



GENETİĞİ DEĞİŞTİRİLMİŞ ORGANİZMALARIN TOKSİKOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

Hidayet TUTUN¹, Emine BAYDAN¹

Öz: Üretimi gittikçe artan ve toksikolojik yönden incelenmeden sofralarımıza daha sık giren GDO'lu ürünlerin sağlığımıza ne gibi etkileri olacağı da belirsizdir. Alerjik tepkimelere yol açabileceği, besin zinciri içinde birikebileceği, toksik etkiler yapabileceği ve antibiyotik direnci oluşturabileceği gibi etkiler bunların arasında en önemlileridir. Toksikolojik çalışmalar GD ürün üzerinde 90-günlük, uzun dönem ve çoklu jenerasyon olarak yapılmıştır. En çok çalışma yapılan ürünlerin başında mısır, soya fasulyesi ve pirinç gelmektedir. Çalışmalarda OECD Guideline'da (1998) belirtilen veya EFSA (2008) tarafından tartışılan genel prensipler GDO içeren diyetle beslemenin güvenliği için uygulanmış veya duruma göre modifiye edilerek düzenlenmiştir. Bu derlemede GDO'ların kullanım alanları, avantajları ve dezavantajları, toksikolojik etkileri üzerine yapılmış çalışmalar ve Türkiye'deki yasal mevzuat incelenmiştir.

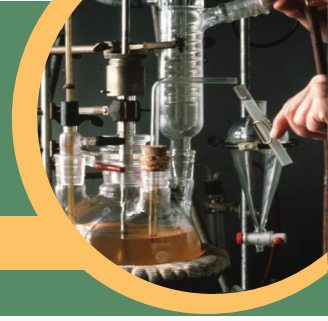
Anahtar sözcükler: GDO, mısır, soya fasulyesi, pirinç

TOXICOLOGICAL EVALUATION OF GENETICALLY MODIFIED ORGANISMS

Summary : The impact of GMO on human and animal health is still an uncertain debate; where these products are consumed without completing the toxicity researches. The adverse health effects include allergic reactions, toxic reactions and antibiotic resistance while these compounds accumulate in food chain. These researches on GMO and related products generally include the 90-day, long period and multiple generation toxicity studies; where corn soybean and rice were the most studied ones. General principles mentioned in OECD Guideline (1998) or discussed by EFSA (2008) were applied or regulated by modifying according to condition for safety of the diet including GMO. In this review, the uses of GMOs, advantages and disadvantages, related toxicity studies and legal regulations in Turkey were discussed.

Key words: GMO, corn, soybean, rice

¹ Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Dışkapı, Ankara
hidayettutun@gmail.com



Giriş

Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre genetiği değiştirilmiş organizmalar (GDO), genetik materyali doğal olmayan bir yolla değiştirilmiş organizmalardır. Küreselleşmenin tüm dünyada serbest ticaret kurallarını getirmesi mal ve hizmet dolaşımının artmasına yol açmıştır. Sermayenin hızlı pazar kapma savaşı ve rekabeti en üst düzeye çıkarması, yeni ürün arayışını da hızlandırmıştır. Bu devasa şirketler tarafından gen teknolojisinin bulunmaz bir nimet olduğunun anlaşılmasıyla, özellikle bitkisel biyoteknolojik endüstriyel ürünlerin geliştirilmesine çalışılmıştır (Meseri, 2008; WHO, 2008).

Günümüzde Dünya nüfus artışı ciddi boyutlara ulaşmış, 2025'e kadar da 8,5 milyara ulaşacağı düşünülmektedir. Bu sınırlı dünya kaynaklarıyla her bireyin gıda ihtiyacını karşılamak oldukça zor görünmektedir. Gıda yetersizliğinden dolayı ciddi sağlık sorunlarıyla karşılaşılması beklenmektedir. Kalitesi ve miktarı artırılmış ürünler, genetik mühendislikle veya yetiştirme ve konvansiyonel seleksiyon kullanılarak ulaşılabilecek sürdürülebilir tarım ile üretilebilir. 1990'dan bu yana tarımsal biyoteknolojinin önemi; insektisit ve herbisit dayanıklılığı, besinsel artış, virüs dayanıklılığı, raf ömrü, biyoyakıt ürünü ile ilgili ürünlerdeki gelişme ile fark edilmiştir (Ahmad ve ark. 2012).

Yaklaşık 25 ülke biyoteknoloji ürünleri üretmekte, en büyük payı da ABD almaktadır. Üretilen biyoteknolojik ürünler domates, buğday, yonca, pirinç, soya fasulyesi, mısır, kabak, tütün, pamuk, şeker pancarı, kolza, petunya, tatlı biber, karanfildir. Diğer transgenik ürünlerin de marketlere girmesi yakındır (Ahmad ve ark., 2012).

GDO'nun yararları ve zararları

Bitkilere yönelik çalışmaların başında suya, kuraklığa, soğuğa, haşerelere ve herbisitlere daha dayanıklı ve verimi yüksek bitki üretimi gelir (Malatesta ve

ark., 2008). Ayrıca ürünün tarla ve raf ömrünü arttırmak, besinlerin içeriklerini zenginleştirmek de bitkilere yönelik çalışmalar arasındadır. Genetiği değiştirilmiş patates, domates, mısır, soya gibi ürünlerin verimini artırarak, kıtlık sorununa çare aranmaktadır (Glenn, 2007). Bitkilerin yanı sıra son zamanlarda transgenik hayvanların üretimi de popüler olmaya ve birçok alanda fayda sağlamaya başlamıştır. Transgenik hayvanlar, canlının bedenine dair yeni bilgilerin öğrenilmesi, genetik şifrenin çözülmesi, fizyolojik sistemlerin genetik kodunun öğrenilmesi, genetik olarak hastalık modellerinin geliştirilmesi, yeni özelliklere sahip hayvanların ve hayvansal ürünlerin üretilmesi, çiftlik hayvanlarının büyümesinin hızlandırılması, yem tüketiminin azaltılması, karkas ve süt kompozisyonunun ve/veya üretiminin iyileştirilmesi, hastalıklara direncin artırılması, toksisite ve diğer tip testlerde kullanılmaktadırlar. Genetiği değiştirilmiş (GD) ürün için yapılan değerlendirmeler genel olarak farklı besleme dönemleri, hayvan modelleri ve parametreleri kullanarak yapılmıştır. Çalışmalardan elde edilen en yaygın sonuç, GD ve klasik ürünlerin hayvanlar üzerinde benzer besinsel performans ve büyüme etkisi yapmasıdır. Ancak, bazı GD gıdaların doku ve organlarda mikroskopik ve moleküler yan etkileri olduğuna dair kayıtlar vardır (Dona ve Arvanitoyannis, 2009). Metotların çeşitliliği ve risk değerlendirme sonuçları, konunun karmaşıklığını yansıtmaktadır. Genetiği değiştirilmiş gıdalar/bitkilerin güvenilirlik değerlendirmesi çalışmaları ile ilgili en önemli eksikliklerden biri "besleyici eşdeğer" kavramının kullanılmasıdır. Bu kavram "Bir GD gıda bileşim ve besinsel karakterleri bakımından konvansiyonel bir gıdaninkine eşdeğer bulunur ise, konvansiyonel kadar güvenli olarak kabul edilebilir." prensibine dayanır. Besleyici eşdeğer kavramı, bir toksisite değerlendirme çalışması değildir; ancak, GD yeni ürünlerin ve bilinen gıdaların arasındaki



olası farklılıkların belirlenmesini kolaylaştırır. Fakat, bu gıdaların toksikolojik etkileriyle ilgili araştırmaların artırılması gerekmektedir (Kusano ve ark., 2011). Son yıllarda, genetiği değiştirilmiş gıda/bitkilerin güvenirliliği hakkında önemli kuşku vardır. Tüketicilerin ve çevrecilerin içinde bulunduğu karşıt gruplar, insan tüketimine izin verilmeden önce tüm GD gıda/bitkilerin uzun dönem hayvan yedirme denemeleri yapılmasının şart olduğunu belirtmektedir. Uluslararası bilimsel dergilere bakıldığında GD gıda/bitkiler üzerine insan ve hayvan toksikolojik/sağlık riskleri çalışmalarının oldukça sınırlı olduğu görülür. Pubmed ve Scopus'ta bu konuyla ilgili yayınların sayısı 2006'dan bu yana giderek artmıştır. Bu çalışmalar daha ziyade mısır, pirinç ve soya fasulyesi üzerine yoğunlaşırken, patates, salatalık, bezelye gibi ürünler hakkında yeni ve yeterli bilgiler mevcut değildir. GD ürünlerin (özellikle darı ve soya fasulyesi) birkaç çeşidinin klasik genetiği değiştirilmemiş bitkiler kadar besinsel ve güvenli olduğunu düşünen araştırmacı grupları ile güvenilirlik konusunda hala ciddi kuşkuvarının

olduğunu söyleyen araştırmacı gruplarının sayısının birbirlerine yakın olduğu gözlenmektedir. Bu hususta unutulmaması gereken önemli bir nokta da, bu çalışmaların çoğunun GD bitkilerin ticaretini yapan sorumlu biyoteknoloji şirketleri tarafından yönetildiği gerçeğidir. Aslında üretilen ürünler üzerine toksisite çalışmalarının oldukça sınırlı olmasından dolayı, bu şirketlerin ürünleri üzerinde yaptıkları toksisite çalışmaları bile olumlu bir gelişme olarak değerlendirilebilir (Domingo, 2007).

GDO'ların Toksikite Yönünden Değerlendirilmesi

GDO üzerine yapılan toksisite çalışmaları, bitki çeşidine göre 90-günlük, uzun dönem ve çoklu jenerasyon çalışmaları şeklindedir. GDO çalışmalarında ağırlıklı olarak fareler kullanılmış olmakla birlikte bu amaçla tavuk, sığır, tavşan ve in vitro çalışmalar için hücre kültürü de kullanılmaktadır.

Mısır: 90-günlük yedirme denemeleri: GD mısırların besinsel performans, kan ve serum değerleri, alerjik ve genetik toksik etkileri üzerine yapılmış çok sayıda çalışma bulunur. Yapılan bu araştırmaların çoğunda



deneme ve kontrol grubu arasında belirgin bir fark bulunamamıştır (Brake ve ark., 2003; Hammond ve ark., 2006; McNaughton ve ark., 2007; Herouet-Guichenev ve ark., 2009; Tutel'ian ve ark., 2009; Tyshko ve ark., 2009). Besinsel performans değişkenleri, klinik ve sinirsel davranışlar ile patolojik parametrelerin incelendiği çalışmalarda herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır (Appenzeller ve ark., 2009). Buna karşılık Seralini ve ark. (2005) yaptığı büyüme oranları, ağırlıkları ve hepatorenal toksisiteye yönelik çalışmada, erkek ratların ağırlığında %3,3 azalma, dişilerde %3,7 artma, dişilerde trigliseridlerde %24-40 artma, erkeklerde %31-35 oranında azalma gözlenmiştir. De Vendomois ve ark. (2009) ise GDO'ların kan ve organ üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmada böbrek, karaciğer, kalp ve hemopoitik sistem üzerinde olumsuz etkiler gözlemlenmiştir.

Uzun dönem çalışmaları: Seralini ve ark. (2012) yaptığı iki yıllık çalışmada ölüm, biyokimyasal ve klinik parametreler ile organ ve dokuların mikroskopik ve makroskopik bakışının incelendiği çalışmada, deneme gruplarında ölümün erkek ve dişilerde kontrol grubuna göre 3 kat, dişilerde meme tümörü kontrol grubuna göre daha sık rastlanmış ve erkeklerde palpe edilebilir tümörlerin kontrol grubuna göre 4 kat arttığını gözlemlenmiştir. Çalışma sonunda hipofiz, en fazla zarar gören organ olmuştur. Seks hormonu dengesi GDO ve Roundup (herbisit) uygulamaları ile bozulmuştur. Erkeklerde karaciğer konjesyonu ve nekrozu 2,5-5,5 kat artmıştır. Ciddi böbrek nefropatileri 1,3-2,3 kat artmıştır. Bu çalışma metot açısından tartışmalıdır. Laktasyondaki süt ineklerinde mısır üzerine yapılmış diğer çalışmalarda besinsel performans ve süt parametrelerinin (Steinke ve ark., 2010) yanı sıra domuzlarda kan kimyası ve genel patolojiye bakılmış, kontrol gruplarıyla kıyaslandığında önemli bir fark gözlenmemiştir (Carman ve ark., 2013).

Çoklu jenerasyon çalışmaları: Tralbalza Marinucci ve ark. (2008) kuzularda gelişme performansı, üreme özellikleri, hematolojik parametreler, antioksidan savunma, lenfosit proliferatif kapasitesi, fagosit ve makrofajların ölümü, rumenin mikrobiyel popülasyonu ve Salmonella abortusovis aşısına karşı immun yanıt gibi parametrelere baktıkları çalışmada herhangi bir yan etkiye rastlamamışlardır. Ancak, GD mısır ile beslenen kuzularda hepatosit ve pankreas asiner hücrelerinde heterokromatin ve perikromatin granüllerinde artma gözlenmiştir. Kılıç ve Akay (2008) rat karaciğer, böbrek, mide ve duodenumda histoloji ve biyokimyasal parametreleri değerlendirdikleri çalışmada, kreatinin, total protein ve globülünde biyokimyasal değişikliklerin yanı sıra bazı küçük histopatolojik değişikliklerin karaciğer ve böbrekte mevcut olduğunu gözlemişlerdir. Buzoianu ve ark. (2013) büyüme performansı, kan biyokimyası ve bazı organ histolojik bakışı yapmışlar, γ glutamiltransferaz dışında tüm parametrelerin normal limitler içinde kaldığını belirtmişlerdir. Germ hücre popülasyonu (Brake ve ark., 2004) ile gebelik ve üreme üzerine (Haryu ve ark., 2009) yapılan çalışmalarda ise herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Pirinç: 90-günlük yedirme denemeleri: Pirinç üzerine yapılan yedirme çalışmalarında besinsel performans, hayvan (rat) davranışı ve bazı organlarda histolojik bakı ile biyokimyasal ve hematolojik parametreler incelenmiş; test gruplarıyla kıyaslandığında önemli farklılıklar gözlenmemiştir (Schroder ve ark., 2007). Bazı araştırmacılar ise ratlarda klinik, biyolojik, immunolojik, mikrobiyolojik ve patolojik parametrelere bakmışlar ve sonuçların test gruplarıyla büyük oranda benzer olduğunu bulmuşlardır (Poulsen ve ark., 2007; Kroghsbo ve ark., 2008). Ancak mesenterik lenf nodülleri ağırlığında ve total immunoglobülin A'da artma gözlenmiştir (Kroghsbo ve ark., 2008). Başka bir çalışmada ise mikroflora, intestinal permeabilite, epiteliyal yapı, fekal enzimler, bakteriyel aktivite ve intestinal immuniteye bakılmış;



test grubuyla karşılaştırıldığında önemli bir farklılık gözlenmemiştir (Yuan ve ark., 2013).

Uzun dönem çalışmaları: Domon ve ark. (2009) primatlarda genel davranışlar ve ağırlıkları ile histopatolojik bakı, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri incelemiş, herhangi bir yan etkiye rastlamamışlardır.

Soya fasülyesi: 90-günlük yedirme denemeleri: Çalışmalarda nekropsi bulguları, hematolojik, idrar ve klinik serum parametreleri, mortalite, sinirsel davranışlar, bazı patolojik incelemeler yapılmıştır. Kontrol gruplarının test gruplarıyla aralarında bir fark gözlenmemiştir (Appenzeller ve ark., 2008; Delaney ve ark., 2008). Olumlu sonuçlanan çalışmaların aksine Magana-Gomez ve ark. (2008) pankreatik stres ve hasara bakmışlar ve GD soya proteini alımının pankreas fonksiyonunu etkilediğini göstermişlerdir.

Uzun dönem çalışmalar: GD soya fasülyesi (bakteriden alınan glifosata dayanıklı kılan CP4 EPSPS geni eklenmiş) ile beslenen dişi fareler üzerinde uzun dönem çalışmaları yapılmış ve farelerde (24 aylık yaşa kadar) karaciğere ve yaşlanmaya olan etkisi araştırılmıştır. Malatesta ve ark. (2008) yaşlanmanın fizyolojik sürecinde GD soya fasülyesi alımının karaciğer fonksiyonlarını etkilediğini gözlemişlerdir. Araştırmacılar önceki çalışmalarında GD soya fasülyesi ile beslenen genç ve olgun (2-8 aylık yaşta) dişi farelerin hepatositleri üzerine çalışmış, transkripsiyon ve birleşme özelliklerinde nükleer modifikasyonlar gözlemişlerdir (Malatesta ve ark., 2002). Besinsel performans, biyokimyasal parametreler, histolojik bulgular, kan kompozisyonu kardiometabolik parametreler ile lizozom seviyelerine bakılan bazı çalışmalarda kontrol gruplarıyla karşılaştırdıklarında sonuçların benzer olduğu görülmüştür (Sakamoto ve ark., 2007; Sakamoto ve ark., 2008; Daleprane ve ark., 2009a; Sissener ve ark., 2009; Daleprane ve ark., 2010).

Çoklu jenerasyon çalışmaları: Çoklu jenerasyon

çalışmalarında parenteral diyetin mRNA yollarında embriyonik ribonükleoprotein yapısal bileşenlerinin morfo-fonksiyonel gelişim (Cisterna ve ark., 2008) ve testiküler gelişim (Brake ve Evenson, 2004) ile Net protein oranı (NPR), protein etkinlik oranı (PER) ve sindirim etkinliği katsayısı (CAE) (Daleprane ve ark., 2009b) yönünden yapılan değerlendirmede GD soylar güvenli bulunmuştur. Tudisco ve ark. (2010) keçilerin 2. jenerasyonunda, süt ve kanda transgenik DNA parçalarının varlığını ve karaciğer, kalp, böbrek ve kasta LDH aktivitesini ölçmüşlerdir. Araştırmacılar birkaç organda laktat dehidrogenaz aktivitesinde (LDH) ve LDH izoenzimlerinde önemli farklılıklar bulmuştur. Küçük DNA parçaları sütte ve annesi GD soya ile beslenen yavruların organlarında bulunmuştur. Yavruların organlarına bu DNA parçalarının anne sütünden geldiği düşünülmüştür. Ayrıca, DNA parçalarının saptanması DNA sequencing ile doğrulanamamıştır. Testisin ultrayapısal olarak incelendiği çalışmada, GD soyanın alımının hücresel değişikliklere neden olduğu gözlenmiştir (Vecchio ve ark., 2004).

Diğerleri: Farklı hayvan türlerinde, GD patates, mısır, şeker pancarı, soya ve kolza üzerine yapılmış çalışmalarda sindirilebilirlik, besin alımı, sağlık, performans, besin kalitesi, rekombinat DNA'ya bakılmış ve yan etki gözlenmemiştir (Böhme ve ark., 2005; Flachowsky ve ark., 2007). Rhee ve ark. (2005) GD patates üzerine çoklu jenerasyon çalışması yaparak, ratlarda üreme ve gelişme performansına bakmışlar; toksikolojik açıdan bir zararlı etki bulamamışlardır. Bazı araştırmacılar GD tiritikale üzerine farelerin bazı organlarda transgenik DNA varlığını incelemiş ve patolojik bir etki ve transgenik DNA'yı bulamamışlardır (Baranowski ve ark., 2006). Krzyzowska ve ark. (2010) GD tiritikalenin immun sistem üzerine etkilerini incelemiş; bazı parametrelerde farklılıklar gözlemişler; ancak, bu değişikliklerin başka çalışmalarla teyit edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. İn vitro yapılan diğer



bir çalışmada Mesnage ve ark. (2012) mitokondriyal suksinat dehidrojenaz, adenilat kinaz ve kaspaz 3/7 enzimlerini incelemiş; test ile kontrol grupları arasında farklılıklar bulmuşlardır. Sonuçlara göre araştırmacılar Bacillus thuringiensis toksinleri insan hücrelerine inert olmayabileceği ve herbisid kalıntıları yan etki gösterebileceği düşünmüşlerdir.

GDO ile İlgili Türkiye'deki Mevzuat

Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından 14.5.1998 tarihinde Türkiye'de resmi yollardan genetik yapısı değiştirilmiş canlıların üretim amacıyla girişini önlemeye yönelik ilk düzenleme "Transgenik Kültür Bitkilerinin Alan Denemeleri Hakkında Talimat" tır (Özkan, 2007). Zamanla bu düzenleme yeterli olmamış, 26 Ekim 2009'da Resmi Gazete'de yayınlanan "Gıda ve Yem Amaçlı Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizmalar ve Ürünlerinin İthalatı, İşlenmesi, İhracatı, Kontrol ve Denetimine Dair Yönetmelik" çıkartılmıştır. Bu yönetmelik tartışmalara neden olduğundan Danıştay tarafından yürürlüğü durdurulmuş, sonrasında Bakanlığın

itirazı üzerine tekrar yürürlüğe girmiştir. Yönetmelik bir yıl dolmadan 3 kez değiştirilmiştir. Bu süre zarfında laboratuvar kurulmaya çalışılmış ama teknik yetersizlikler nedeniyle analiz yapılacak ürün sayısı 27'den 9'a indirilmiştir. Bu yönetmeliğin kanunla desteklenmesi gerektiği düşünülerek, 18 Mart 2010-Biyogüvenlik Yasası çıkartılmıştır. Daha sonra 26 Eylül 2010-Biyogüvenlik Yasası ve GDO Yönetmeliği yürürlüğe girmiş ve halen geçerliliği devam etmektedir (Biyogüvenlik Yasası, 2010; Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizmalar ve Ürünlerine Dair Yönetmelik, 13.08.2013).

Biyogüvenlik Yasası kapsamında kurulan Biyogüvenlik Kurulu'nun Resmi Gazete'de yayınlanan kararlarına göre GDO'lu Bt11, DAS1507, DAS59122, DAS1507xNK603, NK603, NK603xMON810, GA21, MON89034, MON89034xNK603, Bt11xGA21, 59122x1507xNK603, 1507x59122, MON88017xMON810, MON88017, MON810 ve 59122xNK603 mısır çeşidi ve ürünlerinin hayvan yem maddelerinde kullanımına izin verilmiştir



(Biyogüvenlik Kurulu Kararı, 2011a; Biyogüvenlik Kurulu kararı, 2012). Ayrıca, A2704-12, MON40-3-2 ve MON89788 herbisit tolerans geni taşıyan soya fasulyesi çeşidi ve ürünlerinin hayvan yem maddelerinde kullanımına da izin verilmiştir (Biyogüvenlik Kurulu Kararı, 2011b).

SONUÇ

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, GDO'ların toksik etkiye neden olduğuna veya toksik etkiye neden olmadığına yönelik sonuçların birbirine yakın olduğunu göstermektedir. Ancak, 90-günlük ve uzun dönem çalışmaları akut ve kronik toksisiteyi değerlendirmek için yetersizdir. Çünkü, bu çalışmalar genellikle "besleyici eşdeğeri" yönünden yapılmıştır. Genetiği değiştirilmiş bitkilerle beslenen hayvanlar üzerinde yapılan çoklu jenerasyon çalışmaları da toksisite bulguları veya diğer makroskopik etkileri ortaya çıkarma bakımından yetersiz kalmıştır; çünkü, araştırmacılar bazı olumsuzluklar gözlemledikleri halde hücrelerdeki sitolojik

karakterlerdeki değişikliklerin ve bazı organlardaki veya metabolizmadaki farklılıkların sağlık üzerine potansiyel bir etki oluşturmayacağı sonucuna varmışlardır. Bazı parametrelerde gözlenen farklılıkların nedeni belirlenememiş ve bazı doğal değişimler sonucunda olabileceği düşünülmüştür. Belirlenen farklılıkların asıl nedenini bulmak için bu çalışmalar zorunlu kılınmalı, geliştirilmeli, süresi uzatılmalı ve seksüel hormonlar değerlendirilmelidir. Ayrıca üreme ve çoklu nesil çalışmalarının sayısı da artırılmalıdır. GDO'ların toksisite çalışmaları için hala minimal süre kısıtlaması yoktur. Bu durum tüketici sağlığının korunması bakımından kabul edilemez. Maalesef, uygun kontrol gruplarının kullanılmaması, çalışma süresindeki yetersizlikler, çoklu jenerasyon çalışmalarının eksikliği ve sitolojik incelemelerin yetersizliğinden dolayı konu ile ilgili yapılan çalışma sonuçları ve raporlarda sunulan bilgiler GDO'ların toksikolojik etkilerini tam anlamıyla yorumlanması açısından yetersiz kalmaktadır.



Kaynaklar :

1. Ahmad, P., Ashraf, M., Younis., M, Hu., X., Kumar, A., Akram, N.A., Al-Qurainy, F. (2012). Role of Transgenic Plants in Agriculture and Biopharming. *Biotechnology Advances*, 30: 524-540.
2. Appenzeller, L.M., Malley, L., Mackenzie, S.A., Hoban D, Delaney B (2009). Subchronic feeding study with genetically modified stacked trait lepidopteran and coleopteran resistant (das-ø15ø7-1xdas-59122-7) maize grain in sprague-dawley rats. *Food and Chemical Toxicology*. 47: 1512-1520.
3. Appenzeller, L.M., Munley, S.M., Hoban, D., Sykes, G.P., Malley, L.A., Delaney, B (2008) Subchronic feeding study of herbicide-tolerant soybean DP-356ø43-5 in Sprague-Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology*, 46: 2201-2213.
4. Baranowski, A., Rosochacki, S., Parada, R., Jaszczak, K., Zimny, J., Połoszynowicz, J (2006). The effect of diet containing genetically modified triticale on growth and transgenic dna fate in selected tissues of mice. *Anim. Sci. Pap. Rep.* 24: 129-142.
5. Biyogüvenlik Kanunu (2010). Biyogüvenlik kanunu: Resmi Gazete, Sayı: 27533. Yayınlanma Tarihi: 26 Mart 2010 Cuma.
6. Biyogüvenlik Kurulu Kararı (2011a). Resmi Gazete: Biyogüvenlik Kurulu Kararı. Sayı: 28152. Yayınlanma Tarihi: 24 Aralık 2011 Cumartesi.
7. Biyogüvenlik Kurulu Kararı (2011b). Resmi Gazete: Biyogüvenlik Kurulu Kararı. Sayı: 27827. Yayınlanma Tarihi: 26 Ocak 2011 Çarşamba.
8. Biyogüvenlik Kurulu Kararı (2012). Resmi Gazete: Biyogüvenlik Kurulu Kararı Sayı: 28271. Yayınlanma Tarihi: 21 Nisan 2012 Cumartesi.
9. Böhme, H., Hommel, B., Flachowsky, G (2005). Nutritional assessment of silage from transgenic inulin synthesizing potatoes for pigs. *J. Anim. Feed Sci.* 14 (Suppl. 1), 333-336.
10. Brake, D.G., Thaler, R., Evenson, D.P. (2004). Evaluation of bt (bacillus thuringiensis) corn on mouse testicular development by dual parameter flow cytometry. *J. Agric. Food Chem.* 52, 2097-2102.
11. Brake, D.G., Thaler, R., Evenson, D.P. (2004). Evaluation of bt (bacillus thuringiensis) corn on mouse testicular development by dual parameter flow cytometry. *J. Agric. Food Chem.* 52, 2097-2102.
12. Brake, D.G., Thaler, R., Evenson, D.P. (2004). Evaluation of bt (bacillus thuringiensis) corn on mouse testicular development by dual parameter flow cytometry. *J. Agric. Food Chem.* 52, 2097-2102.
13. Buzoianu, S.G., Walsh, M.C., Rea, M.C., Cassidy, J.P., Ryan, T.P., Ross, R.P., Gardiner, G.E., Lawlor, P.G. (2013). Transgenerational effects of feeding genetically modified maize to nulliparous sows and offspring on offspring growth and health, *J. Anim. Sci.* 91: 318-330.
14. Carman, J.A., Vlieger, H.R, Ver Steeg, L.J., Sneller, V.E., Robinson, G.W., Clinch-Jones, C.A., Haynes J.I., Edwards, J.W. (2013). A long-term toxicology study on pigs fed a combined genetically modified (GM) soy and GM maize diet, *Journal of organic Systems*, 8 (1): 38-54.
15. Cisterna, B., Flach, F., Vecchio, L., Barabino, S.M., Battistelli, S., Martin, T.E., Malatesta, M., Biggiogera, M. (2008). Can a genetically modified organism-containing diet influence embryo development? a preliminary study on pre-implantation mouse embryos. *Eur J Histochem* 52: 263-7.



16. Daleprane, J.B., Chagas, M.A., Vellarde, G.C., Ramos, C.F., Boaventura, G.T. (2010). The impact of non- and genetically modified soybean diets in aorta wall remodeling. *J. Food Sci.* 75, 126–131.
17. Daleprane, J.B., Feijó, T.S., Boaventura, G.T. (2009a). Organic and genetically modified soybean diets: consequences in growth and in hematological indicators of aged rats. *Plant. Foods Hum. Nutr.* 64, 1–5.
18. Daleprane, J.B., Pacheco, J.T., Boaventura, G.T. (2009b). Evaluation of protein quality from genetically modified and organic soybean in two consecutive generations of wistar rats. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 52: 841–847.
19. De Vendomois, J.S., Roullier, F., Cellier, D., Seralini, G.E. (2009). A comparison of the effects of three GM corn varieties on mammalian health. *International Journal of Biological Sciences*, 5 (7): 706–726.
20. Delaney, B., Appenzeller, L.M., Munley, S.M., Hoban, D., Sykes, G.P., Malley, L.A., Sanders, C. (2008). Subchronic feeding study of high oleic acid soybeans (event DP-3Ø5423-1) in Sprague–Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology.* 46: 3808–3817.
21. Domingo, J.L. (2007). Toxicity studies of genetically modified plants: a review of the published literature. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 47: 721–733.
22. Domon, E., Takagi, H., Hirose, S., Sugita, K., Kasahara, S., Ebinuma, H., Takaiwa, F. (2009). 26-Week oral safety study in macaques for transgenic rice containing major human t-cell epitope peptides from japanese cedar pollen allergens. *J. Agric. Food Chem.* 57: 5633–5638.
23. Dona, A., Arvanitoyannis, I.S. (2009). Health risks of genetically modified foods. *critical reviews in food science and nutrition*, 49: 164–175.
24. Flachowsky, G., Aulrich, K., Böhme, H., Halle, I. (2007). Studies on feeds from genetically modified plants (gmp) – contributions to nutritional and safety assessment. *Anim. Feed Sci. Technol.* 133:2–30.
25. Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizmalar ve Ürünlerine Dair Yönetmelik (13.8.2010). *Resmi Gazete: Sayı 2761.*
26. Glenn, K.C. (2007). Nutritional and safety assessments of foods and feeds nutritionally improved through biotechnology: Lysine maize as a case study. *Journal of AOAC International*, 90 (5): 1470–1481.
27. Hammond, B., Dudek, R., Lemen, J., Nemeth, M. (2006). Results of a 90-day safety assurance study with rats fed grain from corn borer protected corn. *Food Chem. Toxicol.* 44: 1092–1099.
28. Haryu, Y., Taguchi, Y., Itakura, E., Mikami, O., Miura, K., Saeki, T., Nakajima, Y. (2009). Longterm biosafety assessment of a genetically modified (gm) plant: the genetically modified (gm) insect-resistant bt11 corn does not affect the performance of multi-generations or life span of mice. *Open Plant Sci. J.* 3: 49–53.
29. Herouet-Guicheney, C., Rouquié, D., Freyssinet, M., Currier, T., Martone, A., Zhou, J., Bates, E.E., Ferullo, J., Hendrickx, K., Rouan, D. (2009). Safety evaluation of the double mutant 5-enol pyruvylshikimate-3-phosphate synthase (2mepsps) from maize that confers tolerance to glyphosate herbicide in transgenic plants. *Regul Toxicol Pharmacol* 54: 143–53.
30. Kılıç, A., Akay, M.T. (2008). A three-generation study with genetically modified bt corn in rats: biochemical and histopathological investigation. *Food Chem. Toxicol.* 46: 1164–1170.
31. Kroghsbo, S., Madsen, C., Poulsen, M., Schroder,



- M., Kvist, P.H., Taylor, M., Gatehouse, A., Shu, Q., Knudsen, I. (2008). Immunotoxicological studies of Genetically modified rice expressing pha-e lectin or bt toxin in wistar rats. *Toxicology* 245: 24-34.
32. Krzy_Zowska, M., Wincenciak, M., Winnicka, A., Baranowski, A., Jaszczak, K., Zimny, J., Niemiałowski, M. (2010). The effect of multigenerational diet containing genetically modified triticale on immune system in mice. *Pol. J. Vet. Sci.* 13: 423-430.
33. Kusano, M., Redestig, H., Hirai, T., Oikawa, A., Matsuda, F., Fukushima, A., Arita, M., Watanab, S., Yano, M., Hiwasa-Tanase, K., Ezura, H., Saito, K. (2011). Covering chemical diversity of genetically-modified tomatoes using metabolomics for objective substantial equivalence assessment. *PLoS One.* 6 (2): 216989.
34. Magaña-Gómez, J.A., Cervantes, G.L., Yepiz-Plascencia, G., De La Barca, A.M. (2008). Pancreatic response of rats fed genetically modified soybean. *J Appl Toxicol* 28: 217-226.
35. Malatesta M, Boraldi F, Annovi G, Baldelli B, Battistelli S, Biggiogera M, Quagliano D (2008). A long-term study on female mice fed on a genetically modified soybean: effects on liver ageing, *Histochem Cell Biol*, 130: 967-977.
36. Malatesta M, Caporaloni C, Gavaudan S, Rocchi MBL, Tiberi C, Gazzanelli G (2002). Ultrastructural morphometrical and immunocytochemical analyses of hepatocyte nuclei from mice fed on genetically modified soybean. *Cell Struct Funct* 27: 173-180.
37. Mcnaughton, J., Roberts, M., Smith, B., Rice, D., Hinds, M., Schmidt, J., Locke, M., Brink, K., Bryant, A., Rood, T., Layton, R., Lamb, I., Delaney, B (2007). Comparison of broiler performance when fed diets containing event dp-356ø43-5 (optimum gat), nontransgenic near-isoline control, or commercial reference soybean meal, hulls, and oil. *Poult Sci* 86: 2569-81.
38. Meseri, R (2008). Beslenme ve Genetiği Değiştirilmiş Organizmalar (GDO). *TAF Prev Med. Bull.* 7(5):455-460.
39. Mesnage, R., Clair, E., Gres, S., Then, C., Szekacs, A., Seralini, G.E. (2012). Cytotoxicity on human cells of Cry1Ab and Cry1Ac Bt insecticidal toxins alone or with a Glyphosate-based Herbicide, *Journal of Applied Toxicology*, 33: 695-699.
40. Özkan, A. Y (2007). Tohumculuk yasası ve genetiği değiştirilmiş ürünler. *İstanbul Barosu Dergisi.* Cilt 81. Sayı 6. S: 2593-2600.
41. Poulsen, M., Kroghsbo, S., Schroder, M., Wilcks, A., Jacobsen, H., Miller, A., Frenzel, T., Danier, J., Rychlik, M., Shu, Q., Emami, K., Sudhakar, D., Gatehouse, A., Engel, K., Knudsen, I. (2007). A 90-day safety in wistar rats fed genetically modified rice expressing snowdrop lectin *galanthus nivalis* (gna). *Food and Chemical Toxicology*, 45: 350-363.
42. Rhee, G.S., Cho, D.H., Won, Y.H., Seok, J.H., Kim, S.S., Kwack, S.J., Lee, R.D., Chae, S.Y., Kim, J.W., Lee, B.M., Park, K.L., Choi, K.S. (2005). Multigeneration reproductive and developmental toxicity study of bar gene inserted into genetically modified potato on rats. *J. Toxicol. Environ. Health A* 68: 2263-2276.
43. Sakamoto, Y., Tada, Y., Fukumori, N., Tayama, K., Ando, H., Takahashi, H., Kubo, Y., Nagasawa, A., Yano, N., Yuzawa, K., Ogata, A., Kamimura, H. (2007). A 52-week feeding study of genetically modified soybeans in f344 rats. *Shokuhin Eiseiqaake Zasshi.* 48 (3): 41-50.
44. Sakamoto, Y., Tada, Y., Fukumori, N., Tayama, K., Ando, H., Takahashi, H., Kubo, Y., Nagasawa, A., Yano, N., Yuzawa, K., Ogata, A (2008). A 104-week feeding study of genetically modified soybeans in f344 rats. *Shokuhin Eiseiqaake Zasshi*, 49 (4): 272-82.



45. Schroder, M., Poulsen, M., Wilcks, A., Kroghsbo, S., Miller, A., Frenzel, T., Danier, J., Rychlik, M., Emami, K., Gatehouse, A., Shu, Q., Engel, K.H., Altonaar, I., Knudsen, I. (2007). A 90 -day safety study of genetically modified rice expressing cry1ab protein (bacillus thuringiensis toxin) in wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 45: 339-349.
46. Séralini, G., Cellier, D., De Vendomois, J.S. (2007). New analysis of a rat feeding study with a genetically modified maize reveals signs of hepatorenal toxicity. *Arch Environ Contam Toxicol*. 52: 596-602.
47. Seralini, G.E., Clair, E., Mesnage, R., Gress, S., Defarge, N., Malatesta, M., Hennequin, D., De Vendomonis, J.S. (2012). Long term toxicity of a roundup herbicide and a roundup-tolerant genetically modified maize, *Food and Chemical Toxicology*, 50: 4221-4231.
48. Sissener, N.H., Sanden, M., Bakke, A.m, Krogdahl, A., Hemre ,G.I.(2009). A long term trial with atlantic salmon (*salmo salar* L.) fed genetically modified soy; focusing general health and performance before, during and after the parr-smolt transformation. *Aquaculture* 294: 108-117.
49. Steinke, K., Guertler, P., Paul, V., Wiedeman, S., Ettle, T., Albrecht, C., Meyer, H.H.D., Spiekers, H., Schwarz, F.J. (2010). Effects of long-term feeding of genetically modified corn (event mon810) on the performance of lactating dairy cows. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 94: 185-193.
50. Trabalza-Marinucci, M., Brandi, G., Rondini, C., Avellini, L., Giammarini, C., Costarelli, S., Acuti, G., Orlandi, C., Filippini, G., Chiaradia, E., Malatesta, M., Crotti, S., Antonini, C., Amagliani, G., Manuali E., Mastrogiacomo, A.R., Moscati, L., Haouet, M.N., Gaiti, A., Magnani, M. (2008). A three-year longitudinal study on the effects of a diet containing genetically modified bt176 maize on the health status and performance of sheep. *Livestock Sci.* 113: 178-190.
51. Tudisco, R., Mastellone, V., Cutrignelli, M.I., Lombardi, P., Bovera, F., Mirabella, N., Piccolo, G., Calabro, S., Avallone, L., Infascelli, F, (2010). Fate of transgenic dna and evaluation of metabolic effects in goats fed genetically modified soybean and in their offsprings. *Animal* 1, 10.
52. Tutel'ian, V.A., Gapparov, M.M.G., Avrenieva, L.I., Akxyuk, I.N., Guseva, G.B., Kravchenko, L.V., L"Vova, L.S., Saprykin, V.P., Tyshko, N.V., Cherynsheva, O.N. (2009). Medical and biological safety assessment of genetically modified maize event mir604:. toxicologo-hygienic examinations. *Vopr Pitan* 78: 24-32
53. Tyshko, N.V., Britsine, M.V., Gmoshinskii, i.V., Zhanataev, A.K., Zakharova, N.S., Zorin, S.N., Mazo V.K., Ozeretskovskaia, M.N., Semenov, B.F. (2009). Medical and biological safety assesment of genetically modified maize event mir604). *Vopr Pitan* 78 (2): 33-38.
54. Vecchio, L., Cisterna, B., Malatesta, M., Martin, T.E., Biggiogera, M .(2004). Ultrastructural analysis of testes from mice fed on geneticallay modified soybean, *European Journal of Histochemistry*, 48: 448-54.
55. WHO. (2013). Food Safety, 20 questions on genetically modified foods Eriřim Adresi: [<http://www.who.int/fsf/GMfood>] Eriřim Tarihi: 16.09.2013.
56. Yuan, Y., Xu, W., He, X., Liu, H., Qi, X., Huang, K., Luo, Y. (2013). Effects of genetically modified T2A-1 rice on the GI health of rats after 90-day supplement. *Scientific Reports*. 3: 1962.