birlikte bu bulguların büyük ölçüde deneyisel hayvan modellerine dayandığı ve mikrobiyota, intestinal redoks dengesi ve kan-beyin bariyeri arasındaki nedensel mekanizmaların tüm yönleriyle açıklığa kavuşturulmadığı dikkate alınmalıdır (Morais et al., 2021).

Sonuç olarak bağırsak-beyin ekseninde oksidatif stresin rolü yalnızca ROS'un doğrudan oluşturduğu hücresel hasarla açıklanabilecek tek yönlü bir süreç değildir. Mikrobiyota kompozisyonu ve mikrobiyal metabolitler, intestinal redoks dengesi, epitel bariyer bütünlüğü, immün sinyalleme ve merkezi sinir sistemi arasındaki karşılıklı ilişkiler bu sürecin farklı bileşenlerini oluşturmaktadır. Bu nedenle oksidatif stresin bağırsak-beyin eksenini üzerindeki etkilerinin, bağırsak mikrobiyotası ile konakçının metabolik, immün ve nöronal yanıtlarını birlikte kapsayan bütüncül bir çerçevede değerlendirilmesi daha uygun görünmektedir (Wang et al., 2020; Ballard & Towarnicki, 2020; Morais et al., 2021).

4. ÇİFTLİK HAYVANLARINDA BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI, OKSİDATİF STRES VE SAĞLIK İLİŞKİSİ

Çiftlik hayvanlarında bağırsak mikrobiyotası, konakçı ile çevre arasındaki etkileşimin önemli bileşenlerinden biri olup

hayvan sağlığı, bağışıklık fonksiyonları, davranış, stres yanıtı ve üretim performansı ile ilişkilidir. Mikrobiyota kompozisyonu ve fonksiyonları hayvan türü, genetik yapı, yaş, beslenme, gastrointestinal sistemin anatomik bölgesi, çevresel koşullar ve yetiştirme uygulamaları gibi çok sayıda faktörden etkilenebilmektedir. Domuz, kanatlı ve sığırlarda gerçekleştirilen çalışmalar, mikrobiyal çeşitlilik ve kompozisyondaki değişikliklerin sağlık ve refahla ilişkili fizyolojik özelliklere eşlik edebildiğini göstermektedir. Bununla birlikte mikrobiyota ile konakçı fenotipi arasındaki ilişkilerin her durumda nedensel olmadığı ve çiftlik hayvanlarında bu ilişkilerin altında yatan mekanizmaların daha ayrıntılı olarak araştırılması gerektiği belirtilmektedir (Chen et al., 2022).

Ruminantlarda gastrointestinal mikrobiyota, özellikle bitkisel yem bileşenlerinin fermentasyonu ve konakçı tarafından kullanılabilir metabolitlerin oluşturulması açısından temel fizyolojik öneme sahiptir. Rumen mikrobiyomunun kompozisyonu ve fonksiyonları yemden yararlanma etkinliği ve metan emisyonu gibi ekonomik ve çevresel açıdan önemli özelliklerle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte konakçı ile mikrobiyota arasındaki ilişkinin yalnızca rumen düzeyinde değerlendirilmesi yeterli değildir. Rumen ile birlikte alt gastrointestinal sistem mikrobiyotasının da dikkate alınması, mikrobiyomun ruminant sağlığı ve üretim özellikleri üzerindeki etkilerinin daha bütüncül olarak anlaşılması açısından önem taşımaktadır (O'Hara et al., 2020).

Çiftlik hayvanları yaşamları boyunca sütten kesme, taşıma, yoğun üretim, kalabalık yetiştirme koşulları, çevresel sıcaklık değişiklikleri ve hastalıklar gibi çeşitli stres faktörlerine maruz kalabilmektedir. Bu stresörler arasında ısı stresi, bağırsak mikrobiyotası ve intestinal homeostaz üzerindeki etkileri nedeniyle özellikle dikkat çekmektedir. Isı stresinin bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunda değişikliklere, intestinal

mukozada yapısal bozukluklara, oksidatif hasarın artmasına, immün fonksiyonlarda değişikliklere ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olabildiği bildirilmektedir. Bariyer bütünlüğünün bozulması patojenler ve mikrobiyal ürünlerin epitel bariyerini aşmasını kolaylaştırarak lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtların gelişmesine katkıda bulunabilmektedir. Aynı zamanda mukozal hasar, sindirim enzimlerinin aktivitesindeki azalma ve besin taşıma mekanizmalarındaki değişiklikler, besin maddelerinin sindirim ve emilimini olumsuz etkileyerek üretim performansının azalmasına katkıda bulunabilmektedir (Patra & Kar, 2021).

Isı stresinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri hayvan türü, maruziyet süresi ve şiddeti ile gastrointestinal sistemin incelenen bölgesine göre değişiklik göstermektedir. Kanatlı ve domuzlarda yapılan çalışmalarda ısı stresinin mikrobiyal topluluk yapısını değiştirebildiği gösterilmiş olmakla birlikte, alfa çeşitliliğine ilişkin sonuçlar çalışmalar arasında tutarlı değildir. Bazı araştırmalarda tür zenginliğinde değişiklikler belirlenirken, Shannon ve benzeri çeşitlilik indekslerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşılık beta çeşitliliği ve daha düşük taksonomik düzeylerdeki mikrobiyal kompozisyonun ısı stresinden daha belirgin biçimde etkilenebildiği bildirilmektedir. Bu farklılıkların hayvan türü, diyet, gastrointestinal sistem bölgesi ve ısı stresinin süresi ve şiddeti gibi faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Patra & Kar, 2021).

Ruminantlarda ısı stresinin mikrobiyota üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmalar kanatlı ve domuzlara kıyasla daha sınırlıdır. Holştayn düvelerde sıcaklık ve nem koşullarının ruminal mikrobiyal kompozisyon üzerinde etkili olabildiği, ancak bu etkinin tüm taksonomik düzeylerde aynı olmadığı bildirilmiştir. Laktasyondaki ineklerde ısı stresi koşullarında fekal Firmicutes oranının azalması ve Bacteroidetes oranının artması gibi değişiklikler gözlenirken, Hanwoo sığırlarında bazı

ruminal bakteri gruplarının göreceli bolluğunda değişiklikler belirlenmiştir. Bununla birlikte ruminal arke popülasyonlarının bazı çalışmalarda ısı stresinden belirgin biçimde etkilenmediği bildirilmiştir. Bu bulgular, ruminantlarda ısı stresinin mikrobiyal ekosistem üzerindeki etkisinin tüm mikrobiyal gruplarda aynı yönde gerçekleşmediğini ve çevresel koşullar ile konakçıya bağlı faktörlerin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Patra & Kar, 2021).

Çiftlik hayvanlarında stres koşullarının bağırsak üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde mikrobiyota değişikliklerinin oksidatif denge ve intestinal bariyer fonksiyonlarıyla birlikte ele alınması önemlidir. Isı stresine bağlı artan oksidatif yükün epitel bütünlüğünü olumsuz etkileyebilmesi, buna eşlik eden mikrobiyal değişikliklerin ise metabolit üretimi, immün yanıt ve bariyer fonksiyonlarıyla ilişkili süreçleri değiştirebilmesi, mikrobiyota ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin hayvan sağlığı açısından önemini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte mevcut bulgular, mikrobiyotadaki belirli değişikliklerin doğrudan oksidatif stresin nedeni veya sonucu olduğunu her durumda göstermemektedir. Bu nedenle mikrobiyota, redoks dengesi, intestinal bariyer fonksiyonu ve konakçı yanıtları arasındaki ilişkinin tür, yaş, beslenme ve yetiştirme koşulları dikkate alınarak değerlendirilmesi gerekmektedir (Patra & Kar, 2021).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bağırsak mikrobiyotası, hayvanlarda besin maddelerinin değerlendirilmesi, intestinal bariyer bütünlüğünün korunması, immün yanıtların düzenlenmesi ve metabolik homeostazın sürdürülmesiyle ilişkili dinamik bir ekosistemdir. Mikrobiyota tarafından oluşturulan KZYA'lar ve diğer mikrobiyal metabolitler, bağırsak epitelinin enerji metabolizması ve bariyer

fonksiyonlarının yanı sıra immün ve nöronal iletişim süreçlerine de katkıda bulunmaktadır. Bu özellikler, bağırsak mikrobiyotasının etkilerinin gastrointestinal sistemle sınırlı olmadığını ve konakçının farklı fizyolojik sistemleriyle karşılıklı etkileşim içerisinde bulunduğunu göstermektedir.

İntestinal homeostazın sürdürülmesinde mikrobiyota ile hücrel redoks dengesi arasındaki karşılıklı ilişki önem taşımaktadır. Fizyolojik düzeylerde ROS hücrel sinyal mekanizmalarına katkıda bulunurken, ROS üretiminin antioksidan savunma kapasitesini aşması epitel hücrelerinde oksidatif hasara, bariyer fonksiyonlarının bozulmasına ve inflamatuvar yanıtların artmasına neden olabilmektedir. Buna karşılık mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklikler ve mikrobiyal metabolit üretimindeki farklılıklar da intestinal redoks ortamını etkileyebilmektedir. Bu nedenle mikrobiyota, mitokondriyal fonksiyon, oksidatif stres, antioksidan savunma ve intestinal bariyer bütünlüğü birbirinden bağımsız süreçler olarak değil, intestinal homeostazı birlikte şekillendiren bileşenler olarak değerlendirilmelidir.

Bağırsak ile merkezi sinir sistemi arasındaki çift yönlü iletişim, bu etkileşimin daha geniş fizyolojik sonuçlara sahip olabileceğini ortaya koymaktadır. Mikrobiyal metabolitler, vagus siniri, enteroendokrin sinyaller ve immün sistem aracılığıyla gerçekleşen iletişim, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin merkezi sinir sistemiyle ilişkili süreçlere yansıtılmasına olanak sağlamaktadır. Oksidatif stresin intestinal bariyer bütünlüğünü ve immün yanıtları etkileyebilmesi de mikrobiyota, redoks dengesi ve bağırsak-beyin eksenini arasındaki bağlantının birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bu ilişkilerin önemli bir bölümü deneysel modellerden elde edilen bulgulara dayanmakta olup, farklı hayvan türlerindeki mekanizmaların ve nedensel ilişkilerin açıklığa kavuşturulması için daha fazla çalışmaya gereksinim bulunmaktadır.

Veteriner hekimlik açısından değerlendirildiğinde, çiftlik hayvanlarının sütten kesme, taşıma, yoğun yetiştirme koşulları, beslenme değişiklikleri, ısı stresi ve hastalıklar gibi çok sayıda stres faktörüne maruz kalması, bağırsak mikrobiyotası ve intestinal homeostazın önemini artırmaktadır. Özellikle ısı stresinin mikrobiyota kompozisyonu, oksidan-antioksidan denge, mukozal yapı, bariyer bütünlüğü ve besin maddelerinin değerlendirilmesi üzerinde oluşturduğu değişikliklerin sağlık ve üretim performansına yansıyabileceği bildirilmektedir (Patra & Kar, 2021). Bununla birlikte bu etkilerin tür, yaş, beslenme, çevresel koşullar ve gastrointestinal sistemin incelenen bölgesine göre değişebilmesi, elde edilen bulguların genellenmesinde dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasının yalnızca taksonomik kompozisyonunun belirlenmesi yerine, mikrobiyal fonksiyonların ve metabolitlerin konakçı yanıtlarıyla birlikte değerlendirilmesi daha kapsamlı bilgi sağlayabilir. Mikrobiyota analizlerinin oksidatif stres ve antioksidan savunma göstergeleri, intestinal bariyer belirteçleri, immün ve inflamatuvar yanıtlar, metabolik parametreler, davranışsal özellikler ve üretim performansı ile birlikte incelenmesi, mikrobiyota ile konakçı arasındaki ilişkilerin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca tür, yaş, genetik yapı, beslenme ve yetiştirme koşullarının dikkate alındığı uzun dönemli ve kontrollü çalışmalar, gözlenen ilişkilerin nedenselliğinin ortaya konulması açısından önem taşımaktadır. Çiftlik hayvanlarında mikrobiyota temelli yaklaşımların sağlık ve refahın değerlendirilmesinde potansiyel taşıdığı bildirilmekle birlikte, bu yaklaşımların uygulamaya aktarılabilmesi için türlere özgü ve tekrarlanabilir bilimsel kanıtlara gereksinim bulunmaktadır (Chen et al., 2022).

KAYNAKÇA

- Ballard, J. W. O., & Towarnicki, S. G. (2020). Mitochondria, the gut microbiome and ROS. *Cellular Signalling*, 75, 109737. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109737>
- Chen, S., Luo, S., & Yan, C. (2022). Gut microbiota implications for health and welfare in farm animals: A review. *Animals*, 12(1), 93. <https://doi.org/10.3390/ani12010093>
- Forcina, G., Pérez-Pardal, L., Carvalheira, J., & Beja-Pereira, A. (2022). Gut microbiome studies in livestock: Achievements, challenges, and perspectives. *Animals*, 12(23), 3375. <https://doi.org/10.3390/ani12233375>
- Liu, L., Li, Q., Yang, Y., & Guo, A. (2021). Biological function of short-chain fatty acids and its regulation on intestinal health of poultry. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 736739. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.736739>
- Morais, L. H., Schreiber, H. L., IV, & Mazmanian, S. K. (2021). The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews Microbiology*, 19(4), 241–255. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0>
- O'Hara, E., Neves, A. L. A., Song, Y., & Guan, L. L. (2020). The role of the gut microbiome in cattle production and health: Driver or passenger? *Annual Review of Animal Biosciences*, 8, 199–220. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021419-083952>
- Patra, A. K., & Kar, I. (2021). Heat stress on microbiota composition, barrier integrity, and nutrient transport in gut, production performance, and its amelioration in farm animals. *Journal of Animal Science and Technology*, 63(2), 211–247. <https://doi.org/10.5187/jast.2021.e48>
- Wang, Y., Chen, Y., Zhang, X., Lu, Y., & Chen, H. (2020). New insights in intestinal oxidative stress damage and the

health intervention effects of nutrients: A review. *Journal of Functional Foods*, 75, 104248.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104248>

Yoo, J. Y., Groer, M., Dutra, S. V. O., Sarkar, A., & McSkimming, D. I. (2020). Gut microbiota and immune system interactions. *Microorganisms*, 8(10), 1587.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms8101587>

SUBACROMIAL PAIN SYNDROME: FUNCTIONAL ANATOMY, CLINICAL ASSESSMENT, AND MANAGEMENT

Tuba ALTINTAŞ TAMAM¹

Özlem YILDIZ GÜLAY²

1. INTRODUCTION AND SCOPE

This chapter addresses subacromial pain syndrome in the shoulder and is included as an example of comparative musculoskeletal physiology and clinical biomechanics. Subacromial pain syndrome (SAPS), historically termed subacromial impingement syndrome, is a common clinical presentation characterized by pain during arm elevation and other shoulder-loading activities. Symptoms may involve the rotator cuff tendons and subacromial-subdeltoid bursa, but they cannot be attributed reliably to a single structure or to mechanical compression alone (Michener, McClure, & Karduna, 2003; Lewis, 2010; Desmeules et al., 2025).

Current evidence supports a multifactorial model in which tendon-related changes, load exposure, scapular and glenohumeral mechanics, neuromuscular function, and individual psychosocial or occupational factors may interact in the development and persistence of symptoms (Lewis, 2010; Desmeules et al., 2025).

¹ Master's Student, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Physiology, ORCID: 0009-0007-4668-0856.

² Professor, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Physiology, ORCID: 0000-0001-6218-3568.

A systematic clinical approach is therefore required. Assessment should identify the functional limitations and relevant contributing factors, while management should emphasize education, progressive exercise-based rehabilitation, and individualized decision-making rather than assuming that all symptoms result from acromial compression.

2. ANATOMICAL, BIOMECHANICAL, AND COMPARATIVE CONSIDERATIONS

The shoulder complex includes three anatomical synovial joints—the glenohumeral, acromioclavicular, and sternoclavicular joints—and the scapulothoracic functional articulation. Coordinated movement among these structures enables the extensive mobility of the upper extremity.

The subacromial region lies between the coracoacromial arch superiorly and the humeral head and greater tubercle inferiorly. It contains the supraspinatus tendon and the subacromial-subdeltoid bursa. The long head of the biceps tendon is related to the shoulder complex but is not a principal content of the subacromial space (Michener et al., 2003; Rockwood et al., 2017) (Figure 1).

This arrangement cannot be generalized directly to all domestic mammals. The pectoral girdle, clavicular development, scapular morphology, acromion, limb loading, and clinically relevant soft-tissue relationships vary markedly among species. Acromial classifications and impingement maneuvers should therefore be presented only as a comparative clinical model in a veterinary physiology text (Singh, 2017).

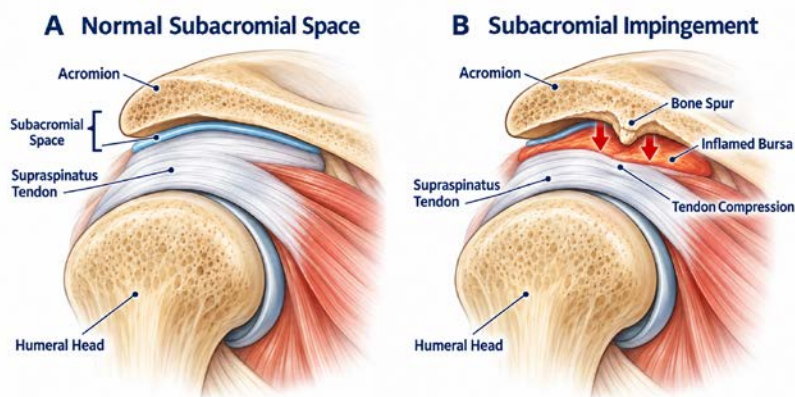


Figure 1. Anatomy of the subacromial space and a simplified mechanism of subacromial impingement.

The rotator cuff muscles—supraspinatus, infraspinatus, teres minor, and subscapularis—compress and center the humeral head within the glenoid fossa, contributing to dynamic stability. Their coordinated action helps balance the superior translational force produced by the deltoid during arm elevation (Michener et al., 2003; Rockwood et al., 2017).

Scapulohumeral rhythm describes the coordinated contribution of glenohumeral and scapulothoracic motion during arm elevation. Although an approximate 2:1 relationship is often cited, the ratio is not fixed and varies with the phase and plane of movement, load, speed, and individual anatomy (Kibler & Sciascia, 2010; Voight & Thomson, 2000).

3. ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Subacromial pain syndrome is multifactorial and may involve both intrinsic tendon-related factors and extrinsic anatomical or biomechanical influences.

Proposed extrinsic influences include acromial morphology, osteophyte formation, changes in the

coracoacromial arch, and altered humeral or scapular kinematics. Bigliani, Morrison, and April described flat (Type I), curved (Type II), and hooked (Type III) acromial morphologies. Their original work reported an association between Type III morphology and rotator cuff tears, but subsequent evidence has been inconsistent; morphology alone does not establish the cause of symptoms (Bigliani, Morrison, & April, 1986) (Figure 2).

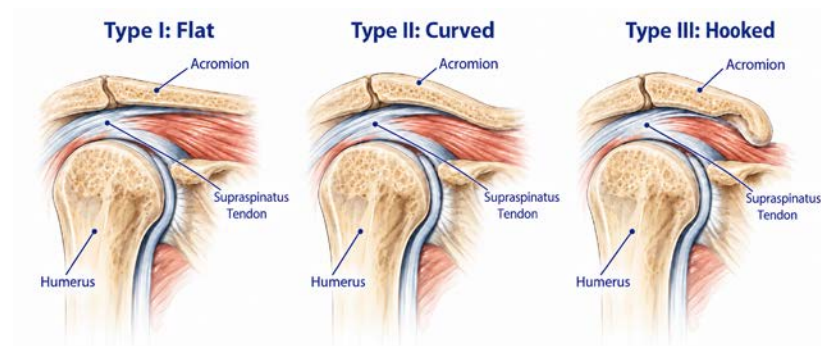


Figure 2. Acromion morphology: Type I (flat), Type II (curved), and Type III (hooked).

Intrinsic factors include age-related and load-related changes within the rotator cuff tendons. Tendon degeneration may impair mechanical properties and load tolerance, but structural abnormalities may also be present in asymptomatic individuals (Yamaguchi et al., 2006; Lewis, 2010).

Repetitive or rapidly increased loading, particularly during sustained overhead activity, may contribute to rotator cuff tendinopathy and partial-thickness tearing. Load exposure should therefore be interpreted together with age, function, recovery capacity, and other clinical findings (Lewis, 2010; Desmeules et al., 2025).

Neer historically proposed three stages: Stage I, edema and hemorrhage; Stage II, fibrosis and tendinopathy; and Stage

III, partial- or full-thickness rotator cuff tearing (Neer, 1972). This staging system is historically important but should not be interpreted as an inevitable linear progression in every patient.

Contemporary terminology increasingly favors subacromial pain syndrome or rotator cuff-related shoulder pain because these terms acknowledge diagnostic uncertainty and avoid implying that acromial contact is the sole mechanism (Lewis, 2010; Desmeules et al., 2025).

4. CLINICAL PRESENTATION AND PHYSICAL EXAMINATION

Patients commonly report pain during overhead or loaded arm activities, nocturnal discomfort, and difficulty lying on the affected side. Pain is often felt over the anterolateral shoulder and may extend toward the mid-humerus; however, this distribution is not specific to one tissue (Lewis, 2010).

A painful arc during shoulder abduction, commonly between approximately 60° and 120°, may support the clinical impression of subacromial or rotator cuff-related pain but is not diagnostic when used alone (Çalış et al., 2000; Desmeules et al., 2025).

For the Neer test, the examiner stabilizes the scapula and passively elevates the internally rotated arm with the elbow extended. For the Hawkins–Kennedy test, the shoulder and elbow are flexed to approximately 90°, followed by passive internal rotation of the humerus. Reproduction of familiar pain may support, but does not confirm, a diagnosis of subacromial or rotator cuff-related pain (Çalış et al., 2000) (Figure 3).



Figure 3. Neer and Hawkins–Kennedy tests used in the assessment of subacromial pain.

The Neer and Hawkins–Kennedy tests may be sensitive, but their specificity is limited. Findings should therefore be interpreted in combination with the history, range of motion, strength, functional limitations, other examination findings, and imaging only when clinically indicated (Çalış et al., 2000; Desmeules et al., 2025).

Rotator cuff function may be assessed using tests such as the Jobe or Empty Can test, resisted external rotation, and subscapularis tests including the lift-off or belly-press maneuver. No single maneuver identifies the symptomatic tissue with certainty; the pattern of findings is more informative than an isolated test result (Jobe & Moynes, 1982; Desmeules et al., 2025).

Differential diagnosis should include cervical radiculopathy and referred pain, adhesive capsulitis, glenohumeral instability or osteoarthritis, acromioclavicular joint disease, calcific tendinopathy, long-head biceps pathology,

and clinically significant rotator cuff tearing (Rockwood et al., 2017).

5. DIAGNOSTIC EVALUATION

Diagnosis begins with a detailed history and physical examination. Because no single clinical test is definitive, diagnostic reasoning should integrate symptom behavior, functional limitations, range of motion, strength, and relevant differential diagnoses (Desmeules et al., 2025).

Imaging is not required routinely at the initial presentation of uncomplicated rotator cuff-related shoulder pain. Plain radiographs may be appropriate when trauma, osteoarthritis, calcific disease, or another bony abnormality is suspected. When soft-tissue imaging is indicated, ultrasonography provides a cost-effective dynamic assessment, whereas magnetic resonance imaging offers broader evaluation of soft tissues and associated intra-articular pathology (Rockwood et al., 2017; Desmeules et al., 2025).

Imaging findings must be correlated with the clinical presentation because rotator cuff abnormalities are common in asymptomatic shoulders, particularly with increasing age (Yamaguchi et al., 2006). Imaging should support clinical decision-making rather than define the diagnosis in isolation.

A diagnostic subacromial local-anesthetic injection may occasionally help clarify whether pain is arising predominantly from the subacromial region. However, response to injection is not a contemporary stand-alone gold standard and must be interpreted within the broader assessment. Çalış et al. (2000) used a subacromial injection test as the reference standard in their diagnostic study.

6. MANAGEMENT

Initial management is nonoperative and should combine education, reassurance, appropriate modification of aggravating activities, and an individualized progressive exercise program. Exercise-based rehabilitation remains the principal intervention for most patients with rotator cuff-related shoulder pain (Lewis, 2010; Desmeules et al., 2025).

Rehabilitation may include progressive loading of the rotator cuff and scapular musculature, restoration of tolerable range of motion, and graded return to work, sport, or other functional activities. Program selection and progression should reflect symptom irritability, functional goals, load tolerance, and relevant psychosocial or occupational factors (Desmeules et al., 2025).

Short-term analgesics or nonsteroidal anti-inflammatory drugs may be considered when clinically appropriate and when contraindications have been assessed. Medication should facilitate activity and rehabilitation rather than replace an active management program (Desmeules et al., 2025).

A subacromial corticosteroid injection may provide short-term pain relief for selected patients, particularly when pain substantially limits participation in rehabilitation. It should not be presented as routine first-line care or as a substitute for progressive exercise, and repeated injections require careful clinical consideration (Desmeules et al., 2025).

Patients with severe and persistent pain or disability despite an adequate trial of appropriate nonoperative care—commonly up to 12 weeks—or those with suspected structural pathology requiring repair should undergo diagnostic reassessment and, when indicated, specialist referral (Desmeules et al., 2025).

Arthroscopic subacromial decompression or acromioplasty should not be offered routinely for subacromial pain in the absence of another clear surgical indication. Placebo-controlled trials have not demonstrated clinically important superiority over diagnostic arthroscopy or structured nonoperative care. Rotator cuff repair is considered according to the characteristics of a confirmed tear, functional impairment, patient factors, and shared decision-making (Beard et al., 2018; Paavola et al., 2018) (Figure 4).

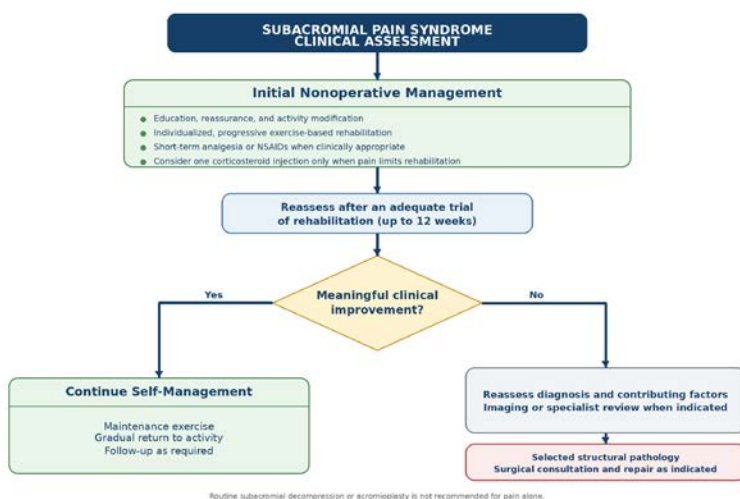


Figure 4. Evidence-informed management pathway for subacromial pain syndrome.

7. CONCLUSION

Subacromial pain syndrome is a multifactorial clinical presentation rather than a single lesion caused solely by mechanical compression. Most patients can be managed with careful assessment, education, load modification, and progressive exercise-based rehabilitation. Structural imaging findings and provocative test results should be interpreted within the complete clinical picture.

The anatomy, acromial classification, clinical tests, and treatment recommendations in this chapter are not specific to all mammals. For some domestic mammals differ substantially in pectoral-girdle anatomy and limb loading; for example, the clavicle is absent or rudimentary in many species and the equine scapula lacks an acromion. Veterinary application therefore requires species-specific anatomy, biomechanics, examination methods, and evidence (Singh, 2017).

REFERENCES

- Beard, D. J., Rees, J. L., Cook, J. A., Rombach, I., Cooper, C., Merritt, N., ... Carr, A. J. (2018). Arthroscopic subacromial decompression for subacromial shoulder pain (CSAW): A multicentre, pragmatic, parallel group, placebo-controlled, three-group, randomised surgical trial. *The Lancet*, 391(10118), 329–338. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32457-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32457-1)
- Bigliani, L. U., Morrison, D. S., & April, E. W. (1986). The morphology of the acromion and its relationship to rotator cuff tears. *Orthopaedic Transactions*, 10, 228.
- Calış, M., Akgün, K., Birtane, M., Karacan, I., Calış, H., & Tüzün, F. (2000). Diagnostic values of clinical diagnostic tests in subacromial impingement syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 59(1), 44–47. <https://doi.org/10.1136/ard.59.1.44>
- Desmeules, F., Roy, J.-S., Lafrance, S., Charron, M., Dubé, M.-O., Dupuis, F., Beneciuk, J. M., Grimes, J., Kim, H. M., Lamontagne, M., McCreesh, K., Shanley, E., Vukobrat, T., & Michener, L. A. (2025). Rotator cuff tendinopathy diagnosis, nonsurgical medical care, and rehabilitation: A clinical practice guideline. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 55(4), 235–274. <https://doi.org/10.2519/jospt.2025.13182>
- Fongemie, A. E., Buss, D. D., & Rolnick, S. J. (1998). Management of shoulder impingement syndrome and rotator cuff tears. *American Family Physician*, 57(4), 667–674.
- Jobe, F. W., & Moynes, D. R. (1982). Delineation of diagnostic criteria and a rehabilitation program for rotator cuff injuries. *The American Journal of Sports Medicine*,

- 10(6), 336–339.
<https://doi.org/10.1177/036354658201000602>
- Kibler, W. B., & Sciascia, A. (2010). Current concepts: Scapular dyskinesis. *British Journal of Sports Medicine*, 44(5), 300–305. <https://doi.org/10.1136/bjsm.2009.058834>
- Lewis, J. S. (2010). Rotator cuff tendinopathy: A model for the continuum of pathology and related management. *British Journal of Sports Medicine*, 44(13), 918–923. <https://doi.org/10.1136/bjsm.2008.054817>
- Michener, L. A., McClure, P. W., & Karduna, A. R. (2003). Anatomical and biomechanical mechanisms of subacromial impingement syndrome. *Clinical Biomechanics*, 18(5), 369–379. [https://doi.org/10.1016/S0268-0033\(03\)00047-0](https://doi.org/10.1016/S0268-0033(03)00047-0)
- Neer, C. S., II. (1972). Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder: A preliminary report. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 54(1), 41–50. <https://doi.org/10.2106/00004623-197254010-00003>
- Paavola, M., Malmivaara, A., Taimela, S., Kanto, K., Inkinen, J., Kalske, J., ... Järvinen, T. L. N. (2018). Subacromial decompression versus diagnostic arthroscopy for shoulder impingement: Randomised, placebo surgery controlled clinical trial. *BMJ*, 362, k2860. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2860>
- Rockwood, C. A., Jr., Matsen, F. A., III, Wirth, M. A., Lippitt, S. B., Fehringer, E. V., & Sperling, J. W. (Eds.). (2017). *Rockwood and Matsen's the shoulder* (5th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.
- Singh, B. (Ed.). (2017). *Dyce, Sack, and Wensing's textbook of veterinary anatomy* (5th ed.). Elsevier.

- Voight, M. L., & Thomson, B. C. (2000). The role of the scapula in the rehabilitation of shoulder injuries. *Journal of Athletic Training*, 35(3), 364–372.
- Yamaguchi, K., Ditsios, K., Middleton, W. D., Hildebolt, C. F., Galatz, L. M., & Teefey, S. A. (2006). The demographic and morphological features of rotator cuff disease: A comparison of asymptomatic and symptomatic shoulders. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 88(8), 1699–1704. <https://doi.org/10.2106/JBJS.E.00835>

POTENTIAL POSITIVE PHYSIOLOGICAL EFFECTS OF SPIRULINA PLATENSIS IN VETERINARY LABORATORY ANIMALS

Sevilcan GÜLAY¹

Özlem YILDIZ GÜLAY²

1. INTRODUCTION

Spirulina is the commercial name applied to edible biomass obtained mainly from the filamentous cyanobacteria *Arthrospira platensis* and *Arthrospira maxima*. The name *Spirulina platensis* remains deeply established in nutritional, veterinary, and experimental literature, although *Arthrospira platensis* is taxonomically more accurate. This distinction is not merely semantic. Experimental papers variously describe whole dried biomass, aqueous or alcoholic extracts, purified C-phycocyanin, and products marketed as spirulina, even though these preparations may differ substantially in composition and biological activity. In this chapter, the term spirulina refers to *A. platensis* biomass unless a study used another species or a defined fraction.

Interest in spirulina as a laboratory-animal supplement rests on an unusual combination of nutrients and bioactive compounds. The dried biomass commonly contains a high proportion of protein, phycobiliproteins dominated by C-

¹ Highschool Student, Private Burdur Bahçeşehir College Highschool, ORCID:0009-0001-2098-0005.

² Professor, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Physiology, ORCID: 0000-0001-6218-3568.

phycocyanin, carotenoids, chlorophyll derivatives, phenolic compounds, minerals, and polyunsaturated fatty acids, including gamma-linolenic acid. Their concentrations are influenced by strain, growth medium, illumination, harvesting stage, drying, storage, and extraction. Consequently, a nominal dose expressed only as milligrams of spirulina per kilogram of body weight does not define exposure to a particular active constituent (Finamore et al., 2017; Gentscheva et al., 2023; Khandual et al., 2021).

Rodents are the principal models used to investigate the physiological effects of spirulina. Studies in mice and rats have reported changes in redox balance, inflammatory signaling, lipid and glucose metabolism, immune function, intestinal microbial communities, neural tissue, liver and kidney injury, and male reproductive physiology (Finamore et al., 2017; Gentscheva et al., 2023). Most beneficial findings have emerged in induced disease or toxicant models rather than in healthy animals. This is an important interpretive boundary: attenuation of lead-induced lipid peroxidation or improvement in a chemically induced diabetic model does not establish that spirulina enhances normal organ function in an unstressed animal. It indicates that a reparation may modify a defined pathological process under the conditions tested.

The aim of this chapter is to evaluate the potential positive physiological effects of *A. platensis* in veterinary laboratory animals, with emphasis on mammalian models. The discussion distinguishes whole biomass from isolated constituents, relates reported outcomes to plausible mechanisms, and addresses the methodological and safety issues that determine whether an apparent benefit can be reproduced. Spirulina is therefore considered as an experimental nutritional intervention and a source of bioactive molecules, not as a substitute for established treatment or for correction of deficiencies in animal husbandry.

2. BIOLOGICAL AND NUTRITIONAL BASIS

2.1. Organism, Nomenclature, and Product Identity

Arthrospira is a photosynthetic, Gram-negative-type cyanobacterium that forms helically coiled multicellular trichomes. It grows particularly well in warm alkaline waters, conditions that facilitate large-scale cultivation while restricting many competing organisms. Commercial biomass is collected, washed, concentrated, and dried. These operations determine digestibility and the stability of pigments and lipids. Spray drying is practical, but heat, oxygen, and light can reduce pigment activity; extracts enriched in phycocyanin cannot therefore be assumed to behave like intact biomass.

The laboratory description of a spirulina preparation should include the taxonomic designation supplied by the producer, strain or culture collection number when available, cultivation source, batch, processing method, proximate composition, and marker compounds. At minimum, protein and C-phycocyanin content should be reported. Without these data, apparent dose-response differences may reflect product composition rather than biological variation. Authentication also reduces the risk that results obtained with *A. platensis* are incorrectly generalized to mixed cyanobacterial products.

2.2. Nutritional Components

Protein generally constitutes the largest fraction of dried *A. platensis* (Finamore et al., 2017; Gentscheva et al., 2023). Its amino acid profile is broad, although the nutritional value of the biomass depends on digestibility and on the composition of the basal diet. Spirulina also supplies iron and other minerals, but mineral bioavailability and the animal's initial status determine physiological relevance. Claims that the biomass is a reliable source of active vitamin B12 require particular caution because cyanobacteria may contain corrinoid analogues with limited

mammalian vitamin activity. Spirulina should therefore not be used to correct a defined cobalamin deficiency unless the active vitamin content of the product has been analytically confirmed (Finamore et al., 2017).

The lipid fraction is quantitatively smaller but includes gamma-linolenic acid and other fatty acids capable of influencing membrane composition and eicosanoid pathways. Carotenoids and tocopherol-related compounds can participate in antioxidant defense, while phenolic compounds may contribute reducing capacity. The physiological response to whole biomass is likely to represent the combined effects of nutrients, pigments, and other molecules rather than a single active principle.

2.3. C-Phycocyanin and Other Bioactive Fractions

C-phycocyanin is a blue, water-soluble phycobiliprotein containing the chromophore phycocyanobilin (Finamore et al., 2017; Gentscheva et al., 2023). Experimental interest in this fraction arises from its radical-scavenging, anti-inflammatory, and signaling effects. Phycocyanobilin is structurally related to biliverdin and has been proposed to interfere with oxidant-generating enzyme systems. In cell and animal models, C-phycocyanin can influence cyclooxygenase-related pathways, cytokine production, and endogenous antioxidant responses. These actions provide mechanistic support for observations made with whole spirulina, but purified phycocyanin and biomass remain different interventions and should not be treated as dose-equivalent.

Polysaccharide and protein-rich fractions have also shown immunological or neuroprotective activity. Fractionation may improve reproducibility when the active material is chemically characterized, yet it can remove interactions present in the intact organism. A useful experimental design may therefore compare

whole biomass with a standardized fraction and include an amount of the fraction equivalent to that contained in the biomass.

3. PRINCIPAL MECHANISMS OF PHYSIOLOGICAL ACTION

3.1. Redox Homeostasis

Oxidative stress is the most consistent mechanistic theme in animal studies of spirulina. Reactive oxygen and nitrogen species are normal products of metabolism and participate in signaling, host defense, and vascular regulation. Injury develops when their generation exceeds antioxidant and repair capacity. In toxicant, metabolic, and inflammatory models, spirulina supplementation has frequently been associated with lower malondialdehyde or other lipid-peroxidation products and with higher reduced glutathione, superoxide dismutase, catalase, or glutathione peroxidase activity (Finamore et al., 2017; Gargouri et al., 2019). These endpoints suggest improved redox balance, but they do not by themselves identify direct radical scavenging as the causal mechanism.

Several routes may operate together. Pigments can quench reactive species; trace nutrients may support antioxidant enzymes; and bioactive molecules may alter transcription of cytoprotective genes. Reduced inflammation can secondarily decrease oxidant production, while preservation of mitochondrial function can limit electron leakage. For that reason, a convincing study should combine biochemical markers with histology, functional indices, and, where possible, measurements of pathway activation. A single colorimetric antioxidant assay is insufficient to establish organ protection.

3.2. Inflammatory and Immune Signaling

Spirulina and C-phycoerythrin have modified inflammatory responses in a range of rodent models (Finamore et al., 2017; Lima et al., 2017). Reported effects include lower tissue expression or circulating concentrations of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-6, reduced cyclooxygenase-2 or inducible nitric oxide synthase activity, and less microglial or leukocyte activation. These responses are compatible with modulation of nuclear factor kappa B and related signaling networks. The direction and magnitude of the effect depend on dose, preparation, tissue, and the initiating insult.

Immune modulation should not be reduced to 'immune stimulation.' Early work in mice showed enhanced primary antibody production and macrophage functions after dietary spirulina (Hayashi et al., 1994), whereas other models demonstrate suppression of excessive inflammatory signaling. These findings are not contradictory if spirulina is viewed as a modulator acting within a particular immune context. Nevertheless, claims of broad immune enhancement are not justified without defining the cell population, antigen, inflammatory state, and measured function.

3.3. Metabolic and Microbiota-Mediated Pathways

In diabetic or high-fat-diet models, spirulina has been associated with lower blood glucose, improved lipid profiles, reduced hepatic fat accumulation, and changes in insulin-related signaling (Finamore et al., 2017; Nasirian et al., 2018). Proposed mechanisms include reduced oxidative injury to insulin-sensitive tissues, altered hepatic gluconeogenesis, improved peripheral glucose handling, inhibition of intestinal lipid absorption, and changes in bile-acid or cholesterol metabolism. Because food intake and body mass can independently change these variables, pair-fed controls are particularly valuable.

The intestinal microbiota is another possible mediator. Oral spirulina exposes the gastrointestinal tract to proteins, pigments, polysaccharides, and cell-wall material before systemic absorption occurs. Dose-dependent changes in cecal bacterial composition have been demonstrated in healthy mice, with high-dose exposure producing clearer shifts than lower doses (Hu et al., 2019). In dextran sulfate sodium-induced colitis, aqueous extracts improved mucosal injury and were accompanied by altered microbial composition and lower inflammatory and oxidative indices (Wang et al., 2022). These associations are biologically plausible, but microbiota changes should not automatically be labeled beneficial. Functional metabolites, barrier integrity, and host outcomes must be considered alongside taxonomic abundance.

4. PHYSIOLOGICAL EFFECTS REPORTED IN LABORATORY ANIMALS

4.1. Antioxidant and Cytoprotective Effects

The strongest cross-system pattern is protection in models where an oxidant burden has been deliberately created. Heavy metals, drugs, high-fat diets, strenuous exercise, and neurotoxins have all been used. Across these models, spirulina frequently reduces lipid peroxidation and helps preserve endogenous antioxidant systems. This recurring response supports a genuine biological signal, although publication bias, small group sizes, and variation in assay quality may inflate the apparent consistency.

Lead exposure illustrates the pattern. In adult rats, dietary *A. platensis* attenuated lead-associated anemia, renal biochemical changes, oxidative stress, and histopathological damage (Gargouri, Soussi, Akrouti, Magne, & El Feki, 2019). Other lead models have reported protection of hepatic redox status and tissue

architecture. Such findings suggest that spirulina can reduce downstream oxidative and inflammatory injury. They do not establish that it chelates lead sufficiently to replace exposure control or accepted medical management.

4.2. Hepatic Physiology and Hepatoprotection

The liver is a common target because it integrates nutrient metabolism and xenobiotic detoxification. In experimental injury, spirulina has been associated with lower serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activities, lower hepatic lipid peroxidation, restoration of antioxidant enzyme activity, and improved histological appearance. Benefits have been described in models involving heavy metals, drugs, carbon tetrachloride, and diet-induced metabolic disturbance (Finamore et al., 2017; Mohamed et al., 2021). Preservation of hepatocyte membranes and mitochondria, reduction of inflammatory signaling, and improved lipid handling are plausible contributors.

Interpretation requires attention to the injury model. A fall in serum aminotransferase activity indicates less leakage from damaged cells but does not prove enhanced liver function. Histology and functional measures such as bile handling, protein synthesis, or clearance improve the inference. It is also important to distinguish prevention from treatment. Many studies administer spirulina before or simultaneously with the toxicant, a design that tests prophylactic cytoprotection rather than reversal of established disease.

4.3. Renal and Hematological Effects

Renal benefits have mainly been reported in nephrotoxicant models. Lead-exposed rats receiving *A. platensis* showed improvement in creatinine- and urea-related indices, renal antioxidant defenses, and tissue morphology (Gargouri et al., 2019). Comparable patterns have been described with other metals and drug-induced injury, including gentamicin-induced

nephrotoxicity (Karadeniz et al., 2008). Reduced renal oxidant generation, stabilization of cellular membranes, and limitation of inflammatory infiltration may all contribute.

Hematological findings are model-dependent. Spirulina provides protein, iron, and pigment-associated compounds and has reduced anemia in some toxicant studies. However, improvement may arise from protection of erythrocytes and hematopoietic tissue rather than from iron supplementation alone. In healthy animals consuming an adequate diet, additional iron is not necessarily advantageous. Hematology should therefore be interpreted with reticulocyte indices, iron status, inflammation, and toxicant exposure rather than from hemoglobin concentration in isolation.

4.4. Glucose and Lipid Metabolism

Rodent models of diabetes and diet-induced obesity commonly report reductions in fasting glucose, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, or triglycerides after spirulina administration. Some studies also find higher high-density lipoprotein cholesterol, improved glucose tolerance, or lower hepatic steatosis. Nasirian et al. (2018), for example, observed changes in glycemic, lipid, and antioxidant variables in diabetic rats given *S. platensis*. The convergence of metabolic and redox outcomes is consistent with the reciprocal relationship among oxidative stress, inflammation, insulin resistance, and hepatic lipid metabolism.

These experiments vary widely in induction method, duration, diet, dose, and product. Streptozotocin and alloxan damage pancreatic beta cells and model aspects of insulin deficiency, whereas high-fat feeding emphasizes insulin resistance and ectopic lipid accumulation. A positive result in one model cannot be transferred uncritically to the other. Studies should also report energy intake, fecal energy loss, body

composition, and activity, because lower weight gain or altered palatability may explain part of the metabolic response.

4.5. Gastrointestinal Function and Microbiota

Evidence from mice suggests that spirulina can interact with the intestinal ecosystem in both healthy and inflammatory states. Hu et al. (2019) found that orally administered spirulina altered the abundance and composition of cecal bacteria in a dose-dependent manner. This is relevant because experimental doses are often selected from efficacy studies without considering that the intestine receives a much higher local exposure than peripheral tissues.

In a murine colitis model, aqueous *S. platensis* extracts reduced mucosal damage and inflammatory and oxidative responses while modifying dysbiosis (Wang et al., 2022). Improvements in colon length, epithelial architecture, goblet-cell preservation, and barrier-associated proteins are more informative than microbiota composition alone. The findings support investigation of spirulina as a dietary adjunct in intestinal inflammation, but the extract, disease induction, and mouse microbiome limit generalization to other species or spontaneous veterinary disease.

4.6. Neurophysiological Effects

Neuroprotection has been studied mainly in experimental Parkinsonian and neuroinflammatory models. A spirulina-enriched diet given before an alpha-synuclein-related nigral lesion preserved more tyrosine hydroxylase-positive and NeuN-positive cells and reduced activated microglia in rats (Pabon et al., 2012). In a 6-hydroxydopamine model, oral *S. platensis* at 25 or 50 mg/kg for two weeks was associated with behavioral and neurochemical protection linked to anti-inflammatory effects (Lima et al., 2017). A protein-rich fraction has also reduced

inflammatory-enzyme and glial fibrillary acidic protein expression in hemiparkinsonian rats (Lopes et al., 2022).

These results indicate that spirulina-derived materials can influence neural inflammation and survival pathways under severe experimental insult. They do not show that supplementation improves cognition or neural function in healthy animals. Behavioral tests are also sensitive to locomotion, appetite, stress, and observer expectations. Neurobehavioral studies should include blinded scoring, appropriate motor controls, and tissue measurements that correspond to the behavioral domain.

4.7. Reproductive Physiology

Most reproductive studies concern protection of the male reproductive system against toxicants. Mercury chloride exposure impairs testicular antioxidant defenses, accessory sex-organ weights, and sperm quality. Pretreatment with *S. platensis* substantially reversed several of these changes in rats, together with restoration of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activity (El-Desoky et al., 2013). Protective effects have also been reported in arsenic-, furan-, aluminum-, and nanoparticle-associated reproductive injury (Abd El-Hakim et al., 2018; Bashandy et al., 2016).

The common interpretation is that reduced oxidative damage preserves the seminiferous epithelium, steroidogenic cells, and sperm membranes. Some studies report normalization of testosterone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, sperm concentration, motility, and morphology. Yet fertility cannot be inferred from sperm indices alone. Mating success, pregnancy rate, litter size, offspring development, and possible paternal effects should be measured before a preparation is described as fertility enhancing. Evidence in females and across generations is comparatively limited.

4.8. Immune Competence and Responses to Stress

Dietary spirulina increased primary antibody responses and macrophage phagocytic activity in mice in a frequently cited early experiment (Hayashi et al., 1994). Later work has emphasized modulation of inflammatory tone, antioxidant capacity, and intestinal immune interactions. In laboratory-animal nutrition, such effects may be relevant during aging, metabolic challenge, or environmental stress, but they can also become confounders. A supplement that changes immune responsiveness may alter infection models, vaccine studies, tumor biology, or inflammatory endpoints even when it is not the experimental variable of interest.

Spirulina should therefore be treated as a biologically active dietary component. Its presence in enrichment foods, treats, or compound diets must be documented. In controlled studies, investigators should avoid changing both the supplement and the macronutrient composition of the diet. Isocaloric and isonitrogenous controls help distinguish bioactive effects from additional protein or energy intake.

4.9. Overview of Evidence Across Experimental Models

Table 1. Representative physiological responses to spirulina in laboratory-animal models and their principal limitations.

Physiological domain	Typical laboratory model	Frequently reported response	Main interpretive limitation
Redox balance	Toxicant, high-fat diet, exercise	Lower lipid peroxidation; preservation of GSH, SOD, CAT, and GPx	Assay variability and frequent reliance on surrogate markers
Liver and kidney	Metal- or drug-induced injury	Improved serum indices and histological preservation	Mostly preventive co-treatment designs
Metabolism	Diabetes or diet-induced obesity	Improved glucose and lipid variables	Model-specific disease mechanisms; food intake may confound
Intestine	Healthy mice or chemically induced colitis	Microbiota shifts, improved barrier and mucosal indices	Taxonomic change alone does not establish benefit

Physiological domain	Typical laboratory model	Frequently reported response	Main interpretive limitation
Nervous system	6-OHDA or alpha-synuclein lesion	Reduced neuroinflammation and neuronal loss	Severe induced lesions; limited healthy-animal evidence
Male reproduction	Metal, furan, or nanoparticle toxicity	Better antioxidant status, sperm indices, and testicular histology	Few mating, offspring, or multigenerational outcomes
Immune function	Antigen challenge or inflammatory model	Altered antibody, macrophage, and cytokine responses	Modulation is context-dependent, not uniformly stimulatory

5. EXPERIMENTAL USE, DOSING, AND SAFETY

5.1. Dose Selection and Route of Administration

Animal studies use doses ranging from small amounts of purified fractions to several grams of biomass per kilogram of body weight or a defined percentage of the diet. This wide range prevents the recommendation of a universal effective dose. Dose selection should begin with the identity and composition of the test material and with exposure reported in the model being replicated. A pilot palatability study is appropriate when biomass is mixed into feed, because its color, odor, sodium content, and texture may change intake.

Oral gavage provides a defined daily amount but introduces restraint and procedural stress and produces a bolus exposure unlike normal dietary consumption. Incorporation into the diet better reflects nutritional use but requires measurement of individual intake and correction for body weight. Administration in drinking water is vulnerable to sedimentation, light degradation, altered taste, and uncertain intake. Extracts require a vehicle control, and the extraction solvent and residual-solvent analysis should be stated.

A useful dose-response design includes at least two exposure levels plus a control and avoids choosing only the highest dose that produced an effect in a prior toxicant study. The

study duration should match the biological process: days may be adequate for acute inflammatory signaling, whereas spermatogenesis, chronic metabolic adaptation, or microbiota stabilization requires longer observation. Blood sampling schedules should also account for circadian rhythms, feeding, and stress.

5.2. Product Quality and Contamination

The major practical safety issue is not necessarily *A. platensis* itself but the quality of the cultivated and processed product (Finamore et al., 2017; Gentscheva et al., 2023). Cyanobacterial contamination can introduce microcystins or other unwanted metabolites, and cultivation or processing can introduce heavy metals, pathogenic microorganisms, or excessive microbial counts. Oxidation and degradation during storage may further alter the preparation. Each experimental batch should therefore be accompanied by a certificate of analysis and, when feasible, independent testing for cyanotoxins, lead, cadmium, mercury, arsenic, and microbiological contamination.

A contaminated product can create exactly the hepatic, renal, and oxidative outcomes that spirulina is intended to prevent. Reporting only the commercial brand is insufficient because batches and formulations change. Storage temperature, protection from moisture and light, opening date, and expiry should be recorded. For phycocyanin preparations, purity and pigment concentration should be measured rather than inferred from color.

5.3. Toxicological Evidence and Biological Caution

Available rodent studies generally describe a broad margin of tolerance for characterized *A. platensis* preparations. In one investigation, a methanolic extract produced no acute signs at a single oral dose of 6 g/kg in mice and no major treatment-related abnormalities during 12 weeks of lower repeated doses in rats

(Hutadilok-Towatana, Reanmongkol, & Panichayupakaranant, 2010). This result supports the safety of that specific extract under those conditions; it does not certify all commercial biomass or concentrated fractions.

Body weight, food and water intake, clinical observations, hematology, serum chemistry, organ weights, and histopathology should be included when a new product or high dose is tested. Immune-active preparations warrant caution in autoimmune, transplant, infection, and tumor models. Mineral content may also matter in renal disease or in experiments requiring tightly controlled trace-element exposure. Adverse findings and null results should be reported with the same detail as positive outcomes.

5.4. Methodological Requirements for Reproducible Studies

Randomization, allocation concealment, blinded outcome assessment, and an a priori sample-size calculation remain essential. Litter, cage, and batch effects are often overlooked. Animals sharing a cage are not fully independent for diet intake, microbiota exposure, temperature, or social stress. The cage may therefore be the experimental unit for some endpoints. Sex, age, strain, reproductive status, microbiological status, and basal-diet composition should be specified because each can modify metabolic and immune responses.

Positive-control groups help determine whether the model responded as expected. Pair-fed controls are useful when spirulina changes palatability or weight gain. If a study attributes effects to antioxidant action, it should measure more than one redox endpoint and include organ function or histology. If microbiota mediation is proposed, bacterial composition should be linked to metabolites, barrier measures, or transfer experiments. If fertility is claimed, successful reproduction and

offspring outcomes should supplement hormonal and sperm measurements.

Experimental claims should match the evidence. 'Associated with reduced oxidative injury' is usually defensible; 'detoxifies the organism' may not be. 'Improved sperm parameters in mercury-exposed rats' is more accurate than 'increases fertility.' Similarly, an improvement in an induced rodent disorder should not be presented as proof of therapeutic efficacy in veterinary patients. This disciplined language does not diminish the findings; it identifies the physiological process that was actually tested.

6. CONCLUSION

Arthrospira platensis is a nutrient-dense cyanobacterial biomass and a source of C-phycocyanin, carotenoids, fatty acids, polysaccharides, and other compounds with measurable biological activity. In laboratory mice and rats, the most reproducible potential benefit is attenuation of oxidative and inflammatory injury. This core action is consistent with reported preservation of hepatic and renal tissue, improvement of metabolic variables, modulation of intestinal responses, reduction of neuroinflammation, and protection of male reproductive parameters in several induced-damage models.

The evidence is promising but uneven. Preparations are often poorly standardized, doses differ by orders of magnitude, and many experiments use small groups and prophylactic co-treatment designs. Much less is known about long-term administration in healthy animals, female reproduction, development, multigenerational outcomes, and interactions with disease-specific treatment. Microbiota changes and immune activation are context-dependent and should not automatically be interpreted as beneficial.

For veterinary laboratory-animal research, spirulina is best regarded as a biologically active dietary intervention rather than a neutral feed ingredient or a broadly effective remedy. Reliable work requires authenticated biomass, chemical and contaminant analysis, explicit dose reporting, appropriate nutritional controls, and endpoints that demonstrate organ function as well as biochemical change. Under these conditions, *A. platensis* provides a useful platform for studying how nutrition-derived molecules influence redox homeostasis, inflammation, metabolism, and tissue resilience.

REFERENCES

- Abd El-Hakim, Y. M., Mohamed, W. A. M., & El-Metwally, A. E. (2018). *Spirulina platensis* attenuates furan reprotoxicity by regulating oxidative stress, inflammation, and apoptosis in testis of rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 58, 70–78.
- Bashandy, S. A. E., El Awdan, S. A., Ebaid, H., & Alhazza, I. M. (2016). Antioxidant potential of *Spirulina platensis* mitigates oxidative stress and reprotoxicity induced by sodium arsenite in male rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 7174351. doi:10.1155/2016/7174351
- El-Desoky, G. E., Bashandy, S. A., Alhazza, I. M., Al-Othman, Z. A., Aboul-Soud, M. A. M., & Yusuf, K. (2013). Improvement of mercuric chloride-induced testis injuries and sperm quality deteriorations by *Spirulina platensis* in rats. *PLoS ONE*, 8(3), e59177. doi:10.1371/journal.pone.0059177
- Finamore, A., Palmery, M., Bensehaila, S., & Peluso, I. (2017). Antioxidant, immunomodulating, and microbial-modulating activities of the sustainable and ecofriendly *Spirulina*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 3247528. doi:10.1155/2017/3247528
- Gargouri, M., Soussi, A., Akrouti, A., Magne, C., & El Feki, A. (2019). Potential protective effects of the edible alga *Arthrospira platensis* against lead-induced oxidative stress, anemia, kidney injury, and histopathological changes in adult rats. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 44(3), 271–281. doi:10.1139/apnm-2018-0428

- Gentscheva, G., Panayotova, V., Peycheva, K., Makedonski, L., Slavov, P., Stancheva, M., & Nikolova, K. (2023). Application of *Arthrospira platensis* for medicinal purposes and the food industry: A review of the literature. *Life*, 13(3), 845. doi:10.3390/life13030845
- Hayashi, O., Katoh, T., & Okuwaki, Y. (1994). Enhancement of antibody production in mice by dietary *Spirulina platensis*. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 40(5), 431–441. doi:10.3177/jnsv.40.431
- Hu, J., Li, Y., Pakpour, S., Wang, S., Pan, Z., Liu, J., ... Wei, Q. (2019). Dose effects of orally administered *Spirulina* suspension on colonic microbiota in healthy mice. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 243. doi:10.3389/fcimb.2019.00243
- Hutadilok-Towatana, N., Reanmongkol, W., & Panichayupakaranant, P. (2010). Evaluation of the toxicity of *Arthrospira* (*Spirulina*) *platensis* extract. *Journal of Applied Phycology*, 22(5), 599–605. doi:10.1007/s10811-009-9499-5
- Karadeniz, A., Yildirim, A., Simsek, N., Kalkan, Y., & Celebi, F. (2008). *Spirulina platensis* protects against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Phytotherapy Research*, 22(11), 1506–1510. doi:10.1002/ptr.2522
- Khandual, S., Sanchez, E. O. L., Andrews, H. E., & de la Rosa, J. D. P. (2021). Phycocyanin content and nutritional profile of *Arthrospira platensis* from Mexico: Efficient extraction process and stability evaluation of phycocyanin. *BMC Chemistry*, 15, 24. doi:10.1186/s13065-021-00746-1
- Lima, F. A. V., Joventino, I. P., Joventino, F. P., de Almeida, A. C., Neves, K. R. T., do Carmo, M. R. S., ... Viana, G. S. B. (2017). Neuroprotective activities of *Spirulina*

platensis in the 6-OHDA model of Parkinson's disease are related to its anti-inflammatory effects. *Neurochemical Research*, 42(12), 3390–3400. doi:10.1007/s11064-017-2379-5

Lopes, M. J. P., Sampaio, T. L., Medeiros, M. A. C., Oliveira, G. V., Almeida, P. R. C., Medeiros, J. V. R., ... Viana, G. S. B. (2022). The protein-rich fraction from *Spirulina platensis* exerts neuroprotection in hemiparkinsonian rats by decreasing brain inflammatory-related enzymes and glial fibrillary acidic protein expressions. *Journal of Medicinal Food*, 25(7), 685–696. doi:10.1089/jmf.2021.0100

Mohamed, N. A., Hashem, M. A. M., Alzahrani, A. M., Abdel-Moneim, A. M., & Abdou, H. M. (2021). Hepatoprotective effect of *Spirulina platensis* against carbon tetrachloride-induced liver injury in male rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 73(11), 1562–1570. doi:10.1093/jpp/rgab107

Nasirian, F., Mesbahzadeh, B., Maleki, S. A., Mogharnasi, M., & Kor, N. M. (2018). The effects of oral supplementation of *Spirulina platensis* microalgae on hematological parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *American Journal of Translational Research*, 10(6), 1842–1848.

Pabon, M. M., Jernberg, J. N., Morganti, J., Contreras, J., Hudson, C. E., Klein, R. L., & Bickford, P. C. (2012). A *Spirulina*-enhanced diet provides neuroprotection in an alpha-synuclein model of Parkinson's disease. *PLoS ONE*, 7(9), e45256. doi:10.1371/journal.pone.0045256

Wang, J., Zhang, J., Zhang, Y., Huang, Y., Wang, S., & Wang, H. (2022). *Spirulina platensis* aqueous extracts ameliorate colonic mucosal damage and modulate gut microbiota

disorder in mice with ulcerative colitis by inhibiting inflammation and oxidative stress. Journal of Zhejiang University-SCIENCE B, 23(6), 481–501. doi:10.1631/jzus.B2100988

VETERİNER FİZYOLOJİSİ ALANINDA
GÜNCEL KONULAR VE
AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com