

VETERİNER FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ALANINDA

DİSİPLİNLERARASI SEÇİLMİŞ
YENİ BİLİMSEL ÇALIŞMALAR

EDİTÖR:
PROF. DR. ALİ BİLGİLİ



BİDGE Yayınları

**Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Alanında Disiplinlerarası
Seçilmiş Yeni Bilimsel Çalışmalar**

Editör: ALİ BİLGİLİ

ISBN: 978-625-8821-13-0

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-06-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltpe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

MAKROLİD ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ GELİŞİMİ 1

ŞÜKRÜ ÇİMEN, AYŞE ER

CURRENT PERSPECTIVES ON MALE, FEMALE, AND
TRANSGENERATIONAL REPRODUCTIVE TOXICITY OF
ENDOCRINE-DISRUPTING PHTHALATES 26

ZOZAN GARİP TEKE

YEM-GIDA ZİNCİRİNDE AFLATOKSİN, OKRATOKSİN A
VE ZEARELENON: MARUZİYET, TOKSİKOLOJİK
ETKİLER VE DEKONTAMİNASYON YAKLAŞIMLARI 44

ERTAN DOĞAN, MURAT BAYEZİT

BÖLÜM 1

MAKROLİD ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ GELİŞİMİ

ŞÜKRÜ ÇİMEN¹
AYŞE ER²

GİRİŞ

Antibiyotikler beşerî ve veteriner hekimlikte en çok kullanılan ilaç grubudur. Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bu ilaçlara mikroorganizmalarca zamanla direnç gelişebilmektedir. Bu durum, bakterinin sağaltım dozunda kullanılan antibiyotikten etkilenmemesidir. Antibiyotik direnci hastalıkların tedavisinde başarısızlığa ve kayıplara sebep olmaktadır. Ayrıca dozun artırılması ekonomik maliyetleri artırmaktadır. Keşiflerinden kısa bir süre sonra başlayan makrolid antibiyotik direnci her zaman önemini korumaktadır. Gerek veteriner gerekse beşerî hekimlikte antibiyotik tedavisinin yeterli süre uygulanmaması direnç sorununa kaynak teşkil etmektedir. Ayrıca hastalık etkeninin teşhisi yapılmadan ve herhangi bir antibiyogram testi uygulanmadan geniş spektrumlu ve rezerv antibiyotik kapsamında bulunan ilaçların

¹ Veteriner Hekim, Ahırılı İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü, Konya, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Kurum ,Bölüm, 0009-0009-1545-3364

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Konya, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 0000-0002-6900-0055

dikkatsizce kullanımı da bu soruna katkı sağlamaktadır. Makrolidlerin en çok kullanılan antibiyotikler arasında olması nedeni ile bakterilerde direnç mekanizmaları önemlidir. Bu derlemede makrolid antibiyotikler ve mikroorganizmalarda gelişen makrolid antibiyotik direnç mekanizmalarından bahsedilmiştir.

MAKROLİD ANTİBİYOTİKLER

Makrolid antibiyotikler insan ve hayvanlarda bazı enfeksiyonları tedavi etmek için geliştirilmiş ve klinikte yaygın kullanılan önemli antibiyotik grubudur. Etki spektrumunda gram (+) bakteriler, gram (-) bakteriler ve hücre içi/atipik mikroorganizmalar bulunur (Anadon ve Reeve-johnson 1999, Gaynor ve Mankin 2003, Blondeau 2022). Beşerî hekimlikte solunum yolu, deri-yumuşak doku, cinsel yolla bulaşan ve atipik mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisinde endikedir. *Helicobacter pylori* tedavisinde amoksisilin, metronidazol ve bir proton pompa inhibitörü ile klaritromisin kombinasyonu kullanılabilir. Veteriner hekimlikte ise solunum yolu enfeksiyonları, sığırlarda karaciğer apseleri, ruminantlarda ayak enfeksiyonları ve pet kliniğinde dermatolojik, ürogenital, solunum yolu ve orta kulak enfeksiyonu gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılır (Blondeau 2022).

Streptomyces erythraea kültürlerinden izole edilen eritromisinin keşfi ile 1952 yılında makrolid antibiyotiklerin klinik kullanımına başlanmıştır (Mazzei ve ark 1993, Culic ve ark 2001). Makrolid antibiyotikler üretimlerine/keşfedilme tarihlerine göre ilk nesil (eski nesil) ve ikinci nesil (yeni nesil) olmak üzere ikiye ayrılır. İlk nesil makrolidler arasında eritromisin, karbomisin, spiramisin, oleandomisin, rosaramisin ve josamisin bulunur. İkinci nesil makrolidler ise yarı sentetik türevlerdir ve klaritromisin, azitromisin, midekamisin, diritromisin, roksitromisin, fluritromisin, miokamisin ile rokitamisin bulunur (Miklasinska-Majdanik 2021). Yeni nesil makrolidler, doku penetrasyonunu iyileştirmek ve etki spektrumunu

genişletmek için yapısal modifikasyonlara sahip, eritromisinin yarı sentetik türevleridir (Alvarez-Elcoro ve Enzler 1999).

2.1. Yapı ve Etki Mekanizması

Makrolidlerin kimyasal yapısı, glikozidik bağlarla bir veya daha fazla şekerin bağlandığı lakton halkası ile karakterize edilir. Bunlar makrosiklik lakton halkasının boyutuna göre 12-, 14-, 15- veya 16 üyeli makrolidler olarak sınıflandırılır (Mazzei ve ark 1993, Dinos 2017). Eritromisin, klaritromisin, roksitromisin diritromisin ve troleandomisin 14-üyeli, azitromisin, gamitromisin ve tultatromisin 15-üyeli, tilosin, tilmikosin, spiramisin, josamisin, midekamisin, tildiprosin, tilvalosin, miokamisin ve rokitamisin ise 16-üyeli makrolid antibiyotiklerdir. Telitromisin ise makrolidlerin alt sınıfı olan bir ketolit iken azitromisin ise diğer alt sınıfı olan azaliddir. Bu yapısal değişiklikler, gelişmiş antimikrobiyal aktivitelerden, farmakokinetiklerden ve eritromisine kıyasla daha az yan etkilerden sorumludur (Jaffe ve Bush 2001).

Genel olarak bakteriyostatik etkinlik gösterirler, ancak yüksek yoğunluklarda bakterisidal etki gösterebilmektedirler. Gram (+) bakterilerde gram (-)'lerden 100 kat daha fazla birikirler (Farrington 1998). Ribozom, küçük ve büyük olmak üzere iki alt birimden oluşur (bakterilerde sırasıyla 30S ve 50S). Küçük alt birim, mRNA'larda kodlanan genetik bilginin kodunun çözülmesinden sorumluyken, büyük alt birim, amino asitlerin proteinlere polimerleştirilmesinden sorumludur. Büyüyen proteine ayrı ayrı amino asitlerin eklenmesi, büyük ribozomal alt birimin peptidil transferaz merkezi (PTC)'nde katalize edilir. Makrolid antibiyotikler 50S ribozomal alt biriminin PTC'e yakın bir bölgedeki peptit çıkış tüneli (NPET)'ni hedefleyerek 23S ribozomal RNA (rRNA)'ya geri dönüşümlü olarak bağlanır ve protein sentezini inhibe eder. Yaklaşık 100Å uzunluğunda ve 10-20Å genişliğinde olan NPET, sentezlenen proteinin ribozomdan ayrıldığı bir geçiş yoludur. Geleneksel olarak, makrolidlerin NPET'i tıkayarak

translasyonu durdurur. Böylece 3-10 amino asit boyutuna ulaştıklarında yeni yapılan tüm polipeptitlerin geçişini bloke etmektedir. Bu görüş, NPET'e bağlanan bir makrolid molekülünün tüneli önemli ölçüde daralttığını gösteren yapısal çalışmalarla bir dereceye kadar desteklenmiştir. NPET'i daraltan makrolidler ancak bazı proteinlerin sentezine izin verir. NPET'in geri kalan açıklığı yine de yeni oluşan bir peptidin içinden geçmesi için yeterince geniştir. Bu nedenle makrolidler, protein sentezinin küresel inhibitörlerinden ziyade translasyonun modülatörleridir (Vazquez-Laslop ve Mankin 2018). Ayrıca 14- ve 15-üyeli makrolidler uzayan peptid zincirini engellemek için yeni oluşan peptid kanalını kısmen bloke ederken, 16-üyeli makrolidler yeni oluşan peptid kanalını tamamını bloke ederek protein sentezini tersine çevrilebilir şekilde inhibe eden ribozomal ayrışmaya neden olur (Weisblum 1995).

Linkozamid ve streptogramin sınıfı antibiyotikler kimyasal yapı bakımından farklı olmalarına rağmen makrolidlerle örtüşen bağlanma bölgelerine sahiptirler ve etki mekanizmaları benzerdir (Schroeder ve Stephens 2016). Bu nedenle bu antibiyotiklerden birinde direnç gelişimine sebep olan genler gruptaki diğer antibiyotikleri de etkileyerek direnç gelişimine katkı sağlayabilir (MLSB) (Kayış 2019).

2.2. Etki Spektrumu

Makrolid antibiyotikler, *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp ve *Enterococcus* spp dahil çeşitli gram (+) bakteriler üzerine etkilidir (Allen 2001). *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu akut üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarını, yumuşak doku ve deri enfeksiyonlarını, *Chlamydia trachomatis*'in neden olduğu cinsel yolla bulaşan hastalıkları tedavi etmek için kullanılır. Makrolidler ayrıca *Entamoeba histolytica*, *Babesia microti*, *Cryptosporidium parvum*, *Pneumocystis carinii*,

Plasmodium türleri ve Toxoplasma gondii gibi tek hücreli ökaryotlardan kaynaklanan hastalıkları tedavi etmek için de kullanılmaktadır (Roberts 2008).

Eritromisin ve diğer makrolidler bazı gram (-) bakteriler üzerine de etkilidir. Salmonella spp ve Escherichia coli'nin makrolidlere karşı duyarlılığı zayıftır. E coli ve diğer dış zar içeren gram (-) bakterilerin makrolidlere karşı duyarlılığın zayıf olması, bir dış zarın varlığına bağlı olarak hücre içi birikimin olmamasına bağlanmıştır (Allen 2001).

2.3. Klinik Uygulama

Makrolidler; alt ve üst solunum yolu, gastrointestinal, deri enfeksiyonları dahil olmak üzere çok çeşitli enfeksiyonlar için kullanılır. Bunun yanında gonokokal olmayan üretrit tedavisi içinde kullanılırlar. Makrolidlerin geniş doku dağılımı nedeniyle, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları için mükemmel antibiyotiklerdir. Makrolidler ayrıca klinik olarak antibakteriyel özelliklerinden ziyade immünomodülatör olarak kullanılmaktadır. Kistik fibrozis (KF) ve diffüz panbronşiolit (DPB)'de, pulmoner fonksiyonu iyileştirmek için uzun süreli tedavide düşük dozda eritromisin veya klaritromisin kullanılmaktadır. Rutin tedavide DPB'li hastalarda mortalite oranları %80-90'dan, %15'in altına düşmüştür. Bir kısım makrolid tedavisi geleneksel tedaviye yanıt vermeyen KF'li hastalarda faydalı olabilmektedir (Jain ve Danziger 2004).

Makrolidler diğer mikroorganizmaların yanı sıra Streptococcus pneumoniae Mycoplasma pneumoniae veya Legionella pneumophila ile ilişkili solunum yolu enfeksiyonları gibi Gram (+) mikroorganizmalarla ilişkili enfeksiyonların, Staphylococcus aureus veya Streptococcus pyogenes'in neden olduğu yumuşak doku enfeksiyonlarının veya Helicobacter pylori'nin neden olduğu diğer enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Makrolidler ayrıca Bordetella pertussis, Bartonella

spp., Chlamydia spp., Neisseria gonorrhoeae, Treponema spp. ve Campylobacter spp. bakterileri ile ve Toxoplasma gondii veya Plasmodium türleri gibi bazı protozalara karşı da aktivite gösterir (Gomes ve ark 2017).

Makrolidlerin uzun yıllar boyunca çok etkili antibakteriyel ajanlar olduğu kanıtlanmıştır. Klinik ve deneysel veriler makrolidlerin etkilerinin artık sadece bakteriler üzerindeki doğrudan etki ile sınırlı olmadığını, aynı zamanda konak savunma mekanizmalarının modülasyonunu da içerdiğini göstermektedir. Makrolidler için özellikle fagositler önemli hedeflerdir. Bu özellik, DPB klinik tedavisinde eritromisin yıllardır kullanılmasıyla gösterilir. Makrolidlerin doku hasarı ve konak savunma mekanizması üzerindeki etkileri, bir dizi enfektif hastalıkta ilave terapötik etkilerin temelini oluşturabilir. Ateroskleroz ve kronik sinüzitte faydalı terapötik aktiviteyi açıklamaya yardımcı olabilir. Eritromisin, klaritromisin ve roksitromisin gibi makrolid ajanlar, özellikle DPB tedavisi için antiinflamatuvar ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Romatoid artrit gibi bazı hastalıklar için makrolidlerin kullanımına ilişkin raporlar da mevcuttur (Culic ve ark 2001).

Makrolidlerin kullanımının en yaygın endikasyonundan biri penisilin alerjisidir. Örneğin, streptokokal farenjiti olan alerjik bir hasta, eritromisin ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Eritromisin kullanıldığı en önemli durumlardan biri de ayakta pnömoninin ampirik tedavisidir. Burada, genellikle kesin bir mikrobiyal teşhis yapılmaz ve ilaç, toplumda edinilmiş pnömoniye neden olan en önemli bakterilerin birçoğuna karşı etkinliği nedeniyle kullanılır. Eritromisin ayrıca bronşit, sinüzit ve otit gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarında kullanılabilir (Brittain 1987).

MAKROLİD ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Antibiyotikler beşerî ve veteriner hekimlikte en çok kullanılan ilaç grubudur ve ABD’de veteriner hekimlikte kullanılan antibiyotik miktarı beşeri hekimliğe göre 8 kat daha fazladır (Taşçı ve Canbay 2016). 2020 yılında 31 Avrupa ülkesindeki genel antimikrobiyal satışları değerlendirildiğinde en büyük miktarlar penisilinler (%31.1) ve tetrasiklinler (%26.7) tarafından oluşturulmuştur. Bunları sülfonamidler (%9.9) ve makrolidler (8.8) takip etmiştir (EMA 2021). Amerikan Gıda ve İlaç dairesi verilerinde ise 2020 yılında tetrasiklinlerin %38 oranla en çok kullanılan antimikrobiyal olduğu bildirilmiştir. Bunu penisilinler (%7), makrolidler (%4) ve sulfonamidler (%3) izlemiştir (FDA 2021).

Makrolid antibiyotikler hem beşerî hem de veteriner hekimliğinde 60 yılı aşkın süredir klinik kullanımdadır (Blondeau 2022). Bunlar bakteriyel ribozoma etki ettikleri için bir hücrel protein bu antibiyotiği ribozomdan çıkardığında proteinin translasyonu bitene kadar antibiyotik yeniden bağlanamayacaktır. Sonuçta antibiyotiğin etkisi görülmeyecektir. Makrolide dirençli stafilokokların ilk klinik izolatları, eritromisinin klinik uygulamaya girmesinden kısa bir süre sonra Fransa, İngiltere, Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nden gelen raporlarda tanımlanmıştır (Weisblum 1995). İlk eritromisine dirençli Streptokok türleri 1959'da Birleşik Krallık'ta ve 1967'de Kuzey Amerika'da rapor edilmiştir. O tarihten günümüze Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Bacteroides spp., Enterococcus spp., Clostridium spp., Bacillus spp., Lactobacillus spp., M. pneumoniae, Campylobacter spp., Corynebacterium diphtheriae, Propionibacterium ve Enterobacteriaceae bakterileri dahil olmak üzere çok sayıda bakteride direnç tespit edilmiştir (Golkar ve ark 2018).

Bakteriyel patojene ve bölgeye bağlı olarak makrolid antibiyotik direncinin boyutu farklıdır. Birçok ülke klinik Streptococcus pneumoniae izolatlarında makrolid direnç oranlarını

en az %10 olarak bildirmekle birlikte, bu oran Çin'de %100'e yaklaşmaktadır (Serisier 2013). *Campylobacter jejuni* için eritromisin direnci oranı Hindistan'ın Yeni Delhi kentinde %22'ye ulaşmıştır (Ghosh ve ark 2013). Ayrıca klaritromisine dirençli *Helicobacter pylori* pek çok ülkede artış göstermektedir. Direnç oranı Japonya ve İtalya'da ~%30, Türkiye'de %40 ve Çin'de %50'ye kadar çıkmaktadır (Thung ve ark 2016). Ayrıca Çin'de eritromisin direnci oranı metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) için %82.2, metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) için %63, *S. Pyogenes* için %66,7 ve *S. Pneumoniae* için %96,4 olarak belirlenirken, azitromisin için oranlar *S. Pyogenes* ve *S. Pneumoniae* sırası ile %66.7 ve %95,8 olarak bulunmuştur (Xiao ve ark 2015, Pereyre ve ark 2016). Makrolide dirençli *M. pneumoniae*'ye ilişkin ilk raporlar 2000'li yılların başında Japonya'da ortaya çıkmış ve daha sonra Asya'ya ve sonunda Avrupa ve Kuzey Amerika'ya yayılmıştır. Japonya ve Çin'in bazı bölgelerinde *M. pneumoniae* izolatlarının %90'ından fazlası makrolid antibiyotiklere karşı dirençlidir. Avrupa'da yaygınlık Asya'dakinden oldukça düşüktür ve ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir; Slovenya'da %1, Danimarka'da %1.6, Almanya'da %3.6, Fransa'da %9.8, Birleşik Krallık'ta %19, İtalya'da %26 ve İsrail'de %30 olarak bildirilmiştir (Waites ve ark 2017). ABD'nin Missouri eyaletinde 2012-2016 yılları arasında çoğu solunum yolu enfeksiyonu olan 358 yetişkin hastada kullanılan antibiyotikler sonucunda *S. pneumoniae*'da azitromisin direnci %51.4 oranı ile en sık görülen antibiyotik direnci olurken, onu enteral penisilin direnci (%45.3), trimetoprim-sülfametoksazol (%34.1), sefuroksim (%30.7) ve meropenem (%22.6) takip etmiştir (Micek ve ark 2020). Tayvan'da yapılan başka bir çalışmada üst solunum yolu hastalığı olan çocuklardan elde edilen *S. pyogenes* suşlarında eritromisin ve azitromisin direnci oranları sırası ile %18.1 ve %19.3'ten on yılda bu oranların %58.4 ve %61'e yükseldiği görülmüştür (Tsai ve ark 2021). Avustralya'da domuzlarda bakteriyel solunum yolu patojenleri olan *A. pleuropneumoniae*, *P. Multocida* ve *B.*

bronchiseptica'ya karşı eritromisin direnci sırası ile %89, %14 ve %94 iken, tilmikosine direnç oranları %25, %0 ve %22 olarak belirtilmiştir (Dayao ve ark 2014). Çin'de *P. multocida* tilmikosin direnç oranı %28.3 olarak tespit edilmiştir (Tang ve ark 2009).

Makrolid antibiyotiklerin etkisine karşı bakteriyel direncin birçoğundan üç farklı mekanizma sorumludur: (1) hedef bölge modifikasyonu ve kromozomal mutasyon; (2) aktif mekanizma ile ilacın dışarı atılması ve (3) enzimatik inaktivasyon. Bunlardan ilk ikisi dirençli izolatların çoğundan sorumlu mekanizmalardır. Makrolid antibiyotik direnç genlerinin çoğu suşlar, türler ve bakteri ekosistemi arasında yayılma kapasitesine sahiptir (Giguère 2013).

3.1. Hedef Bölge modifikasyonu ve Kromozomal Mutasyon

Tüm hücrel proteinlerin sentezinden sorumlu olan ribozom, antibiyotiklerin en önemli hedeflerinden biridir (Vazquez-Laslop ve Mankin 2018). Makrolid antibiyotikler, 50S ribozomal alt biriminin PTC'ne yakın bir bölgede 23S ribozomal RNA (rRNA)'ya geri dönüşümlü olarak bağlanır. Bu bağlanmayı önlemek için eritromisin resistans metilaz (*erm*) familyası genleri, 23S rRNA'yı metilleyen adenin spesifik N-metiltransferazları kodlamaktadır (Schroeder ve Stephens 2016). İndüklenebilir veya yapısal olarak eksprese edilen metiltransferazların 23S rRNA'da oluşturdukları değişiklikler makrolidlerin ribozoma olan affinitesinin azalmasına ve direnç gelişmesine neden olur (Leclercq 2002, Gentry ve Holmes 2008). *Erm* genleri tarafından kodlanan çeşitli *erm* türleri, farklı bakteriler tarafından üretilmektedir (Leclercq 2002). Tüm *erm* enzimleri aynı adenin kalıntısını metilleyerek MLSB fenotipini oluşturur. Patojenik mikroorganizmalarda *ermA*, *ermB* ve *ermC*, *ermD*, *ermE*, *ermF* ve *mcr* başta olmak üzere farklı *erm* genleri bulunmaktadır. *ErmA*; *Aggregatibacter*, *Bacteroides*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Haemophilus*, *Helcococcus*, *Klebsiella*, *Listeria*, *Nocardia*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Staphylococcus*,

Streptococcus, ErmB; Acinetobacter, Aggregatibacter, Aerococcus, Arcanobacterium (Trueperella) Bacillus, Bacteroides, Campylobacter, Citrobacter, Corynebacterium, Clostridium, Clostridioides, Enterobacter, Escherichia, Eubacterium, Enterococcus, Fusobacterium, Gallibacterium, Gemella, Haemophilus, Klebsiella, Lactobacillus, Listeria, Macrooccus, Mammalilcoccus, Micrococcus, Neisseria, Nocardia, Pantoea, Pediococcus, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Proteus, Prevotella, Pseudomonas, Rothia, Ruminococcus, Salmonella, Serratia, Shigella, Staphylococcus, Streptococcus, Ureaplasma, Wolinella, Treponema, ErmC; Aeromonas, Aggregatibacter, Actinomyces, Bacillus, Bacteroides, Brevundimonas, Burkholderia, Campylobacter, Capnocytophaga, Chryseomonas, Corynebacterium, Clostridium, Escherichia, Eubacterium, Enterococcus, Fusobacterium, Haemophilus, Lactobacillus, Listeria, Macrooccus, Micrococcus, Neisseria, Paenibacillus, Pasteurella, Prevotella, Peptostreptococcus, Pseudomonas, Pseudoramibacteria, Rhizobium, Salmonella, Serratia, Sinorhizobium, Sphingomonas, Stenotrophomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Trueperella, Wolinella ve ErmF; sınıfı genler Aggregatibacter, Actinomyces, Bacteroides, Campylocater, Capnocytophaga, Clostridium, Corynebacterium, Eubacterium, Enterococcus, Escherichia, Fusobacterium, Gardnerella, Haemophilus, Lactobacillus, Mobiluncus, Neisseria, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Pyramidobacter, Riemerella, Ruminococcus, Salmonella, Shigella, Selenomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Treponema, Veillonella, Wolinella türü bakterilerde yaygındır (Roberts ve ark 1999).

ErmB geni, Streptococcus pneumoniae'de en yaygın makrolid direnci belirleyicisidir (Schroeder ve Stephens 2016). ErmA sınıfının bir alt kümesi olarak kabul edilen ermTR B-hemolitik streptokoklarda tespit edilebilmektedir. Her sınıfın

nispeten bir bakteri türüne spesifik olması fakat kesinlikle sınırlı olmaması, kolay gen değişimini yansıtmaktadır (Leclercq 2002). Köpek ve kedide *Staphylococcus aureus*'a karşı makrolid antibiyotik direnci sırası ile %31.6 ve %25.6 oranında belirlenirken, *Staphylococcus pseudintermedius*'a karşı %19.5 ve %54.5 oranında belirlenmiştir. Dirençli *Staphylococcus aureus* bakterilerinde *ermA*, *ermB*, *ermA+ermB*, *ermC*, *ermB+ermC* ve *ermT* belirlenirken, bunlardan *ermT* ve bazı *ermC* genlerinin indüklenebilir olduğu tespit edilmiştir. Dirençli *Staphylococcus pseudintermedius* bakterilerinde ise hem kedilerde hem de köpeklerde *ermB* ve *ermB+ermC* belirlenmiştir. Bunlardan kedilerinkinin indüklenebilir olmadığı, ancak köpeklerdekinin bazılarının indüklenebilir olduğu belirtilmiştir (Fessler ve ark 2022).

Makrolidlere karşı direnç tipik olarak 23S rRNA'daki mutasyonlar veya ribozomal proteinler olan L4 (rplD) ve L22 (rplV)'deki mutasyonlar yoluyla meydana gelmektedir. 23S rRNA'daki değişiklikler makrolidlerin ribozoma olan afinitesini değiştirirken, NPET içerisinde temas kuran L4 ve L22 ribozomal proteinlerdeki mutasyonların etkileri dolaylıdır (Gentry ve Holmes 2008).

Makrolidler bakterilerde öncelikle 23S rRNA'nın A2058 ve A2059 nükleotidleri ile etkileşime girdiği için bu nükleotidlerdeki mutasyonlar belirli makrolidler için en yüksek direnç seviyelerini sağlamaktadır (Vester ve Douthwaite 2001). *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *S. aureus* ve *Helicobacter pylori* bakterilerinde en sık bu nükleotidlerde olmak üzere nükleotidlerdeki mutasyonların makrolid antibiyotik direncine neden olduğu bildirilmiştir (Fyfe ve ark 2016). Ayrıca azitromisin, eritromisin, klaritromisin, josamisin, tilosin ve spiramisin minimum inhibitör konsantrasyonlarının (MİK), A2059G mutasyonlarının artmasıyla arttığı bildirilmiştir (Tait-Kamradt ve ark 2000).

Azitromisin tedavisinden sonra KF hastalarından alınan azitromisin ve eritromisine dirençli 6 adet *S. aureus* izolatın erm veya msrA genlerini taşımadığı, ancak A2058 ve A2059'lerde mutasyonlar olduğu belirlenmiştir (Prunier ve ark 2002). Ayrıca KF hastalarından izole edilen *S. aureus* suşlarında çoğunluğu 23S rRNA'da (%23) olmak üzere, MLSB antibiyotiklerine direnç kazandıran ribozomal mutasyonlara sahip suşların yüksek oranlarda (%29) olduğu belirtilmiştir. Ertiromisine dirençli 217 *S. pneumoniae* izolatından 14'ünün analizinde mefE, mefA, ermB, ermA ve ermTR barındırmadığı, ancak 23S rRNA geninde A2059G mutasyonları tanımlanmıştır. *Helicobacter pylori*'de makrolid direncinin oluşması için iki allelden yalnızca birinin 23S rRNA mutasyonu içermesinin yeterli olduğu bildirilmiştir (Fyfe ve ark 2016).

E. coli ve *S. pneumoniae*'nin L4 ve L22 ribozomal proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar, eritromisin direncine ve telitromisine duyarlılığın azalmasına neden olabilmektedir (Fyfe ve ark 2016). Farenjitte azitromisin tedavisinde başarısızlık nedeni ile *Streptococcus pyogenes*'in makrolidlere direnç mekanizmalarının değerlendirildiği çalışmada, iki izolatta mefA veya ermB geni ve üç izolatta L4 ribozomal proteinini kodlayan gende mutasyonlar belirlenirken, iki izolatta makrolid direncinin mekanizmaları açıklanamamıştır (Bingen ve ark 2002). *H. influenzae*'de L4 ve L22'deki amino asit varyasyonları, 14- ve 15-üyel makrolidlerin MİK değerlerinde artışa neden olmaktadır (Fyfe ve ark 2016). KF hastalarında L4 amino asit değişiklikleri gösteren *S. aureus* izolatları tanımlanmıştır (Prunier ve ark 2005). Bu hastalarda ayrıca A2058 mutasyonu ile ilişkili L22'deki üç amino asidin silindiği de rapor edilmiştir (Prunier ve ark 2002).

Azitromisine karşı gonokok direncinin genel olarak iki mutasyondan kaynaklandığı bildirilmektedir. İlki, mtrR kodlama bölgesindeki mutasyonlar ve bunun sonucunda MtrCDE akış pompasının aşırı ekspresyonu, ikincisi ise 23S rRNA alt birimini

kodlayan genlerdeki mutasyonlardır. *P. aeruginosa*'daki azitromisin direnç mekanizmasının moleküler temeli ise 23S rRNA genindeki ilaçların ribozomal hedefindeki mutasyonlar ve dışa akım pompalarının özellikle mexAB-oprM ve mexCD-oprJ41'in aşırı ekspresyonudur. Çalışmalar, rplD genindeki mutasyonların, *C. trachomatis* serovar L2 izolatlarının azitromisin ve eritromisine karşı daha az duyarlı olmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir (Fessler ve ark 2022). *Treponema pallidum*'da makrolid direnci izolatlarının ortaya çıkışı, 23S rRNA'nın bir kopyasındaki A2058G veya A2059G mutasyonunu içeren ve daha sonra her iki rRNA geninin gen dönüşümüyle sonuçlanan iki aşamalı bir süreçle gelişir (Smajs ve ark 2015). *Haemophiles influenzae* suşları, *E. coli* veya diğer akış pompalarındaki acrAB akış mekanizmasına homolog bir akış pompasının varlığı nedeniyle bazı makrolide doğal dirençlidir. *Legionella pneumophila* suşlarında, lpeAB (lpp2879–lpp2880) operonundaki mutasyonlar, protein ürünlerinin aşırı ekspresyonuna neden olur (Fessler ve ark 2022). *Campylobacter* spp.'de makrolidlere karşı yüksek düzeyde direncin en yaygın mekanizması, 23S rRNA genindeki mutasyonlardır (Bolinger ve Kathariou 2017). Ayrıca CmeABC akış pompaları (RND taşıyıcı ailesinin bir üyesi) makrolidlere karşı dirençte önemli bir role sahiptir. L4/L22 ribozomal proteinlerindeki mutasyonların katkısı muhtemelen küçüktür. *Campylobacter* spp.'de makrolid direncinin bir başka mekanizması porA tarafından kromozomal olarak kodlanan majör dış membran porinin aşırı ekspresyonunun aracılık ettiği membran geçirgenliğini değiştirilmesi sonucunda antibiyotik dışlanmasıdır (Iovine 2013).

3.2. Aktif Mekanizma ile İlacın Dışarı Atılması

Bakteri hücresi içerisinde antibiyotik konsantrasyonunun yeterli seviyeye ulaşamaması antibiyotik direncine neden olmaktadır. Bu durum iki şekilde ortaya çıkabilmektedir. Birincisi, bakteri hücre membranındaki porin kaybı nedeni ile geçirgenliğin

azalmasına bağlı olarak ilacın hücre içerisine yeterince girememesidir. İkincisi ise dışa atım/efluks pompalarının aşırı ekspresyonu sonucunda hücre içindeki ilacın dışarı atılmasıdır (Aygül 2015). Bu dışa akım pompaları makrolidlerin bakteri hücreesindeki konsantrasyonunu azaltarak bakterinin antibiyotiğin etkisinden kurtulmasını sağlamaktadır. Bakterilerde ATP bağlayıcı kaset (ABC) üst ailesi, Ana kolaylaştırıcılar üst ailesi (MFS), oklu ilaç ve toksik bileşik ekstrüzyon (MATE) ailesi, direnç-nodüasyon bölümü (RND) üst ailesi ve küçük çoklu ilaç direnci (SMR) dahil olmak üzere farklı pompa aileleri keşfedilmiştir. Bu dışa akış pompaları, bir plazmid veya kromozom üzerinde kodlanabilir ve sıklıkla çoklu antibiyotik sınıflarına direnç sağlamaktadır (Golkar ve ark 2018).

Makrolidler için önemli olan, plazmidler üzerinde kodlanan ve sırasıyla MFS ve ABC ailelerinin üyeleri olan akış pompalarının Mef ve Msr alt aileleridir. Mef proteinleri, MFS ailesinin üyeleri olduğundan, antibiyotikleri hücrenin dışına pompalamak için bir enerji kaynağı olarak ATP'yi kullanmazlar. Bunun yerine, ATP'nin enerjisinin doğrudan makrolidleri hücre dışına taşımak için kullanılmadığı ikincil aktif taşımayı kullanırlar. Bu protein alt ailesi, makrolid direncinin önemli belirleyicilerinden biridir (Golkar ve ark 2018). İlk olarak *S. pyogenes* izolatlarında tanımlanan *mefA* ve ilk olarak *S. pneumoniae*'de tanımlanan *mefE* en yaygın bulunanlarıdır. Her iki pompanın >%80 amino asit sekansı özdeşliğinden dolayı toplu olarak *mefA* olarak sınıflandırıldığı da bildirilmektedir. Mef genleri büyük ölçüde Gram (+) bakterilerde bulunur, ancak Gram (-) bakterilerde de rapor edilmiştir (Fyfe ve ark 2016). Msr protein alt ailesi ise aktif taşıma için bir enerji kaynağı olarak ATP'yi kullanan ABC ailesinin üyeleridir (Golkar ve ark 2018). Dört *msr* tipi vardır ve her sınıf diğer herhangi bir türün herhangi bir üyesiyle %80 amino asit benzerliğine sahiptir. *MsrA* veya *msrB* genleri ilk olarak sırasıyla *S. epidermidis* ve *S. xyloso*'ta tanımlanmıştır. Ayrıca bu

genler klinik *S. aureus* izolatlarında da tanımlanmıştır. *Enterococcus* (*msrC*, *msrA*) dahil olmak üzere *Streptococcus* (*msrD*, aynı zamanda *mel* olarak da bilinir), *Pseudomonas* (*msrA*), *Corynebacterium* (*msrA*) ve çeşitli çevresel izolatlardan (*msrE*) izole edilmişlerdir. *Msr* genleri, 14- ve 15-üyel makrolidlere ve streptogramin B'ye (MS fenotipi) direnç ve ketolidlere karşı düşük seviyeli direnç kazandırmaktadır (Fyfe ve ark 2016). *Mef* ve *Msr* alt aileleri ketolid grubundaki telitromisin dahil olmak üzere 14- ve 15-üyel makrolidleri substrat olarak kullanabilmektedir (Golkar ve ark 2018). *S. pneumoniae*'de *mefE* ve *msrD* (*Mel*)'in sinerjistik olduğu ve bunları içeren bakterinin 14- ile 15-üyel makrolidlere dirençli, ancak 16-üyel makrolidlere, linkozamidlere ve streptogramin B'ye duyarlı olan bir M fenotipine sahip olduğu gösterilmiştir (Fyfe ve ark 2016, Schroeder ve Stephens 2016). *S. pyogenes*'te makrolid direncinde hem *mefA* hem de *msrD*'nin rol oynadığı ve *msrD* geninin makrolid direncinde *mefA*'dan daha baskın bir rol oynadığını gösterilmiştir (Zhang ve ark 2016). *MefE/mel* içeren suşlar eritromisine karşı düşük düzeyde direnç gösterirken, makrolid indüksiyonu *mefE/mel* ekspresyonunu artırır ve makrolid direncinin artmasına neden olur (Schroeder ve Stephens 2016). Ayrıca troleandomisinin *mefE/msrD*'yi indüklediği ifade edilmektedir. Hem rosamisin hem de tilmikosin, *mefE/msrD* ekspresyonunu indüklesede yalnızca tilmikosinin *mefE/msrD* pompaları için bir substrat olduğu bildirilmektedir (Fyfe ve ark 2016).

E. coli'de, *msrD* ve *mefE*'nin fiziksel ilişkisi, *mefE*-yeşil floresan protein (GFP) füzyonu kullanılarak gösterilmiştir. Burada *msrD*'nin *mefE*-GFP'yi hücre kutuplarına yönlendirdiği, muhtemelen *MefE*'nin membranda toplanmasına yardımcı olduğu ve/veya makrolid akışını arttırdığı belirtilmiştir (Fyfe ve ark 2016).

3.3. Enzimatik İnaktivasyon

Makrolid direncinin üçüncü mekanizması, bu antibiyotiklerin enzimatik olarak hidrolize olmasıdır. Bunun sonucunda antibiyotik etkisini gösterememektedir. Bakterilerde makrolid fosfotransferaz (mph) ve makrolid esteraz (ere) olmak üzere makrolid antibiyotiklere direnç sağlayan iki enzim sınıfı tanımlanmıştır. Ayrıca üçüncü bir enzim sınıfı olarak glikosiltransferazlar tanımlanmakla birlikte, makrolid üreten bakterilerde mevcut oldukları için antibiyotik direncinin sağlanmasında rol oynamadıkları belirtilmektedir. Ancak gelecekte bu kendini koruma mekanizmasının diğer bakteriler tarafından da benimsenmesi ve bir antibiyotik direnç mekanizmasına dönüştürülmesinin mümkün olabileceği belirtilmektedir (Golkar ve ark 2018).

Makrolidlere karşı yeni direnç mekanizmalarının araştırılmasında eritromisine dirençli klinik suşların makrolidleri detoksifiye etme yeteneği incelenmiş ve ilk olarak 1988'de klinik *E. coli* suşlarından elde edilen bakteriyel lizatin oleandomisin'i fosforile edebildiği ortaya çıkarılmıştır (O'Hara ve ark 1988). Daha sonraki çalışmalar, eritromisin ve oleandomisini fosforile eden bir enzimin saflaştırılması ve karakterizasyonu ile sonuçlanmıştır. Bu enzime makrolid 2'-fosfotransferaz [mph (2')] adı verilmiştir (O'Hara ve ark 1989). Bu keşfin ardından benzer aktivite gösteren birkaç enzim daha bulunmuş ve günümüze kadar Gram (-) bakterilerden (*E. coli*, *Pseudomonas*, *Pasteurella*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Shigella*) Gram (+) bakteriye (*Staphylococcus*) kadar değişen bakteri grubuna direnç kazandıran makrolid fosfotransferaz enziminin, mphA'dan mphO'ya kadar adlandırılan 15 alt geni belirlenmiştir (Golkar ve ark 2018).

Bazı Enterobacteriaceae türleri tarafından üretilen esteraz enzimleri ile makrolidlerin hidrolize olması sonucu direnç gelişmektedir (Kayaalp 2018). Eritromisinin hidroliz yoluyla

etkisizleştirilmesinin insan dışkı florasından izole edilen Enterobacteriaceae'de yaygın olduğu belirtilmiş ve bu durum genellikle eritromisin tedavisiyle ilişkilendirilmiştir (Arthur ve ark 1987). Ere'ler 14- ve 15- üyeli lakton halkasına sahip makrolidleri etkisiz hale getirebilirken, 16-üyeli lakton halkasına sahip olanları etkisiz hale getiremediği bildirilmektedir (Baran ve ark 2023). EreA, gram (-) bakterilerle ilişkilidir. EreB ise başlangıçta ekzojen bir plazmit üzerinde E. coli'de keşfedilmiş olmasına rağmen, Gram (+) bakterilerden kaynaklandığı düşünülmektedir. EreA ve ereB genleri %17-25 protein dizisi özdeşliğinden dolayı istatistiksel olarak anlamlı bir homoloji sergilememektedir (Arthur ve ark 1987, Morar ve ark 2012).

EreA ve EreB keşfinden sonra EreA2 *Vibrio cholerae*'da tanımlanmıştır (Thungapathra ve ark 2002). Daha sonra *Klebsiella pneumoniae*'da belirlenen ve ereC olarak tanımlanan eritromisin esteraz geninin E. coli'deki ereA ile %92 nükleotid sekans özdeşliğine sahip olduğu belirlenmiştir (Yong ve ark 2009). Ördek patojeni olan *Riemerella anatipestifer* izolatında bulunan ve ereD olarak adlandırılan bir eritromisin esterazın ereA, ereB ve ereC'ninkine %15-25,5 amino asit benzerliği keşfedilmiştir (Xing ve ark 2015). EreD geni diğer bakteri türlerinde henüz bulunamamıştır (Baran ve ark 2023).

Ere'lerin makrolid antibiyotiklere karşı aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada EreC'nin 14-üyeli makrolidler ve ketolidler, 15-üyeli azitromisin ve 16-üyeli makrolid olan, josamisin ve midekamisin dahil olmak üzere en geniş substrat spesifikliğine sahip olduğu, EreB ve EreD'nin neredeyse aynı substrat spesifiklikleri sergilediği ve tüm 14-üyeli makrolidler ve 15-üyeli azitromisinin substrat olurken 16-üyeli makrolid türlerinin hiçbirinin substrat olmadığı belirlenmiştir. Üç enzimden hiçbiri 15-üyeli tularomisin ve 16-üyeli spiramisin substrat olarak kullanmamıştır.

Bu çalışmada ereA, protein sekansı bakımından EreC ile hemen hemen aynı olduğu için dahil edilmemiştir (Zielinski ve ark 2021).

SONUÇ

Makrolid antibiyotik direncinde farklı mekanizmaların etkili olması bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik tercihindeki önemi göstermektedir. Bu mekanizmaların fenotipik ve genotipik olarak ortaya konulması yapılan çalışmalarla günümüzde de devam etmektedir. Makrolid antibiyotiklerin yalnızca ribozoma olan afinitesinin değil, aynı zamanda bunların hedefle etkileşim dinamiklerinin de dikkate alınması tedavi rejimlerinin iyileştirilmesine ve daha etkin-spesifik antibakteriyel bileşiklerin sentezlenmesine yönelik gelecekteki çabalara rehberlik edecektir. Son zamanlarda klaritromisin ve azitromisin gibi makrolid antibiyotiklere direnç artık hem hastanelerde hem de toplumda yaygın olduğundan, yeni makrolidlere ihtiyaç duyulabilecektir. Özellikle veteriner sahada ruminant hekimliğinde çok fazla makrolid antibiyotik kullanıldığı dikkate alındığında, veteriner hekimlerin daha bilinçli olarak doğru antibiyotik kullanımı uygulamaları gerekmektedir.

KAYNAKÇA

Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ, 1999. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clin Proc*, 74, 6, 613-34.

Anadon A, Reeve-johnson L, 1999. Macrolide antibiotics, drug interactions and microsomal enzymes: implications for veterinary medicine. *Res Vet Sci*, 66, 3, 197-203.

Arthur M, Andremont A, Courvalin P, 1987. Distribution of erythromycin esterase and rRNA methylase genes in members of the family Enterobacteriaceae highly resistant to erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother*, 31, 3, 404-9.

Arthur M, Brisson-Noel A, Courvalin P, 1987. Origin and evolution of genes specifying resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics: data and hypotheses. *J Antimicrob Chemother*, 20, 6, 783-802.

Aygül A. 2015. Antibiyotik Direncinde Dışa Atım Sistemlerinin ve Dirençle Mücadelede Dışa Atım Pompa İnhibitörlerinin Önemi, *Mikrobiyol Bul* 2015; 49(2): 278-291

Baran A, Kwiatkowska A, Potocki L, 2023. Antibiotics and Bacterial Resistance-A Short Story of an Endless Arms Race. *Int J Mol Sci*, 24, 6.

Bingen E, Leclercq R, Fitoussi F, Brahimi N, Malbruny B, Deforche D, Cohen R, 2002. Emergence of group A streptococcus strains with different mechanisms of macrolide resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 46, 5, 1199-203.

Blondeau JM, 2022. Immunomodulatory Effects of Macrolides Considering Evidence from Human and Veterinary Medicine. *Microorganisms*, 10, 12.

Bolinger H, Kathariou S, 2017. The Current State of Macrolide Resistance in *Campylobacter* spp.: Trends and Impacts of Resistance Mechanisms. *Appl Environ Microbiol*, 83, 12.

Brittain DC, 1987. Erythromycin. *Med Clin North Am*, 71, 6, 1147-54.

Culic O, Erakovic V, Parnham MJ, 2001. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur J Pharmacol*, 429, 1-3, 209-29.

Dayao DA, Gibson JS, Blackall PJ, Turni C, 2014. Antimicrobial resistance in bacteria associated with porcine respiratory disease in Australia. *Vet Microbiol*, 171, 1-2, 232-5.

Dinos GP, 2017. The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol*, 174, 18, 2967-83.

European Medicines Agency (2021,23 Kasım). Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries,in2019,EMA/58183/2021,[Press,release].
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2019-2020-trends-2010-2020-eleventh_en.pdf.

Farrington E, 1998. Macrolide antibiotics. *Pediatr Nurs*, 24, 5, 433-4, 7-46.

Fessler AT, Scholtzek AD, Schug AR, Kohn B, Weingart C, Schink AK, Bethe A, Lubke-Becker A, Schwarz S, 2022. Antimicrobial and Biocide Resistance among Feline and Canine *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* Isolates from Diagnostic Submissions. *Antibiotics (Basel)*, 11, 2.

Food and Drug Administration (2021, Aralık 14). Summary report on antimicrobials sold or distributed for use in food-producing animals, [Press,release].<https://www.fda.gov/media/154820>.

Fyfe C, Grossman TH, Kerstein K, Sutcliffe J, 2016. Resistance to Macrolide Antibiotics in Public Health Pathogens. Cold Spring Harb Perspect Med, 6, 10.

Gaynor M, Mankin AS, 2003. Macrolide antibiotics: binding site, mechanism of action, resistance. Curr Top Med Chem, 3, 9, 949-61.

Gentry DR, Holmes DJ, 2008. Selection for high-level telithromycin resistance in *Staphylococcus aureus* yields mutants resulting from an *rplB*-to-*rplV* gene conversion-like event. Antimicrob Agents Chemother, 52, 3, 1156-8.

Ghosh R, Uppal B, Aggarwal P, Chakravarti A, Jha AK, 2013. Increasing antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* isolated from paediatric diarrhea cases in a tertiary care hospital of new delhi, India. J Clin Diagn Res, 7, 2, 247-9.

Giguère S, 2013. Macrolides, Azalides, and Ketolides

Golkar T, Zielinski M, Berghuis AM, 2018. Look and Outlook on Enzyme-Mediated Macrolide Resistance. Front Microbiol, 9, 1942.

Gomes C, Martinez-Puchol S, Palma N, Horna G, Ruiz-Roldan L, Pons MJ, Ruiz J, 2017. Macrolide resistance mechanisms in Enterobacteriaceae: Focus on azithromycin. Crit Rev Microbiol, 43, 1, 1-30.

Iovine NM, 2013. Resistance mechanisms in *Campylobacter jejuni*. Virulence, 4, 3, 230-40.

Jaffe A, Bush A, 2001. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. Pediatr Pulmonol, 31, 6, 464-73.

Jain R, Danziger LH, 2004. The macrolide antibiotics: a pharmacokinetic and pharmacodynamic overview. Curr Pharm Des, 10, 25, 3045-53.

Kayaalp SO (2018). *Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*, 13: Pelikan Yayıncılık.

Kayış, U. (2019). Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları. *Aydın Sağlık Dergisi*, 5(1), 1-12.

Leclercq R, 2002. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis*, 34, 4, 482-92.

Mazzei T, Mini E, Novelli A, Periti P, 1993. Chemistry and mode of action of macrolides. *J Antimicrob Chemother*, 31 Suppl C, 1-9.

Micek ST, Simmons J, Hampton N, Kollef MH, 2020. Characteristics and outcomes among a hospitalized patient cohort with *Streptococcus pneumoniae* infection. *Medicine (Baltimore)*, 99, 18, e20145.

Miklasinska-Majdanik M, 2021. Mechanisms of Resistance to Macrolide Antibiotics among *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics (Basel)*, 10, 11.

Morar M, Pengelly K, Koteva K, Wright GD, 2012. Mechanism and diversity of the erythromycin esterase family of enzymes. *Biochemistry*, 51, 8, 1740-51.

O'Hara K, Kanda T, Kono M, 1988. Structure of a phosphorylated derivative of oleandomycin, obtained by reaction of oleandomycin with an extract of an erythromycin-resistant strain of *Escherichia coli*. *J Antibiot (Tokyo)*, 41, 6, 823-7.

O'Hara K, Kanda T, Ohmiya K, Ebisu T, Kono M, 1989. Purification and characterization of macrolide 2'-phosphotransferase from a strain of *Escherichia coli* that is highly resistant to erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother*, 33, 8, 1354-7.

Pereyre S, Goret J, Bebear C, 2016. *Mycoplasma pneumoniae*: Current Knowledge on Macrolide Resistance and Treatment. *Front Microbiol*, 7, 974.

Prunier AL, Malbruny B, Tande D, Picard B, Leclercq R, 2002. Clinical isolates of *Staphylococcus aureus* with ribosomal mutations conferring resistance to macrolides. *Antimicrob Agents Chemother*, 46, 9, 3054-6.

Prunier AL, Trong HN, Tande D, Segond C, Leclercq R, 2005. Mutation of L4 ribosomal protein conferring unusual macrolide resistance in two independent clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Microb Drug Resist*, 11, 1, 18-20.

Roberts MC, 2008. Update on macrolide-lincosamide-streptogramin, ketolide, and oxazolidinone resistance genes. *FEMS Microbiol Lett*, 282, 2, 147-59.

Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H, 1999. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother*, 43, 12, 2823-30.

Schroeder MR, Stephens DS, 2016. Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*, 6, 98.

Serisier DJ, 2013. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. *Lancet Respir Med*, 1, 3, 262-74.

Smajs D, Pastekova L, Grillova L, 2015. Macrolide Resistance in the Syphilis Spirochete, *Treponema pallidum* ssp. *pallidum*: Can We Also Expect Macrolide-Resistant Yaws Strains? *Am J Trop Med Hyg*, 93, 4, 678-83.

Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, Depardieu F, Courvalin P, Petitpas J, Wondrack L, Walker A, Jacobs MR, Sutcliffe J, 2000. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical

strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother*, 44, 12, 3395-401.

Tang X, Zhao Z, Hu J, Wu B, Cai X, He Q, Chen H, 2009. Isolation, antimicrobial resistance, and virulence genes of *Pasteurella multocida* strains from swine in China. *J Clin Microbiol*, 47, 4, 951-8.

Taşçı, F. ve Canbay H.S. (2016). Gıda amaçlı yetiştirilen hayvanlarda antibiyotik kullanımının halk sağlığı üzerine etkileri. *Göller Bölgesi Aylık Hakemli Ekonomi ve Kültür Dergisi Ayrıntı*, 31-36.

Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, Valasek MA, 2016. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*, 43, 4, 514-33.

Thungapathra M, Amita, Sinha KK, Chaudhuri SR, Garg P, Ramamurthy T, Nair GB, Ghosh A, 2002. Occurrence of antibiotic resistance gene cassettes *aac(6)-Ib*, *dfrA5*, *dfrA12*, and *ereA2* in class I integrons in non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* strains in India. *Antimicrob Agents Chemother*, 46, 9, 2948-55.

Tsai WC, Shen CF, Lin YL, Shen FC, Tsai PJ, Wang SY, Lin YS, Wu JJ, Chi CY, Liu CC, 2021. Emergence of macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* emm12 in southern Taiwan from 2000 to 2019. *J Microbiol Immunol Infect*, 54, 6, 1086-93.

Vazquez-Laslop N, Mankin AS, 2018. How Macrolide Antibiotics Work. *Trends Biochem Sci*, 43, 9, 668-84.

Vester B, Douthwaite S, 2001. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother*, 45, 1, 1-12.

Waites KB, Xiao L, Liu Y, Balish MF, Atkinson TP, 2017. *Mycoplasma pneumoniae* from the Respiratory Tract and Beyond. *Clin Microbiol Rev*, 30, 3, 747-809.

Weisblum B, 1995. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother*, 39, 3, 577-85.

Weisblum B, 1995. Insights into erythromycin action from studies of its activity as inducer of resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 39, 4, 797-805.

Xiao Y, Wei Z, Shen P, Ji J, Sun Z, Yu H, Zhang T, Ji P, Ni Y, Hu Z, Chu Y, Li L, 2015. Bacterial-resistance among outpatients of county hospitals in China: significant geographic distinctions and minor differences between central cities. *Microbes Infect*, 17, 6, 417-25.

Xing L, Yu H, Qi J, Jiang P, Sun B, Cui J, Ou C, Chang W, Hu Q, 2015. ErmF and ereD are responsible for erythromycin resistance in *Riemerella anatipestifer*. *PLoS One*, 10, 6, e0131078.

Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR, 2009. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*, 53, 12, 5046-54.

Zhang Y, Tatsuno I, Okada R, Hata N, Matsumoto M, Isaka M, Isobe KI, Hasegawa T, 2016. Predominant role of msr(D) over mef(A) in macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes*. *Microbiology (Reading)*, 162, 1, 46-52.

Zielinski M, Park J, Sleno B, Berghuis AM, 2021. Structural and functional insights into esterase-mediated macrolide resistance. *Nat Commun*, 12, 1, 1732.

BÖLÜM 2

CURRENT PERSPECTIVES ON MALE, FEMALE, AND TRANSGENERATIONAL REPRODUCTIVE TOXICITY OF ENDOCRINE-DISRUPTING PHTHALATES

ZOZAN GARİP TEKE¹

Introduction

In the last 40 years, declines in reproductive function have been reported in humans and some wildlife populations. In addition to genetic factors, lifestyle and environmental factors can also adversely affect reproductive health. Phthalates are environmental pollutants that adversely affect the endocrine system and cause global concern (Latini et al., 2008). Experimental and epidemiological studies have shown that DEHP and its metabolite mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) have adverse effects on the reproductive system under in vitro and in vivo conditions. Its ability to cross the placenta and the blood-brain barrier poses a significant risk for neurodevelopmental and reproductive system abnormalities during fetal development. It is suggested that fetal exposure may

¹ Assistant Professor Dr., Harran University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Orcid: 0000-0002-8971-7918

have transgenerational effects on generations F1, F2, and F3, and that this effect can be transmitted through epigenetic mechanisms. This situation highlights the importance of developing protective strategies to reduce exposure in high-risk groups, considering the serious and intergenerational adverse effects of phthalates on reproductive health (Rattan et al., 2019; Li et al., 2021; Arcanjo et al., 2023: 111). This book chapter aims to provide a current perspective on the male, female, and intergenerational toxicity of endocrine-disrupting phthalates.

Exposure to Phthalates During Pregnancy and Early Development

The effects of endocrine disruptors can vary depending on age, duration of exposure, amount ingested, and whether they are ingested alone or in a mixture. Currently, exposure to phthalate derivatives is generally in the form of mixtures. For example, workers in PVC factories are exposed to a chemical mixture used in the production process rather than a single phthalate compound. In this case, combined exposures can lead to additive, synergistic, or antagonistic effects. These chemicals can alter each other's dose-response relationships, leading to unpredictable consequences in the entire population. The combined ingestion of different EDCs can lead to more serious adverse effects that cannot be predicted by examining their individual toxicity profiles (Balçı et al., 2022: 902; Ozkemahli et al., 2022: 597).

It is known that the most sensitive periods for endocrine disruptors are pregnancy, infancy, and puberty. Many studies have reported that investigating the effects of phthalates in early periods is important in terms of exposure in fetuses and infants, who are the most sensitive population (Balçı et al., 2022: 902; Ozkemahli et al., 2022: 597). It is known that some phthalates and their metabolites can cross the placental barrier. Aydemir et al. (2023) reported that in

utero exposure to DnHP and DCHP caused oxidative stress and liver damage in male and female rats, and that legal regulations should be made regarding phthalates in industrial products. In an in vitro study by Arcanjo et al. (2023:111), embryo development was evaluated, but it was stated that the mechanisms that damage specific embryos were not confirmed. The study noted that there was little focus on early embryo development and that the effect of mono(2-ethylhexyl) phthalate, a DEHP metabolite, on successful implantation, pregnancy, and live birth of potentially exposed embryos during the first days of development should be investigated. It was stated that a more in-depth analysis of changes in methylation status would lead to a better understanding of the genes involved in development and the mechanisms of MEHP exposure (Arcanjo et al., 2023:111).

Male Reproductive System Toxicity

Phthalates, particularly di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), are associated with impaired male reproductive function due to their antiandrogenic effects and hormonal suppression mechanisms (Li et al., 2024:750). Experimental studies have shown that prenatal or early life phthalate exposure leads to decreased Sertoli cell count, seminiferous tubule anomalies, decreased sperm count and motility, and increased sperm DNA damage. Developmental disorders such as shortened anogenital distance, delayed prepuce separation, and low birth weight have also been reported (Guerra et al., 2023: 242; Hsu et al., 2021). These effects have been linked to oxidative stress, involvement of nuclear and membrane receptors, and disruption of the hypothalamus-pituitary-gonadal axis (Hlisníková et al., 2020; Mountaki, 2025: 29; Roth et al., 2020).

A study by Zhao et al. (2022) indicated that DEHP exposure during pregnancy has toxic effects on sperm and egg formation in offspring, blocks the placental cell cycle in the G2/M phase by reducing the efficiency of DNA repair pathways, and negatively

affects the health of offspring. Studies have shown that DEHP exposure causes fetal Leydig cell dysfunction in male offspring, increases MDA levels, and decreases antioxidant levels (Li et al., 2022). Andrade et al. (2006: 85) stated that exposure to DEHP during pregnancy and lactation reduces sperm production and triggers reproductive system abnormalities such as cryptorchidism in male rat offspring. Balci et al. (2020) found that phthalates reduce fertility in the male reproductive system through hormonal imbalance, impaired sperm parameters, and changes in testicular oxidant/antioxidant status. Furthermore, prenatal exposure to phthalates such as DEHP, DBP, and BBzP has been shown to reduce the anogenital distance in male rodents (Bornehag et al., 2014: 101). Phthalate exposure has also been reported to be associated with decreased sperm concentration, impaired motility, and damage to sperm DNA integrity (Latini et al., 2008; Jeng et al., 2014: 55).

DEHP administered to pregnant rats between days 14 and 21 of gestation reduced testosterone levels in offspring; decreased the expression of steroidogenesis-related genes (SCARB1, CYP11A1, HSD3B1, HSD17B3, INSL3); and impaired fetal Leydig cell function. Furthermore, increased oxidative stress (increased MDA), suppression of antioxidant defenses (SOD2, CAT), and the SIRT1/PGC1 α signaling pathway led to structural abnormalities in testicular tissue (Leydig cell shrinkage, abnormal cell aggregation, and gonocyte changes). Consequently, it was suggested that DEHP causes testicular dysgenesis syndrome via oxidative stress and the SIRT1/PGC1 α pathways (Li et al., 2022). Postnatal DEHP exposure has also been reported to impair sperm morphology, with higher concentrations affecting sperm count (Dostalova et al., 2020: 175).

Female Reproductive System Toxicity

In female individuals, phthalates negatively affect reproductive health by disrupting ovarian follicle development,

steroidogenesis, and uterine functions. Exposure has been associated with irregular estrous cycles, cystic ovarian formation, decreased fertility, and changes in FSH and LH levels. It is also reported that it may play a role in the development of reproductive system diseases such as polycystic ovary syndrome, endometriosis, and decreased ovarian reserve (Flaws, 2023: i57; Hwang et al., 2026). High concentrations of MEHP have been associated with various negative reproductive parameters such as decreased oocyte number, reduced live births in women undergoing in vitro fertilization, and the formation of endometriosis. In an in vitro study, it was stated that 100 μM MEHP reduced the number of blastocysts formed in preimplantation mouse embryos, and 1000 μM MEHP disrupted embryonic genome activation, blocking embryos at the 2-cell stage. MEHP exposure has been shown to cause a decrease in blastocyst development during the early stages of embryonic development. MEHP has been shown to inhibit ovarian follicle growth, reduce ovarian steroid hormone levels, and increase reactive oxygen species in vitro (Arcanjo et al., 2023:111).

Ozkemahli et al. (2022: 597) reported that exposure to bisphenol A and DEHP, alone or in combination, during pregnancy and lactation reduced reproductive hormones in adult female rat offspring, impaired ovarian follicle development, decreased corpus luteum number and primordial follicle number, with combined exposure having more pronounced negative effects on ovarian reserve.

Clinical Outcomes and Infertility

Articles investigating the relationship between endocrine disruptors and female infertility show that chemicals such as phthalates play a significant role in female infertility. Exposure to these chemicals has been associated with polycystic ovary syndrome (PCOS), decreased ovarian reserve, recurrent pregnancy loss,

implantation failure, and low success rates in assisted reproductive techniques, and can negatively affect hormonal balance, follicle development, oocyte quality, and embryo development (Blaauwendraad et al., 2025; Luo et al., 2025; Yao et al., 2023 ; Zhan et al., 2023; Tian et al., 2023). However, while some studies have not found a significant association between specific chemicals and infertility, overall evidence supports the idea that environmental pollutants have negative effects on female reproductive health, and that exposure, particularly in combinations, may increase the risk of infertility (Yeum et al., 2019: 397; Genard-Walton et al., 2023).

Human studies have reported that DEHP exposure is associated with increased sex hormone-binding globulin (SHBG) levels and decreased testosterone, free androgen index, and follicle-stimulating hormone (FSH) levels, with these effects being more pronounced in infertile men (Li et al., 2024: 750). In a study with infertile men, DNA damage measured in sperm was correlated with phthalate levels in urine, demonstrating a link between DEHP and MEHP and DNA damage (Hauser et al., 2007:688). In a study examining the effect of DEHP exposure on sperm quality in PVC workers, sperm count and motility decreased, while ROS production and apoptosis increased in the high-exposure group. DEHP metabolite levels were found to be significantly associated with decreased sperm motility and oxidative stress (Huang et al., 2014: 635). In a study conducted in Italy, Tranfo et al. (2012: 15) found that exposure to four phthalates, DEP, DEHP, DnBP, and BBzP, resulted in higher levels of phthalates in urine samples from 56 infertile couples compared to samples from fertile couples.

Transgenerational Toxicity

Endocrine disrupting chemicals can cause multigenerational toxicity through epigenetic modifications, including abnormal DNA methylation and histone changes (Rattan et al., 2019). DEHP's

adverse effects on the reproductive system are a major concern for F1, F2, and F3 generations. A study in mice indicated that maternal phthalate exposure during pregnancy could lead to decreased primordial follicle reserve, accelerated follicular growth, and ultimately premature ovarian failure. The study stated that the effects of DEHP exposure during pregnancy significantly impair the reproductive indices of adult female offspring and subsequent generations, and that these effects can be transmitted not only to the directly exposed offspring (F1) but also to the third generation (F3), causing permanent reproductive disorders (Pocar et al., 2017: 113; Balcı et al. 2020: 902; Ozkemahli et al., 2022:597).

The transgenerational toxicity of phthalates largely occurs through epigenetic mechanisms. The transgenerational effects of phthalates are not limited to direct exposure; they can be transmitted to subsequent generations through disruption of epigenetic reprogramming of the germline. In particular, DEHP exposure has been reported to affect primitive germ cells and somatic cells of the gonad at an early stage, potentially causing permanent changes in the epigenome (De Felici and La Sala, 2016: 36).

Experimental studies on paternal DEHP exposure have shown reduced sperm quality, altered steroid hormone levels and increased testicular apoptosis in the F1 and F2 generations; these effects are associated with the suppression of Bcl-2 expression via histones modifications such as H3K27me3 and increased Leydig cell apoptosis (Zhang et al., 2025). Similarly, maternal DEHP exposure has been reported to reduce the primordial follicle pool in the ovary and lead to reproductive dysfunction; these effects extend to the F3 generation and are transmitted through epigenetic mechanisms such as DNA methylation (Rattan et al., 2019; Hsu et al., 2021; Nilsson et al., 2022). Furthermore, histone modifications, chromatin remodeling and changes in non-coding RNA expression also contribute to the emergence of intergenerational effects (Hwang et

al., 2026; Nilsson et al., 2022). Changes in H3K4me3 and other histone marks have been shown to increase epigenetic fragility by affecting germ cell development and follicle formation (Li et al., 2022). Recent reviews also showed that paternal environmental exposures could affect embryonic development and offspring phenotype through sperm DNA methylation, histone modifications, and small non-coding RNA profiles. These findings strongly support the idea that phthalates can not only cause individual reproductive toxicity but also lead to lasting reproductive disorders that can be transgenerationally transmitted through epigenetic reprogramming (Akhatova et al., 2025: 2).

Evaluation from the Perspective of Veterinary Medicine and the One Health Concept

The One Health approach emphasizes that human, animal, and environmental health are inextricably linked and considers animals as important biological indicators in assessing environmental pollutants (Peltoniemi et al., 2023: 420; Thuróczy, 2023). Pets, especially dogs and cats, are constantly exposed to phthalates in similar ways because they share the same living environment as humans. Commercial pet foods, plastic toys, and various household products are the main sources of this exposure (Tekin et al., 2020: 629; Gonkowski et al., 2025). Therefore, monitoring phthalate exposure in pets provides important environmental risk indicators for human health. The effects of phthalates are not limited to pets but are also observed in wildlife and farm animals. Neuroendocrine disorders, developmental anomalies, changes in thyroid function, and epigenetic effects have been reported in various vertebrate and invertebrate species (Savoca et al., 2025). Phthalate exposure in animal farms has been shown to alter hematological and metabolic parameters, negatively affect reproductive performance, and potentially lead to infertility (Hasan et al., 2024; Rachamalla et al., 2026). In particular, mono-(2-

ethylhexyl) phthalate (MEHP) has been reported to disrupt gamete and embryo development in cattle, affecting mitochondrial function and reducing reproductive success (Roth et al., 2020). Endocrine disrupting chemicals found in animal production systems not only affect animal welfare and productivity but also pose a potential risk to human health through the food chain (Gaddafi et al., 2021: 39; Rachamalla et al., 2026). Therefore, evaluating the interspecies effects of phthalates from a One Health perspective will contribute to a more comprehensive understanding of environmental risks, the development of regulatory policies, and the reduction of toxic effects that can be transmitted across generations (Peltoniemi et al., 2023: 420; Savoca et al., 2025; Urdakok-Dikmen et al., 2025).

Conclusion

Current studies show that the strongest evidence of phthalate-related reproductive toxicity is concentrated on the male reproductive system. Regarding the female reproductive system and transgenerational effects, current data are limited, and further experimental and epidemiological studies are needed in these areas. Furthermore, elucidating the toxic effects of chemical mixture exposures stands out as a priority area for future research. It is necessary to strengthen protective public health measures aimed at reducing phthalate exposure in vulnerable populations, particularly pregnant women, fetuses, children, and individuals of reproductive age. Replacing high-risk phthalates such as DEHP with safer alternatives, limiting exposure sources, and implementing effective regulatory policies are critical for protecting public health. The increasing exposure burden to environmental toxins necessitates the development of preventive strategies, particularly those aimed at protecting reproductive health. In this context, comprehensive toxicological and translational research is needed to better understand the long-term effects of low-dose exposures, the interactions of chemical mixtures, and the persistent changes that

occur through epigenetic mechanisms. In conclusion, elucidating the mechanisms underlying combined exposure to EDCs and addressing knowledge gaps in this area are critical for improving both public health strategies and clinical practices.

REFERENCES

Akhatova, A., Jones, C., Coward, K., & Yeste, M. (2025). How do lifestyle and environmental factors influence the sperm epigenome? Effects on sperm fertilising ability, embryo development, and offspring health. *Clinical Epigenetics*, *17*, 7.

Andrade, A. J. M., Grande, S. W., Talsness, C. E., Gericke, C., Grote, K., Golombiewski, A., Sterner-Kock, A., & Chahoud, I. (2006). A dose–response study following in utero and lactational exposure to DEHP: Reproductive effects on adult male offspring rats. *Toxicology*, *228*(1), 85–97. <https://doi.org/10.1016/J.TOX.2006.08.020>

Arcanjo, R. B., Vieira, M. C., Sivaguru, M., & Nowak, R. A. (2023). Impact of mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) on the development of mouse embryo in vitro. *Reproductive Toxicology*, *115*, 111–123. <https://doi.org/10.1016/J.REPROTOX.2022.12.007>

Aydemir, D., Aydogan-Ahbab, M., Barlas, N., & Ulusu, N. N. (2023). Effects of the in-utero dicyclohexyl phthalate and di-n-hexyl phthalate administration on the oxidative stress-induced histopathological changes in the rat liver tissue correlated with serum biochemistry and hematological parameters. *Frontiers in Endocrinology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1128202>

Balcı, A., Özkemahlı, G., Erkekoglu, P., Zeybek, D., Yersal, N., & Koçer-Gümüşel, B. (2022). Effects of prenatal and lactational bisphenol A and/or DEHP exposure on male reproductive system. *International Journal of Environmental Health Research*, *32*(4), 902–915. <https://doi.org/10.1080/09603123.2020.1805416>

Balci, A., Ozkemahli, G., Erkekoglu, P., Zeybek, N. D., Yersal, N., & Kocer-Gumusel, B. (2020). Histopathologic, apoptotic and autophagic effects of prenatal bisphenol A and/or di(2-ethylhexyl) phthalate exposure on prepubertal rat testis.

Environmental Science and Pollution Research, 27(16), 20104–20116.

Blaauwendraad, S. M., Boxem, A. J., Gaillard, R., Kahn, L. G., Lakuleswaran, M., Sakhi, A. K., Bekkers, E. L., Mo, Z., Spadacini, L., Thomsen, C., Steegers, E. A., Mulders, A. G., Jaddoe, V. W., & Trasande, L. (2025). Periconception bisphenol and phthalate concentrations in women and men, time to pregnancy, and risk of miscarriage. *Environmental Research*, 278, 121712. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2025.121712>

Bornehag, C. G., Carlstedt, F., Jönsson, B. A., Lindh, C. H., Jensen, T. K., Bodin, A., ... & Swan, S. H. (2014). Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environmental Health Perspectives*, 123(1), 101–107 <https://doi.org/10.1289/ehp.1408163>

De Felici, M., & La Sala, G. (2016). Epigenetic reprogramming in the mammalian germ line: Possible effects by endocrine disruptors on primordial germ cells. *The Open Biotechnology Journal*, 10, 36–41. <https://doi.org/10.2174/1874070701610010036>

Dostalova, P., Zatecka, E., Ded, L., Elzeinova, F., Valaskova, E., Kubatova, A., ... & Peknicova, J. (2020). Gestational and pubertal exposure to low dose of di-(2-ethylhexyl) phthalate impairs sperm quality in adult mice. *Reproductive Toxicology*, 96, 175–184. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.06.014>

Flaws, J. A. (2023). O-090 Endocrine disruptors. *Human Reproduction*, 38(Supplement_1), i57–i58. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead093.109>

Gaddafi, S., Garba, M. G., & Yahaya, M. A. (2021). Understanding exposure routes of endocrine disruptors in livestock. *Nigerian Journal of Animal Science*, 23(3), 39–45.

Genard-Walton, M., McGee, G., Williams, P. L., Souter, I., Ford, J. B., Chavarro, J. E., Calafat, A. M., Hauser, R., & Minguez-Alarcon, L. (2023). Mixtures of urinary concentrations of phenols and phthalate biomarkers in relation to the ovarian reserve among women attending a fertility clinic. *Science of the Total Environment*, 898, 165536. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.165536>

Gonkowski, S., Tzatzarakis, M., Vakonaki, E., Lamprakis, T., & Makowska, K. (2025). Assessment of cat exposure to phthalates through phthalate metabolites analysis in the hair samples. *Scientific Reports*, 15(1), 40878.

Guerra, M. T., de Oliveira, C. C., de Souza, A. F., et al. (2023). Reproductive toxicity of maternal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and butyl paraben (alone or in association) on both male and female Wistar offspring. *Journal of Applied Toxicology*, 43(2), 242–261. <https://doi.org/10.1002/jat.4377>

Hasan, S., Miah, M. A., Mustari, A., Sujan, K. M., Bhuiyan, M. E. R., & Rafiq, K. (2024). Exposure to environmentally relevant phthalate mixture during pregnancy alters the physical and hemato-biochemical parameters in Black Bengal goats. *Heliyon*, 10(4).

Hauser, R., Meeker, J. D., Singh, N. P., Silva, M. J., Ryan, L., Duty, S., & Calafat, A. M. (2007). DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Human Reproduction*, 22(3), 688–695. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEL428>

Hlišníková, H., Petrovičová, I., Kolena, B., Šidlovská, M., & Sirotkin, A. (2020). Effects and mechanisms of phthalates' action on reproductive processes and reproductive health: A literature review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(18), 6811. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186811>

Hsu, P.-C., Jhong, J.-Y., Huang, L.-P., Lee, K.-H., Chen, H.-P., & Guo, Y.-L. (2021). Transgenerational effects of di(2-ethylhexyl) phthalate on anogenital distance, sperm functions and DNA methylation in rat offspring. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4131. <https://doi.org/10.3390/ijms22084131>

Huang, L. P., Lee, C. C., Fan, J. P., Kuo, P. H., Shih, T. S., & Hsu, P. C. (2014). Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate relation to sperm motility, reactive oxygen species generation, and apoptosis in polyvinyl chloride workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 87(6), 635–646. <https://doi.org/10.1007/S00420-013-0905-6>

Hwang, Y., Kang, S., Kim, J., & Park, S. (2026). Epigenetic mechanisms of reproductive dysfunction induced by endocrine-disrupting chemicals: Evidence from molecular studies. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 31(1). <https://doi.org/10.31083/FBL42777>

Jeng, H. A. (2014). Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. *Frontiers in Public Health*, 2, 55.

Latini, G., Scoditti, E., Verrotti, A., De Felice, C., & Massaro, M. (2008). Peroxisome proliferator-activated receptors as mediators of phthalate-induced effects in the male and female reproductive tract: Epidemiological and experimental evidence. *PPAR Research*, 2008(1), 359267.

Li, J., Qian, X., Zhou, Y., Li, Y., Xu, S., Xia, W., & Cai, Z. (2021). Trimester-specific and sex-specific effects of prenatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate on fetal growth, birth size, and early-childhood growth: A longitudinal prospective cohort study. *Science of the Total Environment*, 777, 146146. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2021.146146>

Li, Q., Zhu, Q., Tian, F., Li, J., Shi, L., Yu, Y., Zhu, Y., Li, H., Wang, Y., Ge, R. S., & Li, X. (2022). In utero di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced testicular dysgenesis syndrome in male newborn rats is rescued by taxifolin through reducing oxidative stress. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 456, 116262. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116262>

Li, X., Xiao, C., Liu, J., Wei, N., Song, J., Yuan, J., ... & Su, H. (2024). Association of di(2-ethylhexyl) phthalate exposure with reproductive hormones in the general population and the susceptible population: A systematic review and meta-analysis. *Environment & Health*, 2(11), 750–765. <https://doi.org/10.1021/envhealth.4c00046>

Luo, L., Qian, X., Duan, Y., Luo, X., Li, R., Zhang, X., Guo, X., Xiong, S., Huang, G., Zeng, H., Zhang, Q., Wan, Y., & He, Q. (2025). Association of pentachlorophenol in urine and follicular fluid with ovarian reserve and reproductive outcomes among women undergoing in vitro fertilization based on a prospective cohort study. *Environmental Research*, 270, 120950. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2025.120950>

Mountaki, E. (2025). *The impact of endocrine disrupting chemicals on male fertility: A narrative* (Doctoral dissertation, Aristotle University of Thessaloniki, Faculty of Health Sciences). <https://doi.org/10.26262/heal.auth.ir.364919>

Nilsson, E. E., Ben Maamar, M., & Skinner, M. K. (2022). Role of epigenetic transgenerational inheritance in generational toxicology. *Environmental Epigenetics*, 8(1), dvac001. <https://doi.org/10.1093/eep/dvac001>

Ozkemahli, G., Balci Ozyurt, A., Erkekoglu, P., Zeybek, N. D., Yersal, N., & Kocer-Gumusel, B. (2022). The effects of prenatal and lactational bisphenol A and/or di(2-ethylhexyl) phthalate exposure on female reproductive system. *Toxicology Mechanisms*

and

Methods.

597-605.

<https://doi.org/10.1080/15376516.2022.2057265>

Peltoniemi, O., Tanskanen, T., & Kareskoski, M. (2023). One Health challenges for pig reproduction. *Molecular Reproduction and Development*, *90*(7), 420–435. <https://doi.org/10.1002/mrd.23666>

Pocar, P., Fiandanese, N., Berrini, A., Secchi, C., & Borromeo, V. (2017). Maternal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) promotes the transgenerational inheritance of adult-onset reproductive dysfunctions through the female germline in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *322*, 113–121.

Rachamalla, M., Niyogi, S., & Unniappan, S. (2026). Endocrine disruption in domestic animals: A brief update. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, *43*, 100611. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2026.100611>

Rattan, S., Beers, H. K., Kannan, A., Ramakrishnan, A., Brehm, E., Bagchi, I., Irudayaraj, J. M. K., & Flaws, J. A. (2019). Prenatal and ancestral exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate alters gene expression and DNA methylation in mouse ovaries. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *379*, 114629. <https://doi.org/10.1016/J.TAAP.2019.114629>

Roth, Z., Komsky-Elbaz, A., & Kalo, D. (2020). Effect of environmental contamination on female and male gametes: A lesson from bovines. *Animal Reproduction*, *17*(3). <https://doi.org/10.1590/1984-3143-AR2020-0041>

Savoca, D., Martino, C., Maccotta, A., Arizza, V., Amorello, D., Arrabito, G., & Orecchio, S. (2025). Silent disruptors: The multifaceted impact of phthalates across aquatic invertebrate and vertebrate taxa. *Applied Sciences*, *15*(24), 12937. <https://doi.org/10.3390/app152412937>

Tekin, K., Arslan, P., Cil, B., Filazi, A., Akçay, E., & Yurdakok-Dikmen, B. (2020). Companion animals get close to the toxic aspects of anthropogenic world: Cytotoxicity of phthalates and bisphenol A on dog testicular primary cells. *Cytotechnology*, *72*(5), 629–638.

Thuróczy, J. (2023). Endocrine disruptors affecting the human and companion animal endocrine functions: Similarities and indicators in One Health concept. *Frontiers in Endocrinology*, *14*, 1324986.

Tian, T., Hao, Y., Wang, Y., Xu, X., Long, X., Yan, L., Zhao, Y., & Qiao, J. (2023). Mixed and single effects of endocrine disrupting chemicals in follicular fluid on likelihood of diminished ovarian reserve: A case-control study. *Chemosphere*, *330*, 138727. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.138727>

Tranfo, G., Caporossi, L., Paci, E., Aragona, C., Romanzi, D., De Carolis, C., De Rosa, M., Capanna, S., Papaleo, B., & Pera, A. (2012). Urinary phthalate monoesters concentration in couples with infertility problems. *Toxicology Letters*, *213*(1), 15–20. <https://doi.org/10.1016/J.TOXLET.2011.11.033>

Urdakok-Dikmen, B., Kuzukıran, O., Simsek, I., Uyar, R., & Filazi, A. (2025). Endocrine disruptors and One Health: Laboratory-based evidence from Türkiye. *AgroLife Scientific Journal*, *14*(2), 232–237. <https://doi.org/10.17930/AGL2025221>

Yao, W., Liu, C., Qin, D. Y., Yuan, X. Q., Yao, Q. Y., Li, N. J., Huang, Y., Rao, W. T., Li, Y. Y., Deng, Y. L., Zeng, Q., & Li, Y. F. (2023). Associations between phthalate metabolite concentrations in follicular fluid and reproductive outcomes among women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment. *Environmental Health Perspectives*, *131*(12), 127019. <https://doi.org/10.1289/EHP11998>

Yeum, D., Ju, S., Cox, K. J., Zhang, Y., Stanford, J. B., & Porucznik, C. A. (2019). Association between peri-conceptual bisphenol A exposure in women and men and time to pregnancy: The HOPE study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *33*(6), 397–404. <https://doi.org/10.1111/ppe.12578>

Zhan, W., Qiu, W., Ao, Y., Zhou, W., Sun, Y., Zhao, H., & Zhang, J. (2023). Environmental exposure to emerging alternatives of per- and polyfluoroalkyl substances and polycystic ovarian syndrome in women diagnosed with infertility: A mixture analysis. *Environmental Health Perspectives*, *131*(5), 057001. <https://doi.org/10.1289/EHP11814>

Zhang, L., Yang, R., Xu, G., Wang, L., Chen, W., Tan, Y., Zhang, G., Liu, W., Zhang, G., & Zhou, Z. (2025). Paternal DEHP exposure triggers reproductive toxicity in offspring via epigenetic modification of H3K27me3. *Toxics*, *13*(3), 172. <https://doi.org/10.3390/toxics13030172>

Zhao, S., Hong, Y., Liang, Y. Y., Li, X. L., Shen, J. C., Sun, C. C., Chu, L. L., Hu, J., Wang, H., Xu, D. X., Zhang, S. C., Xu, D. D., Xu, T., & Zhao, L. L. (2022). Compartmentalized regulation of NAD⁺ by di(2-ethylhexyl) phthalate induces DNA damage in placental trophoblast. *Redox Biology*, *55*, 102414. <https://doi.org/10.1016/J.REDOX.2022.102414>

BÖLÜM 3

YEM-GIDA ZİNCİRİNDE AFLATOKSİN, OKRATOKSİN A VE ZEARALENON: MARUZİYET, TOKSİKOLOJİK ETKİLER VE DEKONTAMİNASYON YAKLAŞIMLARI

ERTAN DOĞAN¹
MURAT BAYEZİT²

Giriş

Mikotoksinler, mantarlar tarafından üretilen toksik sekonder metabolitler olup yem-gıda zincirinde gıda güvenliği, hayvan sağlığı ve halk sağlığı açısından önemli riskler oluşturmaktadır. Tarımsal ürünlerde, tahıllarda, kuru meyvelerde ve hayvan yemlerinde görülebilen mikotoksin kontaminasyonu; üretim, hasat, kurutma,

¹ Dr. Öğr. Üyesi Ertan DOĞAN, Ardahan Üniversitesi, Nihat Delibalta Gölü Meslek Yüksekokulu/Laborant ve Veteriner Sağlık Bölümü, ORCID: 0000-0003-0751-0559

² Dr. Öğr. Üyesi Murat BAYEZİT, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Fakültesi/Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümü, ORCID: 0000-0002-9667-7651

Bu kitap bölümü, 09–10 Nisan 2026 tarihlerinde Gaziantep’te düzenlenen Uluslararası Gıda, Tarım ve Sürdürülebilir Kalkınma Kongresi’nde “Yem-Gıda Zincirinde Aflatoksin, Okratoksin A ve Zearalenon: Maruziyet, Toksik Etkiler ve Dekontaminasyon Stratejileri” başlığıyla sözlü bildiri olarak sunulan ve özeti kongre özet kitabında yayımlanan çalışmanın genişletilmiş ve güncellenmiş hâlidir

depolama ve işleme süreçlerinden etkilenebilen çok aşamalı bir sorundur (Aasa ve ark., 2026: 144; Awuchi ve ark., 2021: 1279).

Aflatoksinler, okratoksin A ve zearalenon; yaygın görülmeleri, farklı gıda ve yem maddelerinde bulunabilmeleri ve toksikolojik etkileri nedeniyle öncelikli mikotoksinler arasında değerlendirilmektedir. Aflatoksinler özellikle *Aspergillus* türleriyle, okratoksin A *Aspergillus* ve *Penicillium* türleriyle, zearalenon ise *Fusarium* türleriyle ilişkilendirilmektedir. Bu mikotoksinler karsinojenite, immünsüpresyon, hepatotoksisite, nefrotoksisite ve üreme sistemi üzerine olumsuz etkiler gibi farklı sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilmektedir (Awuchi ve ark., 2021: 1279; Ropejko & Twarużek, 2021: 35).

Mikotoksinlerle mücadelede son ürün analizleri gerekli olmakla birlikte tek başına yeterli değildir; etkin yönetim, kontaminasyonun olduğu basamakların tanımlanmasını, maruziyetin izlenmesini ve toksine özgü kontrol stratejilerinin birlikte uygulanmasını gerektirir (Aasa ve ark., 2026: 144; Muñoz-Solano ve ark., 2024: 218).

Bu bölümde yem-gıda zincirinde aflatoksinler, okratoksin A ve zearalenonun maruziyet yolları, toksikolojik etkileri ve dekontaminasyon yaklaşımları, derleme niteliğinde ve bütüncül bir gıda güvenliği perspektifiyle ele alınmaktadır.

Aflatoksinler

Aflatoksinler, yem-gıda zincirinde öncelikli önem taşıyan mikotoksin gruplarından biridir. Başlıca *Aspergillus* türleri tarafından üretilen bu toksinler, çeşitli tarımsal ürünlerde kontaminasyona yol açabilmekte ve hem hayvan sağlığı hem de insan sağlığı açısından ciddi riskler oluşturmaktadır. Özellikle aflatoksin B₁, toksikolojik önemi ve maruziyet potansiyeli nedeniyle aflatoksin grubu içinde öne çıkmaktadır (Aasa ve ark., 2026: 144; Kabak, 2021: 103734).

Aflatoksin kontaminasyonu, tarımsal üretimden tüketime kadar uzanan zincirin farklı aşamalarında önem kazanabilir. Ürünlerin yetiştirilmesi, hasadı, kurutulması, depolanması ve işlenmesi sırasında uygun olmayan çevresel ve teknolojik koşullar, mikotoksin oluşumunu artırabilmektedir. Türkiye’de kuru incirlerde mikotoksin kontaminasyonuna ilişkin yapılan değerlendirmede, kuraklık yaşanan yıllar ile RASFF bildirimlerindeki artışlar arasında ilişki bulunduğu; ayrıca hasadın geciktirilmesi, uygunsuz kaprifikasyon uygulamaları ve kalite kontrol önlemlerinin yetersizliğinin kontaminasyon düzeylerine katkı sağlayabildiği bildirilmiştir (Akkaş & Üstündağ, 2024: 110442).

Yem-gıda zinciri bağlamında aflatoksinler yalnızca bitkisel ürünlerdeki kalıntılar açısından değil, yem güvenliği ve buna bağlı olarak hayvansal üretim süreçleri bakımından da değerlendirilmelidir. Kontamine yemler, hayvan sağlığı üzerinde doğrudan etki oluşturabileceği gibi gıda güvenliği açısından dolaylı risklerin de ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle aflatoksinlerin değerlendirilmesinde yem kaynaklı maruziyetin izlenmesi, yem-gıda zinciri bütünlüğü açısından önem taşımaktadır (Muñoz-Solano ve ark., 2024: 218).

İnsanlarda aflatoksin maruziyeti açısından diyet temel yollardan biridir. Türkiye’de yetişkin popülasyonda aflatoksin B₁ ve toplam aflatoksinlere diyet yoluyla maruziyetin değerlendirildiği bir çalışmada, aflatoksin B₁ maruziyetine en yüksek katkının antepfıstığından kaynaklandığı; bunu mısır/mısır unu, yer fıstığı, kırmızı biber, ceviz, fındık ve çikolatanın izlediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada hesaplanan maruziyet sınırı değerlerinin 10.000’in oldukça altında olması, aflatoksin B₁ maruziyetinin halk sağlığı açısından dikkatle yönetilmesi gereken bir risk alanı olduğunu göstermektedir (Kabak, 2021: 103734).

Aflatoksinlerin toksik etkileri, maruziyet düzeyi ve süresine bağlı olarak değişmekle birlikte, karsinojenite, immünsüpresyon ve

organ toksisitesi gibi sağlık sonuşları bakımından önem taşımaktadır. Aflatoksinlerin toksikolojik aēıdan dikkat ēeken yōnlerinden biri, yapılarındaki reaktif bōlgelerin biyolojik sistemlerde toksik etki potansiyeli taşımasıdır. Aflatoksin kontaminasyonunun yalnızca tespit edilmesi değil, üretim zincirinin erken aşamalarından itibaren ōnlenmesi ve uygun dekontaminasyon stratejileriyle azaltılması gerekmektedir. Bu yōnūyle aflatoksinler, yūksok toksikolojik ōnemleri, diyetle maruziyet potansiyelleri ve yem kaynaklı dolaylı etkileri nedeniyle mikotoksin yōnetiminde ōncelikli izleme başlıklarından biri olarak değerlendirilmelidir (Aasa ve ark., 2026: 144; Awuchi ve ark., 2021: 1279).

Okratoksin A

Okratoksin A (OTA), yem-gıda zincirinde ōnem tařıyan mikotoksinlerden biridir ve bařlıca *Aspergillus* ile *Penicillium* tūrleri tarafından ūretilabilmektedir. Tarımsal ūrūnler, tahıllar ve hayvan yemleri OTA kontaminasyonu aēısından kritik gıda grupları arasında yer almakta; bu durum hem hayvan sađlığı hem de gıda gūvenliđi bakımından dikkate alınması gereken bir risk alanı oluřturmaktadır (Aasa ve ark., 2026: 144).

Yemlerde OTA varlıđı, kontaminasyonun yalnızca bitkisel ūrūnlerle sınırlı olmadıđını, hayvansal ūretim zincirine de tařınabilecek bir sorun niteliđi tařıdıđını gōstermektedir. Katar'da pazarlanan hayvan yemlerinde yapılan bir ēalıřmada, karıřık tahıl ōrneklerinde OTA dūzeylerinin mısır ve buđday ōrneklerine kıyasla daha yūksok olduđu bildirilmiřtir. Aynı ēalıřmada *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus westerdijkiae*, *Aspergillus carbonarius* ve *Penicillium verrucosum* gibi OTA ūreten fungus tūrleri tanımlanmıř; ōzellikle *A. westerdijkiae*'nin yūksok OTA ūretim kapasitesiyle ōne ēıktıđı belirtilmiřtir (Alsalabi ve ark., 2023: e12835).

OTA maruziyetinin değerlendirilmesinde yem analizleri önemli bir başlangıç noktasıdır. Bununla birlikte, yem maddelerindeki toksin düzeylerinin biyolojik izleme yaklaşımlarıyla desteklenmesi, OTA maruziyetinin daha bütüncül biçimde değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır (Muñoz-Solano ve ark., 2024: 218).

Toksikolojik açıdan OTA, halk sağlığı ve hayvan sağlığı açısından önem taşımaktadır. Mikotoksinlerin toksik etkileri maruziyet düzeyine, tür farklılıklarına ve diğer toksinlerle olası etkileşimlerine bağlı olarak değişebilmekte; karsinojenite, immünsüpresyon ve organ toksisitesi gibi farklı sonuçlarla ilişkilendirilebilmektedir (Awuchi ve ark., 2021: 1279).

OTA'nın yem ve gıda güvenliği kapsamında izlenmesi, yalnızca toksin varlığının belirlenmesi açısından değil, toksinin üretim zincirine hangi hammadde ve koşullar üzerinden girdiğinin anlaşılması açısından da temel bir gerekliliktir (Muñoz-Solano ve ark., 2024: 218). Bu kapsamda OTA'nın azaltılmasına yönelik biyolojik yaklaşımlar da dikkat çekmektedir. Özellikle karboksipeptidazlar, amidrolazlar ve diğer hidrolitik enzimlerin OTA'yı daha az toksik olan okratoksin α 'ya dönüştürebildiğinin bildirilmesi, biyolojik detoksifikasyonun bu toksin açısından umut verici bir yaklaşım olduğunu göstermektedir (Aasa ve ark., 2026: 144; Liu ve ark., 2024: 1434987).

Zearalenon

Zearalenon (ZEN), başlıca Fusarium türleri tarafından üretilen ve özellikle tahıl ürünleri ile hayvan yemlerinde kontaminasyona yol açabilen önemli bir mikotoksindir. Steroid yapıda olmamasına rağmen östrojenik aktivite gösterebilmesi, ZEN'i diğer birçok mikotoksinden ayıran temel toksikolojik özelliklerden biridir. Bu nedenle ZEN maruziyeti, özellikle üreme sistemi üzerindeki olası etkileri nedeniyle hem hayvansal üretim

hem de gıda güvenliği açısından dikkatle değerlendirilmesi gereken bir risk alanı oluşturmaktadır (Ropejko & Twarużek, 2021: 35).

ZEN'in başlıca metabolitleri arasında α -zearalenol ve β -zearalenol yer almakta olup, bu metabolitlerin biyolojik aktiviteleri farklılık gösterebilmektedir. Özellikle α -zearalenolün daha yüksek biyolojik aktiviteye sahip olması, ZEN maruziyetinin yalnızca ana bileşik üzerinden değil, metabolitleriyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. ZEN ve metabolitlerinin serum, idrar ve anne sütü gibi biyolojik sıvılarda saptanabilmesi, bu mikotoksine maruziyetin biyobelirteçler aracılığıyla izlenebileceğini ortaya koymaktadır (Ropejko & Twarużek, 2021: 35).

Hayvansal üretim açısından ZEN'in önemi, tahıllar ve yemlerde yaygın olarak bulunabilmesiyle doğrudan ilişkilidir. Kontamine yemlerin tüketilmesi, hayvanlarda üreme performansı, bağışıklık sistemi ve genel sağlık durumu üzerinde olumsuz sonuçlara yol açabilir. Nitekim ZEN'in memelilerde bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, intestinal epitel hücrelerinin canlılığını azaltabildiği, apoptozu indükleyebildiği ve T ile B lenfosit alt popülasyonlarını modüle edebildiği bildirilmiştir. Ayrıca serum immünoglobulin düzeylerinde, özellikle IgG ve IgM'de azalma meydana gelebileceği ve humoral bağışıklığın baskılanabileceği belirtilmiştir (Bulgaru ve ark., 2021: 248).

ZEN'in toksik etkilerinde oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi, MAPK sinyal yolları ve östrojen reseptör aktivasyonu gibi mekanizmaların rol oynayabileceği bildirilmektedir. Bu mekanizmalar, ZEN'in yalnızca östrojenik etkilerle sınırlı olmadığını; bağışıklık, hücrel stres yanıtı ve inflamasyon süreçleri üzerinde de etkili olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla ZEN, hayvan sağlığı açısından yalnızca endokrin sistemle ilişkili değil, aynı zamanda bağışıklık ve hücrel

stres yanıtları bakımından da değerlendirilmesi gereken çok yönlü bir toksikolojik ajandır (Bulgaru ve ark., 2021: 248).

Gıda güvenliği yönünden bakıldığında, ZEN'in tahıllar, tahıl ürünleri, hayvan yemleri ve bazı hayvansal gıdalarda bulunabilmesi, yem güvenliği ile insan sağlığı arasındaki bağlantıyı güçlendirmektedir. Özellikle hayvansal üretimde kullanılan yemlerin ZEN ile kontamine olması, üretim performansı ve hayvan refahının yanı sıra gıda zincirinin güvenilirliği açısından da önem taşımaktadır. Bu nedenle ZEN kontrolü; yem hammaddelerinin izlenmesi, maruziyetin biyobelirteçlerle değerlendirilmesi ve uygun dekontaminasyon yaklaşımlarının uygulanması ile birlikte düşünülmelidir (Lioi ve ark., 2004: 19; Llorens ve ark., 2022: 291; Ropejko & Twarużek, 2021: 35).

Bu çerçevede ZEN, östrojenik aktivitesi, metabolitlerinin biyolojik etkileri, hayvansal üretim performansı ve üreme sağlığı üzerindeki olası yansımaları ile biyolojik detoksifikasyon sonrası oluşabilecek dönüşüm ürünleri nedeniyle yem-gıda zincirinde çok yönlü biçimde izlenmesi gereken bir mikotoksindir (Gari & Abdella, 2023: e15808; Murtaza ve ark., 2022: 4353; Zhen ve ark., 2024: 1344).

Maruziyet Yolları ve Risk Değerlendirmesi

Yem-gıda zincirinde mikotoksin maruziyeti, tarımsal üretimden nihai tüketime kadar uzanan çok aşamalı bir süreçtir. Kontaminasyon; ürünün yetiştirilmesi, hasadı, kurutulması, depolanması, işlenmesi ve yem ya da gıda olarak kullanılması sırasında ortaya çıkabilmekte veya mevcut düzeyini artırabilmektedir. Bu nedenle aflatoksinler, okratoksin A ve zearalenon açısından maruziyet, yalnızca tek bir ürün ya da üretim basamağıyla sınırlı değerlendirilmemelidir.

Bitkisel ürünler, yemler ve biyolojik örnekler, mikotoksin maruziyetinin değerlendirilmesinde üç temel izleme düzlemini

oluşturmaktadır. Bu nedenle risk değerlendirmesi, yalnızca gıda veya yem maddelerindeki toksin düzeylerine değil, aynı zamanda biyobelirteç temelli iç maruziyet bulgularına da dayandırılmalıdır (Kabak, 2021: 103734).

Hayvan yemleri, mikotoksin maruziyetinde hem doğrudan hayvan sağlığını hem de dolaylı olarak gıda güvenliğini etkileyen kritik bir geçiş basamağıdır. Katar'da pazarlanan hayvan yemlerinde yapılan çalışmada, karışık tahıl örneklerinde okratoksin A düzeylerinin mısır ve buğday örneklerine kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada okratoksin A üreten çeşitli *Aspergillus* ve *Penicillium* türlerinin tanımlanması, yem hammaddelerinin mikotoksin maruziyeti açısından önemli bir kaynak olabileceğini göstermektedir (Alsalabi ve ark., 2023: e12835).

Zearalenon açısından maruziyet özellikle tahıl ürünleri ve hayvan yemleriyle ilişkilidir. Zearalenonun mısır, mısır ürünleri ve hayvan yemlerinde yüksek düzeylerde bulunabildiği; ayrıca süt ve et gibi hayvansal gıdalarda da tespit edilebildiği bildirilmektedir. Zearalenon ve metabolitlerinin serum, idrar ve anne sütü gibi biyolojik sıvılarda saptanabilmesi, bu mikotoksine maruziyetin biyolojik olarak izlenebilir olduğunu göstermektedir (Ropejko & Twarużek, 2021: 35).

Maruziyetin değerlendirilmesinde iki temel yaklaşım öne çıkmaktadır. Bunlardan ilki, yem ve gıda örneklerinde mikotoksin düzeylerinin belirlenmesine dayanan dış maruziyet değerlendirmesidir. İkincisi ise hayvanlardan ya da insanlardan elde edilen biyolojik örneklerde biyobelirteçlerin incelenmesine dayanan iç maruziyet değerlendirmesidir. Bu iki yaklaşımın birlikte kullanılması, mikotoksin maruziyetinin daha doğru biçimde belirlenmesine ve risk yönetiminin güçlendirilmesine katkı sağlamaktadır (Muñoz-Solano ve ark., 2024: 218).

Maruziyet yollarını etkileyen faktörler arasında çevresel koşullar ve üretim uygulamaları da önemli yer tutmaktadır. Kuru incir üretim zincirine ilişkin bulgular, kuraklık, hasadın geciktirilmesi ve kalite kontrol önlemlerindeki yetersizliklerin mikotoksin kontaminasyonunu artırabileceğini göstermektedir. Bu durum, maruziyetin yalnızca tüketim aşamasında değil, üretim zincirinin erken basamaklarında şekillendiğini ortaya koymaktadır (Akkaş & Üstündağ, 2024: 110442).

Mikotoksin risk değerlendirmesi, yalnızca yem veya gıda maddelerinde toksin varlığının belirlenmesiyle sınırlı değildir. Maruziyet düzeyi, toksinin biyolojik etkileri, metabolitlerin toksik potansiyeli ve hedef canlı grubunun duyarlılığı birlikte değerlendirilmelidir. Aflatoksinler, okratoksin A ve zearalenon açısından riskin büyüklüğü; kontamine ürünlerin tüketim sıklığına, toksin konsantrasyonuna, maruziyet süresine ve türler arası duyarlılık farklılıklarına bağlı olarak değişebilmektedir (Awuchi ve ark., 2021: 1279).

Zearalenon açısından duyarlılık özellikle üreme sistemi, bağışıklık sistemi ve metabolik yanıtlarla ilişkilidir. Zearalenon ve metabolitleri olan α -zearalenol ile β -zearalenol, maruziyetin değerlendirilmesinde önemli biyobelirteçlerdir. Özellikle α -zearalenolün daha yüksek biyolojik aktivite göstermesi, risk değerlendirmesinde yalnızca ana bileşiğin değil, metabolitlerin de dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca zearalenon maruziyetine bağlı olarak böbrek, karaciğer, üreme sistemi ve hematolojik parametrelerde değişiklikler bildirilmektedir (Lioi ve ark., 2004: 19).

Duyarlı gruplar arasında gıda amaçlı yetiştirilen hayvanlar ayrı bir önem taşımaktadır. Zearalenonun memelilerde intestinal epitel hücrelerinin canlılığını azaltabildiği, apoptozu indükleyebildiği, T ve B lenfosit alt popülasyonlarını modüle edebildiği ve serum immünoglobulin düzeylerini etkileyebildiği

bildirilmektedir. Bu etkiler, özellikle bağıışıklık sistemi ve üreme performansı açısından hayvansal üretimde mikotoksin maruziyetinin yakından izlenmesi gerektiğini göstermektedir (Bulgaru ve ark., 2021: 248).

Bu çerçevede yem-gıda zincirinde maruziyet; bitkisel ürünler, hayvan yemleri, hayvansal üretim süreçleri ve biyolojik izleme bulguları birlikte değerlendirilerek ele alınmalıdır. Risk yönetimi ise yem ve gıda analizleri, biyobelirteç temelli izleme, maruziyet tahmini ve toksikolojik etkilerin birlikte değerlendirilmesine dayanan bütüncül bir yaklaşımla yürütülmelidir. Bu bağlamda aflatoksinlerde diyetle maruziyet ve yüksek toksikolojik önem, OTA'da yem ve tahıl maddeleri üzerinden kontaminasyon kaynağı, ZEN'de ise metabolitlerin biyolojik aktivitesi ve üreme sistemi üzerindeki etkiler risk değerlendirmesinde belirleyici unsurlar olarak öne çıkmaktadır.

Dekontaminasyon Stratejileri

Mikotoksinlerin yem-gıda zincirindeki kontrolünde en etkili yaklaşım, kontaminasyon oluştuktan sonra yalnızca toksini uzaklaştırmaya odaklanmak değil, üretim zincirinin erken aşamalarından itibaren önleyici uygulamaları devreye almaktır. İyi tarım uygulamaları, ürün rotasyonu, dirençli çeşitlerin kullanımı, uygun hasat zamanı, yeterli kurutma ve uygun depolama koşulları mikotoksin oluşumunu sınırlandırmada temel basamaklar arasında yer almaktadır. Özellikle çevresel stres, kuraklık, hasadın geciktirilmesi ve kalite kontrol önlemlerinin yetersizliği gibi faktörlerin kontaminasyonu artırabildiği dikkate alındığında, önleyici stratejilerin yalnızca tarla koşullarını değil, hasat sonrası süreçleri de kapsaması gerekmektedir (Akkaş & Üstündağ, 2024: 110442; Awuchi ve ark., 2021: 1279).

Kontaminasyonun tamamen önlenemediği durumlarda fiziksel ve kimyasal dekontaminasyon yöntemleri önem

kazanmaktadır. Aflatoksin B₁ ile kontamine edilmiş mısır örneklerinde ozon ve mikrodalga uygulamalarının değerlendirildiği çalışmada, özellikle alkali koşullar altında yüksek dekontaminasyon oranları elde edilmiştir. pH 10.5 koşullarında uygulanan ozon işleminin aflatoksin B₁'i tamamen elimine ettiği, mikrodalga uygulamasında ise en yüksek etkinliğin pH 8.5'te sağlandığı bildirilmiştir. Ozon ve mikrodalga kombinasyonunun da yüksek düzeyde dekontaminasyon sağladığı belirtilmiş; bu bulgular, işlem koşullarının özellikle pH gibi çevresel değişkenlerle birlikte optimize edilmesi gerektiğini göstermiştir (Kinyoro & Kaale, 2025: 100873).

Adsorban kullanımı, kontamine yemlerde mikotoksin biyoyararlanımını azaltmaya yönelik tamamlayıcı bir yaklaşım olup, bu konu yem katkıları başlığı altında ayrıca değerlendirilmelidir (Vila-Donat ve ark., 2019: 114228).

Son yıllarda biyolojik dekontaminasyon stratejileri, fiziksel ve kimyasal yöntemlere alternatif veya tamamlayıcı yaklaşımlar olarak öne çıkmaktadır. Mikroorganizmalar ve bunlara ait enzimler aracılığıyla gerçekleştirilen biyolojik detoksifikasyonun sürdürülebilirlik ve çevresel uygunluk açısından avantajlı bir seçenek olabileceği bildirilmektedir. Bu kapsamda lakkaz, mangan peroksidaz, karboksipeptidaz, amidrolaz, laktonaz ve hidrolaz gibi enzimlerin aflatoksinler, okratoksin A ve zearalenonu daha az toksik ya da toksik olmayan bileşiklere dönüştürebildiği belirtilmektedir (Aasa ve ark., 2026: 144; Liu ve ark., 2024: 1434987; Murtaza ve ark., 2022: 4353).

Aflatoksinlerin enzimatik degradasyonunda oksidasyon, hidroliz ve hidroksilasyon gibi reaksiyonlar öne çıkmaktadır. Mangan peroksidaz ve lakkaz gibi enzimlerin aflatoksin B₁'in furan ve lakton halkalarını hedef alabildiği; laktonazlar ve karboksipeptidazların ise yapısal bağları parçalayarak daha düşük toksisiteye sahip metabolitlerin oluşumuna katkı sağlayabildiği

bildirilmektedir. Okratoksin A açısından karboksipeptidazlar ve amidrolazlar, amid bağının parçalanması yoluyla daha az toksik olan okratoksin α oluşumunda rol oynayabilmektedir (Aasa ve ark., 2026: 144; Liu ve ark., 2024: 1434987).

Zearalenonun biyolojik detoksifikasyonunda ise mikroorganizmalar ve enzimler birlikte önem taşımaktadır. *Bacillus*, *Saccharomyces* ve *Lactobacillus* türleri gibi mikroorganizmaların zearalenonu adsorbe edebildiği, dönüştürebildiği veya enzimatik olarak parçalayabildiği bildirilmektedir. Ayrıca laktonazlar, lakkazlar ve peroksiredoksinler gibi enzimlerin zearalenonun daha az toksik türevlerine dönüştürülmesinde etkili olabileceği ifade edilmektedir (Gari & Abdella, 2023: e15808; Murtaza ve ark., 2022: 4353; Zhen ve ark., 2024: 1344).

Bununla birlikte biyolojik dekontaminasyon yöntemleri bazı sınırlılıklar içermektedir. Tam olmayan degradasyon, bilinmeyen yan ürünlerin oluşumu ve farklı gıda ya da yem maddelerinde enzim etkinliğinin değişkenlik göstermesi, bu yaklaşımların uygulamaya aktarılmasında dikkat edilmesi gereken temel sorunlardır. Bu nedenle yeni enzimlerin keşfi, enzim immobilizasyonu, çevresel koşulların optimize edilmesi, toksikolojik değerlendirmelerin yapılması ve in vivo çalışmalarla güvenilirliğin desteklenmesi gerekmektedir (Aasa ve ark., 2026: 144).

Genel olarak dekontaminasyon stratejileri, tek bir yöntemle dayalı olmaktan ziyade bütüncül bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Önleyici uygulamalar kontaminasyon riskini azaltırken, fiziksel-kimyasal yöntemler mevcut toksin yükünün düşürülmesine katkı sağlayabilir. Biyolojik yöntemler ise sürdürülebilirlik ve hedefe yönelik detoksifikasyon potansiyeli açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Bu nedenle aflatoksinler, okratoksin A ve zearalenonun yem-gıda zincirindeki kontrolünde, üretim koşullarının iyileştirilmesi ile uygun dekontaminasyon yöntemlerinin birlikte kullanılması temel yaklaşım olmalıdır.

Bağlayıcılar, Adsorbanlar ve Yem Katkıları

Mikotoksin kontrolünde bağlayıcılar ve adsorbanlar, özellikle kontamine yemlerde toksinlerin biyoyararlanımını azaltmaya yönelik tamamlayıcı yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bu yaklaşımların temel amacı, mikotoksinlerin sindirim sistemi koşullarında bağlanarak emiliminin sınırlandırılması ve böylece hayvanlarda sistemik maruziyetin azaltılmasıdır. Ancak adsorbanların etkinliği toksinin kimyasal yapısına, adsorbanın mineralojik özelliklerine, kullanım dozuna ve ortam pH'sına bağlı olarak değişebilmektedir (Vila-Donat ve ark., 2019: 114228).

Bentonitler, mikotoksin bağlama kapasitesi bakımından öne çıkan adsorban gruplarından biridir. Farklı bentonit türlerinin aflatoksin B₁, okratoksin A, deoksinivalenol, fumonisin B₁ ve zearalenon üzerindeki adsorpsiyon etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada, incelenen bentonit örneklerinin önemli bir bölümünün aflatoksin B₁'i yüksek oranda bağlayabildiği bildirilmiştir. Özellikle bazı bentonitlerin aflatoksin B₁ için %90 ve üzeri adsorpsiyon kapasitesi göstermesi, bu minerallerin aflatoksin kontrolünde güçlü bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Vila-Donat ve ark., 2019: 114228).

Bununla birlikte adsorbanların tüm mikotoksinler üzerinde aynı düzeyde etkili olmadığı görülmektedir. Simüle edilmiş gastrointestinal koşullarda aflatoksin B₁ adsorpsiyonunun yüksek düzeyde seyrettiği, buna karşın okratoksin A adsorpsiyonunun pH değişimlerinden belirgin biçimde etkilendiği bildirilmiştir. Bu durum, yem katkısı olarak kullanılacak bağlayıcıların yalnızca genel adsorpsiyon kapasitesine göre değil, hedef mikotoksin, sindirim ortamı koşulları ve doz-etkinlik ilişkisi dikkate alınarak seçilmesi gerektiğini göstermektedir (Vila-Donat ve ark., 2019: 114228).

Adsorban dozunun etkinlik üzerindeki rolü de önemlidir. B4 olarak tanımlanan bentonitin hem aflatoksin B₁ hem de okratoksin A

için yüksek bağlama kapasitesi gösterdiği; bu bentonitin dozunun artırılmasıyla okratoksin A adsorpsiyonunun belirgin biçimde yükseldiği bildirilmiştir. Bu bulgu, yem katkılarında uygun doz seçiminin mikotoksin bağlama başarısı açısından kritik olduğunu göstermektedir (Vila-Donat ve ark., 2019: 114228).

Mikrobiyal kökenli bağlama ve detoksifikasyon yaklaşımları da yem katkıları bağlamında değerlendirilebilecek önemli biyolojik seçenekler arasında yer almaktadır. Mikrobiyal temelli yem katkıları, bu bölümde yalnızca detoksifikasyon potansiyelleri açısından değil; hedef toksin uyumu, doz-etkinlik ilişkisi, gastrointestinal koşullardaki davranışları ve olası dönüşüm ürünleri bakımından değerlendirilmelidir (Gari & Abdella, 2023: e15808; Murtaza ve ark., 2022: 4353; Zhen ve ark., 2024: 1344).

Sonuç olarak bağlayıcılar, adsorbanlar ve biyolojik temelli yem katkıları, mikotoksin maruziyetinin azaltılmasında tamamlayıcı araçlar olmakla birlikte, tek başına yeterli kontrol stratejileri olarak görülmemelidir. Etkin bir uygulama için hedef mikotoksin profili, yem maddesi, gastrointestinal koşullar, adsorban dozu ve olası biyolojik dönüşüm ürünleri dikkate alınmalıdır. Bu nedenle bağlayıcı ve yem katkısı kullanımı, iyi tarım ve depolama uygulamaları ile düzenli yem analizlerini tamamlayan bir risk yönetimi aracı olarak ele alınmalıdır.

Mevcut Sınırlılıklar ve Gelecek Araştırma Alanları

Aflatoksinler, okratoksin A ve zearalenonun yem-gıda zincirindeki kontrolüne yönelik mevcut yaklaşımlar belirli olanaklar sunmakla birlikte, uygulamada bazı sınırlılıklar devam etmektedir. Bu sınırlılıkların başında kontaminasyonun çok değişkenli yapısı gelmektedir. Mikotoksin oluşumu; fungus türü, ürün çeşidi, çevresel koşullar, kuraklık, hasat zamanı, kurutma, depolama ve işleme uygulamaları gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle tek bir kontrol basamağına dayanan yaklaşımlar, mikotoksin riskini

bütünüyle yönetmede yetersiz kalabilmektedir (Akkaş & Üstündağ, 2024: 110442).

Dekontaminasyon yöntemleri açısından en önemli sınırlılıklardan biri, etkinliğin toksin türüne ve uygulama koşullarına bağlı olarak değişmesidir. Ozon ve mikrodalga gibi fiziksel-kimyasal uygulamalarda pH koşullarının dekontaminasyon başarısını belirgin biçimde etkilediği; adsorban uygulamalarında ise bağlama kapasitesinin mikotoksin türüne, adsorban yapısına, dozuna ve ortam koşullarına göre farklılık gösterebildiği bildirilmektedir (Kinyoro & Kaale, 2025: 100873; Vila-Donat ve ark., 2019: 114228). Bu durum, her toksin-yem kombinasyonu için standart bir dekontaminasyon yaklaşımının doğrudan genellenemeyeceğini göstermektedir.

Biyolojik detoksifikasyon yaklaşımları, sürdürülebilirlik ve çevresel uygunluk açısından avantajlı seçenekler sunmasına rağmen henüz çözülmesi gereken bazı sorunlar içermektedir. Bu nedenle gelecek araştırmalar, yalnızca dekontaminasyon başarısını değil, oluşan ürünlerin toksikolojik güvenliğini ve farklı yem-gıda maddelerinde uygulanabilirliğini birlikte doğrulamalıdır (Aasa ve ark., 2026: 144; Liu ve ark., 2024: 1434987).

Bu alanda öncelikli araştırma başlıkları; yeni mikotoksin parçalayıcı mikroorganizmaların ve enzimlerin tanımlanması, mevcut enzimlerin etkinliğinin artırılması ve uygulama koşullarının optimize edilmesidir. Özellikle enzim immobilizasyonu, çevresel koşulların düzenlenmesi ve farklı yem-gıda maddelerinde uygulanabilirliğin test edilmesi, biyolojik detoksifikasyon yöntemlerinin pratik kullanıma aktarılmasında önemli katkılar sağlayabilir (Aasa ve ark., 2026: 144).

Zearalenon açısından da mikrobiyal ve enzimatik detoksifikasyon yaklaşımlarının güvenilirliği, etkinliği ve uygulama ölçeği daha ayrıntılı biçimde değerlendirilmelidir. Özellikle

Bacillus, Saccharomyces ve Lactobacillus türleri ile laktonazlar, lakkazlar ve peroksiredoksinler gibi enzimlerin potansiyeli bildirilmiş olsa da bu yaklaşımların pratik uygulamaya aktarılabilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Gari & Abdella, 2023: e15808; Murtaza ve ark., 2022: 4353; Zhen ve ark., 2024: 1344).

Maruziyet değerlendirmesi de güçlendirilmesi gereken temel alanlardan biridir. Dış ve iç maruziyet yaklaşımlarının birlikte kullanılması, mikotoksin riskinin daha doğru değerlendirilmesine katkı sağlayabilir. Özellikle zearalenonun kinetiği, metabolitlerinin biyolojik aktivitesi ve atılım süreçlerinin daha iyi anlaşılması için insan ve hayvan çalışmalarına ihtiyaç bulunduğu belirtilmektedir (Lioi ve ark., 2004: 19; Muñoz-Solano ve ark., 2024: 218).

Bu doğrultuda çalışmalar; etkili dekontaminasyon yöntemlerinin geliştirilmesine, biyolojik detoksifikasyon ürünlerinin toksikolojik güvenliğinin doğrulanmasına, farklı yem-gıda maddelerinde uygulama koşullarının standardize edilmesine ve maruziyet değerlendirmesinin biyobelirteçlerle güçlendirilmesine odaklanmalıdır. Bu alanlarda sağlanacak ilerlemeler, aflatoksinler, okratoksin A ve zearalenonun yem-gıda zincirindeki yönetimini daha güvenilir, sürdürülebilir ve uygulanabilir hâle getirecektir.

Sonuç

Aflatoksinler, okratoksin A ve zearalenon; yem-gıda zincirinde insan sağlığı, hayvan sağlığı ve gıda güvenliği açısından önemli riskler oluşturan başlıca mikotoksinler arasında yer almaktadır. Bu toksinlerin oluşturduğu risk, yalnızca kontamine ürünün varlığıyla sınırlı olmayıp üretimden tüketime kadar uzanan tüm süreçlerle ilişkilidir.

Mikotoksin yönetimi; kontaminasyonun önlenmesini, maruziyetin izlenmesini, toksikolojik etkilerin değerlendirilmesini ve uygun dekontaminasyon yöntemlerinin birlikte uygulanmasını

gerektirir. Bu nedenle iyi tarım ve depolama uygulamaları, yem ve gıda analizleri, biyobelirteç temelli izleme yaklaşımları ile fiziksel-kimyasal ve biyolojik dekontaminasyon stratejileri bütüncül bir risk yönetimi içinde değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, aflatoksinler, okratoksin A ve zearalenonun kontrolünde tek tip bir yaklaşım yeterli değildir; etkili yönetim, toksinin kimyasal özelliğine, kontamine ürüne, maruziyet yoluna ve uygulanacak dekontaminasyon yönteminin güvenilirliğine göre şekillendirilmelidir. Bu derlemeden çıkan temel sonuç, mikotoksin yönetiminin önleme, izleme, toksikolojik değerlendirme ve doğrulanmış dekontaminasyon basamaklarını birlikte içeren zincir temelli bir risk yönetimi modeliyle yürütülmesi gerektiğidir.

Kaynakça

Aasa, A. O., Govender, S. E., Malgas, S., & Thantsha, M. S. (2026). Microbial and enzymatic biodegradation of aflatoxins and ochratoxins: Mechanisms, applications, and emerging innovations. *Archives of Microbiology*, *208*(3), 144. <https://doi.org/10.1007/s00203-025-04683-8>

Akkaş, C. U., & Üstündağ, Ö. G. (2024). Evaluation of rapid alert system for food and feed (RASFF) data for mycotoxin contaminated dried figs originating from Türkiye. *Food Control*, *162*, 110442. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2024.110442>

Alsalabi, F. A., Hassan, Z. U., Al-Thani, R. F., & Jaoua, S. (2023). Molecular identification and biocontrol of ochratoxigenic fungi and ochratoxin A in animal feed marketed in the state of Qatar. *Heliyon*, *9*(1), e12835. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e12835>

Awuchi, C. G., Ondari, E. N., Ogbonna, C. U., Upadhyay, A. K., Baran, K., Okpala, C. O. R., Korzeniowska, M., & Guiné, R. P. F. (2021). Mycotoxins affecting animals, foods, humans and plants: Types, occurrence, toxicities, action mechanisms, prevention and detoxification strategies—A revisit. *Foods*, *10*(6), 1279. <https://doi.org/10.3390/foods10061279>

Bulgaru, C. V., Marin, D. E., Pistol, G. C., & Taranu, I. (2021). Zearalenone and the immune response. *Toxins*, *13*(4), 248. <https://doi.org/10.3390/toxins13040248>

Gari, J., & Abdella, R. (2023). Degradation of zearalenone by microorganisms and enzymes. *PeerJ*, *11*, e15808. <https://doi.org/10.7717/peerj.15808>

Kabak, B. (2021). Aflatoxins in foodstuffs: Occurrence and risk assessment in Turkey. *Journal of Food Composition and Analysis*, *96*, 103734. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2020.103734>

Kinyoro, I. S., & Kaale, L. D. (2025). Aflatoxin decontamination of artificially contaminated maize by ozone and microwave at different pH. *Applied Food Research*, *5(1)*, 100873. <https://doi.org/10.1016/j.afres.2025.100873>

Lioi, M. B., Santoro, A., Barbieri, R., Salzano, S., & Ursini, M. V. (2004). Ochratoxin A and zearalenone: A comparative study on genotoxic effects and cell death induced in bovine lymphocytes. *Mutation Research*, *557(1)*, 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2003.09.009>

Liu, M., Zhang, X., Luan, H., Zhang, Y., Xu, W., Feng, W., & Song, P. (2024). Bioenzymatic detoxification of mycotoxins. *Frontiers in Microbiology*, *15*, 1434987. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1434987>

Llorens, P., Herrera, M., Juan-García, A., Payá, J. J., Moltó, J. C., Ariño, A., & Juan, C. (2022). Biomarkers of exposure to zearalenone in in vivo and in vitro studies. *Toxins*, *14(5)*, 291. <https://doi.org/10.3390/toxins14050291>

Muñoz-Solano, B., Lizarraga Pérez, E., & González-Peñas, E. (2024). Monitoring mycotoxin exposure in food-producing animals (cattle, pig, poultry, and sheep). *Toxins*, *16(5)*, 218. <https://doi.org/10.3390/toxins16050218>

Murtaza, B., Li, X., Dong, L., Javed, M. T., Xu, L., Saleemi, M. K., Li, G., Jin, B., Cui, H., Ali, A., Wang, L., & Xu, Y. (2022). Microbial and enzymatic battle with food contaminant zearalenone (ZEN). *Applied Microbiology and Biotechnology*, *106*, 4353–4365. <https://doi.org/10.1007/s00253-022-12009-7>

Ropejko, K., & Twarużek, M. (2021). Zearalenone and its metabolites—General overview, occurrence, and toxicity. *Toxins*, *13(1)*, 35. <https://doi.org/10.3390/toxins13010035>

Vila-Donat, P., Marín, S., Sanchis, V., & Ramos, A. J. (2019). New mycotoxin adsorbents based on tri-octahedral bentonites for animal feed. *Animal Feed Science and Technology*, 255, 114228. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2019.114228>

Zhen, H., Hu, Y., Xiong, K., Li, M., & Jin, W. (2024). The occurrence and biological control of zearalenone in cereals and cereal-based feedstuffs: A review. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 41(10), 1344–1359. <https://doi.org/10.1080/19440049.2024.2385713>

