T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

HAYVANSAL ÜRÜNLERDE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA- LAKTAMAZ ÜRETEN ESCHERİCHİA COLİ TESPİTİ VE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİLİĞİN ARAŞTIRILMASI

Toray İlbars BOZ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali AYDIN

Veterinerlik Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı

Veterinerlik Besin Hijyeni ve Teknolojisi, Doktora Programı

Ağustos, 2024

TEZ KABUL VE ONAYI

Toray İlbars BOZ tarafından, **Prof. Dr. Ali AYDIN** danışmanlığında hazırlanan **" HAYVANSAL ÜRÜNLERDE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA- LAKTAMAZ ÜRETEN ESCHERİCHİA COLİ TESPİTİ VE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİLİĞİN ARAŞTIRILMASI"** başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **12/09/2024** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

		İmza	**Sonuç**
DANIŞMAN	Prof. Dr. Ali AYDIN İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Üniversitesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Harun AKSU İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Üniversitesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Dr. Öğr. Üyesi Başak Gökçe ÇÖL Dokuz Eylül Üniversitesi Gastronomi Ve Mutfak Sanatları Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Dr. Öğr. Üyesi Funda Yılmaz Eker İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Üniversitesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Dr. Öğr. Üyesi Meryem Akhan İstanbul Esenyurt Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü		☒ Kabul ☐ Ret

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve bilimsel etik kuralları içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve her türlü hukuki sorumluluğu aldığımı kabul ederim.

Toray İlbars BOZ

(İmza)

Kıymetli Aileme ithaf ediyorum…

BÜTÇE DESTEKLERİ

HAYVANSAL ÜRÜNLERDE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA- LAKTAMAZ ÜRETEN ESCHERİCHİA COLİ TESPİTİ VE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİLİĞİN ARAŞTIRILMASI

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 36016

TEŞEKKÜR

Tüm yolculuğumun her aşamasında her daim desteklerini hissettiğim, kıymetli eşim Beste ÜNEY BOZ, değerli annem ve babam Siber BOZ ve Yıldırım Zafer BOZ'a sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında değerli destekleri ve yönlendirmeleri ile her türlü sorunu aşmamda yardımcı olan içtenlik ve samimiyeti ile her an desteğini hissettiğim saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Ali AYDIN'a teşekkür ederim. Ek olarak bu tez sırasında yardımları için doktora arkadaşım Ali Anıl SÜLEYMANOĞLU'na ayrıca teşekkür ederim.

Ağustos 2024 **Toray İlbars BOZ**

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI ..... **ii**
BEYAN ..... **iv**
BÜTÇE DESTEKLERİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
İÇİNDEKİLER ..... **viii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **xi**
TABLO LİSTESİ ..... **xii**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xiii**
ÖZET ..... **xvii**
ABSTRACT ..... **xix**
1. GİRİŞ **1**
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE **5**
2.1. *ENTEROBACTERİACEAE* FAMİLYASI 5
2.2. Escherichia coli 5
2.2.1. Antijenik Yapısı 7
2.2.2. Virulens Faktörleri 8
2.2.3. *E. coli* Genogrupları ve Serotipleri 9
2.3. BAKTERİ HÜCRE DUVARI 13
2.4. ANTİBİYOTİK 13
2.5. BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER 13
2.5.1. Penamlar 16
2.5.2. Sefemler 17
2.5.3. Karbapenemler 18
2.5.4. Monobaktamlar 19
2.5.5. Beta Laktamazlar İnhibitörleri 20
2.6. ANTİBİYOTİK DİRENCİ 21
2.6.1. Direnç Mekanizmaları 22
2.6.2. Direnç Genetiği 23

2.6.3. Direnç Aktarımı Modları 25
2.7. BETA LAKTAMAZLAR (*bla*) 26
2.7.1. Beta Laktamazların Sınıflandırılması 26
2.7.2. Grup 1 (Ambler Class C) Beta Laktamaz Enzimleri (AmpC Enzimleri) 29
2.7.3. Grup 2 (Ambler Class A) Enzimleri 29
2.7.4. Grup 3 (Ambler Class B) Enzimleri 30
2.7.5. Grup 4 Beta Laktamaz 30
2.7.6. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar (GSBL) 30
2.8. *Enterobacteriaceae*'da GSBL TANI ve TEŞHİS YÖNTEMLERİ 33
2.9. *E. coli*'de GSBL Tarama Yöntemleri 34
2.10. GSBL DOĞRULAMA YÖNTEMLERİ 34
2.10.1. GSBL Fenotipik Doğrulama 34
2.10.2. Genetik Doğrulama 35
2.11. DÜNYA'DA ve TÜRKİYE'DE GIDA ÜRETİM VE TÜKETİMLERİ 35
2.11.1. Sığır ve Kırmızı Et Üretim ve Tüketim 35
2.11.2. Hindi ve Hindi Eti Üretim Ve Tüketimi 38
2.11.3. Çiğ Süt Üretim ve Tüketimleri 39
2.11.4. Peynir Üretim ve Tüketimleri 41
2.12. YASAL MEVZUAT 43
3. YÖNTEM 44
3.1. GEREÇ 44
3.1.1. Gıda Örnekleri 44
3.1.2. Kalite Kontrol Suşları 44
3.1.3. Analiz için Laboratuvarda Kullanılan Ekipmanlar ve Aletler 44
3.1.4. Analizlerde Kullanılan Besiyerleri 45
3.1.5. Moleküler Analizlerde Kullanılan Solüsyon ve Malzemeler 46
3.2. YÖNTEM 47
3.2.1. *E. coli* İzolasyonu 47
3.2.2. EMB Agarda *E. coli* Doğrulama 47
3.2.3. Saflaştırma ve Stoklama 47
3.2.4. DNA Ekstraksiyonu 47
3.2.5. Polimer Zincir Reaksiyonu (PZR) 48
3.2.6. Antibiyotik Duyarlılık Testleri 50
3.2.7. GSBL Fenotipik Doğrulama Testi 51

4. BULGULAR **53**
4.1. GIDALARDAN ELDE EDİLEN *E. coli* İZOLAT SAYILARI 53
4.2. *E. coli* İZOLATLARINDA DİSK DİFFÜZYON YÖNTEMİ ile ANTİBİYOTİK DUYARLILIK SONUÇLARI 54
4.3. ÇİFT DİSK SİNERJİ TESTİ 57
4.4. MULTİPLEKS PZR İLE GSBL GEN VARLIĞININ İNCELENMESİ 58
5. TARTIŞMA **61**
6. SONUÇ VE ÖNERİLER **75**
KAYNAKLAR **77**
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI **103**
ETİK KURUL İZİN YAZISI **104**
KURUM İZNİ YAZILARI **105**

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Türkiye kırmızı et üretim istatistikleri (TÜİK, 2024c). 38

Şekil 2.2: Hindi kümes hayvancılığı üretimi (TÜİK, 2024d). 39

Şekil 2.3: Çiğ süt üretim istatistikleri (TÜİK, 2024a). 41

Şekil 2.4: Süt ve süt ürünleri üretimi (TÜİK, 2024e). 42

Şekil 3.1: Disk diffüzyon görüntüsü. 51

Şekil 3.2: Çift disk sinerji testi görüntüsü. 52

Şekil 4.1: Eco 1-2 PZR jel görüntüsü. 53

Şekil 4.2: Disk diffüzyon görüntüleri. 56

Şekil 4.3: Disk diffüzyon görüntüleri. 57

Şekil 4.4: Numune türlerinden elde edilen *E. coli* suşlarında antibiyotik direnç sayıları. 57

Şekil 4.5: Çift disk sinerji testi pozitif izolat görüntüsü. 58

Şekil 4.6: GSBL multipleks PZR jel görüntüsü. 59

Şekil 4.7: *E. coli* izotlarında tespit edilen genlerin numune türüne göre dağılımı. 59

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Bakteriyel beta laktamaz sınıflandırması (Bush ve diğ. 1995; Bush ve Jacoby, 2010; Ambler, 1980). 27

Tablo 2.2: Türkiye büyükbaş hayvansal üretim sayıları (TÜİK, 2024b). 37

Tablo 2.3: Türkiye kümes hayvanları ve hindi üretim miktarı (TÜİK, 2024b)..... 39

Tablo 4.1:Toplanılan gıda örneklerinde tespit edilen *E. coli* sayısı. 54

Tablo 4.2: Antibiyotik duyarlılık testi sonuçları. 54

Tablo 4.3: Numune türü özelinde antibiyotik dirençlilikleri. 56

Tablo 4.4: Numunelerden elde edilen izolatlarda GSBL direnç genlerinin sayıları. 58

Tablo 4.5: Numunelerden elde edilen izolatda GSBL direnç genleri ve dirençli olduğu antibiyotik sayıları. 60

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
°C	: Santigrad Derece
µl	: Mikrolitre
Bp	: Base Pair
dH_20	: Distile Su
dk	: Dakika
EtOH	: Etanol
gr	: Gram
H_2S	: Hidrojen Sülfür
K	: Potasyum
KCl	: Potasyum Klorür
kDa	: kilodalton
Kg	: Kilogram
L	: Litre
$MgCl_2$	: Magnezyum Klorür
ml	: mililitre
mm	: milimetre
NaCl	: Sodyum Klorür
pH	: Power of Hydrogen
Rpm	: Dakikada devir sayısı
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
sn	: Saniye
ß	: Beta
Zn^{2+}	: Çinko

Kısaltmalar	Açıklama
A/E	: Attaching/Effacing
AB	: Avrupa Birliği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGP	: Antimikrobiyal Büyüme Promatörü
AİK	: Akılcı İlaç Kullanımı
AMC	: Amoksisilin Klavulanik Asit
AMP	: Ampisilin
AMR	: Antimikrobiyal direnç
APEC	: Antimikrobiyal Büyüme Promatörü
ATCC®	: American Type Culture Collection
BPR	: Seftobiprole
BPW	: Buffer Peptone Water
C	: Kloramfenikol
CAZ	: Seftazidim
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CIPARS	:The Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance
CLSI	: The Clinical and Laboratory Standards Institute
CNF	: Cytotoksik Nekrotizan Faktör
CTX	: Sefotaksim
CTX-M	: A Plasmid-Mediated Cefotaximase
DAEC	: Diffüz Aderent *E. coli*
DANMAP	: Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program
DART	: Deutsche AntibiotikaResistenzstrategie
dATP	: Deoksiadenozin Trifosfat
DBO	: Diazabisiklooktan
dCTP	: Deoksisitidin Trifosfat
dGTP	: Deoksiguanozin Trifosfat
DNA	: Deoksiribonükleik asit
dNTP	: Deoksinükleotid Trifosfat
dTTP	: Deoksitimidin Trifosfat

E. coli	: *Escherichia coli*
EAF	: EPEC Adherence Factor
EaggEC	: Enteroaggregative *E. coli*
EARS-Net	: Avrupa Antimikrobiyal Direnç Gözetim Ağı
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
EHEC	: Enterohemorajik *E. coli*
EIEC	: Enteroinvasive *E. coli*
EMB	: Eosine Methylen Blue
EPEC	: Enteropatojenik *E. coli*
ETEC	: Enterotoksijenik *E. coli*
EUCAST	: European Centre for Disease Prevention and Control
ExPEC	: Ekstraintestinal Patojen *E. coli*
FAO	: Food and Agriculture Organization of the United Nations
FDA	: Food and Drug Administration
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
Int	: İntegron
ISO	: International Organization for Standardization
İS-elemanı	: İnsersiyon sekansı
JVARM	: The Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System
KPC	: *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz
LT	: Isıya Dayanıksız Toksin
M.Ö.	: Milattan Önce
M.S.	: Milattan Sonra
MARAN	:Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands
MC	: MacConkey
MDR	: Çoklu İlaca Direnç
MEM	: Meropenem
MHA	: Mueller-Hinton Agar
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
NARMS	: The National Antimicrobial Resistance Monitoring System
OHHLEP	: Tek Sağlık Üst Düzey Uzman Paneli
OXA	: Oksasilinaz
PBP	: Penisilin Bağlayıcı Proteinler

PFGE : Pulsed-Field Gel Electrophoresis

PZR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RESET : Resistance in *Enterobacteriaceae*

ISO : International Organization for Standardization

RND : Direnç-Nodülasyon-Bölünme

SHV : Sülfidril Değişken

ST : Isıya Dayanıklı Toksin

STEC : Shiga toksini üreten *E. coli*

Stx : Shiga toksin

SVARM : Swedish Veterinary Antibiotic Resistance Monitoring

SWEDRES : Swedish Antibiotic Sales and Resistance in Human Medicine

TAE tamponu : Tris-Asetat-EDTA

TBX : Tryptone Bile X glucoronide

TEM : Temoniera

TSA : Tryptone Soya Agar

TSB : Tryptone Soya Broth

USDA : U.S Department of Agriculture, and the Centers for Disease Control and Prevention

VMD : Veterinary Medicines Directorate Surveillance

WHO : World Health Organization

ÖZET

DOKTORA TEZİ

HAYVANSAL ÜRÜNLERDE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA- LAKTAMAZ ÜRETEN ESCHERİCHİA COLİ TESPİTİ VE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİLİĞİN ARAŞTIRILMASI

Toray İlbars BOZ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Veterinerlik Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı

Veterinerlik Besin Hijyeni ve Teknolojisi, Doktora Programı

Danışman : Prof. Dr. Ali AYDIN

Antimikrobiyal direnç halk sağlığı için büyük bir tehdit olarak değerlendirilebilirken her yıl yaklaşık 700.000 kişinin bu sebeple hayatını kaybettiği ve önlem alınmaması durumunda 2050 yılına kadar 10.000.000 kişiye ulaşacağı ön görülmektedir. Antibiyotikler hayvanlarda hastalık tedavilerinin yanında büyüme promatörleri olarak da kullanılmış ve bilinçsiz kullanım antimikrobiyal dirençlerin yayılımına sebep olabilirken bazı bölgelerde yasaklanmış olsa da, sorun global olarak değerlendirilmelidir. Bilinçsiz kullanım ve bakteriler arası kolay yayılım en önemli antibiyotik dirençlerinden biri olan genişlemiş spektrumlu beta laktamaz yayılımını arttırdığı öngörülmektedir. Kommensal olan fakat patojen türleri de bulunan ve fekal kontaminasyonun bir indikatörü olan *Escherichia coli*'de *(E. coli)* genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi görülebilmekte ve yıllara göre değişebilmekle birlikte satılan toplam antibiyotiklerin % 65'ini oluşturan beta laktamları hidrolize ederek direnç sergileyebilmektedir. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *E. coli* sebepli enfeksiyonlar üretmeyenlere göre daha fazla sağlık gideri oluşturduğu belirtilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, insanlık için 10 küresel halk sağlığı tehdidinden biri olarak antimikrobiyal direnç'i göstermiştir. Bu çalışma kapsamında 65 hindi eti, 52 sığır eti, 50 çiğ süt ve 50 taze peynir olmak üzere 217 gıda örneğinde *E. coli* varlığı klasik mikrobiyolojik teknikler ve PZR tekniğiyle araştırılmıştır. Analizlere istinaden toplam 29 (% 13,3) adet *E. coli* pozitif suş izole edilmiş olup ilgili suşlarda disk difüzyon yönetimiyle belirli antibiyotik gruplarına karşı direnç saptanarak, çift disk sinerji testiyle GSBL varlığı fenotipik olarak araştırılmıştır ve 15 (% 51,7) suşun fenotipik olarak pozitif olduğu saptanmıştır. 23 (% 79,31) adet suşta çoklu antibiyotik direnci tespit edilmiş olup antibiyotik dirençlerinin genotipik doğrulaması için

uygulanan multiplex PZR analizleri sonucu toplam 24 adet *E. coli* suşunda bla_{TEM}, 2 adet *E. coli* suşunda ise hem bla_{CTX-M} hem de bla_{TEM} belirlenmiş ve bla_{SHV} tespit edilememiştir. Sonuç olarak, çalışma kapsamında sıklıkla tüketilen gıda örneklerinden izole edilen ve çoklu antibiyotik direncine sahip olabilen *E. coli* varlığının halk sağlığı açısından önemli risk oluşturabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Ağustos 2024 , 126 sayfa.

Anahtar kelimeler: Et, Süt ve Süt ürünü , Antimikrobiyal direnç, Halk sağlığı, GSBL *E. coli*

ABSTRACT

Ph.D. THESIS

DETECTION OF EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE-PRODUCING ESCHERICHIA COLI IN ANIMAL PRODUCTS AND INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Toray İlbars BOZ

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Food Hygiene and Technology

Food Hygiene and Technology Programme

Supervisor : Prof. Dr. Ali AYDIN

Antimicrobial resistance can be considered a major threat to public health, with approximately 700,000 people dying each year due to antimicrobial resistance and a projected increase to 10,000,000 by 2050 if no measures is taken. Antibiotics have been used as growth promoters as well as disease treatments in animals and unconscious use can lead to the spread of antimicrobial resistance. Unconscious use and easy spread between bacteria is predicted to increase the spread of extended-spectrum beta-lactamase, one of the most important antibiotic resistances. *Escherichia coli* (*E. coli*), which is a commensal but also pathogenic species and an indicator of fecal contamination, can produce extended spectrum beta lactamase (ESBL) and exhibit resistance by hydrolyzing beta lactams, which constitute 65% of the total antibiotics sold, although it may vary according to years. Infections caused by Extended spectrum beta lactamase producing *E. coli* are reported to cause more health costs than those that do not. The World Health Organization has identified antimicrobial resistance as one of the 10 global public health threats to humanity. In this study, 217 food samples including 65 turkey meat, 52 beef, 50 raw milk and 50 fresh cheese were analyzed for the presence of *E. coli* by classical microbiological techniques and PCR technique. Based on the analysis, a total of 29 (13.3%) *E. coli* positive strains were isolated and resistance to certain antibiotic groups was determined by disk diffusion method and ESBL positive presence was phenotypically investigated by double disk synergy test and 15 (51.7%) strains were phenotypically positive.

In 23 (79.31%) strains, multiple antibiotic resistance was detected and as a result of multiplex PCR analysis for genotypic confirmation of antibiotic resistance, 24 *E. coli* strains were positive for bla_{TEM} gene and 2 *E. coli* strains were both bla_{CTX-M} and bla_{TEM} positive and bla_{SHV} was not detected. As a result, it was concluded that the presence of *E. coli* isolated from frequently consumed food samples within the scope of the study, which may have multiple antibiotic resistance, may pose a significant risk to public health.

August 2024, 126 pages.

Keywords: Meat, Dairy product, Antimicrobial resistant, Public health, ESBL *E. coli*

1. GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç (AMR) ve hatta bir adım ötesi çoklu ilaca direnç, halk sağlığı için büyük bir tehdit olmakla birlikte her yıl Dünya genelinde yaklaşık 700.000 kişi bu sebeple hayatını kaybetmekte ve etkili önlem alınmaması durumunda 2050 yılına kadar 10.000.000 kişiye ulaşacağı ön görülmektedir (O'Neill, 2014; Holmes ve diğ. 2016). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) özelinde bakıldığında ise her yıl 2,6 milyon insan antibiyotik dirençli bakterilerin sebebiyet verdiği enfeksiyonlara yakalanmakta ve yaklaşık % 1,7'si ölümle sonuçlanmaktadır (CDC, 2019). Tüm bu durumlara rağmen Dünya genelinde yüksek miktarlarda antimikrobiyal madde tedavi veya tedavi dışı amaçlarla çiftlik hayvanlarında kullanılmakla birlikte yine tedavi amaçlı insanlarda da uygulanmaktadır (Guo ve diğ. 2019). Antibiyotiklerin insan hastalıkları tedavisi ve hayvancılıkta yaygın ve yanlış kullanımı, antimikrobiyal direncin oluşumunda en önemli sebeplerden biri olarak görülmektedir (Holmes ve diğ. 2016).

Antibiyotikler 1940'lı yıllarda hastalıkların kontrolünde kullanımına başlanmış olup 1950'lerde ise gerek insanlarda gerekse hayvan hastalıklarında kullanılmıştır. Bunlara ek olarak antibiyotikler gıda hayvanlarında antimikrobiyal büyüme promatörleri (AGP) olarak kullanılmış ve 1990'larda bu bilinçsiz kullanım antimikrobiyal dirençlerin yayılımına sebep olmuştur (Europaen Commission, 2006; Wielinga ve diğ. 2014). En çok antibiyotik kullanımının beşeri tıp alanında olduğu varsayımına karşın son 60 yıldır üretilen antibiyotik ve anabolik maddelerin 2/3'ünden fazlasının ziraat ve hayvancılık alanlarında tüketildikleri belirtilmektedir (Laxminarayan ve diğ. 2013). Süt sığırlarında yıllık ortalama 45mg/kg antibiyotik kullanıldığı bildirilirken 2030 yılı itibariyle bu miktarın % 67 oranında artacağı öngörülmektedir (Van Boeckel ve diğ. 2015; Özadam, 2016). Büyüme geliştirici olarak kullanımı ilk önleyen ülke 1986 yılında İsveç olmuş ve takibinde 1995 yılında da Danimarka ilk olarak avaparsin'i ve 1998'de tüm AGP'leri yasaklamıştır. Sonrasında İngiltere kullanımlarına kısıtlamalar getirmiş ve farklı Avrupa ülkelerinde zamanla teker teker yasaklanmıştır (Dibner ve Richards, 2005; Wielinga ve diğ. 2014). ABD'de, Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından tıbbi açıdan önemli olarak tanımlanan antimikrobiyallerin ABD satışı, 2016 yılındaki gıda hayvanlarında kullanım için onaylanan tüm antimikrobiyallerin

ABD satışlarının % 60'ını oluşturmuştur (FDA, 2017). FDA 2019 raporunda gıda hayvanlarda kullanılmak üzere satılan ve onaylanan toplam 29.830 kg sefalosporinin % 81'inin sığır üretiminde kullanıldığı bildirilirken bu duruma paralel olarak da en fazla sefalosporin sığır başına 10,5 g/yıl ve penisilinin sığır başına 4,49 g/yıl olarak süt çiftliklerinde kullanıldığını bildirmiştir (Schrag ve diğ. 2020; Castanheira ve diğ. 2021). ABD'de gıda hayvanlarında kullanımına ruhsatlı sefalosporinler; seftiofur ve sefapirin'dir (Gelalcha ve Kerro Dego, 2022). 2013 yılında Amerika Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (CDC) ABD'de insanlar için reçete edilen antibiyotiklerin yarısının gereksiz veya etkisiz olduğunu bildirmiştir (CDC, 2013). Antibiyotiklerin büyümeyi geliştirici veya koruyucu amaçla kullanılması dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına sebep olmakla birlikte büyümeyi geliştirici olarak kullanımı Avrupa Birliği'nde ve bazı başka yerlerde yasaklanmış olsa da, sorunun global bir hal alması ve Dünyanın her yerinde yasaklanmaması (Silbergeld ve diğ. 2008; Laxminarayan, ve diğ. 2020) sorunu büyütmektedir.

Türkiye özelinde bakıldığında ise yapılan bir çalışmada ayakta ve yatarak olmak üzere toplam antibiyotik kullanımı bakımından en yüksek tüketim değerlerine sahip ülkenin Türkiye olduğu belirtilmiştir (Versporten ve diğ. 2014). Türkiye'de klinik uygulamalarda gereksiz antibiyotik kullanımı yasal düzenlemelerle kısıtlanmasına rağmen Sağlık Bakanlığı Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı raporları GSBL üreten invaziv *Escherichia coli* (*E. coli*) prevalansının 2008 yılında % 33,2 olup 2015 yılında ise % 51 olarak belirlendiği ve arttığını göstermektedir (Tepeli ve Zorba, 2018).

β-laktam grubu antibiyotikler, güçlü bakterisidal etkileriyle ön plana çıkarken aynı zamanda düşük yan etki profilleri nedeniyle Gram-negatif bakterilerin sebebiyet verdiği enfeksiyonların tedavisinde küresel olarak en yaygın kullanılan antibiyotiklerdir (de Oca ve diğ. 2015).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), FDA gibi birçok kurum tarafından raporlar yayınlamış ve hayvanlarda kullanılan antibiyotiklerin hayvanlarda ve mikroorganizmalarda direnç gelişimine neden olduklarına ve bu dirençlerin insan sağlığını tehdit ettiğini belirtmişlerdir (EFSA, 2011; Özdikmenli, 2017). Hayvan ve insanlardaki antibiyotik kullanımı artan genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretiminin yayılımı için muhtemel ana faktör olarak değerlendirilirken, yurtdışı seyahatleri, hayvan hareketleri, küresel hayvan ve ürün ticareti, çiftçilik sistemlerinin yapısı, piramidal birincil üretim yapısı vb. diğer faktörlerde direnç yayılımını etkilemektedir (Madec ve diğ. 2017; Liebana ve diğ.

2013). Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi *Enterobacteriaceae* suşlarının üçüncü nesil sefalosporin ve monobaktam gibi beta laktam antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesinde önemli bir role sahip olurken bu antimikrobiyal maddeleri hidrolize edebilir. Ayrıca farklı bakteriler arasında kolayca aktarılabilir (Bush, 2010; Kanamori ve diğ. 2011). Bu aktarımda β-laktamaz enzimlerin üretimi mikroorganizmaların kromozom, plazmid veya transpozon adı verilen, diğer bakterilere kolayca aktarılabilen hareketli elementler üzerindeki genler tarafından kodlanması önemli rol oynamaktadır (EFSA, 2011).

E. coli gibi kommensal bakteriler indikatör organizma olarak kabul edilmekte olup bu bakterilerdeki antimikrobiyal direnç hayvanlarda antimikrobiyal ajanların kullanımını neredeyse doğru bir şekilde yansıtmakta (EFSA, 2012b; Thu ve diğ. 2019) özellikle *E. coli* suşlarında daha fazla kullanılan antibiyotiklerde daha sıklıkla direnç görülmekte olup bir ülkedeki antibiyotik direncinin bir göstergesi olabilir (Chopra ve Roberts, 2001; Gholami-Ahangaran ve diğ. 2021). *E. coli*'de GSBL'ler ilk olarak 1980'lerde bildirilmiş ve hastane kaynaklı enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (Bauernfeind ve diğ. 1987; Bauernfeind ve diğ. 1989; Doi ve diğ. 2010). GSBL üreten *E. coli* suşlarının sebep olduğu bir enfeksiyon ortalama 4980 € maliyet oluştururken, GSBL üretmeyen bir *E. coli* enfeksiyonu ise 2612 € maliyet oluşturmakta olup GSBL üreten *E. coli* enfeksiyonlar yüksek oranda daha maliyetlidir. Konuya derinlemesine bakıldığında hastane masrafları özelinde, GSBL üreten *E. coli* sebepli enfeksiyonların toplam eczane ve antibiyotik masrafları, ayakta parenteral antibiyotik tedavisi ihtiyacı ve bununla ilgili masraflar, GSBL üretemeyen *E. coli* sebepli enfeksiyonlara göre daha yüksektir (Esteve-Palau ve diğ. 2015).

GSBL üreten bakteriler tarafından hidrolize edilebilen, etkileri yok edilerek direnç geliştirilebilen beta laktam antibiyotiklerin önemi doğrultusunda, World Health Organization (WHO) karbapenem ve üçüncü, dördüncü nesil sefalosporinlere dirençli *Enterobacteriacea* karşı yeni antibiyotiklerin geliştirilmesini kritik öncelik olarak belirlemiştir (WHO, 2017). Yine EFSA, GSBL/AmpC üreten bakterileri kanatlı etiyle ilgili olarak en önemli halk sağlığı tehlikesi olarak tanımlamıştır (EFSA, 2012).

Dünya genelinde antimikrobiyal ajanlara dirençli suşların izole edildiği bildirilmekle birlikte bu direncin tedavisi zor patojenlerde de paralel olarak arttığı görülmektedir. Bu durumun devam etmesiyle enfeksiyonların tedavi edilemez hale geleceği bir "antibiyotik kıyameti" yaşanabileceği öngörülmektedir (Narendrakumar ve diğ. 2023). WHO insanlık için

10 küresel halk sağlığı tehdidinden biri olarak antimikrobiyal direnci göstermiştir (WHO, 2014; Munita ve Arias, 2016).

Bu tezde amacımız Türkiye'de yüksek miktarlarda tüketilen ve bu duruma bağlı olarak fazlaca kişiyi etkileyebilecek gıdalardaki mevcut GSBL üreten *E. coli* varlığının araştırılarak olası antibiyotik direncinin belirlenmesi ve mevcut duruma dikkat çekerek tehlikenin büyüklüğünü gözler önüne sermekle birlikte devamında yapılacak çalışmalara yol açmaktır.

Küresel sağlık sorunu olan antimikrobiyal dirençli bakteri sorununun kontrol altına alınabilmesi için insan, hayvan ve çevre sağlığı sektörlerini içeren disiplinler arası "Tek Sağlık" yaklaşımı ön plana çıkmaktadır. Tek Sağlık kavramı; aktif gözetim ve izleme yoluyla bakterilerdeki AMR'yi kontrol etmek, AMR'nin daha iyi anlaşılmasını kolaylaştırabilecek öncelikli bir eylem olarak kabul edilmiştir (Kamaruzzaman ve diğ. 2020).

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. *ENTEROBACTERİACEAE* FAMİLYASI

Enterobacteriaceae familyası gram negatif, fakültatif anaerob, çubuk şeklinde, katalaz pozitif bakterilerdir (Versporten ve diğ. 2014). Enterik bakteriler olarak da adlandırılabilen *Enterobacteriaceae* familyasında çoğu flagella kaynaklı hareketli iken bazı türleri hareketsizdir. *Enterobacteriaceae* familyasının başlıca cinsleri*; Escherichia, Salmonella, Citrobacter, Klebsiella, Edwardsiella, Enterobacter, Erwinia, Shigella, Hafnia, Morganella, Proteus, Providencia, Serratia ve Yersinia*'dır (Versporten ve diğ. 2014). Gıda güvenliğinde hijyen ve sanitasyon eksikliği göstergesi olarak *Enterobacteriaceae* varlığı bildirilmektedir (Versporten ve diğ. 2014).

Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar gıda kaynaklı hayvanlardaki *Enterobacteriaceae* üyeleri tarafından yayılması Dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. 2010 yılında düzenlenen bir konferansta Veteriner Laboratuvarları Ajansı, "tamamen beklenmedik" bir bulgu olarak GSBL üreten *E. coli*'nin süt çiftliklerinin % 37'sinde görüldüğünü bildirilmiştir (Watson ve diğ. 2012).

2.2. Escherichia coli

1885 yılında Alman bakteriyolog Dr. Thedor Escherich tarafından izole edilen *E. coli*, diyareli bir çocuğun dışkısından alınan örnekten elde edilmiştir. İlk olarak *Bacterium coli commune* olarak adlandırılırken 1919 yılında Alman bakteriyologa ithafen *Escherichia coli* adı verilmiştir (Shulman ve diğ. 2007).

1950 yılına kadar normal florada yer alan ve patojen olmayan bir mikroorganizma olarak bildirilmiş olup daha sonrasında ise transformasyona uğrayarak insan ve hayvanlarda patojenik yapıda olduğu gösterilmiştir (Nataro ve diğ. 1998; Münnich ve Lübke-Becker, 2004).

Gıdalardaki mikrobiyolojik analizlerde enterik patojenlerin varlığını gösterebilen bir sanitasyon kalite göstergesi olarak *E. coli* varlığı kullanılmakla birlikte ayrıca, *E. coli*'deki

antimikrobiyal direnç seviyesi, antimikrobiyal maddelerin uyguladığı seleksiyon baskısı göstergesi olarak *E. coli* bakterisinin antimikrobiyal direnç seviyesi kabul edilmektedir (Altalhi ve diğ. 2009; Lei ve diğ. 2010).

E. coli, Bacteria aleminin, Proteobacteria bölümü, Gamma proteobacteria sınıfı, Enterobacteriales takımı, *Enterobacteriaceae* ailesi, *Escherichia* cinsi içerisinde yer alır. *Enterobacteriaceae* ailesine üye olup *Escherichia* cinsinde yer alan *E. coli*, fakültatif anaerob, gram negatif, flagella kaynaklı çoğunlukla hareketliyken hareketsiz suşlarda mevcuttur. Çomak şeklinde olup 37°C'de 24 saatte kanlı agar ve Eosine Meythylen Blue (EMB) gibi genel ve selektif besiyerlerinde düzgün kenarlı, S-tipli koloniler gözlenebilir. Laktozu fermentasyon yeteneği ile MacConkey (MC) agarda pembe renkli iken EMB agarda metalik röfle renkli koloniler oluşturduğu bildirilmiş olup bazı patojen suşları kanlı agarda hemoliz meydana getirdiği gösterilmiştir. Ekstraintestinal *E. coli* virülens özelliklerinden biri de eritrositleri parçalayarak etkenlerin demirden faydalanması olduğu ön görülmektedir. 20-40°C (ideal 37°C) ve pH5-8 (ideal 7-7.2) üreyebildiği bildirilmiştir. *E. coli*, laktoz, mannitol ve glukozu fermente ederek asit ve gaz meydana getirirken indol ve Metil Red testlerinde pozitif sonuç oluşturmakla birlikte sıklıkla üre, H_2S ve Voges Proskauer testleri ve sitrat yararlanımı negatiftir (Ahmed, 2017).

E. coli, sıcakkanlı hayvanlar ve insanlar bağırsaklarında yaygın olarak bulunan kommensal bakteri olmakla birlikte önemli bir zoonotik ajan olarak tanımlanabilirken detaylı olarak; gıdalarda fekal kontaminasyonun indikatörü olarak kabul edilebilen bağırsak mikrobiyotasının doğal bir üyesi olan ve suşların çoğunlukla patojenik olmamasıyla birlikte, bazı suşlarının ise taşıdıkları virülans faktörleri ile ciddi enfeksiyonlara neden olabildiği bildirilmektedir (Edberg ve diğ. 2000; Kaper ve diğ. 2004; Duffy ve diğ. 2008; Ryu ve diğ. 2012). Hem insanlarda hem de hayvanlarda çeşitli bakteriyel enfeksiyonlara neden olan önemli bakteri türlerinden biri olmakla birlikte toplum kaynaklı bilhassada idrar yolu enfeksiyonlarının olmak üzere önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilirken idrar yolu enfeksiyonlarında % 50 - % 90 oranında izole edildiği bildirilmiştir (Allocati ve diğ. 2013). Patojenik suşlar ayrıca gastroenterit, peritonit, menenjit ve septisemi gibi bağırsak ve bağırsak dışı enfeksiyonlara neden olur (Roberts, 1996). Bazı *E. coli* suşları kanlı ishal, anemi, böbrek yetmezliği ve ölüme yol açabilirken yine bazı *E. coli* suşları shiga toksin olarak adlandırılan ve ince bağırsak epiteline zarar veren toksini üretebilmekle birlikte kanatlı hayvanlarda şişmiş kafa sendromu olarak adlandırılan kolibasilloz, koliseptikemi, yumurta sarısı kese

enfeksiyonu ve koligranüloma gibi enfeksiyonlara sebebiyet verebildiği bildirilmiştir (Gholami-Ahangaran ve diğ. 2021).

Subklinik mastitis patojen mikroorganizmalardan kaynaklansada barınak koşulları, çevre koşulları, cins, yaş ve laktasyon sayısı gibi ineğe ait fizyolojik faktörlerde mastitis nedenleri arasında gösterilebildiği bildirilmiş olup en sık rastlanan mastitis etmeni mikroorganizmalardan birisi de *E. coli*'dir (Kaya ve diğ. 2001; Rişvanlı ve Kalkan, 2002; Uzmay ve diğ. 2003; Kul ve diğ. 2006; Atasever ve Erdem, 2008; Alpay ve Yeşilbağ, 2009; Tel ve diğ. 2009; Şeker ve Özenç, 2010; Cervinkova ve diğ. 2013; Özdemir ve Kaymaz 2013).

2.2.1. Antijenik Yapısı

2.2.1.1. Somatik "O" Antijenleri

Hücre zarını oluşturan liposakkarit yüzey antijeni olup serogruplandırmada önem arz eden, ısıya dayanaklı olan Somatik "O" antijenleri, aglütinasyon testi ile belirlenebilmekte, beş ve daha fazla polisakkarit grubundan olşutuğu bildirilirken ilgili antijen antiserumları kullanılarak makroaglutinasyon ve mikroaglutinasyon testleri yapılabildiği bildirilmiştir (Ahmed, 2017; Omerovic ve diğ. 2017). 186 adet "O" antijeni (Wang ve diğ. 2008) ve en az 53 adet serotipi belirlenebildiği gözlemlenmiştir (Gyles, 2007).

2.2.1.2. Flagellar "H" Antijenleri

Patojenite ile ilgili olmayıp uygun koşullar altında suşlar izole edilmekle birlikte antijenik identifikasyonlarında sıklıkla kullanılmaz ve 100°C'de denature olan proteinlerdir (Ahmed, 2017). Bu antijenler flagellanın bir parçası olup hareketli suşlarda bildirilmiştir (Omerovic ve diğ. 2017).

2.2.1.3. Kapsüler "K" Antijenleri

Virülens ile ilişkili olup kapsüllü suşlarda "O" antijeninin üzerinde yer alımakla birlikte % 2 polimerik asit içeren polisakkarit (N-asetil neuraminik asit) özelliktedir. Çoğu lam aglutinasyon ile belirlenebilirken 60 farklı K antijeni olduğu bildirilmiştir (Ahmed, 2017; Omerovic ve diğ. 2017).

2.2.2. Virulens Faktörleri

2.2.2.1. Shiga Toksinler

Stx toksinleri Stx1 ve Stx2 olmak üzere 2 alt grup içerdiği belirtilmiş, bu toksinlerin yaklaşık % 55 aminoasit homolojisi olduğu bildirilmiş olup shiga toksin 1 (Stx1), *Shigella dysenteriae* tarafından üretilen Stx ile % 98 homolog olduğu belirtilirken antijenik olarak farklı olduğu bildirilmekle birlikte (Paton ve Paton, 1998; Nataro ve Kaper, 1998; Kaper ve diğ. 2004) 70 kDa olan duyarlı hücrelerde protein sentezini inhibe eden proteini grubudur (Melton- Celsa, 2014).

2.2.2.2. Intimin

EnteroPatojenik *E. coli* O127:H6'da ilk izole edilmiş olup tüm EnteroHemorajik *E. coli* suşları tarafından üretilen ve epitel hücrelerine yapışmasına aracılık eder ve 94 - 97 kDa'lık adezyon ve *eae* geni tarafından kodlandığı bildirilmiştir (Jerse ve diğ. 1990; Stevens ve Frankel, 2015).

2.2.2.3. Enterotoksinler

İki türü bildirilmekle birlikte 60°C'de 30dk inaktive olan ısıya dayanıksız (LT) ve 100°C'ye 15 dk dirençli olan ısıya dayanıklı (ST) otoksin belirtilmiştir (Hossain ve diğ. 2008; Ahmed, 2017).

2.2.2.4. Fimbrial (Pilus) Antijenleri

. Adhezyon fimbrialar, moleküler ağırlıkları 15 - 25 kDa olup domuzlarda ve buzağılarda K88 veya K99, 987P, F41, F107 ve 2134P gibi yüzey antijenleri olarak ayırdedilebilirken F4, F5, F6, F41 veya FlBab ve FlBac olarak da isimlendirilen ve hücrelere bağlanmada görevli antijenlerdir (Rippinger ve diğ. 1995; Ahmed, 2017).

2.2.2.5. Cytotoksik Nekrotizan Faktör (CNF)

Cytotoksik Nekrotizan Faktör protein yapısındadır. 2 türü olmak üzere bunlar CNF1 ve CNF2 olarak adlandırılmakla birlikte CNF1 üreten suşların önce bebeklerde enteritis vakalarında gözlendiği bildirilirken akabinde insanlarda ekstraintestinal enfeksiyonlarda bildirilmiştir (Blanco ve diğ. 1994). CNF2 ise ishalli hayvanlarda raporlanmış olup CNF1 ve CNF2 toksinlerinin, hücreyle birleşmiş haldeyken üretildiği ve bakteriyel kültürlerde, ekstraselüler sıvılarda bulunmadığı bildirilmiştir (Blomberg ve diğ. 1993; Orden ve diğ. 1999). CNF1 VE CNF2 üreten suşlarla Vero ve Hela hücre kültürlerinde multinükleasyon gibi etkiler gözlemlenirken, tavşan dokularında nekrozis oluşturabildiği belirtilmiştir (Blanco

ve diğ. 1990). CNF1 üreten suşların idrar yolu enfeksiyonlarına neden olup hücrenin apoptozuna sebep olduğu belirtmekle birlikte Domuz ve sığırlarda; ishal, üriner doku infeksiyonları, septisemi, kuzu-buzağı septisemisi ve ishale sebep olduğu ortaya konmuştur (De Rycke diğ. 1987; Sussman, 1997).

2.2.3. *E. coli* Genogrupları ve Serotipleri

İnsanlarda bağırsak mikrobiyotasında predominant olan ve kommensal olarak yer almakla birlikte 1885 yılında keşfedilen *E. coli* suşlarının (Lai ve diğ. 2013; Callaway ve diğ. 2004; Nataro ve Kaper, 1998) gerek insan gerekse hayvanlarda idrar yolu infeksiyonları başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlara sebebiyet verdiği bildirilmiştir (Jafari ve diğ. 2012). Bu suşlar kommensal *E. coli*, extraintestinal patojenik *E. coli* (EXPEC) ve intestinal patojenik *E. coli* (IPEC) suşları olmak üzere 3 grup olarak değerlendirilebilmektedir (Johnson ve Russo, 2005).

2.2.3.1. Ekstraintestinal Patojen E. coli (ExPEC)

Üropatojenik *E. coli* ve Neonatal Menenjit *E. coli* olarak sınıflandırılarak özellikle K1 antijenin belirlenmesinde birçok virulens faktörü ortaya konduğu bildirilimiş olup neonatal Menenjit *E. coli* yenidoğanlarda menenjit ve sepsise neden olduğu bildirilrken üropatojenik *E. coli* ise gerek insanlarda gerekse kedi ve köpeklerde idrar yolu enfeksiyonlarında izole edilmiş ve insanlarda en sık nedenlerinde biri olarak rapor edilmiştir (Johnson, 1991; Kaper ve diğ. 2004; Ahmed, 2017). Kedi ve köpeklerde ise izole edilen örneklerde insan kökenli Üropatojenik *E. coli* ile ortak özellikleri paylaştığı ortaya konmuştur (Ahmed, 2017).

2.2.3.2. Shiga Toksini Üreten E. coli (STEC)

Tüm Dünya'da rapor edilen ve dışkı ile kontamine gıdaların tüketimi, hayvanlar veya insanlarla temas yolu ile bulaşan STEC suşları iki ana Shiga toksin (Stx) grubundan oluşmakla birlikte bu suşlar ishale sebep olan enteropatojendir (Willshaw ve diğ. 2001; Beutin, 2006; Melton-Celsa, 2014). İlgili *E. coli* etkeninde O157: H7, O157: H-, O26, O103, O111, O113 ve O145 serotipleri ve serogrupların gıda kaynaklı salgınlarda sıklıkla izole edildiği bildirimiştir (Ahmed, 2017).

2.2.3.3. Enterohemorajik E. coli (EHEC)

EHEC, STEC grubunun patojenik bir alt grubu olup ilk olarak 1982 yılında "Hemolitik Colitis" vakalarının Avrupa ve Kuzey Amerika'da artışı ile belirlendiği bildirilmiştir (Levine, 1987; Kaper ve diğ. 2004; Pennington, 2010). EHEC *E. coli*, shiga

toksin (Stx1 ve Stx2) ürettiği belirtilmiş ve ilgili toksinlerin shiga toksin ile yakından ilişkili olup Sxt2'in daha virülent bir toksin olduğu bildirilirken aynı zamanda kolondaki epitelyal hücrelerinde çoğaldığı ve böylelikle A/E (Attaching/Effacing) etkisine sebep olduğu ortaya konmuştur (Stevens ve Frankel, 2015; Süleymanoğlu, 2023). İlgili suşların üretimi sonrasında kolonda bulunan Stx kan dolaşımı ile böbreğe yolculuğunun ardından endotel hücrelere zarar vererek böbrek yangısına sebep olduğu bildirilirken bunun sonucunda hemolitik colitis ve hemolitik üremik sendrom oluşturduğu ortaya konmuş olup ayrıca gastroenteritise sebep olduğu belirtilmiştir. Özetle etkenin insanlarda ishal, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpuraya ve hemolitik colitis neden olduğu gösterilmiştir (Dunn, 2003; Kaper ve diğ. 2004; Fairbrother ve Nadeau, 2006; Stevens ve Frankel, 2015). En bilinen ve en önemli EHEC suşlarından biri gıda kaynaklı zoonotik patojenlerden *E. coli* O157:H7 serotipi olup bu gurbun hem O157:H7 suşlarını hem de O157 olmayan suşları barındırdığı gösterilmiştir (Fairbrother ve Nadeau, 2006; Dursun S. G., 2010; Witold ve Carolyn, 2011). Etkenin 42°C üstünde ürememe, ß-glukoronidaz enzimlerine sahip olmaması, sorbitolü fermente edememesi, enterohemolizin üretebilme özelliği ile O157:H7 serotipi diğer *E. coli*'lerden ayrıştığı ortaya konulmuş olup ek olarak bu EHEC *E. coli*'nin neredeyse tamamı Stx2 üretebildiği belirtilmiştir (Dontorou ve diğ. 2003; Süleymanoğlu, 2023).

2.2.3.4. Enteropatojenik E. coli (EPEC)

E. coli özelinde tanımlanan ilk patotip olan EPEC suşları ilk olarak Neter tarafından 1959 yılında serotiplendirilmiş ve bu serotip 'attaching and effacing' (A/E) olarak adlandırılan karakteristik histopatolojik bir bulgu meydana getirirken ilk olarak Moon ve diğ. (1983) tarafından kullanılmıştır (Levine, 1987; Nataro ve Kaper, 1998; Kaper ve diğ. 2004). Bu lezyonda epitel hücre membranına yakın bir yapışma şekillenirken epitel hücrelerine yapışmasına intimin adı verilen bir dış membran proteini aracılık eder ve bu geni kodlayan intimin (eae) ortaya konmuş olup bu yapışma sonrasında polimerize aktin birimi vb hücre iskelet değişiklikleri oluşturduğu bildirilmiştir (Jerse ve diğ. 1990; Nataro ve Kaper, 1998; Kaper ve diğ. 2004). EPEC suşları, epitel hücrelerinde A/E lezyonlarına sebep olan enterik patojenlerin tümünü kapsarken bağırsak hücrelerinde A/E lezyonları oluşturma kabiliyetine sahip olan ve shiga benzeri toksin kodlayan genlere sahip olmayan diyarejenik *E. coli*'yi barındıran eae olarak tanımlanmaktadır (Jerse ve diğ. 1990; Moxley ve Smith, 2010; Shahrani ve diğ. 2014). EPEC, sınırlı sayıda serogruplarda (başlıca O14, O55, O86, O111, O119, O125, O126, O127, O128 ve O142) gözlenirken etkenin infantil farelerde ishale neden olduğu görülmüş ve ek olarak intiminin in-vivo olarak da virulens faktörü olduğu gösterilmiştir

(Levine, 1987; Donnenberg ve diğ. 1993; Kuhnert ve diğ. 2000). Bu etkenin diyaresinde tutunma ve bozma faktörünün rolü belirgin olup ETEC ve EIEC'lerden farklı olarak invazyon yapmadıkları, LT ve ST toksin üretemedikleri ortaya konmuştur (Levine, 1987). EPEC, bakterinin intestinal hücrelere lokalize olmasını sağlayan ve EPEC yapışma faktörü (EAF) diye de anılan plazmid kodlayan proteini içermekte olup EAF üretimi Hep-2 hücre testi ve eae geni varlığı ise PZR testiyle belirlenebilir (Nataro ve Kaper, 1998; Tobe ve diğ. 1999). Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde ölümcül bebek ishali salgınlarına yol açtığı bildirilmiştir (Kaper ve diğ. 2004). Patojenik *E. coli* idrar yolu enfeksiyonları, yenidoğan menenjiti, sepsis, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve koliseptisemi gibi çok çeşitli enfeksiyonlara neden olabilirken bu bakteriler çeşitli dış ortamlarda yaşamlarını sürdürebilir ve insanlar, hayvanlar ve hayvansal ürünler arasında ve doğrudan temas veya kontamine gıda tüketimi gibi farklı yollarla yayılabilir (Dale ve diğ. 2015; Russo ve Johnson, 2003; Ewers ve diğ. 2012).

2.2.3.5. Enterotoksijenik E. coli (ETEC)

İlk olarak domuz yavrularında ishale sebep olması ile belirlenmişken yeni doğan hayvanlarda ölümcül olduğu belirtilmiş 1950'lerde kolera şüpheli hastalarda kolera benzeri toksin üreten *E. coli*'lerin izole edilmesiyle tanımlandığı bildirilmiştir (Nataro ve Kaper, 1998; Sack, 2011). Moleküler olarak tanımlanabilen ilk mikroorganizmalardan biri olan Enterotoksijenik *E. coli*, ince bağırsak yüzeyinde kolonize olarak enterotoksinleri meydana getirdiği belirtilirken bu kolonizasyonda kolonizasyon faktörü antijeni, yüzey antijeni veya varsayılan kolonizasyon faktörü ve fimbrial veya fibriler kolonizasyon faktörünün etkili olduğu bildirilmiş olup enterotoksinlerden ST ve LT olarak enterotoksin üretebildiği bildirilmiştir (Moseley ve diğ. 1982; Shaheen ve diğ. 2003; Kaper ve diğ. 2004). ETEC suşları yalnızca LT veya ST toksinlerinden birini üretbilirken aynı zamanda hem LT hem ST toksin de üretebildiği belirtilmiş olup LT toksinleri yapı ve işlevsellik bakımında *Vibrio cholerae* tarafından sentezlenen kolera toksinine benzediği ortaya konmuştur (Nataro ve Kaper, 1998; Kaper ve diğ. 2004). Bu suşların O serogrubuna ait olup K99 fimbrial antijen (F5) bulundurdukları ortaya konulmuş, ishal ve septisemiye neden oldukları bildirilirken 6-7 nm çapında fimbrialara sahip olup plazmidlerce kodlanıp toksin üretimini indüklediği belirtilmiş ve oluşturdukları sulu diare gelişmekte olan ülkelerde hem çocuklarda hem de bu ülkelere seyehat eden kişilerde görüldüğü bildirilmiştir (Levine, 1987; Wolk ve diğ. 1992; Nataro ve Kaper, 1998).

2.2.3.6. Enteroagregatif E. coli (EaggEC)

1983 yılında keşfedildiği bildirilirken Hindistan'da infantil ishale sebep olan etkenin ortaya konması ile tanımlanmış olup gerek gelişmekte gerekse gelişmiş ülkelerde hem çocuk hem de yetişkinlerde kalıcı diyareye sebep olabildiği belirtilmiştir (Levine, 1987; Nataro ve diğ. 1987; Kaper ve diğ. 2004). Bu suşların serogrupları (O86, O11, O125, O127) EPEC suşları ile ortak olduğunu gösterilirken mannoz rezistant hemaglutinasyon aktivitesi ve eritrositleri aglutine ettiklerini bildirilmiş olup adhezyon özelliği Hela ve Hep2 kültürlerinde belirlenebilmektedir (Ahmed, 2017). Bu suş epitelyum hücre tabakası üzerine "yığılmış tuğla" görüntüsü oluşturduğu bildirilmiş olup ayırt edici özellik olarak da tanımlanmakta birlikte aggregatif adezin fimbriaları enterositlere bağlanmak ve biyofilm oluşturmak için ürettiği ortaya konmuştur (Kaper ve diğ. 2004; Hebbelstrup Jensen ve diğ. 2014).

2.2.3.7. Enteroinvaziv E. coli (EIEC)

1971 yılında keşfedilen EIEC, *Shigella* spp. ile biyokimyasal, genetik ve patojenik olarak çok yakın olmasıyla birlikte kolonda bulunan epitelyal hücrelere invaze olarak enterik hücrelerin ölümüne sebep olup kolon mukozasında yıkım meydana getirirken basiller dizanteriye benzer semptomlar oluştuğu bildirilmiş ve hareketsiz bir bakteri olmasıyla da *Shigella* spp. ile benzer özellik taşıdığı ortaya konmuştur (Levine, 1987; Kaper ve diğ. 2004; Svennerholm, 2011). Genel *E. coli* suşlarından % 70'inin laktozu fermente etmemesi ile ayrışmakta olup bu suşlarda invaziv özelliğiyle alakalı olarak Hela ve Hep-2 doku kültüründe izole edilebilirken yüksek moleküler ağırlıklı plasmid ile kodlanmış invazyon fenotipi de gözlemlenebilir (Silva ve diğ. 1980; Nataro ve Kaper, 1998). 2014 yılında İtalya'da bir ek olarak ise ABD'de 3 farklı salgın bildirilmiştir (Nataro ve Kaper, 1998; Escher ve diğ. 2014).

2.2.3.8. Diffüz Aderent E. coli (DAEC)

Bağırsak mukozasındaki hücreye adhezyon ile bağlanıp diffüzyon meydana getirdiği bildirilmekle birlikte α-hemolizini ile proinflamatuar sitokin salgılanmasını uyarması ile mikrovillus kaybına neden olup çocuklarda devamlı diyarelere neden olduğu gösterilmiştir (Kaper ve diğ. 2004; Mirsepasi-Lauridsen ve diğ. 2016).

2.2.3.9. Avian patojenik E. coli (APEC)

Bağırsak dışı patojenik suşlardan olup hindilerde en yaygın bağırsak dışı hastalıklar aerosakülit, perihepatit, perikardit ve septisemi olarak bildirilirken genç hindiler de osteomiyelitten etkilenebildiği belirtilmiştir (Russo ve Johnson, 2000; Dziva ve Stevens, 2008; Hoepers ve diğ. 2018). İnsan ExPEC ve APEC benzerliği sebebiyle çeşitli çalışmalarda

zoonotik potaniyeli araştırılmış ve tespit edilmiştir (Moulin-Schouleur ve diğ. 2006; Ewers ve diğ. 2007; Johnson ve diğ. 2007). Etkenin küresel ekonomik kayıplara da sebebiyet verdiği bildirilmekte olup artan ölüm oranı, azalan yumurta üretimi ve antibiyotik maliyetleri bu duruma örnek verilebilir (Fallavena ve diğ. 2000; Hoepers ve diğ. 2018).

2.3. BAKTERİ HÜCRE DUVARI

Bakteri hücrelerinde temel koruyucu yapılardan olup sitoplazmik zarını çevreleyen ve peptidoglikan polimerik karbonhidratlara ek olarak aminoasitlerden oluşan yapı "Hücre duvarı" olarak adlandırılmakla birlikte değişen β-(1,4) bağlı N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asit kalıntıları ki bu kalıntılar yan zincirleriyle çapraz bağlanabilen 3-5 amino aside bağlanmakta olup Karbonhidrat polimeri oluştuğu bildirilmiştir (Schaefer ve diğ. 2018).

2.4. ANTİBİYOTİK

Gerek insan gerekse hayvanlarda enfeksiyon tedavisinde kullanılan maddeler "Antibiyotik" olarak adlandırılır (Wang ve diğ. 2012). Bir antibiyotik ilacın geliştirme süreci yaklaşık 10 yıl almaktadır (Barker, 1999). İnsanlık tarihindeki en eski antimikrobik ajan *Penicillium chrysogenum* iken Milattan önce (M.Ö.) 3000'de Çin'de küflenmiş soya fasülyesi, M.Ö. 1500'de Mısır'da bozulmuş arpa ekmeği, Milattan Sonra (M.S.) 2.yy Srilanka'da küflü yağlı tohum küspesi ve M.S. 16.yy Yunanistan'da peynir küfü antimikrobiyal ajan olarak kullandığı gösterilmiştir (Tekiner, 2016). Benzilpenisilin'in Sir Alexander Fleming tarafından keşfedilmesinin ardından en önemli ilaçlardan kabul edilen antibiyotikler "sihirli mermi" olarak da anılmaktadır. Günümüzde yapılarına, spektrumlarına ve etki şekillerine göre sınıflandırılan çok çeşitli enfeksiyonlarda kullanılan antibiyotikler mevcuttur (Bush ve Jacoby, 2010).

2.5. BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

Beta-laktamlar bakterilerin hücre duvarına etki eden güçlü organik asitler olup yapılarında 4 atomlu beta-laktam halkasını barındırdığı bildirilmiştir (Örnek, 2013; Versporten ve diğ. 2014; Tekiner, 2016).

1920’lerde Alexander Fleming tarafından antistafilokokal bir bakteriyofaj ararken, tesadüfen bulunan benzilpenisilin, Fleming tarafından Gram-negatif bakterilerin izolasyonu için seçici bir ajan olarak tanımlanmış olsa da penisilin G'nin potansiyeli belli olmaya başlayınca Fleming, Abraham, Florey ve diğer bilim insanlarından oluşan bir konsorsiyum, İkinci Dünya Savaşı'nda askerlerinin tedavisinde kullanmak üzere benzilpenisilinin izolasyonunu ve tanımlanmasının optimize edildiği bildirilmiştir (Bush ve Bradford, 2016).

Etki mekanizmasına bakıldığında, beta laktam antibiyotikler gerek Gram-negatif gerekse Gram-pozitif bakterilerde hücre duvarı oluşumu sırasında peptidoglikan çapraz bağlanmasının son adımlarındaki enzimler olan temel penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP'ler) kovalent bağlanması ile bu oluşumu engelleyen bakterisidal ajanlardır. Her bakteri türü 3-8 adet değişebilen spesifik PBP setine sahiptir (Georgopapadakou ve Liu 1980). Diğer bir ifadeyle bu ajanlar peptidoglikan katmanın sentezi sırasında transpeptidaz aktivitesinden sorumlu PBP’le bağlanıp transpeptidasyonu engellediği ve bakterilerin inaktif olmasına neden olduğu bildirilmiş olup Gram negatif bakterilerde dış membrandaki porinlerden geçerek, periplazmik boşlukta yer alan beta laktamaz enzimlerinin etksine maruz kalmamaları gerektiği ortaya konmuştur (Elmacıoğlu, 2013; Örnek, 2013; Versporten ve diğ. 2014; Tekiner, 2016). Gram pozitif bakterilerde ise bu antibiyotiklerin hedeflerine ulaşmalarını etkilemediği gösterilmiştir (Versporten ve diğ. 2014).

Beta laktamların etki ettiği PBP için iki alt sınıf mevcut olup bunlar;

-Sınıf A: Hem transpeptidaz hem de transglikosilaz olmak üzere 2 fonksiyonlu enzimleri içerir.

-Sınıf B:D-Ala-D-Ala bağımlı transpeptidazları içerir.

Her tür ve her beta laktam sınıfı arasında değişen bağlanma için spesifik en az 1 adet PBP'nin gerekli olduğu bildirilmiştir (Curtis ve diğ. 1979; Georgopapadakou ve Liu 1980; Bush ve Bradford, 2016). Gram-negatif bakterilerde, farklı görevlerde bulunan PBP’ler mevcutken bunlar;

-PBP 1a ve 1B: Hücre parçalanmasında görevli PBP'ler.

-PBP 2: İnhibisyonu durumunda hücre bölünmesinin durmasına ve küresel hücrelerin oluşmasına sebep olur.

-PBP3: inhibisyonu durumunda hücre bölünmesini durdurarak filamentasyon meydana gelir. Bu PBP'lerden bir veya daha fazlasının inhibe edilmesi hücre ölümüyle sonuçlanabildiği ortaya konmuştur (Spratt, 1977; Spratt, 1983; Bush ve Bradford, 2016).

Dünya genelinde 15 milyar dolarlık bir beta laktam antibiyotik pazarı olduğu ve satılan toplam antibiyotiklerin % 65'ini beta laktamların oluşturduğu öngörülmektedir (Thakuria, 2013; Graham ve diğ. 2016). Paralel olarak beta laktamların geçtiğimiz 10 yılda tüm reçetelerin % 60'ından fazlasında yer aldığı bildirilmiştir (Damlin ve diğ. 2020). Almanya'da beta laktam grubu antibiyotikler 2012 yılında veteriner hekimlere en çok satılan ikinci ajan iken 2014 yılına gelindiğinde ise 450 ton ile liderliği alarak en çok satılan antimikrobiyal ajanlar olduğu bildirilmiştir (Michael ve diğ. 2017). ABD'de ise enjekte edilebilir antibiyotik reçetelerinin % 65 beta laktamlar oluşturmakta olup sefalosporinler bu reçetelerin yaklaşık % 50'sini oluşturmakta ve bunun sebepleri arasında bu antibiyotiklerin iyi tolere edilmesi, etkili olması gösterilebilmektedir (Bush ve Bradford, 2016). Bu antibiyotiklerin başlıca toksisitesine bakıldığında hastaların küçük bir yüzdesinde alerjik reaksiyon gözlenirken bu yan zincir belirleyicileri ile alakalı olup özellikle, penisilinler ve sefalosporinlerde görülmüş ve aksine monobaktamların minimum reaktiviteye sebep olduğu bildirilmiştir (Saxon ve diğ. 1984; Moss ve diğ. 1991). Ayrıca penisilin G'nin bölünen bakteri hücresindeki yeni oluşan peptidoglikanın terminal D-Ala-D-Ala dipeptidine yapısal benzerliğini ortaya koymuş ve penisilinin transpeptidasyonu inhinbisyonu vurgulanmıştır (Bush ve Bradford, 2016).

İngiltere ve Galler'deki 557 süt çiftliklerinde yapılan bir çalışmada, çiftliklere mastititis tedavi durumu sorulmuş ve yanıt verenlerin % 93'ünün meme içi antibiyotik kullandığı bildirilirken % 29 ile en yoğunlukta dördüncü kuşak sefalosporin olan sefokinomun kullanıldığı ortaya konmuştur (Brunton ve diğ. 2012; Randall ve diğ. 2014).

Başlıca beta laktamlar; monobaktam, penamlar, penemler ve sefemler olarak bildirilmiş olup veteriner hekimlikte ampisilin, amoksisilin, benzilpenisilin, kloksasilin, hetasilin, amoksisilin- klavulanat, 1. 2. 3. ve 4. nesil sefalosporinler ve karbapenemler en çok kullanılan bu gruba ait antibiyotikler olup insan ve veteriner hekimlik alanında antimikrobiyal ajan uygulanması, bakterilerde direnç gelişimini hızlandırdığı bildirilmiştir (Friese ve diğ. 2013; Tekiner, 2016; Turner ve diğ. 2022).

2.5.1. Penamlar

Bu grup beta laktam halkası ile tiazolidinik halkadan oluşurken genel anlamda kapalı bir dipeptitten meydana gelmekte ve L-sistein ve D-valinin yoğunlaşmasıyla oluşmakta olduğu bildirilmiş olup penisilinleride içeren geniş bir gruptur (Long ve diğ. 2005).

2.5.1.1. Penisilinler

Penisilinler beta laktamlar arasında keşfedilen antibiyotiklerde ilk sırayı alırken beşeri tıp alanında kullanım sırası olarak sülfonamidlerden sonra ikinci yeri aldığı ortaya konmuştur (Narendrakumar ve diğ. 2023).

Doğal ve yarı sentetik bileşikler içermekle birlikte spektrumları ve farmakokinetiklerinde çeşitlilik görüldüğü gösterilmiştir (Narendrakumar ve diğ. 2023). Penisilin G (benzilpenisilin) ve Penisilin V (fenoksimetilpenisilin), doğal olarak üretilen penisilinler arasında yer almakta olup penisilin G (benzilpenisilin) beta laktamlar arasında klinik olarak ilk kullanılan olmakla birlikte daha çok streptokok enfeksiyonlarıda kullanıldığı bildirilmekte yine s*treptococcus* enfeksiyonlarında kullanılan penisilin V (fenoksimetilpenisilin) doğal olarak oluşanlar arasında yer aldığı belirtilmiş ve profilaktik amaçla kullanıldığı ortaya konmuştur (Rammelkamp ve Keefer 1943; Pottegard ve diğ. 2015; Bush ve Bradford, 2016; Kulkarni ve diğ. 2019).

Yarı sentetik penisilinlere bakıldığında en çok kullanılan antibiyotik olan aminopenisilinler, benzilpenisiline amino grubu eklenerek oluşurken ampisiline hidroksil grubu eklenerek oluşturulan amoksisilin, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı etkili ilk geniş spektrumlu penisilinler arasında olup özellikle suda iyi çözünme ve gastrointestinal sistemden emilimi ile ön plana çıktığı belirtilmiş fakat penisilinaz üreten bakterilerin ortaya çıkmasıyla yeni antibiyotik ihtiyacı ortaya konmuştur. Bu duruma istinaden metisilin duyurulmuş fakat penisilin G dirençli stafilokokal enfeksiyonlarının tedavisinde oksasilin, kloksasilin ve dikloksasilini içeren antistafilokokal penisilinler olarak da bilinen izoksazolil penisilinler kullanılmaya başlandığı bildirilmiş olup bu bileşiklerin daha iyi oral emilime sahip olduğu ortaya konmuş ve daha iyi etki spektrumu ve yararlanıma sahip karboksipenisilinler, asilüreidopenisilinler ve amidino penisilinler gibi genişlemiş spektrumlu penisilinler olarak bilinen diğer yarı sentetik penisilinler duyurulmuştur (Smith ve diğ. 1962; Narendrakumar ve diğ. 2023).

1970’lerde Gram-negatif patojenlere karşı kullanılmaya başlayan ampisilin ve amoksisilin, penisilinler arasında yer almakla birlikte her ikisi de oral olarak kullanılabilen ve *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanıldığı gösterilmiştir (Bush ve Bradford, 2016). Parenteral olarak kullanılabilen ve farklı kimyasal yapıdaki mecillinam ve temosilin enterik bakterilerce meydana getirilen enfeksiyonlarda kullanıldığı bildirilmiştir (Bush ve Bradford, 2016). Giderek artan beta laktamaz üreten bakteriler sebebiyle başta ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsilin olmak üzere penisilin grubunun mono terapötik olarak kullanımı sınırlanmakta ve yerine uygun beta laktamaz inhibitörü ile kombinasyonları kullanıldığı gösterilmekte ve bu kombinasyonlarda beta laktamazlara geri dönüşümsüz bağlanan klavunik asit, tazobaktam veya sulbaktam sıklıkla kullanıldığı bildirilmiştir (Maiti ve diğ. 1998; Bush, 2013; Bush ve Bradford, 2016).

2.5.2. Sefemler

Etki mekanizmalarının Penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) hücre duvarı sentezine engel olmaları olduğu belirtilirken penisilin benzeri antibiyotikler olup en bilinen üyesi sefalosporinlerdir (Bousquet ve diğ. 2008; Fernandes ve diğ. 2013).

2.5.2.1. Sefalosporinler

En sık reçete edilen beta laktam antibiyotik sınıfı olan ve 6 üyeli sülfür içeren bir halka ile beta laktam çekirdeğine kaynaşmış bir dihidrotiazin halkasına sahip olan sefalosporinlerin geniş aktivite spektrumları ve düşük alerjenik ve toksisite riskleri ile ön plana çıktığı gösterilmiştir (Bush ve Bradford, 2016).

İlgili gruba daha detaylı bakılırsa 1950’li yıllarda duyurulan sefalosporin C penisilinaza direnci ile ön plana çıkarken sefalosporinlerde parenteral yolla uygulamanın genellikle oral uygulamaya göre 8 kat daha etkili olup penisilin alerjilerinde oral penisilinlerin yerine parenteral sefalosporinleri kullanıldığı gösterilmiş ve ek olarak *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (Newton ve Abraham, 1956; Abraham 1987; Bryskier ve diğ. 1994). Oral ajanlardan sefdinir, 1983'ten sonra onaylanmış olup gerek TEM enzimine karşı gerekse AmpC sefalosporinazlara karşı genellikle daha direçli olduğu bildirilmiştir (Payne ve Amyes, 1993; Labia ve Morand, 1994). 1980 yıllarında piyasaya yer almaya başlayan 3. kuşak ve 4. kuşak sefalosporinler ve sefoksitin antibiyotiklerinin gram negatif bakteri enfeksiyonlarında kullanıldığı belirtilmiştir (Bryskier ve diğ. 1994). Gram negatif bakterilere karşı daha etkili olup stafilokok ve enterokoklara karşı ise daha az etkili

olan 3. kuşak sefalosporinlerden sefotaksim, sefoperazon, seftriakson ve seftazidim ve 4. kuşak sefalosporinlerden sefepim SHV-1 ve TEM-1 beta laktamazlara karşı stabilitesi artırılmış genişlemiş spektrumlu sefalosporinler olarak belirtilmiştir (Martinez-Martinez ve diğ. 1996). Sefotaksimin piyasa çıkışından sonra genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar tanımlaması ile hem serin hem de metallo-karbapenemazlara ek olarak neredeyse tüm penisilinlerin ve sefalosporinleri hidrolize ettiği bildirilmiş ve tedavi sağlanabilmesi için diğer beta laktamlar, beta laktamaz inhibitörleri veya diğer sınıflardan antibiyotiklerle kombinasyon gerekliliği ortaya konmuştur (Bush ve Bradford, 2016).

Penisilin ve sefalosporinler TEM-1 penisilinaz plazmid aracı olarak, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Haemophilus influenzae*'de aktarıldığı ortaya konması ile, yalnız TEM1 üreten değil bu enzimi alabilecek enterik bakteriler ve *Pseudomonas aeruginosa* için de etkisiz olabileceği gösterilmiştir (Khan ve diğ. 1974; Ashford ve diğ. 1976; Bush ve Bradford, 2016). Etki spektrumlarına göre sefalosporin grubu antibiyotikler beş kuşak olarak sınıflandırılmış olup 1. kuşak üyeleri sefalotin, sefazolin, sefaleksin, sefapirin ve sefadroksi, 2. kuşak üyeleri sefoksitin, sefuriksim, sefotetan, seforanit, seftametazol ve sefonisid, sefminoks, 3. kuşak üyleri sefotaksim, seftiriakson, sefiksim, seftibuten, sefoperazon, seftizoksim ve seftazidim, 4. kuşak üyeleri sefepim ve sefpirom ve 5. Kuşak üyeleri ise seftarolin ve seftapirol olarak bildirilmiştir (Fernandes ve diğ. 2013; Narendrakumar ve diğ. 2023).

2.5.3. Karbapenemler

Penemler çoğunlukla sentetik olup alt grupları doymamış beş üyeli halkanın yan zincirine göre; alkilpenemler, aminopenemler, arilpenemler, oksipenemler ve tiyopenemler olarak adlandırılırken en yaygın olarak kullanılan Karbapenemlerin diğer gruplardan C2-3 arasındaki çift bağ ve C1'de sülfür konumlandırılması ile 4:5 kaynaşmış halkalı laktam olması ile ayrıldığı bildirilmiştir (Kahan ve diğ. 1979; Papp-Wallace ve diğ. 2011; Süleymanoğlu 2023). Karbapenemlerin en geniş spektrumlu beta laktam grubu olduğu gösterilmiştir (Bassetti ve diğ. 2009).

Gram negatif bakterilerde genel olarak PBP2 bağlanarak etki göstermelerine karşın 1a,1b ve 3'de bağlanabilme yetenekler sayesinde yeni etki mekanizmaları göstererek direnç oluşumunu azaltığı ortaya konulmuştur (Sumita ve Fukasawa 1995; Yang ve diğ. 1995).

Gram-negatif bakterilerde bulunan karbapenemazlar hariç karbapenemler çoğu beta laktamaza karşı dirençleri gösterilmiştir (Bonfiglio ve diğ. 2002; Bush, 2013).

1970'lerin ortalarında, 4 üyeli beta laktam yapısına ek olarak 1-pozisyonunda sülfür yerine karbon atomu olan yeni bir beş üyeli halkaya kaynaşmış yapıda olup güçlü ve geniş spektrumlu antibiyotik olan Tienamisin'in duyurulduğu bildirilmiştir (Kahan ve diğ. 1979). Bu güçlü özelliklerine karşı kimyasal istikrarsızlığından ötürü terapötik ajan olarak kullanılmasa da stabilizasyonu için 2-pozisyonuna N-formimidoyl grubu eklenerek imipenem elde edilmesinde rol oynadığı ortaya konmuştur (Bush ve Bradford, 2016). Bazı ajanların böbrek *dehidropeptidaz-I* ile hızlıca parçalanabilmesi sebebiyle bu enzime dayanıklı olan meropenem geliştirilmiş olup *Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, Haemophilus influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae*'ye karşı daha etkili olduğu ortaya konmuştur. Diğer karbapenem antibiyotiklerin doripenem, panipenem ve biapenem olarak sıralanabildiği belirtilmiştir (Perry ve Ibbotson, 2002; Goa ve Noble, 2003; Greer, 2008). Karbanemler 3 gruba ayrılmakta olup 1. grup ertapenem, tebipenem ve panipenem, 2. grup meropenem, imipenem, doripenem ve biapenem olarak sınıflandırılırken 3. Grup ise razupenem, tomopenem olarak sınıflandırıldığı bildirilmiştir (Bassetti ve diğ. 2013).

2.5.4. Monobaktamlar

Diğer β-laktamların aksine başka bir halkaya kaynaşmamış tek bir β-laktam halkası gözlenmekte olup PBP'lere olan düşük afiniteleriyle Gram-negatif bakterilere karşı daha etkili oldukları gösterilmiştir (Brogden ve Heel, 1986).

Bu gruba ait en çok kullanılan antibiyotiğin aztreonam olduğu bildirilmiştir (Narendrakumar ve diğ. 2023). Mono baktam grubu amntibiyotikler serin beta laktamazlara (SBL) duyarlı iken metallo-β-laktamazlara (MBL) direnç gösterdiği gösterilmiştir.

New Jersey'de izole edilen antibiyotiğin türevi olan aztreonam, N1-sülfonik asit sübstitüentli monosiklik beta laktam olduğu bildirilmiş olup terapötik kullanım için düzenleyici onayı alan tek monobaktam olma özelliği taşırken aynı zamanda Gram-negatif rod bakterilerde kuvvetli olarak PBP3 ve daha zayıf olarak ise PBP1 bağlandığı ve buna istinaden filamentasyon ve hücre lizisine meydana getirdiği ortaya konmuştur (Sykes ve diğ. 1982; Bush ve Bradford, 2016). Kullanıma verildiği ilk zamanlarında çoğunlukla beta laktamazlara dirençli olduğu belirtilirken GSBL ve serin karbapenemazların yaygınlaşması ile

organizmalara daha az etkili olduğu ortaya konmuştur (Sykes ve diğ. 1982; Wang ve diğ. 2014).

2.5.5. Beta Laktamazlar İnhibitörleri

Beta laktamların beta laktamazlar tarafından hidrolize edilmesini önleyen ve tek başına bakterisid etki göstermeyen yapılara ise beta laktamaz intibitörleri denir ve örnek olarak klavulanik asit, penisillanik asit, sulbaktam ve tazobaktam verilebilir (Özdikmenli, 2017). 1970'lerin ortalarında TEM-1 penisilinazın aktarılabilmesi özelliğinin *Neisseria gonorrhoeae* (Ashford ve diğ. 1976) ve *Haemophilus influenzae*'de (Khan ve diğ. 1974; Bush ve Bradford, 2016) ortaya çıkmasıyla beta laktamaz inhibitörlerini ön plana çıkarmış olup çalışmalar da klavulanik asit, stafilokokal penisilinazlar ve enterik bakterilerde plazmidler ile kodlanan penisilinazların çoğunun ve TEM ve SHV enzimlerini de içermek üzere inhibitörü olarak bildirilmiştir (Reading ve Cole, 1977; Simpson ve diğ. 1980; Cole, 1982). TEM beta laktamaz inaktivasyonu için ilk olarak inhibitör hidrolizi ile geçici inhibisyon ve intihar inhibitörü ile aktif bölge serinini asile ederek inaktive ettiği belirtilmiştir (Bush ve Bradford, 2016). Sulbaktam ve tazobaktam klavulanik asit ile aynı inhibitör mekanizmaya sahip olduğu gösterilmiş olup her ikisi de ticarileşmiştir (Aronoff ve diğ. 1984; Easton ve Knowles 1984; Bush ve diğ. 1993). Bu iki bileşikte inhibitör mekanizmada olduğu gibi benzer spektrumuna sahipken sulbaktam A sınıfı beta laktamazlara karşı daha az inhibitör aktiviteye sahip olmasına karşın her ikiside C sınıfı sefalosporinaz beta laktamazlar üzerinde daha fazla inhibitör etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Bush ve diğ. 1993). Klavulanik asid *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'de GSBL varlığı fenotipik testlerinde kullanımı ortaya konmuştur (Steward ve diğ. 2001). Köprülü diazabisiklooktan (DBO) yapısına dayanan b-laktam olmayan b-laktamaz inhibitörleri sınıfı duyurulmuş olup bu sınıfa ait olan avibaktam geniş bir spektrum ile klavulanik asit ve sülfon inhibitörlerini geride bırakmaktadırlar (Coleman, 2011). Etki mekanizmasına bakıldığında Avibaktam çoğu enzim ile sıkı bağlanan, kovalent, geri dönüşümlü bir inhibitör olup istisnai olarak KPC-2 enzimi yavaş avibaktam hidrolizinin gözlemlendiği bildirilmiş olup terapötik anlamda bakıldığında Avibaktam- seftazidim kombinasyonu onaylandığı bildirilmiştir (Ehmann ve diğ. 2012; Flamm ve diğ. 2014; Biedenbach ve diğ. 2015; Li ve diğ. 2015). Relebaktam, avibaktamla benzer spektrumu sergilerken D sınıfı beta laktamazlara daha az etki meydana getirdiği ortaya konmuştur (Livermore ve diğ. 2013).

2.6. ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Antimikrobiyal direnç; mikroorganizmaları canlılıklarını sonlandırmak veya gelişimlerini engellemek amacıyla verilen antibiyotik ajanlara karşı mikroorganizmaların canlılıklarını sürdürebilme olarak tanımlanmaktadır. Bu durum yapıları gereği olabileceği gibi doğal bir mekanizma olarak gözlenebilirken, aşırı ve/veya yanlış antibiyotik kullanımı, stres sebebiyle başkalaşım ve özel mekanizmalar aracılığıyla hareketli genetik elemanların aktarımı sonucu sonradan kazanılabilmekte olduğu ortaya konmuştur (Benlikurt, 2016). Daha detaylı olarak ise; Doğal (İntrinsik) dirençlilik bakterilerin yapıları kaynaklı olup kalıtsal olarak aktarıldığı bildirilmiştir (Gomez ve Neyfakh 2006). Bu dirence sahip mikroorganizmalarda ilgili antibiyotiğin hedef bölgesi bulunmamakla birlikte diğer bir direnç mekanizması olarak ise antibiyotiğe karşı özgün enzimler sentezlemekte veya hücre duvarı geçirgenliğini değişmektedir (Çiftçi ve Aşık 2011; Sharma ve diğ. 2014). Antibiyotiklerin hayatımıza girmesinden çok öncesi dönemlere ait Antarktika buzullarında ve denizinde doğal dirençli enterobakteriler tespit edilmiştir (Barker, 1999).

Kazanılmış direnç; Bakterinin plazmid, integron, transpozon ve serbest DNA gibi hareketli genetik materyalleri kazanması ve/veya mutasyon sonucunda direnç özelliği kazanması olarak adlandırılmakla birlikte bu başkalaşımlarla kazanılan özellikler türdeş ya da farklı türler arasında aktarılabilirken kendiliğinden olan başkalaşımların dikey şekilde transfer edilebildiği belirtilmiş olup direncin enzimatik olarak antibiyotik inaktivasyonu, hücre duvarı geçirgenliği değişimi ve hedef bölgesinde değişim mekanizmaları ile sağlandığı ortaya konmuş ve mutasyon, konjugasyon ve transdüksiyon gibi yöntemlerle genetik olarak aktarılabildiği belirtilmiştir (Meral ve Korukluoğlu, 2014; Benlikurt, 2016). Genomda birçok bölgede mutasyon ile genetik değişiklikler meydana gelse de direnç gelişimindeki rolü küçüktür ve bu genetik etkilerin biyokimyasal prosesleri net olarak tanımlanamadığı bildirilmiştir (Sharma ve diğ. 2014; Culyba ve diğ. 2015; Tekiner, 2016). Mutasyon prosesi dışında kazanılmış direnç farklı mekanizmalar aracılığıyla da gerçekleşebilirken enzimler ile inaktivasyon gerçekleştirebileceği veya genetik materyallerin aktarılmasının ilk zamanlarda öngörülemediği ifade edilmiştir (Van Hoek ve diğ. 2011). Kazanılmış dirençliliğin en sık karşılaşılan nedenlerinden birisinin de plazmid aracılığı olduğu belirtilmektedir (Benlikurt, 2016).

Tüm bunlara ek olarak çoklu dirençlilikte gözlenebilirken bu kavram, aynı ajana karşı farklı direnç mekanizmaları gözlenebildiği gibi farklı ajana karşı farklı direnç mekanizmaları

da gözlenebilmekte ve bu durum çoklu direnç olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak benzer kimyasallar polimiksin B ve kolistin, farklı olarak eritromisin ve linkomisin dirençliliği verilebilir (Benlikurt, 2016).

2.6.1. Direnç Mekanizmaları

2.6.1.1. PBP Modifikasyonu

PBP denilince peptidoglikan metabolizmasındaki karboksipeptidaz transpeptidazlar akla gelirken beta laktam antibiyotikler bu oluşumları hedeflemekte ve duruma istinaden modifikasyon, mutasyon ile beta laktam antibiyotiklere direnç meydana gelebildiği ortaya konmuştur (Chesnel ve diğ. 2002). Esansiyel olmayan ve dacB ile kodlanan PBP4'lerin β-laktamlar için bir tuzak hedef mekanizmasına ek bir mekanizma ile mutasyonel olarak inaktivasyon ile β-laktam direnci bildirmiş olup bu duruma ek olarak dacB mutasyonu ile AmpC β-laktamaz enzimlerinin aşırı ekspresyonu ve CreBC (*Blr*AB) regülatörün aktivasyonu şekillenerek yüksek düzeyde β-laktam direnci gösterilmiştir. Kısaca PBP'leri kodlayan gen mutasyonunda peptidoglikan döngüsünü azalırken bu durum aşırı şekilde β-laktamaz enzimleri sentezi için uyarıcı olarak kabul edilebildiği bildirilmiş PBP2'de A501P mutasyonu ile penA mozaik aleline sahip *Neisseria gonorrhoeae*'da sefiksim ve seftriakson direnci 2012 yılında gösterilmiştir (Moya ve diğ. 2009; Unemo ve diğ. 2012). Yine PBP4 geninde meydana gelen mutasyona istinaden *Enterococcus faecalis*'in seftobiprole (BPR) direnç gösterdiği 2022 yılında ortaya konmuş olup bu mutasyonların PBP4'ü aşırı eksprese ederek transpeptidasyon artmasına yol açtığı böylece daha yüksek peptidoglikan sentezlenmesi ve seftobipirolün bakteri hücresine girişinin önüne geçilmesiyle direnç meydana geldiği bildirilmiştir (Lazzaro ve diğ. 2022). Farklı antibiyotikler farklı etki mekanizmaları ile etki ederken temelde, bağlandığı hedefin farklı olması yer aldığı ve bakterinin farklı mekanizma ile direnç geliştirdiği belirtilmektedir (Somer, 2010; Tham, 2012).

2.6.1.2. Porin Düzenlemesi

Bu mekanizma ile seçici geçirgenlik Gram-negatif bakterilerde moleküllerin seçici geçirgen olarak hücre içine taşınmasını sağlayan porinlere sahiplerken bunlar hücre zarının dış kısmında bulunup özelleşmiş proteinler olarak tanımlanmakta ve bu yapılar Gram-negatif bakterilerde β-laktam direncinden sorumlu olabilirken promotör ve protein kodlama dizilerinde ekleme elemanları ve nokta mutasyonları ile proteinler yapısı değişebilmekte olduğu bildirilmiştir. OmpC ve OmpF proteinlerinden yoksun *E. coli*'de OmpC ve OmpF

protein noksanlığında sefoksitin başta olmak üzerere sefalosporin antibiyotiklere direnci gösterilmiştir (Jaffe ve diğ. 1982).

2.6.1.3. Efluks Pompaları

Antibiyotiklerin pasif olarak alımının azaltılması ve aktif efluksunun artırılması ile atılım yoluyla direnç meydana getirebilen bir mekanizma olarak tanımlanabilirken özellikle Gram-negatif bakterilerde antibiyotik spesifik olarark dışarı atılım sağlayabilen Direnç-Nodülasyon-Bölünme (RND) pompaları gibi selektif efluks pompası bildirilmiş olup efluks pompalarını kodlayan genler genellikle intrinsik olarak bulunurken hem duyarlı hem de dirençli klonlarda gözlemlenebildiği ortaya konmuştur. Efluks pompalarının *P. aeruginosa*'da beta laktam ilaç direnci meydana getirdiği bildirilirken *Enterobacteriaceae* ailesinde yakın zamana kadar net olarak tanımlanamadığı bildirilmiştir (Glen ve Lamont, 2021).

2.6.1.4. Enzimatik Yıkımdan Kaynaklanan Direnç

Enzimatik inaktivasyon adında anlaşılacağı üzere antibiyotiğin enzimatik yollar ile etkinliğinin sonlandırılması olup özellikle enterobakterilerde sıklıkla gözlenirken beta-laktam antibiyotiklere karşı beta laktamaz enzimlerinin salgılanması ile ön plana çıktığı bildirilmiştir. 1944 yılında ilk olarak *S. aureus* suşunda penisilini inaktive eden penisilinaz enzimi tespit edilirken zamanla *E. coli* ve diğer bakterilerde de tespit edildiği gösterilmiştir. Bu direnç yönteminde ön plana çıkan beta laktamazların hemen hemen her antibiyotik ilaca karşı farklı enzimlerin salgılandıkları bildirilmiş olup penisiline karşı penisilinaz, sefalosporinlere karşı sefalosporinazda olduğu gibi geniş spektrumlu beta laktam antibiyotiklerine karşı da GSBL ailesi bildirilmiş ve bu başkalaşımın da tüm hızıyla sürdüğü belirtilmiştir (Meral ve Korukluoğlu 2014; Culyba ve diğ. 2015).

2.6.2. Direnç Genetiği

Bakterilerde genetik çeşitlilik sadece mutasyonla değil, bakteri türleri arasındaki aktarımlarla da şekillenirken kromozomal ve/veya kromozom dışı materyal kaynaklı direnç gelişimi bu şekilde açıklanmakta olup bakteri kromozomunda her 108 replikasyonda bir yatay gen transferi ya da mutasyonlar sonucu oluştuğu bildirilirken, ortaya başkalaşım geçirmiş suşlar çıktığı gösterilmiştir (Thomas ve Nielsen, 2005).

Bakterilerde direnç oluşumunda yatay ve dikey gen transferi olmak üzere temelde 2 mekanizma değerlendirilebilirken dikey gen aktarımında genetik hataların evrimsel olarak meydana gelebildiği ve bu hataların plazmid veya kromozomda birikimi sonucu oluştuğu

belirtilmiştir (Hashempour-Baltork ve diğ. 2019). Yatay gen aktarımı mekanizmasında bakteri türleri içinde veya arasında dinamik genomların (plazmidler, transpozonlar, integronlar, bakteriyofajlar) kromozoma aktarılarak veya alınarak olan alışverişi ile bakterinin patojen özelliklerinin belirlendiği ortaya konmuştur (Ochman ve diğ. 2000; Eraksoy, 2011; Hashempour-Baltork ve diğ. 2019). Gen kaseti integron (İnt) üzerinde bulunurken her iki ucunda insersiyon sekanslamaları (İS) olan transpozon (Tn) üzerinde yer almakta olup bu yapı ise plazmid üzerinde bulunmakla birlikte Plazmid bu özelliğinden dolayı genetik bilgi taşınımında aracı olarak tanımlandığı bildirilmiştir (Norman ve diğ. 2009).

2.6.2.1. İntegron (Int)

Bir DNA dizisi olup gen kasetlerinin bir parçası olduğu durumlarda serbest halde bulunan direnç genini yakalayan rekombinasyon sistemine sahip olduğu belirtilmektedir. Yatay gen transferi için diğer bakteriye entegre olarak transdüksiyon modu sağladığı bildirilirken beş integron sınıfı olup Int1 olarak da adlandırılan sınıf 1, GSBL üreten *Enterobacteriaceae*'lerde en sık raporlandığı gösterilmiştir (Tenover 2006; Machado ve diğ. 2007; Chen ve diğ. 2013; Stokes ve Gillings, 2011). Genel anlamda integronlar kromozomda bulunduğundan hareketli olmadığı belirtilirken evrimsel süreçte hareket edebileceğine dair bulgular bildirilmiş olup MDR patojenlerden elde edilen Int1'in ise sıklıkla plazmid ve transpozon da yer almasıyla hareketli olduğu belirtilmiştir (Stokes ve Gillings, 2011). Bu prevelansın % 11-% 42 arasında değiştiği ortaya konmuştur (Sepp ve diğ. 2009). Yine yapılan bir çalışmada 172 hastada *E. coli* izole edildiği bildirilirken bu izolatlardan 100 adedinin GSBL üreten *E. coli* olduğu ortaya konmuş ve yapılan çalışmada bu GSBL üreten *E. coli*'lerin % 69'unda sınıf 1 integron belirlenmiştir (Chen ve diğ. 2013).

2.6.2.2. İnsersiyon sekansı (İS-elemanı)

En basit yapı aktarılan element olarak adlandırılabilirken genellikle bir, bazen ise iki olmak üzere transpozaz geni taşıyan küçük hareketli elementler olup 2.500 bp'dan küçük (en küçük intrasellüler mobil genetik elaman) transpozondan basit yapıda genetik materyaller olarak adlandırılan insersiyon sekansları 500 den fazla çeşidinin tanımlandığı bildirilmiştir. Transpozondan farklı olarak görevleri kendi yer değiştirme ve düzenlenmesinde içeren genetik bilgiyi barındırırken kompozit transpozonların sonunu da belirlediği ortaya konmuştur (Schneider ve Lenski 2004; Partridge ve diğ. 2018; Lipszyc ve diğ. 2022). Bu yapıların direnç genlerini direkt taşıdığı düşünülmezken sınırları bu yapıların iki kopyasından oluşan bölge olan bileşik bir transpozonun parçası olarak taşıyabildiği belirtilmiştir (Partridge ve diğ.

2018). İnsersiyon sekansının bir önemi de genetik çeşitlilik markörü olduğu mutasyonlara katkı sağlanmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (De Visser ve diğ. 2004). Bu yapılarda iki uçta 10-40 bp kadar tersine tekrarlanan sekanslar ve hedef bölge bulunurken, aynı yönde 5-12 bp tekrarlanan nükleotid sekansları yer aldığı bildirilmekle birlikte daha önce görevinde bahsedilen DNA üzerinde hareketi sağlayan ve transpozisyon enzimi kodlayan gen bulunduğu ortaya konmuştur (Eraclio ve diğ. 2015; Tekiner, 2016).

2.6.2.3. Transpozon

Bakteri kromozomunda farklı yerlerde bulunabilen (Yüce, 2001) ve 2-20 bp büyüklüğünde sıçrayıcı genler olarak da adlandırılan ve ismi ile bağlantılı olarak kromozomdan plazmide, plazmidden plazmide, plazmidden DNA veya bakteriyofaja sıçraması ile veya bakteri genlerine yerleşebilen kodladıkları özellikleri aktaran DNA dizileri olarak tanımlanmaktadır (Tekiner, 2016). Kendi kendilerine replike olamadığı bildirilirken kromozom veya plazmidle birlikte replike olduğu belirtilirken direnç geninin genom veya plazmide aktarılmasında görevli olduğu ortaya konmuştur (Yüce, 2001; Tekiner, 2016).

2.6.2.4. Plazmid

Ekstrakromozomal genetik materyallerden olan ve 4-400 bp arasında değişen büyüklüğe sahip olup transpozonların aksine kromozomdan bağımsız replike olabilen yapıların plazmid olarak adlandırıldığı bildirilmiştir (Yüce, 2001; Tekiner, 2016). Direnç plazmidleri R-faktörü olarak da adlandırılırken genellikle çoklu antibiyotik direnci ve direnç enzimlerin üretilmesinde görevli olduğu belirtilmiş ve yalnızca antibiyotiklere değil ağır metallere de olan dirençte rol aldığı bildirilmiştir (Gür, 1989; Yüce, 2001; Demirtürk ve diğ. 2004; Tekiner, 2016).

2.6.2.5. Bakteriyofaj

Bakteriler arasındaki yatay gen transferinde nadirende olsa bakteriyofajlar tarafından transdüksiyon modu ile gerçekleşebildiği ortaya konmuş olup bunu bakteriyofaj tarafından direnç plazmidinin aktarılmasıyla gerçekleştirebildiği belirtilmiştir (van Hoek ve diğ. 2011; Shousha ve diğ. 2015; Tekiner, 2016).

2.6.3. Direnç Aktarımı Modları

2.6.3.1. Transformasyon

Hücre duvarının lize olması ile serbest kalan yalnızca tek bir DNA'nın başka bir bakteri tarafından kabul ve rekombinasyonu olarak adlandırılmaktadır ve kısaca serbest

DNA'nın hücre içine alınması olarak da tanımlanabildiği bildirilmiş ve bu yolla da direnç aktarımı şekillenebileceği belirtilmiştir (Yüce, 2001; Tenover, 2006; Tekiner, 2016).

2.6.3.2. Transdüksiyon

Fajlar vasıtasıyla gen rekombinasyonunun sağlanması Transdüksiyon olarak adlandırılmaktadır (Thenmozhi ve diğ. 2014; Tekiner, 2016).

2.6.3.3. Konjugasyon

İki hücre sitoplazmasının pilus olarak adlandırılan ve köprü görevi gören yapı ile bağlanarak plazmidin aktarılması olarak tanımlanmakta in vivo olarak oluşturulması da önemli olduğu bildirilmiştir (Yüce, 2001; Tenover, 2006; Tekiner, 2016).

2.7. BETA LAKTAMAZLAR (*bla*)

Beta laktamazlar beta laktam grubu antibiyotikleri hidrolize ederek etkinliği ortadan kaldırmaktadır, daha da detaylı olarak beta laktam halkalarının amid bağını parçalayarak etki göstereren geniş bir grup olup plazmid üzerinde bulunan transpozon ve integron gibi hareketli elemanlar tarafından üretilirken bunların plazmid aracılı olarak farklı ve türdeş bakteriler arasında rahatlıkla aktarılabildiği ortaya koymuştur (Bonnet, 2004; Sun ve diğ. 2009; Elmacıoğlu, 2013; Örnek, 2013; Gümüş, 2015; Özdikmenli, 2017). Günümüzde Beta laktam temelli antibiyotik direnci, özellikle de enterobakteriler olmak üzere ciddi bir sorun olarak görülmektedir (Akalın 2004). Beta-laktamazlar nükleotid ve aminoasit dizilimlerine göre 4 gruba ayrılmakta olup bunlar A, B, C ve D olarak sınıflandırılmaktadırlar. A, C ve D grubu etki mekanizması beta-laktam antibiyotiklerinin serin ester vasıtasıyla hidrolize edilmesine dayanırken bu gurup öncelikle antibiyotiğe nonkovalent olarak bağlanmakta olup "Michaelis kompleksi" olarak da isimlendirilen nonkovalent yapı aktif uçta yer alan serbest hidroksil beta laktam halkasına doğru harekete geçerek kovalent açil-ester oluştur ve serin yapının hidrolize olması ile ortaya çıkan aktif enzim antibiyotiğin işlevini yitirmesi ile son bulduğu bildirilmiştir (Livermore, 1995).

2.7.1. Beta Laktamazların Sınıflandırılması

Beta laktamazların sınıflandırmasında farklı sistemler mevcut iken en ünlüsü Bush, Jacoby ve Medeiros tarafından geliştirilmiştir (Bush ve diğ. 1995). Bu şema moleküler yapıya dayanmakta ve dört gruba ayrılmaktadır. Ambler tarafından ortaya konan ve yaygın olarak kullanılan bir sınıflandırmadır (Ambler, 1980).

2.7.1.1. Fonksiyonel β Laktamaz Sınıflandırması

Bu sınıflandırmada biyokimyasal özellikler dikkate alınmış olup beta laktamaz inhibitörlerine olan duyarlılık, protein molekül ağırlığı ve substrat profilleri gibi özellikler gözetilerek beta laktamazları fonksiyonel olarak sınıflandırılmış ve ileri ki yıllarda ise bu sınıflandırmada güncelleme bildirmişlerdir (Bush ve diğ. 1995; Bush ve Jacoby, 2010).

2.7.1.2. Ambler Sınıflandırma

4 grup barındıran bu sınıflandırmada gruplar A, B, C, D olarak adlandırılmakla birlikte dizi sekans bilgileri ve hidrolitik mekanizmalardaki farklılıklar göz önünde bulunduğu bildirilmiş olup ilk olarak A ve B sınıfı belirlenmiştir. A sınıfının aktif bölgesi serin *β-laktamaz* olmakla birlikte B sınıfı ise aktivite için başta Zn^{2+} olmak üzere iki değerli bir metal iyonu ihtiyaç duyan metallo beta laktamazları da barındıran sınıfdır. C ve D sınıfı ise daha sonra eklenmiş olup C sınıfı yeni bir serin beta laktamaz çeşidi olarak dahil olmakla birlikte "*AmpC β-laktamazlar*" olarak da adlandırılmaktadır. Yine farklı serin beta laktamaz sınıfndan olan D sınıfı ise *OXA β-laktamazlar* olarak da isimlendirilmektedir (Ambler, 1980; Jaurin ve Grundström, 1981; Ouellette ve diğ. 1987). Aktif serin enzimlerinden olan A,C ve D sınıfında penisilloil-O-Ser enzim kovalent ara ürünlerinden oluştuğu bildirilirken B sınıfında ise bu ara madde bulunmadığı gösterilmiştir (Ambler, 1980; Galleni ve diğ. 1995).

Tablo 2.1: Bakteriyel beta laktamaz sınıflandırması (Bush ve diğ. 1995; Bush ve Jacoby, 2010; Ambler, 1980).

Bush-Jacoby Medeiros (1995)	Bush-Jacoby group (2009)	Moleküler sınıflandırma	Ayırt edici substrat/ substratlar	İnhibe eden		Temsil eden enzimler
				CA ya da TZB	EDTA	
1	1	C	Sefalosporinler	-	-	*E. coli AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1*
Hariç	1e	C	Sefalosporinler	-	-	GC1, CMY-37
2a	2a	A		+	-	PC1

Tablo 2.1 (devam): Bakteriyel beta laktamaz sınıflandırması (Bush ve diğ. 1995; Bush ve Jacoby, 2010; Ambler, 1980).

Bush-Jacoby Medeiros (1995)	Bush-Jacoby group (2009)	Moleküler sınıflandırma	Ayırt edici substrat/ substratlar	İnhibe eden		Temsil eden enzimler
				CA ya da TZB	EDTA	
2b	2b	A	Penisilinler, ilk sefalosporinler	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Geniş spektrumlu sefalosporinler, monobaktam	+	-	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Penisilinler	-	-	TEM-30, SHV-10
Hariç	2ber	A	Geniş spektrumlu sefalosporinler, monobaktam	-	-	Tem.50
2c	2c	A	karbenisilin	+	-	PSE-1, CARB-3
Hariç	2ce	A	Karbenisilin, sefepim	+	-	RTG-4
2d	2d	D	Kloksasin	Değişken	-	OXA-1, OXA-10
Hariç	2de	D	Genişlemiş spektrumlu sefalosporin	Değişken	-	OXA-11, OXA-15
Hariç	2df	D	Karbapenem	Değişken	-	OXA-23, OXA-48
2e	2e	A	Genişlemiş spektrumlu sefalosporin	+	-	CepA
2f	2f	A	Karbapenem	Değişken	-	KPC-2, IMI-1, SME-1
3	3a	B1/B3	Karbapenem	-	+	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1 B / L1, CAU-1, GOB1, FEZ-1
3	3b	B2	Karbapenem	-	+	CphA, Sfh-1

CA: Klavunik asit TZB: Tazobaktam +:var -:yok

2.7.2. Grup 1 (Ambler Class C) Beta Laktamaz Enzimleri (AmpC Enzimleri)

Bu grup Aminopenisilin inaktive eden sefalosporinaz (AmpC)-tipi enzimler olarak da adlandırılırken genellikle kromozomlarda bulunduğu belirtilse de *E. coli* gibi bazı suşlarda bulunduğu yerin kromozomdan plazmide doğru evrildiği bildirilmiştir (Minami ve diğ. 1980; Sanders ve Sanders, 1992). Bu beta laktamazlar, beta laktam antibiyotiklere maruz kalmadığında indüklendiği belirtilmiş olup farklı antibiyotikler farklı miktarlar da indüklenmektedir. İndüklenme özelliği kromozomal kaynaklı enzimler için geçerli olup plazmid kaynaklı olanlar için geçerli olmadığı ve bu enzimi üreten bakterilerin genellikle GSBL pozitif olduğu da belirtilmektedir (Atilla ve diğ. 2012). Bu grup, beta laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları başta olmak üzere penisilin, sefamisin ve 1., 2. ve 3. kuşak sefalosporinlere karşı dirençli iken sefepim ve karbapenemlere karşı duyarlı olduğu ortaya konmuştur (Sanders ve diğ. 1996). Detaylı olarak bakıldığında, klavulanik asit tarafından inhibe edilmezken oksasilin tarafından edilebildiği belirtilmektedir (Medeiros 1997; Tham ve diğ. 2010).

2.7.3. Grup 2 (Ambler Class A) Enzimleri

Grup 2 enzimler plazmidler tarafından taşındığından kolayca aktarılabildiği ve yayılım gösterebildiği belirtilmiştir. İlk keşfedilenlerin TEM ve SHV olduğu belirtilmekte olup TEM-1 1965 yılında SHV ise-1 ise 1979 yılında tanımlanmıştır. TEM-1 *Enterobacteriaceae* ailesinde, SHV-1 ise *Klebsiella* spp ve *E. coli* bakterilerinde yaygın olarak raporlandığı ortaya konulmuştur (De Champs ve diğ. 1991; Ghafourian ve diğ. 2015). Beta laktamaz inhibitörlere karşı duyarlıyken ampisilin ve 1., 2. ve 3. nesil sefalosporinlerin yanı sıra monobaktamları da hidrolize edebildiği belirtilmektedir (Livermore, 1995).

CMY-2 gen ailesi olan AmpC beta-laktamaz enzimleri, neredeyse tüm beta laktamları hem hidrolize edebilir hem de nötralize edebilir. GSBL'nin aksine, AmpC beta-laktamaz üreten bakteriler klavulanik asit tarafından inhibe edilmez (Philippon ve diğ. 2002).

2.7.4. Grup 3 (Ambler Class B) Enzimleri

Metallo beta laktamazlar bu enzimlere örnek verilebilirken karbapenemleri hidrolize edebildiği bildirilmiştir (Brun-Buisson ve diğ. 1987). Aktif bölgelerinde çinko iyonu ihtiyacı ile ayrışırken bu iyonu ile beta-laktam antibiyotikleri üzerine etki ettiği bildirilmiştir (Bush ve Jacoby, 2010).

2.7.5. Grup 4 Beta Laktamaz

Penisilinazların klavulanik asit tarafından inhibe edilmeyen tipleri olup 4 tanesi karbenisilin ve/veya kloksasilin ile yüksek hidrolizi bildirilirken metal iyonu katılımı ile sıradışı özellikler gösteren türleri de belirtilmiş ve başka sınıfı ile temsil edilip edilemeyeceği henüz netleşmemiştir (Ghafourian ve diğ. 2015).

2.7.6. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar (GSBL)

Beta laktamazların başkalaşım geçirmiş türleri olarak bildirilmektedirler (Shaikh ve diğ. 2015). GSBL enzimleri sefpirom, seftriakson ve sefepim gibi üçüncü kuşak sefalosporinleri (oksimino-sefalosporinler) hidrolize edebilen enzimler olup ayrıca sefamisin ve karbapeneme de kısmen duyarlıdırlar. GSBL genellikle klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi β-laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilir (Thomson, 2010; Schmid ve diğ. 2013; Stefani ve diğ. 2014; Tepeli ve Zorba, 2018). Geniş spektrumlu beta laktam antibiyotiklere karşı bakteriler tarafından üretilen genişlemiş spektrumu beta-laktamaz enzimleri ilk olarak 1980'li yıllarda Federal Almanya Cumhuriyeti'nde keşfedildiği bildirilirken 1990'lı yıllardan itibareren Enterobakter türlerinde hızla yayılmakta ve farklı çevre ve koşullarda raporlansa da pek çok bakteri türünde de bildirilmiştir (EFSA, 2011; Shaikh ve diğ. 2015; Tekiner, 2016). Genişlemiş spektrumlu beta laktamalazlar 2 gruba ayrılmakta olup bunlar TEM ve SHV türevi GSBL ve TEM ve SHV dışı GSBL'lerdir (Tekiner, 2016). En sık rastlananları TEM, SHV ve CTX-M olduğu bildirilirken OXA, PER, VEB, GES ve başka GSBL tipleri de belirtilmiştir (Tükenmez-Tigen ve Mülazımoğlu, 2012; Liebana ve diğ. 2013). Dünyadaki en yaygın GSBL türü olan CTX-M tipi olduğu belirtilmiş; bunlar CTX-M-1, CTXM-2, CTX-M-8, CTX-M-9 ve CTX-M-25 olarak rapor edilmiştir (Bonnet, 2004; Fernandes ve diğ. 2014). Toplam 300'den fazla GSBL enzimi bilinmekle birlikte en fazla TEM, SHV ve CTX-M bildirilmekte olup SHV Dünya'da en geniş dağılıma sahiptir (Aguilar-Montes, 2015).

2.7.6.1. TEM-tipi

İlk olarak Temoneira (TEM) enzimler 1965 yılında Yunanistan'da tanımlanmış olup *E. coli*'de izole edildiği bildirilirken TEM-3 1984 yılında *K. pneumoniae*'de izole edilerek Fransa'da raporlanmış fakat sefotaksime olan etkisi sebebiyle CTX-1 sanılsa da (Burn-Buisson ve diğ. 1987; Fazeli ve diğ. 2015), TEM-2'ye göre iki aminoasidin konumlanma farkı ile günümüzdeki ismi olan TEM-3 olarak bildirilmektedir ve genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere karşı etkili ilk TEM varyantı olarak bilinmektedir (Sougakoff ve diğ. 1988). Yaklaşık 140 adet TEM enzimi raporlanmakta bu enzimler TEM-1 ve TEM-2 türevleri olarak sıklıkla izole edilirken penisilin ve birinci nesil sefalosporinleri inhibe ederken, oksimino-sefalosporinlere karşı etkisiz olduğu ortaya konmuştur ve yine Gram negatif bakterilerde en sık TEM-1 belirlendiği bildirilmiştir (Paterson ve Bonomo, 2005; Colodner 2005; Thenmozhi ve diğ. 2014).

2.7.6.2. SHV-tipi

Sülfidril Hiper Variabıl (SHV) enzimleri sülfidril değişkene göre isimlendirilirken % 68 oranında aminoasit yapı benzerliği gösterdikleri ortaya konmuştur (Fazeli ve diğ. 2015; Tekiner, 2016). Yapılarına bakıldığında plazmidlerinde genellikle 238. pozisyonda serin yerine glisin daha az olarak ise 240. pozisyonda lizini glutamata dönüştürdükleri gösterilmiş olup bu konumlanmalarda 238. pozisyonda serin kalıntısı seftazidimin ve lizin kalıntısı sefotaksimin hidrolize etmek amacıyla önemli olduğu bildirilmiştir (El-Harrif-Heraud ve diğ. 1997; Ghafourian ve diğ. 2015). SHV-1'den TEM'e göre daha az sayıda beta laktam sentezlenmiş olup 60'dan fazla SHV enzimi raporlanmıştır (Thenmozhi ve diğ. 2014). SHV enzimler ampisilin başta olmak üzere geniş spektrumlu penilisinlere karşı etkili olduğu gösterilirken oksinomino-sefalosporinlere karşı etkisiz olduğu bildirilmiştir.

2.7.6.3. CTX-M-tipi

Sefotaksimaz (CTX-M) tipi beta-laktamazlar 2000 yılında belirlenmiş olup ilk olarak *Kluyvera* familyasında izole edilirken bu familya kromozomundan plazmide aktarıldıktan sonra tanımlandığı bildirilmiştir (Tzouvelekis ve diğ. 2000; Radice ve diğ. 2002; Ibrahimagić ve diğ. 2015). CTX-M'de nokta mutasyonu olmadığı belirtilmiştir (Radice ve diğ. 2002). CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 ve CTX-M-25 grublarında amino asit benzerlikleri sınıflandırıcı olarak belirtilmektedir (Tzouvelekis ve diğ. 2000). CTX-M beta-laktamazlar yaygın olarak *K. pneumoniae, E. coli, Shigella, Enterobacter* spp., *Salmonella, Serratia marcescens* ve *Citrobacter freundii*'de belirlenmiştir (Bonnet, 2004). CTX-M beta

laktamaz terimi sefotaksim hidrolize etmesinden kaynaklı olarak adlandırmada yer alırken sefalotini benzil-penisilinden ve sefotaksimi seftazidimden daha iyi hidrolize ettiği bildirilmiştir (Bonnet, 2004; Ghafourian ve diğ. 2015). SHV enzimlerinin geniş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize etme yetenekleri intrinsik olarak tanımlanmaktadır (Bayraktar ve diğ. 2010). Beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı olabildiği gibi tazobaktam etkisi ile inhibe olduğu da bildirilmektedir (Bush ve diğ. 1993). CTX-M üreten *E. coli*, hayvanlarda ilk olarak 2000-2001 yıllarında İspanya'da sağlıklı tavuklarda ve Japonya'da sığırlarda izole edilerek rapor edilmiştir (Briñas ve diğ. 2003; Shiraki ve diğ. 2004).

2.7.6.4. D Sınıfı OXA-tipi GSBL

Oksasilin (OXA) tipi enzimler oksiiminosefalosporinleri hidrolize etmeleri ile ön plana çıkmakta olup, oksasilini hidrolize etmesi adlandırılmasında etkili olmaktadır (Naas ve Nordman, 1999; Aktaş ve diğ. 2012). Bu enzimler OXA-10, OXA-11, OXA-14, OXA-16, OXA-17, OXA-19, OXA -15, OXA -18, OXA-28, OXA-31, OXA-32, OXA-35 ve OXA-45 GSBL olarak kabul edilirken, çoğu tipi ise genişlemiş spektrumlu sefalosporini hidrolize edemediğinden kabul edilmemektedir (Paterson ve Bonomo, 2005).

2.7.6.5. Diğer GSBL tipleri

Diğer GSBL tiplerine bakıldığında ise Guyana Extended-Resistance (GES) tipi, Brasilian Extended-Resistance (BES) tipi, Vietnamese Extended-Resistance (VEB) tipi ve Pseudomonas Extended-Resistance (PER) tipi beta laktamazlar rapor edilmektedir (Fazeli ve diğ. 2015).

2.7.6.6. Toplum, Gıda ve GSBL İlişikisi

Birleşmiş Milletlere göre, Dünya nüfusunun 2050'li yıllarda 10 milyara ulaşarak günümüze göre hayvansal protein tüketiminin 2/3 daha fazla olacağı belirtilirken gelecek 20 yılda hayvansal ürün talebinin 2 kat ve küresel süt tüketiminin % 58 artacağı öngörülmektedir (Mert ve Dellal, 2019).

Gıda ürünleri, hayvan ve insan sektörlerinin kesişme noktasında yer almakta ve antimikrobiyal direnç mobil genetik unsurlar ile sektörler arası aktarımda önemli bir rol oynamakta olup tarımsal üretimde antibiyotik kullanımı, starter kültür gibi endüstri dahilinde gıdalara eklenen bakterilerdeki direnç genlerinin olası varlığı ve antimikrobiyal dirençli bakterilerle gıda işlemeleri sırasında çapraz kontaminasyon yoluyla aktarımı yayılım

potansiyeli açısında örnek olarak verilebilmektedir (Verraes ve diğ. 2013; Madec ve diğ. 2018).

İnsanlar tarafından sıklıkla ve çokca tüketilen başta sığır eti ve kümes hayvan etleri olmak üzere gıdalarda dirençli ve MDR *E. coli* tespit edilmiştir (Gekenidis ve diğ. 2020; Guo ve diğ. 2021; Kanokudom ve diğ. 2021). Bazı MDR bakteri suşları, GSBL üretmekte ve sefalosporinler (sefotaksim, seftriakson, seftazidim) ve monobaktamlara (aztreonam) karşı direnç oluşturmaktadır (De Angelis ve diğ. 2020; Clemente ve diğ. 2021).

Hastane ve toplumsal kaynaklı sebepler dirençli suşlar ve bunları kodlayan genetik materyallerin yayılmalarında etkin rol oynarken, gıdaların da bu yayılmada etkin rolleri olduğu değerlendirilmektedir (Tängdén ve diğ. 2010). Yapılan bir çalışmada etlerde GSBL üreten ve CMY üreten *E. coli* izolatları bulunduğu ve insanlar tarafından tüketildikten sonra bağırsaklarda kolonize olup enfeksiyonlara sebebiyet verebileceği ve/veya plazmidler aracılığıyla konjugal transferi yoluyla insan suşlarına GSBL ve CMY genlerini aktarabileceği ihtimali olduğunu belirtilmektedir. Etlerdeki kontaminasyon ve insanlardaki enfeksiyonlar arasında ekolojik bir ilişki sağlandığı, ancak doğrudan bir ilişki gösteremedikleri bildirilmiştir (Doi ve diğ. 2010). Farklı bir çalışmada tavuk eti ve insanlardan izole edilen GSBL *E. coli* izolatları arasında virülans genleri, mobil direnç elementleri arasında genetik benzerlikler bulduğunu bildirilmiş olup bu duruma istinaden kontamine tavuk etinin insan enfeksiyonlarında GSBL *E. coli*'nin izole edilmesine muhtemelen katkıda bulunduğu belirtilmiş ve tavuk etinde yüksek sayılarda GSBL *E. coli* bulunması gıda güvenliğinin açısından önemli bulunmuştur (Kluytmans ve diğ. 2013).

Hayvanlardan ve hayvansal ürünlerden izole edilen bakteriler arasındaki antimikrobiyal direncin ortaya çıkışı, potansiyel olarak direnç belirleyicileri elementlerin insan popülasyonuna aktarılması nedeniyle önemli bir endişe yaratmıştır (EFSA 2009; Lei ve diğ. 2010; Thorsteinsdottir ve diğ. 2010).

2.8. *Enterobacteriaceae*'da GSBL TANI ve TEŞHİS YÖNTEMLERİ

GSBL üreten *Enterobacteriaceae* tespiti için çeşitli yöntemler farklı kurumlarca bildirilmekle birlikte WHO gibi kurumlarca insanlığı tehtit eden tehlikeler arasında gösterildikçe önemi giderek artmaktadır (EUCAST, 2017).

2.9. *E. coli*'de GSBL Tarama Yöntemleri

EUCAST klavuzuna göre doğrulama testlerinin uygulanabilmesi için tarama testinde gerek sefotaksim gerekse seftazidime karşı ve/veya her ikisine de direnç saptanması gerektiği belirtilmekte ve tarama testlerinin önemi vurgulanmaktadır (EUCAST, 2017).

Disk diffüzyon zon kriterleri Sefotaksim ve Seftazidim antibiyotiklerinde CLSI göre GSBL üreten *E. coli* için belirlenmiştir (CLSI, 2021). Bu tarama testlerinde gerek disk difüzyon, agar difüzyon, sıvı difüzyon gibi yöntemler gerekse otomatize sistemler kullanılabilmektedir (Süleymanoğlu, 2023).

2.10. GSBL DOĞRULAMA YÖNTEMLERİ

Tarama testleri sonucunda doğrulama testleri yapılmakla birlikte bu testler fenotipik ve genetik olarak 2'ye ayrılmaktadır (EUCAST, 2017).

2.10.1. GSBL Fenotipik Doğrulama

2.10.1.1. Çift Disk Sinerji Yöntemi

Bu yöntemde iki ana antimikrobiyal madde içeren diskler ön plana çıkmakta olup biri sefalosporin içeren diskler ve diğeri klavulanik asit içeren diskler olup ilgili diskler belli mesafe ara bırakılarak yerleştirilirken, sefalosporin içeren disklerin merkeze uzaklığı 15 ile 30 mm (ideal olarak 20mm) olarak belirtilmiştir. Bu yöntemde pozitif olarak değerlendirilebilmesi için Sefalosporin içeren disklerin klavunik asit içeren diske bakan yüzlerindeki birinin zon çapları genişlemesi veya arada üreme noktasın olmayacak şekilde anahtar deliği tarzından büyüme gerçekleşmesi gerektiği bildirilmiştir (EUCAST, 2017).

2.10.1.2. Kombine Disk Difüzyon Testi

Bu yöntemde ise disklerinden biri Sefalosporin içerirken diğeri aynı tür sefalosporin ve klavunik asit içermesi gerektiği belirtilmiş olup pozitif olarak değerlendirilebilmesi için klavunik asit ile kombine sefalosporinli diskin inhibisyon çapı, yalnız sefalosporin içeren diskin inhibisyon çapından 5 mm ve fazla olması gerektiği ortaya konmuştur (Towne ve diğ. 2010).

2.10.1.3. Gradiyent Test

Bu yöntemde pozitif değerlendirebilmesi için benzer şekilde sefalosporin ve sefalosporinle kombine edilmiş klavunik asit bulunan testlerde klavunik asitle kombine edilmiş tarafta 8 kat ve üzeri düşüş varsa veya hayalet zon olması gerekliliği bildirilmiştir (EUCAST, 2017).

2.10.1.4. Broth Mikrodilüsyon

Bu yöntemde iki katlı Muller Hinton besiyerinde Sefalosporin ve sefalosporinle kombineli klavulanik asit kullanılmakla birlikte pozitif olarak değerlendirebilmesi için Klavulanik asit ile kombine edilen sefalosporinin MİK değeri, sefalosporin tek olarak ölçülen MİK değerinden 8 kat ve/veya daha fazla düşük olması gerektiği belirtilmiştir (EUCAST, 2017).

2.10.2. Genetik Doğrulama

Fenotipik doğrulamalara ek olarak genotipik doğrulama yöntemleri de gerek GSBL üreten *E. coli* varlığı gerekse GSBL tür ve alt tür tiplendirme için kullanılabildiği (Bradford, 2001) bildirilirken; PZR (Bermuedes ve diğ. 1997), PFGE (Branger ve diğ. 1998) , LCR (Kim ve Lee, 2000) ve dizi sekans (Bradford, 1999) analizleri örnek olarak verilebilmektedir.

Fenotipik testlerde GSBL varlığı, AmpC üretimi ve KPC (*Klebsiella pneumoniae* karbapenemaza) varlığı doğruluk oranlarını düşürebildiği bildirilmiştir (Paterson ve Bonomo, 2005).

2.11. DÜNYA'DA ve TÜRKİYE'DE GIDA ÜRETİM VE TÜKETİMLERİ

2.11.1. Sığır ve Kırmızı Et Üretim ve Tüketim

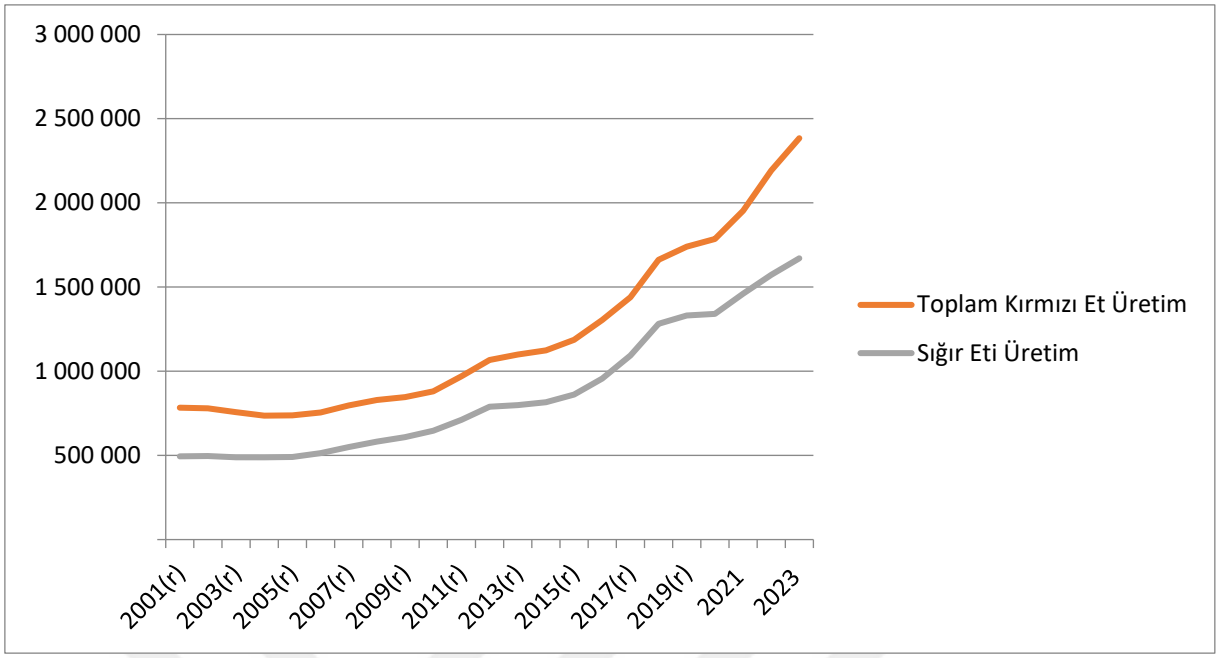
Gelişen dünyada teknoloji ve sanayileşme ön plana çıkmakta olup hayvancılık sektörü ülke ekonomilerinde göz ardı edilememekte nüfusun yeterli düzeyde beslenmesi ve dış ticaretteki rolü ile kırsal ekonomik kalkınmanın lokomotifi olarak konumladığı gösterilmiştir (TAGEM, 2021). Kırmızı etin güvenilir bir şekilde üretim ve tüketimi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin başlıca konularından biridir. Gelişmiş ülke standartlarından biri günlük % 40'tan fazla hayvansal protein tüketimi sayılabildiği belirtilirken Avrupa Birliği ülkelerinde %

58, Amerika Birleşik Devletlerinde % 64 ve Dünya'da % 40 iken Türkiye'de % 34 olarak bildirilmektedir. Detaylı olarak bakıldığında bazı ülkelerde domuz eti de tüketim sayılarına katkı sağlamakta fakat ülkemizde yalnızca küçükbaş ve büyükbaş hayvan eti mevcut orana etki ettiği belirtilmiştir (TAGEM, 2021; Eryılmaz, 2023). Dünya geneli kırmızı et tüketimine bakıldığından 2013 yılında 68,7 milyon ton iken 2019 yılında 73 milyon ton olarak raporlanmıştır (TAGEM, 2021; Eryılmaz, 2023). Sığır eti özelinde ise FAO 2018 yılı yıllık kişi başı tüketim verilerine göre Dünya ortalaması 9,1 kg iken Arjantin 55,4 kg, Brezilya 37,5 kg, ABD 37,2 kg, Özbekistan 28,5 kg ve Avustralya 28,2 kg AB ülkeleri 14,3 kg (Ergün ve Bayram, 2021) ve Türkiye'de ise 2000 yılında 9,5 kg, 2017 yılında 12,4 kg, 2019 da ise 13 kg olarak bildirilmiştir (Eryılmaz, 2023). Artan bu talebe bakıldığında önemli diğer bir konu ise arz konusu olup FAO'ya göre Dünya toplam et üretimi 2019 yılında 335,2 milyon ton iken % 39 ile zirveyi kanatlı eti (130,5 milyon ton) oluşturmuş bunu % 33 ile domuz eti (110,5 milyon ton),% 21 büyükbaş eti (72,2 milyon ton) ve % 5 küçükbaş eti (15,4 milyon ton) olduğu bildirilmiş ve 2023 yılında toplam et üretimi 371 milyon tona (karkas ağırlığı eşdeğeri) ulaştığı gösterilmişken önceki verilere paralel olarak büyük kısmı kanatlı etinden olmak üzere sırasıyla domuz eti, büyükbaş ve küçükbaş etleri takip ettiği ortaya konmuştur (Ergün ve Bayram, 2021; FAO, 2024a). Türkiye'ye bakıldığında ise kırmızı et üretimi 2019 yılında 1,2 milyon ton olarak bildirilmiş olup % 90'ı büyükbaş (sığırdan 1 milyon ton ve manda 73 ton), % 10 küçükbaş hayvanlardan (koyun 109 bin ton ve keçi 16 bin ton) elde edilmiştir (Ergün ve Bayram, 2021). 2022 yılında 2 milyon 191 bin 625 ton ve 2023 yılında % 8,8 artarak 2 milyon 384 bin 47 ton olarak tahmin edildiği bildirilmiştir (TÜİK, 2024c). Böylelikle 2019-2023 yılları arasında et üretim endeksinin koyun etinde % 80, keçi etinde % 48, manda etinde % 115, sığır etinde % 25, kanatlı eti üretimi ise % 8 oranında arttığı gösterilmiştir (Et ve Süt Kurumu 2024). Büyükbaş kırılımına odaklanıldığında 2023 yılında Dünya'da 2022'e göre % 1 artış göstererek (773.000 ton artış) 76,6 milyon ton olarak raporlanırken (FAO, 2024a) ülkemizde sığır eti tüketimin 2022 göre % 6,2 artarak 1 milyon 670 bin 606 ton olduğu ortaya konmuştur (TÜİK, 2024c).

Tablo 2.2: Türkiye büyükbaş hayvansal üretim sayıları (TÜİK, 2024b).

	2022			2023			
Hayvan türleri	**Sayı (Baş)**	**Büyükbaş, küçükbaş ve diğer hayvan sayıları içerisindeki pay (%)**	**Toplam hayvan sayısı içerisindeki pay (%)**	**Sayı (Baş)**	**Büyükbaş, küçükbaş ve diğer hayvan sayıları içerisindeki pay (%)**	**Toplam hayvan sayısı içerisindeki pay (%)**	**Değişim (%)**
Büyükbaş	**17 023 791**	**100,0**	**23,2**	**16 583 005**	**100,0**	**24,0**	**-2,6**
Sığır	**16 851 956**	**99,0**	**22,9**	**16 421 256**	**99,0**	**23,8**	**-2,6**
Kültür	8 295 825	49,2	11,3	8 070 159	49,1	11,7	-2,7
Kültür melezi	7 324 866	43,5	10,0	7 303 667	44,5	10,6	-0,3
Yerli	1 231 265	7,3	1,7	1 047 430	6,4	1,5	-14,9

FAO'ya göre Dünya et üretimlerine bakıldığında Çin, Brezilya, Avustralya, Vietnam ve Hindistan'da yüksek miktarda artışlar raporlanırken aksine Avrupa Birliği, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Birleşik Krallık ve Türkiye ciddi düşüşler sergilerken total olarak bakıldığında dengeli bir tablo bildirilmektedir (FAO, 2024a). Son yıllarda ülkemizde canlı hayvan ve hayvansal ürünlerin üretim değeri bitkisel üretim değerini geçtiği ve tarımsal üretimdeki payının yaklaşık % 60'a yükseldiği bildirilmiştir (Aral ve diğ. 2020; Eryılmaz, 2023). Bir diğer önemli konu ise hayvan sayıları olup 2010 ve 2018 yılında canlı hayvan ithalatı ile 2014 ve 2018 yılına kadar sığır sayısında artış gözlenirken sırasıyla 14.223.109 ve 17.042.506 baş hayvan raporlamış fakat 2015 yılında düşüş yaşandığı gözlenmiştir. 2021 ve 2022 yıllarında besicilikte yaşanan maliyet artışlar ile besi hayvanlarında artış gözlenmezken (Eryılmaz, 2023) geçtiğimiz yıl büyükbaş hayvan kategorisinde, sığır sayısı bir önceki yıla göre %2,6 azalarak 16.421.256 olarak bildirilmiştir (TÜİK, 2024b).



Şekil 2.1: Türkiye kırmızı et üretim istatistikleri (TÜİK, 2024c)**.**

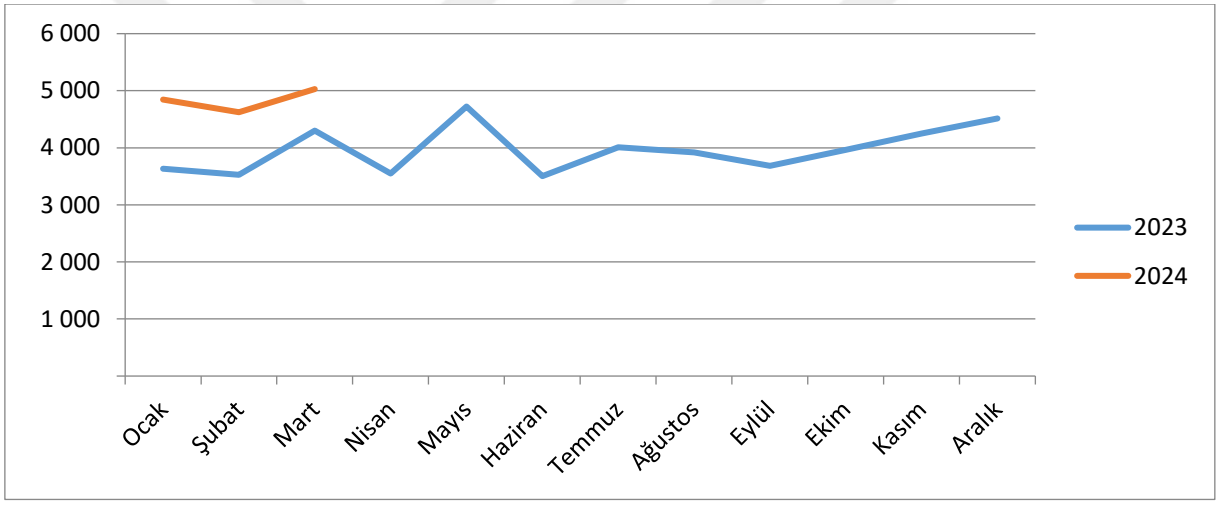
2.11.2. Hindi ve Hindi Eti Üretim Ve Tüketimi

Dünyada son birkaç yıldır olduğu gibi 2023 yılında kanatlı eti üretimi artış gösterirken 2022'e göre % 1,9 artarak 146 milyon tona ulaştığı bildirilmiş ve Afrika hariç tüm büyük bölgelerde üretimin arttığı ortaya konmuştur (FAO, 2024a). FAO'ya göre 2018 yıllık kişi başı kanatlı eti tüketimine bakıldığında zirveyi 67,5 kg ile İsrail alırken ABD 56,6 kg, Brezilya 47 kg, Birleşik Arap Emirlikleri 43 kg, Rusya 31,3 kg, Yeni Zelanda 25,5 kg ve Norveç 20,6 kg, AB ülkeleri 23 kg sıralaması belirtilmiş ve Dünya tüketim ortalaması ise 15,6 kg olduğu ortaya konmuştur (Ergün ve Bayram, 2021). Ülkemizde ise 22 kg olduğu belirtilmiştir. Bu rakamlarda en büyük pay tavuk etine aitken hindi eti de büyük bir potansiyel olarak tanımlanmıştır (Ergün ve Bayram, 2021)**.** Düşük maliyeti, yüksek protein içeriği ve tavuk etine göre düşük yağ içeriği (% 1,21) ile hindi eti tüketimi son yıllarda artış gösterdiği belirtilmektedir (Jukna ve diğ. 2012; Martínez-Laorden ve diğ. 2023)**.** Ülkemizde ise hindi eti üretimi 2024 mart ayında 2023 mart ayına göre % 16,9 artarken. 2024 ocak-mart döneminde 2023 aynı dönemine göre % 26,5 arttığı bildirilmiştir (TÜİK 2024d). Yine bir diğer önemli konu hindi sayısı iken 2023 yılında ülkemizde hindi sayısı 2022'e göre % 7,9 azalarak 3 milyon 379 bin baş olarak bildirilmiştir (TÜİK 2024b).

Tablo 2.3: Türkiye kümes hayvanları ve hindi üretim miktarı (TÜİK, 2024b).

Hayvan türleri	2022		2023		
	Miktar (Bin adet)	Pay (%)	Miktar (Bin adet)	Pay (%)	Değişim (%)
Kümes hayvanları	**366 584**	**100,0**	**373 752**	**100,0**	**2,0**
Hindi	**3 670**	**1,0**	**3 379**	**0,9**	**-7,9**

Taze hindi eti hakkında daha az bilgi mevcutken kesimhanelerde karkasların mikrobiyolojik kontaminasyon kaynağının fekal kaynaklı olduğu gösterilmiş olup *Enterobacteriaceae* ve *E. coli* hijyen göstergeleri olduğu bildirilmiştir (Jaber ve diğ. 2017; Martínez-Laorden ve diğ. 2023).



Şekil 2.2: Hindi kümes hayvancılığı üretimi (TÜİK, 2024d).

2.11.3. Çiğ Süt Üretim ve Tüketimleri

Süt, ülke ekonomilerine kattığı değer ile önemli bir sektör olarak kabul görmekte olup küresel anlamda toplam tarımsal üretimin ve hayvansal üretim değerinin sırasıyla % 8 ve % 25'ini temsil ederken ülkemizde sırasıyla % 9 ve % 15,6'sını temsil etmekle birlikte çiğ inek sütü gerek Dünya gerekse Türkiye'de en yüksek üretim değerine sahip olduğu ortaya konmuştur. 2016 yılında Dünya'da 205.695 milyon dolar ve Türkiye'de 5.238 milyon dolar olarak raporlanmıştır (Mert ve Dellal, 2019).

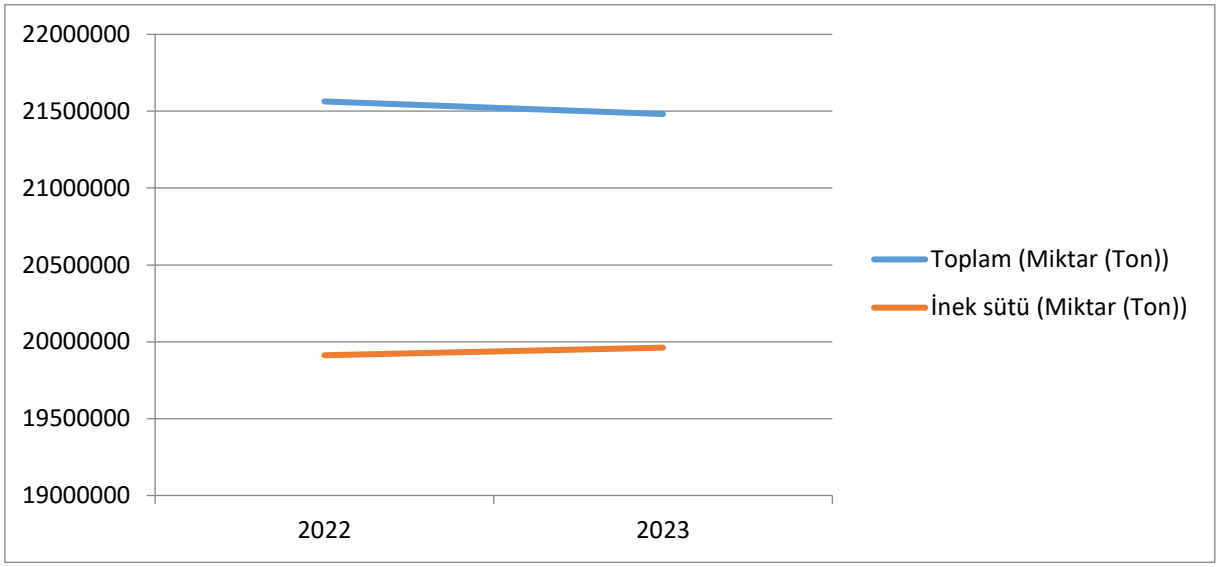
Dünya genelinde inek sütü üretimine bakıldığında 2017 yılında AB 165,5 milyon ton ile zirvede yer alırken ABD 97,7 milyon ton ile ikinci yeri almakta olup Hindistan 83,5 milyon ton, Brezilya 35,7 milyon ton, Çin 35,5 milyon ton, Rusya 30,9 milyon ton, Yeni

Zellanda 21,5 milyon ton, Türkiye 18,8 milyon ton, Pakistan 16,7 milyon ton, Meksika 12,2 milyon ton, Arjantin 10,4 milyon ton olduğu bildirilmiştir (Mert ve Dellal, 2019). Dünya inek sütü üretimine bakıldığında FAO'ya göre 2018'de 2017'e göre % 0,8 oranında artış ile 683 milyon ton olup bunun % 14,4'ünü ABD, % 13,1'ini Hindistan, % 5'ini Brezilya olmak üzere ilk 3 sırayı oluştururken 9. Sırada % 2,9 pay ile Türkiye geldiği belirtilmiştir (Ergün ve Bayram, 2021). Dünyada toplam süt üretimine bakıldığında ise 2023 yılında 2022'e göre % 1.5 artış ile 965,7 milyon ton olarak raporlanmıştır (FAO, 2024b). FAO Asya kıtası kırılımnda ise 2023 yılında 2022'e göre % 2,7 artarak 446,9 milyon tona ulaşmış olup, Hindistan ve Çin başta olmak üzere Pakistan, Türkiye, Özbekistan ve Kazakistandaki artışların etkili olduğu bildirilmiştir (FAO, 2024b). Ülkemiz çiğ süt üretimi daha detaylı olarak incelendiğinde ise 2023 yılında 2022'e göre % 0,4 azalarak 21 milyon 481 bin 567 ton olarak bildirilirken sütün sağlandığı kaynak kırılımında ise 2023 yılında 2022'e göre keçi sütü % 0,5, inek sütü % 0,2 artış ile koyun sütü % 12,5 ve manda sütü üretimi % 1,3 düşüş ile tamamlandığı bildirilmiştir. Çiğ inek sütü üretimi 2023 yılında 19 milyon 961 bin 908 ton olarak raporlanmıştır (TÜİK, 2024a). 2019 yılında İnek sütü üretiminde şehir kırılımları incelediğinde Konya, İzmir, Erzurum, Balıkesir ve Diyarbakır yaklaşık % 23'ünü oluştururken, manda sütünde ise Samsun, Diyarbakır, İstanbul, Bitlis, Tokat ve Balıkesir yaklaşık üretimin yarısını oluşturduğu bildirilmiştir (Et ve Süt Kurumu, 2020). 2022 yılına gelindiğinde ise büyükbaş süt üretiminin yine yaklaşık % 23'ü Konya, İzmir, Erzurum, Balıkesir ve Diyarbakır oluşturduğu bildirilmiştir (Et ve Süt Kurumu, 2024). Yıllık kişi başı süt tüketimi Belarus 111,6 kg, Ukrayna 109,1 kg, Avustralya 103,2 kg ve AB ülkeleri 65,1 kg'dır (Et ve Süt Kurumu, 2020). Ülkemizde ise 2019 yılında Ulusal Süt Konseyince 39,7 kg/kişi olduğu bildirilmiştir (Ulusal Süt Konseyi, 2020; Ergün ve Bayram 2021).

Diğer bir süt üretiminin değerlendirilmesinde kullanılan bilgi ise üretilen inek sütünün sanayiye aktarılma oranı olup Dünya'da % 64, AB'de % 94, ABD'de % 100 ve Türkiye'de % 50 iken (Mert ve Dellal, 2019), bölgesel olarak Ege ve Marmara Bölgesinde % 90'ın üstünde olup İç Anadolu Bölgesinin % 54 ve Doğu Anadolu Bölgesinin ise yaklaşık % 4 ile düşük bir seviyede yer aldığı ortaya konmuştur (Et ve Süt Kurumu, 2020). İşte bu düşük seviye zoonoz hastalıklar ve bunlara bağlı halk sağlığı açısından tehdit yarattığı belirtilmiştir (Mert ve Dellal, 2019).

Yapılan bir çalışmada pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin pastörize edilenlerden 840 kat daha fazla enfeksiyon sebebiyet verdiği gösterilirken 14 yıl boyunca süren farklı bir

çalışmada süt ürünleri kaynaklı salgınların % 75'inin çiğ süt satışına izin veren eyaletlerde raporlandığı ortaya konmuştur (Langer ve diğ. 2012; Gelalcha ve Kerro Dego, 2022). Uluslararası süt ürünleri ticareti incelendiğinde ihracat üst üste 2 yıl düşüş ile 2023 yılında 84,7 milyon ton (süt eşdeğeri olarak) olduğu bildirilirken Kuzey Amerika, Asya, Güney Amerika ve Orta Amerika, Karayipler ve Afrika düşüşleri doğrular nitelikte olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, Avrupa ve Okyanusya ihracat artışlarını sürdürmüştür (FAO, 2024b).



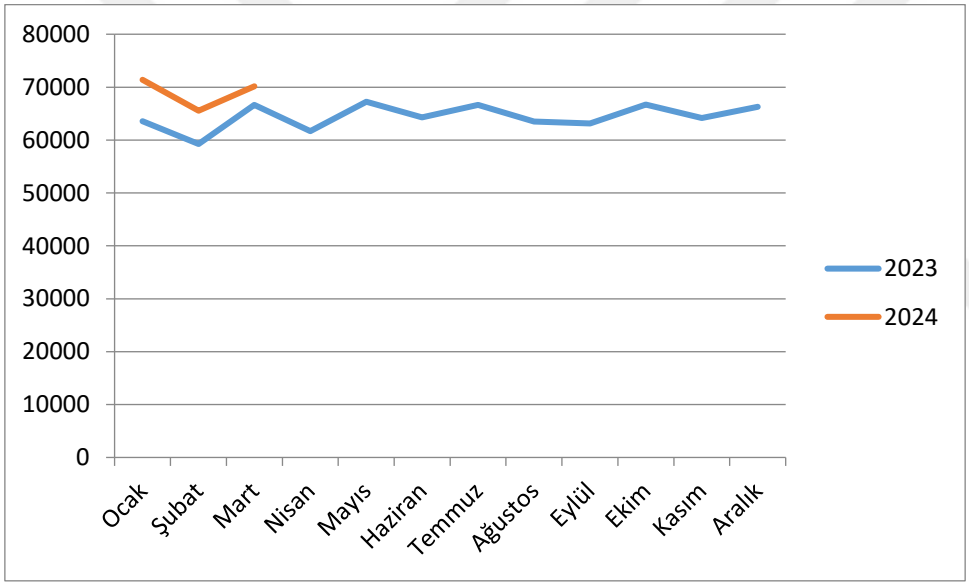
Şekil 2.3: Çiğ süt üretim istatistikleri (TÜİK, 2024a)**.**

2.11.4. Peynir Üretim ve Tüketimleri

Peynir, somut bir delil olmamakla ve farklı anlatımlar olsa da yaklaşık 8000 yıl önce Dicle ve Fırat arasındaki bölgede keşfedildiği tahmin edilmekte olup sütteki mikrobiyal büyüme ve asit üretimi veya depolama amacıyla kurutma girişimleri sırasında meydana geldiği bildirilmektedir. Kazein, izoelektrik noktasına ulaştığında pıhtılaşmış ve ilk fermente süt ürünü tesadüfen üretildiği bildirilse de sütün tesadüfen ekşidiği gibi bilgilerde kaynaklarda mevcut olduğu ortaya konmuştur (Bekiroğlu, 2019; Hastaoğlu ve diğ. 2021). Dünyada 1000'den fazla peynir çeşidi olduğunu tahmin edildiği bildirilTmiştir (Hastaoğlu ve diğ. 2021).

Dünya peynir üretimi artan bir çizgi izleyerek 1990-1994 yıllarında ortalama 14,32 milyon ton iken 1995-1999'da 15,26 milyon tona, 2000-2004'de 17,30 milyon tona, 2005-2009'da 19,29 milyon tona, 2010'da 20,23 milyon tona, 2021'de 25.342 bin tona ve 2022'de 25,405 bin tona ulaştığı raporlanmıştır (Kart ve Demircan 2014; TEPGE, 2023), Ülkelerin

toplam üretim paylarına bakıldığında ise 2010 yılında % 25,17 ABD ile ilk sırada yer almakta olup % 10,03 Almanya, % 9,38 Fransa, % 5,66 İtalya % 3,72 Türkiye ise % 0,77 olarak belirlenirken bu rakamlar 2022 yılı için % 42,1 AB ve % 25 ABD olarak bildirilmiştir (Kart ve Demircan 2014; TEPGE, 2023), Dünya peynir ihracatı 2022'deki hafif düşüşün ardından 2023'te yüzde 1,7 artışla 3,6 milyon tona yükselerek tüm zamanların en yüksek hacmine ulaştığı belirtilmiştir (FAO, 2024b). Türkiye'nin üretim grafiğine bakıldığında ise 1990- 1994 141 bin ton, 1995- 1899 135 bin ton, 2000- 2004 126 bin ton, 2005-2009 148 bin ton, 2010 156 bin ton, 2021 764 bin ton ve 2022 721 bin ton olarak raporlanmıştır (Kart ve Demircan 2014; TEPGE, 2023). 2024 yılında ise Mart ayında 2023 Mart ayına göre, inek peyniri üretimi % 5,3 artarken 2024 Ocak-Mart döneminde ise 2023 dönemine göre % 9,3 arttığı gösterilmiştir (TÜİK, 2024e).



Şekil 2.4: Süt ve süt ürünleri üretimi (TÜİK, 2024e).

Yıllık kişi başı peynir tüketiminde 2009 yılında Dünya ortalaması 2,90 kg olarak bildirilmiş olup zirvede ise 26,70 kg ile Yunanistan, 24,6 kg ile Fransa, 22,80 kg ile Danimarka, 22,80 kg ile İtalya, 21,50 kg ile Avusturya, 20,6 kg ile Hollanda ve 20,1 kg ile Almanya gelmekteyken 2022 yılına gelindiğinde 20,9 kg ile AB ve 17,9 kg ile ABD en çok tüketen ülkeler arasında bildirilmekte olup Dünyaya paralel olarak Türkiye'de en sık tüketilen süt ürünlerinden biri peynirken aksine 2009 yılında kişi başı tüketim 1,9 kg olarak bildirilmiştir (Kart ve Demircan 2014; Hastaoğlu ve diğ. 2021). Avrupa Birliğinde ise kişi başı peynir tüketiminde, 18,4 kg ile en fazla peynir tüketimi gerçekleşmiştir (Et ve Süt Kurumu, 2020). Dünya peynir ihracatına bakıldığında ise 2022 yılında düşüş gözlensede

2023'te % 1,7 artış göstererek 3,6 milyon ton olarak bildirilmiş ve rekor hacmine ulaşmıştır (FAO, 2024b).

2.12. YASAL MEVZUAT

Türkiye'de Gıda Hijyeni'nin sağlanmasına yönelik Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği Resmi Gazete'de yayınlanmıştır. Et ile ilgili bölümünün adı "Türk Gıda Kodeksi Et, Hazırlanmış Et Karışımları Ve Et Ürünleri Tebliği"dir. Bu tebliğ Resmi Gazete Sayı: 28157'de 29.12.2011 tarihinde yayımlanarak yürürlüğe girmiştir, peynir ile ilgili bölümünün adı "Türk Gıda Kodeksi Peynir Tebliği"dir. Bu tebliğ Resmi Gazete Sayı: 28157'de 29.12.2011 tarihinde yayımlanarak yürürlüğe girmiştir Söz konusu Yönetmeliğin uygulanmasından sorumlu olan bakanlık, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı'dır.

3. YÖNTEM

3.1. GEREÇ

3.1.1. Gıda Örnekleri

Bu çalışmada 2021 yılında 65 adet hindi örneği, 2022 yılında 52 adet kırmızı et örneği, 2023 yılında 50 adet çiğ süt örneği ve 2023 yılında ise 50 adet taze peynir olmak üzere 217 gıda örneği toplanmıştır. Sığır eti, hindi, çiğ süt ve peynir örnekleri İstanbul'daki çeşitli market (n=99), kasap (n=18), semt pazarları (n=75) ve süt işletmelerinden (n=25) olmak üzere 217 adet örnek steril poşetler içinde ve soğuk muhafaza koşullarında (+4°C) İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı Laboratuvarına ulaştırılarak analize alınmıştır.

3.1.2. Kalite Kontrol Suşları

E. coli izolasyonu ve identifikasyonunun doğrulanması amacıyla *E. coli* ATCC 25922, referans suşu kullanılmıştır**.**

3.1.3. Analiz için Laboratuvarda Kullanılan Ekipmanlar ve Aletler

- Otoklav (Hirayama, HV-50L, Japonya)
- Stomacher (Interscience, Fransa)
- Elektrikli pipet pompası (Isolab, Almanya)
- Hassas terazi (Sartorious, CP224S, Almanya)
- Terazi (RADWAG, WTB2000, Polonya)
- Elektronik saat (Isolab, Türkiye)
- +4°C ve -20°C'lik çift kapılı buzdolabı (Samsung, RSA1STSL, Güney Kore)
- Vorteks karıştırıcı 2500 devir/dakika (Velp Scientifica, İspanya)
- Mc Farland Densitometresi (Biosan, Litvanya)
- Mikropipet (10-100-1000 Thermo Fisher Scientific, Amerika Birleşik Devletleri)
- Santrifüj (Hettich, Micro 120, Almanya)
- Etüv (Memmert, IN55, Almanya)

- Steril biogüvenlik kabin (Class II, Amerika Birleşik Devletleri)
- Mini santrifüj (Isolab, D1008, Almanya)
- Çalkalamalı su banyosu (Memmert, Almanya)
- Kuru Blok (Grant-Bio, PCH-2, İngiltere)
- Thermal cycler PCR cihazı (Biorad, PTC0200, Meksika)
- Güç kaynağı ve elektroforez sistemi (Thermo Fisher Scientific, EasycastB1, Amerika Birleşik Devletleri)
- Jel görüntüleme sistemi (Viber Lourtmat, Almanya)
- Epoch2 (BioTek, USA)

3.1.4. Analizlerde Kullanılan Besiyerleri

3.1.4.1. Tryptone Bile X glucoronide (TBX) Agar (Oxoid CM0945)

Fomülasyon**;** Tryptone 20,0 g/L, Bile Salts No. 3 1,5 g/L, Agar 15 g/L, X-glucuronide 0,075 g/L, pH 7,2 ± 0,2 25°C'de)

36,6 gr Tryptone Bile X glucoronide Agar (Oxoid CM0945) tartılarak 1000 ml distile su içerisine eklenmiş ve homojienize edilerek 121°C'de 15 dakika sterilize edilmiştir.

3.1.4.2. Eosin Methylene Blue Agar (EMB) (Modified) Levine (Oxoid CM0069)

Formülasyon; Peptone 10 g/L, Lactose 10 g/L, Dipotassium hydrogen phosphate 2 g/L, Methylene blue 0,065 g/L, Agar 15 g/L, pH 6,8 ± 0,2

37,5 gr Eosin Methylene Blue Agar (Oxoid CM0069) tartılarak 1000 ml distile su içerisine eklenmiş ve homojenize edilerek 121°C de 15 dakika sterilize edilmiştr.

3.1.4.3. Tryptone Soya Agar (TSA) (Oxoid CM0131)

Formülasyon Pancreatic digest of casein 15 g/L, Enzymatic* digest of soya bean 5 g/L, Agar 15 g/L, pH 7,3 ± 0,2, 25°C'de

40 gr Tryptone Soya Agar (Oxoid CM0131) tartılarak 1000 ml distile su içerisine eklenmiş ve homojenize edilerek 121°C' de 15 dakika sterilize edilmiştir.

3.1.4.4. Tryptone Soya Broth (TSB) (Oxoid CM 129)

Formülasyon Pancreatic digest of casein 17 g/L, Enzymatic digest of soya bean 3 g/L, Sodium chloride 5 g/L, Dipotassium hydrogen phosphate 2,5 g/L, Glucose 2,5 g/L pH 7,3 ± 0,2, 25°C'de.

30 gr Tryptone Soya Broth (Oxoid CM 129) tartılarak 1000 ml distile su içerisine eklenmiş ve homojenize edilerek 121°C de 15 dakika sterilize edilmiştir.

3.1.4.5. Mueller-Hinton Agar (MHA) (Oxoid CM 0337)

Formülasyon: Beef, dehydrated infusion from /içerik kontrol et(300 g/L, Casein hydrolysate 17,5 g/L, Starch 1,5 g/L, Agar 17,0 g/L, pH 7,3 ± 0,1, 25 °C' de,

38 gr Mueller-Hinton Agar (Oxoid, CM 0337) tartılarak 1000 ml distile su içerisine eklenmiş ve homojenize edildikten sonra 121°C de 15 dakika sterilize edilmiştir.

3.1.5. Moleküler Analizlerde Kullanılan Solüsyon ve Malzemeler

- SDS pure Ph. Eur. (AppliChem, A4259, 1000)
- Ethanol Absolute (Sigma-Aldrich, 32221)
- SDS pure Ph. Eur. (AppliChem, A4259, 1000)
- Trizma® Base (Sigma-Aldrich, T1503, CAS no: 77-86-1)
- Glycerol (Sigma-Aldrich, G5516, Germany)
- Phenol/Chloroform/Isoamyl Alcohol (Amresco, K169)
- Proteinaz K (SIGMA P2308-100MG)
- Safe View Classic (ABM, G108)
- Seakem® LE Agarose (Lonza, 50004)
- 25 mM $MgCl_2$ (Thermo Fisher Scientific)
- 10X Tag Buffer with KCL (Thermo Fisher Scientific)
- Tag DNA Polymerase 5 U/µL, 500 U (Thermo Fisher Scientific, EP0402)
- Lysozyme 50000U/mg (Merck, 05281)
- 10 mM Tris-HCL, pH 8,0
- GeneRuler 100 bp DNA Ladder 0,5 µg/µl, 50 µg (Thermo Fisher Scientific, SM0241)
- 2- Propanol (Sigma-Aldrich, 24137)

3.2. YÖNTEM

3.2.1. *E. coli* İzolasyonu

E. coli izolasyonu için IS0 16649-1:2018 standardı kullanılarak; 25 gr sığır eti, hindi eti veya peynir örneği ayrı ayrı stomacher poşetine konulup tartılmıştır, çiğ inek sütünde ise 25 ml örnek kullanılmış olup üzerlerine 225 ml Buffer Peptone Water (BPW) ilave edilmiş ve 2 dk. Stomacher'de (Interscience, Fransa) homojenize edildikten sonra TSB'de (Oxoid CM 00129, Basingstoke, İngiltere) 37 °C'de 24 saat etüvde inkübe edilmiştir. Bu inkübasyon süresi sonunda, ilgili örneklerden kromojenik TBX Agar (Oxoid, CM 0945) üzerine homojenat konulurken drigalski çomağı kullanılarak ile agar yüzeyine yayılmış ve 44 °C'de 24 saat inkube edilmiştir. İnkübasyon sonunda mavi-yeşil koloni morfolojileri *E. coli* şüpheli kabul edilmiştir.

3.2.2. EMB Agarda *E. coli* Doğrulama

TBX Agar'da inkübasyon sonunda şüpheli kabul edilen mavi-yeşil koloniler, mikrobiyolojik doğrulama için EMB Agar (Oxoid, CM0069)'a öze yardımı ile aktarılmış ve 37 °C'de 24 saat etüvde inkübe edilerek siyah merkezli yeşil metalik parlaklık gösteren koloniler *E. coli* pozitif kabul edilmiştir.

3.2.3. Saflaştırma ve Stoklama

Pozitif kabul edilen *E. coli* izolatlarının saflığının kontrolü için ilgili izolatlar TSA'ya (Oxoid, CM 0131) aktarılmış olup 37 ^{o}C'de 24 saat inkübe edilmiş ve inkübasyon sonunda saflıklarının değerlendirmesi sağlanmıştır. Saf olduğu değerlendirilen izolatlar % 20 gliserollü (Sigma-Aldrich, G5516, Germany) TSB (Oxoid, CM 0129) solüsyonuna aktarılarak daha sonra kullanılmak üzere -80 ^{o}C'de muhafaza edilmiştir.

3.2.4. DNA Ekstraksiyonu

Liu ve diğ. (2004) tarafından geliştirilen method baz alınarak genomik DNA ekstraksiyonu gerçekleştirilmiş olup bu doğrultuda *E. coli* şüpheli suşlar cam tüplerdeki TSB (Oxoid, CM 129) içerisinde 37 ^{o}C'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda 2 ml eppendorf tüplere 750 µl bakteri süspansiyonu konularak 10.000 rpm'de 5 dakika santrifüj (Hettich, Micro 120, Almanya) edildikten sonra dip kısma çöken bakteri süspansiyonının canlı kısmı korunarak üst kısım otomatik pipet kullanılarak uzaklaştırılmıştır. Dip kısımda

korunan pelete öncelikle 500 µl 4 mg/ml lizozim (Merck, 05281) içeren 1xTE [1xTE: 10 mM Tris-HCl / 1 mM EDTA (pH:8, disodiumsalt dihydrate)] eklenerek 37 ºC'de 18 saat su banyosunda (Memmert, Almanya) bekletilmiş ve bakteri hücre duvarı parçalanmıştır. Daha sonra bu parçalanan bakterilerin üzerine 20 µl 20 mg/ml proteinaz K (SIGMA P2308-100MG)/ dH_2O ve 250 µl % 10 SDS eklenerek 56ºC'de 2 saat boyunca su banyosunda inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda Proteinaz K aracılığıyla hücre içi proteinlerininde parçalanması sonrası 14.000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiş ve asıl amaç olan DNA ekstraksiyonu için eppendorfa 750 µl 25:24:1 Fenol: Kloroform: İzoamilalkol eklenerek alkol ve numunenin daha iyi muamele olması için 15-20 kere alt-üst edilmiş olup sonrasında 14.000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Bu işlem neticesinde eppendorfta 3 faz gözlenmiş olup akuaz faz, ara faz ve organik faz olarak isimlendirilmektedir. Bu aşamada akuaz faz otomatik pipet aracılığı ile başka bir eppendorf tüpe alınırken ara faza herhangi bir müdaleden kaçınılmıştır. Daha sonra DNA çöktürme aşamasına geçilerek eppendorf tüpe 150 µl 5 M NaCl eklenmiş ve 15-20 kez alt üst edilmiş olup üzerine 1:1 hacime eşdeğer (600–700 µl) isopropanol (2-propanol) (Sigma-Aldrich, 24137) eklenmiştir. Bu işlem sonrasında bulanık renkteki süspansiyonün berrak bir hal aldığı gözlenmiş ve bu süspansiyon 14.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Nihayetinde toplu iğne başı büyüklüğünde DNA eppendorf tüpün dip kısmında birikim göstermiş üst kısımdaki süspansiyon DNA'ya zarar vermeden dökülmüştür. Az da olsa ependorf tüpünde kalan damlacıklar tüp ters çevrilerek peçeteye emdirilmiştir. Eppendorf tüpün dip kısmındaki DNAt üzerine -20 ºC'de bekletilen soğuk % 70'lik EtOH (Sigma-Aldrich, 32221)'den 750 µl eklenmiş ve 5-10 sn vortekslenerek peletin alkolle iyice yıkanması sağlanmıştır daha sonra 14.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek DNA'nın tekrar dip kısımda birikimi sağlanmış ve önceki aşamadaki hassaslık devam ettirilerek alkol dökülmüş ve bu alkol ile yıkanma aşaması 2 kere tekrar edilmiştir. Alkolün uzaklaştırılması sonrası kalabilecek alkol için 55ºC'de 45-50 dk'da Dry Block (Grant-Bio, PCH-2, İngiltere)'ta bırakılarak alkolün uçurulması sağlanmştır.

3.2.5. Polimer Zincir Reaksiyonu (PZR)

PZR, şüpheli suşların kesin tanısı ve antibiyotik direnç genlerinin varlığının araştırılması amacıyla kullanılmıştır.

3.2.5.1. 16S rRNA (E. coli spesifik) Varlığının Araştırılması

E. coli spesifik olarak ECO 1-2 primeri (16S rRNA) 585 bp 'da görüntülenebilirken *E. coli* varlığı için kullanılan bir primerdir (Schippa ve diğ. 2010).

ECO 1-2 primer dizileri:

Forward primer: 5 ' -GACCTCGGTTTAGTTCACAGA -3 '

Revers primer: 5 ' –CACACGCTGACGCTGACCA- 3 '

Şüpheli *E. coli* suşlarının DNA ekstraksiyonu sonrasında elde edilen DNA PZR yöntemi ile spesifik ECO 1-2 primeri ile tanımlanmıştır. Bu aşamda her bir örnek için: 2,5 µl DNA, 2,5 µl 10X reaksiyon tamponu KCl (Thermo), 2,5 µl dNTP karışımı (dATP, dTTP, dGTP, dCTP), 1,5 µl $MgCl_2$ (25 mM) (Thermo), 0,5 µl forward primer (10 uM), 0,5 µl reverse primer (10 uM), 1 U Taq DNA polimeraz, dH_20 ile 25 µl'ye master mix tamamlanmıştır. ECO 1-2 için termalcycle başlangıç için 1 döngü 95°C'de 5 dakika, denatürasyon için 30 döngüde 95°C'de 30 saniye, bağlanma için 55°C 45 saniye, uzama için 72°C'de 45 saniye, son uzama için 72°C'de 7 dakika PZR koşulları kullanılmıştır.

3.2.5.2. Agaroz Jel Elektroforez

İlgili PZR sonucundaki numuneler yatay elektroforez sisteminde (Thermo Owl B1) yürütülmüş olup bu işlem sırasında % 1,5'lik agaroz içeren [1×TAE tamponu (0,04 M Tris-acetate, 0,001 M EDTA) içerisinde] mutajen olmayan SafeView DNA boyası (ABM, G108) eklenmiş olan jelde kullanırken sonuçlar 100 bp DNA ladder (Thermo Fisher Scientific, SM0241) ile jel görüntüleme sisteminde (Vilber Lourmat) görüntülenmiştir.

3.2.5.3. GSBL Gen Varlığının Araştırılması

GSBL gen varlığının araştırılması amacıyla PZR yöntemi kullanılmıştır (Fang ve diğ. 2004). bla_{SHV} geni için 5'-CTTTATCGGCCCTCACTCAA-3', ve 5'-AGGTGCTCATCATGGGAAAG-3' primer dizlileri 237 Bp (Fang ve diğ. 2004), bla_{TEM} geni için 5'-CGCCGCATACACTATTCTCAGAATGA-3' ve 5'-ACGCTCACCGGCTCCAGATTTAT-3' primer dizileri 445 Bp (Monstein ve diğ. 2007), bla_{CTX-M} geni için 5'-ATGTGCAGYACCAGTAARGTKATGGC-3' ve 5'-TGGGTRAARTARGTSACCAGAAYCAGCGG-3' primer dizileri 593 Bp (Boyd ve diğ. 2004) GSBL gen varlığı belirlenmesi için tercih edilmiştir. Şüpheli suşların DNA ekstraksiyonu sonrasında elde edilen DNA multipleks PZR yöntemi ile tanımlanırken bu aşamada her bir örnek başına 2,5 µl DNA, 2,5 µl 10X reaksiyon tamponu KCl (Thermo), 2,5 µl dNTP karışımı (dATP, dTTP, dGTP, dCTP), 1,5 µl $MgCl_2$ (25 mM) (Thermo), 0,5 µl her primer için forward primer (10 uM), 0,5 µl her primer için reverse primer (10 uM), 1 U Taq

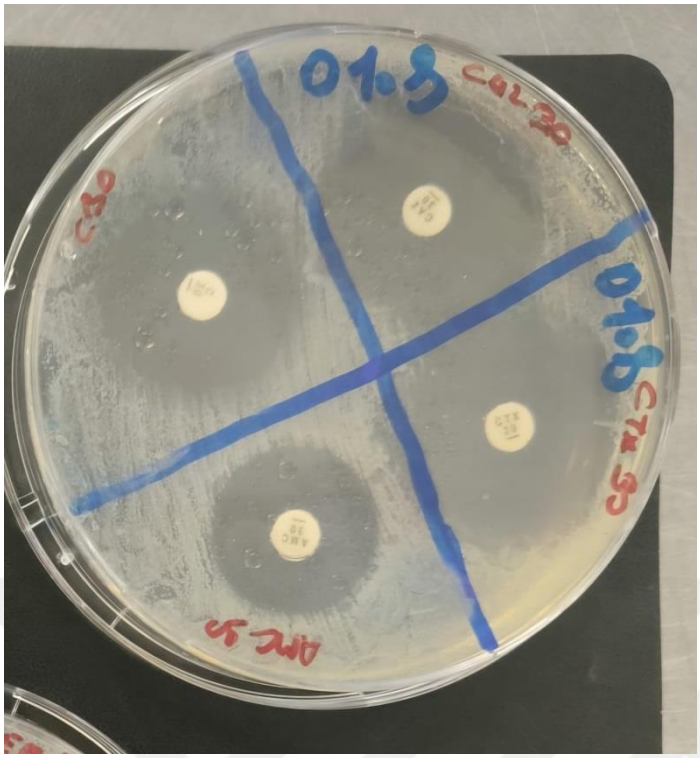
DNA polimeraz, dH_20 ile 25 µl'ye master mix tamamlanmıştır. Multipleks GSBL için döngü başlangıç için 1 döngü 95°C'de 15 dakika, denatürasyon için 30 döngü 94°C'de 30 saniye, bağlanma için 62°C'de 90 saniye, uzama için 72°C'de 60 saniye, son uzama için 72°C'de 10 dakika PZR koşulları kullanılmıştır.

3.2.5.4. Agaroz Jel Elektroforez

İlgili PZR sonucundaki numuneler yatay elektroforez sisteminde (Thermo Owl B1) yürütülmüş olup bu işlem sırasında % 1,5'lik agaroz içeren [1×TAE tamponu (0,04 M Tris-acetate, 0,001 M EDTA) içerisinde] mutajen olmayan SafeView DNA boyası (ABM, G108) eklenmiş olan jelde kullanırken sonuçlar DNA ladder (Thermo Fisher Scientific, SM0241) ile jel görüntüleme sisteminde (Vilber Lourmat) görüntülenmiştir.

3.2.6. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

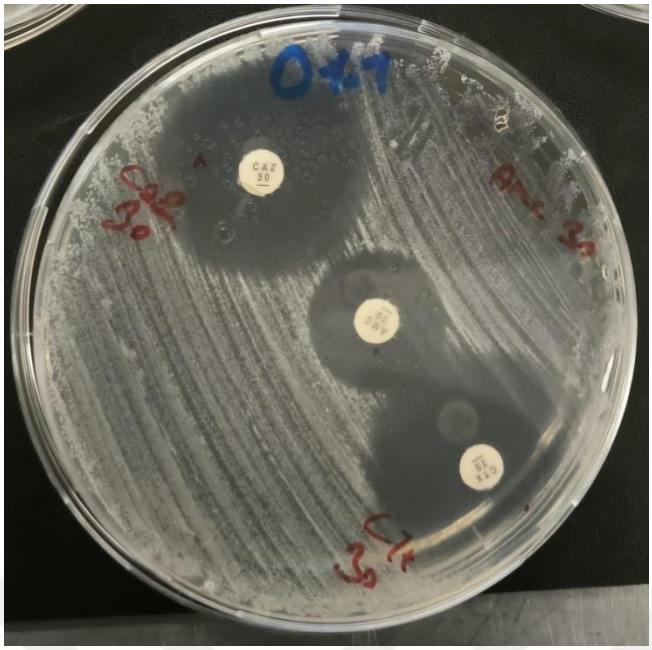
Antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması için disk diffüzyon yöntemi kullanılmış olup öncelikle izolatlar TSA agarda (Oxoid, CM0131**)** yeniden elde edilmiş ve steril swab yardımıyla McFarland No 0,5 olacak şekilde densitometre (Biosan, Litvanya) ile bulanıklık standardına göre cam tüplerde fizyolojik tuzlu su içine ilave edilerek MHA (Oxoid, CM 0337) yüzeyine drigalski çomağı kullanılarak yayılmıştır. Daha sonra her petride 4 adet disk yer alacak şekilde antibiyotik diskleri yerleştirilirken burada kullanılan antibiyotik diskleri Ampisilin (AMP) (Oxoid, CTOOO3B, 10 µg), Amoksisilin Klavulanik Asit (AMC) (Oxoid, CT0223B, 30 µg), Sefotaksim (CTX) (Oxoid, CT0166B, 30 µg), Seftazidim (CAZ) (Oxoid, CTO412B, 30 µg), Kloramfenikol (C) (Oxoid, CT0013B, 30 µg) ve Meropenem (MEM) (Oxoid, CT0774B,10µg) olup EUCAST (2024) ve CLSI (2021)'de *E. coli'*ye uygun olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 3.1: Disk diffüzyon görüntüsü.

3.2.7. GSBL Fenotipik Doğrulama Testi

Fenotipik doğrulama için çift disk sinerji testi kullanılmış olup saklanan izolatlar TSA'da (Oxoid, CM0131) yeniden elde edilmiş ve McFarland No 0,5 bulanıklık standardına göre cam tüplerde fizyolojik tuzlu su içine ilave edilerek MHA (Oxoid, CM 0337) yüzeyine drigalski çomağı kullanılarak yayılmıştır. Daha sonra ortada amoksisilin klavulanik asit (Oxoid, CT0223B, 30 µg) ve 20 mm yanına sefotaksim (Oxoid, CT0166B, 30 µg) ile seftazidim (Oxoid, CTO412B, 30 µg) diskleri yerleştirilmiş ve petriler 37 °C'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda pozitif olarak değerlendirilme için sefalosporin grubu disklerden birinin klavulanik asitli diske bakan yüzeye doğru zonun genişlemesi gerekmektedir (EUCAST, 2017).

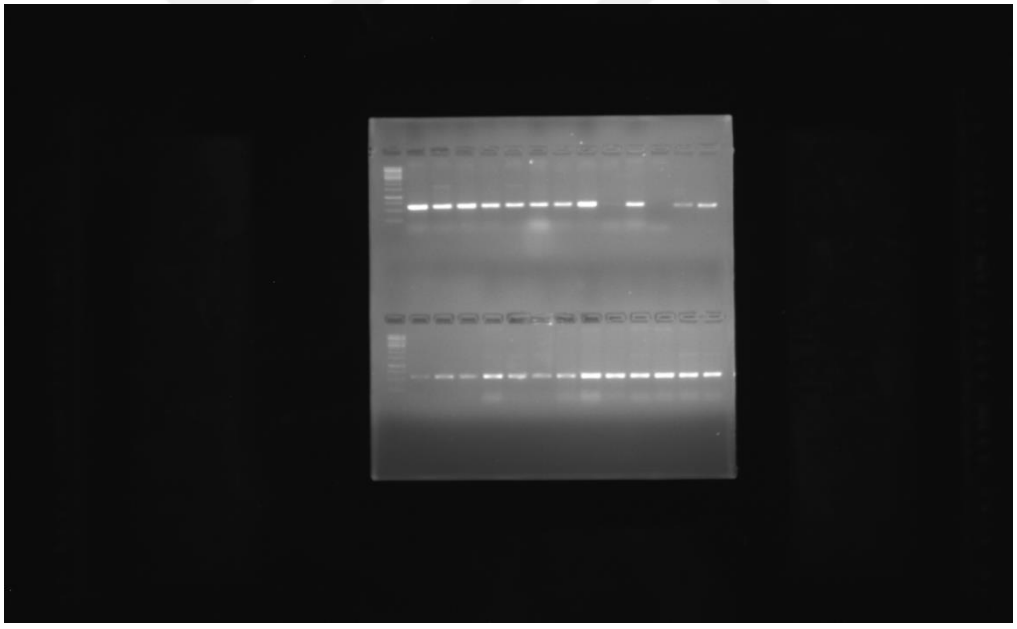


Şekil 3.2: Çift disk sinerji testi görüntüsü.

4. BULGULAR

4.1. GIDALARDAN ELDE EDİLEN *E. coli* İZOLAT SAYILARI

TBX agar ekimleri neticesinde 47 adet şüpheli *E. coli* (% 21,65) izolatı tespit edilirken bu izolatların EMB agardaki inkübasyonu sonunda 31 adet şüpheli *E. coli* (% 14,28) izolatı gözlemlenmiş olup EMB agardaki şüpheli *E. coli* izolatlarının identifikasyonu için PZR analiz yöntemi tercih edilmiştir. Bu aşamada *E. coli* spesifik ECO1-2 (16S rRNA, *E. coli* spesifik) genlerinin varlığı araştırılarak, bu geni içerenler *E. coli* kabul edilmiş olup 29 adedinde ECO 1-2 (16S rRNA, *E. coli* spesifik) (% 13,36) geni tespit edilmiştir. Tüm analizler sonucunda en çok hindi etlerinde (% 26,15) *E. coli* izole edilirken bu oran sığır etlerinde % 15,38 ve çiğ sütlerde % 8 olarak belirlenmiş olup taze peynirlerde hiç *E. coli* izole edilememiştir.



Şekil 4.1: Eco 1-2 PZR jel görüntüsü.

Üst sıra soldan sağa üst sıra; 100 bp DNA ladder, H7,D101, H67, H681, D110, H151, H152, S2052, D1172, H10, D106, D1171, H13 şüpheli *E.coli* suşlarından elde edilen genomik DNA sonuçları

Alt sıra soldan sağa üst sıra; 100 bp DNA ladder, H23, H22, H14, H8, H19, S2051, D120, H39, H10 H20, S1891, H12, D108 şüpheli *E.coli* suşlarından elde edilen genomik DNA sonuçları

Tablo 4.1: Toplanılan gıda örneklerinde tespit edilen *E. coli* sayısı.

Numune Türü	Toplanan Örnek Sayısı	TBX Agarda Şüpheli *E. coli* Sayısı	EMB Agarda Şüpheli *E. coli* Sayısı	ECO Pozitif İzolat Sayısı	1-2 Toplam *E. coli* Sayısı
Sığır eti	52	13	10	8	**8**
Hindi eti	65	19	17	17	**17**
Çiğ süt	50	8	4	4	**4**
Taze peynir	50	7	0	0	**0**
TOPLAM	**219**	**49**	**31**	**29**	**29**

4.2. *E. coli* İZOLATLARINDA DİSK DİFFÜZYON YÖNTEMİ ile ANTİBİYOTİK DUYARLILIK SONUÇLARI

Antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması için disk diffüzyon yöntemi kullanılmış olup toplam 6 adet antibiyotik diski yerleştirilirken EUCAST (2024) kılavuzlarına uygun olarak ölçülmüş, EUCAST (2024) ve CLSI (2021) göre değerlendirilmiştir.

Tablo 4.2: Antibiyotik duyarlılık testi sonuçları.

Numune Kaynağı	Numune Adı	C30	AMC30	CAZ30	CTX30	MEM10	AMP10
Sığır	D101	23	18	26	29	19	0
Sığır	D108	25	19	27	26	24	0
Sığır	D1101	0	0	9	0	0	0
Sığır	D1102	0	0	0	8	0	0
Sığır	D1171	0	0	13	9	15	12
Sığır	D-120	0	0	10	0	8	0
Sığır	D-1231	0	0	0	0	0	0
Sığır	D1232	21	17	23	25	24	0
Hindi	H10	0	0	12	9	12	10
Hindi	H12	24	19	25	25	24	0
Hindi	H13	14	14	14	13	16	14
Hindi	H14	10	5	28	32	27	0
Hindi	H151	0	0	14	11	11	10
Hindi	H152	13	0	26	27	25	0
Hindi	H19	23	18	25	24	24	0
Hindi	H2	0	0	0	0	0	0

Tablo 4.2 (devam): Antibiyotik duyarlılık testi sonuçları.

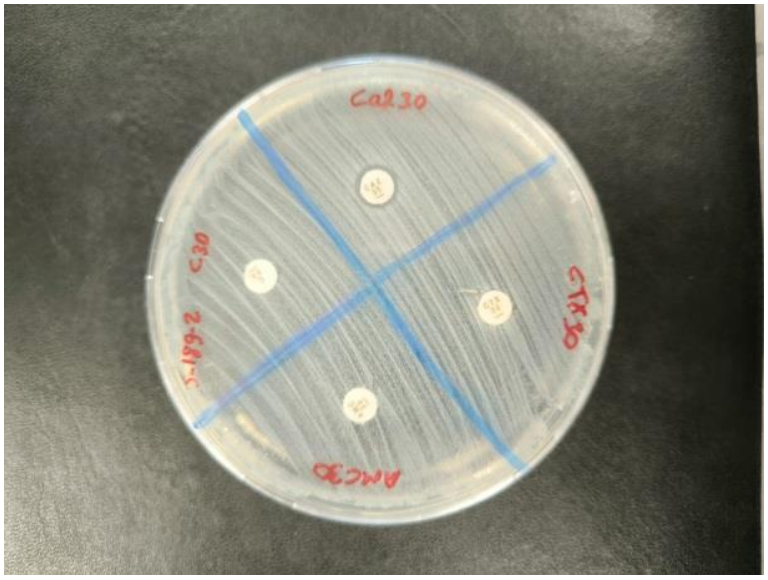
Numune Kaynağı	Numune Adı	C30	AMC30	CAZ30	CTX30	MEM10	AMP10
Hindi	H20	0	0	11	9	0	0
Hindi	H22	0	0	12	9	8	0
Hindi	H23	0	0	15	9	0	9
Hindi	H39	0	0	21	25	24	0
Hindi	H67	0	12	26	25	25	0
Hindi	H681	0	14	22	26	25	0
Hindi	H682	0	0	0	0	0	0
Hindi	H7	0	0	12	8	8	0
Hindi	H8	0	0	10	8	0	14
Süt	S1891	0	0	16	0	20	0
Süt	S1892	0	0	8	0	0	0
Süt	S2051	21	17	22	25	25	0
Süt	S2052	0	0	0	0	0	10

C30: Kloramfenikol 30 µg, AMC30: Amoksisilin klavulanik asit 30 µg, CAZ30: Seftazidim 30 µg, CTX30: Sefotaksime 30 µg, MEM10: Meropenem 10 µg, AMP10: Ampisillin 10 µg,

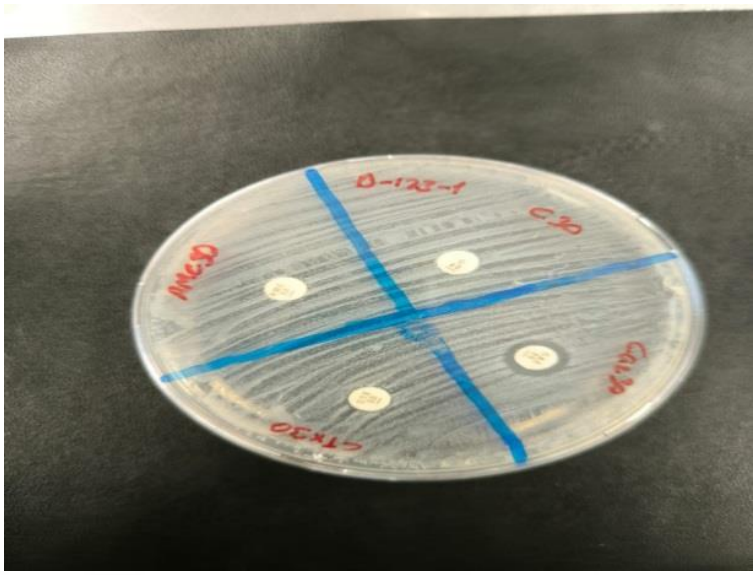
İlgili test sonucunda en yüksek direnç penisilin grubunda (Ampisilin ve Amoksisilin-klavulanik asit) gözlenirken 27 izolat (% 93,10) ile en çok "Ampisilin" antibiyotiğine karşı direnç belirlenmiş hindi ve sığıre eti örneklerinden izole edilen *E. coli* izolatlarının tamamı bu antibiyotiğe dirençli olduğu belirlenmiştir. Her antibiyotiğe minimum 16 izolatın dirençli olduğu belirlenmiş olup ve direnç tespit edilemeyen antibiyotik bulunmamaktadır. Ek olarak 29 adet *E. coli* izolatının % 79,31' inde (23 adet) çoklu antibiyotik direnci görülürken 3 adet izolatın 2 antibiyotiğe, 3 adet izolatın 3 antibiyotiğe, 2 adet izolatın 5 antibiyotiğe, 15 adet izolatın ise test edilen 6 antibiyotiğin tamamına karşı direnç geliştirdiği gözlenmiştir.

Tablo 4.3: Numune türü özelinde antibiyotik dirençlilikleri.

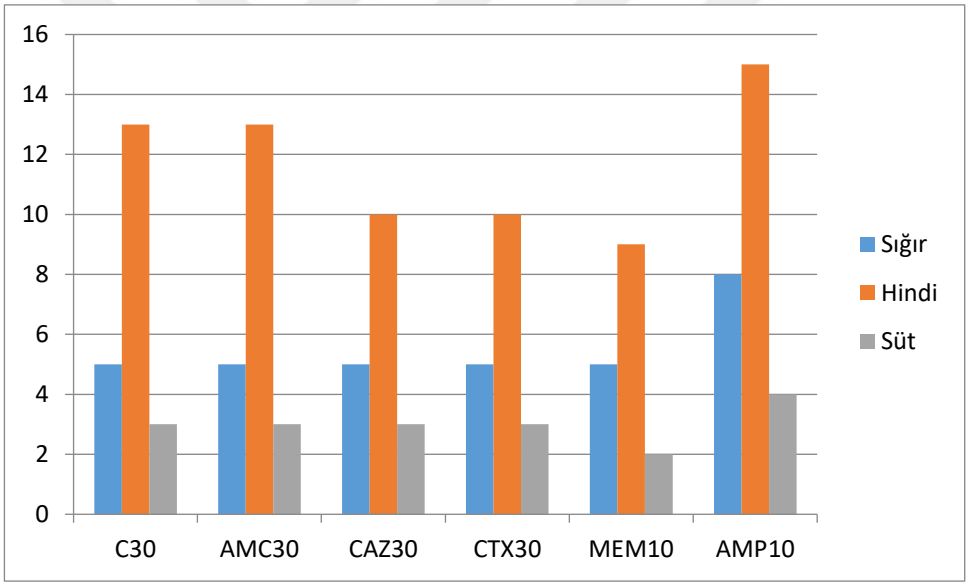
Antibiyotik Grubu	Antibiyotik Adı	*E. coli* izolatlarının EUCAST VE CLSI göre dağılımı			
		Sığır	**Hindi**	**Süt**	**Taze Peynir**
		R (%) (*n* = 8)	**R (%)** (*n = 17*)	**R (%)** (*n = 4*)	**R (%)** (*n = 0*)
Sefalosporin	Sefotaksim 30 µg	%62,5 (*n = 5*)	%58,8 (*n* = 10)	%75 (*n = 3*)	%0 (*n = 0*)
	Seftazidim 30 µg	%62,5 (*n = 5*)	%58,8 (*n* = 10)	%75 (*n = 3*)	%0 (*n = 0*)
Karbapenem	Meropenem 10 µg	%62,5 (*n = 5*)	%52,9 (*n = 9*)	%50 (*n = 2*)	%0 (*n = 0*)
Penisilin	Ampisillin 10 µg	%100 (*n* = 8)	%88,2 (*n = 15*)	%100 (*n* = 4)	%0 (*n = 0*)
	Amoksisilin klavulanik asit 30 µg	%62,5 (*n = 5*)	%76,4 (*n = 13*)	%75 (*n = 3*)	%0 (*n = 0*)
Fenikol	Kloramfenikol 30 µg	%62,5 (*n = 5*)	%76,4 (*n = 13*)	%75 (*n = 3*)	%0 (*n = 0*)



Şekil 4.2: Disk diffüzyon görüntüleri.



Şekil 4.3: Disk diffüzyon görüntüleri.



Şekil 4.4: Numune türlerinden elde edilen *E. coli* suşlarında antibiyotik direnç sayıları.

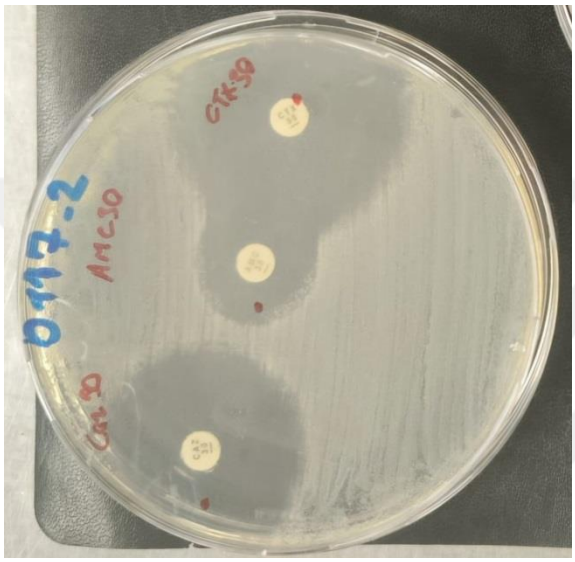
Dikey eksende kaç izolatın ilgili antibiyotiğe direnç gösterdiği ifade edilmektedir.

4.3. ÇİFT DİSK SİNERJİ TESTİ

Bu yöntemde iki ana antimikrobiyal madde içeren diskler ön plana çıkmakta, biri Sefalosporin içeren diskleri ve diğeri klavulanik asit içeren diskleri olup ilgili diskler belli mesafe ara bırakılarak yerleştirilirken, Sefalosporin içeren disklerin merkeze uzaklığı 15 ile 30 mm (ideal olarak 20mm) olarak belirtilmiştir. Bu yöntemde pozitif olarak değerlendirilebilmesi için Sefalosporin içeren disklerin klavunik asit içeren diske bakan

yüzlerindeki birinin zon çapları genişlemesi veya arada üreme noktasın olmayacak şekilde anahtar deliği tarzından büyüme gerçekleşmesi gerektiği bildirilmiştir (EUCAST, 2017).

Antibiyotik Duyarlılık testleri ardından GSBL fenotipik doğrulama testi için çift disk sinerji testi kullanılmış olup bu aşamada 29 adet *E. coli* izolatın tamamı çift disk sinerji testi için seçilerek ilgili test uygulanmış ve 15 tanesi pozitif olarak tespit edilirken, pozitif sonuçlar fenotipik olarak GSBL üreten *E. coli* olarak değerlendirilmiştir.



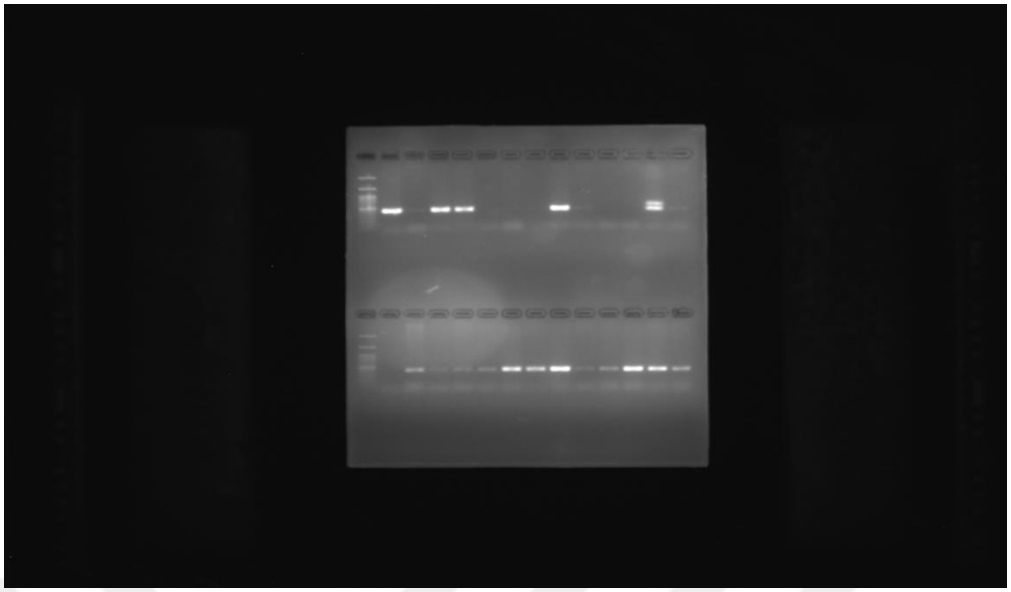
Şekil 4.5: Çift disk sinerji testi pozitif izolat görüntüsü.

4.4. MULTİPLEKS PZR İLE GSBL GEN VARLIĞININ İNCELENMESİ

Bu çalışmada *bla*$_{TEM}$, *bla*$_{SHV}$, *bla*$_{CTX-M}$ genleri GSBL gen varlığının tespiti için multipleks PZR ile analiz edilmiş olup 29 adet izolatının 2 adedinde (% 6,89) *bla*$_{CTX-M}$ geni ilave olarak 24 adet (% 82,75) izolatta *bla*$_{TEM}$ direnç genine rastlanırken bir adedi sığır bir adedi hindi kaynaklı olmak üzere 2 adet (% 6,89) izolatta hem *bla*$_{CTX-M}$ hem *bla*$_{TEM}$ genleri belirlenmiş olup *bla*$_{SHV}$ direnç genleri hiçbir izolatta tespit edilememiştir.

Tablo 4.4: Numunelerden elde edilen izolatlarda GSBL direnç genlerinin sayıları.

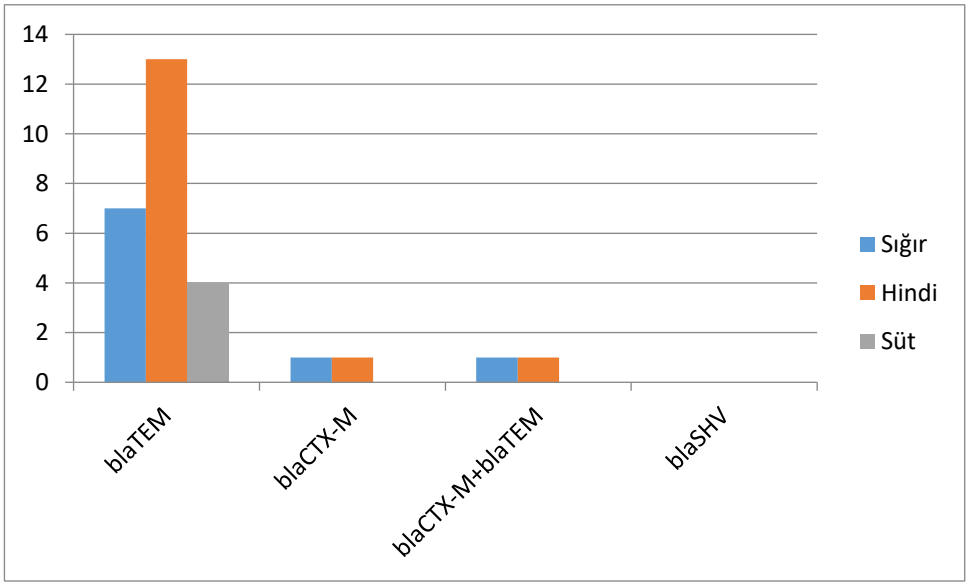
Numune Türü	*bla*$_{TEM}$	*bla*$_{CTX-M}$	*bla*$_{CTX-M}$+*bla*$_{TEM}$	*bla*$_{SHV}$
Sığır	7	1	1	0
Hindi	13	1	1	0
Süt	4	0	0	0
TOPLAM	**24**	**2**	**2**	**0**



Şekil 4.6: GSBL multipleks PZR jel görüntüsü.

Üst sıra soldan sağa; 100 bp DNA ladder, H7, D101, H67, H681, D110, H151, H152, S2052, D1172, H10, D106, D1171,H13 *E.coli* suşlarından elde edilen genomik DNA sonuçları

Alt sıra solda sağa; 100 bp DNA ladder, H23, H22, H14, H8, H19, S2051, D120, H39, H682, H20, S1891, S1892, D108 D1171 *E.coli* suşlarından elde edilen genomik DNA sonuçları



Şekil 4.7: *E. coli* izotlarında tespit edilen genlerin numune türüne göre dağılımı.

Dikey Eksendeki sayılar ilgili direnç geninden kaç tane saptandığını belirtmektedir

Tablo 4.5: Numunelerden elde edilen izolatda GSBL direnç genleri ve dirençli olduğu antibiyotik sayıları.

Numune Kaynağı	İzolat	***bla*$_{CTX-M}$,*bla*$_{TEM}$ ve *bla*$_{SHV}$**	Dirençli Antibiyotik sayısı	Dirençli Antibiyotik
Sığır	D101	*bla*$_{TEM}$	1	**AMP**
Sığır	D108	*bla*$_{TEM}$	1	**AMP**
Sığır	D1101	-	6	**C, AMC, CAZ, CTX, MEM, AMP**
Sığır	D1102	*bla*$_{TEM}$	6	**C, AMC, CAZ, CTX, MEM, AMP**
Sığır	D1171	*bla*$_{CTX-M}$+*bla*$_{TEM}$	6	**C, AMC, CAZ, CTX, MEM, AMP**
Sığır	D120	*bla*$_{TEM}$	6	**C, AMC, CAZ, CTX, MEM, AMP**
Sığır	D1231	*bla*$_{TEM}$	6	**C, AMC, CAZ, CTX, MEM, AMP**
Sığır	D1232	*bla*$_{TEM}$	1	**AMP**
Hindi	H10	*bla*$_{TEM}$	6	**C, AMC, CAZ, CTX, MEM, AMP**
Hindi	H12	*bla*$_{CTX-M}$+*bla*$_{TEM}$	1	**AMP**
Hindi	H13	-	2	**CAZ, CTX**
Hindi	H14	*bla*$_{TEM}$	3	**C, AMC, AMP**
Hindi	H151	-	6	**C, AMC, CAZ, CTX, MEM, AMP**
Hindi	H152	-	2	**AMC, AMP**
Hindi	H19	*bla*$_{TEM}$	1	**AMP**
Hindi	H2	*bla*$_{TEM}$	6	**C, AMC, CAZ, CTX, MEM, AMP**
Hindi	H20	*bla*$_{TEM}$	6	**C, AMC, CAZ, CTX, MEM, AMP**
Hindi	H22	*bla*$_{TEM}$	6	**C, AMC, CAZ, CTX, MEM, AMP**
Hindi	H23	-	6	**C, AMC, CAZ, CTX, MEM, AMP**
Hindi	H39	*bla*$_{TEM}$	3	**C, AMC, AMP**
Hindi	H67	*bla*$_{TEM}$	3	**C, AMC, AMP, CIP**
Hindi	H681	*bla*$_{TEM}$	2	**C, AMP**
Hindi	H682	*bla*$_{TEM}$	6	**C, AMC, CAZ, CTX, MEM, AMP**
Hindi	H7	*bla*$_{TEM}$	6	**C, AMC, CAZ, CTX, MEM, AMP**
Hindi	H8	*bla*$_{TEM}$	5	**C, AMC, CAZ, CTX, MEM**
Süt	S1891	*bla*$_{TEM}$	5	**C, AMC, CAZ, CTX, AMP**
Süt	S1892	*bla*$_{TEM}$	6	**C, AMC, CAZ, CTX, MEM, AMP**
Süt	S2051	*bla*$_{TEM}$	1	**AMP**
Süt	S2052	*bla*$_{TEM}$	6	**C, AMC, CAZ, CTX, MEM, AMP**

5. TARTIŞMA

E. coli genellikle insan ve hayvanların ortak bakterisi olup birçok *E. coli* suşu patojen olmamasına ve hem insanlarda hem de hayvanlarda Gram negatif kommensal bir bakteri olmasına rağmen, bazı suşlar patojendir. Gerek insanlarda gerekse hayvanlarda çeşitli bakteriyel enfeksiyonlara neden olabildiği bildirilmiş olup patojenik suşlar idrar yolu enfeksiyonu, gastroenterit, peritonit, menenjit ve septisemi gibi bağırsak ve bağırsak dışı enfeksiyonlara neden olduğu bildirilmektedir. Başta idrar yolu enfeksiyonları olmak üzere toplum kaynaklı enfeksiyonların önde gelen nedenlerinden biri olup ayrıca yüksek gelirli ülkelerde bakteriyeminin en yaygın nedeni ve yeni doğanlar da menenjitin önde gelen nedenlerinden biri olarak bildirilmektedir (Doi ve diğ. 2010; Tenaillon ve diğ. 2010; Bonten ve diğ. 2021; Gholami-Ahangaran ve diğ. 2021; Zhang ve diğ. 2021). Gıdalarda tespit edilmesinin farklı bir önemi ise gıda ve sudaki fekal kontaminasyonun biyolojik bir göstergesi olarak kabul edilmesidir (Guo ve diğ. 2019).

Mevcut tez çalışmamızda sığır eti, hindi eti, çiğ süt ve taze peynir örneklerinde *E. coli* prevelansı ve varlığı araştırılırken toplam 52 adet sığır eti, 65 adet hindi eti, 50 adet çiğ süt, 50 adet taze peynir olmak üzere 217 gıda örneğinde gerçekleştirilen mikrobiyolojik ve moleküler genetik çalışmalar neticesinde 29 adet (% 13,36) *E. coli* varlığı belirlendi ve gıda örnekleri özelinde ise 8 adet (% 15,38) sığır eti, 17 adet (% 26,15) hindi eti, 4 adet (% 8) çiğ süt örneğinden *E. coli* varlığı izole edilirken taze peynir örneklerinin hiçbirinde *E. coli* belirlenmemiştir. Seçilen gıda örnekleri gerek dünya genelinde gerekse ülkemizde hem fazlaca üretimi gerçekleştirilmesi hem de çok geniş kitlelere ulaşabilme özelliği ile gıda güvenliği açısından önemlidir.

İran'da hindiler özelinde yapılan bir çalışmada Isfahan bölgesinden 2019-2020 tarihleri arasında 200 adet hindi bağırsak içeriği ve aynı sayıda hindi et örneği olmak üzere 400 adet örnek incelenmiş olup bağırsak içeriğinden 110 ve et örneğinden 70 adet *E. coli* suşu (% 45) tespit edilirken (Gholami-Ahangaran ve diğ. 2021) Mısır'da yapılan bir çalışmada Sharqia şehrinde 120 adet yeni ölmüş hindinin akciğer ve karaciğer örnekleri toplanmış olup bu örneklerin 18'inde (% 15) *E. coli* izole edilmiş (Eid ve Samir, 2019) ve

yine Mısır'da yapılan bir çalışmada ülkeye giriş öncesinde karantinaya alınan bir günlük yaştaki 45 civciv, 63 ördek, 40 hindi olmak üzere toplam 148 partiden örnek alımı gerçekleşmiş olup her partiden 15'er adet olmak üzere toplam 592 örnek incelenmiş olup 8'i hindilerden olmak üzere 148 partinin 38'inde (% 25,67) *E. coli* izole edildiği belirtilmiştir. İlgili suşlarda *bla*$_{TEM}$, *ampC*, *bla*$_{SHV}$, *bla*$_{CTX-M}$ genleri belirlenmiş olup total olarak ise 38 *E. coli* örneğinin % 84,2'sinde GSBL/ampC genleri bildirilmiştir. Yine 38 örnek antibiyotik yönünden değerlendirildiğinde % 60,5'i sefotaksime, % 44,7'si tatrasikline, % 44,7'si nalidiksik aside, % 42,1'i sülfametokzasol- trimetoprime, % 36,8'i streptomisin, % 26,3 doksisiklin, % 26,3'ü siprofloksasin, % 21'i norfloksasin dirençli olduğu belirtilmiştir (AbdelRahman ve diğ. 2020).

Kırmızı etlerin içeriğinde yüksek oranda su ve protein bulunması mikrobiyal büyüme için uygun bir ortam sağlar (Abayneh ve diğ. 2019). Meksika'da yapılan bir çalışmada Eylül 2017- Ekim 2018 tarihleri arasında Rio Bravo, Reynosa ve Matamoros şehirlerinden 76 adet domuz, 76 adet et ve 76 adet tavuk olmak üzere 228 et örneği toplanmış olup sığır eti toplanan şehir kırılımı Rio Bravo 11 adet, Reynosa 40 adet ve Matamoros 25 adet pozitif örneğe sahiptir. Sığır eti örneklerinden 48'inde *E. coli* izole edilirken şehir özelinde ise Rio Bravo 8 adet, Reynosa 23 adet ve Matamoros 17 adet olarak belirtilmiştir (Martínez-Vázquez ve diğ. 2022). Çin'de 230 sığır ile yapılan çalışmada ise Yibin ve Luzhou şehirlerinde yer alan sığırlardan fekal sürüntü örneği alınmış ve bu örneklerden 222 tanesinde *E. coli* izole edildiği ortaya konmuştur (Zhang ve diğ. 2021). Gana'da Ocak 2019- Haziran 2019 tarihleri arasında Büyüt Accra bölgesinden 81 sığır eti, 108 şevon eti ve 16 koyun eti yüzeyinden toplam 205 sürüntü örneği ile yapılan çalışmada örneklerin % 48'inde *E. coli* bildirilirken sığır etlerinde bu oran % 61,7 olarak şevon ve koyun etinde ise bu oran sırasıyla % 40,7 ve % 25 olarak bildirilmiştir (Dsani ve diğ. 2020). Sudan'da Temmuz 2015- Mart 2018 yılları arasında Khartoum state'den elde edilen 150 adet tavuk parçaları ve 30'u kıyma olmak üzere toplam 180 örnekte yapılan çalışmalarda % 75'inden (135 adet) *E. coli* izole edildiği bildirilirken % 63,3 (19 adet) oranında kıymadan izole edildiği ortaya konmuştur (Omer ve diğ. 2021). Endonezya'da Ağustos 2020- Kasım 2020 tarihleri arasında 60 Adet Sığır et örneği Surabaya şehrinden toplanmış olup % 43,3'ünde *E. coli* tespit edildiği bildirilmiştir (Wardhana ve diğ. 2021).

Süt örneklerinde ise Çekya'da 2010- 2013 yılları arasında 40 farklı çiftlikten toplanan 263 çiğ süt ile yapılan çalışmada 243 *E. coli* izole edilirken her örnekten 3 adet *E. coli* izole

edilmiş olup farklı direnç fenotiplerine sahip izolatlar belirlendiği için 270 *E. coli* izolatı daha muhafaza edildiği bildirilirken bu izolatların % 30,4'ü beta laktam ve % 13'ünün tetrasikline dirençli olduğu belirtilmiştir. Ek olarak % 33,7'si bir veya daha fazla antibiyotiğe dirençli olduğu ortaya konmuştur. İzolatların % 6,6'sı *bla*$_{TEM}$ ve % 0,7'si ise *bla*$_{CTX-M}$ barındırdığı ortaya konmuştur (Skočková ve diğ. 2015). Lübnan'ın kuzeyinde yapılan çalışmada Eylül 2015-Kasım 2015 tarihleri arasında 63 çiftlikten 154 süt örneği toplanmış olup 63 çiftliğin 18'i GSBL üreten *Enterobacteriaceae* yönünden pozitifken süt örneklerinin ise 43'ü pozitif olarak değerlendirilmiş ve 7 tanesinin *E. coli* olduğu ortaya konmuştur (Diab ve diğ. 2017). Hindistan'da yapılan çalışmada Nisan 2018- Haziran 2018 arasında batı Bengal'den 182 inek sütü toplanmış olup 22 adet örnekte *E. coli* izole edildiği gösterilmiştir (Batabyal ve diğ. 2018).

Peynir örneklerinde ise Türkiye'de yapılan çalışmada 2014 yılında İstanbul'dan 83 peynir örneği toplanmış olup 18 izolat elde edilirken 4'ünün *E. coli* olduğu bildirilmiştir (Özadam ve Özpınar, 2016). Türkiye'de yapılan bir çalışmada Ekim 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında Çanakkale'deki 20 işletme peynir üretim hattı, 17 süt tankı ve 136 müstahsil'den örnekler alınmış olup bu örneklerde çiğ süt örneklerinin 18'inde, tank kaynaklı olanların 4'ünde ve işletmelerin ise 2'sinde *E. coli* izole edilmiştir. Toplam 173 örneğin ve 136 çiğ süt örneğinin yalnız 1'inde *E. coli* O157 izole edildiği bildirilmiştir (Özdikmenli, 2017).

Yapılan tez çalışmasında 29 adet (% 13,36) *E. coli* izolatı hem mikrobiyolojik hem de moleküler genetik analizler ile tespit edilirken diğer çalışmalar ile uyumlu olup bu konudaki moleküler genetik çalışmaların azlığı nedeniyle elde edilen PZR sonuçlarının doğru şekilde karşılaştırılabilmesi için yeterli veri bulunamamış ve bu duruma istinaden yapılan PZR çalışmalarının *E. coli* varlığını spesifik olarak göstermesi ile gıda güvenliği, toplum sağlığı ve sonraki çalışmalar açısından önemlidir.

İlgili çalışmada izole edilen 29 adet *E. coli* ile yapılan çift disk sinerji testi sonucunda 5 adedi sığır eti, 8 adedi hindi eti, 2 adedi çiğ süt olmak üzere toplam 15 adet GSBL üreten *E. coli* suşu tespit edilirken multipleks PZR ile GSBL genlerinden olan *bla*$_{TEM}$, *bla*$_{SHV}$ ve *bla*$_{CTX-M}$ varlığının araştırılmış ve genotipik doğrulama yapılmış 29 *E. coli* suşunun 24'ünde (% 82,75) *bla*$_{TEM}$ ve 2 tanesinde ise hem *bla*$_{CTX-M}$ hem *bla*$_{TEM}$ geni tespit edilmiş olup 7 sığır eti örneğinde) *bla*$_{TEM}$ ve 1 sığır eti örneğinde ise hem *bla*$_{CTX-M}$ hem *bla*$_{TEM}$ geni, 13 hindi eti

örneğinde *bla*$_{TEM}$ ve 1 hindi eti örneğinde ise hem *bla*$_{CTX-M}$ hem *bla*$_{TEM}$ geni, 4 çiğ süt örneğinde ise *bla*$_{TEM}$ geni tespit edilmiştir. Çalışmamızda *bla*$_{TEM}$ geni literatüre göre daha fazla oranda tespit edilmiş olup ilgili GSBL geni tespit edilen suşlarda yapılan antibiyotik direnç testlerinde sonuç ile uyumlu olarak 23 adet (% 95,83) suşun ampisilin, 18 adet (% 75) suşun kloramfenikol, 17 adet (% 70,83) suşun amoksasilin klavulanik asit, 14 adet (% 50,83) suşun seftazidim, 14 adet (% 50,83) suşun sefotaksim, 13 adet (% 54,16) suşun meropenem, direnci belirlenmiştir.

Antibiyotiklere dirençli Gram-negatif bakterilerin önemli rezervuarlarından biri çiftlik hayvanları olarak belirtilirken hayvansal ürünlerin tüketimi yoluyla insanlara geçebilmektedir (Jakobsen ve diğ. 2010: Overdevest ve diğ. 2011; Omer ve diğ. 2021). Ek olarak GSBL üreten *E. coli* suşları gıda üretimi için yetiştirilen hayvanlarda potansiyel bir sağlık tehlikesi olarak bildirilmiş ve 1990'ların sonlarından itibaren, Avrupa, Asya, Afrika ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki et ve üretim hayvanlarında ortaya konmuştur (Omer ve diğ. 2021).

Finlandiya'da yapılan çalışmada hindi eti örnekleri Kasım 2017- Kasım 2018 tarihleri arasında tek bir hindi kesimhanesinden 82 hindi sürüsünden toplanmış olup bu kesimhane Finlandiya hindi etinin yaklaşık % 99'unu üretmesi ile ön plana çıkmaktadır. Hindi sürüleri yaklaşık 3000-6000 hindiden oluşurken her transport kasası başına bir fekal sürüntü ve her sürü başına 5 kasa olarak örneklenmiş olup toplamda 410 kasa örneklenmiş olup yapılan analizlerde 82 sürünün % 6,1'inde GSBL/AmpC *E. coli* izole edildiği bildirilmiştir (Blomvall ve diğ. 2023).

İspanya'da yapılan bir çalışmada Ocak 2020- Ocak 2021 arasında Logroño kentinden 51 adet hindi eti örneği toplanmış olup 23 tanesinde GSBL *E. coli* chromID GSBL'de tespit edilirken 22 tanesi fenotipik olarak da doğrulandığı belirtilmiştir. Bu 23 izolatta da MDR tespit edilirken tamamı ampisilin direçli olduğu, % 91,30'unun piperasilin, seftriakson, aztreonama, % 82,61'inin sefpodoksim, gatifloksasin, tetrasikline, % 78,26'sının streptomisin, % 73,91'inin seftazidim ve % 69,57'sinin enrofloksasine dirençli olduğu ortaya konmuştur (Martínez-Laorden ve diğ. 2023).

Et örneklerinde ise Türkiye'de yapılan bir çalışmada Ekim 2014- Aralık 2014 tarihleri arasında İstanbul'da 110 kırmızı et örneği kasap, mezbaha ve süpermarketlerden toplandığı belirtilirken bu örneklerde 23 tanesinde GSBL *Enterobacteriaceae* tespit edildiği

bildirilirken 7 tanesinde GSBL *E. coli* izole edilmiş olup bu izolatların 6 tanesi seftazidime, yine 6 tanesi sefotaksime dirençli olduğu ortaya konmuştur (Öndeş ve Özpınar, 2016), yine Türkiye'de yapılan bir çalışmada Şubat 2012- Haziran 2012 tarihleri arasında Hatay'dan 100 tavuk ve 100 sığır eti olmak üzere 200 örnek üzerinde çalışılmış olup 7 izolat sefotaksim dirençli *E. coli* olduğu belirlenirken bu izolatların aynı zamanda GSBL ürettiği disk kombinasyoun ile doğrulandığı bildirilmiştir. Bu izolatların 1 tanesi $bla_{\text{CTX-M-3}}$, 1 tanesi $bla_{\text{CTX-M-15}}$/$bla_{\text{TEM-1b}}$ ve 1 tanesi $bla_{\text{TEM-1b}}$/ $bla_{\text{CMY-2}}$ olmak üzere 3'ünün GSBL genleri taşıdığı ortaya konmuştur. Antibiyotik dirençliliği yönünden ise 7 GSBL *E. coli* izolatın tamamının sefpodoksim, streptomisin, sefuroksim ve sefolotine, 6'sı ise tetrasiklin, trimetroprim–sulfametoksazole, 5'i kanamisin ve nalidiksik asite dirençli olduğu belirtilmiştir (Pehlivanlar ve diğ. 2015).

Portekiz'de 220 et örneği ile yapılan çalışmada 26 adette *E. coli* izole edilirken bu izolatların üçüncü kuşak sefalosporin dirençli olduğu belirlenmiş ve hepsinin sefotaksim direçli olduğu ortaya konmuştur. Ek olarak bu izolatların 6'sının $bla_{\text{CTX-M-1}}$, 4'ünün $bla_{\text{CTX-M-15}}$, 1'inin hem $bla_{\text{CTX-M-55}}$ hem $bla_{\text{TEM-1}}$, 2'sinin $bla_{\text{CTX-M-65}}$, 1'inin $bla_{\text{SHV-12}}$, 1'inin $bla_{\text{CTX-M-9}}$, 4'ünün $bla_{\text{CTX-M-14}}$, 2'sinin hem $bla_{\text{SHV-12}}$ hem $bla_{\text{TEM-1,}}$ 2'sinin $bla_{\text{SHV-12}}$, 2'sinin $bla_{\text{CMY-2}}$ ve 1'inin ise hem $bla_{\text{CMY-2}}$ hem de $bla_{\text{TEM-1}}$ genlerine sahip olduğu ortaya konmuştur (Clemente ve diğ. 2021).

Gana'da Ocak 2019- Haziran 2019 tarihleri arasında Büyüt Accra bölgesinden 81 sığır eti, 108 şevon eti ve 16 koyun eti yüzeyinden toplam 205 sürüntü örneği ile yapılan çalışmada örneklerin % 48'inde *E. coli* bildirilirken sığır etlerinde bu oran % 61,7 olarak şevon ve koyun etinde ise bu oran sırasıyla % 40,7 ve % 25 olarak bildirilmiştir. 98 izolat ise GSBL yönünden incelenmiş ve 14'ünün GSBL üreten *E. coli* olduğu ortaya konmuştur (Dsani ve diğ. 2020).

Ho Chi Minh şehrinden 82 adet tavuk, 92 adet domuz, 74 adet et ve 82 adet balık-karides örneği olmak üzere 330 adet örnek toplanmış olup 74 et örneğinin 30'u mezbaha ve 44'ü marketten elde ettiği bildirilmiş olup tüm örneklerden 150 adet GSBL *E. coli* izole edildiği ortaya konmuş ve 18'inin süpermarketten elde edilen sığır eti kaynaklı olduğu belirtilmiştir. Sığır etinden elde edilen izolatlarda 12 tanesi $bla_{\text{CTX-M-9}}$, 10 tanesi $bla_{\text{CTX-M-1}}$, 2 tanesinin ise bla_{SHV12} geni tespit edildiği belirtilmiştir. Tüm et örneklerinden elde edilen izolatlar ampisiline dirençliyken % 36,8'i cefoksitine, % 86,8'i sefotaksime, % 21,1'i seftazidime, % 65,9'i nalidiksik asit, % 39,5'unun siprofloksasine, % 84,2'sinin

streptomisine, % 15,8'i kanamisine, % 28,9'u gentamisine, % 84,2'si trimetoprim-sülfametokzasol, % 97,3'ü tetrasikline, % 71,1'i kloramfenikole dirençli olduğu belirtilmiştir (Nguyen ve diğ. 2016).

Singapur'da Haziran 2017- Ekim 2018 tarihler arasında 205'i sığır eti olmak üzere donuk ve soğutulmuş 634 et örneği toplanmış olup sığır eti örneklerinin % 7,3'ünde GSBL *E. coli* izole edildiği belirtilirken tamamının soğutulmuş olan etlerden izole edildiği belirtilmiştir. Tüm izolatlarda beta laktamaz genleri tespit edildiği belirtilmiştir (Guo ve diğ. 2021).

Almanya'nın 4 eyaletinde yapılan bir çalşmada ilgili bölgeden 2012- 2013 yılları arasında 426 kanatlı, 933 sığır, 498 domuz, 399 sebze kaynaklı 227 hindi eti, 283 domuz eti, 215 domuz eti kıyması, 284 sığır eti, 243 sığır eti kıyması, 255 adet çiğ süt, 151 adet peynir ve 399 adet sebze örneği olmak üzere 2256 adet toplanmış olup örneklerin % 17,7'sinin sefotaksim dirençli *E. coli* izole edildiği belirtilirken hindi örneklerinin % 40,1'inin, çiğ süt örneklerinin % 18'nin, peynir örneklerinin % 1,3'ü (çiğ sütten yapılan peynirlerde), sığır eti örneklerinin ise % 4,2'sinin sefotaksim dirençli olduğu ortaya konmuştur. 223 hindi eti, 282 domuz eti, 214 domuz eti kıyması, 284 sığır eti, 240 sığır eti kıyması, 253 adet çiğ süt, 151 adet peynir ve 399 adet sebze örneği GSBL/pAmpC *E. coli* yönünden değerlendirilerek % 15,2 oranında pozitif olduğu belirtilirken aynı örneklerin % 17'sinin sefotaksim dirençli olduğu ortaya konmuş olup örnek kırılımları özelinde ise çiğ süt örneklerinin % 13,8'i, peynir örneklerinin % 0,7'si, hindi örneklerinin % 30,5'i, sığır eti örneklerinin ise % 4,2'si GSBL/pApmC *E. coli* olduğu bildirilmiştir. İlgili 341 örnek GSBL/pAmpC genleri yönünden incelendiğinde çiğ sütlerde 1 tanesinde $bla_{\text{CTX-M}}$, 1 tanesinde bla_{TEM}, 1 tanesinde bla_{CMY} tespit edilirken peynirlerde 1 tanesinde $bla_{\text{CTX-M}}$, hindi örneklerinin 58 tanesinde $bla_{\text{CTX-M}}$, 6 tanesinde bla_{SHV}, 4 tanesinde bla_{CMY}, sığır etlerinin 11 tanesinde $bla_{\text{CTX-M}}$, 1 tanesinde bla_{SHV} belirlendiği ortaya konmuştur (Kaesbohrer ve diğ. 2019).

İlaca dirençli GSBL geni, sığır sütü örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının yaklaşık % 55'inde önemli ölçüde mevcuttur ve bu durum insanlar için sağlık açısından büyük bir endişe kaynağı olabilir. Bu ilaç direnci, yakın akraba patojenler arasında in vivo olarak kolayca aktarılabilir ve bu da yaygın antimikrobiyallerle başarısız tedavi nedeniyle riskli ve ölümcül sağlık tehlikelerine neden olabilir. Bu nedenle, bu korkunç patojenlerle mücadele etmek için gereken özen gösterilmelidir (Batabyal ve diğ. 2018).

Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise Aralık 2016- Şubat 2017 tarihleri arasında 179'u Assam ve 222'si Haryana eyaletlerinden olmak üzere 401 süt örneğinde Assam'dan elde edilen örneklerin 176'sında 211 izolat ve Haryana'dan elde edilen örneklerin 207'sinden 210 olmak üzere 421 Gram negatif izolat bildirilirken 2 tanesi *E. coli* olan 43 izolatın *beta laktamaz* ürettiği ortaya konmuş ve 9'unun ise GSBL ürettiği bildirilmiştir. Bu izolatların 7 tanesinde $bla_{\text{CTX-M-1}}$, bla_{SHV}, 1 tanesinde bla_{TEM} tespit edildiği belirtilmiştir. 421 izolatın % 70,07'si beta laktam antibiyotiklere dirençli iken eyalet kırılımında Assam'da % 76,78 ve Haryana'da ise % 64,44 oranında dirençli olduğu belirtilmiştir (Dey ve diğ. 2023).

Lübnan'ın kuzeyinde yapılan çalışmada Eylül 2015-Kasım 2015 tarihleri arasında 63 çiftlikten 154 süt örneği toplanmış olup 63 çiftliğin 18'i GSBL üreten *Enterobacteriaceae* yönünden pozitifken süt örneklerinin ise 43'ü pozitif olarak değerlendirilmiş ve 7 tanesinin *E. coli* olduğu ortaya konmuştur. Tüm izoatlarda $bla_{\text{CTX-M-15}}$ geni ayrıca bildirilmiştir (Diab ve diğ. 2017).

Güney Kore'de yapılan bir çalışmada 137 sürüden 4.437 quarter süt örneği toplanmış olup 374'ünde *E. coli* izole edildiği belirtilmiş olup bu izolatların % 23,3'ünde tetrasiklin, % 17,1'inde streptomisin, % 16,6'sı ampisilin, % 11,8'i neomisin, % 11,2'si trimetoprim-sülfametoksazol, % 0,5'i kolisitin % 0,8'i sefoksitin ve % 1,6'sı ise amoksisilin-klavulanik asite dirençli olduğu ortaya konmuş olup % 15,5'inin ise MDR olduğu bildirilmiştir. *E. coli* izolatlarının 15'i seftiofur ve 3'ü sefoksitine olmak üzere 18'i dirençli olup 15'inin GSBL üreten *E. coli* olduğu bildirilmiş ve 5 tanesinde $bla_{\text{CTX-M-15}}$, 4 tanesinde $bla_{\text{CTX-M-3}}$, 3 tanesinde $bla_{\text{CTX-M-1}}$ ve 3 tanesinde $bla_{\text{CMY-2}}$ geni tespit edildiği ortaya konmuş ve 4 adet $bla_{\text{CTX-M-3}}$, 3 adet $bla_{\text{CTX-M-1}}$ ve 1 adet $bla_{\text{CTX-M-15}}$ izolatın $bla_{\text{TEM-1}}$ taşıdığı bildirilmiştir (Tark ve diğ. 2017).

Türkiye'de yapılan çalışmada Çanakkale'den 136 çiğ süt 17 tanktan çiğ süt ve 20 peynir prosesinden olmak üzere 173 örnek toplanmış olup bu örneklerden 490 izolat elde edilmiş ve 64 izolatın ise GSBL üreten *Enterobacteriaceae* olduğu ortaya konmuş olup % 41'i çiğ süt, % 36'sı tanktan elde edilen süt ve % 23'i peynir üretim prosesinden kaynaklanan izolatlar olduğu bildirilmiş ve % 10,94 'ü ise *E. coli* olduğu belirtilmiştir. *E. coli* izolatlarının ise % 71,43'ü ise GSBL ürettiği belirtilmiş ve seftazidim hariç sefalosporinlere dirençli olduğu ayrıca bildirilmiştir (Tepeli ve Zorba, 2018).

Brezilya'da yapılan çalışmada 8'i çiğ süt ve 109'u çiğ sütten elde edilen serrano artisanal peynir elde edilen 117 *E. coli* izole edilirken 1'i çiğ süt ve 3'ü peynir olmak üzere 4 (% 3,42) izolatın GSBL üreten *E. coli* olduğu ortaya konmuş ve bla_{TEM} geni tespit edildiği bildirilmiştir. Bu izolatların 2'sinin (% 50) aztreonam, 3'ünün seftazidim, 3'ünün seftriakson, 3'ünün sefotaksim, 2'sinin streptomisin, 2'sinin ampisilin, 1'inin tetrasiklin, 1'inin doksisiklin, 1'inin amoksisilin-klavulanik asit, 1'inin sefepim, 1'inin sefoksitin dirençli olduğu belirtilmiştir (Parussolo ve diğ. 2019).

Mısır'da yapılan bir çalışmada 72 çiğ süt, 55 Karish peyniri ve 60 Ras peyniri örneklerinden 111'i çiğ süt, 89'u Karish ve 22'si Ras peynirinden olmak üzere 222 *E. coli* izole edildiği bildirilmiş olup bu izolatların % 27,5 tetrasiklin, % 18,9 ampisilin, % 18,5 streptomisin, % 11,3 sülfametokzasol- trimetoprim, % 4,5 sefotaksim, % 4,1 kanamisin, % 3,6 seftazidim, % 2,3 kloramfenikol, % 1,8 nalidiksik asit, ve % 1,4'ü siprofloksasin dirençli olduğu bildirilmiştir. 42 izolatın ampisilin dirençli olduğu belirtilirken bu izolatlardan 10'unun GSBL ürettiği belirtilmiş ve 9'unda bla_{CTX-M}, 8'inde bla_{TEM} ve 1'inde bla_{SHV} tespit edildiği bildirilmiştir (Ombarak ve diğ. 2018).

Türkiye'de yapılan çalışmada 2014 yılında İstanbul'dan 83 peynir örneği toplanmış ve olup 18 izolat elde edilirken 4'ünün *E. coli* olduğu bildirilmiştir. Bu izolatlardan 9'unun GSBL ürettiği bildirilirken 2'sinin *E. coli* olduğu belirtilmiş olup hem GSBL hem AmpC ürettiği belirlenen 4 izolat bildirilirken yine 2 tanesinin *E. coli* olduğu ortaya konmuştur. GSBL üreten izolatların 2'sinin sefotaksim, 2'sinin seftazidim, 2'sinin sefoperazon, 1'inin meropenem dirençliyken GSBL ve AmpC üreten izolatlardan 4'ünün sefotaksim, 4'ünün seftazidim, 1'inin meropenem, 1'inin eritromsin, 3'ünin sefaleksine dirençli olduğu belirtilmiştir (Özadam ve Özpınar, 2016).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada Ekim 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında Çanakkaledeki 20 işletme peynir üretim hattı, 17 süt tankı ve 136 müstahsil'den örnekler alınmış olup bu örneklerde çiğ süt örneklerinin 18'inde, tank kaynaklı olanların 4'ünde ve işletmelerin ise 2'sinde *E. coli* izole edilirken toplam 173 örneğin ve 136 çiğ süt örneğinin yalnız 1'inde *E. coli* O157 izole edildiği bildirilmiştir. Farklı besiyerlerinden toplamda 490 izole edilirken 350'si müstahsil, 64'ü süt toplama tankından ve 76'sı üretimden kaynaklı olduğu belirtilmiş olup 64 izolatın GSBL ürettiği belirtilirken 5 tanesinin GSBL üreten *E.*

coli olduğu ve 2 tanesinin müstahsil ve 3 tanesinin ise süt toplama tankından kaynaklı olduğu ortaya konmuştur (Özdikmenli, 2017).

Meksika'da yapılan bir çalışmada Haziran 2019- Ağustos 2020 tarihleri arasında Michoacàn eyaletinin batısından 100 adet taze peynir örneği toplanmış olup % 70'inde *E. coli* izole edilirken 100 örneğin % 60'ında ise GSBL üreten *E. coli* olduğu bildirilmiştir. Bu izotların % 73,4'ünün $bla_{\text{CTX-M}}$, % 23,3'ünün $bla_{\text{CTX-M}}$ ve bla_{TEM}, % 3,3'ünün ise $bla_{\text{CTX-M}}$, bla_{TEM} ve bla_{SHV} tespit edildiği belirtilmiştir. İzolatların tamamı ampisilin, karbenisilin, sefiksim, sefotaksim, tetrasiklin, tikarsilin, trimetoprim-sülfametoksazole karşı dirençliyken % 96,7'si streptomisin, % 93,3 aztreonam, % 68,3 seftazidim, % 51,7 gentamisin dirençli olduğu ortaya konmuştur (Loeza-Lara ve diğ. 2023).

İneklerde, meme enfeksiyonlarına neden olabilen etkenlerden biri *E. coli* olduğu bildirilirken süte direkt olarak memeden geçebildiği gibi aynı zamanda çevreden, sağım ekipmanından ve sağım sırasında veya sonrasında bulaşabildiği bildirilmiş olup pastörize edilmemiş süt, bu bakterileri barındırabilmekte ek olarak sıklıkla antibiyotiklere dirençli *E. coli* gibi mikroorganizmaları bulaştırma potansiyeli yüksek olarak değerlendirilmektedir (Metz ve diğ. 2020; Loeza-Lara ve diğ. 2023). Subklinik ve kilinik mastitis tedavisinde antibiyotikler yaygın olarak kullanılmakta olup *E. coli* gibi çevresel mastitis etmenlerine karşı beta-laktam antibiyotikler tercih edilmektedir. Uygun olmayan antibiyotik tedavileri patojen mikroorganizmalarda direnç gelişimine neden olduğu son yıllarda araştırmacılar tarafından ifade edilmektedir (Özdikmenli, 2017).

Japonya'da yapılan bir çalışmada Şubat 2007- Nisan 2011 tarihleri arasında Hokkaido eyaletinde 176.808 inekten 258.888 mastitisli süt örneği toplanmış olup 65 $bla_{\text{CTX-M-2/15/14}}$ GSBL üreten *Enterobacteriaceae* izole edildiği bildirilirken 10 izolatın $bla_{\text{CTX-M-15}}$ genine ki 4 izoaltın aynı zamanda $bla_{\text{TEM-1}}$ sahip *E. coli* olduğu bildirilirken 2 izolatın ise $bla_{\text{CTX-M-14}}$ genine sahip *E. coli* olduğu belirtilmiştir (Ohnishi ve diğ. 2013).

Brezilya'da yapılan çalışmada 381 süt örneği 339 mastitistli inekten alınmış olup 356 bakteri izolatı elde edilirken 42 tanesinin (% 11,8) Gram negatif olduğu bildirilmiş olup bu izolatlardan da % 40,5'unun *E. coli* olduğu ortaya konmuştur (Gabrielli ve diğ. 2015).

İngiltere'de yapılan bir çalışmada 17 mastitisli süt örneği, Haziran 2010'da ise 6 süt örneği toplanmıştır. Her vada öncelikle tedaviden önce daha sonra ise dördüncü nesil

sefalosporin olan sefokinom ile tedaviden sonra yeniden toplanmıştır. Bu örneklerden sefpodoksim dirençli 2 *E. coli* ve 3 *K. pneumoniae subs. pneumoniae* izole edilirken *E. coli* örnekleri aynı inekten biri sefokinom öncesi diğeri sonrası olmak üzere 10 gün arayla elde edildiği belirtilmiş olup beş izolat tamamı penisilin G, amoksisilin-klavulanik asit, ko-trimoksazol, neomisin, streptomisin, tilosin, seftiofur ve sefkinoma, sefpodoksime dirençli olduğu ortaya konmuştur. Tüm *E. coli* izolatlarının $bla_{\text{CTX-M}}$ ve bla_{TEM} taşıdığı ortaya konmuştur (Timofte ve diğ. 2014).

Polonya'da yapılan bir çalışmada 650 mastitisli süt örneği toplanmış olup 41'inde *E. coli* izole edilirken aynı zamanda GSBL olarak da değerlendirilmiş ve bla_{TEM} geni tespit edildiği ortaya konmuştur (Weiner ve diğ. 2015).

Yalnızca gıdalar değil aynı zamanda örnek topladığımız hindi eti, sığır eti, çiğ süt ve taze peynir örneklerinin kaynağını oluşturan hindi ve sığırlardan alınan sürüntü örneklerinde yalnızca *E. coli* varlığı değil aynı zamanda bu izolatların GSBL üretmesi ve antibiyotik direnci göstermeleri üretim aşamasında ki kontaminasyon riskinin büyüklüğünü ve antibiyotik dirençli bakteriler ve buna bağlı antibiyotik direncinin yayılma kolaylığını gözler önüne sermektedir.

Birleşik Krallık'ta yapılan çalışmada Hindi sürüntü örnekleri AB hindi Salmonella temel araştırması sırasında toplanarak Ekim 2006 - Eylül 2007 arasında sefalosporine dirençli *E. coli* araştırması yapılmış olup örnekleme 337 farklı çiftlikten 442 sürü (125 damızlık ve 317 besi sürüsü) ve her sürüden de beş çift sürünü örneği olarak yapılmıştır. Besi çiftliklerinin % 92'si İngiltere % 6'sı Galler ve % 2'si İskoçya'da yer alırken izolasyon ve identifikasyon aşamalarında CHROMagar ECC'de varsayımsal *E. coli* olarak değerlendirilen örneklerde 1 mg/L sefotaksim içeren agarda % 9,6, 2 mg/L sefotaksim içeren agarda % 6,5 ve 16 mg/L sefoksitin içeren agarda % 5,4 oranında pozitif olarak değerlendirilmiştir. Amikasin veya imipeneme karşı direnç bulunamadığı belirtilmiştir. Siprofloksasine karşı besi sürüleri damızlık sürülerine göre daha dirençlidir. Selektif olmayan agardaki izolatların sefotaksim veya seftazidim direnci % 1'den az olarak bildirilirken dirençli izolatların bir kısmı sefoksitine de dirençli olup bu izolatlar AmpC şüpheli olduğu belirtilmiştir. CTX-M *E. coli* yönünden incelendiğinde besi çiftlikleri kaynaklı izolatlar % 5,2 ve damızlık çiftlikleri kaynaklı izolatlar % 6,9 oranında pozitif olarak değerlendirilmiştir. Total olarak CTX-M değerlendirildiğinde tüm svap örneklerinden 66 adet $bla_{\text{CTX-M}}$ izole edilirken % 36,9 oranında $bla_{\text{CTX-M-1}}$, % 47,7

oranında tip *bla*$_{\text{CTX-M-14}}$, % 13,8 oranında *bla*$_{\textit{CTX-M-15}}$ ve % 1,5 oranında *bla*$_{\text{CTX-M-55}}$ bildirilmiştir. 15 adet hindi örneğinde GSBL- ve *bla*$_{\text{TEM}}$ pozitif ancak *bla*$_{\text{CTX-M}}$-negatif izolat TEM sekans tipi için test edilmiştir. Bu çalışmada besi sürüleri damızlık sürülerine göre çok daha dirençli olduğu ortaya konmuştur. Uzun süredir tarımsal üretimde kullanılan ampisilin, streptomisin, sülfonamidler, trimetoprim/sülfonamidler ve tetrasiklin gibi antimikrobiyallere karşı hem besi hem de damızlık sürülerinde yaygın direnç bildirilirmiştir (Randall ve diğ. 2011).

Çin'de 230 sığır ile yapılan çalışmada Yibin ve Luzhou şehirlerinde yer alan sığırlardan fekal sürüntü örneği alınmış ve bu örneklerden 222 *E. coli* izole edildiği belirtilirken bu izolatların 102 tanesinin GSBL üreten *E. coli* olduğu ortaya konmuştur. 21 izolatta *bla*$_{\text{CTX-M}}$, 7 izolatta *bla*$_{\text{TEM}}$, 18 izolatta *bla*$_{\text{SHV}}$, 18 izolatta hem *bla*$_{\text{CTX-M}}$ hem de *bla*$_{\text{TEM}}$, 10 izolatta hem *bla*$_{\text{TEM}}$ hem de *bla*$_{\text{SHV}}$, 10 izolatta hem *bla*$_{\text{CTX-M}}$ hem de *bla*$_{\text{SHV}}$ ve 4 izolatta *bla*$_{\text{CTX-M}}$ +*bla*$_{\text{SHV}}$ +*bla*$_{\text{TEM}}$ genleri izole edildiği ortaya konmuştur (Zhang ve diğ. 2021).

Almanya'da 2011-2012 yılları arasında güney Bavaria bölgesinde 45 sığır çiftliğinden 30'u buzağı, laktasyondaki inek ve besi sığırlarının bulunduğu üç grubuda içerirken her çiftlikteki her gruptan üç havuzlanmış dışkı örneği, bir toz örneği ve çift çizme sürüntüsü toplanmış olup toplamda 598 örnek toplandığı bildirilirken 196'sında GSBL üreten *E. coli* izole edildiği bildirilmiştir. Bu izolatların % 93,4'ünde *bla*$_{\text{CTX-M}}$ geni belirtilirken bir izolatta ise *bla*$_{\text{TEM-52}}$ *E. coli* tespit edilmiştir (Schmid ve diğ. 2013).

İranda hindiler özelinde yapılan bir çalışmada Isfahan bölgesinden 2019-2020 tarihler arasında 200 adet hindi bağırsak içeriği ve aynı sayıda hindi et örneği olmak üzere 400 adet örnek incelenmiş olup bağırsak içeriğinden 110 ve et örneğinden 70 adet *E. coli* suşu tespit edilirken sefalosproin+klavulanik asit duyarlıları GSBL yönünden incelendiğinde ise bağırsak içeriğinin 22 tanesi ve hindi eti örneklerinin 21 tanesinden GSBL *E. coli* izole edildiği bildirilmiştir. Belirlenen 180 *E. coli* izolatı taşıdıkları gen yönünden incelendiğinde ise et örneklerinden izole edilenlerde 6'sı *bla*$_{\text{TEM}}$, 7'si *bla*$_{\text{CTX}}$, 2'si *bla*$_{\text{SHV}}$, 5'i hem *bla*$_{\text{TEM}}$ hem *bla*$_{\text{CTX}}$ ve 1'i *bla*$_{\text{TEM}}$, *bla*$_{\text{CTX}}$ ve *bla*$_{\text{SHV}}$ olmak üzere 21 tanesinde ve sürüntü örneklerinden izole edilenlerden ise 6'sı *bla*$_{\text{TEM}}$, 13'ü *bla*$_{\text{CTX}}$, 3'ü hem *bla*$_{\text{TEM}}$ hem *bla*$_{\text{CTX}}$ olmak üzere 22 tanesinde GSBL genleri tespit edildiği ortaya konmuştur. Et örneklerinden izole edilen GSBL üreten *E. coli* izotları antibiyotik yönünden değerlendrildiğinde % 47,6 oranında sefotaksim,

% 4,75 oranında imipenem, % 57,1 oranında seftazidim, % 14,3 oranında gentamisin, % 47,6 oranında ampisilin, % 47,6 oranında siprofloksasin, % 38,1 oranında seftriakson, % 33,3 oranıda nitrofurantion, % 28,6 oranında furazolidon, % 81 oranında tetrasiklin, % 47,6 oranında amoksisilin, % 33,3 oranıda amikasin, % 81 oranında nalidiksik asit, % 47,6 oranında sefiksim, % 47,6 oranında oksitetrasiklin, % 38,1 oranında doksisiklin, % 38,1 oranında trimetoprim- sülfometokzasol, % 90,5 oranında eritromisin, % 23,8 oranında penisilin, % 23,8 oranında amoksisilin- klavulanik asit, % 47,6 oranında linkomisin, % 33,3 oranında kloramfenikol dirençli olduğu bildirilmiştir (Gholami-Ahangaran ve diğ. 2021).

Antibiyotik direnci dünya genelinde bir sağlık sorunu olarak tanımlanırken çevre, hayvancılık, insan, veterinerlik ve tarım gibi birçok alanı etkilemektedir (Marshall ve Levy, 2011; Omer ve diğ. 2021). *E. coli*, antimikrobiyal kullanım neticesinde gıda üretimi amacıyla yetiştirilen hayvanların bağırsak popülasyona uygulanılan seçici baskının bir göstergesi olarak kabul edilmekte olup GSBL üreten bakterilerin oranındaki değişiklikleri izlemek için kullanılabildiği bildirilmektedir (Abayneh ve diğ. 2019). Avrupa'da hem insanlarda hem de gıda amaçlı yetiştirilen hayvanlarda antibiyotik dirençli *E. coli* suşları belirlenmiş olup Avrupa Antimikrobiyal Direnç Gözetim Ağı'nın (EARS-Net) 2018 Raporu'nda *E. coli* izolatlarının % 50'sinden fazlası 1 veya daha fazla antimikrobiyal sınıfına dirençli olduğu bildirilirken en yaygın olarak aminopenisilin, florokinolonlara, üçüncü nesil sefalosporinlere ve aminoglikozitlere karşı dirençli olduğu ortaya konmuştur (ECDC, 2018; Ramos ve diğ. 2020). Dünya çapında en sık kullanılan antibiyotik sınıfı beta-laktam olduğu belirtilmiş ve piyasaya sürülmelerinden itibaren bu antibiyotiklere karşı direnç artmaya devam ettiği bildirilmiştir (Bradford, 2001; Ibrahim ve diğ. 2023).

İlgili çalışmamızda gerçekleştirilen disk diffüzyon testleri sonucu literatür ile paralel sayıda çoklu antibiyotik direncine sahip *E. coli* izolatı olduğu belirlenmiş ve 24 GSBL üreten *E. coli* izolatından 18 adedi (% 75) 1'den fazla antibiyotiğe dirençli olduğu belirlenirken tüm GSBL üreten *E. coli* izolatların ise en az 1 antibiyotiğe dirençli olduğunu ortaya konulmuşken 1 izolatın 2 antibiyotiğe, 3 izolatın 3 antibiyotiğe, 2 izolatın 5 antibiyotiğe dirençli olduğu belirlenmiş olup 6'sı hindi eti ve 4'ü sığır eti ve 2'si süt kaynaklı olmak üzere 12 izolatın ise test edilen tüm antibiyotiklere karşı dirençli olması durumun önemini göstermekte ve acil önlemler alınması gerektiğini gözler önüne sermektedir. İgili suşlarda yapılan antibiyotik direnç testlerinde 18 adet (% 75) suşun kloramfenikol, 17 adet (% 70,83) suşun amoksasilin klavulanik asit, 14 adet (% 50,83) suşun seftazidim, 14 adet (% 50,83) suşun sefotaksim, 13

adet (% 54,16) suşun meropenem, 23 adet (% 95,83) suşun ampisilin direnci belirlenmiştir. Çalışmamız sonucunda belirlenen antibiyotik dirençlilikleri, literatür ile uyumlu olup yalnız kloramfenikol direnci daha yüksek tespit edilmiştir. Bu yüksek direncin halk sağlığı için günümüz ve gelecekte tehdit oluşturabileceği öngörülmektedir.

E. coli çeşitli dış ortamlarda hayatta kalabildiği ve uyum sağlayabildiği bildirilirken insanlar, hayvanlar ve hayvansal ürünler arasında doğrudan temas veya kontamine yiyeceklerin yenmesi gibi çeşitli kanallarla yayılabildiği ortaya konmuştur (Zhang ve diğ. 2021).

Etiyopya'da yapılan çalışmada 88 adet sığır eti kıyması ve kasap çalışanların ellerinden, koruyucu giysilerden, bıçaklardan, kesim tahtalarını yüzeylerinden olmak üzere 80 sürüntü örneği toplamda 168 örnek incelenmiş ve 35 örnekte *E. coli* izole edilmiş olup 21 tanesi kıyma ve 14 tanesi yüzeylerden alınan sürüntü kaynaklı olduğu belirtilirken 4 tanesi el, 3 tanesi bıçak, 5 tanesi kesme tahtası, 2 tanesi koruyucu kıyafet sürüntü kaynaklı olduğu bildirilmiştir. *E. coli* izolatlarının 7 tanesinin GSBL üreten *E. coli* olduğu ortaya konmuş olup 5 tanesi kıyma kaynaklı olduğu belirtilmiştir. 7 GSBL üreten izolatın 6 tanesi sefotaksim ve 5 tanesi seftazidim direçli olduğu bildirilirken 35 *E. coli* izolatının tamamının ampisilin, penisilin ve eritromisin direçli olduğu ortaya konmuştur (Abayneh ve diğ. 2019).

Malezya'da yapılan çalışmada Selangor ve Negeri Sembilan eyaletinden 229 dışkı, 71 süt ve 77 çiftlik çevresi olmak üzere 377 adet örnek toplanmış olup 18 tanesinde GSBL *E. coli* izole edilirken süt özelinde 12, dışkıda 1 ve çevrede 5 tanesinde izole edildiği bildirilmiştir. Sütten elde edilen 12 izolatın 7 tanesi bla_{TEM} ve 7 tanesi ise $bla_{\text{CTX-M}}$ geni tespit edildiği belirtilmiştir (Kamaruzzaman ve diğ. 2020).

İlgili gıdalarda belirlenen *E. coli* varlığı, bu bakterinin hem gıdalar aracılığıyla yayılabildiği hem de gerek üretim gerekse satış aşamalarında yer alan gıda işletmelerinde çapraz kontaminasyonun önemini gözler önüne sermekte olup gıda kalite yönetim sistemlerinin önemini, çiftlikten çatala her aşamada görev alan personelin konu hakkında azami dikkat göstermesini ve gıda güvenliğinin önemini göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Veteriner hekimlik alanında hayvanların tedavisinde gerekli durumlarda antimikrobiyal maddelerin kullanımı zaruri olabilirken aynı zamanda koruma ve büyüme ve verim arttırıcı amacıyla da kullanılabilmektedir. 2013 yılında gıda amaçlı üretilen hayvanlarda 131.109 ton antimikrobiyal madde kullanıldığı ön görülmekte olup bu sayının 2030 yılına kadar 200.235 tona yükseleceği tahmin edilmektedir. Ek olarak ABD'de insanlarda kullanılan antibiyotiklerin yaklaşık % 70'inin gıda amaçlı üretilen hayvanlarda kullanıldığı ve bu durumun Avrupa'daki 30 farklı ülkede de benzer olduğu belirtilmektedir.

Her yıl 700.000 kişinin antimikrobiyal direnç kaynaklı olarak yaşamını yitirdiği tahmin edilirken önlem alınmaması durumunda bu sayının 2050 yılına kadar 10.000.000'a ulaşacağı ön görülmektedir. Ek olarak ciddi ekonomik kayıplara da yol açabileceği belirtilirken yine 2050 yılına kadar her yıl 100.000.000.000 ABD dolarına ulaşacağı tahmin edilmektedir. Mevcut durumda bile antimikrobiyal direnç küresel bir tehdit olarak sınıflandırılırken giderek arttığı bildirilmekte ve gelecekte de insanları bekleyen en büyük tehlikelerden biri olduğu belirtilmektedir.

Yıllar boyunca gerek insanların gerekse hayvanların sağlıklarını ayrı ayrı düşünüp korunmuş hatta ve hatta aynı antibiyotik aileleri kullanılmıştır, antibiyotik dirençliliği ise insan ve hayvan özelinde değerlendirilmiştir. Fakat antibiyotik direnci bir organizma yada mikrobiyomdan bağımsız olarak genetik unsurlar olarak tanımlanmış ve rezistom adını almıştır. Buna göre aynı antibiyotik ailelerinin kullanıldığı ve ayrı olarak değerlendirilmesine rağmen antibiyotiklerin olumlu ve olumsuz etkileri ilgili konumdaki gerek insan gerekse hayvanların ortak sağlığına etki etmiştir.

1 Aralık 2021'de Tek Sağlık Üst Düzey Uzman Paneli'nde (OHHLEP) "Tek Sağlık" resmi olarak "ulusal, bölgesel ve küresel düzeyde uygulanabilen, hem insanlar hem de hayvanlar için en iyi sağlık sonuçlarına ulaşma nihai hedefi ile ilgili tüm sektörler ve disiplinler arasında işbirliği, iletişim ve koordinasyona dayalı insan-hayvan-çevre etkileşimindeki bir sağlık tehdidini ele alma yaklaşımı" olarak tanımladığı belirtilmiştir. Günümüzde "Tek Sağlık" yaklaşımı antimikrobiyal direnç başta olmak üzere zoonotik

hastalıklar, gıda güvenliği, vektör aracılığıyla bulaşan hastalıklar, çevresel kirlenme, insanlar, hayvanlar ve çevre tarafından paylaşılan diğer sağlık tehlikeleri konularını kapsadığı bildirilmektedir. Çiftlik hayvanlarında antibiyotik direnci izlenmesi için Danimarka'da 1995 yılında "DANMAP" programı hayata geçirilmiş ve ardından 1996 yılında FDA ve USDA tarafından "NARMS" kurulmuş ve 1999'da Hollanda "MARAN", 2008'de Almanya "DART" ile antimikrobiyal direnci için GERM-Vet, MedVet-Staph, "RESET" programları ile izlemeye almıştır, Kanada'da "CIPARS", Japonya'da "JVARM", İsveç'te "SWEDRES/SVARM", İngiltere'de "VMD" izleme programları duyurulmuştur.

WHO tarafından 1985 yılında akılcı ilaç kullanımının (AİK) tanımı yapılmış ve ülkemizde 2010 yılında İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü'nde akılcı ilaç şube müdürlüğü kurularak 2014-2017 eylem planı yürürlüğe konmuş olup 2013 yılında e-reçete hayata geçirilerek hekimler, ilaçlar, iller ve hastanelerin denetim altına alındığı belirtilmiştir.

Tüm bu uygulamaların yalnız Dünyanın bir kesiminde sınırlı olarak uygulanması neticesinde en önemli ve tehlikeli antibiyotik dirençlerinden biri olarak kabul edilen GSBL üretimi *E. coli* başta olmak üzere bakterilerde gözlenirken hem çalışmamızda hem de literatürde görülebileceği üzere gerek ülkemizde gerekse Dünya genelinde sıklıkla tüketilen gıdalarda bildirilmekte olup "son çare" olarak nitelendirilen beta laktam grubu antibiyotiklerin etkilerini yok etmekte ve bu bakterilerden kaynaklanan enfeksiyonların tedavilerini güçleştirmekte ve hastalık ve ölüm oranlarını arttırmaktadır. Ek olarak bu direnç benzer ve farklı bakteriler arasında da kolaylıkla yayılabilmekte ve mevcut sorunu katlayarak büyütmekteyken yalnız bu yol ile değil aynı zamanda yanlış veya az/fazla antibiyotik kullanımı, küresel ticaretin artması, gıda zinciri aracılığıyla yayılım, farklı amaçlarla antibiyotik kullanımı gibi unsurlarda bu yayılımı arttırabilmektedir. Bu bağlamda küresel tehditlerden biri olarak değerlendirilen antibiyotik dirençliliğin önüne geçilmesi için antibiyotik dirençliliğinin ve ilgili bakteriyel etkenlerin gerek ulusal gerekse uluslararası yayılımlarının değerlendirilmesi için izleme programları oluşturulması, akılcı ilaç kullanımının benimsetilmesi, gereksiz ve az/fazla ilaç kullanımın önüne geçilmesi ve antibiyotik kullanımında azami dikkat sergilenmesi, gerek beşeri gerekse veteriner hekimlik alanında "tek sağlık" yaklaşımı ile insan-hayvan ve çevre ön planda tutularak farkındalık yaratılmalı ve tüm bu önlemler neticesinde antibiyotik direnç gelişimimin önüne geçilmesinde yararlı olabileceği değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

Abayneh, M., Tesfaw, G., Woldemichael, K., Yohannis, M. ve Abdissa, A., 2019, Assessment of extended-spectrum β-lactamase (ESBLs)–producing Escherichia coli from minced meat of cattle and swab samples and hygienic status of meat retailer shops in Jimma town, Southwest Ethiopia, *BMC Infectious Diseases*, 19, 1-8.

AbdelRahman, M. A., Roshdy, H., Samir, A. H. ve Hamed, E. A., 2020, Antibiotic resistance and extended-spectrum β-lactamase in Escherichia coli isolates from imported 1-day-old chicks, ducklings, and turkey poults, *Veterinary World*, 13(6), 1037.

Abraham E.P., 1987, Cephalosporins 1945–1986, *Drugs*, 34 (2), 1 –14.

Aguilar-Montes de Oca, S., Talavera-Rojas, M., Soriano-Vargas, E., Barba-León, J. ve Vazquez-Navarrete, J., 2015, Determination of extended spectrum β-lactamases/AmpC β-lactamases and plasmid-mediated quinolone resistance in Escherichia coli isolates obtained from bovine carcasses in Mexico, *Tropical Animal Health and Production*, 47 (5), 975-981.

Ahmed, M. K. A. A., 2017, *Hayvansal kaynaklı esherichia coli izolatlarında bazı virulens genlerinin PCR ile saptanması,* Thesis (PhD), Bursa Uludag University.

Akalın, E. H., 2004, Beta Laktam? Beta Laktamaz İnhibitörü Antibiyotiklerin Klinik Kullanımı (I). Amoksisilin/Klavulanik Asit ve Ampisilin/Sulbaktamın Klinik Kullanımları, *Turkiye Klinikleri Pharmacology-Special Topics*, 2(2), 123-127.

Aktaş, Z., Satana, D., Kayacan, C., Can, B., Gönüllü, N. ve Küçükbasmacı, O., 2012, Pseudomonas aeruginosa Suşlarında Antibiyotik Duyarlılık Oranları ve Beta-Laktam Direnç Mekanizmalarının Tiplendirilmesi, *Mikrobiyoloji Bulteni*, 46(3), 386-397.

Allocati, N., Masulli, M., Alexeyev, M. F. ve Di Ilio, C., 2013, Escherichia coli in Europe: an overview *International journal of environmental research and public health*, 10(12), 6235-6254.

Alpay G. ve Yeşilbağ K., 2009, Mastitis Olgularında Virusların Rolü, *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 28 (1), 39-46.

Altalhi, A. D. ve Hassan, S. A., 2009, Bacterial quality of raw milk investigated by Escherichia coli and isolates analysis for specific virulence-gene markers, *Food control*, *20*(10), 913-917.

Ambler, R. P, 1980, The structure of β-lactamases, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 289(1036), 321-331.

Aral, Y., Altın, O., Sarıhan Şahin, T. ve Gökdai, A., 2020, Türkiye sığır besiciliğinde yapısal durum ve sektörel analiz, *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 91(2), 182-192.

Aronoff S.C., Jacobs M.R., Johenning S. ve Yamabe S., 1984, Comparative activities of the b-lactamase inhibitors YTR 830, sodium clavulanate, and sulbactam combined with amoxicillin or ampicillin, *Antimicrob Agents Chemother*, 26 (4), 580–582.

Ashford W.A., Golash R.G. ve Hemming V.G., 1976, Penicillinaseproducing Neisseria gonorrhoeae, *Lancet*, 308 (7987), 657–658.

Atasever S. ve Erdem H., 2008, Süt Sığırlarında Mastitis ile Sütün Elektriksel İletkenliği Arasındaki İlişkiler, *OMÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 23 (2), 131-136.

Atilla, A., Eroğlu, C., Esen, S., Sünbül, M. ve Leblebicioğlu, H., 2012, Investigation of the frequency of PER-1 type beta-lactamase and antimicrobial resistance rates in nosocomial isolates of Pseudomonas aeruginosa, *Mikrobiyoloji Bulteni*, 46(1), 1-8.

Barker, K. F., 1999, Antibiotic resistance: a current perspective, *British journal of clinical pharmacology*, 48(2), 109.

Bassetti, M., Merelli, M., Temperoni, C. ve Astilean, A. 2013, New antibiotics for bad bugs: where are we?, *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 12, 1-15.

Bassetti, M., Nicolini, L., Esposito, S., Righi, E. ve Viscoli, C., 2009, Current status of newer carbapenems, *Current medicinal chemistry*, 16(5), 564-575.

Batabyal, K., Banerjee, A., Pal, S., Dey, S., Joardar, S. N., Samanta, I. ve diğ., 2018, Detection, characterization, and antibiogram of extended-spectrum beta-lactamase Escherichia coli isolated from bovine milk samples in West Bengal, India, *Veterinary world*, 11(10), 1423.

Bauernfeind, A. ve Hörl, G., 1987, Novel R-factor borne β-lactamase of Escherichia coli confering resistance to cephalosporins, *Infection*, 15(4), 257-259.

Bauernfeind, A., Chong, Y. ve Schweighart, S., 1989, Extended broad spectrum beta-lactamase in Klebsiella pneumoniae including resistance to cephamycins, *Infection*, 17(5), 316-321.

Bayraktar, B., Toksoy, B. ve Bulut, E., 2010, Detection of bla (CTX-M) beta-lactamase genes in extended-spectrum beta-lactamase producing gram-negative bacteria, *Mikrobiyoloji Bulteni*, 44(2), 187-196.

Bekiroğlu, B., 2019, *Türkiye'de Bulunan Peynir Çeşitleri ve Peynir ile Yapılan Yemekler*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Okan Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü.

Benlikurt, G., 2016, *Deniz ve kültür balıklarından izole edilen enterobacteriaceae türü suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve metallo beta-laktamaz tipi dirençlik enzimlerinin incelenmesi*, Thesis, (PhD), Fen Bilimleri Enstitüsü.

Beutin, L., 2006, Emerging enterohaemorrhagic Escherichia coli, causes and effects of the rise of a human pathogen, *Journal of veterinary medicine, series B*, 53(7), 299-305.

Biedenbach D.J., Kazmierczak K., Bouchillon S.K., Sahm D.F. ve Bradford P.A., 2015, In vitro activity of aztreonam–avibactam against a global collection of Gram-negative pathogens from 2012 and 2013, *Antimicrob Agents Chemother*, 59 (7), 4239–4248.

Blanco, J. E., Blanco, J., Blanco, M., Alonso, M. P. ve Jansen, W. H., 1994, Serotypes of CNF1-producing Escherichia coli strains that cause extraintestinal infections in humans, *European journal of epidemiology*, 10 (6), 707-711.

Blanco, J., Blanco, M., González, E. A., Alonso, M. P. ve Garabal, J. I., 1990, Comparative evaluation of three tests for the detection of Escherichia coli cytotoxic necrotizing factors (CNF1 and CNF2) using filtrates of cultures treated with mitomycin C, *FEMS Microbiology Letters*, 69(3), 311-316.

Blomberg, L., Cohen, P. S. ve Conway, P. L., 1993, A study of the adhesive capacity of Escherichia coli strain Bd 1107/7508 (K88ac) in relation to growth phase, *Microbial pathogenesis*, 14(1), 67-74.

Blomvall, L., Kaukonen, E., Kurittu, P., Heikinheimo, A. ve Fredriksson-Ahomaa, M., 2023, Food chain information and post-mortem findings in fattening Turkey flocks, *Food Control*, 150, 109739.

Bonfiglio G., Russo G. ve Nicoletti G., 2002, Recent developments in carbapenems, *Exp Opin Investig Drugs*, 11 (4), 529–544.

Bonnet, R., 2004, Growing group of extended-spectrum β-lactamases: the CTX-M enzymes, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(1), 1-14.

Bonten, M., Johnson, J. R., van den Biggelaar, A. H., Georgalis, L., Geurtsen, J., de Palacios, P. I. ve diğ., 2021, Epidemiology of Escherichia coli bacteremia: a systematic literature review, *Clinical Infectious Diseases*, 72(7), 1211-1219.

Bousquet, P. J., Pipet, A., Bousquet-Rouanet, L. ve Demoly, P., 2008, Oral challenges are needed in the diagnosis of β-lactam hypersensitivity, *Clinical ve Experimental Allergy*, 38(1), 185-190.

Boyd, D. A., Tyler, S., Christianson, S., McGeer, A., Muller, M. P., Willey, B. M. ve diğ., 2004, Complete nucleotide sequence of a 92-kilobase plasmid harboring the CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase involved in an outbreak in long-term-care facilities in Toronto, Canada. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(10), 3758-3764.

Bradford, P. A., 1999, Automated thermal cycling is superior to traditional methods for nucleotide sequencing of bla SHV genes, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 43(12), 2960-2963.

Bradford, P. A, 2001, Extended-spectrum β-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat, *Clinical microbiology reviews*, 14(4), 933-951.

Branger, C., Lesimple, A. L., Bruneau, B., Berry, P. ve Lambert-Zechovsky, N., 1998, Long-term investigation of the clonal dissemination of Klebsiella pneumoniae isolates producing extended-spectrum β-lactamases in a university hospital, *Journal of medical microbiology*, 47(3), 201-209.

Briñas, L., Moreno, M. A., Zarazaga, M., Porrero, C., Sáenz, Y., García, M. ve diğ., 2003, Detection of CMY-2, CTX-M-14, and SHV-12 β-lactamases in Escherichia coli fecal-sample isolates from healthy chickens, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 47(6), 2056-2058.

Brogden, R. N. ve Heel, R. C., 1986, Aztreonam: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use, *Drugs*, 31, 96-130.

Brun-Buisson, C., Philippon, A., Ansquer, M., Legrand, P., Montravers, F. ve Duval, J., 1987, Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant Klebsiella pneumoniae, *The lancet*, 330(8554), 302-306.

Brunton, L. A., Duncan, D., Coldham, N. G., Snow, L. C. ve Jones, J. R., 2012, A survey of antimicrobial usage on dairy farms and waste milk feeding practices in England and Wales, *Veterinary Record*, 171 (12), 296-296.

Bryskier A., Aszodi J. ve Chantot J. F., 1994, Parenteral cephalosporin classification. *Exp Opin Investig Drugs*, 3 (2), 145 –171.

Bush K., 2013, Proliferation and significance of clinically relevant b-lactamases, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1277 (1), 84–90.

Bush K., Macalintal C., Rasmussen B. A., Lee V. J. ve Yang Y., 1993, Kinetic interactions of tazobactam with b-lactamases from all major structural classes, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 37 (4), 851–858.

Bush, K. ve Bradford, P. A., 2016, β-Lactams and β-lactamase inhibitors: an overview, *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6 (8), a025247.

Bush, K. ve Jacoby, G. A., 2010, Updated functional classification of β-lactamases, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54 (3), 969-976.

Bush, K., 2010, Bench-to-bedside review: the role of β-lactamases in antibiotic-resistant Gram-negative infections, *Critical care*, 14, 1-8.

Bush, K., Jacoby, G. A. ve Medeiros, A. A, 1995, A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 39(6), 1211-1233.

Callaway, T. R., Anderson, R. C., Edrington, T. S., Genovese, K. J., Bischoff, K. M., Poole, T. L. ve diğ., 2004, What are we doing about Escherichia coli O157: H7 in cattle?, *Journal of animal science*, 82(13), 93-99.

Castanheira, M., Simner, P. J. ve Bradford, P. A., 2021, Extended-spectrum β-lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection, *JAC-antimicrobial resistance*, 3(3), dlab092.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2013, *Antibiotic resistance threats in the United States 2013* *https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20705#:~:text=Each%20year%20in%20the%20United,by%20an%20antibiotic%2Dresistant%20infection* , [Ziyaret tarihi: 21 Mayıs 2024]

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019, *Antimicrobial Resistance Threats Report 2019*, https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/index.html, [Ziyaret tarihi: 21 Mayıs 2024]

Cervinkova D., Vlkova H., Borodacova I., Makovcova J., Babak V., Lorencova A. ve diğ., 2013, Prevalence of Mastitis Pathogens in Milk from Clinically Healthy Cows. *Veterinarni Medicina*, 58 (11), 567-575.

Chen, T., Feng, Y., Yuan, J. L., Qi, Y., Cao, Y. X. ve Wu, Y., 2013, Class 1 integrons contributes to antibiotic resistance among clinical isolates of Escherichia coli producing extended-spectrum beta-lactamases, *Indian journal of medical microbiology*, 31(4), 385-389.

Chesnel, L., Zapun, A., Mouz, N., Dideberg, O. ve Vernet, T., 2002, Increase of the deacylation rate of PBP2x from Streptococcus pneumoniae by single point mutations mimicking the class A β-lactamases, *European journal of biochemistry*, 269(6), 1678-1683.

Chopra, I. ve Roberts, M., 2001, Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance, *Microbiology and molecular biology reviews*, 65(2), 232-260.

Clemente, L., Leão, C., Moura, L., Albuquerque, T. ve Amaro, A, 2021, Prevalence and characterization of ESBL/AmpC producing Escherichia coli from fresh meat in Portugal, *Antibiotics*, 10(11), 1333.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2021, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing 31st ed. CLSI supplement M100

Cole M., 1982, Biochemistry and action of clavulanic acid, *Scott Med J*, 27 (1), S10–S16.

Coleman K., 2011, Diazabicyclooctanes (DBOs): A potent new class of non-b-lactam b-lactamase inhibitors, *Curr Opin Microbiol*, 14 (5), 550–555.

Colodner, R., 2005, Extended-spectrum β-lactamases: a challenge for clinical microbiologists and infection control specialists, *American journal of infection control*, 33(2), 104-107.

Culyba, M. J., Mo, C. Y. ve Kohli, R. M., 2015, Targets for combating the evolution of acquired antibiotic resistance, *Biochemistry*, 54(23), 3573-3582.

Curtis, N. A., Orr, D. A. V. I. D., Ross, G. W. ve Boulton, M. G., 1979, Affinities of penicillins and cephalosporins for the penicillin-binding proteins of Escherichia coli K-12 and their antibacterial activity, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 16(5), 533-539.

Çiftci, İ. H. Ve Aşık, G., 2011, Acinetobacter Baumannii'nin Antibiyotik Direnç Mekanizmalari, *Ankem Derg*, 25(3), 196-207.

Dale, A. P. ve Woodford, N., 2015, Extra-intestinal pathogenic Escherichia coli (ExPEC): disease, carriage and clones, *Journal of Infection*, 71(6), 615-626.

Damlin, A., Sharma, M., Marrone, G. ve Stålsby Lundborg, C., 2020, Antibiotic prescribing among patients with severe infectious diseases in two private sector hospitals in Central India–a time series analysis over 10 years, *BMC infectious diseases*, 20, 1-13.

De Angelis, G., Del Giacomo, P., Posteraro, B., Sanguinetti, M. ve Tumbarello, M., 2020, Molecular mechanisms, epidemiology, and clinical importance of β-lactam resistance in Enterobacteriaceae, *International journal of molecular sciences*, 21(14), 5090.

De Champs, C., Sirot, D., Chanal, C., Poupart, M. C., Dumas, M. P. ve Sirot, J., 1991, Concomitant dissemination of three extended-spectrum β-lactamases among different Enterobacteriaceae isolated in a French hospital, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 27(4), 441-457.

De Rycke, J., Guillot, J. F. ve Boivin, R., 1987, Cytotoxins in non-enterotoxigenic strains of Escherichia coli isolated from feces of diarrheic calves, *Veterinary microbiology*, 15(1-2), 137-150.

De Visser, J. A. G., Akkermans, A. D., Hoekstra, R. F. ve De Vos, W. M., 2004, Insertion-sequence-mediated mutations isolated during adaptation to growth and starvation in Lactococcus lactis, *Genetics*, 168(3), 1145-1157.

Demirtürk, N. ve Demirdal, T., 2004, Antibiyotiklerde direnç sorunu. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 5(2). 17-21.

Dey, T. K., Lindahl, J. F., Lundkvist, Å., Grace, D., Deka, R. P., Shome, R. ve diğ., 2023, Analyses of extended-spectrum-β-lactamase, metallo-β-lactamase, and AmpC-β-lactamase producing Enterobacteriaceae from the dairy value chain in India, *Antibiotics*, *12*(9), 1449.

Diab, M., Hamze, M., Bonnet, R., Saras, E., Madec, J. Y. ve Haenni, M., 2017, OXA-48 and CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamases in raw milk in Lebanon: epidemic spread of dominant Klebsiella pneumoniae clones, *Journal of Medical Microbiology*, 66(11), 1688-1691.

Dibner, J. J. ve Richards, J. D., 2005, Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action, *Poultry science*, 84(4), 634-643.

Doi, Y., Paterson, D. L., Egea, P., Pascual, A., López-Cerero, L., Navarro, M. D. ve diğ., 2010, Extended-spectrum and CMY-type b-lactamase-producing Escherichia coli in clinical samples and retail meat from Pittsburgh, USA and Seville, Spain, *Clinical Microbiology and Infection*, 16(1), 33-38.

Donnenberg, M. S., Tzipori, S., McKee, M. L., O'Brien, A. D., Alroy, J. ve Kaper, J. B., 1993, The role of the eae gene of enterohemorrhagic Escherichia coli in intimate attachment in vitro and in a porcine model, *The Journal of clinical investigation*, 92(3), 1418-1424.

Dontorou, C., Papadopoulou, C., Filioussis, G., Economou, V., Apostolou, I., Zakkas, G. ve diğ., 2003, Isolation of Escherichia coli O157: H7 from foods in Greece, *International journal of food microbiology*, 82(3), 273-279.

Dsani, E., Afari, E. A., Danso-Appiah, A., Kenu, E., Kaburi, B. B. ve Egyir, B., 2020, Antimicrobial resistance and molecular detection of extended spectrum β-lactamase producing Escherichia coli isolates from raw meat in Greater Accra region, Ghana. *BMC microbiology*, 20, 1-8.

Duffy, G., Lynch, O. A. ve Cagney, C., 2008, Tracking emerging zoonotic pathogens from farm to fork, *Meat science*, 78(1-2), 34-42.

Dunn, J. R., 2003, *The epidemiology of shiga-toxigenic Escherichia coli O157: H7 in Louisiana dairy cattle, beef cattle, and white-tailed deer*, Thesis (PhD), Louisiana State University and Agricultural ve Mechanical College.

Dursun, S. G., 2010, *Broiler Piliçlerinden Escherichia Coli O157:H7 Serotipinin İdentifikasyonu Ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi*. Doktora Tezi, T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Dziva, F. ve Stevens, M. P., 2008, Colibacillosis in poultry: unravelling the molecular basis of virulence of avian pathogenic Escherichia coli in their natural hosts, *Avian Pathology*, 37(4), 355-366.

Easton C.J. ve Knowles J.R., 1984, Correlation of the effect of b-lactamase inhibitors on the b-lactamase in growing cultures of Gram-negative bacteria with their effect on the isolated b-lactamase, *Antimicrob Agents Chemother*, 26 (3), 358–363.

Edberg, S. C. L., Rice, E. W., Karlin, R. J. ve Allen, M. J., 2000, Escherichia coli: the best biological drinking water indicator for public health protection, *Journal of applied microbiology*, 88(S1), 106S-116S.

EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), 2011, Scientific Opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum β-lactamases and/or AmpC β-lactamases in food and food-producing animals, *EFSA Journal*, 9(8), 2322-2417.

EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) ve EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW), 2012, Scientific Opinion on the public health hazards to be covered by inspection of meat (poultry). *EFSA Journal*, 10(6), 2741.

EFSA Panel on Biological Hazards, 2009, Joint opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections, *EFSA Journal*, *7*(11), 1372.

Ehmann D.E., Jahic H., Ross P.L., Gu R.F., Hu J., Kern G., Walkup G.K. ve diğ., 2012, Avibactam is a covalent, reversible, non-b-lactam b-lactamase inhibitor, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109 (29), 11663–11668.

Eid, S. ve Samir, A. H., 2019, Extended-spectrum beta-lactamase and Class 1 integrons in multidrug-resistant Escherichia coli isolated from turkeys, *Veterinary World*, 12(7), 1167.

El Harrif-Heraud, Z., Arpin, C., Benliman, S. ve Quentin, C., 1997, Molecular epidemiology of a nosocomial outbreak due to SHV-4-producing strains of Citrobacter diversus, *Journal of Clinical Microbiology*, 35(10), 2561-2567.

Elmacıoğlu S., 2013, *Sığırlarda Geniş Spektrumlu Beta- Laktamaz Sentezleyen Escherichia coli Prevalansının Belirlenmesi*, Thesis (PhD), Mustafa Kemal Üniversitesi.

Eraclio, G., Ricci, G. ve Fortina, M. G., 2015, Insertion sequence elements in Lactococcus garvieae, *Gene*, 555(2), 291-296.

Eraksoy, H., 2011, Antibiyotik direnci ve direnç mekanizmaları, Turkiye Klinikleri Infectious Diseases-Special Topics, 4(1), 1-14.

Ergün, O. F. ve Bayram, B., 2021, Türkiye'de hayvancılık sektöründe yaşanan değişimler, *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 10(2), 158-175.

Eryılmaz, Y., 2023, Türkiye Sığır Eti Üretim ve Tüketimine Ekonomik Bakış, *MAS Journal of Applied Sciences*, 8(1), 109-121.

Escher, M., Scavia, G., Morabito, S., Tozzoli, R., Maugliani, A., Cantoni, S. ve diğ., 2014, A severe foodborne outbreak of diarrhoea linked to a canteen in Italy caused by enteroinvasive Escherichia coli, an uncommon agent, Epidemiology ve Infection, 142(12), 2559-2566.

Esteve-Palau, E., Solande, G., Sánchez, F., Sorlí, L., Montero, M., Güerri, R. ve diğ., 2015, Clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-producing Escherichia coli requiring hospitalization: a matched cohort study, *Journal of Infection*, 71(6), 667-674.

Et ve Süt Kurumu, 2020, *2019 Sektör değerlendirme raporu*, https://www.esk.gov.tr/upload/Node/16536/files/ESK_2019_YILI_SEKTOR_RAPORU.pdf, [Ziyaret tarihi: 20 Haziran 2024].

Et ve Süt Kurumu, 2024, *2023 Sektör değerlendirme raporu,* https://www.esk.gov.tr/upload/Node/10255/files/ESK_2023_Yili_Sektor_Raporu_.pdf, [Ziyaret tarihi: 20 Haziran 2024].

EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2017, *EUCAST Guidelines for Detection of Resistance Mechanisms and Specific Resistances of Clinical and/or Epidemiological Importance, Version 2.0*, https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf, [Ziyaret tarihi: 21 Mayıs 2024].

EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2024, *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, Version 14.0*, http://www.eucast.org, [Ziyaret tarihi: 21 Mayıs 2024].

Europaen Commission (EC), 2006, *Ban on Antibiotics as Growth Promoters in Animal Feed Enters into Effect,* https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_05_1687, [Ziyaret tarihi: 21 Mart 2024].

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2018, *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017.* https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AMR-surveillance-EARS-Net-2017.pdf, , [Ziyaret tarihi: 4 Mart 2024].

European Food Safety Authority (EFSA), 2012, Technical specifications on the harmonised monitoring and reporting of antimicrobial resistance in Salmonella, Campylobacter and indicator Escherichia coli and Enterococcus spp. bacteria transmitted through food, *EFSA Journal*, *10*(6), 2742.

Ewers, C. A. T. S., Bethe, A., Semmler, T., Guenther, S. ve Wieler, L. H., 2012, Extended-spectrum β-lactamase-producing and AmpC-producing Escherichia coli from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective, *Clinical Microbiology and Infection*, 18(7), 646-655.

Ewers, C., Li, G., Wilking, H., Kieβling, S., Alt, K., Antáo, E. M. ve diğ., 2007, Avian pathogenic, uropathogenic, and newborn meningitis-causing Escherichia coli: how closely related are they?, *International journal of medical microbiology*, 297(3), 163-176.

Fairbrother, J. M. ve Nadeau, E., 2006, Escherichia coli: on-farm contamination of animals, *Rev Sci Tech*, 25(2), 555-69.

Fallavena, L. C., Moraes, H. L., Salle, C. T., Da Silva, A. B., Vargas, R. S., Do Nascimento, V. P. ve Canal, C. W., 2000, Diagnosis of skin lesions in condemned or downgraded broiler carcasses—a microscopic and macroscopic study, *Avian Pathology*, 29(6), 557-562.

Fang, H., Lundberg, C., Olsson-Liljequist, B., Hedin, G., Lindbäck, E., Rosenberg, A. ve diğ., 2004, Molecular epidemiological analysis of Escherichia coli isolates producing extended-spectrum β-lactamases for identification of nosocomial outbreaks in Stockholm, Sweden. *Journal of clinical microbiology*, 42(12), 5917-5920.

Fazeli, H., Kamali Dolatabadi, R., Taraghian, A., Nasr Isfahani, B. ve Moghim, S., 2015, Genetic characterization of blaSHV/VEB/PER genes in ESBL-producing MDR Klebsiella Pneumonia strains isolated from patients in Isfahan, Iran, *European Online Journal of Natural and Social Sciences*, 4(1), 191-202

Fernandes, R., Amador, P. ve Prudêncio, C., 2013, β-Lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance, *Reviews in Medical Microbiology*, 24(1), 7-17.

Fernandes, R., Amador, P., Oliveira, C. ve Prudêncio, C., 2014, Molecular Characterization of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in Northern Portugal, *The Scientific World Journal*, 2014(1), 782897-782903

Flamm R.K., Farrell D.J., Sader H.S. ve Jones R.N., 2014, Antimicrobial activity of ceftaroline combined with avibactam tested against bacterial organisms isolated from acute bacterial skin and skin structure infections in United States medical centers (2010–2012), *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 78 (4), 449–456

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), 2024, *Meat Market Review. Overview of global market developments in 2023*, https://www.fao.org/markets-and-trade/publications/detail/en/c/1681051/, , [Ziyaret tarihi: 20 Haziran 2024].

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), 2024, *Dairy Market Review. Overview of global market developments in 2023*, https://www.fao.org/markets-and-trade/publications/detail/en/c/1680698/#:~:text=The%20review%20finds%20that%20international,slower%20than%20the%20previous%20year., [Ziyaret tarihi: 20 Haziran 2024].

Food and Drug Administraiton (FDA), 2017, *2016 Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals*, https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/2016-Summary-Report-on-Antimicrobials-Sold-or-Distributed-for-Use-in-Food-Producing-Animals.pdf., [Ziyaret tarihi: 20 Haziran 2024].

Friese, A., Schulz, J., Laube, H., von Salviati, C., Hartung, J. ve Roesler, U., 2013, Faecal occurrence and emissions of livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (laMRSA) and ESbl/AmpC-producing E. coli from animal farms in Germany, *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 126(3-4), 175-80.

Gabrielli, S. S., Mirta, C. L., Tatiani, A. A., Laura, R., Felipe, C. D., Marcelo, S. O. ve diğ., 2015, AmpC-lactamase production in Enterobacteria associated with bovine mastitis in Brazil, *African Journal of Microbiology Research*, 9(8), 503-508.

Galleni, M., Lamotte-Brasseur, J., Raquet, X., Dubus, A., Monnaie, D., Knox, J. R. ve Frère, J. M., 1995, The enigmatic catalytic mechanism of active-site serine β-lactamases. *Biochemical pharmacology*, 49(9), 1171-1178.

Gekenidis, M. T., Rigotti, S., Hummerjohann, J., Walsh, F. ve Drissner, D., 2020, Long-term persistence of bla CTX-M-15 in soil and lettuce after introducing extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli via manure or water, *Microorganisms*, 8(11), 1646.

Gelalcha, B. D. ve Kerro Dego, O., 2022, Extended-Spectrum Beta-lactamases producing Enterobacteriaceae in the USA dairy cattle farms and implications for public health, *Antibiotics*, 11(10), 1313.

Georgopapadakou, N. H. ve Liu, F. Y., 1980, Penicillin-binding proteins in bacteria, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 18(1), 148-157.

Ghafourian, S., Sadeghifard, N., Soheili, S. ve Sekawi, Z., 2015, Extended spectrum beta-lactamases: definition, classification and epidemiology, *Current issues in molecular biology*, 17(1), 11-22.

Gholami-Ahangaran, M., Moravvej, A. H., Safizadeh, Z., Nogoorani, V. S., Zokaei, M. ve Ghasemian, S. O., 2021, The evaluation of ESBL genes and antibiotic resistance rate in Escherichia coli strains isolated from meat and intestinal contents of turkey in Isfahan, Iran, *Iranian journal of veterinary research*, 22(4), 318.

Glen, K. A. ve Lamont, I. L., 2021, β-lactam resistance in Pseudomonas aeruginosa: current status, future prospects, *Pathogens*, 10(12), 1638.

Goa, K. L. ve Noble, S, 2003, Panipenem/betamipron, *Drugs*, 63, 913-925.

Gomez, M. J. ve Neyfakh, A. A., 2006, Genes involved in intrinsic antibiotic resistance of Acinetobacter baylyi, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50(11), 3562-3567.

Graham, D. W., Knapp, C. W., Christensen, B. T., McCluskey, S. ve Dolfing, J., 2016, Appearance of β-lactam resistance genes in agricultural soils and clinical isolates over the 20th century, *Scientific reports*, *6*(1), 21550.

Greer, N. D., 2008, Doripenem (Doribax): The Newest Addition to the Carbapenems, *Baylor University Medical Center Proceedings*, 21(3), 337-341.

Guo, S., Aung, K. T., Leekitcharoenphon, P., Tay, M. Y., Seow, K. L., Zhong, Y. ve diğ., 2021, Prevalence and genomic analysis of ESBL-producing Escherichia coli in retail raw meats in Singapore, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(3), 601-605.

Guo, S., Tay, M. Y., Aung, K. T., Seow, K. L., Ng, L. C., Purbojati, R. W. ve diğ., 2019, Phenotypic and genotypic characterization of antimicrobial resistant Escherichia coli isolated from ready-to-eat food in Singapore using disk diffusion, broth microdilution and whole genome sequencing methods, *Food Control*, 99, 89-97.

Gümüş B., 2015, *Köpek ve Kedi Dışkılarında Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz ve AmpC Beta- Laktamaz Üreten Escherichia coli'nin Prevalansının Belirlenmesi,* Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Gür, D., 1989, Gram negatif bakterilerde antibiyotik direnci ve hastane infeksiyonlarındaki rolü, *ANKEM Dergisi*, 3(3), 464-474.

Gyles, C. L., 2007, Shiga toxin-producing Escherichia coli: An overview, *Journal of animal science*, 85(13), 45-62.

Hashempour-Baltork, F., Hosseini, H., Shojaee-Aliabadi, S., Torbati, M., Alizadeh, A. M. ve Alizadeh, M., 2019, Drug resistance and the prevention strategies in food borne bacteria: an update review, *Advanced pharmaceutical bulletin*, 9(3), 335-347

Hastaoğlu, E., Erdoğan, M. ve Işkın, M., 2021, Gastronomi turizmi kapsamında Türkiye peynir çeşitliliği haritası, *Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 25(3), 1084-1113.

Hebbelstrup Jensen, B., Olsen, K. E., Struve, C., Krogfelt, K. A. ve Petersen, A. M., 2014, Epidemiology and clinical manifestations of enteroaggregative Escherichia coli, *Clinical microbiology reviews*, 27(3), 614-630.

Hoepers, P. G., Silva, P. L., Rossi, D. A., Valadares Júnior, E. C., Ferreira, B. C., Zuffo, J. P. ve diğ., 2018, The association between extended spectrum beta-lactamase (ESBL) and ampicillin C (AmpC) beta-lactamase genes with multidrug resistance in Escherichia coli isolates recovered from turkeys in Brazil, *British poultry science*, 59(4), 396-401.

Holmes, A. H., Moore, L. S., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A. ve diğ., 2016, Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance, *The Lancet*, 387(10014), 176-187.

Hossain, M. T., Siddique, M. P., Hossain, F. M. A., Zinnah, M. A., Hossain, M. M., Alam, M. K. ve diğ., 2008, Isolation, identification, toxin profile and antibiogram of Escherichia coli isolated from broilers and layers in Mymensingh district of Bangladesh, *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine*, 6(1), 1-5.

Ibrahim, D. R., Dodd, C. E., Stekel, D. J., Meshioye, R. T., Diggle, M., Lister, M. ve Hobman, J. L., 2023, Multidrug-resistant ESBL-producing E. coli in clinical samples from the UK, *Antibiotics*, 12(1), 169.

Ibrahimagić, A., Bedenić, B., Kamberović, F. ve Uzunović, S., 2015, High prevalence of CTX-M-15 and first report of CTX-M-3, CTX-M-22, CTX-M-28 and plasmid-mediated AmpC beta-lactamase producing Enterobacteriaceae causing urinary tract infections in Bosnia and Herzegovina in hospital and community settings, *Journal of Infection and Chemotherapy*, 21(5), 363-369.

Jaber, H., Ijoub, R., Zaher, A., Chakit, M., Rhaiem, N., Bourkhiss, B. ve Ouhssine, M., 2017, Microbiological study of turkey meat marketed in Kenitra (North-oust of Morocco), *J Nutr Food Sci*, 7(620), 2.

Jafari, A., Aslani, M. M. ve Bouzari, S., 2012, Escherichia coli: a brief review of diarrheagenic pathotypes and their role in diarrheal diseases in Iran, *Iranian journal of microbiology*, 4(3), 102-117.

Jaffe, A., Chabbert, Y. A. ve Semonin, O., 1982, Role of porin proteins OmpF and OmpC in the permeation of beta-lactams, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 22(6), 942-948.

Jakobsen, L., Spangholm, D. J., Pedersen, K., Jensen, L. B., Emborg, H. D., Agersø, Y. ve diğ., 2010, Broiler chickens, broiler chicken meat, pigs and pork as sources of ExPEC related virulence genes and resistance in Escherichia coli isolates from community-dwelling humans and UTI patients, *International journal of food microbiology*, 142(1-2), 264-272.

Jaurin, B. ve Grundström, T., 1981, ampC cephalosporinase of Escherichia coli K-12 has a different evolutionary origin from that of beta-lactamases of the penicillinase type, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78(8), 4897-4901.

Jerse, A. E., Yu, J., Tall, B. D. ve Kaper, J. B., 1990, A genetic locus of enteropathogenic Escherichia coli necessary for the production of attaching and effacing lesions on tissue culture cells, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(20), 7839-7843.

Johnson, J. R. ve Russo, T. A., 2005, Molecular epidemiology of extraintestinal pathogenic (uropathogenic) Escherichia coli, *International journal of medical microbiology*, 295(6-7), 383-404.

Johnson, J. R., 1991, Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection, *Clinical microbiology reviews*, 4(1), 80-128.

Johnson, J. R., Sannes, M. R., Croy, C., Johnston, B., Clabots, C., Kuskowski, M. A. ve diğ., 2007, Antimicrobial drug–resistant Escherichia coli from humans and poultry products, Minnesota and Wisconsin, 2002–2004, *Emerging infectious diseases*, 13(6), 838.

Jukna, V., Klementavičiūtė, J., Meškinytė-Kaušilienė, E., Pečiulaitienė, N., Samborskytė, M. ve Ambrasūnas, L., 2012, Comparative evaluation of quality and composition of ostrich, turkey and broiler meat, *Biotechnology in Animal Husbandry*, 28(2), 385-392.

Kaesbohrer, A., Bakran-Lebl, K., Irrgang, A., Fischer, J., Kämpf, P., Schiffmann, A. ve diğ., 2019, Diversity in prevalence and characteristics of ESBL/pAmpC producing E. coli in food in Germany, *Veterinary Microbiology*, 233, 52-60.

Kahan J.S., Kahan F.M., Goegelman R., Currie S.A., Jackson M., Stapley E.O. ve diğ., 1979, Thienamycin, a new b-lactam antibiotic. I: Discovery, taxonomy, isolation and physical properties, *J Antibiotics*, 32 (1), 1 –12.

Kahan, J. S., Kahan, F. M., Goegelman, R., Currie, S. A., Jackson, M., Stapley, E. O. ve diğ., 1979, Thienamycin, a new β-lactam antibiotic I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties, *The Journal of antibiotics*, 32(1), 1-12.

Kamaruzzaman, E. A., Abdul Aziz, S., Bitrus, A. A., Zakaria, Z. ve Hassan, L., 2020, Occurrence and characteristics of extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli from dairy cattle, milk, and farm environments in Peninsular Malaysia, *Pathogens*, 9(12), 1007.

Kanamori, H., Navarro, R. B., Yano, H., Sombrero, L. T., Capeding, M. R. Z., Lupisan, S. P. ve diğ., 2011, Molecular characteristics of extended-spectrum β-lactamases in clinical isolates of Enterobacteriaceae from the Philippines, *Acta tropica*, 120(1-2), 140-145.

Kanokudom, S., Assawakongkarat, T., Akeda, Y., Ratthawongjirakul, P., Chuanchuen, R. ve Chaichanawongsaroj, N., 2021, Rapid detection of extended spectrum β-lactamase producing Escherichia coli isolated from fresh pork meat and pig cecum samples using multiplex recombinase polymerase amplification and lateral flow strip analysis, *PLoS One*, 16(3), e0248536.

Kaper, J. B., Nataro, J. P. ve Mobley, H. L. 2004, Pathogenic escherichia coli, *Nature reviews microbiology*, *2*(2), 123-140.

Kart, M. Ç. Ö. ve Demircan, V., 2014, Dünyada ve Türkiye'de süt ve süt ürünleri üretimi, tüketimi ve ticaretindeki gelişmeler, *Akademik Gıda*, 12(1), 78-96.

Kaya, A., Uzmay, C., Kaya, İ. ve Kesenkaş, H., 2001, İzmir İli Holstein Damızlık Süt Sığırı Yetiştirici Birliği İşletmelerinde Mastitisin Yaygınlık Düzeyi ve Etkileyen Etmenler Üzerine Araştırmalar 1. Mastitisin Yaygınlık Düzeyi, *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 38(1), 63-70.

Khan W., Ross S., Rodriguez W., Controni G. ve Saz A.K., 1974, Haemophilus influenzae type B resistant to ampicillin: A report of two cases, *JAMA*, 229 (3), 298-301.

Kim, J. ve Lee, H. J., 2000, Rapid discriminatory detection of genes coding for SHV β-lactamases by ligase chain reaction, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44(7), 1860-1864.

Kluytmans, J. A., Overdevest, I. T., Willemsen, I., Kluytmans-Van Den Bergh, M. F., Van Der Zwaluw, K., Heck, M. ve diğ., 2013, Extended-spectrum β-lactamase–producing Escherichia coli from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors, *Clinical infectious diseases*, 56(4), 478-487.

Kuhnert, P., Boerlin, P. ve Frey, J., 2000, Target genes for virulence assessment of Escherichia coli isolates from water, food and the environment, *FEMS microbiology reviews*, 24(1), 107-117.

Kul, E., Erdem, H. ve Atasever, S., 2006, Süt Sığırlarında Farklı Meme Özelliklerinin Mastitis Ve Süt Somatik Hücre Sayısı Üzerine Etkileri, *Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi*, 21(3), 350-356.

Kulkarni, A. P., Nagvekar, V. C., Veeraraghavan, B., Warrier, A. R., Ts, D., Ahdal, J. ve Jain, R., 2019, Current perspectives on treatment of gram-positive infections in India: what is the way forward?, *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*, 2019(1), 7601847.

Labia R. ve Morand A., 1994, Interaction of cefdinir with blactamases, *Drugs under experimental and clinical research*, 20 (2), 43–48.

Lai, Y., Rosenshine, I., Leong, J. M. ve Frankel, G., 2013, Intimate host attachment: enteropathogenic and enterohaemorrhagic E scherichia coli, *Cellular microbiology*, 15(11), 1796-1808.

Langer, A. J., Ayers, T., Grass, J., Lynch, M., Angulo, F. J. ve Mahon, B. E., 2012, Nonpasteurized dairy products, disease outbreaks, and state laws-United States, 1993-2006, *Emerging infectious diseases*, 18(3), 385–391

Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., Zaidi, A. K., Wertheim, H. F., Sumpradit, N. ve diğ., 2013, Antibiotic resistance-the need for global solutions, *The Lancet infectious diseases*, 13(12), 1057-1098.

Laxminarayan, R., Van Boeckel, T., Frost, I., Kariuki, S., Khan, E. A., Limmathurotsakul, D. ve diğ., 2020, The Lancet Infectious Diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later, *The Lancet Infectious Diseases*, 20(4), e51-e60.

Lazzaro, L. M., Cassisi, M., Stefani, S. ve Campanile, F., 2022, Impact of PBP4 alterations on β-lactam resistance and Ceftobiprole non-susceptibility among enterococcus faecalis clinical isolates, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 816657.

Lei, T., Tian, W., He, L., Huang, X. H., Sun, Y. X., Deng, Y. T. ve diğ., 2010, Antimicrobial resistance in Escherichia coli isolates from food animals, animal food products and companion animals in China, *Veterinary microbiology*, 146(1-2), 85-89.

Levine, M. M., 1987, Escherichia coli that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic, and enteroadherent, *Journal of infectious Diseases*, 155(3), 377-389.

Li H., Estabrook M., Jacoby G.A., Nichols W.W., Testa R.T. ve Bush K., 2015, In vitro susceptibility of characterized b-lactamase-producing strains tested with avibactam combinations, *Antimicrob Agents Chemother*, 59 (3), 1789–1793.

Liebana, E., Carattoli, A., Coque, T. M., Hasman, H., Magiorakos, A. P., Mevius, D. ve diğ., 2013, Public health risks of enterobacterial isolates producing extended-spectrum β-lactamases or AmpC β-lactamases in food and food-producing animals: an EU perspective of epidemiology, analytical methods, risk factors, and control options, *Clinical infectious diseases*, 56(7), 1030-1037.

Liu, D., Ainsworth, A. J., Austin, F. W. ve Lawrence, M. L., 2004, Use of PCR primers derived from a putative transcriptional regulator gene for species-specific determination of Listeria monocytogenes, *International journal of food microbiology*, 91(3), 297-304.

Lipszyc, A., Szuplewska, M. ve Bartosik, D., 2022, How do transposable elements activate expression of transcriptionally silent antibiotic resistance genes?, *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8063.

Livermore D.M. ve Mushtaq S., 2013, Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate b-lactamase inhibitor RPX7009 against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 68 (8), 1825–1831.

Livermore, D. M., 1995, Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clinical microbiology reviews*, 8(4), 557-584.

Livermore, D. M., 1997, β-Lactamases: quantity and resistance, *Clinical Microbiology and Infection*, 3 (4), 10-19.

Loeza-Lara, P. D., Medina-Estrada, R. I., Bravo-Monzón, Á. E. ve Jiménez-Mejía, R., 2023, Frequency and characteristics of ESBL-producing Escherichia coli isolated from Mexican fresh cheese, *Food Science and Technology*, 43, e108222.

Long, A. J., Clifton, I. J., Roach, P. L., Baldwin, J. E., Rutledge, P. J. ve Schofield, C. J., 2005, Structural studies on the reaction of isopenicillin N synthase with the truncated substrate analogues δ-(l-α-aminoadipoyl)-l-cysteinyl-glycine and δ-(l-α-aminoadipoyl)-l-cysteinyl-d-alanine, *Biochemistry*, 44(17), 6619-6628.

Machado, E., Ferreira, J., Novais, A., Peixe, L., Cantón, R., Baquero, F. ve Coque, T. M., 2007, Preservation of integron types among Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β-lactamases in a Spanish hospital over a 15-year period (1988 to 2003), *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(6), 2201-2204.

Madec, J. Y. ve Haenni, M., 2018, Antimicrobial resistance plasmid reservoir in food and food-producing animals, *Plasmid*, 99, 72-81.

Madec, J. Y., Haenni, M., Nordmann, P. ve Poirel, L., 2017, Extended-spectrum β-lactamase/AmpC-and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in animals: a threat for humans?, *Clinical microbiology and infection*, 23(11), 826-833.

Maiti, S.N., Maiti, S. N., Phillips, O. A., Micetich, R. G. ve Livermore, D. M., 1998, Beta-lactamase inhibitors: agents to overcome bacterial resistance, *Current medicinal chemistry*, 5(6), 441-456.

Marshall, B. M. ve Levy, S. B., 2011, Food animals and antimicrobials: impacts on human health, *Clinical microbiology reviews*, 24(4), 718-733.

Martínez-Laorden, A., Arraiz-Fernández, C. ve González-Fandos, E., 2023, Microbiological quality and safety of fresh turkey meat at retail level, including the presence of ESBL-producing Enterobacteriaceae and methicillin-resistant S. Aureus, *Foods*, 12(6), 1274.

Martinez-Martinez L., Hernandez-Alles S., Alberti S., Tomas J.M., Benedi V.J. ve Jacoby G.A., 1996, In vivo selection of porin-deficient mutants of Klebsiella pneumoniae with increased resistance to cefoxitin and expanded-spectrum-cephalosporins, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40 (2), 342 –348.

Martínez-Vázquez, A. V., Mandujano, A., Cruz-Gonzalez, E., Guerrero, A., Vazquez, J., Cruz-Pulido, W. L. ve diğ., 2022, Evaluation of Retail Meat as a Source of ESBL Escherichia coli in Tamaulipas, Mexico, *Antibiotics*, 11(12), 1795.

Medeiros, A. A., 1997, Evolution and dissemination of β-lactamases accelerated by generations of β-lactam antibiotics, *Clinical Infectious Diseases*, 24(1), 19-45.

Melton-Celsa, A. R., 2014, Shiga toxin (Stx) classification, structure, and function, *Microbiology spectrum*, 2(3), 10-1128.

Meral, H. ve Korukluoğlu, M., 2014, Laktik asit bakterilerinin antibiyotik direnç mekanizmaları, *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 28(2), 71-82.

Mert, İ. ve Dellal, İ., 2019, Dünya ve Türkiye süt ve süt ürünleri dış ticareti. *Hayvan Bilimi ve Ürünleri Dergisi*, 2(1), 67-83.

Metz, M., Sheehan, J. ve Feng, P. C., 2020, Use of indicator bacteria for monitoring sanitary quality of raw milk cheeses-A literature review, *Food microbiology*, 85, 103283.

Michael, G. B., Kaspar, H., Siqueira, A. K., de Freitas Costa, E., Corbellini, L. G., Kadlec, K. ve Schwarz, S., 2017, Extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli isolates collected from diseased food-producing animals in the GERM-Vet monitoring program 2008-2014, *Veterinary microbiology*, 200, 142-150.

Minami, S., Yotsuji, A., Inoue, M. ve Mitsuhashi, S., 1980, Induction of beta-lactamase by various beta-lactam antibiotics in Enterobacter cloacae, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 18(3), 382-385.

Mirsepasi-Lauridsen, H. C., Du, Z., Struve, C., Charbon, G., Karczewski, J., Krogfelt, K. A. ve diğ., 2016, Secretion of Alpha-Hemolysin byEscherichia coliDisrupts Tight Junctions in Ulcerative Colitis Patients, *Clinical and translational gastroenterology*, 7(3), 149.

Monstein, H. J., Östholm-Balkhed, Å., Nilsson, M. V., Nilsson, M., Dornbusch, K., ve Nilsson, L. E., 2007, Multiplex PCR amplification assay for the detection of blaSHV, blaTEM and blaCTX-M genes in Enterobacteriaceae. *Apmis*, 115(12), 1400-1408.

Moon, H. W., Whipp, S. C., Argenzio, R. A., Levine, M. M. ve Giannella, R. A., 1983, Attaching and effacing activities of rabbit and human enteropathogenic Escherichia coli in pig and rabbit intestines, *Infection and immunity*, 41(3), 1340-1351.

Moseley, S. L., Echeverria, P., Seriwatana, J., Tirapat, C., Chaicumpa, W., Sakuldaipeara, T. ve Falkow, S., 1982, Identification of enterotoxigenic Escherichia coli by colony hybridization using three enterotoxin gene probes, *Journal of Infectious Diseases*, 145(6), 863-869.

Moss R.B, McClelland E., Williams R.R., Hilman B.C., Rubio T. ve Adkinson N.F., 1991, Evaluation of the immunologic cross-reactivity of aztreonam in patients with cystic fibrosis who are allergic to penicillin and/or cephalosporin antibiotics. *Reviews of infectious diseases*, 13 (7), 598–S607.

Moulin-Schouleur, M., Schouler, C., Tailliez, P., Kao, M. R., Brée, A., Germon, P. ve diğ., 2006, Common virulence factors and genetic relationships between O18: K1: H7 Escherichia coli isolates of human and avian origin, *Journal of clinical microbiology*, 44(10), 3484-3492.

Moxley, R. A. ve Smith, D. R., 2010, Attaching-effacing Escherichia coli infections in cattle, *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26(1), 29-56.

Moya, B., Dötsch, A., Juan, C., Blázquez, J., Zamorano, L., Haussler, S. ve Oliver, A., 2009, β-Lactam resistance response triggered by inactivation of a nonessential penicillin-binding protein, *PLoS pathogens*, 5(3), e1000353.

Munita, J. M. ve Arias, C. A., 2016, Mechanisms of antibiotic resistance, *Virulence mechanisms of bacterial pathogens*, 481-511.

Münnich, A. ve Lübke-Becker, A., 2004, Escherichia coli infections in newborn puppies-Clinical and epidemiological investigations, *Theriogenology*, *62*(3-4), 562-575.

Naas, T. ve Nordmann, P., 1999, OXA-Type -Lactamases. *Current pharmaceutical design*, 5, 865-880.

Narendrakumar, L., Chakraborty, M., Kumari, S., Paul, D. ve Das, B., 2023, β-Lactam potentiators to re-sensitize resistant pathogens: Discovery, development, clinical use and the way forward, *Frontiers in Microbiology*, 13, 1092556.

Nataro, J. P. ve Kaper, J. B., 1998, Diarrheagenic escherichia coli, *Clinical microbiology reviews*, 11(1), 142-201.

Newton G.G.F. ve Abraham E.P., 1956, Isolation of cephalosporin C, a penicillin-like antibiotic containing D-a aminoadipic acid, *Biochemical journal*, 62 (4), 651-658.

Nguyen, D. P., Nguyen, T. A. D., Le, T. H., Tran, N. M. D., Ngo, T. P., Dang, V. C. ve diğ., 2016, Dissemination of Extended-Spectrum β-Lactamase-and AmpC β-Lactamase-Producing Escherichia coli within the Food Distribution System of Ho Chi Minh City, Vietnam. *BioMed research international*, 2016(1), 8182096

Norman, A., Hansen, L. H. ve Sørensen, S. J., 2009, Conjugative plasmids: vessels of the communal gene pool, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1527), 2275-2289.

Ochman, H., Lawrence, J. G. ve Groisman, E. A., 2000, Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation, nature, 405(6784), 299-304.

Ohnishi, M., Okatani, A. T., Harada, K., Sawada, T., Marumo, K., Murakami, M. ve diğ., 2013, Genetic characteristics of CTX-M-type extended-spectrum-β-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae involved in mastitis cases on Japanese dairy farms, 2007 to 2011, *Journal of clinical microbiology*, 51(9), 3117-3122.

Ombarak, R. A., Hinenoya, A., Elbagory, A. R. M. ve Yamasaki, S., 2018, Prevalence and molecular characterization of antimicrobial resistance in Escherichia coli isolated from raw milk and raw milk cheese in Egypt, *Journal of food protection*, 81(2), 226-232.

Omer, A. S., Salwa, E., Sanaa, O. Y. ve Elzubeir, I. E. M. 2021, Antibiotic susceptibility and production of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) of E. coli strains isolated from meat, *African Journal of Microbiology Research*, 15(7), 370-376.

Omerovic, M., Müştak, H. K. ve Kaya, İ. B., 2017, Escherichia coli Patotiplerinin Virülens Faktörleri, *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 28(1), 1-6.

O'Neill, J., 2014, *Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*, https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf, [Ziyaret tarihi: 20 Haziran 2024].

Orden, J. A., Ruiz-Santa-Quiteria, J. A., Cid, D., Garcıa, S. ve De La Fuente, R., 1999, Prevalence and characteristics of necrotoxigenic Escherichia coli (NTEC) strains isolated from diarrhoeic dairy calves, *Veterinary microbiology*, 66(4), 265-273.

Ouellette, M., Bissonnette, L. ve RoY, P. H., 1987, Precise insertion of antibiotic resistance determinants into Tn21-like transposons: nucleotide sequence of the OXA-1 beta-lactamase gene, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(21), 7378-7382.

Overdevest, I., Willemsen, I., Rijnsburger, M., Eustace, A., Xu, L., Hawkey, P. ve diğ., 2011, Extended-spectrum β-lactamase genes of Escherichia coli in chicken meat and humans, The Netherlands, *Emerging infectious diseases*, 17(7), 1216.

Öndeş, N. ve Özpınar, H., 2016, Occurrence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in red meat samples, *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 22(1).

Örnek G., 2013, *Atların Dışkılarından İzole Edilen Escherichia coli İzolatlarında Antimikrobiyal Direnç ve Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üretiminin Fenotipik Olarak Araştırılması,* Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

Özadam, A. ve Özpınar, H., 2016, Phenotypic determination of ESBL-and Ampc-producing Enterobacteriaceae in cheese samples, *International Journal of Food Engineering Research*, 2(2), 59-70.

Özadam, A., 2016, *Peynir örneklerinden izole edilen enterobakterilerde geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve AMPC dirençlilik durumlarının incelenmesi*, Doktora Tezi, İstanbul Aydın Üniversitesi.

Özdemir, S. ve Kaymaz, M., 2013, Küçük aile işletmelerinde yetiştirilen ineklerde subklinik mastitis insidensi ve tanı yöntemlerinin karşılaştırılması, *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 8(1), 71-79.

Özdikmenli Tepeli, S., 2017, *Klasik peynir üretim sürecinde GSBL ve AMPC üreten enterobacteriaceae izolatlarının belirlenmesi,* Thesis (PhD), Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A. ve Bonomo, R. A., 2011, Carbapenems: past, present, and future, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(11), 4943-4960.

Partridge, S. R., Kwong, S. M., Firth, N. ve Jensen, S. O., 2018, Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance, *Clinical microbiology reviews*, 31(4), 10-1128.

Parussolo, L., Sfaciotte, R. A. P., Dalmina, K. A., Melo, F. D., Costa, U. M. ve Ferraz, S. M., 2019, Detection of virulence genes and antimicrobial resistance profiles of Escherichia coli isolates from raw milk and artisanal cheese in Southern Brazil, *Semina: Ciências Agrárias*, 40(1), 163-178.

Paterson, D. L. ve Bonomo, R. A., 2005, Extended-spectrum β-lactamases: a clinical update, *Clinical microbiology reviews*, 18(4), 657-686.

Paton, J. C. ve Paton, A. W., 1998, Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli infections, *Clinical microbiology reviews*, 11(3), 450-479.

Payne D.J. ve Amyes S.G., 1993, Stability of cefdinir (C1-983, FK482) to extended-spectrum plasmid-mediated b-lactamases. *J Med Microbiol*, 38(2), 114 –117.

Pehlivanlar Önen, S., Aslantaş, Ö., Şebnem Yılmaz, E. ve Kürekci, C., 2015, Prevalence of β-lactamase producing Escherichia coli from retail meat in Turkey, *Journal of food science*, 80(9), M2023-M2029.

Pennington, H., 2010, Escherichia coli O157, *The Lancet*, 376(9750), 1428-1435.

Perry, C. M. ve Ibbotson, T., 2002, Biapenem, *Drugs*, 62, 2221-2234.

Philippon, A., Arlet, G. ve Jacoby, G. A., 2002, Plasmid-determined AmpC-type β-lactamases, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(1), 1-11.

Pottegard A., Broe A., Aabenhus R., Bjerrum L., Hallas J. ve Damkier P., 2015, Use of antibiotics in children: A Danish nationwide drug utilization study. *The Pediatric infectious disease journal*, 34 (2), 16 -22.

Radice, M., Power, P., Di Conza, J. ve Gutkind, G., 2002, Early dissemination of CTX-M-derived enzymes in South America. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(2), 602-604.

Rammelkamp C.H. ve Keefer C.S., 1943, Penicillin: Its antibacterial effect in whole blood and serum for the hemolytic Streptococcus and Staphylococcus aureus, *The Journal of clinical investigation*, 22 (5), 649–657.

Ramos, S., Silva, V., Dapkevicius, M. D. L. E., Caniça, M., Tejedor-Junco, M. T., Igrejas, G. ve Poeta, P., 2020, Escherichia coli as commensal and pathogenic bacteria among food-producing animals: Health implications of extended spectrum β-lactamase (ESBL) production, *Animals*, 10(12), 2239.

Randall, L. P., Clouting, C., Horton, R. A., Coldham, N. G., Wu, G., Clifton-Hadley, F. A. ve diğ., 2011, Prevalence of Escherichia coli carrying extended-spectrum β-lactamases (CTX-M and TEM-52) from broiler chickens and turkeys in Great Britain between 2006 and 2009, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(1), 86-95.

Randall, L., Heinrich, K., Horton, R., Brunton, L., Sharman, M., Bailey-Horne, V. ve diğ., 2014, Detection of antibiotic residues and association of cefquinome residues with the occurrence of Extended-Spectrum β-Lactamase (ESBL)-producing bacteria in waste milk samples from dairy farms in England and Wales in 2011, *Research in veterinary science*, 96(1), 15-24.

Reading C. ve Cole M., 1977, Clavulanic acid: A b-lactamase inhibitor from Streptomyces clavuligerus, *Antimicrob Agents Chemother*, 11 (5), 852–857.

Rippinger, P., Bertschinger, H. U., Imberechts, H., Nagy, B., Sorg, I., Stamm, M. ve diğ., 1995, Designations F18ab and F18ac for the related fimbrial types F107, 2134P and 8813 of Escherichia coli isolated from porcine postweaning diarrhoea and from oedema disease, *Veterinary microbiology*, 45(4), 281-295.

Rişvanlı, A. ve Kalkan, C., 2002, Sütçü İneklerde Yaş ve Irkın Subklinik Mastitisli Memelerin Sütlerindeki Somatik Hücre Sayıları ile Mikrobiyolojik İzolasyon Oranlarına Etkisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 13(1-2), 84-87.

Roberts, M. C.,1996, Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution, *FEMS microbiology reviews*, 19(1), 1-24.

Russo, T. A. ve Johnson, J. R., 2000, Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of Escherichia coli: ExPEC, *The Journal of infectious diseases*, 181(5), 1753-1754.

Russo, T. A. ve Johnson, J. R., 2003, Medical and economic impact of extraintestinal infections due to Escherichia coli: focus on an increasingly important endemic problem, *Microbes and infection*, 5(5), 449-456.

Ryu, S. H., Lee, J. H., Park, S. H., Song, M. O., Park, S. H., Jung, H. W. ve diğ., 2012, Antimicrobial resistance profiles among Escherichia coli strains isolated from commercial and cooked foods, *International journal of food microbiology*, 159(3), 263-266.

Sack, R. B., 2011, The discovery of cholera-like enterotoxins produced by Escherichia coli causing secretory diarrhoea in humans, *Indian Journal of Medical Research*, 133(2), 171-178.

Sanders Jr, W. E., Tenney, J. H. ve Kessler, R. E., 1996, Efficacy of cefepime in the treatment of infections due to multiply resistant Enterobacter species, *Clinical infectious diseases*, 23(3), 454-461.

Sanders, C. C. ve Sanders Jr, W. E., 1992, β-Lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact, *Clinical Infectious Diseases*, 15(5), 824-839.

Saxon A., Hassner A., Swabb E.A., Wheeler B. ve Adkinson N.F. Jr., 1984, Lack of cross-reactivity between aztreonam, a monobactam antibiotic, and penicillin in penicillin-allergic subjects. *Journal of Infectious Diseases,* 149 (1), 16–22.

Schaefer, A. K., Melnyk, J. E., He, Z., Del Rosario, F. ve Grimes, C. L., 2018, *Pathogen-and microbial-associated molecular patterns (PAMPs/MAMPs) and the innate immune response in Crohn's disease,* Immunity and Inflammation in Health and Disease, In: Chatterjee, S. (ed.), Jungraithmayr, W. (ed.), Bagchi, D. (ed.), Chapter 14, Academic Press, ISBN: 9780128054178, 175-187.

Schmid, A., Hörmansdorfer, S., Messelhäusser, U., Käsbohrer, A., Sauter-Louis, C., Mansfeld, R., 2013, Prevalence of extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli on Bavarian dairy and beef cattle farms, *Applied and environmental microbiology*, 79(9), 3027-3032.

Schneider, D. ve Lenski, R. E., 2004, Dynamics of insertion sequence elements during experimental evolution of bacteria, *Research in Microbiology*, 155(5), 319-327.

Schrag, N. F., Godden, S. M., Apley, M. D., Singer, R. S. ve Lubbers, B. V., 2020, Antimicrobial use quantification in adult dairy cows–Part 3–Use measured by standardized regimens and grams on 29 dairies in the United States, *Zoonoses and Public Health*, 67 (1) 82-93.

Sepp, E., Stsepetova, J., Lõivukene, K., Truusalu, K., Kõljalg, S., Naaber, P. ve Mikelsaar, M., 2009, The occurrence of antimicrobial resistance and class 1 integrons among commensal Escherichia coli isolates from infants and elderly persons, *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 8 (34), 1-6.

Shaheen, H. I., Kamal, K. A., Wasfy, M. O., El-Ghorab, N. M., Lowe, B., Steffen, R. ve diğ., 2003, Phenotypic diversity of enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) isolated from cases of travelers' diarrhea in Kenya, *International journal of infectious diseases*, 7(1), 35-41.

Shahrani, M., Dehkordi, F. S. ve Momtaz, H., 2014, Characterization of Escherichia coli virulence genes, pathotypes and antibiotic resistance properties in diarrheic calves in Iran, *Biological Research*, 47 (28), 1-13.

Shaikh, S., Fatima, J., Shakil, S., Rizvi, S. M. D. ve Kamal, M. A., 2015, Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment, *Saudi journal of biological sciences*, 22(1), 90-101.

Sharma, P., Tomar, S. K., Goswami, P., Sangwan, V. ve Singh, R., 2014, Antibiotic resistance among commercially available probiotics, *Food research international*, 57, 176-195.

Shiraki, Y., Shibata, N., Doi, Y. ve Arakawa, Y., 2004, Escherichia coli producing CTX-M-2 β-lactamase in cattle, Japan, *Emerging infectious diseases*, 10(1), 69.

Shousha, A., Awaiwanont, N., Sofka, D., Smulders, F. J., Paulsen, P., Szostak, M. P. ve diğ., 2015, Bacteriophages isolated from chicken meat and the horizontal transfer of antimicrobial resistance genes, *Applied and environmental microbiology*, 81(14), 4600-4606.

Shulman, S. T., Friedmann, H. C. ve Sims, R. H., 2007, Theodor Escherich: the first pediatric infectious diseases physician?, *Clinical infectious diseases*, 45(8), 1025-1029.

Silbergeld, E. K., Graham, J. ve Price, L. B., 2008, Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health, *Annual Review Public Health*, 29(1), 151-169.

Silva, R. M., Toledo, M. R. ve Trabulsi, L. R., 1980, Biochemical and cultural characteristics of invasive Escherichia coli, *Journal of Clinical Microbiology*, 11(5), 441-444.

Simpson I.N., Harper P.B. ve O'Callaghan C.H., 1980, Principal b-lactamases responsible for resistance to b-lactam antibiotics in urinary tract infections, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 17 (6), 929 –936.

Skočková, A., Bogdanovičová, K., Koláčková, I. ve Karpíšková, R., 2015, Antimicrobial-resistant and extended-spectrum β-Lactamase–producing Escherichia coli in raw cow's milk, *Journal of food protection*, 78(1), 72-77.

Smith, J. T., Hamilton-Miller, J. M. T. ve Knox, R., 1962, Isoxazolyl penicillins and penicillinase, *Nature*, 195(4848), 1300-1301.

Somer, A., 2010, Antibiyotiklerde direnç sorunu Çağrılı Yazar, *Türk Pediatri Arşivi*, 45(12), 45-49.

Sougakoff, W., Goussard, S. ve Courvalin, P., 1988, The TEM-3 β-lactamase, which hydrolyzes broad-spectrum cephalosporins, is derived from the TEM-2 penicillinase by two amino acid substitutions, *FEMS Microbiology letters*, 56(3), 343-348.

Sougakoff, W., Goussard, S., Gerbaud, G. ve Courvalin, P., 1988, Plasmid-mediated resistance to third-generation cephalosporins caused by point mutations in TEM-type penicillinase genes, *Clinical Infectious Diseases*, 10(4), 879-884.

Spratt, B. G., 1977, Properties of the penicillin-binding proteins of Escherichia coli K12, *European Journal of Biochemistry*, 72(2), 341-352.

Spratt, B. G., 1983, Penicillin-binding Proteins and the Future of β-Lactam Antibiotics: The Seventh Fleming Lecture, *Microbiology*, 129(5), 1247-1260.

Stefani, S., Giovanelli, I., Anacarso, I., Condò, C., Messi, P., De Nıederhausern, S. ve diğ., 2014, Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in food-producing animals in Northern Italy, *New Microbiologica*, 37(4), 551-555.

Stevens, M.P. ve Frankel, G.M., 2015, *The Locus of enterocyte effacement and associated virulence factors of enterohemorrhagic Escherichia coli*, Enterohemorrhagic Escherichia coli and Other Shiga Toxin-Producing E. coli, In; Sperandio, V. (ed.), Hovde, C. J. (ed.), Chapter 6, ASM Press, 97-130.

Steward C.D., Rasheed J.K., Hubert S.K., Biddle J.W., Raney P.M., Anderson G.J. ve diğ., 2001, Characterization of clinical isolates of Klebsiella pneumoniae from 19 laboratories using the National Committee for Clinical Laboratory Standards extended-spectrum b-lactamase detection methods, *Journal of clinical microbiology,* 39 (8), 2864–2872.

Stokes, H. W. ve Gillings, M. R., 2011, Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens, *FEMS microbiology reviews*, 35(5), 790-819.

Sumita Y. ve Fukasawa M., 1995, Potent activity of meropenem against Escherichia coli arising from its simultaneous binding to penicillin-binding proteins 2 and 3, *J Antimicrob Chemother*, 36 (1), 53–64.

Sun, S., Berg, O. G., Roth, J. R. ve Andersson, D. I., 2009, Contribution of gene amplification to evolution of increased antibiotic resistance in Salmonella typhimurium, *Genetics*, 182(4), 1183-1195.

Sussman, M., 1997, *Escherichia coli : mechanisms of virulence*. New York: Cambridge University Press.

Süleymanoğlu A. A., 2023, *İstanbul'dan Elde Edilen Tavuk Yumurtalarında Escherichia Coli Varlığı İle Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Pozitif E.Coli Suşları ve Kolistin Direncinin Araştırılması* , Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Svennerholm, A. M., 2011, From cholera to enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) vaccine development, *Indian Journal of Medical Research*, 133(2), 188-194.

Sykes R.B, Bonner D.P., Bush K., ve Georgopapadakou N.H., 1982, Azthreonam (SQ 26,776), a synthetic monobactam specifically active against aerobic Gram-negative bacteria, *Antimicrob Agents Chemother*, 21 (1), 85–92.

Şeker, E. ve Özenç, E., 2010, Mastitisli inek sütlerinden izole edilen koagulaz negatif stafilokokların antibiyotik dirençlilikleri, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *21*(2), 107-111.

Tängdén, T., Cars, O., Melhus, A. ve Löwdin, E. , 2010, Foreign travel is a major risk factor for colonization with Escherichia coli producing CTX-M-type extended-spectrum β-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(9), 3564-3568.

Tarımsal Araştırmalar ve Politikalar Genel Müdürlüğü (TAGEM) 2021, *Kırmızı Et Sektör Politika Belgesi 2020-2024*,

https://www.tarimorman.gov.tr/TAGEM/Belgeler/yayin/k%C4%B1rm%C4%B1z%C4%B1%20et%20spb.pdf, [Ziyaret tarihi: 20 Haziran 2024].

Tarımsal Ekonomi ve Politika Geliştirme Enstitüsü (TEPGE), 2023, *Durum Tahmini Süt ve Süt Ürünleri 2023*, https://arastirma.tarimorman.gov.tr/tepge/Belgeler/PDF%20Durum-Tahmin%20Raporlar%C4%B1/2023%20Durum-Tahmin%20Raporlar%C4%B1/S%C3%BCt%20ve%20S%C3%BCT%20%C3%9Cr%C3%BCnleri%20Durum%20Tahmin%20Raporu%202023-372%20TEPGE.pdf, [Ziyaret tarihi: 20 Haziran 2024].

Tark, D. S., Moon, D. C., Kang, H. Y., Kim, S. R., Nam, H. M., Lee, H. S. ve diğ., 2017, Antimicrobial susceptibility and characterization of extended-spectrum β-lactamases in Escherichia coli isolated from bovine mastitic milk in South Korea from 2012 to 2015, *Journal of dairy science*, 100(5), 3463-3469.

Tekiner, İ. H., 2016, *Gıdalardan İzole Edilen Enterobacterıaceae Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazların Moleküler Yöntemle Araştırılması,* Doktora Tezi, T. C. İstanbul Aydın Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

Tel, O. Y., Keskin, O., Zonturlu, A. K. ve Kaya, N. B. A., 2009, Şanlıurfa yöresinde subklinik mastitislerin görülme oranı, aerobik bakteri izolasyonu ve duyarlı antibiyotiklerin belirlenmes, *F Ü Sağ Bil Vet Derg*, 23(2), 101-106.

Tenaillon, O., Skurnik, D., Picard, B. ve Denamur, E., 2010, The population genetics of commensal Escherichia coli, *Nature reviews microbiology*, 8(3), 207-217.

Tenover, F. C., 2006, Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria, *The American journal of medicine*, 119(6), S3-S10.

Tepeli, S. Ö. ve Zorba, N. N. D., 2018, Frequency of extended-spectrum β-lactamase (ESBL)–and AmpC β-lactamase–producing Enterobacteriaceae in a cheese production process, *Journal of dairy science*, 101(4), 2906-2914.

Thakuria, B. ve Lahon, K., 2013, The beta lactam antibiotics as an empirical therapy in a developing country: an update on their current status and recommendations to counter the resistance against them, *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 7(6), 1207.

Tham, J., 2012, *Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Epidemiology, Risk Factors, and Duration of Carriage*, Doktora Tezi, Department of Clinical Sciences, Lund University.

Tham, J., Odenholt, I., Walder, M., Brolund, A., Ahl, J. ve Melander, E., 2010, Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in patients with travellers' diarrhoea, *Scandinavian journal of infectious diseases*, 42(4), 275-280.

Thenmozhi, S., Moorthy, K., Sureshkumar, B. T. ve Suresh, M., 2014, Antibiotic Resistance Mechanism of ESBL Producing Enterobacteriaceae in Clinical Field: A Review, *International Journal of Pure Applied Bioscience*, 2(3), 207-226.

Thomas, C. M. ve Nielsen, K. M., 2005, Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria, *Nature reviews microbiology*, *3*(9), 711-721.

Thomson, K. S., 2010, Extended-spectrum-β-lactamase, AmpC, and carbapenemase issues, *Journal of clinical microbiology*, 48(4), 1019-1025.

Thorsteinsdottir, T. R., Haraldsson, G., Fridriksdottir, V., Kristinsson, K. G. ve Gunnarsson, E., 2010, Prevalence and genetic relatedness of antimicrobial-resistant escherichia coli isolated from animals, foods and humans in Iceland, *Zoonoses and public health*, 57(3), 189-196.

Thu, W. P., Sinwat, N., Bitrus, A. A., Angkittitrakul, S., Prathan, R. ve Chuanchuen, R., 2019, Prevalence, antimicrobial resistance, virulence gene, and class 1 integrons of Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis from pigs, pork and humans in Thai-Laos border provinces, *Journal of global antimicrobial resistance*, 18, 130-138.

Timofte, D., Maciuca, I. E., Evans, N. J., Williams, H., Wattret, A., Fick, J. C. ve Williams, N. J., 2014, Detection and molecular characterization of Escherichia coli CTX-M-15 and Klebsiella pneumoniae SHV-12 β-lactamases from bovine mastitis isolates in the United Kingdom, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(2), 789-794.

Tobe, T., Hayashi, T., Han, C. G., Schoolnik, G. K., Ohtsubo, E. ve Sasakawa, C., 1999, Complete DNA sequence and structural analysis of the enteropathogenic Escherichia coli adherence factor plasmid, *Infection and Immunity*, 67(10), 5455-5462.

Towne, T. G., Lewis, J. S., Herrera, M., Wickes, B. ve Jorgensen, J. H., 2010, Detection of SHV-type extended-spectrum beta-lactamase in Enterobacter isolates, *Journal of clinical microbiology*, 48(1), 298-299.

Turner, J., Muraoka, A., Bedenbaugh, M., Childress, B., Pernot, L., Wiencek, M. ve Peterson, Y. K., 2022, The chemical relationship among beta-lactam antibiotics and potential impacts on reactivity and decomposition. *Frontiers in Microbiology*, 13 (807955)

Tükenmez-Tigen, E. ve Mülazimoglu, L., 2012, Toplum Kökenli Infeksiyonlarda Genislemis Spektrumlu [Beta]-Laktamazlar ve Klinik Önemi, *Klimik Dergisi*, 25(3), 94.

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), 2024, *Çiğ Süt Üretim Mart 2024*, https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Sut-ve-Sut-Urunleri-Uretimi-Mart-2024-53602, [Ziyaret tarihi: 10 Haziran 2024]

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), 2024, Hayvansal Üretim İstatistikleri 2023, https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hayvansal-%C3%9Cretim-%C4%B0statistikleri-2023-49681&dil=1, [Ziyaret tarihi: 21 Mart 2024]

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), 2024, *Kırmızı Et Üretim İstatistikleri*, https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Kirmizi-Et-Uretim-Istatistikleri-2023-53540, [Ziyaret tarihi: 14 Haziran 2024]

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), 2024, *Kümes Hayvancılığı Üretim Mayıs 2024*, https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Kumes-Hayvanciligi-Uretimi-Mayis-2024-53566, [Ziyaret tarihi: 10 Haziran 2024]

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), 2024, *Süt ve Süt Ürünleri Üretim Mart 2024*, https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Sut-ve-Sut-Urunleri-Uretimi-Mart-2024-53602, [Ziyaret tarihi: 10 Haziran 2024]

Tzouvelekis, L. S., Tzelepi, E., Tassios, P. T. ve Legakis, N. J., 2000, CTX-M-type β-lactamases: an emerging group of extended-spectrum enzymes, *International journal of antimicrobial agents*, 14(2), 137-142.

Ulusal Süt Konseyi, 2020, *Dünya ve Türkiye'de süt sektör istatistikleri 2019 süt raporu*, https://ulusalsutkonseyi.org.tr/kategori/raporla r/sut-konseyi-raporlari/, [Ziyaret tarihi: 20 Haziran 2024].

Unemo, M., Golparian, D., Nicholas, R., Ohnishi, M., Gallay, A. ve Sednaoui, P., 2012, High-level cefixime-and ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(3), 1273-1280.

Uzmay, C., Kaya, I., Akbas, Y. ve Kaya, A., 2003, Siyah Alaca Ineklerde Meme ve Meme Başi Formu ile Lakasyon Sirasi ve Laktasyon Döneminin Subklinik Mastitis Üzerine Etkisi, *Turkish Journal of Veterinary ve Animal Sciences*, 27(3).695–701.

Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Robinson, T. P. ve diğ., 2015, Global trends in antimicrobial use in food animals, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649-5654.

Van Hoek, A. H., Mevius, D., Guerra, B., Mullany, P., Roberts, A. P. ve Aarts, H. J., 2011, Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Frontiers in microbiology*, 2 (203)

Verraes, C., Van Boxstael, S., Van Meervenne, E., Van Coillie, E., Butaye, P., Catry, B. ve diğ., 2013, Antimicrobial resistance in the food chain: a review. *International journal of environmental research and public health*, 10(7), 2643-2669.

Versporten, A., Bolokhovets, G., Ghazaryan, L., Abilova, V., Pyshnik, G., Spasojevic, T. ve diğ., 2014, Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe, *The Lancet infectious diseases*, 14(5), 381-387.

Wang X., Zhang F., Zhao C., Wang Z., Nichols W.W., Testa R. ve diğ., 2014, In vitro activities of ceftazidime–avibactam and aztreonam–avibactam against 372 Gram-negative bacilli collected in 2011 and 2012 from 11 teaching hospitals in China, *Antimicrob Agents Chemother*, 58 (3), 1774–1778.

Wang, P. G., Guo, H., Yi, W. ve Song, J. K., 2008, Current understanding on biosynthesis of microbial polysaccharides, *Current topics in medicinal chemistry*, 8(2), 141-151.

Wang, Q., Lin, H. R., Zhang, S. T. ve Yu, X., 2012, Real-time PCR detection and quantification of emerging waterborne pathogens (EWPs) and antibiotic resistance genes (ARGs) in the downstream area of Jiulong River, *Huan Jing ke Xue= Huanjing Kexue*, 33(8), 2685-2690.

Wardhana, D. K., Safitri, D. A., Annisa, S., Harijani, N., Estoepangestie, A. T. S. ve Maghfiroh, L., 2021, Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases in producing Escherichia coli in beef sold in traditional markets in Surabaya, Indonesia, *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 22(5).

Watson, E., Jeckel, S., Snow, L., Stubbs, R., Teale, C., Wearing, H. ve diğ., 2012, Epidemiology of extended spectrum beta-lactamase E. coli (CTX-M-15) on a commercial dairy farm, *Veterinary Microbiology*, 154(3-4), 339-346.

Weiner, M., Różańska, H., Kubajka, M., Szulowski, K., Krajewska, M. ve Wasiński, B., 2015, Occurrence and characterisation of MRSA and extended-spectrum ß-Lactamases

producing Escherichia coli isolated from mastitic cows' milk, *Journal of Veterinary Research*, 59(2), 191-195.

Wielinga, P. R., Jensen, V. F., Aarestrup, F. M. ve Schlundt, J., 2014, Evidence-based policy for controlling antimicrobial resistance in the food chain in Denmark, *Food Control*, 40, 185-192.

Willshaw, G. A., Smith, H. R., Cheasty, T. ve O'Brien, S. J., 2001, Use of strain typing to provide evidence for specific interventions in the transmission of VTEC O157 infections, *International journal of food microbiology*, 66(1-2), 39-46.

Wolk, M., Ohad, E., Shpak, B., Adler, H. ve Nahari, N., 1992, A survey of enterotoxigenic Escherichia coli from calves and lambs in the region of the Western Galilee in Israel during winter 1989-90. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 47 (1), 7-10.

World Health Organization (WHO), 2014, *Antimicrobial resistance: Global report on surveillance*, https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748, [Ziyaret tarihi: 4 Haziran 2024].

World Health Organization (WHO), 2017, *Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics*, *https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed*, [Ziyaret tarihi: 4 Mart 2024].

Yang Y., Bhachech N. ve Bush K., 1995, Biochemical comparison of imipenem, meropenem and biapenem: Permeability, binding to penicillin-binding proteins, and stability to hydrolysis by b-lactamases, *J Antimicrob Chemother*, 35 (1) 75–84.

Yüce, A., 2001, Antimikrobik ilaçlara direnç kazanma mekanizmaları, *Klimik Dergisi*, *14*(2), 41-46.

Zhang, Y. L., Huang, F. Y., Gan, L. L., Yu, X., Cai, D. J., Fang, J. ve diğ., 2021, High prevalence of bla CTX-M and bla SHV among ESBL producing E. coli isolates from beef cattle in China's Sichuan-Chongqing Circle, *Scientific Reports*, 11(1), 13725.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

HAYVANSAL ÜRÜNLERDE GENİŞLETİLMİŞ SPEKTURUMLU BETA- LAKTAMAZ ÜRETEN ESCHERİCHİA COLİ TESPİTİ ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİLİĞİN ARAŞTIRILMASI

ORİJİNALLİK RAPORU

%14	%12	%7	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%7
2	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	%1
3	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	%1
4	Submitted to Erciyes Ãniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
5	avesis.istanbulc.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1
7	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	Martin Nilsson, Michael Givskov, Tim Tolker-Nielsen. "Chapter 4 Transposon Mutagenesis	<%1

ETİK KURUL İZİN YAZISI

Uyarı: Canlı denekler üzerinde yapılan tüm araştırmalar için Etik Kurul Belgesi alınması zorunludur.

☐ **Etik Kurul izni gerekmektedir.**

☒ **Etik Kurul izni gerekmemektedir.**

Toray İlbars BOZ
(İmza)

KURUM İZNİ YAZILARI

Uyarı: Canlı ve cansız deneklerle yapılan tüm çalışmalar için kurum izin belgelerinin eklenmesi zorunludur. Gizlilik ve mahremiyet içeren durumlarda kurum adı kapatılmalıdır.

☐ **Kurum izni gerekmektedir.**

☒ **Kurum izni gerekmemektedir.**

Toray İlbars BOZ
(İmza)