

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.

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



ÖNSÖZ

İnsanlar ve bazı yaban hayvanlarında son 40 yılda üreme fonksiyonunda azalmalar olduğuna dikkat çekilmiştir. Genetik faktörlere ek olarak yaşam biçimi ve çevresel faktörler de üreme sağlığını istenilmeyen şekilde etkileyebilir. Fitalatlar, endokrin sistemi istenilmeyen şekilde etkileyen çevresel kirleticilerdir. Bu kitap bölümünde, endokrin bozucu fitalatların erkek, dişi ve nesiller arası toksisitesi değerlendirilmiştir.

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, depolama ve işleme süreçlerinden etkilenebilen çok aşamalı bir sorundur. Aflatoksinler, okratoksin A ve zearalenon; yaygın görülmeleri, farklı gıda ve yem maddelerinde bulunabilmeleri ve toksikolojik etkileri nedeniyle öncelikli mikotoksinler arasında değerlendirilmektedir. Bu mikotoksinler karsinojenite, immünsupresyon, hepatotoksisite, nefrotoksisite ve üreme sistemi üzerine olumsuz etkiler gibi farklı sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilmektedir. Bu kitap bölümünde, yem-gıda zincirinde aflatoksinler, okratoksin A ve zearalenonun maruziyet yolları, toksikolojik etkileri ve dekontaminasyon yaklaşımları bütüncül bir gıda güvenliği perspektifiyle ele alınmıştır.

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. Keşiflerinden kısa bir süre sonra başlayan makrolit 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 dikkatsizce kullanımı da bu soruna katkı sağlamaktadır. Makrolitlerin en çok kullanılan antibiyotikler arasında olması nedeni ile bakterilerde direnç mekanizmaları önemlidir. Bu bölümde, makrolit antibiyotikler ve mikroorganizmalarda gelişen makrolit antibiyotik direnç mekanizmalarına değinilmiştir.

Diyabetes mellitus (DM) yetersiz insülin salgılanması, yetersiz insülin etkisi veya her ikisinden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize, birden fazla nedeni olan heterojen bir hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır. Bu kapsamda olmak üzere bu bölümde ise; kedi ve köpeklerde diyabetin etiyoloji, patofiyoloji, klinik bulgular, teşhis ve sağaltımı üzerine önemli bilgiler verilmiştir.

Prof. Dr. ALİ BİLGİLİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ

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 ZEARALENON: MARUZİYET, TOKSİKOLOJİK ETKİLER VE DEKONTAMİNASYON YAKLAŞIMLARI	44
---	----

ERTAN DOĞAN, MURAT BAYEZİT

KEDİ VE KÖPEKLERDE DİYABETES MELLİTUSUN SAĞALTIMI	64
--	----

ALİ BİLGİLİ, BÜLENT BURAK DOĞAN

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 klartiromisin, 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 tulatromisin 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 bakteristatik 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 czlmesinden 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 eritromisinin 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. Eritromisinin 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 hücresel 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 msr 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, Macrococcus, 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, Macrococcus, Micrococcus, Neisseria, Paenibacillus, Pasteurella, Prevotella, Peptostreptococcus, Pseudomonas, Pseudoramibacter, Rhizobium, Salmonella, Serratia, Sinorhizobium, Sphingomonas, Stenotrophomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Trueperella, Wolinella ve ErmF; sınıfı genler Aggregatibacter, Actinomyces, Bacteroides, Campylobacter, 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 kedilerininkinin 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 hücresindeki konsantrasyonunu azaltarak bakterinin antibiyotiğin etkisinden kurtulmasını sağlamaktadır. Bakterilerde ATP bağlayıcı kaset (ABC)  st ailesi, Ana kolayla tırıcılar üst ailesi (MFS),  oklu ilaç ve toksik bileşik ekstrüzyon (MATE) ailesi, direnç-nodülasyon bölümü (RND)  st ailesi ve küçük çoklu ilaç direnci (SMR) dahil olmak üzere farklı pompa aileleri ke fedilmi tir. 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  yeleri olan akış pompalarının Mef ve Msr alt aileleridir. Mef proteinleri, MFS ailesinin  yeleri 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  zde liğinden 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. xylosus*'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 indüklemediği 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 makrolidler 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* isolatında 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 hiçbirisi 15-üyeli tulatromisin 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 onemi 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). *Akılci 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 (Balci 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 (Balci 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 (Hliseníková 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 μ M MEHP reduced the number of blastocysts formed in preimplantation mouse embryos, and 1000 μ M 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>

Hliseníková, 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-conceptional 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 sonuçları bakımından önem taşıtmaktadır. Aflatoksinlerin toksikolojik aēıdan dikkat çeken yönlerinden biri, yapılarındaki reaktif bölgelerin biyolojik sistemlerde toksik etki potansiyeli taşımasıdır. Aflatoksin kontaminasyonunun yalnızca tespit edilmesi deēil, üretim zincirinin erken aşamalarından itibaren önlenmesi ve uygun dekontaminasyon stratejileriyle azaltılması gerekmektedir. Bu yönüyle aflatoksinler, yüksek toksikolojik önemleri, diyetle maruziyet potansiyelleri ve yem kaynaklı dolaylı etkileri nedeniyle mikotoksin yönetiminde öncelikli izleme başlıklarından biri olarak deēerlendirilmelidir (Aasa ve ark., 2026: 144; Awuchi ve ark., 2021: 1279).

Okratoksin A

Okratoksin A (OTA), yem-gıda zincirinde önem taşıyan mikotoksinlerden biridir ve başlıca *Aspergillus* ile *Penicillium* türleri tarafından retilabilmektedir. Tarımsal rnler, tahıllar ve hayvan yemleri OTA kontaminasyonu aēısından kritik gıda grupları arasında yer almakta; bu durum hem hayvan saēlıēı hem de gıda gvenliēi bakımından dikkate alınması gereken bir risk alanı oluşturmaktadır (Aasa ve ark., 2026: 144).

Yemlerde OTA varlıēı, kontaminasyonun yalnızca bitkisel ürünlerle sınırlı olmadıēını, hayvansal üretim zincirine de taşınabilecek bir sorun niteliēi tařıdıēını göstermektedir. Katar’da pazarlanan hayvan yemlerinde yapılan bir çalışmada, karışık tahıl örneklerinde OTA düzeylerinin mısır ve buēday örneklerine kıyasla daha yüksek olduēu bildirilmiştir. Aynı alışmada *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus westerdijkiae*, *Aspergillus carbonarius* ve *Penicillium verrucosum* gibi OTA üreten fungus türleri tanımlanmış; özellikle *A. westerdijkiae*’nin yüksek OTA retim kapasitesiyle ne ıktıēı belirtilmiştir (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 anlaşılmaması 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>

BÖLÜM 4

KEDİ VE KÖPEKLERDE DİYABETES MELLİTUSUN SAĞALTIMI

ALİ BİLGİLİ¹
BÜLENT BURAK DOĞAN²

Giriş

Diyabetes mellitus (DM) yetersiz insülin salgılanması, yetersiz insülin etkisi veya her ikisinden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize, birden fazla nedeni olan heterojen bir hastalık grubu olarak tanımlanmıştır (O’Kell & Davison, 2023: 493). Diyabet, veteriner hekim ve hayvan sahibinin birlikte yürüttüğü sürekli ve dikkatli bir çaba ile kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Diyabetik durumun seyrini etkileyen çeşitli faktörler, hayvanın fizyolojik durumundaki değişkenlik ve sağaltıma verilen bireysel tepkiler nedeniyle DM yönetimi çoğu zaman karmaşıktır. Sağaltımda başarı, güncel bilimsel bilgilerin doğru yorumlanması ve etkin klinik değerlendirmeyeyle mümkündür. Bu süreçte, her hasta için özel olarak

¹ Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Orcid: 0000-0001-6819-7952

² Doktora Öğrencisi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Orcid: 0009-0006-8782-2702

hazırlanan sağaltım planları oluşturulmalı ve bu planlar dzenli olarak gzdten geçirilerek hastanın klinik yanıtına göre yenilenmelidir (Behrend & ark., 2018: 1).

Yakın dönemde, Avrupa Veteriner Endokrinoloji Derneği (European Society of Veterinary Endocrinology (ESVE)) veteriner endokrin hastalıklarında kullanılan ortak terminoloji ve tanımları netleştirmek için veteriner endokrinolojide ortak dil projesini (ALIVE (Agreeing Language in Veterinary Endocrinology Project) gerçekleştirmiştir. Bu proje kapsamında yapılan tanımda DM, yetersiz insülin salgılanması, yetersiz insülin etkisi veya her ikisinden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize çoklu etiyolojiye sahip heterojen bir hastalık şeklinde tanımlanmıştır (Niessen & ark., 2022: 105910).

Pankreas; endokrin ve ekzokrin kısımlardan oluşan bir organdır. Ekzokrin kısım asiner hücrelerden oluşur, bu bölümde protein, karbondhidrat ve yağların yıkımından sorumlu olan sindirim enzimleri ve ince bağırsaktaki pH dengesini korumak için bikarbonat üretilir. Endokrin pankreas, pankreatik adacık hücrelerinden oluşan ve glikoz homeostazını sağlayan hormonların üretildiği kısımdır. Endokrin pankreasta yer alan hücreler; A (alfa “ α ”), B (beta “ β ”), D (delta “ δ ”) ve F diğer bir adıyla PP (pankreatik polipeptit) hücreleridir (Pantoja & ark., 2023: 684).

Alfa hücrelerinde glukagon, beta hücrelerinde insülin, delta hücrelerinde somatostatin ve F hücrelerinden pankreatik polipeptit hormonları salgılanır. Alfa hücrelerinden salgılanan glukagonun görevlerinden birisi, kan glikoz seviyesini sabit tutmaktır, yani dolaşan kandaki glikoz değer düştüğünde kan glikoz seviyesini artırır. Glukagon, insülinin etkisini antagonize eder, bunu ise karaciğerdeki glikoneogenesis ve glikojenolizisi stimüle ederek glikoz üretimini artırırken glikoz üretimini azaltan olaylar olan glikolizis ve glikogenesisin eş zamanlı olarak inhibisyonunu sağlar. Beta hücrelerindeki insülin hormonu ise öncelikli olarak dolaşan

kandaki glikoz seviyesinin yüksek olduğu durumda salgılanır. İnsülin ayrıca karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmasını düzenleyen anabolik bir hormondur. Glikojen sentezi, protein sentezi ve trigliserit sentezini artırır, glikoneogenezi azaltarak bu sayede glikoz seviyesini azaltır (Sai Kumar, 2023: 391). Delta hücreleri insülin, glukagon ve büyüme hormonu sekresyonunu inhibe etmeden sorumlu olan somatostatin üretir ve gastrointestinal sistemin aktivitesini azaltmak için gereklidir. F veya PP (pankreatik polipeptit hücreleri) hücreleri, pankreatik enzimlerin salgılanmasına ek olarak gastrik sekresyon ve mide içeriğinin boşaltılmasında etkili olan pankreatik polipeptidi salgılar (Pantoja & ark., 2023: 684).

Etiyoloji

Diyabetin etiyolojik sınıflandırması zaman içerisinde değişmiş olup veteriner hekimlikteki sınıflandırmasının gelişimi beşeri hekimlikteki etiyolojik sınıflandırma gibi şekil almıştır. Beşeri hekimlikte insüline bağımlı DM, insüline bağımlı olmayan DM ve diğer şeklinde başlayan sınıflandırma zamanla Tip-1 DM, Tip-2 DM şeklinde değişmiş ve 2013 yılında Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association) tarafından etiyolojik bazlı en gelişmiş formuna kavuşmuştur. Veteriner hekimlikte de etiyolojik bazlı sınıflandırma ALIVE projesi kapsamında yapılmıştır (Gilor & ark., 2016: 927; Niessen & ark., 2022: 105910).

Tip-1 DM, insülin eksikliği kaynaklı oluşan, T lenfosit ve oto-antikorların aracılık ettiği pankreas beta hücrelerinin kaybını ifade eden oto-immün bir hastalıktır, yani beta hücrelerinin yıkımı sonrasında programlı hücre ölümü gerçekleşir. Kısırlaştırılmış diyabetik köpeklerin çoğu tip 1 diyabete sahiptir, ancak bu form kedilerde çok seyrek görülür. Köpeklerde tip 1 diyabetin etiyolojisi çok faktörlüdür ve muhtemelen genetik faktörler, beta hücresi hasarı ve yangıyı tetikleyen çevresel faktörleri içerir. Tip-2 diyabet ise tip-1 DM'nin aksine insülin direncine bağlı olarak ortaya çıkan kronik

hiperglisemi şeklinde açıklanabilir; kas, karaciğer ve yağ dokunun insüline karşı duyarlılığının azalması şeklinde ifade edilebilir (Rand, 2020: 93; Rojas & ark., 2018: 9601801).

Daha kısa bir deyişle tip-1 DM’de görülen yangısal reaksiyonlar sonucu oluşan insülitis tip-2 diyabette görülmez (O’Kell & Davison, 2023: 493). İnsülin direncine bağlı olarak oluşan tip-2 diyabet için çeşitli sebepler öne sürülmüştür; bu sebepler öncelikle diöstrus dönemi (progesteronla ilişkili), eksojen veya endojen glikokortikoid fazlalığı veya akromegali varlığı ile ilişkili olarak insülin aktivitesinin hormonal antagonizmasını içerir (O’Kell & ark., 2017: 1443).

Pankreasın akut yangısında eğer hastalık iyileşirse pankreas histolojik ve fonksiyonel olarak normale döner, ancak yangı kronikleşirse kalıcı şekilde endokrin ve ekzokrin pankreasın yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri gözlenir ve köpek pankreas kütlesinin %80-90’ını kaybettiği durumda hala yaşıyorsa bu durum ise DM’ye sebep olabilir. Kısaca kronik pankreas yangısı da DM’ye sebep olabilecek nedenler arasında yer alır. Köpeklerde DM ve pankreas yangısı arasında karmaşık bir neden-sonuç ilişkisi vardır, bazen başka bir nedene bağlı önceden var olan DM akut pankreatitise zemin hazırlıyor gibi görünürken, diğer olgularda DM son evre kronik pankreas yangısında pankreatik adacık hücrelerinin kaybının bir sonucu olarak ortaya çıkar (Watson, 2012). Daha başka bir deyişle ekzokrin pankreastaki değişikliklerin diyabetik köpeklerde eş zamanlı olarak görüldüğü bildirilmiştir. Ancak ekzokrin pankreas hastalığının diyabetin bir sebebi mi yoksa bir sonucu mu olduğu belirsizliğini korumaktadır (O’Kell & ark., 2017: 1443). Davison (2015: 50), çalışmasında ise pankreatitisin DM’den önce geldiğini öne sürmüştür. Ancak burada önemli olanın klinisyenin iki hastalığında bir arada olabileceğinin farkında olması gerektiğini bildirmiştir. Pankreatitin kedilerde DM’nin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tartışmalıdır ve rolü muhtemelen bireysel diyabetik

hastalar arasında farklılık gösterir. Ayrıca, DM ve pankreatiti olan bir kedide, üçüncü bir durum her iki hastalığın da tetikleyicisi olabilir. Pankreatitisin DM’li kedilerde başlıca sebep olmaktan ziyade, kronik hipergliseminin pankreas yangısına sebep olabileceği belirtilmiştir (Gostelow & Hazuchova, 2023: 511).

İnsüline bağımlı tip-1 DM insanlarda genetik yatkınlık ve pankreatik ada hücrelerinin immünolojik yıkımıyla karakterizedir, oto-immüniteye bağlı olarak oto-antikorlar görülür (Daha, 2023). Bu oto-antikorlar insanlarda eksojen insülin sağaltımı öncesinde serumda tespit edilebilirken, bazı köpeklerin de oto-immün antikorlara sahip olduğu tespit edilmiştir (Lester & O’Kell, 2020). Görülen bu oto-antikorlar insanlardaki tip-1 DM’nin kanıtıdır, dolaşan kanda görülen bu antikorlar; insülin, proinsülin, glutamik asit dekarboksilaz (GAD-65) ve insülinoma antijenine (IA-2) karşı gelişir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda değişen derecelerde bu antikorlara rastlandığı bildirilmiştir (O’Kell & Davison, 2023: 493). Yapılan çalışmada diyabetes teşhisi yeni konulmuş ve insülin sağaltımı yapılmamış 109 köpeğin 3 tanesinde insülin oto-antikorları tespit edilmiştir (Holder & ark., 2015). Başka bir çalışmada ise 40 köpeğin 5 tanesinde bu oto-antikorlar saptanmıştır (Davison & ark., 2008: 1317). Tüm bu verilere rağmen oto-immünitenin köpek DM’sinde primer mekanizma olarak kabul edilmesi için veriler şu an için sınırlıdır (O’Kell & Davison, 2023: 493).

Glikokortikoidler kedi ve köpeklerde yaygın kullanım alanı bulan yangı giderici ve bağışıklığı baskılayıcı ilaçlardır (Elkholly ve ark., 2020). Köpeklerde glikokortikoid sağaltımı DM riskinin artmış olması sonucuyla ilişkilendirilir. Glikokortikoidler insülin direncine neden olarak hiperglisemi ve bozulmuş glikoz toleransına yol açar ve pankreatik beta hücreleri tükenirse diyabetle sonuçlanabilir (Heeley & ark., 2023: e2785). Hasta raporlarında glikokortikoid uygulamasının DM’ye sebep olabileceği belirtilmiştir. Bir hasta raporunda meningoensefalitis tanısı konulan köpeğe uygulanan uzun

dönem prednizolon sağıaltımının DM'ye sebep olduğı ve 3 aylık sağıaltım süreci sonucunda kan şekerinin 504 mg/dl'ye yükseldiğı raporlanmıştır (Yun & ark., 2021: 63). Başka bir hasta raporunda ise pemfigus föliyakuslu köpekte uzun dönem metilprednizolon kullanımı sonrası DM geliştiğı bildirilmiştir (Jeffers & ark., 1991: 77).

Kedilerde görölen diyabet insanların tip-2 DM'sine benzer, bu tip diyabet insölin direnci, ada hücrelerinde amiloit birikimi ve beta hücrelerinin kaybıyla ilişkilendirilir. İnsölin direnci, insöline olan cevabın azaldığı ve hiperinsölinemiye sebep olan patolojik bir durumdur (Henson & O'brien, 2006: 234).

Kedilerin ve insanların diyabetinde görölen en benzer özellik pankreatik ada hücrelerinde görölen amiloit birikimidir. Ada hücrelerinde görölen bu amiloit birikimi beta hücre kayıplarının yaklaşık %50'siyle ilişkilendirilir (O'Brien, 2002: 213). Ancak yapılan bir çalışmada diyabet hastası olmayan kedilerin %45'inde pankreatik ada hücrelerinde amiloit birikimi olduğı belirtilmiştir, buna rağımen amiloit birikimi oranının diyabetik kedilerde diyabetik olmayanlara göre daha yüksek olduğı belirtilmiştir (Johnson ve ark., 1986: 416). Başka bir çalışmada diyabetik 35 kedinin 8 tanesinde ada hücrelerinde amiloit birikimi orta ile şiddetli düzeyde göröldüğü bildirilmiştir (Zini & ark., 2016: 136).

Kedilerde obezite ve diyabet arasındaki ilişkinin gösterildiğı çalışmlar da bulunmaktadır. Obez veya şişman kedilerin normal kilo aralığına gelmesi durumunda diyabet olgularının %13-18'inin elimine edilebileceğı bildirilmiştir (Hoelmkjaer & Bjornvad, 2014: 97). Birleşik Krallık'ta 1973 yılında 429 kedi üzerinde yapılan bir anketin sonuçları, kedilerin %9-12'sinin aşırı kilolu olduğunu göstermiş, 21 yıl sonra, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir anketin sonuçları 2024 kedinin %25'inin aşırı kilolu ve %5'inin obez olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlardan fiziksel aktivitenin düşük olması durumu başka bir deyişle hareketsiz yaşam tarzına sahip

kediler de obeziteyle ilişkilendirilmiş ve diyabet riskinin kilo alımıyla birlikte artabileceği çıkarımı yapılmıştır (Prahl & ark., 2007: 351).

Normal koşullarda insülin kendi reseptörüne bağlanarak metabolik etkilerini gösterir. İnsülin kendi reseptörüne ve glikoz taşıyıcısına (GLUT-4) bağlanıp hücre yüzeyine glikoz geçişini sağlayarak kasların glikoz alımını artırır. Hücre içine alınan glikoz insülinin etkisi altında glikojen olarak depolanır veya enerji üretimi için kullanılır. İnsülin karaciğerde glikojen yapımını artırır ve endojen glikoz üretimini baskılar. Yağ dokusunda ise insülin, lipid alımını ve yağ depolanmasını artırır ve serbest yağ asitlerinin (yani NEFA (esterleşmemiş yağ asitleri)) kan dolaşımına salınmasını engeller. Ancak insülin direnci söz konusu olduğunda daha yüksek konsantrasyonlu insülin glikoz ve yağ asidi alımını artırmak, lipid yıkımını (lipolizis) önlemek ve glikoz üretimini baskılamak için gerekir (Clark & Hoenig, 2021: 639).

İnsülin direncinin kilo kaybıyla ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada her bir kilogram artışta insülin duyarlılığının yaklaşık %30 azaldığı belirtilmiştir (Hoenig & ark., 2007: R227).

Pankreatitin kedilerde DM'nin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tartışmalıdır ve rolü muhtemelen bireysel diyabetik hastalar arasında farklılık gösterir. Ayrıca, DM ve pankreatiti olan bir kedide, üçüncü bir durum her iki hastalığın da tetikleyicisi olabilir. Pankreatitisin DM'li kedilerde temel sebep olmaktan ziyade, kronik hipergliseminin pankreas yangısına sebep olabileceği belirtilmiştir (Gostelow & Hazuchova, 2023: 511).

Köpekler monoöstrik canlılardır ve östrus siklusunun diöstrus dönemi gebelik olsun veya olmasın progesteron hormonunun hakimiyetiyle karakterizedir. Kısaca köpeklerde diöstrus döneminde çok fazla progesteron salgılanır. Uzun süre

salgılanan progesteron meme bezlerinde daha fazla büyüme hormonu üretimine sebep olur. Dolaşan kana salgılanan bu büyüme hormonu da hiperglisemi, insülin direnci ve akromegaliye sebep olabilir (Kim & ark., 2019a: 74; Pöpl & ark., 2013: 471; Pöpl & ark., 2024: 890).

Progesteronla ilişkili DM köpeklerde genellikle fizyolojik diöstrus ile ilişkilidir, ancak ayrıca gebelik, ovaryum remnant sendromu veya sentetik progestin kullanımından dolayı iatrojenik kaynaklı olarak da görülebilir. İnsülin direncinin köpeklerde gebeliğin 2. yarısında daha kötü hale geldiği (veya arttığı) düşünülür ve dişi gebe köpekler, diöstrus dönemindeki dişi köpeklerden daha fazla insülin direncine sahiptir. Dişi köpeklerde diyabetin gerilemesini içeren daha iyi sonuçlar kısırlaştırma ameliyatından veya gebeliğin medikal olarak sonlandırılmasından sonra ve ayrıca diöstrusun sonunda spontan diyabetin gerilemesi durumunda gözlenir, ancak sonraki östrus siklusunda diyabetin nüks etme riski bulunur. Bununla birlikte progesteronla ilişkili diyabeti gerileyen köpeklerin gelecekte diyabet riski altında olup olmadıkları netlik kazanmamıştır. Fetal makrozomi, maternal veya yenidoğan mortalitesi, distosi ve neonatal hipoglisemi komplikasyonları köpeklerde insanlarla kıyaslandığında çok daha seyrek olarak rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada diyabetli gebe köpeklerde tam süreli gebeliğe ulaşan dişi köpeklerin %80'inde tespit edilmiş ve bu distosili köpeklerin %50'sinin diyabetik olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca %27'lik bir yenidoğan mortalitesi bildirilmiş olup, bu oran doğal yolla (%10-15) veya sezaryenle (%20) doğan yavrular için tanımlanan mortalite oranlarından daha yüksek olarak değerlendirilmiştir. Klinisyenler bu potansiyel sonuçların ve gebelik sırasında glikoz seviyelerinin düzenlenmesindeki zorlukların farkında olmalıdır (Pöpl & ark., 2024).

Hiperadrenokortisizm ve hipersomatotropizm kedilerde DM'ye sebep olabilen hastalıklardır. Hipersomatotropizmin Birleşik

Krallık'taki kedi DM olgularının %25'inin altında yatan neden olduğu tahmin edilmektedir, ancak bu prevalansta coğrafi farklılıklar olabilir. Büyüme hormonunun etkileri kedilerin akromegali fenotipik değişiklikleri göstermesine neden olabilir. Glikokortikoidlerin diyabet yapıcı etkileri hiperadrenokortisizmlı kedilerin yaklaşık %90'ının diyabetik olmasına neden olsa da kedilerde spontan hiperadrenokortisizm seyrek (Gostelow & Hazuchova, 2023: 511).

Büyüme hormonu etkilerini direkt ve indirekt yollarla gösterir. İndirekt etkisini insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) aracılığıyla gösterir. IGF-1'in anabolik etkileri bulunur, bu etkiler aracılığıyla protein sentezini ve kemik gelişimini artırır. Direkt etkilerini ise hücresel düzeyde amino asit alımının artırılması, insülin antagonizması ve hepatik glikoneogenesis şeklinde gösterir. Aşırı şekilde büyüme hormonu üretimi insülin direnci ve diyabeti tetikleyebilir. Büyüme hormonunun aşırı şekilde üretilmesi durumu hipersomatotropizm bu hastalığın klinik görünümü ise akromegali olarak tanımlanır. Hipersomatotropizm kedilerde diyabete eşlik edebilir (Niessen, 2023: 89).

Tablo 1. Avrupa Veteriner Endokrinoloji Derneği'nin etiyolojik sınıflandırması.

İnsülin eksikliğine bağlı DM (beta hücreleriyle ilgili bozukluk)
➤ Azalmış insülin sekresyonu
▪ Beta hücreleri disfonksiyonu
▪ Beta hücrelerinin yıkımı
• İmmün aracılı
• Ekzokrin pankreas hastalığına bağlı beta hücre yıkımı
◆ Pankreatitis
◆ Neoplazi
◆ İdiyopatik

- Toksisite
 - Enfeksiyon
 - İdiyopatik
 - Beta hücrelerinin ölümü
 - Glikotoksisite
 - Lipotoksisite
 - İdiyopatik
 - Beta hücrelerinde aplazi, abiyotrofi, hipoplazi
 - Defektif insülin üretimi
- İnsüline dirençli DM (hedef organ hastalığı)
- Endokrin etki
 - Büyüme hormonu
 - Endojen hipersekresyon
 - ◆ Hipofiz orijinli
 - ◆ Meme orijinli
 - ◆ Ekzojen büyüme hormonu
 - Steroitler
 - Glikokortikoidler
 - ◆ Endojen hipersekresyon
 - ◆ Ekzojen glikokortikoidler
 - Progesteron/progestinler
 - ◆ Eksojen progestinler
 - ◆ Lüteal faz
 - Gebelik
 - Diöstrus
 - ◆ Diğer
 - Katekolaminler
 - Tiroit hormonu
 - Hipertiroidizm

- Obezite
- İlaçlar
 - Tiyazit diüretikler
 - Beta adrenerjik agonistler
- Yangı mediyatörleri
- Reseptör ve hücre içi sinyal bozuklukları

Kaynak: (Niessen & ark., 2022: 105910).

Köpeklerde Diyabetin Patofizyolojisi

DM, pankreasın beta hücrelerinden insülin salgılanmasının tamamen ya da kısmen yetersiz olması sonucu ortaya çıkan endokrin bozukluk olarak tanımlanır. İnsülin eksikliği, glikozun yanı sıra amino asitler ve yağ asitlerinin dokular tarafından etkin şekilde kullanılmasını engeller. Aynı zamanda karaciğerde glikojenin yıkımı (glikojenoliz) ve glikoz üretimi (glükoneogenez) süreçlerinde artış gözlenir. Bu durum, kan dolaşımında glikoz birikmesine neden olarak hiperglisemiye yol açar. Plazma glikoz düzeyi yükseldiğinde, böbrek tübül hücrelerinin glomerüler filtrattaki glikozu geri emme kapasitesi aşılır ve bunun sonucunda idrarda glikoz saptanır; bu durum glikozüri olarak adlandırılır. Köpeklerde bu eşiğin genellikle 180–220 mg/dL (10–12 mmol/l), kedilerde ise daha değişken olmakla birlikte yaklaşık 200–280 mg/dL (11–16 mmol/l) aralığında olduğu bildirilir. Glikozürinin oluşturduğu osmotik etki, idrar miktarında artışa (poliüri) neden olur. Vücudun bu sıvı kaybını telafi etme çabası, su tüketiminde artış (polidipsi) ile sonuçlanır ve bu sayede dehidratasyonun önüne geçilir (Nelson, 2015: 213).

Diyabetik bireylerde hücre içi glikoz kullanımının yetersiz olması, organizmanın enerji açığı yaşadığı bir durumu simgeler ve bu durum vücut ağırlığında azalma ile sonuçlanır. Hipotalamusta bulunan tokluk merkezi ve beslenme merkezi arasındaki sinirsel

etkileşim, besin alma davranışını düzenleyen temel mekanizmadır. Beslenme merkezi sürekli aktif durumda bulunur ve yeme davranışını başlatır, ancak yeterli besin alımından sonra, tokluk merkezi bu aktiviteyi geçici olarak baskılar. Tokluk merkezi hücrelerine ulaşan glikoz miktarı, açlık hissinin yoğunluğunu belirleyici bir etkidir. Hücrelere giren glikoz miktarının artması ile açlık hissi azalırken, bu miktarın azalması açlık hissini arttırır. Glikozun bu hücrelere girişi insülin aracılığıyla gerçekleştiğinden, insülin eksikliği durumunda yeterli glikoz alımı sağlanamaz. Bu yetersizlik, beslenme merkezinin baskılanmasını engeller ve sonuç olarak, yüksek kan glikoz düzeylerine rağmen hastalarda iştah artışı (polifaji) meydana gelir (Nelson, 2015: 213).

Kedilerde Diyabetin Patofizyolojisi

Hiperglisemi, insülin sekresyonunun yetersiz olduğu veya insülinin hiç salgılanmadığı durumda gelişir. İnsülinin bu tam veya göreceli eksikliği protein, yağ ve karbonhidrat metabolizması üzerinde geniş çapta olumsuz etkilere sahiptir. Hipergliseminin başlıca nedenlerinden biri, glikozun kas, yağ dokusu ve karaciğer hücrelerine girişinin azalmasıdır ancak ince bağırsakta glikoz emilimi ile glikozun beyin, böbrek ve eritrositlere girişi insülin eksikliğinden etkilenmez. Hipergliseminin ikinci ve muhtemelen en önemli nedeni ise karaciğerde insülin etkisine karşı konulmaksızın devam eden endojen glikoz üretimidir. Bu üretim, glikoneogenez ve glikojenoliz yoluyla gerçekleşir. Ayrıca glukagon hormonu bu süreçte önemli rol oynar, stres hormonları (kortizol, katekolaminler, büyüme hormonu) da glikoz üretimini artırıcı etki gösterir. Böbreklerin glikozu yeniden emme kapasitesi aşıldığında, idrarla glikoz kaybı meydana gelir. Bu durum, osmotik diüreze yol açar ve kaybedilen sıvının telafisi amacıyla su alımı artar, bunun sonucunda belirgin polidipsi gelişir. Diyabetik polifaji ise santral mekanizmalarla düzenlenir (Reusch, 2015: 258).

İnsülin yetersizliğinde karaciğerdeki lipit metabolizması bozulur. Serbest yağ asitleri (esterleşmemiş yağ asitleri, NEFA) trigliseritlere dönüşmekten ziyade asetil koenzim A'ya çevrilir, buradan da bir dizi reaksiyon sonucunda en sonunda keton cisimleri oluşur. İlerleyen zamanlarda süreç, ketonemiye ve diyabetik ketoasidoza yol açabilir. Ek olarak karaciğerdeki yağ asitlerinin artışı, trigliserit ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sentezini artırarak karaciğer yağlanması ve hiperlipidemiye neden olur. Daha kısa bir deyişle insülin eksikliği sonucu yağ metabolizmasında bozulmalar görülür, yağ asidi yıkımı artar. Bu süreç sonunda diyabetik ketoasidoz görülebilir (Greco, 2018: 507; Reusch, 2015: 258).

İnsülinin yetersizliği protein metabolizmasında da bozulmalara ve yıkıma sebep olur. Proteinlerin sentezi azalırken yıkımı artar. Artan protein yıkımı sonucu ortaya çıkan amino asitler hepatik glikoneogenezi artırır (Reusch, 2015: 258).

Prevalans

Üç yaşında ve büyük olan 480.469 köpeğin dahil olduğu 2016-2020 yıllarını kapsayan bir çalışmada bu köpeklerin DM prevalansı incelenmiştir. Köpeklerin 1272 tanesinde DM teşhis edilmiştir ve DM'nin yıllık prevalansı %0.26 olarak belirtilmiştir, diyabet tanısı yeni konulmuş 409, önceden DM olduğu bilinen köpek sayısı ise 863 olarak belirtilmiştir. DM tanısı yeni konulan 409 köpeğin %48.9'u (200 tanesi) dişi, %70.7'si (289) kısırlaştırılmış olarak belirtilmiştir, yine bu köpeklerin %77.5'lik kısmı (317) saf ırk olarak belirtilmiştir ve yine bu 409 köpeğin 252 tanesi ölmüş olup, ölen köpeklerin %58.3'ünün (147) ölüm sebebi olarak DM gösterilmiştir, 233 köpeğe ötanazi yapılmış, yapılan bu ötanazilerin DM kaynaklı olma prevalansı ise %58.4 olarak raporlanmıştır. Diyabetin risk faktörünü araştıran bu çalışmada 8 yaşından büyük, tüm dişi ve kısırlaştırılmış erkek köpekler, West Highland White

Terrier ve Border Terrier ırkları, diyabet ile eş zamanlı olarak hiperadrenokortisizm veya pankreatitis teşhisi konulmuş köpeklerin artmış DM riski ile ilişkilendirildiği raporlanmıştır, diyabetin teşhisinden sonraki ortalama yaşam süresi ise 15,6 ay olarak bildirilmiştir (Heeley & ark., 2020: 6).

Kliniklere gelen hastaların elektronik kayıtlarının kullanılması ile yapılan bir çalışmada toplam 134.329 köpek kullanılmıştır. Bu incelenen köpeklerin 481'inde DM saptanmış olup prevalansı %0.36 olarak bildirilmiştir. Köpeklerin ırklar özelinde DM gelişme riski oranının çoktan aza doğru sıralaması; Australian terrier, Siberian husky, West Highland white terrier, miniature schnauzer, tüm Poodle tipleri, bichon frise, schnauzer ve cavalier King Charles spaniel olarak bildirilmiştir. German shepherd, golden retriever ve boxer ırkı köpeklerin ise bu çalışmada en düşük DM gelişme oranına sahip olduğu tespit edilmiş, kısırlaştırılmış erkek köpeklerin, kısırlaştırılmış dişilere ve tüm erkek köpeklere göre DM gelişme oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Pankreatitis, katarakt, hiperadrenokortisizm, üriner sistem enfeksiyonları ve hipotiroidizmin diyabete eşlik eden veya diyabet sekeli olarak görülebilen en yaygın hastalıklar olarak belirtilmiştir (Yoon & ark., 2020: e22).

Hasta kayıtları kullanılarak yapılan bir çalışmada 194.563 kedinin 1128 tanesinde DM belirlenmiş olup prevalans değeri %0.58 olarak tespit edilmiş, bu diyabetli kedilerin %44.7'sinde (504 kedide) DM'nin hastanın elektronik kayıtlarına ulaşarak önceden var olduğu ve kalan %55.3'ünde (624 kedide) ise DM teşhisinin klinik muayeneler sırasında saptandığı belirtilmiştir. Melez kedilerin DM prevalansı %89.2 şeklinde belirtilmiş, saf ırklarda ise Burmese (%2.27), Norveç orman kedisi (%2.21) ve Tonkinese (%2.17) şeklinde tespit edilmiş ve 6 yaşın üstündeki ve 4 kg canlı ağırlıktan fazla olan kedilerin DM riskinin arttığı bildirilmiştir (O'Neill & ark., 2016: 964).

Klinik Bulgular

Diyabetin klinik bulguları persiste hiperglisemi ve glikozüri varlığında görülür, fakat glikoz seviyesi referans limitin üst sınırına yakinken ve renal eşik değeri aşılmamışken görülmez. Referans limit kedilerde 250-300 mg/dL, köpeklerde ise 200 mg/dL şeklindedir yani bu limitlerin aşılması durumunda glikozüri görülür. Kortikosteroid uygulaması, eş zamanlı olarak insüline dirençli bir hastalığın varlığı (hiperadrenokortisizm, obezite), kedilerde stres hiperglisemisi veya gelişmekte olan diyabetin erken safhalarında kan glikoz yoğunlukları üst referans düzeyler ve böbrek eşiği değerleri arasında belirlenir (Behrend & ark., 2018: 1).

DM, pankreatik beta hücrelerinden insülin salgısının kaybı veya disfonksiyonu, dokularda azalmış insülin duyarlılığı ya da her ikisinin bir arada bulunması sonucu ortaya çıkan persiste hiperglisemi ile ilişkili bir sendromdur. Diyabetin etiyolojisine bakılmaksızın klasik klinik belirtileri persiste hiperglisemi ve glikozüri kaynaklı poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı görülür (Behrend & ark., 2018: 1). Bazı kedi ve köpeklerde iştah azalması görülür, diğer klinik belirtiler karaciğerde büyüme, halsizlik, katarakt oluşumu ve diyabetik nöropatidir (Rand, 2020: 93).

İnsülin yağ dokuda lipit alımını ve yağ depolanmasını artırır ve serbest yağ asitlerinin dolaşıma salınmasını önler (Clark & Hoenig, 2021: 639). İnsülinin mutlak ya da göreceli eksikliği durumunda, yağlar yıkıma uğrayarak yağ asitlerine parçalanır ve yağ asitleri karaciğere taşınarak metabolize edilir. Karaciğer bu fazlaca yağ asitlerini lipitlere dönüştürür ve saklar bu durum ise karaciğerde yağlanma ve karaciğer büyümesine sebep olur. Diyabetik karaciğerde bulunan aşırı fazla yağ asitleri glikoneogenezis için kullanılır ki bu durum hiperglisemiye kötüleştirir, keton cisimleri oluşumuna ve en sonunda ketoasidoza neden olur (Rand, 2020: 93). Başka bir deyişle yağların artan mobilizasyonu karaciğer yağlanması, karaciğer büyümesi hiperkolesterolemi,

hipertrigliseridemiye sebep olur, bu durum kontrol altına alınmazsa ketonemi, ketonüri ve ketoasidozis gelişir (Behrend & ark., 2018: 1).

Teşhis

Kedi ve köpekler diyabetin erken safhalarında klinik belirti göstermez, sabit bir kiloda ve sağlıklı görünürler bu sebeple bir dizi laboratuvar tahlili sonucu DM teşhis edilir (Behrend & ark., 2018: 1).

Köpeklerde DM'nin geleneksel teşhisi persiste açlık hiperglisemisi ve glikozürinin birlikte görülmesine dayanır bu yüzden diyabetin teşhisini yaparken hem persiste hiperglisemi hem de glikozürinin varlığının belirlenmesi önemlidir. Glikozüri olmaksızın görülen hiperglisemi poliüri ve polidipsiye neden olmaz ve tipik olarak klinik diyabetik duruma ilerlemeyen hiperglisemi nedenleriyle ortaya çıkabilir. Hiperglisemisiz glikozüri, DM değil primer renal glikozüriyi veya diğer renal tübüler bozukluklara işaret eder (Nelson, 2015: 213; Sidhu & Randhawa, 2019: 10).

Kedilerde strese bağlı olarak hiperglisemi ve glikozüri seyrek olarak görülebilir bu durum sağaltıma başlamadan önce önemlidir ve genellikle birkaç saat içinde düzelir. Teşhisin doğrulanabilmesi için kan ve idrar glikoz düzeylerinin tekrarlayan ölçümlerle izlenmesi gerekir. Tanının kesinleşmediği durumlarda, bu parametrelerin evde izlenmesi de yararlı olabilir (Sparkes & ark., 2015: 235).

DM'de biyokimyasal bozukluklardan kan kolesterol ve trigliserit yoğunluğunda artma yaygın şekilde görülür. Yağ depolarından mobilizasyon ve yağ dokuda hormona duyarlı lipazın inhibisyon kaybı gelişir. Şiddetli lipemi bazı biyokimyasal analizleri engelleyebilir, dolayısıyla biyokimyasal analiz için açlık kan örneği tercih edilir. Karaciğerde sekonder yağlı değişiklikler alkalın fosfataz ve alanin aminotransferaz enzimlerinde hafif, orta ya da şiddetli artışlara neden olur (Davison, 2023: 193).

Hiperglisemi durumunda serum proteinleri geri döndürülemez, persiste ve enzimatik olmayan glikasyon reaksiyonu geçirerek glikozile proteinleri oluşturur ve bu proteinler köken aldığı ana proteinin (glikozile olmadan önceki formunun) görevlerini sürdürür. Dolaşımdaki bu glikozile proteinin konsantrasyonu ana proteinin yarı ömrüne bağlıdır ve kan glikoz konsantrasyonu ile ilişkilendirilir. Serum fruktozamin konsantrasyonu diyabetli köpeklerde sıklıkla glisemik kontrolü ölçme amacıyla kullanılır. Serum fruktozamin testi, ölçülen fruktozamin konsantrasyonunun büyük bir kısmını oluşturan glikozile albümin dahil olmak üzere glikozile proteinlerin toplamını ölçer (Norris & Schermerhorn, 2022: e0264275). Bu test önceki 1-2 haftalık sürecin ortalama kan glikoz miktarını bilmemize olanak sağlar, böylelikle uygun insülin sağaltımını oluşturulur, ayrıca sağaltımın etkileri izlenirken sık şekilde değerlendirme yapılmasına olanak sağlar (Kuzi & ark., 2023: e2236).

Serum fruktozamin konsantrasyonundaki artış, kalıcı hipergliseminin varlığını destekler ancak, köpek kliniğe getirilmeden kısa bir süre önce diyabet gelişmişse, semptomatik diyabetik köpeklerde serum fruktozamin konsantrasyonu normalin üst sınırında olabilir (Nelson, 2015: 213). Serum fruktozamin konsantrasyonunun kontrolü için gelen köpeklerde zamanla azalması durumu diyabetin kontrolünün iyileştiğini gösterir ama klinisyen hekimin olası bir hipoglisemi durumuna karşı dikkatli olması ve daha yoğun izlemesi gerekir (Kuzi & ark., 2023: e2236).

Glikozile hemoglobin (HbA1c) hiperglisemi nedeniyle oluşan diğer bir glikozile proteindir. Yani glikozun kan dolaşımındaki proteinlere geri dönüşümsüz şekilde enzimatik olarak bağlanmasıyla oluşur. Bu test önceki 2-3 aylık sürecin ortalama kan glikoz miktarını bilmemize olanak verir (Kim & ark., 2019b: 408).

Avrupa Veteriner Endokrinoloji Derneği'nin Ortak Dil Proje'sine göre (ALIVE Project); köpeklerde kan glikoz seviyesi

açlık veya tokluk durumu fark etmeksizin 200 mg/dl veya 11.1 mmol/l'nin üstündeyse ve hipergliseminin klinik belirtileri veya hiperglisemik krizin görülmesi durumunda diyabetin teşhisi yapılmalıdır. Klinik belirtilerin belirsizliği durumunda ise tekrarlanan kan glikoz ölçümleri gerçekleştirilmeli veya serum fruktozamin, glikozile hemoglobin gibi alternatif yöntemlerle diyabetin teşhisi yapılmalıdır (Niessen & ark., 2022: 105910).

Kan glikozu 7-11 mmol/l veya 126-200 mg/dl arasında olan köpeklerde hiperglisemi veya hiperglisemik krizin klinik belirtileri olsun ya da olmasın diyabet ve stres kaynaklı oluşan hipergliseminin ayrımı 24 saatten fazla süren persiste açlık hiperglisemisi veya glikozile protein artışıyla yapılır. Köpeklerde DM'ye katkıda bulunan Cushing sendromu, pankreatitis, diöstrus gibi faktörlerin varlığı diyabetin tanısını stres hiperglisemisine göre daha olası kılar, yani bahsedilen bu ve benzeri faktörlerin varlığında köpeğin diyabet olması durumu stres hiperglisemisi durumundan daha muhtemeldir (Niessen & ark., 2022: 105910).

Kedilerde kan glikoz seviyesi açlık veya tokluk durumu fark etmeksizin 15 mmol/l veya 270 mg/dl'nin üstünde olduğu durumlarda hipergliseminin klinik belirtileri veya hiperglisemik krizin görülmesi ve tüm bunlara ek olarak artmış glikozile protein seviyesi, ev ortamındaki herhangi stresli bir olaydan en az 2 gün sonra doğal yolla alınan idrar örneğinde birden fazla kez glikozüri saptanması durumlarından en az birinin görülmesi durumunda diyabet teşhisi yapılmalıdır. Tüm bu bahsedilenlerin dışında hasta sahibinin klinik belirtileri hekime bildirmemiş olma ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır (Niessen & ark., 2022: 105910).

Kan glikoz seviyesi 7-15 mmol/l veya 126-270 mg/dl arasında olan kedilerin ise klinik hiperglisemi belirtileri veya hiperglisemik kriz, artmış glikozile protein seviyesi, ev ortamındaki herhangi stresli bir olaydan en az iki gün sonra doğal yolla alınan idrar örneğinde birden fazla kez glikozüri saptanması durumlarından

en az ikisinin görülmesi durumunda diyabetin teşhisi yapılır (Niessen & ark., 2022: 105910).

Köpeklerde DM'ye katkıda bulunan Cushing sendromu, pankreatitis, diöstrus gibi faktörlerin varlığı diyabetin tanısını stres hiperglisemisine göre daha olası kılar, yani bahsedilen bu ve benzeri faktörlerin varlığında köpeğin diyabet olması durumu stres hiperglisemisi durumundan daha muhtemeldir. Kedilerde ise diyabete katkı sağlayan faktörlerin mevcut olduğu durumlarda diyabetin teşhisinin yapılması daha olasıdır. Hem kedi hem de köpeklerde artmış olan glikozile protein varlığının metabolizmadaki değişimlerden etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Niessen & ark., 2022: 105910).

Sağaltım

Birçok organı etkileyen bir hastalık olduğu için sağaltımı oldukça komplekstir. Birinci öncelik kan glikoz seviyesinin olabildiğince normale yakın tutulmasını sürdürmektir. İnsülin uygulaması sağaltımın temel yapı unsuru olarak kabul edilir. Veteriner hekimlikte etki süresine göre kısa, orta ve uzun etkili insülinler kullanılır (Sidhu & Randhawa, 2019: 10). Kısa etkili insülinler genellikle hastanede kan glikozunun kontrolü için kullanılırken orta ve uzun dönemde etki süresine sahip olan insülinler diyabetin uzun dönemli kontrolü amacıyla kullanılır (Rand, 2020: 93). İnsülinler kaynaklarına göre ise insan ve hayvansal kaynaklı olarak iki gruba ayrılır. Ancak günümüzde piyasadaki insülin preparatlarının birçoğu insan kaynaklı insülinidir. Hayvansal kaynaklı olarak kullanılan sadece domuz kaynaklı lente insülini (Caninsülin®/Vetinsülin) diğer ruhsatlı tüm insülinler insan kaynaklı insülin formülasyonlarıdır (Gilor & Fleeman, 2022: 645).

Veteriner hekimler, hem veteriner hem de beşeri hekimlikte kullanılan insülinlerden yararlanır. Veteriner hekimlikte alanına özel olarak üretilen ve kullanılan ruhsatlı insülinler arasında domuz

kaynaklı lente insülini (Vetsulin/Caninsulin®, Merck) ve protamin çinko insan rekombinant insülin (ProZinc®, Boehringer Ingelheim Vetmedica) yer alır. Beşeri hekimlik alanında kullanılan ve veteriner hekimlikte de fayda sağlanan preparatlar ise nötr protamin Hagedorn insülin (nötral protamin Hagedorn insülin, NPH), glarjin, detemir ve degludek insülindir. Kısa etkili lispro (Eli Lilly) veya aspart (Novo Nordisk) insülinin, daha uzun etkili protamin insülin ile önceden karıştırılmış kombinasyonları da orta etkili insülinler olarak bulunmaktadır (sırasıyla Humalog® Mix 75/25 ve Novolog® 70/30) (Rand, 2020: 93). Genel olarak, lispro ve aspart insülinlerin yanı sıra regüler insülin preparatları hızlı etki başlangıcına (15–30 dakika) ve kısa etki süresine sahiptir. Buna karşılık NPH (nötral protamin Hagedorn), glarjin, detemir, protamin çinko ve domuz kaynaklı çinko insülin preparatları daha geç etki başlangıcına ve daha uzun etki süresine sahiptir (Hoenig, 2018: 763).

Köpeklerde Diyabetes Mellitusun Sağaltımı

Köpeklerde insülin uygulaması yapılırken endojen insülin sekresyonunun taklit edilmesi asıl istenendir, buna bazal-bolus pattern denir (Tardo ve ark., 2024). Bazal bolus terapi şeklinde, uzun etkili insülin ve hızlı etkili insülin kombinasyon halinde kullanılır. Ancak köpeklerde maliyeti düşürmek ve günlük çoklu insülin uygulamalarını azaltmak amacıyla orta etkili insülinler kullanılır (Candido & ark., 2018: 927; Gilor & Fleeman, 2022: 645).

DM'yi sağaltmada tescilli preparatlar başarılı olmazsa rekombinant insülin analogları köpeklerde başarılı şekilde kullanılmıştır (Gilor & Fleeman, 2022: 645). Tescilli insülin preparatının başlangıç dozu genellikle 0.5 IU/kg olup, günde 1 kez sağaltımla 1 IU/kg doza kadar çıkabilir. Bununla birlikte düşük dozla başlamak tercih edilir. Büyük ve kilolu köpeklere düşük doz uygulanabilir ve çok küçük köpeklere hafif yüksek doz uygulanabilir. Eş zamanlı enfeksiyon, yangı ya da hormonal

antagonizma insülin direnci ile sonuçlanabilir, ancak eş zamanlı diğer hastalıkların sağaltımı ile hasta iyileşir (Davison, 2023: 193).

Sağaltıma başladıktan 4-7 gün sonra 12-24 saatlik kan glikoz eğrisi tavsiye edilir. Kan glikoz eğrileri birçok faktörden etkilenebildiği için ihtiyatla değerlendirilmesi gerekir. Kan glikoz eğrileri ile insülinin istikrarlı şekilde etki göstermesi, ne kadar süre etkili olduğu ve glikozun en düşük kan yoğunluğu değerlendirilir. Doz ayarlaması bu aşamada yapılır. İnsülinin etkisi 24 saatten daha az süre etki gösteriyorsa insülin, günde 2 kez uygulanır (Davison, 2023: 193).

Kan fruktozamin yoğunlukları 400 $\mu\text{mol/L}$ 'den az ise glisemik kontrolün iyi düzeyde olduğu, 550 $\mu\text{mol/L}$ 'den fazla ise glisemik kontrolün çok kötü olduğu kabul edilir (Davison, 2023: 193).

Sürekli glikoz izleme sistemi; platin glikoz algılayıcının deri altına yerleştirilmesini gerektirir. 48 saat ile 14 gün arasında kalabilir (Davison, 2023: 193).

Besleme

Diyabetli köpekler için ticari yemler bulunmaktadır. Gıdanın lezzetli, besin yönünden dengeli ve sindirilebilir olması gerekir. Yemek yedikten sonra kan glikoz yoğunluğunda aşırı artışı en az düzeyde tutmak için gıdanın çok miktarda basit şeker içermemesi gerekir. Kompleks karbonhidrat ve protein kombinasyonu ile kaloriler sağlanmalıdır, buna karşın pankreas yangısı olan köpeklerde gıdada yağın sınırlandırılması gerekir (Davison, 2023: 193).

Gıda günde en az 2 öğün şeklinde verilmelidir. Bununla birlikte günde 2 kez insülin alan köpeklerde bazen daha çok besleme gereklidir. İlk öğünün ilk insülin enjeksiyonu ile aynı zamanda olması gerekir (Davison, 2023: 193).

Köpeğe günde 1 kez insülin enjekte edilir ve günde 2 kez beslenirse, her bir öğünün köpeğin %50 düzeyinde enerji ihtiyacını karşılaması gerekir ve 2. öğünün insülin enjeksiyonundan 6-8 saat sonra insülinin etkisinin en yüksek düzeyde olduğu zaman verilmesi gerekir (Davison, 2023: 193).

Günde 2 kez insülin enjeksiyonu uygulanırsa her bir öğünün günlük enerji gereksiniminin %30-50'sini karşılaması gerekir. Sıklıkla günde 2 kez sağıltım alan köpekler her bir enjeksiyondan 6-8 saat sonra, insülinin en yüksek etki gösterdiği zamanda acıkırlar. Bu durumda küçük bir öğün günlük enerji gereksiniminin %10-20 kadarı bu zamanlarda verilebilir (Davison, 2023: 193).

Diyabetli köpeklerde egzersizin sınırlandırılması gerekli değildir. Hafta boyunca az ya da hiç egzersiz yapılmaması ve hafta sonunda bir ya da daha fazla uzun yürüyüş ideal değildir. Verilen gıdayı artırmadan egzersizi artırma kan glikoz yoğunluğunda düşme riski oluşturur. Ek insülin vermeden gıdayı çok fazla artırma kan glikoz yoğunluğunda aşırı artışa ve ozmotik etkiyle fazla idrar yapmaya neden olur (Davison, 2023: 193).

Kan glikoz yoğunluğunda aşırı azalma en tehlikeli komplikasyonlardandır. Diyabetli köpek yürüyüş sırasında kan şekerinde azalma bulguları gösterdiğinde şekerli yiyecek yedirilmesi konusunda hasta sahibi bilgilendirilir (Davison, 2023: 193).

Kedilerde Diyabetes Mellitusun Sağaltımı

Dünyada veteriner hekimliğinde kullanılması için tescilli insülin domuz kaynaklı lente insülinidir. Protamin çinko insülin, insan rekombinant insülin Birleşik Krallık, Avrupa Birliği ve ABD'de tescillidir. Eski insülin tiplerinden izofan (nötr protamin Hagedorn (NPH)) ve ultra lente kedilerde kullanım için tescilli değildir. Son yıllarda uzun etkili insan kullanımına yönelik insülin analoglarından glarjin, detemir, degludek bulunmaktadır (Rand ve Gottlieb, 2023: 209).

Kullanılan insülin çeşidine bakılmaksızın kedide diyabet tanısı konulduktan sonra 0.25 – 0.5 IU/kg insülin 12 saat arayla uygulanır. Sağaltımın ilk 3 gününde kan glikoz yoğunluklarının gün boyunca 2-4 saat ara ile dikkatli şekilde izlenilmesi gerekir. Herhangi bir zaman noktasında kan glikoz yoğunluğu düşük olursa insülinin dozu azaltılır (Rand ve Gottlieb, 2023: 209).

Kan glikoz yoğunlukları glarjin, detemir ve protamin çinko insülin uygulamalarında 3-4 saatte 1 kez, elde taşınan glikoz ölçüm cihazı ya da sürekli glikoz izleme sistemleri kullanılarak ölçülebilir (Rand ve Gottlieb, 2023: 209).

Tablo 2. *İnsülin uygulanmadan önce kan glikoz yoğunluğu kullanılarak glarjin 100 IU/ml ya da detemir için ev ortamında kan glikoz yoğunluğunun izlenmesi protokolü.*

İnsülin uygulamasından önce kan glikoz yoğunluğu (mmol/l) (2 aydan az süreyle insülin sağaltımı alma)	Doz ayarlaması
>13	Dozun 0.5 IU kadar artırılması.
7-13	Dozun aynı şekilde devam ettirilmesi.
4-<7	Dozun 0.5 IU kadar azaltılması.
<4	İnsülin uygulanmaması ve kliniğin aranması.
Uzun süreli sağaltım (<2 ay)	
>25	Dozun 1 IU kadar artırılması.
15-25	Dozun 0.5 IU kadar artırılması.
7-<15	Dozun aynı şekilde devam ettirilmesi.
4-<7	Dozun 0.5 IU kadar azaltılması.

<4	İnsülin uygulanmaması ve kliniğin aranması.
----	---

Kaynak: (Rand ve Gottlieb, 2023: 209).

Kan Glikoz Yoğunluğunu Düşürmek İçin Ağızdan Kullanılan İlaçlar

Kan glikoz yoğunluğunu düşüren ve ağızdan kullanılan ilaçlar; beta hücrelerinin insülin sekresyonunu (örneğin glipizit), mide-bağırsak sisteminden glikoz emilimini azaltmayı (örneğin akarboz) ya da insüline duyarlılığı artırmayı (örneğin metformin, roziglitazon) sağlar. Bu ilaçlar tek başına sağaltım olarak tavsiye edilmez. Kan glikoz yoğunluğu hafif yüksek olan kedilerde iyileşme periyotları sırasında yararlı olabilir (Rand ve Gottlieb, 2023: 209).

Sodyum glikoz ortak taşıyıcı (SGLT) 2 inhibitörleri ABD’de kedilerde kullanmak için tescillenmiştir. Böbrek tübüllerinden glikoz emilimini azaltır, dolaşım glikoz yoğunluklarını azaltır. Bekzagliflozin, ABD’de tescillenmiştir ve 15 mg ağızdan günde 1 kez >3 kg canlı ağırlıktaki kedilere dozda uygulanmaktadır (Rand ve Gottlieb, 2023: 209).

Besleme

Diyabetli kedilerde beslenmede düşük karbonhidratlı yiyecekler (karbonhidratlardan <%15 metabolize edilebilir enerji) iyileşme olasılığını artırmada yararlıdır (Rand ve Gottlieb, 2023: 209).

Diyabete Bağlı Ketoasidozun Sağaltımı

Sıvı sağaltımı ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi sağaltımın ilk aşamasında önemli bir bileşendir. Damar içi sıvı hacmi düzeltilince insülin sağaltımına başlanır. Damar içi sıvı hacmi düzeltilmeden insülin sağaltımına başlama elektrolit ve glikozda

hızlı değışikliklerin gelişme riski artar ve metabolik komplikasyonlar gelişir (Boag, 2023: 243).

Diyabetik ketoasidozun sağaltımında sodyum bikarbonat kullanılması seyrek olarak gerekir ve rutin olarak tavsiye edilmez. Genellikle uygun sıvı ve insülin sağaltımı kullanılırsa asidoz durumu iyileşir ve özel sağaltım gerektirmez. Bikarbonat kullanılması; paradoksikal serebrospinal sıvı asidozu ve kan sodyum yoğunluğunda artma gibi komplikasyonların gelişmesiyle ilişkili olabilir. Asit-baz ve elektrolit durumu sık şekilde takip edilmedikçe kullanılmaması gerekir. Uygun sağaltıma rağmen asidemi şiddetli şekilde sürekliyse bikarbonat sağaltımı dikkate alınabilir (Boag, 2023: 243).

$$\text{NaHCO}_3 \text{ (mmol/L)} = \text{baz açığı} \times 0.3 \times \text{canlı ağırlık (kg)}$$

Bu dozun yarısı ila üçte birlik kısmı yavaş ven içi 30 dakikadan uzun sürede uygulanır ve asit-baz durumu değerlendirilir. Kalan miktarı ven içi sıvılara eklenebilir ve gerekirse birkaç saatlik sürede uygulanır. Bu uygulama asidemiye katkı sağlayan akut böbrek hasarı gelişen hastalarda gereklidir (Boag, 2023: 243).

Kısa etkili insülin örneğın nötr (çözünür) insülin sağaltımının ilk aşamalarında kullanılmalıdır. Hızlı şekilde etkisi başlar, etki süresi kısadır ve birçok yolla örneğın ven içi ya da kas içi uygulanabilir (Boag, 2023: 243).

Diyabetik ketoasidozun ilk aşamasında insülinin deri altı yolla uygulanması tavsiye edilmez. Hasta dehidre ise deri altı uygulamada uygulanan insülinin emilimi öngörülemez. İnsülinin ven içi sürekli infüzyon şeklinde kullanılması tercih edilir. %0.9 NaCl 500 ml solüsyonuna 25 IU insülin eklenir, bu solüsyondan 1 ml/kg/saat olarak kan glikozu <15 mmol/l düzeyine ulaşana kadar uygulanır (insülin duyarlılığı normal ise kan glikozu 1-3 mmol/l/saat kadar azalır), daha sonra kan glikozu <15 mmol/l ise insülinin

infüzyon hızı 0.5 mmol/kg/saat hızında uygulanır ve sıvı sağaltımına %2.5 ya da %5 dekstroz eklenir (Boag, 2023: 243).

Hızlı etkili nötr insülin kas içi uygulanırsa 0.2 IU/kg dozda sağaltıma başlanır. Kan glikozu saatlik ölçülür, kan glikozu 8-15 mmol/l olana kadar 0.1 IU/kg enjeksiyonlar tekrarlanır. Kan glikozu 8-15 mmol/l ancak ketoasidoz devam ediyorsa ven içi sıvılara %2.5 ya da %5 dekstroz eklenir ve nötr insülin 0.1 IU/kg dozda 1-4 saatte 1 kez kas içi enjeksiyonları sürdürülür. Kan glikozu 8 mmol/l düzeyine azalırsa insülin uygulaması geçici olarak durdurulabilir (Boag, 2023: 243).

Klinik bulgulardan hidrasyonun iyi olması, kusma olmadan yeme ve içmenin iyi olması, asidozun iyileşmiş olması, idrar muayenesinde keton cisimciklerinin olmaması ya da eser düzeyde olması halinde deri altı insülin uygulaması, diğer insülin kullanımı durdurulduktan birkaç saat sonra başlatılır (Boag, 2023: 243).

Sonuç

Diyabet, veteriner hekim ve hayvan sahibinin birlikte yürüttüğü sürekli ve dikkatli bir çaba ile kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Diyabetik durumun seyrini etkileyen çeşitli faktörler, hayvanın fizyolojik durumundaki değişkenlik ve tedaviye verilen bireysel tepkiler nedeniyle DM yönetimi çoğu zaman karmaşıktır. Tedavide başarı, güncel bilimsel bilgilerin doğru yorumlanması ve etkin klinik değerlendirmeye mümkündür. Bu süreçte, her hasta için özel olarak hazırlanan tedavi planları oluşturulmalı ve bu planlar düzenli olarak gözden geçirilerek hastanın klinik yanıtına göre yenilenmelidir.

Kaynakça

Behrend, E., Holford, A., Lathan, P., Rucinsky, R., & Schulman, R. (2018). 2018 AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54(1), 1-21. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6822>

Boag, A. K. (2023). Chapter 26. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. In: Mooney, C. T., Peterson, M. E., Shiel, R. E. (eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*, British Small Animal Veterinary Association Publications, fifth edition, p. 243-251.

Candido, R., Wyne, K., & Romoli, E. (2018). A review of basal-bolus therapy using insülin glargine and insülin lispro in the management of diabetes mellitus. *Diabetes Therapy*, 9, 927-949. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0422-4>

Clark, M., & Hoenig, M. (2021). Feline comorbidities: Pathophysiology and management of the obese diabetic cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(7), 639-648. <https://doi.org/10.1177/1098612X211021540>

Daha, A. A. E. F. (2023). Autoimmune diseases of dogs and cats. In *Introduction to Diseases, Diagnosis, and Management of Dogs and Cats* (pp. 181–197). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18548-9.00012-3>

Davison, L. J., Walding, B., Herrtage, M. E., & Catchpole, B. (2008). Anti-insulin antibodies in diabetic dogs before and after treatment with different insulin preparations. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(6), 1317–1325. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0194.x>

Davison, L. J. (2015). Diabetes mellitus and pancreatitis—cause or effect?. *Journal of Small Animal Practice*, 56, 50-59. <https://doi.org/10.1111/jsap.12295>

Davison, L. (2023). Chapter 23. Canine diabetes mellitus. . In: Mooney, C. T., Peterson, M. E., Shiel, R. E. (eds), BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology, British Small Animal Veterinary Association Publications, fifth edition, p. 193-208.

Elkholly, D. A., Brodbelt, D. C., Church, D. B., Pelligand, L., Mwacalimba, K., Wright, A. K., & O'Neill, D. G. (2020). Side effects to systemic glucocorticoid therapy in dogs under primary veterinary care in the UK. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 515. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00515>

Gilor, C. S. J. M., Niessen, S. J. M., Furrow, E., & DiBartola, S. P. (2016). What's in a name? Classification of diabetes mellitus in veterinary medicine and why it matters. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4), 927-940. <https://doi.org/10.1111/jvim.14357>

Gilor, C., & Fleeman, L. M. (2022). One hundred years of insulin: Is it time for smart? *Journal of Small Animal Practice*, 63, 645-660. <https://doi.org/10.1111/jsap.13507>

Gostelow, R., & Hazuchova, K. (2023). Pathophysiology of prediabetes, diabetes, and diabetic remission in cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 53(3), 511-529. <https://doi.org/10.1016/j.cvs.2023.02.001>

Greco, D. S. (2018). Diabetes mellitus in animals: Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in dogs and cats. In *Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic Syndrome* (pp. 507-517). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812019-4.00037-4>

Heeley, A. M., O'Neill, D. G., Davison, L. J., Church, D. B., Corless, E. K., & Brodbelt, D. C. (2020). Diabetes mellitus in dogs attending UK primary-care practices: Frequency, risk factors and survival. *Canine Medicine and Genetics*, 7, 6. <https://doi.org/10.1186/s40575-020-00087-7>

Heeley, A. M., Brodbelt, D. C., O'Neill, D. G., Church, D. B., & Davison, L. J. (2023). Assessment of glucocorticoid and antibiotic exposure as risk factors for diabetes mellitus in selected dog breeds attending UK primary-care clinics. *Veterinary Record*, 192(10), e2785. <https://doi.org/10.1002/vetr.2785>

Henson, M. S., & O'Brien, T. D. (2006). Feline models of type 2 diabetes mellitus. *ILAR Journal*, 47(3), 234-242. <https://doi.org/10.1093/ilar.47.3.234>

Hoelmkjaer, K. M. & Bjornvad, C. (2014). Management of obesity in cats. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 97-107. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S40869>

Hoenig, M., Thomaseth, K., Waldron, M., & Ferguson, D. C. (2007). Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(1), R227-R234. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00313.2006>

Hoenig M. (2018). Chapter 30. Drugs influencing glucose metabolism. In: Riviere, J. E., Papich, M. G. (eds.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, John Wiley and Sons, Inc., Blackwell Publishing Company, tenth edition, John Wiley & Sons, p. 763-776.

Holder, A. L., Kennedy, L. J., Ollier, W. E. R., & Catchpole, B. (2015). Breed differences in development of anti-insulin antibodies in diabetic dogs and investigation of the role of dog leukocyte antigen (DLA) genes. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 167(3-4), 130-138. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2015.07.014>

Jeffers, J. G., Shanley, K. J., & Schick, R. O. (1991). Diabetes mellitus induced in a dog after administration of corticosteroids and methylprednisolone pulse therapy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 199(1), 77-80.

Johnson, K. H., Hayden, D. W., O'Brien, T. D., & Westermarck, P. (1986). Spontaneous diabetes mellitus-islet amyloid complex in adult cats. *The American Journal of Pathology*, 125(2), 416-419.

Kim, I. H., Choi, J. Y., Hwang, D. Y., & Kang, H. G. (2019a). Remission of progesterone-induced diabetes mellitus after ovariectomy in an intact female dog. *Journal of Veterinary Clinics*, 36(1), 74–77. <https://doi.org/10.17555/jvc.2019.02.36.1.74>

Kim, N. Y., An, J., Jeong, J. K., Ji, S., Hwang, S. H., Lee, H. S., Kim, M. C., Kim, H. W., Won, S., & Kim, Y. (2019b). Evaluation of a human glycosylated hemoglobin test in canine diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 31(3), 408–414. <https://doi.org/10.1177/1040638719832071>

Kuzi, S., Mazaki-Tovi, M., Ahmad, W. A., Ovadia, Y., & Aroch, I. (2023). Clinical utility of serum fructosamine in long-term monitoring of diabetes mellitus in dogs. *Veterinary Record*, 192(2), e2236. <https://doi.org/10.1002/vetr.2236>

Lester, M., & O’Kell, A. L. (2020). Exploratory analysis of anti-insulin antibodies in diabetic dogs receiving recombinant

human insulin. *Journal of Small Animal Practice*, 61(4), 236–240.
<https://doi.org/10.1111/jsap.13102>

Nelson, R. W. (2015). Canine Diabetes Mellitus. In *Canine and Feline Endocrinology* (pp. 213–257). Fourth edition, Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4456-5.00006-7>

Niessen, S. J. M., Bjornvad, C., Church, D. B., Davison, L., Esteban-Saltiveri, D., Fleeman, L. M., Forcada, Y., Fracassi, F., Gilor, C., Hanson, J., Herrtage, M., Lathan, P., Leal, R. O., Loste, A., Reusch, C., Schermerhorn, T., Stengel, C., Thoresen, S., & Thuroczy, J. (2022). Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE): Diabetes mellitus - a modified Delphi-method-based system to create consensus disease definitions. *The Veterinary Journal*, 289, 105910.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105910>

Niessen, S. (2023). Chapter 13. Hypersomatotropism. In: Mooney, C. T., Peterson, M. E., Shiel, R. E. (eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*, British Small Animal Veterinary Association Publications, fifth edition, p. 89-96.

Norris, O., & Schermerhorn, T. (2022). Relationship between HbA1c, fructosamine and clinical assessment of glycemic control in dogs. *PLoS One*, 17(2), e0264275.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264275>

O'Brien, T. D. (2002). Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197(1-2), 213-219.

O'Kell, A. L., Wasserfall, C., Catchpole, B., Davison, L. J., Hess, R. S., Kushner, J. A., & Atkinson, M. A. (2017). Comparative pathogenesis of autoimmune diabetes in humans, NOD mice, and canines: Has a valuable animal model of type 1 diabetes been overlooked?. *Diabetes*, 66(6), 1443-1452.
<https://doi.org/10.2337/db16-1551>

O'Kell, A. L., & Davison, L. J. (2023). Etiology and pathophysiology of diabetes mellitus in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 53(3), 493-510.
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.01.004>

O'Neill, D. G., Gostelow, R., Orme, C., Church, D. B., Niessen, S. J. M., Verheyen, K., & Brodbelt, D. C. (2016). Epidemiology of diabetes mellitus among 193,435 cats attending primary-care veterinary practices in England. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4), 964-972.
<https://doi.org/10.1111/jvim.14365>

Pantoja, B. T. D. S., Carvalho, R. C., Miglino, M. A., & Carreira, A. C. O. (2023). The canine pancreatic extracellular matrix in diabetes mellitus and pancreatitis: its essential role and therapeutic perspective. *Animals*, 13(4), 684.
<https://doi.org/10.3390/ani13040684>

Pöppl, A. G., Mottin, T. S., & González, F. H. D. (2013). Diabetes mellitus remission after resolution of inflammatory and progesterone-related conditions in bitches. *Research in Veterinary Science*, 94(3), 471–473. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2012.10.008>

Pöppl, Á. G., Lopes, J. L. X., Nogueira, T. B., da Silva, D. I., & Machado, B. D. S. (2024). Progesterone-related diabetes mellitus in the bitch: Current knowledge, the role of pyometra, and relevance in practice. *Animals*, 14(6), 890. <https://doi.org/10.3390/ani14060890>

Prahl, A., Guptill, L., Glickman, N. W., Tetrick, M., & Glickman, L. T. (2007). Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats presented to veterinary teaching hospitals. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9, 351–358. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.02.004>

Rand, J. S. (2020). Diabetes mellitus in dogs and cats. *Clinical Small Animal Internal Medicine*, 93-102. <https://doi.org/10.1002/9781119501237.ch12>

Rand, J., Gottlieb, S. (2023). Chapter 24. Feline diabetes mellitus. In: Mooney, C. T., Peterson, M. E., Shiel, R. E. (eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*, British Small Animal Veterinary Association Publications, fifth edition, p. 209-226.

Reusch, C. E. (2015). Feline Diabetes Mellitus. *Canine and Feline Endocrinology: Fourth Edition*, 258–314. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4456-5.00007-9>

Rojas, J., Bermudez, V., Palmar, J., Martínez, M. S., Olivar, L. C., Nava, M., ... & Velasco, M. (2018). Pancreatic beta cell death: Novel potential mechanisms in diabetes therapy. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 9601801. <https://doi.org/10.1155/2018/9601801>

Sai Kumar, B. A. A. (2023). Hormonal regulation of metabolism, water, and minerals. In: Kumar Das, P., Sejian, V., Mukherjee, J., Banerjee, D. (eds.). *Textbook of Veterinary Physiology* (pp. 391-415). Singapore: Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-19-9410-4_16/FIGURES/21

Sidhu, S., & Randhawa, S. S. (2019). A review on diagnosis and management of diabetes mellitus in dogs. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 8(6), 10–16. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2019.806.002>

Sparkes, A. H., Cannon, M., Church, D., Fleeman, L., Harvey, A., Hoenig, M., Peterson, M. E., Reusch, C. E., Taylor, S., & Rosenberg, D. (2015). ISFM Consensus guidelines on the practical management of diabetes mellitus in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17, 235–250. <https://doi.org/10.1177/1098612X15571880>

Tardo, A. M., Fleeman, L. M., Fracassi, F., Berg, A. S., Guarino, A. L., & Gilor, C. (2024). A dose titration protocol for once-daily insulin glargine 300 U/mL for the treatment of diabetes mellitus in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38(4), 2120–2128. <https://doi.org/10.1111/jvim.17106>

Watson, P. (2012). Chronic pancreatitis in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(3), 133-139. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.04.006>

Yoon, S., Fleeman, L. M., Wilson, B. J., Mansfield, C. S., & McGreevy, P. (2020). Epidemiological study of dogs with diabetes mellitus attending primary care veterinary clinics in Australia. *Veterinary Record*, 187, e22. <https://doi.org/10.1136/vr.105467>

Yun, T., Kim, H., Koo, Y., Chang, D., Kang, B.-T., & Yang, M.-P. (2021). Prednisolone-induced diabetes mellitus without pancreatic islet pathology in a dog. *Journal of Biomedical Translational Research*, 22(1), 63–69. <https://doi.org/10.12729/jbtr.2021.22.1.063>

Zini, E., Lunardi, F., Zanetti, R., Heller, R. S., Coppola, L. M., Ferro, S., Guscetti, F., Osto, M., Lutz, T. A., Reusch, C. E., & Cavicchioli, L. (2016). Endocrine pancreas in cats with diabetes mellitus. *Veterinary Pathology*, 53(1), 136–144. <https://doi.org/10.1177/0300985815591078>

