ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ET ÜRÜNLERİNDE İNSANLAR İÇİN PATOJEN OLAN ZOONOZ BAKTERİLERİN TESPİTİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLERİNİN BELİRLENMESİ

Rasha Hameed Saeed ALSAEDI

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2023

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Rasha Hameed Saeed ALSAEDI tarafından hazırlanan **"Et Ürünlerinde İnsanlar İçin Patojen Olan Zoonoz Bakterilerin Tespiti ve Antibiyotik Dirençlerinin Belirlenmesi"** adlı tez çalışması 09/01/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı'nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Özgür KUZUKIRAN

Eş Danışman : Prof. Dr. Ayhan FİLAZİ

Jüri Üyeleri :

Başkan : Doç. Dr. Begüm YURDAKÖK DİKMEN
Farmakoloji ve Toksikoloji
Ankara Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Özgür KUZUKIRAN
Eldivan SHMYO
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Müge FIRAT
Eldivan SHMYO
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "Et Ürünlerinde İnsanlar İçin Patojen Olan Zoonoz Bakterilerin Tespiti ve Antibiyotik Dirençlerinin Belirlenmesi" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı" ile tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (09/01/2023).

Rasha Hameed Saeed ALSAEDI

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ET ÜRÜNLERİNDE İNSANLAR İÇİN PATOJEN OLAN ZOONOZ BAKTERİLERİN TESPİTİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLERİNİN BELİRLENMESİ

Rasha Hameed Saeed ALSAEDI

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Özgür KUZUKIRAN
Eş Danışman: Prof. Dr. Ayhan FİLAZİ

Sağlıklı bir yaşamın devamlılığı için beslenmek gerekmektedir. Tüketilen besinlerin bileşimi bu noktada önem kazanmaktadır. Hayvansal besinler vücudumuz için gerekli besin miktarlarının çoğunu dengeli miktarlarda içermektedir. Bu açıdan bakıldığında hayvansal besinler içinde en önemlisi ettir. Öte yandan üretimlerinden soframıza gelene kadarki süreçlerde patojen mikroorganizmalarla bulaşma riski taşımaktadırlar. Patojen bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların büyük bir kısmı gıda kaynaklıdır. Bu enfeksiyonlara neden olan zoonoz bakteriler içinde en önemlileri ise *Salmonella* ve *Staphylococcus aureus*'tur. Bu iki etkenden *S. aureus* ürettiği ısıya dayanıklı toksinler nedeniyle ortamdan uzaklaştırılsa bile zehirlenmelere neden olabilmektedir. Dolayısıyla tüketilecek etler soframıza geldiği anda üzerinde canlı bakteri olmasa bile sağlık açısından risk oluşturmaktadır. Öte yandan enfeksiyonların sağaltımında kullanılan antibiyotiklerin uygunsuz kullanımları nedeniyle direnç gelişmektedir. Antibiyotiklere dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar insanlığın geleceğindeki en önemli sorunların başında gelmektedir. Yapılan bu çalışma ile tüketime sunulan sığır, koyun, hindi ve tavuk etlerinden 25'er adet olmak üzere toplam 100 örnek toplanmıştır. Bu örneklerde *Salmonella* ve *Staphylococcus aureus genleri* ile hem yaygın olarak kullanılan hem de depo antibiyotik olarak kullanılan sınıflandırılan toplam 9 antibiyotiğe karşı 15 gen bölgesi taranmıştır. Bu amaçla real time PCR kullanılmıştır. Pozitif örneklerden DNA ekstraksiyonu yapılarak Sangers sekans ile dizilenmiştir. Sonuçta tavuk ve kuzu örneklerinin %80'inde *Salmonella* ve yine tavuk örneklerinin %72'sinde *S. aureus* tespit edilmiştir. Tavuk ve hindi örneklerinin tamamında antibiyotik direnci saptanmıştır. En fazla sayıda antibiyotiğe karşı direnç sığır örneklerinde (araştırılan 9 antibiyotiğin 8'ine karşı direnç) tespit edilmiştir.

2023, 66 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Zoonoz, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, Gıda kontaminasyonu, Antibiyotik direnci, Real time PCR

ABSTRACT

Master of Science Thesis

DETECTION OF ZOONOTIC HUMAN BACTERIAS IN MEAT PRODUCTS AND DETERMINATION OF THEIR ANTIBIOTIC RESISTANCE

Rasha Hameed Saeed ALSAEDI

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology Sciences

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Özgür KUZUKIRAN
Co-Advisor: Prof. Dr. Ayhan FİLAZİ

Nutrition is necessary for the continuity of a healthy life. The composition of the foods consumed becomes important at this point. Animal originated foods contain most of the nutrients necessary for our body in balanced amounts. From this point of view, meat is the most important one among the animal foods. On the other hand, they carry the risk of contamination with pathogenic microorganisms in the processes from farm to fork. The majority of infections caused by pathogenic bacteria are foodborne. The most important zoonotic bacteria causing these infections are *Salmonella* and *Staphylococcus aureus*. *S. aureus* can cause poisoning even if it is removed from the environment due to the heat-resistant toxins it produces. Therefore, the meat to be consumed poses a health risk even if there is no live bacteria on it as soon as it comes to our table. On the other hand, resistance is developing due to the inappropriate use of antibiotics in the treatment of infections. Infections caused by bacteria resistant to antibiotics are one of the most important problems in the future of humanity. In this study, a total of 100 samples, 25 of each group, were collected from beef, sheep, turkey and chicken meat offered for consumption. In these samples, *Salmonella* and *Staphylococcus aureus* genes and 15 gene regions were screened against a total of 9 antibiotics classified both widely used and used as depot antibiotics. For this purpose, real time PCR was used. DNA was extracted from positive samples and sequenced with Sangers sequencing. As a result, Salmonella was detected in 80%of chicken and lamb samples and S. aureus was detected in 72%of chicken samples. Antibiotic resistance was detected in all chicken and turkey samples. The greatest number of antibiotic resistance was detected in cattle samples (8 out of 9 investigated antibiotics).

2023, 66 pages

Keywords: *Zoonosis*, Salmonella, *Staphylococcus aureus*, Food contamination, Antibiotic resistance, Real time PCR

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Doç. Dr. Özgür KUZUKIRAN'a ve ikinci danışmanım Prof. Dr. Ayhan FİLAZİ'ye sabrı, rehberliği ve anlayışı için teşekkür ederim.

Rasha Hameed Saeed ALSAEDI

Çankırı, Ocak 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
SİMGELER DİZİNİ ..... **v**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **viii**
1. GİRİŞ **1**
2. LİTERATÜR ÖZETİ **4**
2.1 Temel Besin Et **4**
2.2 Sığır Eti **6**
2.3 Kuzu Eti **8**
2.4 Hindi Eti **9**
2.5 Tavuk Eti **10**
2.6 Etlerden Kaynaklanan Enfeksiyonlara Neden Olan Patojen Etkenler **11**
2.6.1 *Salmonella* enfeksiyonları **12**
2.6.3 *Staphylococcus aureus* enfeksiyonları **16**
2.7 Antibiyotik Kullanımı **18**
2.8 Antibiyotik Direnci ve Besin Zincirindeki Sağlık Riskleri **20**
2.9 Direnç Gelişimi ve Aktarımı **21**
2.10 Etlerin Direnç Aktarımındaki Rolü **22**
2.11 Real Time PCR (qPCR) **28**
2.12 Sangers Sekans **32**
3. MATERYAL VE METOT **35**
3.1 Materyal **35**
3.2 Metot **35**
4. BULGULAR VE TARTIŞMA **38**
5. SONUÇ VE ÖNERİLER **44**
KAYNAKLAR **45**
EKLER **64**
ÖZGEÇMİŞ **66**

SİMGELER DİZİNİ

ºC	Santigrat derece
Ct	Eşik döngüsü
dk	Dakika
g	Bağıl merkezkaç kuvveti
Mb	Milyon baz
mM	Mili molar
µL	Mikrolitre
s	Saniye

KISALTMALAR DİZİNİ

AD	Antibiyotik direnci
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADG	Antibiyotik direnç geni
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
BESD-BİR	Beyaz Et Sanayicileri ve Damızlıkçıları Birliği Derneği
dNTP	Deoksi-nükleotit
ddNTP	Dideoksi-nükleotit
DGT	Dikey gen transferi
OECD	Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü
EHEC	Enterohemorajik *E. coli*
ESBL	Genişletilmiş spektrumlu β-laktamaz
FSIS	Gıda Güvenliği ve Muayene Hizmetleri
CDC	Hastalık Korunma ve Kontrol Merkezi
MRSA	Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*
PCR	Polimer zincir reaksiyonu
qPCR	Real time PCR
VRE	Vankomisine dirençli enterokok
YGT	Yatay gen transferi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Ülkelere göre sığır, domuz, kanatlı ve kuzu eti tüketimi (Anonymous 2022a).6
Şekil 2.2 Ülkelere göre sığır eti tüketimi (Anonymous 2022b).....7
Şekil 2.3 Ülkelere göre kuzu eti tüketimi (Anonymous 2022c).....9
Şekil 2.4 Ülkelere göre kanatlı eti tüketimi (Anonymous 2022d).....11
Şekil 2.5 Gıda güvenliği modeli (Mor-Mur and Yuste 2010).....12
Şekil 2.6 Farklı ekosistemlerde antibiyotik direnç genlerinin dağılımı (Caniça *et al.* 2019).....22
Şekil 2.7 Sangers sekans prosedür şeması (Kircher and Kelso 2010). 33

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 Etlerin içerdikleri besin maddesi içerikleri (Williams 2007, Pereira and Vicente 2013) 5
Çizelge 3.1 Primer bilgileri 36
Çizelge 4.1 Bakteri tespit edilen örnekler 38
Çizelge 4.2 Örneklerdeki direnç geni ve antibiyotik direnç durumu 41
Çizelge 4.3 Dirençli olunan antibiyotikler ve örneklerdeki dağılımları 41

1. GİRİŞ

Sağlıklı bir yaşam sürdürmek ve hastalıklardan korunmak için beslenmenin yeterli olması önemlidir. Tüketilen gıdaların güvenilirliği doku büyümesi, yenilenmesi ve vücudumuzun verimli bir şekilde çalışması için önemli bir faktördür. Hayvansal besinler vücudumuz için gerekli besin miktarlarının çoğunu içermektedir. Ancak birçok gıda ürününde olduğu gibi özellikle hayvansal kaynaklı besinler patojen mikroorganizmalar tarafından kontaminasyona açıktır (Rouger *et al.* 2017).

Üretimden satışa kadar olan süreçte zorunlu hijyen kurallarına uyulmadığı takdirde istenmeyen mikroorganizmalar gıda içerisine bulaşıp yayılmaktadır. Bu nedenle enfekte gıdaların tüketimi birçok sağlık problemini beraberinde getirebilmektedir (Datta *et al.* 2012).

Gıda kaynaklı patojenler, dünyadaki hastalık ve ölümlerin en önemli nedenini oluşturmaktadır. Bakterilerin ise dünya çapındaki insan gıda kaynaklı hastalıkların üçte ikisinin etkeni olduğu belirtilmektedir. İnsan sağlığını ve ülke ekonomisini etkilemeleri nedeniyle gıda kaynaklı patojenlere karşı toplumsal farkındalık gün geçtikçe artmaktadır. Besin hayvanlarının gıda kaynaklı birçok zoonotik bakteriyel patojenin ana rezervuarı, hayvansal kaynaklı gıda ürünlerinin ise bulaşmanın ana araçları olduğu belirtilmektedir. Et, süt ürünleri ve yumurta, insanların zoonotik bakterilere maruz kalmasının başlıca yollarıdır. Başta kümes hayvanlarından elde edilenler olmak üzere diğer tüm etler, insan sağlığını tehdit eden patojen bakteriler için en önemli rezervuarları oluşturmaktadır (Bantawa *et al.* 2019, Abebe *et al.* 2020).

Normalde sağlıklı hayvanların eti çok az veya sıfır mikroorganizma içermektedir. Patojenlerle kontaminasyon ise özellikle kesim, nakliye, işleme ve satış süreçlerinde yeterli önlem alınmaması nedeniyle olmaktadır. Kontamine etlerin insan sağlığı açısından oluşturdukları en önemli 2 sağlık riskinden birinin patojen bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, diğerinin ise patojen ve patojen olmayan bakterilere aktarılabilen antibiyotik direnç faktörleri olduğu bildirilmektedir (Olesen *et al.* 2018).

Salmonella en yaygın patojen mikroorganizmalardan biridir ve birçok ülkede salmonelloz olarak bilinen gıda kaynaklı salgınlara ve enfeksiyonlara neden olmaktadır. İnsan, çevresel faktörler ve gıdalar arasında, kontamine yüzeylerden kontamine olmayan yüzeylere bulaşma olan çapraz bulaşma, çoğunlukla salmonelloz gibi hastalıklara neden olmaktadır. *Salmonella*, düşük miktarlarda bile alıcı için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle gıda ürünlerinde bulunmasına izin verilmemektedir (Rincon *et al.* 2021).

Staphylococcus spp.'e bağlı gıda kaynaklı hastalıkların gıdaların önceden oluşturulmuş bakteri enterotoksinleriyle kontaminasyonundan kaynaklandığı ve dünya çapında en yaygın gıda kaynaklı hastalıklardan biri olduğu bildirilmektedir. Birkaç tane *Staphylococcus* enterotoksini tanımlanmış olmasına rağmen, ısıya oldukça dayanıklı olan bir toksinin dünya çapındaki gıda zehirlenmelerinin en yaygın nedeni olduğu tespit edilmiştir. Salgın araştırmaları, perakende sektöründeki uygunsuz gıda işleme uygulamalarının *Staphylococcus*'a bağlı salgınların çoğunluğundan sorumlu olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, birçok çalışma, tüketicilerin potansiyel *S. aureus* kolonizasyonu ve müteakip enfeksiyon riski altında olduğunu gösteren, çiğ perakende et de dahil olmak üzere birçok gıda ürününde *S. aureus* prevalansını belgelemiştir. Gıda ürünlerinde patojenlerin varlığı tüketiciler için potansiyel tehlike oluşturmakta ve gıda kaynaklı hastalıklar yoluyla insan verimliliğinde ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Kadariya *et al.* 2014).

Dünya çapında antibiyotik direncinin (AD) giderek artması enfeksiyonlarla mücadeleyi zorlaştırmaktadır. AD'nin dünya çapında yayılmasını engelleyecek hiçbir coğrafi sınır bulunmamaktadır. Önleyici ve sınırlayıcı girişimlerin sadece yerel olarak uygulanması dünya geneline yayılımı engellemek için yeterli olmamaktadır. Gıda güvenliğini ve sürdürülebilirliğini sağlamak, bulaşıcı hastalıklarla etkin bir şekilde mücadele etmek, AD'nin ortaya çıkışını ve yayılmasını engellemek ve gelecek nesiller için antibiyotiklerin etkinliğini korumak için Tek Sağlık yaklaşımına uygun çok yönlü, kapsamlı ve entegre önlemlerin alınmasını zorunlu kılmaktadır. Gıda hayvanları ise AD'nin küresel anlamda mücadelesinde çok önemli olan antibiyotiğe dirençli bakterilerin kilit rezervuarları olarak kabul edilmektedir (Founou *et al.* 2016).

Antibiyotiklere dirençli bakterilerin taşımış oldukları direnç faktörlerini çeşitli yollarla diğer bakterilere aktarabildikleri tespit edilmiştir. Bu aktarımın doğrudan doğruya bir bakteriden diğerine olabileceği gibi ölen bakterilerden arta kalan genetik materyalin diğer bakteriler tarafından ortamdan alınması yoluyla da olabildiği gösterilmiştir. Bu durum sadece dirençli bakterilerin değil aynı zamanda ortamda bulunan direnç faktörlerinin de insan sağlığı açısından risk oluşturabileceğini göstermektedir. İşte bu noktada gıda amaçlı üretilen hayvanlar ve gıda endüstrisinde uygulanan işlemler sırasında oluşan kontaminasyonun insan sağlığı açısından büyük bir risk oluşturduğu belirtilmektedir (Sun *et al.* 2019).

Hızla artan dünya nüfusunun ihtiyaç duyacağı en temel besin kaynağı olan etin taşıdığı sağlık riskleri konusundaki bilinçlenme gün geçtikçe artmaktadır. Gıda güvenliğinin tarladan sofraya kadar her aşamada kontrol edilmesi gerekmektedir. Sofradan bir önceki aşama ise besinlerin tedarik edildikleri satış noktalarıdır. Dolayısıyla bu noktalardan alınan ürünlerdeki potansiyel tehlikeler tüketicilerin karşılaşacağı sağlık risklerini temsil etmektedir.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Temel Besin Et

Etin binlerce yıldır insanlar için temel bir besin kaynağı olduğunu gösteren çok sayıda antropolojik kanıt bulunmuştur. Kızıl geyik (Cervus elaphus) ve bizon (Kuzey Amerika'da yaygın olarak bufalo olarak bilinir) gibi hayvanların 500.000 yıldan fazla bir süredir et kaynağı olarak kullanıldığı tespit edilmiştir. Bulunan kanıtlar insanların tarih boyunca et tükettiğini göstermektedir. Bunun en önemli nedeninin ise esansiyel amino asitler, B vitaminleri ve diğer mineraller için önemli bir kaynak olmasından kaynaklandığı belirtilmektedir (Boler and Woerner 2017).

Ölüm sonrası kaslarda homeostaz korunmaya çalışılırken anaerobik metabolizmanın bir yan ürünü olan laktat kasta birikerek kasın ete dönüşümünü başlatmaktadır. Kasta laktat birikmesi pH'da düşüşe neden olmakta ve kasın ete dönüşümünü sağlamaktadır. Canlı kas yenilebilir ete dönüşürken, pH'ın düşmesi sonucu dokunun su tutma yeteneği değişmektedir. Bu özellikle önemlidir. Çünkü genel olarak etin yaklaşık %75'i sudur. Geri kalan kısım ise yaklaşık olarak %20 protein, %4 yağ ve %1 vitamin ve mineralden oluşmaktadır. Bu haliyle etin bakterilerin üremesi için oldukça uygun bir ortam sağladığı belirtilmektedir (Weiss *et al.* 2010).

Et tüketimi sığır ve kuzudan elde edilen kırmızı et, hindi ve tavuktan elde edilen beyaz et olmak üzere 4 ana grupta toplanabilir. Bu etlerin besin madde içerikleri Çizelge 1.1'de verilmiştir. Dört et arasında bazı farklılıklar olsa da, genel olarak yağsız kırmızı et özellikle iyi bir protein, niasin, B_6 vitamini, B_{12} vitamini, fosfor, çinko ve demir kaynağıdır. Bu etlerin 100 g'ı geçen besin maddelerinin günlük ihtiyaç duyulan miktarının yaklaşık olarak %25'inden fazlasını sağlamaktadır. Buna ek olarak etin içerdiği proteinin sindirilebilirlik değerinin yaklaşık olarak %94,9 olduğu; fizyolojik fonksiyonların devamlılığı için gerekli olan tüm esansiyel amino asitleri de içerdiği belirtilmektedir (Williams 2007).

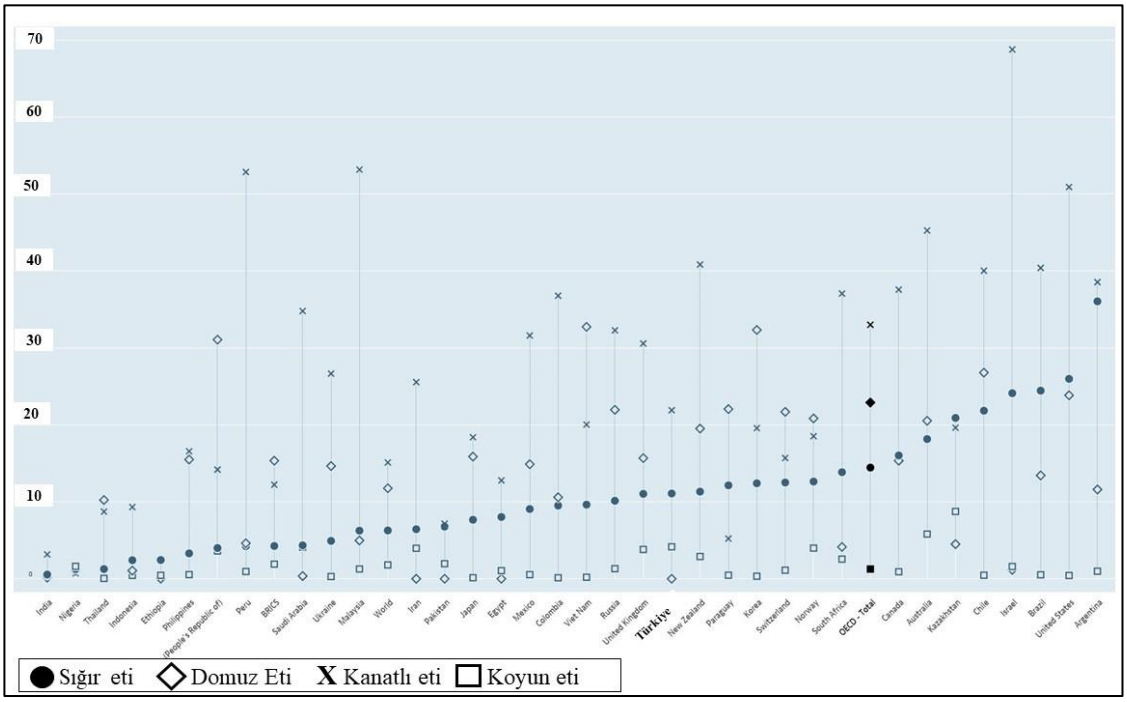
Çizelge 2.1 Etlerin içerdikleri besin maddesi içerikleri (Williams 2007, Pereira and Vicente 2013)

	Sığır Eti	**Kuzu Eti**	**Hindi Eti**	**Tavuk Eti**
Nem (g)	73,10	72,90	76,27	75,46
Protein (g)	23,20	21,90	21,90	19,40
Yağ (g)	2,80	4,70	3,70	3,08
Enerji (kj)	498,00	546,00	598,31	497,89
Kolesterol	50,00	66,00	63,00	75,00
Tiamin (mg)	0,04	0,12	0,072	0,063
Riboflavin (mg)	0,18	0,23	0,16	0,14
Niasin (mg)	5,00	5,20	8,54	8,23
Vitamin B_6 (mg)	0,52	0,10	0,46	0,43
Vitamin B_{12} (µg)	2,50	0,96	2,00	0,72
Pantotenik asit (mg)	0,35	0,74	1,02	1,05
Vitamin A (µg)	<5,00	8,60	50,45	52,00
Beta-karoten (µg)	10,00	<5,00		
Alfa-tokoferol (mg)	0,63	0,44		
Sodyum (mg)	51,00	69,00	87,00	77,00
Potasyum (mg)	363,00	344,00	210,00	229,00
Kalsiyum (mg)	4,50	7,20	12,43	12,00
Demir (mg)	1,80	2,00	0,79	0,59
Çinko (mg)	4,60	4,50	1,60	1,00
Magnezyum (mg)	25,00	28,00	22,00	25,00
Fosfor (mg)	215,00	194,00	182,00	173,00
Bakır (mg)	0,12	0,12	0,075	0,053
Selenyum (µg)	17,00	14,00		

Öte yandan nüfus artışının, ete olan talebin artması yönünde önemli bir itici güç olduğu ve 2031 yılına kadar küresel anlamda %15'lik bir tüketim artışı görüleceği tahmin edilmektedir. Nüfus artışı yanında gelir, fiyatlar, demografi, kentleşme, gelenekler ve dini inançlar ile çevresel, etik/hayvan refahı ve sağlık kaygıları gibi birçok konu da et tüketiminin belirleyicileri arasında gösterilmektedir. Yıllık gelirin arttığı ülkelerde et tüketiminin de arttığı, buna karşın özellikle kişi başı milli gelirin 40000 Amerikan Dolarının (USD) üzerinde olduğu ülkelerde azalış yönünde bir eğilim sergilediği tespit edilmiştir (Trivellone *et al.* 2022). Ülkelere göre et tüketim miktarları Şekil 2.1'de verilmiştir.

Tavuk eti pişirme süresi, pişirme kolaylığı ve kırmızı ete göre daha uygun fiyatı nedeniyle Türkiye'de daha yaygın olarak tüketilmektedir. Beyaz Et Sanayicileri ve Damızlıkçıları Birliği Derneği'nin (BESD-BİR) 2020 yılı verilerine göre, 132 milyon ton olan dünya toplam kanatlı eti üretimine kıyasla Türkiye, 2 milyon 194 bin tonluk üretim ve kişi başına düşen yıllık üretim ile dünyanın ilk 10 ülkesi arasında yer almaktadır. Kişi başı yıllık

kanatlı eti tüketiminin ise 21,10 kg olduğu bildirilmektedir (Anonymous 2021a, Anonim 2021b).



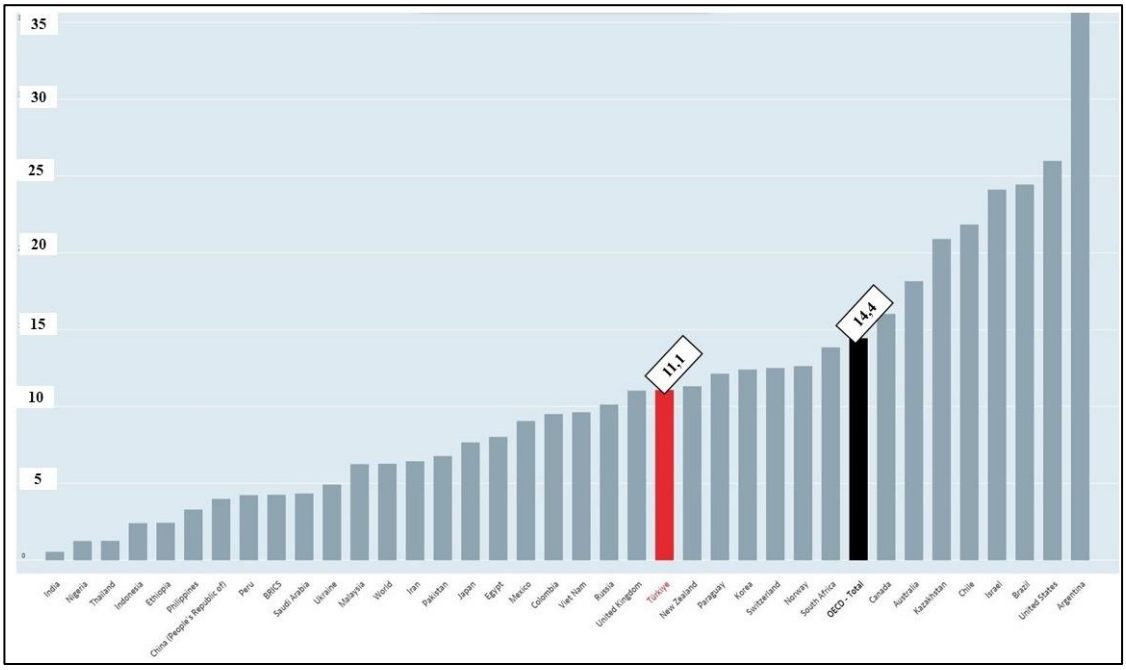
Şekil 2.1 Ülkelere göre sığır, domuz, kanatlı ve kuzu eti tüketimi (Anonymous 2022a)

2.2 Sığır Eti

Küresel sığır eti tüketiminin önümüzdeki on yılda 76 milyon tona çıkması beklenmektedir. Bununla birlikte, kişi başına düşen sığır eti tüketimi 2007'den bu yana düşüş göstermektedir. Yapılan tahminlerde 2031 yılına kadar mevcut duruma göre %2 daha düşmesi beklenmektedir. Düşük bir miktarda da olsa, kişi başına sığır eti tüketiminin 2031'e kadar artacağı tahmin edilen tek bölgenin Asya ve Pasifik bölgesi olduğu bildirilmektedir. Mutlak olarak dünyanın en büyük ikinci sığır eti tüketicisi olan Çin'de, kişi başına tüketimin son on yılda %50 artmasının ardından 2031 yılına kadar %10 daha artması beklenmektedir. Ancak kişi başına yüksek sığır eti tüketimine sahip çoğu ülkede, kümes hayvanı eti lehine bir düşüş olacağı tahmin edilmektedir. Örneğin, sığır eti tercihinin dünyada en yüksek olduğu Amerika ve Okyanusya bölgesinde, Arjantin %5, Kanada %2, Brezilya %2, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) %4 ve Okyanusya'da kişi başına düşen tüketimin %15 düşeceği öngörülmektedir (Anonymous 2022e).

Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) tarafından yayınlanan rapora göre Türkiye'de kişi başına 11,1 kg dana eti tüketilmektedir (Anonymous 2022e). Türkiye'deki kişi başı ortalama sığır eti tüketimi örgüte üye ülkelerin ortalama tüketimlerinin altındadır. Türkiye'de kırmızı et tüketiminin düşük olmasının temel nedenlerinden biri, diğer gıdalara kıyasla yüksek üretim maliyetleri ve fiyatıdır (Anonymous 2021a). Türkiye'deki sığır eti tüketim miktarlarının diğer ülkelerle karşılaştırması Şekil 2.2'de verilmiştir.

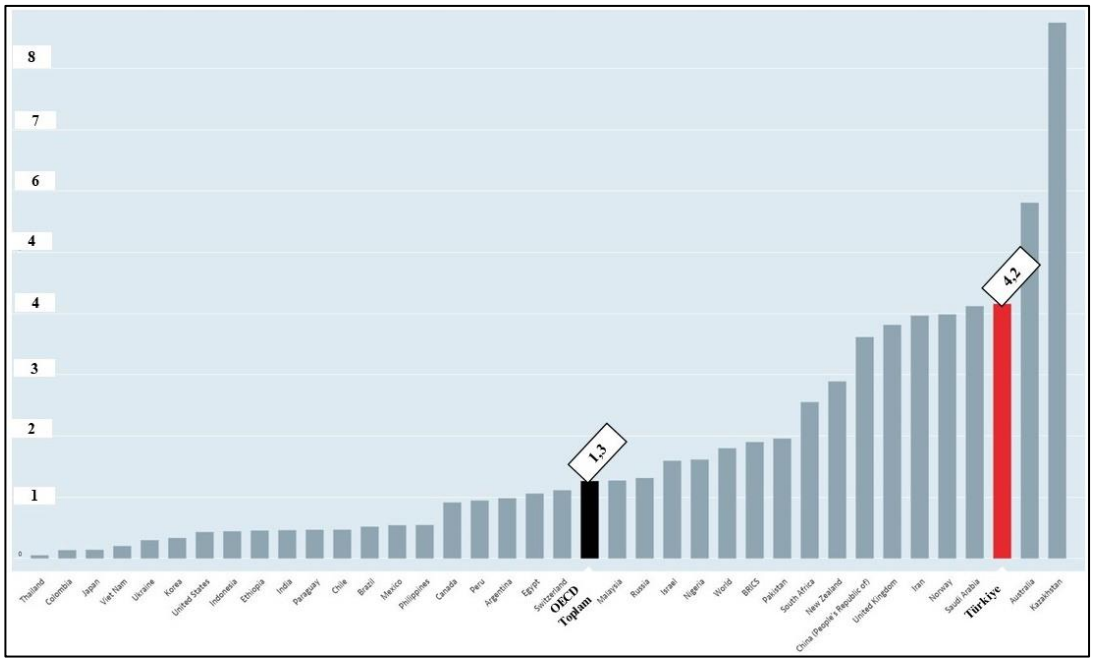
Kırmızı et, yaşam boyu sağlık için gerekli olan yüksek biyolojik değeri olan protein ve önemli mikro besinleri içermektedir. Bununla birlikte temel omega-3 çoklu doymamış yağlar da dahil olmak üzere vücutta sentezlenemeyen ve bu nedenle esansiyel olarak sınıflandırılan bir dizi doymamış yağı da bünyesinde bulundurmaktadır. Özellikle protein, B6 ve B12 vitamini, alfa tokoferol gibi vitaminler ile potasyum, fosfor ve selenyum gibi mineralleri diğer etlere göre daha yüksek oranda içerdiği tespit edilmiştir (Williams 2007). Türkiye'de 2019 yılında toplam 1095/bin ton sığır eti tüketildiği bildirilmiştir (Anonymous 2019a).



Şekil 2.2 Ülkelere göre sığır eti tüketimi (Anonymous 2022b)

2.3 Kuzu Eti

Kuzu etinin, protein, demir, selenyum; A, B_3, B_{12} vitaminleri ve folik asit gibi besinlerin önemli bir kaynağı olarak yemek kültüründe merkezi bir role sahip olduğu belirtilmektedir (Geldenhuys *et al.* 2015). Et yağı genellikle geviş getiren hayvanların yağ bileşimi üzerinde tek mideli hayvanlara göre daha az etkiye sahiptir. Bununla birlikte, her karkas yağ deposunun yağ asidi bileşiminde geniş varyasyonlar olduğu rapor edilmektedir. Kuzuların beslenmesi, karkas yağının miktarı ve daha az ölçüde kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olsa da, cinsiyet, ırk, kesim yaşı ve üretim sistemi gibi besleme ile yakından ilişkili diğer faktörlerin yağ birikimini etkilediği belirtilmektedir (Yaralı 2021). Öte yandan et tüketimini azaltmaya yönelik mevcut eğilim, tüm et türleri üzerinde aynı etkiye sahip görünmemektedir. Spesifik olarak, kişi başına kuzu eti tüketimi, dünya genelinde on yıllardır sürekli olarak düşmektedir (Anonymous 2019b). Bunun, yalnızca belirli tüketici segmentleri arasındaki tüketimin azalmasından değil aynı zamanda kuzu etinin diğer et türlerinin yerini almasından kaynaklandığı belirtilmektedir (Rabadan *et al.* 2020). Bazı ülkelerde niş bir pazar olan ve diğer birçok ülkede diyetlerin birinci sınıf bir bileşeni olarak kabul edilen küresel kuzu eti tüketiminin, 2031 yılına kadar 18 milyon tona yükseleceği ve tüketilen ilave etin %5'ini oluşturacağı tahmin edilmektedir. Dünya çapında kişi başına kuzu eti tüketimi, hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde karşılaştırılabilir düzeydedir. Geleneksel olarak kuzu etinin tüketildiği bazı Yakın Doğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde, artan harcanabilir gelire rağmen kişi başına tüketimin uzun vadeli düşüşünü sürdüreceği tahmin edilmektedir. Kuzu eti üretimindeki büyümenin, başta Çin, Hindistan ve Pakistan olmak üzere çoğunlukla Asya'dan kaynaklanacağı, ancak Afrika'da, özellikle Sahra Altı Afrika'nın en az gelişmiş ülkelerinde de önemli artışlar olacağı öngörülmektedir. Kentleşme, çölleşme ve bazı ülkelerde yem bulunabilirliği ile bağlantılı sınırlamalara rağmen kuzu ve keçiler, kapsamlı üretim sistemleriyle bölgeye iyi uyum sağlamaktadır. Buna bağlı olarak artan protein talebine karşılık olarak üretiminin arttırılması daha kolay görülmektedir (Mosnier *et al.* 2022). Ülkelere göre kişi başı kuzu eti tüketimini gösterir bilgiler Şekil 2.3'te verilmiştir.



Şekil 2.3 Ülkelere göre kuzu eti tüketimi (Anonymous 2022c)

2.4 Hindi Eti

Hindi eti günümüzde dünya çapında yaygın bir popülerlik kazanmış ve birçok bölgesel mutfakta kullanılmaktadır. Yüksek protein ve mineral içeriği yanında yağ içeriğinin düşük olması diğer kanatlı etlerine göre farklı konumlanmasını sağlamaktadır. Hindi karkasları, arzu edilen doku bileşimi ile karakterize olmakta ve kas dokusunun hızlı gelişimi yaşamının erken dönemlerinde meydana gelmektedir. Toplam et ağırlığının %72'sini (erkekler) ve %74 'ünü (dişiler) oluşturan göğüs ve bacak kasları en değerli parçaları olarak kabul edilmektedir. İçerdiği kolesterol miktarının tavuk etine göre daha düşük olması, protein miktarının daha yüksek olması yanında renk ve doku özellikleri nedeniyle tercih edilirliği artmaktadır. (Galvez *et al.* 2018).

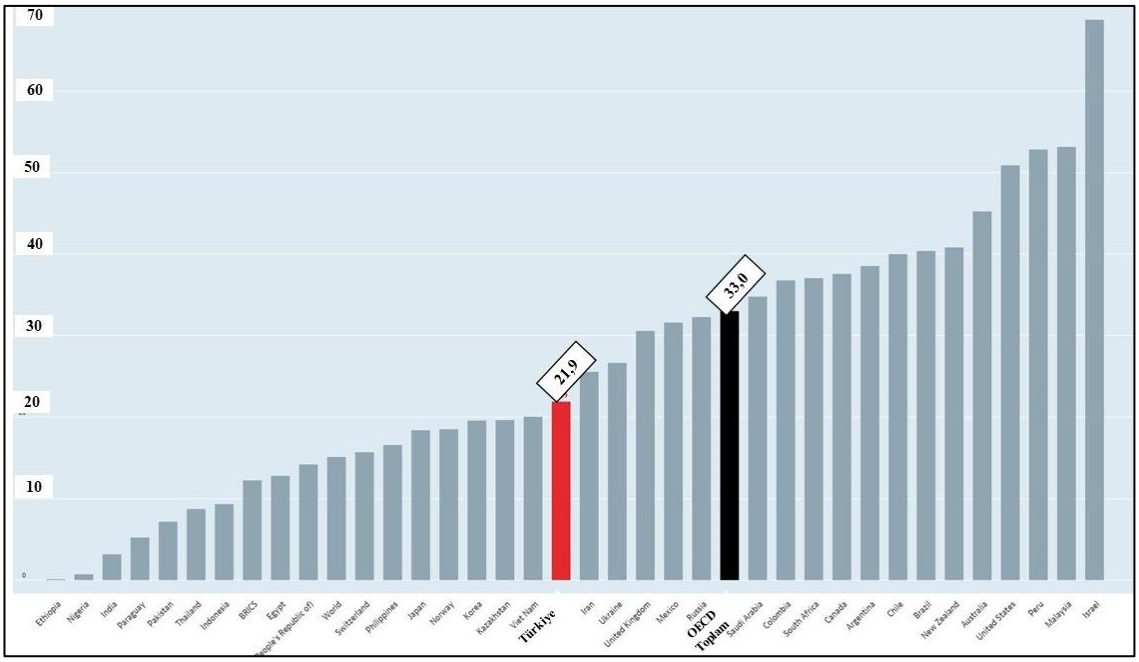
Yüksek kaliteli protein, temel amino asitler tarafından sağlanmaktadır. Hindi eti mineraller açısından zengindir. Bu durum hindi etinin sağlıklı yiyecekler yemek isteyen tüketiciler için arzu edilen ve değerli bir besin kaynağı olmasını sağlamaktadır (Wilson 2022).

2.5 Tavuk Eti

Kanatlı eti, iyi dengelenmiş bir amino asit bileşimi ile önemli bir protein kaynağı olarak görülmektedir (%18-25). Tavuk eti %97 oranında sindirilebilir protein içermesinin yanında özellikle metionin ve fenilalanin gibi esansiyel amino asitleri de barındırmaktadır. Genç kümes hayvanlarından elde edilen etteki kollajen ve elastinin (ortalama %1-6) daha büyük hayvanlardan elde edilene (%20) daha düşük olduğu belirtilmektedir. Kanatlı etindeki lipidlerin temel olarak bir triaçilgliserol, fosfolipid ve kolesterol karışımı olduğu, içeriğinde %68 oranında doymamış yağ asidi ve %23 oranında ise esansiyel yağ asidi içerdiği bildirilmektedir. Kanatlı eti materyalindeki kolesterol içeriği türe, kas tipine ve deri içeriğine bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir (Stangierski and Lesnierowski 2015).

Kanatlı etinin, B_1 (tiamin), B_2 (riboflavin), B_3 (niasin), B_6 (piridoksin) ve B_{12} (kobalamin) gibi B vitaminleri ile A, D, E ve karoten gibi yağda çözünen vitaminlerin önemli bir tamamlayıcı kaynağı olduğu gösterilmiştir. Tüketiciler için kanatlı etinin özellikle demir ve çinkonun yanı sıra potasyum, fosfor, sodyum, magnezyum, kalsiyum ve bakır olmak üzere önemli minerallerin kaynağı olduğu bildirilmektedir (Stangierski and Lesnierowski 2015).

Başta Avrupa ve ABD olmak üzere tüm dünyada tüketiminin son yüzyıl içinde arttığı ve geçen birkaç yılda ise sabitlendiği tespit edilmiştir (Marangoni *et al.* 2015). Kümes hayvanı eti üretiminin 2031 yılına kadar %16 artarak et üretimi büyümesinin ana itici gücü olmaya devam edeceği değerlendirilmektedir. Diğer geviş getiren hayvanlara kıyasla uygun et-yem fiyat oranları ve kısa üretim döngüsüyle, kümes hayvanı üreticileri, pazarın taleplerine hızlı bir şekilde yanıt verebilmektedirler. Genetik, hayvan sağlığı ve beslenme uygulamalarında hızlı gelişmeler yanında Brezilya, Çin, Hindistan, Endonezya ve ABD'deki sürdürülebilir üretkenlik artışı arayışı sonucunda kanatlı eti üretimin artacağı tahmin edilmektedir. Birkaç Afrika Domuz Gribi salgınının tetiklediği domuz etinden uzaklaşmanın orta vadede kümes hayvanlarına fayda sağlayacağı ve başta Asya olmak üzere üretimde artış olacağı öngörülmektedir. Ülkelere göre kişi başı kanatlı eti tüketimini gösterir bilgiler Şekil 2.4'te verilmiştir.

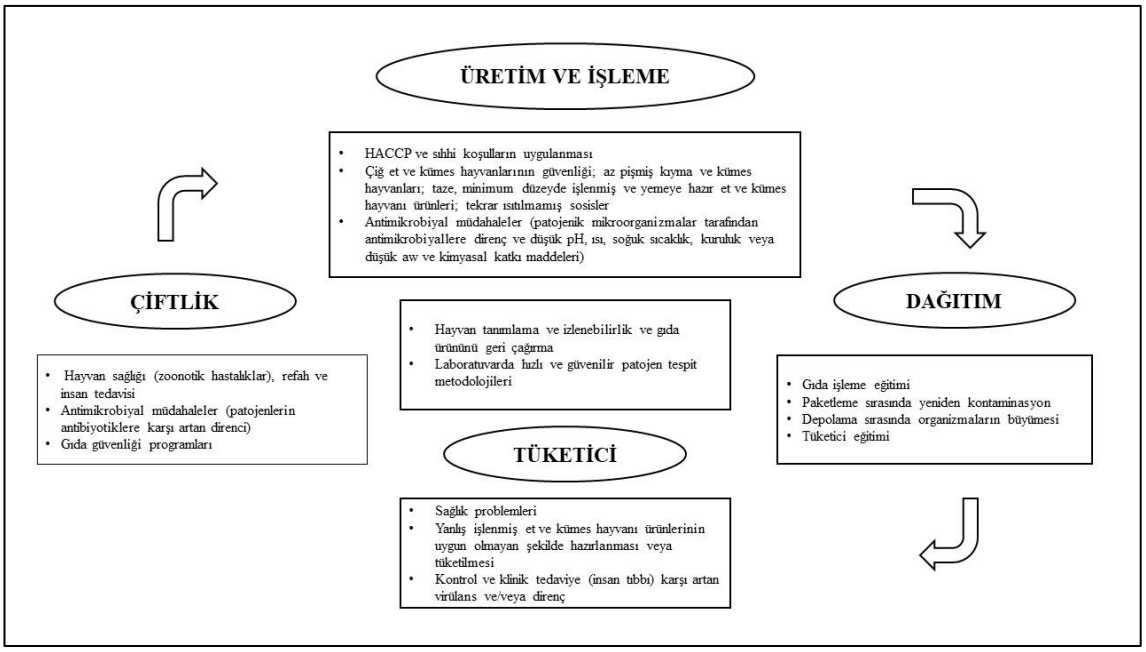


Şekil 2.4 Ülkelere göre kanatlı eti tüketimi (Anonymous 2022d)

2.6 Etlerden Kaynaklanan Enfeksiyonlara Neden Olan Patojen Etkenler

Ortaya çıkan tüm enfeksiyonların önemli bir kısmı çiftlik hayvanları ve et ile ilişkilendirilmektedir. Gıda kaynaklı birçok hastalığın da et tüketimi ile ilişkili olduğu, günümüzde satışta bulunan özellikle tavuk karkaslarının çoğunun herhangi bir patojenle kontamine olduğu bildirilmektedir. Taze ve dondurulmuş et ve et ürünlerinde en büyük endişe kaynağı olan patojenler *Salmonella spp., Staphylococcus aureus, Escherichia coli* O157:H7 ve diğer enterohemorajik *E. coli* (EHEC): *L. monocytogenes* ve kurutulmuş jambonlarda *Clostridium botulinum*'dur. Kontamine kümes hayvanlarının tüketimiyle ilişkili en sık salgınlara *Salmonella spp., S. aureus* ve bazen *Bacillus cereus* ile *A. hydrophila, L. monocytogenes* ve *Yersinia enterocolitica* gibi psikrotrofik patojenler neden olmaktadır. Bu patojenlerin çoğu gastroenterite neden olmaktadır. *Campylobacter spp.* aynı zamanda bakteriyel enteritin de önemli bir nedenidir. Ancak genellikle hatalı teşhis, patojenin saptanması ve izole edilmesindeki zorluklar gibi nedenlerle ortaya çıkan salgınlarla bağlantılı olmadığı bildirilmektedir (Hadi and Brightwell 2020).

Etlerden kaynaklanabilecek enfeksiyonlarda çiftçi, üretici ve tüketicilerin et, kümes hayvanları ve ürünlerindeki kontaminasyonunu önleme veya azaltmadaki rolleri Şekil 2.5'de verilmiştir.



Şekil 2.5 Gıda güvenliği modeli (Mor-Mur and Yuste 2010)

2.6.1 *Salmonella* enfeksiyonları

Salmonella, hayvan ve kesimhane hijyeni ile ilişkili enterik bir patojendir. AB'de insan salmonellozunun en sık görülen kaynaklarının yumurta ve yumurta ürünleri olduğu bildirilmektedir. Önemli bir diğer kaynak olan sığır ve kuzu etine göre ise kümes hayvanları ve domuz etinin daha sık karşılaşılan bir kaynak olduğu belirtilmiştir (Anonymous 2008). İnsan salmonellozis enfeksiyonları komplike olmayan enterokolite ve enterik (tifo) ateşe yol açabilmekte, ishal, ateş, karın ağrısı ve baş ağrısını içerebilen ciddi bir hastalık Çizelgesu oluşturabilmektedir. Ayrıca kronik reaktif artrit ile sonuçlanan sistemik enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Mor-Mur and Yuste 2010, Ahmed *et al.* 2017, Noor 2019).

Kümes hayvanları ve kümes hayvanı ürünlerinde *Salmonella*'nın sık görülmesinin, dünya çapında bu endüstrinin büyümesi ve gelişmesi için potansiyel bir tehdit olduğu tespit edilmiştir. *Salmonella* dünya çapında 93.8 milyon gastroenterit vakasından sorumludur ve bu vakalar yaklaşık olarak yılda 155.000 ölümle sonuçlanmaktadır (Majowicz *et al.* 2010). AB ülkelerinde 2013 yılında toplamda 82.694 doğrulanmış Salmonelloz vakası rapor edilmiştir. Bu da onu Avrupa'daki en yaygın ikinci zoonotik hastalık haline

getirmektedir. 2018 yılında ise 48.365 kişinin hastalanmasıyla sonuçlanan 5.146 gıda kaynaklı salgının %33'ünden *Salmonella*'nın sorumlu olduğu belirlenmiştir (Ehuwa *et al.* 2021). Hastalık Korunma ve Kontrol Merkezi'ne (CDC) göre *Salmonella*, ABD'de yılda 26.500 hastaneye yatış ve 420 ölümle sonuçlanan yaklaşık 1,35 milyon hastalıktan sorumlu tutulmaktadır (Anonymous 2019c). ABD'de, kontamine kümes hayvanları ve kırmızı etler, *Salmonella* ile ilişkili enfeksiyonların üçte birinden sorumludur ve yıllık ekonomik kayıpların 2,3 milyar dolar ile 11,3 milyar dolar arasında olduğu tahmin edilmektedir (Hsi *et al.* 2015).

Salmonella'nın çiftlikte yetiştirilmeleri sırasında sığır, keçi ve kuzuların bağırsaklarına kolonize olmasının kesim ve et işleme sırasındaki kontaminasyonun en önemli kaynağı olduğu belirtilmektedir. *Salmonella* hayvan konakçının dışında da özellikle et işleme süreçleri boyunca hayatta kalmakta ve çoğalmaktadır (Al-Rifai *et al.* 2020, Blagojevic *et al.* 2021).

Bunun yanında gıda zincirinde herhangi bir noktadan bulaşan antibiyotiğe dirençli *Salmonella*'nın varlığı da önemli bir halk sağlığı sorunu olmaktadır. Antibiyotiğe dirençli bu suşlar bağışıklığı baskılanmış veya henüz yeterince gelişmemiş hastalarda ölüm olasılığını artırmaktadır (Sarjit *et al.* 2019).

ABD'de bazı tüketici grupları *Salmonella hadar, Salmonella heidelberg, Salmonella newport* ve *S. typhimurium*'un antibiyotiğe dirençli suşlarının kıymada potansiyel katkı maddeleri olarak değerlendirilmesi için başvuruda bulunmuşlardır. Fakat Gıda Güvenliği ve Muayene Hizmetleri (FSIS) yaptığı incelemenin ardından bu başvuruyu reddetmiş ve bu serovarların daha fazla karakterizasyona ihtiyacı olduğunu belirtmiştir. Bu *Salmonella* suşlarının kırmızı ette saflığı bozduğunun kabul edilmesi durumunda, test sonucu pozitif çıkan tüm et partilerinin bertaraf edilmek zorunda kalınması ve bunun da kırmızı et endüstrisinde büyük ekonomik kayıplara katkıda bulunabileceği değerlendirilmiştir (Sarjit *et al.* 2021).

Salmonella'nın kırmızı ete bağlanması etin nem içeriğine bağlı olmaktadır hem de bakteri hücresinin fizyolojik durumuyla ilgili olarak *Salmonella* suşları arasında farklılık

gösterebilmektedir (Madoroba *et al.* 2021). Etin yüzeyinde oluşabilecek yarıklar ve gözeneklerin varlığı gibi fiziksel değişiklikler, *Salmonella*'nın yüzeye tutunmasında farklılıklara neden olabilmektedir. *Salmonella* suşlarının bu farklı et matrislerine bağlanması suşa özgü olabilmektedir. Ayrıca kesimhanelerdeki kesim hattı teknolojisindeki ve hayvanların et kompozisyonundaki farklılıklar da *Salmonella*'nın tutunmasındaki farklılıklara katkıda bulunabilmektedir (Ferrari *et al.* 2019). Bunun yanında kuru ortamlarda da gelişebildikleri için *Salmonella*'nın kırmızı et ve ilişkili yüzeylerde hayatta kalması önemli bir risk oluşturmaktadır. Örneğin, et kesme tahtaları ve bu amaçla kullanılan bıçaklar, et hazırlama yüzeylerine *Salmonella* aktarımına neden olabilmektedir. Aynı et hazırlama yüzeyleri salata gibi yiyeceklerin hazırlanmasında kullanılabilir ve *Salmonella*'nın bu hazırlama yüzeylerinden salataya geçmesine de neden olmaktadır. Ayrıca kuzu veya dana eti gibi az pişmiş kırmızı etin bir salata tabağına karıştırılmasıyla *Salmonella* bulaşı meydana gelebilmektedir (Sarjit *et al.* 2019).

Salmonella'nın fiziksel stres faktörlerine karşı stres tepkisinin moleküler olarak anlaşılması henüz başlangıç aşamasındadır. *Salmonella*'nın kırmızı et zinciri boyunca hayatta kalma mekanizmalarını anlamanın, çiftlikten sofraya kadar herhangi bir aşamada uygulanabilecek fiziksel müdahalelerin etkinliğinin değerlendirilmesine yardımcı olabileceği belirtilmektedir (Wu *et al.* 2022).

Kümes hayvanı popülasyonları, özellikle tavuk ve hindinin, birincil üretim düzeyinde yatay ve dikey bulaşma yoluyla saptanabilir semptomlar (klinik altı enfeksiyonlar/sağlıklı taşıyıcılar) olmadan sıklıkla *Salmonella* ile kolonize olduğu bildirilmiştir (Cosby *et al.* 2015, Voss-Rech *et al.* 2015). *Salmonella*'nın sağlıklı kümes hayvanlarında bulunmasının, bakterilerin sofralık yumurtalar ve kümes hayvanı etleriyle insanlara kolayca bulaşmasına izin vererek olduğu öne sürülmüştür. 2000'li yıllarda AB'de kümes hayvanı ürünlerinde (bazı ülkelerde >%50'lere varan oranlarda) yüksek bir *Salmonella* insidansının rapor edildiği bildirilmiştir (Antunes *et al.* 2003). Aslında, Avrupa'da salmonelloz vakalarında gözlemlenen azalmanın (2008 ile 2012 arasında %32) esas olarak kümes hayvanı/yumurta üretiminde uygulanan ve belirli serotiplere odaklanan gözetim, biyogüvenlik ve aşılama dahil başarılı *Salmonella* kontrol önlemlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Hugas and Beloeil 2014). Bu önlemler, çoğu AB

ülkesinde kümes hayvanı popülasyonlarında enfeksiyon azaltma hedeflerine ulaşılmasını ve kümes hayvanı ürünlerinde *Salmonella* ile kontaminasyonun düşürülmesini sağlamıştır (Anonymous 2018b).

Önceki yıllarda olduğu gibi Avrupa ülkelerinden verileri içeren 2013 zoonoz hastalıklar raporunda *Salmonella,* yumurtalara (%0,1) kıyasla düşük seviyelerde de olsa en sık taze hindi (%5,4) ve taze piliç eti (%3,5) veya taze domuz etinde (%0,7) bildirilmiştir. Kanatlı etinde yüksek insidans tespit edilmesine rağmen, yumurtalar hala gıda kaynaklı *Salmonella* salgınlarının en önemli kaynağı olmaya devam etmektedir (Anonymous 2015a). Bununla birlikte, kümes hayvanı endüstrisinin genişlemesiyle birlikte özellikle gelişmekte olan ülkelerde kümes hayvanı ürünlerinde *Salmonella* tespit etmeyi hedefleyen çeşitli araştırmaların sonucunda Asya'da yaklaşık %35 ila %50, Afrika'da %35, Güney Amerika'da %13 ile %39 gibi oldukça yüksek oranlarda pozitif örneğin tespit edildiği bildirilmiştir. Bu farklılıklar muhtemelen kümes hayvanı üretimi uygulamalarının çeşitliliği ve gıda zinciri boyunca kontrol önlemlerinin olmayışını yansıtarak, hayvanlar ve ürünlerindeki kapsamlı uluslararası ticaretin *Salmonella* yayılması açısından önemini vurgulamaktadır (Ribeiro *et al.* 2007, Nguyen *et al.* 2014, Yang *et al.* 2014, Yoon *et al.* 2014, Abd-Elghany *et al.* 2015, Donado *et al.* 2015).

İnsanlarda ve çeşitli gıda maddelerinde *Salmonella* serotip prevalansı hakkında dünya çapındaki veriler, insanlar ve kümes hayvanı eti (tavuk ve hindi) arasında örtüşen çeşitli serotiplerle, salmonelloz ve kümes hayvanı ürünleri arasında epidemiyolojik bir bağlantı kurulmasına katkıda bulunmuştur. AB'de, insan enfeksiyonlarına neden olan *Salmonella* serotiplerinin sıklığındaki son değişiklikler rapor edilmiş ve bunun bazı durumlarda kümes hayvanlarında meydana gelenlerle uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Tipik olarak kümes hayvanı eti ve yumurta tüketimi ile ilişkilendirilen bir serotip olan *S. enteritidis*'in etken olduğu 2011 ve 2013 arasında AB'de görülen insan vakalarındaki %19'luk azalmanın, farklı kaynaklarda işaret edilen kümes hayvanları ve kümes hayvanı ürünlerindeki azalma eğilimiyle paralel olduğu gösterilmiştir (Gal-Mor *et al.* 2010, Foley *et al.* 2011, Anonymous 2015a, Lima *et al.* 2019).

Öte yandan AB'de kanatlı eti (tavuk ve hindi) ile ilgili insan enfeksiyonlarında yer alan *S. infantis, S. stanley, S. kentucky* gibi diğer serotiplerin artan oluşumları bildirilmiştir. Bununla birlikte, insanlar ve kümes hayvanları arasındaki serotip modelindeki önemli bir fark, *S. typhimurium* ve onun monofazik varyantı ile ilgilidir. Her ikisi de sıklıkla insan salmonellozu ile ilişkilidir. Ancak bu iki tipin kümes hayvanı etinde, domuzlarda ve ana kaynak olan domuz etindeki yaygınlığının daha az olduğu gösterilmiştir (Anonymous 2015a). ABD ve Kanada'da *S. heidelberg* ve *S. kentucky* gibi diğer serotipler kümes hayvanlarında baskın serotipler olarak ortaya çıkmakta ve *S. enteritidis*'in ötesinde insan salmonellozunda da rol oynamaktadır (Pearce *et al.* 2018, Rukambile *et al.* 2019, Duc *et al.* 2020). Bununla birlikte *S. enteritidis*'in küresel olarak nontifoidal salmonelloz vakalarında en sık karşılaşılan serotip olduğu (%65) olduğu bildirilmektedir. Bunu *S. typhimurium* (%12) ve *S. newport* (%4) izlemektedir (Ferrari *et al.* 2019). Ayrıca *S. enteritidis*'in Asya, Latin Amerika, Avrupa ve Afrika'da klinik izolatların sırasıyla %38, %31, %87 ve %26'sında saptanan baskın serotip olduğu gösterilmiştir (Galanis *et al.* 2006).

2.6.3 *Staphylococcus aureus* enfeksiyonları

Staphylococcus cinsi, insanlar da dahil olmak üzere birçok hayvan türünün deri ve mukozalarında ortak kolonizörler olarak bilinen 50'den fazla tür içermektedir. Bu farklı türlerden biri de Latince'de altın anlamına gelen pigmentli kolonilerin renginden dolayı bu adı taşıyan *S. aureus*'tur. *S. aureus*, insanlar ve hayvanlar için en önemli patojenlerden biridir ve dünya çapında gıda kaynaklı hastalıkların önde gelen nedenlerinden biri olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte *S. aureus*'un, özellikle de metisiline dirençli *S. aureus*'un (MRSA) antimikrobiyal direnci konusu, raporlamayı iyileştirmeye, önleme ve kontrol için yeni stratejiler geliştirmeye yönelik önemli girişimlerle geniş ilgi görmektedir (Tiseo *et al.* 2020).

S. aureus, binlerce yıldır kişiden kişiye aktarılan bir etken olarak kabul edilmektedir (Fetsch and Johler 2018). İnsanların ve hayvanların sağlığı birbirine yakından bağlıdır ve birçok insan hastalığı hayvanlarla ortaktır. Bunun tersi de geçerlidir. Moleküler epidemiyolojik çalışmalar *S. aureus*'un geçmişte birkaç kez insanlardan çiftlik

hayvanlarına geçtiğini ve daha nadiren de konakçı türler arası geçiş sonrası çiftlik hayvanlarından insanlara geri döndüğünü öne sürmektedir (Sheppard *et al.* 2018).

İnsanlarda hastalığa neden olan *S. aureus* suşlarının en büyük ekolojik rezervuarı insan burnudur. Bununla birlikte, deri, saç ve mukoz membranlarda da kolonize olabilir. Nazal taşıyıcılık, stafilokokal enfeksiyonlarla güçlü bir şekilde ilişkili olmasına rağmen, taşıyıcıların sadece küçük bir azınlığı hastalanmaktadır (Sakr *et al.* 2018)

S. aureus dünya çapında gıda kaynaklı zehirlenmelerin en önemli etkenidir. ABD'de, Hastalık Kontrol Merkezleri yılda 240.000 vakanın meydana geldiğini, vakalardan 1000'inin hastaneye yattığını, altısının ise öldüğünü bildirmektedir (Scallan *et al.* 2011). Avrupa'da, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından bildirilen *Staphylococcus* kaynaklı salgınlarının sayısının arttığı bildirilmektedir. 2015 yılında 434 salgın rapor edilmiş, bu sayının ise bildirilen tüm salgınların %10'una eşit olduğu belirtilmiştir. Öte yandan *Staphylococcus* salgınlarının > %90'ının Fransa tarafından bildirilmesi de gerçek salgın sayısının çok daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir (Fetsch and Johler 2018).

Gıda zehirlenmesine *Staphylococcus*'un büyümesi sırasında oluşturduğu bir veya daha fazla enterotoksinin yeterli bir miktarının alınması neden olmaktadır. Gıdaları işleyenlerin neden olduğu *S. aureus* kontaminasyonunun *Staphylococcus* salgınlarının en yaygın kaynağı olduğu tespit edilmiştir (Fisher *et al.* 2018, Johler *et al*. 2018).

S. aureus'a bağlı enfeksiyon semptomları, kontamine gıda tüketiminden 0,5-8 saat sonra (ortalama 3 saat) ortaya çıkmaktadır (Denayer *et al*. 2017). Hastalık semptomları yetişkinlere göre gençlerde ve çocuklarda daha erken ortaya çıkmaktadır (Park and Ronholm 2021). Başlıca semptomların mide bulantısı ve şiddetli kusma, sulu ishal, karın ağrısı, orta dereceli ateş ve titreme olduğu bildirilmiştir (Hu and Nakane 2014, Berkerroum 2018). Hastalık genellikle 24 saat içinde kendi kendini sınırlamaktadır. Buna karşın, nadir görülmekle birlikte genel popülasyonda %0,03 - %4,4 arasında değişen oranlarda ve özellikle çocuk ve yaşlılarda ölümcül dehidrasyon ve elektrolit dengesizliklerine bağlı ölüm vakaları meydana getirebilmektedir (Chaillou *et al.* 2015).

Staphylococcus'un ürettiği enterotoksinler, suda çözünebilen, kimyasal olarak oldukça stabil polipeptit yapılı bileşiklerdir. Üretilen bu toksinlerin *S. aureus*'u güvenilir bir şekilde etkisiz hale getiren koşullara karşı bile aşırı düzeyde dayanıklı, pepsin ve tripsin gibi proteolitik enzimlerin çoğuna karşı da dirençleri olduğu belirlenmiştir (Pinchuk *et al.* 2010, Tam and Torres 2019).

Son yıllarda, *Staphylococcus* cinsinin bilinen türlerinin sayısı istikrarlı bir şekilde artmaya devam ederken, SE üretimi uzun bir süre yalnızca *S. aureus*'a atfedilmiştir. Enterotoksijenik koagülaz-negatif stafilokoklar, *S. aureus*'un mutantları veya varyantları olarak kabul edilmiştir (Lotter and Genigeorgis 1975). Fakat güncel çalışmalar durumun böyle olmadığını, *S. aureus* dışındaki *Staphylococ*'ların da enterotoksin oluşturabildiğini ve ürettikleri bu toksinlerin gıda zehirlenmesine neden olabileceğini kanıtlar niteliktedir (Hennekinne *et al.* 2012, Mainar *et al.* 2017, Nguyen and Tallent 2018).

2.7 Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesinin 20. yüzyılın en büyük tıbbi atılımı olduğu değerlendirilmektedir. Günümüzde antibiyotikler, sadece enfeksiyonların tedavisinde değil aynı zamanda kanser tedavisi ve organ naklinin de dahil olduğu birçok modern tıbbi müdahaleyi mümkün kılmaktadır (Durand *et al.* 2019).

Antibiyotik üreten mikroorganizmaların enfeksiyonların tedavisinde kullanılması, 2000 yıldan daha uzun bir süre önceye dayanmaktadır. Sırbistan, Çin, Yunanistan ve Mısır'da açık yaraları tedavi etmek için kullanılan geleneksel küflü ekmeğin tarihi 1000 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. MÖ 1550'den kalma Eber Papirüsü'ndeki tedavi listesi arasında küflü ekmek ve şifalı toprak da bulunmaktadır (Haas 1999). 1000 yıl öncesine ait bir Anglosakson tarifinin de yakın zamanda MRSA tedavisinde başarılı olduğu bildirilmiştir (Harrison *et al.* 2015). Penisilini keşfeden Alexander Fleming'i takiben Dorothy Hodgkin tarafından 1945'te beta-laktam yapısını çözülmüştür. Bunu aminoglikozid ve tetrasiklinlerin keşfi takip etmiştir (Prescott 2008).

Bununla birlikte, bu değerli bileşiklerin yanlış kullanımı, AD'nin hızla artmasına ve bir kısım enfeksiyonların tedavisinin eskisi kadar etkili bir şekilde yürütülememesine neden olmaktadır (Prescott 2008). AD, son yıllarda halk sağlığı için önemli bir tehdit olarak ortaya çıkmıştır. 2016 Dünya Ekonomik Forumu Küresel Riskler Raporu, AD'ye bağlı olarak ortaya çıkacak bulaşıcı hastalıkların hızlı ve artan yayılmasını insanlığın karşı karşıya olduğu en büyük risklerden biri olarak tanımlamaktadır. Çok sayıda rapor, antimikrobiyallerin sorumlu kullanımına duyulan ihtiyacı vurgulamıştır (Anonymous 2015b) ve bir dizi yaklaşımla birkaç ülke hayvansal üretimde ulusal antimikrobiyal kullanımını önemli ölçüde azaltmıştır (Magalhães-Sant'Ana *et al.* 2017).

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin yıllık raporuna göre 2020 yılında ülkelere göre farklılıklar görülmekle birlikte en çok kullanılan antibiyotik grubu penisilinlerdir. Bunu sefalosporin ve diğer β-laktam antibiyotikler, tetrasiklinler, makrolitler, kinolonlar ve diğer grup antibiyotikler takip etmektedir. Son 9 yıllık süreçte ise AB üyesi ülkelerden 14'ünde antibiyotik kullanımının yıllık büyüme oranının arttığı, 6 ülkenin sonuçlarının değerlendirilemediği ve 9 ülkede ise azaldığı; birlik ortalamasının ise %2,4 arttığı bildirilmiştir (Anonymous 2021c).

Antibiyotikler, mikroorganizmaların, özellikle bakterilerin büyümesini durdurarak veya öldürerek insan ve hayvanlardaki enfeksiyonları tedavi etmek veya önlemek için kullanılan doğal, sentetik veya yarı sentetik maddeler olarak tanımlanmaktadır. Antibiyotiğin keşfi yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinin modern tıbbın en büyük başarılarından biri olduğu gibi dünya çapındaki hastanelerde yapılan tıbbi uygulamalar için hayati öneme sahip olduğu belirtilmektedir. Bakterilerin AD geliştirme hızlarıyla yarışacak ölçüde yeni antibiyotik geliştirilememektedir. Buna ek olarak çoklu antibiyotik direnci gösteren bakterilere karşı kullanılabilecek tedavi alternatifleri de hızla tükenmektedir. En sık kullanılan ve piyasaya sürülen en yeni antibiyotiklere karşı artan miktarda direnç görüldüğü bildirilmektedir (Anonymous 2015b).

2.8 Antibiyotik Direnci ve Besin Zincirindeki Sağlık Riskleri

Çoklu, yaygın ve tüm antibiyotiklere dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar artan sayıda tedavi başarısızlığını beraberinde getirmektedir. Normalde bakterilere karşı kullanılan antibiyotikler artık etkili olmadığında, genellikle daha pahalı ve/veya toksik müstahzarlar olan "yedek" veya "son çare" olarak adlandırılan diğer seçeneklerin kullanılması gerekli hale gelmektedir (Anonymous 2015b).

Antibiyotik kullanımı, dirençli bakterilerin ortaya çıkmasında anahtar faktör olarak gösterilmektedir. AD'nin küresel tehdidinin büyüklüğüne katkıda bulunanın ise hayvanlarda antibiyotik kullanımı olduğu bildirilmektedir (Anonymous 2015c). Gıda hayvanı üretiminin ve su ürünleri yetiştiriciliğinin yoğunlaştırılmasında, antibiyotikler sadece sağaltım amaçlı değil, aynı zamanda hem metafilaktik hem de profilaktik olarak uygulanmaktadır. ABD ve Çin gibi bazı ülkelerde besi hayvanlarının ve kümes hayvanlarının büyümesini teşvik etmek için de kullanılmaktadır (Chattopadhyay 2014). Sığır ve tavuk gibi gıda için üretilen hayvanlarda antibiyotik kullanımının genellikle gıda kaynaklı patojenlerde (*Staphylococcus*, *E. coli* ve *Salmonella* gibi) antibiyotik direncinin ortaya çıkmasına neden olduğu tespit edilmiştir (He *et al.* 2014, Hu *et al.* 2017). AD'nin gıda zincirinde ortaya çıkışı, sektörler arası bir sorun olarak kabul edilmektedir. Antibiyotiklere dirençli bakteriler ve antibiyotik direnç genleri (ADG): gıda üretim zincirinin her aşamasında kolayca yayılabilmekte ve insanlarda enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Anonymous 2015c, Argudin *et al.* 2017). AD'nin gıda zinciri boyunca ortaya çıkışı, bu nedenle önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur. Çeşitli araştırmalar, gıda hayvanları ve ürünlerinin metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) gibi antibiyotiğe dirençli suşlar tarafından kolonize edilerek enfekte veya kontamine olduğunu bildirmektedir (Lakhundi and Zhang 2018).

Çoklu AD'ye sahip bakteriler "Superbug" olarak adlandırılmaktadır. ABD'de antibiyotiğe dirençli gıda kaynaklı patojenlerin her yıl yaklaşık 2 milyon insanın enfekte olmasına neden olduğu ve yaklaşık 23.000'inin tedavi edilemeyerek öldüğü raporlanmıştır (Demirjian *et al.* 2015).

Birleşmiş Milletler (BM)'in 2019'da yayınlamış olduğu rapora göre dünya çapında her yıl en az 700 bin kişi antibiyotiklere dirençli bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlar nedeniyle ölmektedir. Eğer önlem alınmazsa bu rakamın 2050 yılında 10 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Aynı raporda dirence bağlı olarak 2030 yılına kadar 24 milyon insanın aşırı yoksullukla karşı karşıya kalabileceği, hayati tıbbi prosedürlerin uygulanmasında riskin yükseldiği ve özellikle gıda güvenliğimizin tehdit altında olduğu da bildirilmektedir (Anonymous 2019d).

2.9 Direnç Gelişimi ve Aktarımı

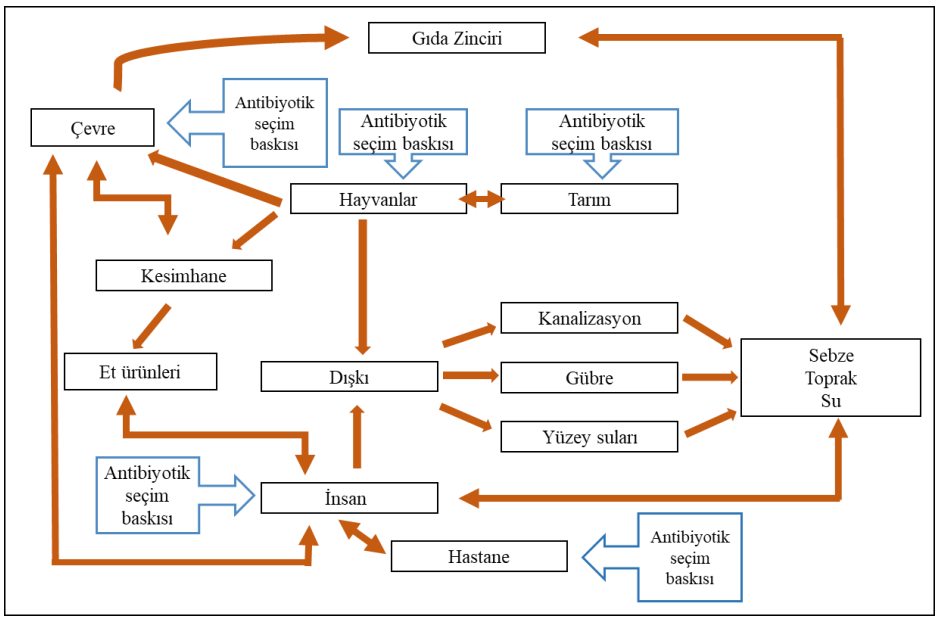
Gıda üretim zinciri, büyük miktarlarda antibiyotiğin kullanıldığı ve çok sayıda bakterinin bir arada bulunduğu farklı ekolojik nişlerden oluşan bir ekosistem olduğundan, gıda hayvanları, balıklar ve sebzeler antibiyotiğe dirençli bakterilerin en büyük rezervuarları olarak kabul edilmektedir (Manyi *et al.* 2018). AD'nin evrimi ve gelişiminde yer alan iki temel biyolojik yol bulunmaktadır. Birincisi dirence, doğal bakteri popülasyonlarında önceden var olan bir fenotipin aracılık etmesidir. Evrimleşme süreçlerinde bakteri hücreleri kromozom veya plazmitte mevcut genlerinde genetik hatalar biriktirmektedirler. AD genlerini dikey gen transferi (DGT) yoluyla yeni nesil hücrelere aktararak doğal bir dirence yol açmaktadırlar (Rawson *et al.* 2020, Xu *et al.* 2020).

Edinilmiş direnç olarak adlandırılan ikincisinde ise bakteri türleri içinde ve arasında genetik değişimler olmaktadır. Yatay gen transferini (YGT) ve plazmitler, integronlar, transpozonlar, yerleştirme dizileri ve fajla ilgili elemanlar gibi mobil genetik elementler üzerinde barındırılan yeni dirençli genlerin edinilmesini ifade eder. Bu tür genetik materyaller, konjugasyon (bakteriyel DNA'nın donörden alıcıya hücreden hücreye temas yoluyla ve pili adı verilen doğurganlık faktörü yardımıyla aktarımı): transformasyon (çevrede bulunan çıplak DNA alıcı tarafından alınması) ve transdüksiyon (bir bakteriyofajın vektör görevi görerek DNA'yı alıcı hücreye eklemesi) yoluyla aktarılmaktadır (Rawson *et al.* 2020, Xu *et al.* 2020).

YGT, yeni dirençli genlerin ve mekanizmaların bir kombinasyonunu taşıyan yeni bakteri popülasyonlarına yol açarak farklı direnç profilleriyle sonuçlanır (Acar ve Moulin, 2006).

Bu genetik süreç, özellikle hayvanların ve insanların bakteriyel mikrobiyomunda (mide-bağırsak yolu, nazo-faringeal mukoza ve cilt) etkili olan türler arası bulaşmaya izin verdiği için ADG'nin yayılmasının arkasındaki ana itici güç olarak tanımlanmıştır (Holmes *et al.* 2016).

DGT ve YGT'nin bir bakteri popülasyonunda aynı anda ortaya çıkabileceğini not etmek daha da önemlidir (Manyi *et al.* 2018). Bu iki tür mekanizma, antibiyotik kullanımının uyguladığı seçici baskının sayılarını ve yayılma riskini önemli ölçüde artıracağı dirençli bir popülasyon oluşturur. Antibiyotiğe dirençli bakteriler, ilgili antibiyotikler olmasa bile bakteri popülasyonunda korunabilen diğer bakteriler için ADG rezervuarı görevi görebilmektedir (Holmes *et al.* 2016). Farklı ekosistemlerde antibiyotik direnç genlerinin dağılımı Şekil 2.6'da verilmiştir.



Şekil 2.6 Farklı ekosistemlerde antibiyotik direnç genlerinin dağılımı (Caniça *et al.* 2019)

2.10 Etlerin Direnç Aktarımındaki Rolü

ABD'de satılan tüm antibiyotiklerin yaklaşık %80'inin, hayvan yetiştiriciliğinde hayvanların büyümesini artırmak ve onları enfeksiyonlardan korumak için satıldığı bildirilmektedir (Gilbert *et al.* 2021). Ayrıca, 41 ülkeden toplanan antimikrobiyal satış

verileri değerlendirilerek 2017'de 93.309 ton olan toplam küresel antimikrobiyal satışının 2030'da %11,5'lik bir artışla 104.079 ton olacağı tahmin edilmektedir (Tiseo *et al.* 2020).

Dirençli bakterilerin gıda zinciri üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, o ortamda bulunan antibiyotiğe dirençli bakteriler tarafından enfeksiyon riski altında olan çiftlik hayvanları ve çiftliklerle temas eden kişilerin araştırılması öncelik kazanmaktadır. Örneğin, Tayland'da yapılan bir araştırmada 544 sağlıklı yetişkin gıda fabrikası işçisinin %75'inde genişletilmiş spektrumlu β-laktamaz (ESBL) üreten *E. coli* için pozitif olduğu tespit edilmiştir. 30 sağlıklı hayvan çiftliği çalışanı için oran ise %77,3 olarak bulunmuştur. Çiftlik hayvanları arasında oranın domuzlarda %76,7, kümes piliçlerinde ise %40 olduğu tespit edilmiştir (Boonyasiri *et al.* 2014).

Bir başka çalışma da çiftlik ziyaretlerinden önce ve sonra öğrencilerin ve domuzların burun sürüntülerinin alındığı 40 domuz çiftliğinde 30 veterinerlik öğrencisinin dirençli bakterilere kısa süreli maruz kalması üzerine yapılmıştır. Çalışmanın bulguları arasında domuz çiftliklerinin %30'unda ve öğrencilerin %22'sinde metisiline dirençli MRSA bulunduğu; MRSA pozitif bulunan tüm öğrencilerin başlangıçta negatif olduğu ve MRSA'ya maruz kalma süresi kısa olduğu için, sonuçların büyük olasılıkla biyolojik kolonizasyondan ziyade burun pasajlarının kontaminasyonunu temsil ettiği belirtilmiştir (Frana *et al.* 2014).

Perakende satış etlerinden ve gıda-hayvan dışkısından dirençli patojenlerin yaygınlığı üzerine Japonya'da yapılan araştırmada örnek teşkil edecek sonuçlar elde edilmiştir. İncelenen 300 et örneğinin %3'ünde MRSA izole edildiği; *S. aureus* izolatlarının, ampisilin ve tetrasikline karşı en yüksek direnci gösterdiği; hastanede yatan ishalli bir hastadan alınan 3 *C. jejuni* izolatı ve siprofloksasine direnç sergileyen iki tavuk örneğinin incelenmesi sonucunda ise dirençli patojenin tavuk etinden kaynaklanmış olabileceği tespit edilmiştir. Bu çalışma, Japonya'da gıda üretilen hayvanlarda ve evcil etlerde MRSA ve vankomisine dirençli enterokok (VRE) prevalansının düşük olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda, antimikrobiyal dirençli patojenlerin, gıda üreten hayvanlardan insanlara geçişleriyle ilişkili antimikrobiyal ilaç direnci yönetiminin iyileştirilmesi için düzenli

olarak nasıl ve neden izlenmesi gerektiğine dair iyi bir örnek sağlamaktadır (Hiroi *et al.* 2012).

Konuyla ilgili benzer araştırmalar, sığırlara büyümeyi desteklemek amacıyla klortetrasiklin ve sülfmetazin uygulanıp uygulanmadığına bakılmaksızın, dirençli *E. coli*'nin, kesim sırasında et ürünlerini kontamine edebileceğini ve gıda zincirine girebileceğini; *E. coli*'ye ait genetik profillerin deri veya sindirime benzer yapıda olduğunu göstermektedir (Alexander *et al.* 2010). Yine gıda zinciri boyunca domuz ve insan salmonellozu arasında olası bir ilişkinin varlığı (Gomes-Neves *et al.* 2014) ve büyümeyi teşvik etmek amacıyla antibiyotik kullanımının yasaklanmasının, besi hayvanlarında bazı dirençli bakterilerin prevalansında azalmaya neden olmuş olabileceği bildirilmektedir (Mathew *et al.* 2007).

Çiftlik hayvanları, et ve et ürünlerine dönüştürülmek üzere kesildikten sonra, antibiyotik direnci sorunu devam etmektedir. ESBL üreten bakteriler, MRSA ve VRE'nin prevalansı ve genetik özellikleri üzerine Avusturya'da yapılan bir araştırma, bir kasaptan alınan 100 kıyma örneğinin 20'sinde 24 ESBL izolatının varlığını göstermiştir (Petternel *et al.* 2014). Çin'de yapılan bir araştırma, büyük ölçekli bir domuz çiftliğinden toplanan 210 örneğin insanlara bulaşabilen çoklu antibiyotik direnci olan bakterileri içerdiğini göstermiştir (Liu *et al.* 2015). ESBL üreten *E. coli*'nin geniş çeşitliliği, bu mikroorganizmada sığır ve domuz kökenli ESBL genlerinin artan bir yayılımına işaret ediyor olabileceği değerlendirilmektedir (Friedman 2015).

Çiftlik hayvanlarıyla ilişkili MRSA'nın dünya çapındaki varlığına ilişkin literatürün kapsamlı bir incelemesi, MRSA'nın tarladan sofraya bulaşmasında kesim sürecinin belirleyici bir rol oynadığını; kesim işlemi sırasında yakma ve haşlama gibi ısıl işlemlerin karkaslar üzerindeki MRSA yükünü önemli ölçüde azaltabileceğini ve MRSA ile yeniden kontaminasyon, içorganların çıkarılması sırasındaki dışkı kontaminasyonunun bir sonucu olarak veya et işleme sırasında insan tarafından kontamine edilmesi sonucu meydana gelebileceğini ortaya koymaktadır (Lassok and Tenhagen 2013).

Kümes hayvanları da insanlara bulaşabilen dirençli bakteriler için bir rezervuar olabilmektedir. Bu nedenle, kümes hayvanlarında dirençli bakterilerin prevalansı ve karakterizasyonu üzerine çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, gıda zincirinin sefalosporine dirençli *E. coli*'nin epidemiyolojisine ve bulaşmasına katkıda bulunup bulunmadığını değerlendirmek için yapılan çalışmada yerli ve ithal kümes hayvanı etinden izole edilen dirençli bakterileri karakterize etmek için antibiyotik duyarlılık testi kullanılmıştır. 24 izolattan 21'inin çoklu ilaca dirençli olduğunu ve çoklu lokus dizisinin ve filogenetik grup tiplemesinin aynı örneğin farklı izolatları arasında yüksek bir heterojenite gösterdiğini bulmuşlardır (Abgottspon *et al.* 2014).

Almanya'da yapılan bir çalışmada insan dışkı örneklerinden alınan *E. coli*'nin tavuk izolatlarından daha dirençli olduğu bulunmuştur, bu da ESBL ile insan ve kümes hayvanı izolatlarının multilokus dizi tipinin karşılaştırılmasında korelasyon olmadığını ve tavuk etinin ESBL taşıyan *Enterobacteriaceae*'nin insanlarda kolonizasyonuna katkıda bulunan en önemli etken olmadığını düşündürmektedir (Campos *et al.* 2014, Ludden *et al.* 2019).

Etlik piliç üretim tesislerinden izole edilen 193 *S. enteritidis,* S. *hadar* ve S. *typhimurium* serovarlarının direnci üzerine Kanada'da yapılan bir çalışmanın sonuçları, izolatların %43'ünden fazlasının birden çok antibiyotiğe dirençli olduğunu; dirençli serovarların genetik olarak çeşitli ve bu suşların varlığının gıda güvenliği ve halk sağlığı ile son derece ilgili olduğunu göstermiştir (Diarra *et al.* 2019). Romanya'da yapılan bir diğer araştırmada ise 144 tavuk karkasının %23'ünün çoklu antibiyotik dirençli *E. coli* ve *Salmonella* suşları içerdiği gösterilmiştir (Dan *et al.* 2015). Yunanistan'da perakende mağazalardan alınan etlerde bulunan *E. coli* üzerine yapılan bir araştırma, tavuktan elde edilen izolatlardaki siprofloksasin direncinin %62,5, sığır eti (%27.9) ve kuzu/keçi izolatlarındakinden daha yüksek olduğunu göstermiştir (Gousia *et al.* 2011, Lavilla *et al.* 2014). Perakende satılan çiğ kümes hayvanlarında dirençli patojenlerin prevalansı ile ilgili çalışmalar, Çin, İtalya, Nijerya, Birleşik Krallık ve Vietnam gibi birçok ülkede yapılmıştır (Giacomelli *et al.* 2014, McNeece *et al.* 2014, Raufu *et al.* 2014, Ta *et al.* 2014, Yang *et al.* 2014).

ABD’de antibiyotik kullanılmadan organik uygulamalara geçiş yapan kümes hayvanı çiftliklerinde daha düşük dirençli bakteri seviyeleri gözlemlendiği rapor edilmiştir (Sapkota *et al.* 2014, Nair *et al.* 2018). Üç veya daha fazla antibiyotiğe dirençli bakteri izole etme riskinin konvansiyonel antibiyotiklerde organik tavuk veya domuz etinden %33 daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Meemken and Qaim 2018). organik (antibiyotiksiz) taze perakende tavuk göğsündeki dirençli *E. coli* patojenleri üzerine yapılan bir diğer çalışmada ise önceki çalışmanın aksine bu sonucu desteklemiyor gibi görünmektedir. Bu da daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir (Davis *et al.* 2018).

Kanatlı eti tüketiminin gıda kaynaklı hastalıklar için önemli bir kaynak olduğu bildirildiğinden ördeklerden izole edilen dirençli *Campylobacter, Salmonella* ve *Listeria* prevalansı incelenmiştir. *Campylobacter*'in ortalama prevalansının ördeklerde %53, ördek etinde %31,6 ve ördek yetiştirme ve işleme ortamında %94,4 olduğu, *Salmonella* için kaydedilen daha düşük değerler, ördeklerin *Campylobacter* ile diğer bakterilerden daha sık kontamine olduğunu göstermektedir (Adzitey *et al.* 2012).

Çiftlik hayvanlarında bu kadar yüksek oranda antibiyotik kullanımı, dışkıya geçmesi yoluyla dağılarak hayvanın doğal mikrobiyotasında ve yerel ortamda dirençli mikropların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Sınırsız kullanımlarından kaynaklanan çoklu antibiyotiğe dirençli patojenlerin erken gelişimi, enfeksiyonlarla mücadeleyi kritik hale getirmektedir. Çoklu antibiyotik direnci olan *Salmonella* suşları sıklıkla yumurtalardan izole edilmiştir. Kanatlı eti üretim zincirinde birkaç antibiyotik kullanılmasına rağmen, *Salmonella*, nalidiksik asit ve ampisiline karşı en yüksek direnci göstermektedir (Castro *et al.* 2020). Tetrasiklin, oksitetrasiklin ve nalidiksik aside karşı bakteri direncinin ticari yumurta tavuğu yumurtalarında Hindistan'daki ördek yumurtalarına göre çok daha yüksek olduğu bulunmuştur (Harsha *et al.* 2011). Bangladeş'te tavuk yumurtası yüzeylerinden izole edilen *Salmonella*’ların ampisilin ve amoksisilin, tetrasiklin, siprofloksasin ve kolistine karşı tam direnç gösterdiği tespit edilmiştir (Hoffmann *et al.* 2017). Çin'de yapılan bir çalışmada mobil genetik elemanların, AMR genlerinin bir patojenden diğerine transferini kolaylaştırdığı ve böylece antibiyotik direncinin bulaşmasına neden olduğu gösterilmiştir (Xie *et al.* 2019). *Salmonella*'nın IncA/C

plazmidleri, aminoglikozitler, β-laktamlar, kloramfenikol, trimetoprim, sülfizoksazol ve tetrasiklinler gibi farklı antibiyotik sınıflarına direnç kazandıran genler taşıdığı tespit edilmiştir (Hoffmann *et al.* 2017). Ek olarak, antibiyotik direnç genlerinin kümes hayvanı çöpü yoluyla bulaştığı da rapor edilmiştir (Khan and Rahman 2022).

MRSA, dünya çapında halk sağlığı için büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Son on yılda, MRSA'nın çiftlikten sofraya besin zinciri boyunca geniş bir yayılımı gösterilmiştir (Köck *et al.* 2014). Hayvancılıkla ilişkili MRSA, genellikle insanlarda bulunan yaygın hastane veya toplumla ilişkili MRSA'dan bağımsız olarak gelişmiştir (Price *et al.* 2012). Keşfedilmesinden kısa bir süre sonra hayvancılıkla ilişkili MRSA, hayvanlardan insanlara zoonotik bir bulaşma olduğunu gösteren insanlar arasında ortaya çıkmıştır (Köck *et al.* 2012, Cunt *et al.* 2013, Köck *et al.* 2013). Bu nedenle, MRSA'yı tarladan sofraya izleyerek hayvanlardan ve gıdalardan elde edilen izolatları insanlardan elde edilenlerle karşılaştırmak önemlidir. Ayrıca EFSA, kesim de dahil olmak üzere birincil üretimde MRSA'nın oluşumunu ve çeşitliliğini izlemeyi önerirken, gıdada izleme de tüketicilerin bu yolla maruziyetinin değerlendirilmesine yardımcı olabilmektedir. Ayrıca EFSA, MRSA izolatları üzerindeki antimikrobiyal duyarlılık verilerinin, potansiyel halk sağlığı önemi olan suşların ortaya çıkışı hakkında doğrudan bilgi vermede yararlı olduğunu, ancak aynı zamanda, özellikle araştırıldığında moleküler tipleme verileri ile bağlantılı olarak belirli suşların hayvan ve insan popülasyonları arasında yayılması hakkında önemli epidemiyolojik bilgiler sağlayabileceğini belirtmiştir (Giusi *et al.* 2022). Örneğin, Almanya'da, 2003/99/EC direktifinin gerekliliklerini yerine getirmek için 2009 yılında gıda zincirindeki zoonotik bakteriler için bir izleme sistemi kurulmuştur. İzleme sisteminin genel amacı, farklı gıda zincirleri boyunca MRSA gibi zoonotik bakterilerin prevalansını araştırmak ve örneğin tiplendirme ve antimikrobiyal direnç testi gibi daha fazla karakterizasyon için farklı bakteri sınıflarının izolatlarını toplamaktır. Örnek alma planları, birincil üretimden perakende düzeyine kadar gıda değer zincirleri boyunca çeşitli adımları kapsamaktadır ve farklı zoonotik bakterileri hedef almaktadır. 2009-2015 yılları arasındaki bu izlemeye göre, hindi etinde ortalama %38, piliç etinde %24, domuzda %13 ve dana etinde %11 oranında MRSA olduğu tespit edilmiştir (Fetsch and Jöhler 2018). Diğer ülkeler de benzer bulguları bildirmektedir (De Boer *et al.* 2009, Hanson *et al.* 2011, O'Brien *et al.* 2012, Buyukcangaz *et al.* 2013, Velasco *et al.* 2014). Bununla birlikte,

insan tüketimine yönelik gıdaların içinde veya üzerinde MRSA bulunması, MRSA'yı gıda kaynaklı bir patojen haline getirmeyebilir (Wendlandt *et al.* 2013). Öncelikle çiftlikten çatala zincirde bulunan klonal soylar *Staphylococcus*'ların ürettiği enterotoksinleri kodlayan genleri taşımaz veya çok küçük bir oranda taşımaktadır (Kraushaar *et al.* 2017). İkinci olarak gıdada bulunan MRSA sayısı da çok düşük olabilmektedir (Weese *et al.* 2010). Öte yandan, insanlarda bazı hayvancılıkla ilişkili MRSA taşıyıcılığı vakaları çiftlik hayvanları temasıyla (Deiters *et al.* 2015). Bu nedenle, insanların bu tür MRSA kolonizasyonunu kontamine gıda yoluyla almış olabileceği tahmin edilebilir. Yakın bir zamanda, özellikle hindi etinden elde edilen kümes hayvanı eti, yeni bir hibrit MRSA CC9/CC398 genotipi ile insanlarda olası bir enfeksiyon kaynağı olarak kabul edilmiştir. Ayrıca, hayvancılıkla ilişkili MRSA alt popülasyonlarının insanlara adapte olmuş olabileceği ileri sürülmektedir (Fetsch *et al.* 2016, Larsen *et al.* 2016).

Toplu olarak değerlendirildiğinde yapılan çalışmaların sonuçları ham ve işlenmiş kümes hayvanı ürünlerinin dirençli patojenlerin ana kaynağı olduğunu göstermektedir (Liu *et al.* 2022).

2.11 Real Time PCR (qPCR)

"Polimeraz zincir reaksiyonu" (PCR) ifadesi ilk olarak 30 yılı aşkın bir süre önce DNA'nın yeni bir enzimatik amplifikasyonunu anlatan bir makalede kullanılmıştır (Saiki *et al.*1985). PCR'nin ilk uygulamaları, her denatürasyon adımından sonra reaksiyona eklenmesi gereken amplifikasyon için ısıya dayanıklı Klenow fragmanının kullanılması nedeniyle oldukça pratik değildi. PCR'nin rutin kullanımını mümkün kılan en önemli yenilik, Thermus Aquatus'tan termostabil polimerazın kullanılmasıydı (Saiki *et al.* 1988). Bu gelişme, PCR döngüleyicilerin ve kimyasal bileşenlerin mevcudiyeti ile birlikte, PCR'nin dünya çapında DNA'nın in vitro spesifik enzimatik amplifikasyonu için tercih edilen araç olarak tanınmasına yol açtı. Primerleri, DNA polimerazları, nükleotitleri, spesifik iyonları ve DNA şablonunu içeren ve DNA denatürasyonu, primer tavlaması ve uzama adımlarını içeren döngülerden oluşan PCR'nin genel konseptinin 1985'ten beri değişmemiştir. PCR'nin icadı, biyolojinin çeşitli alanlarındaki araştırmaları büyük ölçüde

artırdı ve bu teknoloji, birçok araştırma alanında insan bilgisinin mevcut düzeyine önemli ölçüde katkıda bulundu (Kralik and Ricchi 2017).

PCR kullanımındaki en önemli dönüm noktası, floresansın izlenmesi yoluyla DNA amplifikasyonunun gerçek zamanlı olarak izlenmesi kavramının tanıtılmasıydı (Holland *et al.* 1991, Higuchi *et al.* 1992). Real time PCR'da floresans her döngüden sonra ölçülür ve floresan sinyalinin yoğunluğu belirli bir zamanda örnekteki anlık DNA amplikonlarının miktarını yansıtmaktadır. Başlangıç döngülerinde floresans, arka plandan ayırt edilemeyecek kadar düşüktür. Bununla birlikte, floresan yoğunluğunun tespit edilebilir seviyenin üzerine çıktığı nokta, örnekteki şablon DNA moleküllerinin başlangıç sayısına orantılı olarak karşılık gelir. Bu nokta kantifikasyon döngüsü olarak adlandırılır (Cq; real time PCR cihazlarının farklı üreticileri kendi terminolojilerini kullanır, ancak 2009'dan beri özel olarak Cq terimi kullanılmaktadır) ve bilinen konsantrasyonlar veya kopya sayıları ile seri olarak seyreltilmiş standart örneklerle oluşturulan bir kalibrasyon eğrisine göre örnekteki hedef DNA'nın mutlak miktarının belirlenmesine izin vermektedir (Yang and Rothman 2004, Kubista ve *et al.* 2006, Bustin *et al.* 2009).

Ayrıca real time PCR, standartlar olmadan ancak referans materyal olarak kullanılan kontrollerle yarı kantitatif sonuçlar sağlayabilmektedir. Bu durumda gözlemlenen sonuçlar, kontrole göre daha yüksek veya daha düşük katlar olarak ifade edilebilmektedir. real time PCR'nin bu uygulaması, gen ifade çalışmaları için yaygın olarak kullanılmıştır (Bustin *et al.* 2009). Ancak mutlak kantitatif değerler üretemediği için mikrobiyoloji kantifikasyonunda aynı başarıyı elde edememiştir.

PCR, belirli bir DNA fragmanını amplifiye edebildiğinden, patojen teşhisinde kullanılmıştır. Mevcut dizileme verilerinin artan miktarıyla, ilgilenilen her mikroorganizma (mikroorganizma grupları ve alt grupları, vb.) için real time PCR deneyleri tasarlamak tam anlamıyla mümkün olabilmektedir. Real time PCR'ın ana avantajları, farklı matrislerdeki hedef DNA dizilerinin hızlı ve yüksek verimli bir şekilde tespit edilmesini ve miktarının belirlenmesini sağlamasıdır. Daha düşük amplifikasyon süresi, yeni oluşan DNA amplikonlarının eşzamanlı amplifikasyonu ve

görselleştirilmesiyle kolaylaştırılmaktadır. Ayrıca real time PCR, çapraz kontaminasyonlardan kaçınma açısından daha güvenlidir. Çünkü amplifikasyondan sonra örneklerle başka bir manipülasyon gerekmez. Real time PCR'ın diğer avantajları, kantifikasyon için geniş bir dinamik aralığı (7-8 Log_{10}) ve birkaç hedefin amplifikasyonunun tek bir reaksiyona çoklanmasını içermesidir (Klein 2002). Çoğullama seçeneği, dahili amplifikasyon kontrollerinin dahil edilmesine dayanan tanısal real time PCR testlerinde saptama ve niceleme için esas teşkil etmektedir (Yang and Rothman 2004, Kubista *et al.* 2006, Bustin *et al.* 2009).

Real time PCR tahlilleri yalnızca saptama için değil, aynı zamanda belirli genlerin ve alellerin varlığını belirlemek için de kullanılır, örneğin suşların ve izolatların tiplendirilmesi, antimikrobiyal direnç profili, toksin üretimi vb. Ancak, yalnızca dirençten sorumlu genlerin varlığı antimikrobiyal bileşiklere veya mantar toksini üretimine, bunların otomatik olarak ekspresyonu veya üretimi anlamına gelmez. Bu nedenle, real time PCR tabanlı tipleme testleri daha hızlı olsa da sonuçlarının fenotipik ve biyokimyasal testlerle korelasyonu olmalıdır (Levin 2012, Osei Sekyere *et al.* 2015).

Viral, bakteriyel ve parazitik ajanların saptanmasında ve miktarının belirlenmesinde farklı hususlar vardır. Bu hususlar hedefe (DNA veya RNA): ekilebilirliğe, sonuçların yorumlanmasına ve real time PCR sonuçlarının klinik önemine dayanmaktadır. Real time PCR, viral patojenlerin saptanmasında, miktarının belirlenmesinde ve tiplendirilmesinde önemli bir rol oynar. Bunun nedeni, önemli klinik ve veterinerlik virüslerinin kültür yöntemleri kullanılarak tespit edilmesinin zaman alıcı veya imkansız olması, buna karşın ELISA testlerinin evrensel olarak mevcut olmaması ve nispeten düşük duyarlılık ve özgüllükten muzdarip olmasıdır. Real time PCR (RNA virüslerinin teşhisi için ters transkripsiyonun dahil edilmesiyle) uygun duyarlılığı ve özgüllüğü sağlamaktadır (Hoffmann *et al.* 2009). Ayrıca (RT)-qPCR ile viral yükün belirlenmesi, antiviral tedavilere verilen yanıtın bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Watzinger *et al.* 2006). Bu nedenlerden dolayı (RT)-qPCR, virüs teşhisinde vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir (Yang and Rothman, 2004).

Virüs saptama ve miktar tayininin aksine, klinik, veterinerlik ve gıda güvenliği açısından önem taşıyan birçok bakteri kültürlenebilir. Bu nedenle kültür, bakteri tespiti ve miktarının belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak bulaşıcı hastalık için kritik ve zamanında müdahalenin gerekli olduğu durumlarda geleneksel, yavaş ve çok adımlı kültür teknikleri makul sürede sonuç veremez. Bu sınırlama, güç üreyen patojenlerin kültürlenmesi ve ek testler (tür tayini, virülans faktörlerinin tanımlanması ve antimikrobiyal direnç) gerekliliği ile birleşmektedir. qPCR, gerekli bilgileri kısa sürede sağlama yeteneğine sahiptir (Yang and Rothman, 2004).

Gıda güvenliğinde, gıda kalitesine yönelik tüm uluslararası standartlar, geleneksel kültür yöntemleri kullanılarak patojenik mikroorganizmaların belirlenmesine dayanmaktadır. qPCR teknikleri, (çeşitli patojenler için) güvenilir tespit ve miktar tayini sağladıkları ve birçok başka avantajı barındırdıkları için mevcut standart kültür yöntemlerine mükemmel bir alternatif sunmaktadır. Ancak, qPCR'a dayalı testlerin duyarlılığına ilişkin sınırlamalar vardır. Kültür yöntemleri, kültür öncesi adımlar (ön zenginleştirme) sırasında bakterilerin çoğalmasına dayandığından, DNA izolasyonu için örnekler genellikle başlangıçta çok düşük sayıda hedef bakteri içerir (Rodriguez-Lazaro *et al.* 2013). Bu nedenle qPCR'nin kendisinin kullanımı, işlenmemiş ve çiğ gıdalarda bakteri suşlarının tiplendirilmesi, antimikrobiyal direncin tanımlanması, saptanması ve muhtemelen miktarının belirlenmesi ile sınırlıdır. Gıdadaki potansiyel olarak patojenik bakterilerin tümü devitalize edilse ve gıda maddesi tüketim için mikrobiyolojik olarak güvenli olsa bile, işlenmiş gıdanın yine de çoğaltılabilir DNA içerebileceğini not etmek önemlidir (Rodriguez-Lazaro *et al.* 2013).

qPCR'ın kendisi canlı ve ölü hücreler arasında ayrım yapamasa da, qPCR'ı canlılık tespiti için uyarlamak için girişimlerde bulunulmuştur. RNA'nın düşük stabiliteye sahip olduğu ve ölü hücrelerde dakikalar içinde parçalanması gerektiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, uygun bir amplifikasyona dayalı analitik yöntemin daha geleneksel kültür teknikleri için bir vekil olarak benimsenebilmesinden önce, hücre canlılığının nükleik asit türlerinin kalıcılığı ile korelasyonunun belirli bir durum için iyi karakterize edilmesi gerekmektedir (Birch *et al.* 2001). Ayrıca, gıda, dışkı veya çevresel örnekler gibi örneklerden RNA

izolasyonu ile ilgili zorluklar, özellikle düşük sayıda hedef hücre beklendiğinde yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir.

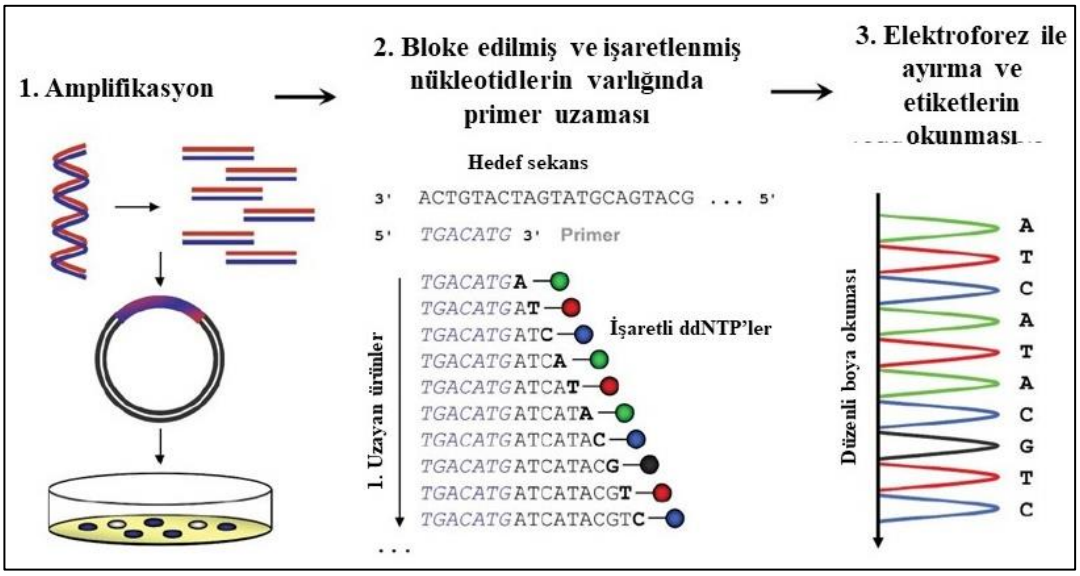
Genel olarak, kalibrasyon eğrilerinin oluşturulması için en yaygın iki yaklaşım bulunmaktadır. Biri, hedef genomik nükleik asidin ve diğeri plazmid standartlarının seyreltmelerini kullanılmasıdır. Her iki strateji de hedefin nihai olarak nicelleştirilmesine yol açabilir. Ancak belirli hedef dizileri içeren plazmidler kolay üretim, kararlılık ve ucuzluk gibi avantajlar sunmaktadır. Öte yandan, ilke olarak, plazmid standartlarıyla elde edilen PCR etkinliği, bazen, bunun yerine, büyümesi zor olan organizmalar için yalnızca belirli bir matristen başlayarak izole edilebilen ve bu nedenle bozulmaya yatkın olan genomik standart kullanılarak elde edilen etkinlikle karşılaştırıldığında farklılık gösterebilmektedir (Wu *et al.* 2019).

2.12 Sangers Sekans

Yaygın olarak kullanılan Sanger kılcal sıralama sistemleri, hala 1977'de φX174 genomu için uygulanan aynı genel şemaya dayanmaktadır. Önce milyonlarda kopya, dizinin kaynağına bağlı olarak saflaştırılır veya çoğaltılır. Ters sarmal sentezi, belirlenecek dizinin üst akışında bilinen bir hazırlama dizisi ve deoksi-nükleotitlerin (dNTP'ler, DNA'nın standart yapı taşları) ve dideoksi-nükleotidlerin (ddNTP) karışımı kullanılarak bu kopyalar üzerinde gerçekleştirilir. dNTP/ddNTP karışımı, farklı uzunluklara uzatılmış farklı kopyalardan moleküller yaratarak, uzatma reaksiyonunun rastgele, geri döndürülemez şekilde sonlandırılmasına neden olur. Denatürasyonun ve serbest nükleotitlerin, primerlerin ve enzimin temizlenmesinin ardından, ortaya çıkan moleküller, moleküler ağırlıklarına (sonlanma noktasına karşılık gelen) göre sıralanır ve sonlanan ddNTP'lere yapıştırılan etiket, oluşturulan sıraya göre sıralı olarak okunur. Bu işlemin şematik bir temsili Şekil 2.7'de verilmiştir.

Moleküler ağırlığa göre sıralama başlangıçta jel elektroforezi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ancak günümüzde kılcal elektroforez ile gerçekleştirilmektedir. Başlangıçta, radyoaktif veya optik etiketler dört farklı sonlandırıcı reaksiyonda uygulanmıştır (her biri ayrı ayrı sıralanıp okunmuştur). Ancak günümüzde dört farklı

florofor, nükleotit başına bir (A, C, G ve T) tek bir reaksiyonda kullanılmaktadır. Ek olarak, daha hassas tespit sistemlerinin ortaya çıkışı ve birkaç tur primer uzantısı (bir lineer amplifikasyona eşdeğerdir), daha küçük miktarlarda başlangıç DNA'sının modern dizileme reaksiyonları için kullanılabilmektedir (Kircher and Kelso 2010).



Şekil 2.7 Sangers sekans prosedür şeması (Kircher and Kelso 2010)

Ne yazık ki, bilinen hazırlama bölgeleriyle yüksek kopya girişli DNA'nın yaratılması için hala çok az otomasyon var. Tipik olarak bu, klonlama, yani kısıtlama ve ligasyon prosedürlerini kullanarak ve hedef diziyi in vivo büyütmek için bir bakteri suşu kullanarak bilinen bir vektör dizisine hedef diziyi dahil ederek yapılır. Böylece doğal prova okuması ve onarım nedeniyle düşük amplifikasyon hatasından yararlanılır. Bununla birlikte, bu süreç çok sıkıcıdır ve bazen baz bileşimleri, uzunlukları ve bakteriyel konakçı sistemle etkileşimleri nedeniyle belirli dizilerin klonlanması gibi zorluklarla engellenir. Henüz yaygın olarak kullanılmamasına rağmen, aynı çip üzerinde DNA ekstraksiyonu, in vitro amplifikasyon ve sıralamayı otomatikleştirmeyi amaçlayan entegre mikroakışkan cihazlar geliştirilmiştir (Kircher and Kelso 2010).

Mevcut Sanger dizileme teknolojisi kullanılarak, 600 ila 1.000 nükleotit uzunluğundaki 384'e kadar dizinin paralel olarak dizilenmesi teknik olarak mümkündür. Ancak, bu 384 kılcal sistemler nadirdir. Daha standart 96-kılcal aletler, günde yaklaşık olarak maksimum

6 Mb DNA dizisi vermektedir. Sanger dizileme için gözlemlenen dizileme hatası temel olarak amplifikasyon adımındaki hatalar (in vivo yapıldığında düşük bir oran): kullanılan örnekteki doğal varyans ve kontaminasyon ile ayrıca basit tekrarlar (kısa tekrarlar) gibi düşük karmaşıklıktaki dizilerdeki polimeraz kaymasından kaynaklanır. Ayrıca, daha düşük yoğunluklar ve eksik sonlandırma değişkenleri, uzun dizilerin sonuna doğru biriken dizileme hatalarına yol açma eğilimindedir. Elektroforez ile azaltılmış ayırma ile birlikte yanlış aramalar ve silmeler okuma uzunluğuyla birlikte artar. Bununla birlikte, dizi sonu kırpmadan sonraki ortalama hata oranı (bir dizinin tüm temelleri üzerindeki ortalama): her 10.000-100.000 nükleotit'de 1 hatayla tipik olarak çok düşüktür (Ewing *et al.* 1998).

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Materyal

Çalışma için Ankara ili sınırları içindeki 5 farklı marketten, farklı markalara ait 5'er adet hindi, tavuk, kuzu ve sığır eti örneği olmak üzere toplam 100 adet örnek toplanacaktır. Örnekler soğuk zincirde laboratuvara getirilerek her biri steril blenderlarda homojenize edilecektir. Bunlardan 10 g örnek analize alınmıştır.

3.2 Metot

Alınan 10 g dokudan DNA ekstraksiyonu Diagen markalı DiaRex®, Bakterilerden DNA Ekstraksiyon Kit (Kat No: BD-0865, Ankara) ile yapıldı. İlk olarak 10 g doku üzerine 50 mL pepton buffer solüsyonu eklenerek karıştırıcıda 20 dk çalkalandı. Ardından 3000g'de 15 dk santrüfij edildi. Süpernatant kısımdan 200 µL alınarak üzerine 300 µL lizis solüsyonu eklendi. Ardından 25 µL proteinaz K eklenip kısa vorteks yapıldıktan sonra 56°C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun ardından 5000g'de 1 dakika santrifüj yapıldı ve süpernatant yeni tüpe aktarıldı. Üzerine 300 µL bağlama solüsyonu eklendi. Kısa pipetaj yapıldıktan sonra tüm içerik spin kolona aktarıldı. Spin kolon 8000g' de 1 dakika santrifüj yapıldı. Ardından kolon yeni tüpe aktarıldı ve üretici talimatlarına göre yıkamalar yapıldı. Yıkamalar tamamlandıktan sonra kolon 50 µL elüsyon solüsyonu ile muamele edildi ve genomik DNA geri kazanıldı.

Örneklerden DNA ekstraksiyonu yapıldıktan sonra *Salmonella* ve *S. aureus* olmak üzere 2 bakteri ile amoksisilin+ klavulanik asit, sefepim, kinolon, seftriakson, vankomisin, kolistin, siprofloksasin, imipenem ve metisilin olmak üzere 9 antibiyotiğe ait 15 direnç geni için Çizelge 3.1' deki primerlerin sentezleri gerçekleştirilmiştir (Biomers, Almanya).

Ardından liyofilize haldeki primerler 100 mM olacak şekilde nükleaz free dH_2O ile çözdürülmüştür. qPCR işlemi için Diagen 2x Sybrgreen master miks (Diagen, Turkiye) kullanılmıştır. 1x master miks (2x): 0,5 mM forward ve reverse primerler (10 mM) ve 5

µl gDNA ile toplam hacim 20 µl'ye tamamlanmıştır. Reaksiyon, real time PCR cihazında (Roche480, ABD) 8'li strip tüpler kullanılarak, ilk denatürasyon 95 ^{o}C 5 dk, 40 tekrar 95 ^{o}C 10 s, 60 ^{o}C 30 s (okuma): 72 ^{o}C 30 s ve 95 ^{o}C 5 s, 65 ^{o}C 1 dk ve 97 ^{o}C'ye kadar HRM analizi ile fragment çoğaltma işlemi yapılmıştır. Real time PCR işlemi sonucunda elde edilen Ct değerleri kontrol edilmiştir.

Çizelge 3.1 Primer bilgileri

Bakteri		
1	*S. aureus FemA*-F	GAAGAAACCAGCAGAGATAG
2	*S. aureus FemA*-R	CACAYAACAAGCGAGATAA
3	*Salmonella spp. InvA*-F	TACGGCTATTTTGACCATTT
4	*Salmonella spp. InvA*-R	ACGACCCTTCTTTTTCCT
Antibiyotik direnç		
1	Amoksisilin+klavulanik asit *TEM*-F	GAAGCCATACCAAACGAC
2	Amoksisilin+klavulanik asit *TEM*-R	CAGCAATAAACCAGCCAG
3	Amoksisilin+klavulanik asit *OXA-1*-F	TTTTCTGTTGTTTGGGTTTC
4	Amoksisilin+klavulanik asit *OXA-1*-R	CTATGGTGTTTTCTATGGCT
5	Sefepim *ampC*-F	TTCTTGTCTACTTTTATCCCC
6	Sefepim *ampC*-R	ACTGCTATTTACGGCTTTTT
7	Seftriakson-F	CGCAACCGTGCCGTT
8	Seftriakson-R	GGGTATTGAATGTGTCTGTTGGA
9	Kolistin *mcr1*-F	GTCCGTTTGTTCTTGTGG
Antibiyotik direnç		
10	Kolistin *mcr1*-R	GTCTGTAGGGCATTTTGG
11	Kolistin *mcr2*-F	GTATTCTGTGCCGTGTATG
12	Kolistin *mcr2*-R	GTATTGTTGGTTGCTGATTT
13	Kolistin *mcr3*-F	GCCTCATTTTGATTGGTTTC
14	Kolistin *mcr3*-R	TAAGTTTGGTTTCGCCATTT
15	Kolistin *mcr4*-F	CCCGAACACTAAACCTAAC
16	Kolistin *mcr4*-R	AAACATACAGGGTAGAGACA
17	Kolistin *mcr5*-F	ACTGATTCTGCTTGCTGT
18	Kolistin *mcr5*-R	TCATTACCGCTTGTTTCC
19	Siprofloksasin *gyrA* (*Salmonella*)-F	CAATAGAACCGAAGTTACCC
20	Siprofloksasin *gyrA* (*Salmonella*)-R	GGCAATGACTGGAACAAA
21	İmipenem-F	GAGTGGCTTAATTCTCRATC
22	İmipenem-R	AACTAYCCAATAYRTAAC
23	Metisilin *MecA*-F	GCAGTTATTGGTAAAAAGGGA
24	Metisilin *MecA*-R	GTTTGAGGGTGGATAGCA
25	Kinolon *qnrA*-F	TTTGGCATAGAGTTCAGG
26	Kinolon *qnrA*-R	CATTGCTCCAGTTGTTTT
27	Vankomisin *vanA*-F	GATACAGGAAACGGCAAAAA
28	Vankomisin *vanA*-R	CATCATACGGGGATAACGA
29	Vankomisin *vanB*-F	GCTTACCTACCCTGTCTTT
30	Vankomisin *vanB*-R	AATCAAATCATCCTCGTTCC

Bakteri ve antibiyotik direnç geni tespit edilen örneklerden ekstrakte edilen DNA'lar Sanger dizileme ile sekanslanmıştır. Sekans bilgileri Ekler'de verilmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Toplanan örneklerde real time PCR ile yapılan analiz sonucunda sığır, kuzu, hindi ve tavuk eti örnekleri içinde %80 ile en çok *Salmonella* geni tespit edilen örnekler tavuk ve kuzu etine aitti. Bunu sırasıyla %60 ile hindi ve %32 ile sığır eti takip etti.

S. aureus ise %72 oranı ile en çok tavuk etinde tespit edildi. Bunu yüksekten alçağa doğru sırasıyla %60, 40 ve 20 ile hindi, kuzu ve sığır eti takip etti.

Tavuk eti örneklerinin %52'sinde *Salmonella* ve *S. aureus*'un birlikte tespit edildi. Bunu yüksekten alçağa doğru sırasıyla %40 ve 32 ile hindi ve kuzu eti örnekleri takip etti. Sığır eti örneklerinin hiçbirinde *Salmonella* ve *S. aureus* birlikte tespit edilmedi. *Salmonella* ve *S. aureus* DNA'sı tespit edilen örnek sayıları Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1 Bakteri tespit edilen örnekler

	Sığır (n=25)	%	Kuzu (n=25)	%	Hindi (n=25)	%	Tavuk (n=25)	%
Salmonella	8	32	20	80	15	60	20	80
S. aureus	5	20	10	40	15	60	18	72
Salmonella+S. aureus	-	-	10	40	10	40	13	52

Yang *et al.* (2011) Çin'in 6 eyaletindeki marketlerde perakende satılan tavuk etlerindeki *Salmonella* prevalansını belirlemek için yaptıkları çalışmada toplamda 1152 örnek analize almışlar ve %42,4-65,3 arasında değişen oranlarda *Salmonella* tespit etmişlerdir. Rusya Federasyonu'nda yapılan benzer bir çalışmada ise toplamda 698 örnek ülkenin kuzey, orta ve güney olmak üzere 3 bölgesinden toplanarak analize alınmıştır. Ortalama olarak örneklerin %31,5'inde *Salmonella* tespit edilmiştir. Örnek alınan bölgeler içinde en yüksek *Salmonella* tespitinin %50 gibi oranlarla orta ve güney bölgelerdeki bazı şehirlerde olduğu tespit edilmiştir. Yine marketler büyüdükçe (minimarket, süpermarket ve hipermarket) pozitif örnek sayısının da anlamlı bir şekilde düştüğü tespit edilmiştir. Bu durum pozitif örnek oranlarının İngiltere (%4), Yeni Zelanda (%3), ABD (%4,2) ve

İsveç ‘ten (%0) yüksek; Portekiz (%60), Belçika (%36), Çin (%52,2) ve Tayland’dan (%57) düşük olduğunu belirtmişlerdir (Alali *et al.* 2012).

Gonçalves *et al.* (2018) yaptıkları meta analizde AB ülkelerinde perakende tavuk etlerindeen az tespit edilen enfeksiyon etkeninin ortalama %7,10 ile *Salmonella* olduğunu belirtmişlerdir. Bunda en önemli payın 2003 yılından beri uygulanmakta olan zoonoz kontrol programları olduğu belirtilmiştir. Mevcut çalışmada ise en yüksek tespit edilen patojen *Salmonella* olmuş ve tavuk örneklerinin sadece %20’sinde tespit edilmemiştir. Güran *et al.* (2020) Diyarbakır ilindeki marketlerden 348 tavuk eti örneklemişlerdir. Hipermarketlerden aldıkları örneklerin %9,2’sinde *Salmonella* tespit etmişlerdir.

Kanada’da yapılan bir çalışmada sığır karkaslarında Salmonella tespit edilen örnek sayısının %7 olduğu bildirilmiştir (Essendoubi *et al.* 2019). Belgin *et al.* (2020) Samsun ilinde 50 sığır kıymasından örnekleme yapmış ve bunların %40’ında Salmonella izole etmişlerdir. Mevcut çalışmadaki sonuçların bu çalışmadakine yakın Kanada’dakinden oldukça farklı olması hijyen koşullarındaki farklılıkla açıklanabilir.

Türkiye’de Cetin *et al.* (2020) 200 kuzunun karkasları ve farklı bölgelerinden örnekleme yapmışlardır. Mevcut çalışmanın aksine aldıkları örneklerin hiçbirinde *Salmonella* tespit edilmediğini bildirmişlerdir. Sonuçlar arasında bu kadar büyük fark olmasının örneklemelerin kesimhane ortamında yapılmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Öte yandan Gonçalves *et al.* (2018) yaptıkları meta analizde AB ülkelerinde perakende tavuk etlerinde en sık tespit edilen enfeksiyon etkeninin ortalama %51,6 ile *S. aureus* olduğunu bildirmiştir. Üretim sürecinin sonundaki oranının ise %38,1 olduğunu ve üretimle satış arasındaki süreçlerde kontaminasyonun arttığı belirtilmiştir. Mevcut çalışmada da oranı daha yüksek olmakla birlikte bu çalışmadakine benzer şekilde en sık tespit edilen etken S. *aureus* olmuştur. *Campylobacter spp.* ve *L. monocytogenes*’in ardından %7,10 ile *Salmonella*‘nın ise en düşük oranda tespit edilen patojen olduğunu belirtmişlerdir. Bunda en önemli payın 2003 yılından beri uygulanmakta olan zoonoz

kontrol programları olduğu belirtilmiştir. Mevcut çalışmada ise en yüksek tespit edilen patojen *Salmonella* olmuş ve tavuk örneklerinin sadece %20'sinde tespit edilmemiştir.

Yeh *et al.* (2018) 2 yıl boyunca topladıkları 2040 hindi örneğinin %11,9'unda *Salmonella* tespit etmişlerdir. Bu oran mevcut çalışmadakinin yaklaşık 1/5'i kadardır.

Toplamda belirlenen antibiyotik direnç geni oranları da örnekler arasında farklılık gösterdi. Sığır eti örneklerinin %40'ında, kuzu eti örneklerinin ise %20'sinde hiçbir antibiyotiğe karşı direnç geni tespit edilemedi.

Buna karşın hindi ve kanatlı etlerinin tamamının 1-6 arasında değişen sayılarda antibiyotiğe karşı dirençli olduğu belirlendi.

İnsan sağlığı açısından önemli ve sık kullanılan toplam 9 antibiyotiğe karşı direnç genlerine bakıldı. En çok direnç geni ve dirençli olunan antibiyotik sayısı sığır etine ait örneklerdeydi. Bu örneklerin %8'inde 6, %32'sinde ise 5 antibiyotiğe karşı direnç tespit edilirken %12'sinde 8, 1/5'inde ise 7 direnç geni tespit edildi.

Kuzu eti örneklerinin %12'sinde 5 antibiyotiğe karşı direnç geni tespit edilirken %20'sinde 6 direnç geni belirlendi. Örneklerin sadece %8'inde ise 1 direnç geni tespit edildi. Antibiyotik direnci olan 20 örneğin yarısı 3'ten fazla antibiyotiğe karşı dirençliydi.

Hindi ve kanatlı etlerinde ise direnç geni tespit edilmeyen hiçbir örnek yoktu. Bu örneklerdeki dirençli olunan antibiyotik sayısı 1-4 arasındaydı. Tavuk eti örneklerinin tamamında 2-6 arasında, hindi etlerinde ise 1-6 arasında direnç geninin varlığı belirlendi. Üç ve daha fazla antibiyotiğe karşı direnç tavuk ve hindi eti örneklerinin birbiriyle aynıydı ve bu değerin %28 olduğu tespit edildi. Örnek gruplarında tespit edilen genler ve dirençli olunan antibiyotik sayılarını gösterir bilgiler Çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.2 Örneklerdeki direnç geni ve antibiyotik direnç durumu

	Sığır (n=25)	%	Kuzu (n=25)	%	Hindi (n=25)	%	Tavuk (n=25)	%
Direnç geni taşıyan örnek sayısı	15	60	20	80	25	100	25	100
Direnç geni	Sığır (n=25)	%	Kuzu (n=25)	%	Hindi (n=25)	%	Tavuk (n=25)	%
1	-	0	2	8	8	32	-	0
2	5	20	5	20	5	20	2	8
3	-	0	3	12	5	20	8	32
4	-	0	3	12	2	8	10	40
5	-	0	2	8	2	8	-	0
6	2	8	5	20	3	12	5	20
7	5	20	-	0	-	0	-	0
8	3	12	-	0	-	0	-	0
Antibiyotik sayısı	Sığır (n=25)	%	Kuzu (n=25)	%	Hindi (n=25)	%	Tavuk (n=25)	%
1	-	0	2	8	13	52	3	12
2	5	20	8	32	5	20	15	60
3	-	0	2	8	2	8	2	8
4	-	0	5	20	5	20	5	20
5	8	32	3	12	-	0	-	0
6	2	8	-	0	-	0	-	0

Tüm örnekler içinde en sık belirlenen direnç geni kolistine aitti. *mcr5* geni hindi ve tavuk örneklerinin tamamında, sığır ve kuzu etinin ise %52'sinde tespit edildi. Hiçbir örnekte imipeneme karşı direnç görülmedi. Bunun yanında TEM, *mcr1* ve van B genleri hiçbir örnekte tespit edilemedi. Dirençli olunan antibiyotikler ve örneklerdeki dağılımını gösterir bilgiler Çizelge 4.3'te verilmiştir.

Çizelge 4.3 Dirençli olunan antibiyotikler ve örneklerdeki dağılımları

	Sığır (n=25)	%	Koyun (n=25)	%	Hindi (n=25)	%	Tavuk (n=25)	%
Amoxicillin+clavulanic acid-OXA1	13	52	18	72	2	8	3	12
Amoxicillin+clavulanic acid-TEM	0	0	-	0	-	0	-	0
Cefepime-ampC	3	12	-	0	-	0	-	0
Ceftriaxone	-	0	5	20		0	3	12

Çizelge 4.3 Dirençli olunan antibiyotikler ve örneklerdeki dağılımları (Devam)

	Sığır (n=25)	%	Koyun (n=25)	%	Hindi (n=25)	%	Tavuk (n=25)	%
Ciprofloxacin-gyrA-Salmonella	13	52	8	32	3	12	5	20
colistin-mcr1	-	0	-	0	-	0	-	0
colistin-mcr2	2	8	15	60	-	0	23	92
colistin-mcr3	10	40	8	32	2	8	3	12
colistin-mcr4	5	20	-	0	18	72	10	40
colistin-mcr5	13	52	13	52	25	100	25	100
Imipenem	-	0	-	0	-	0	-	0
Methicillin-MecA	13	52	3	12	8	32	20	80
Quinolone-qnrA	10	40	5	20	-	0	3	12
Vancomycin-vanA	-	0	-	0	13	52	5	20
Vancomycin-vanB	-	0	-	0	-	0	-	0

Sığırlarda en çok tespit edilen direnç genleri *OXA1*, *gyrA* (*Salmonella*): *mcr5* ve *mecA* genleri örneklerin %52'sinde tespit edildi. *qnrA* geni ise örneklerin %40'ında tespit edildi. Hiçbir sığır eti örneğinde seftriakson ile *vanA* ve *vanB* genleri saptanamadı. %52 ile en çok *gyrA* (*Salmonella*) geni belirlenen örnekler sığırlara aitti. Belgin *et al.* (2020) Samsun ilinde 50 sığır kıymasından yaptıkları örneklemede 7 örnekte çoklu antibiyotik direncine rastlamışlardır. Bu sonuç mevcut çalışmadakinden çok daha düşüktür. Etiyopya'da yapılan bir çalışmada ise kesimhane ortamında 240 sığırdan örnekleme yapılmış %90,9'unun sülfamtoksazole karşı, %95,5'inin ise en az 1 antibiyotiğe karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir.

Kuzu eti örneklerinin %72'sinde *OXA1* geni tespit edildi. Bunu %60 ile *mcr2* ve %52 ile *mcr5* geni takip etti. *ampC, vanA* ve *vanB* genleriyle karşılaşılmadı. Örneklerin 1/5'inde sektriaksona karşı direnç belirlendi. Yine örneklerin %20'sinde de *qnrA* geni tespit edildi. %31 ile *gyrA* (*Salmonella*) geninin en sık tespite dildiği ikinci örnek grubu kuzulara aitti. Cetin *et al.* (2020) 200 örnekten izole edilen *Salmonella*'ların %60'ının en az bir antibiyotiğe karşı dirençli, dirençlilerin %50'sinin ise çoklu ilaç direncine sahip olduğunu bildirmiştir.

Hindi eti örneklerinin tamamında *mcr5* geni tespit edildi. Örneklerin %72'sinde *mcr4* ve %52'sinde ise *vanA* geni bulundu. Örneklerin yaklaşık 1/3'ü ise mecA geni taşıyordu. Analiz edilen 15 direnç geninin 8'i (*TEM*, ampC, *mcr1*, *mcr2*, *qnrA*, *vanB*, imipenem ve seftriakson) saptanamadı. Tayvan'da Yeh *et al.* (2018) çalışmaları sonucunda topladıkları hindi örneklerinin %77,8'inde kolistin ve %75,3'ünde amoksisilin direnci tespit edilmiştir. Mevcut çalışmada ise hindi örneklerinin tamamında kolistin ve sadece %8'inde amoksisilin direnci tespit edilmiştir. Aradaki farklılık bölgesel olarak antibiyotik kullanım tercihlerinde farklılıkla açıklanabilir. Caffrey *et al.* (2021) yaptıkları çalışmada hindiden izole edilen farklı *Salmonella* serovarlarının %59 oranında β-laktam grubu antibiyotiklere karşı dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Mevcut çalışmadakine yakın olan bu değerin antibiyotik kullanım alışkanlıkları arasında küçük farklılıklarla açıklanabileceği düşünülmektedir.

Tavuk eti örneklerinde imipenem ve sefepime dışındaki tüm antibiyotiklere karşı en az 1 direnç geni tespit edildi. Örneklerin tamamında *mcr5* geni tespit edildi. Bunun yanında %92'si *mcr2* ve %80'i ise *mecA* geni taşıyordu. Yine et örneklerinin %20'sinde *gyrA* (*Salmonella*) geni belirlendi. Güran *et al.* (2020) Diyarbakır ilindeki marketlerden topladıkları tavuk eti örneklerinin tamamında siprofloksasine karşı direnç tespit etmişlerdir. Örneklerin %86,3'ünde çoklu antibiyotik direnci, sadece bir tanesinde ise kolistin direnci bulunmuştur. Mevcut çalışmadakiyle benzer şekilde tüm örnekler 2'den fazla antibiyotiğe karşı dirençli bulunmuştur.

Pozitif örneklerden ekstrakte edilen DNA'lar Sangers sekans ile dizilenmiştir. Veriler Ekler'de olarak sunulmuştur.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Antibiyotikler, hayvancılık, bitkisel üretim ve su ürünleri yetiştiriciliği dahil olmak üzere insan ve çeşitli tarım sektörlerinde bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan bileşiklerdir. Bununla birlikte, yaygın ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı, dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte tedavi amacıyla kullanılan antibiyotiklere karşı geliştirilen direnç faktörleri ortama salınmakta veya başka bakterilere doğrudan aktarılabilmektedir. Bu nedenle hijyenik ortamlarda yetiştirilen hayvanlarda bile antibiyotiklere karşı dirençli bakteri suşları bulunmaktadır.

Kesim sırası veya sonrasında da patojen bakteriler veya direnç genlerinin ürünlere bulaşması mümkündür. Bu nedenle hem patojenler hem de direnç faktörlerinin yayılımında besin zinciri önemli bir noktada yer almaktadır.

Yapılan çalışma sonucunda tüketime sunulan 4 farklı ette değişik oranlarda *Salmonella* ve *S. aureus* varlığı tespit edilmiştir. Bunula birlikte özellikle çoklu antibiyotik direncine sahip patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların sağaltımında kullanılan vankomisin ve kolistine karşı da dikkat çekici oranlarda direnç varlığı gösterilmiştir.

Hem örneklem sayısının arttırılması ve hem de üretimden tüketime kadarki süreçlerin farklı basamaklarından örnekleme yapılmasının daha genele uyarlanabilecek sonuçlar vereceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Abd-Elghany, S. M., Sallam, K. I., Abd-Elkhalek, A., & Tamura, T. 2015. Occurrence, genetic characterization and antimicrobial resistance of Salmonella isolated from chicken meat and giblets. Epidemiology & Infection, 143(5): 997-1003.

Abebe, E., Gugsa, G. and Ahmed, M. 2020. Review on major food-borne zoonotic bacterial pathogens. Journal of Tropical Medicine, 674235.

Abgottspon, H., Stephan, R., Bagutti, C., Brodmann, P., Hächler, H., & Zurfluh, K. 2014. Characteristics of extended-spectrum cephalosporin-resistant Escherichia coli isolated from Swiss and imported poultry meat. Journal of Food Protection, 77(1): 112-112.

Adzitey, F., Huda, N., & Rahmat Ali, G. R. 2012. Prevalence and antibiotic resistance of Campylobacter, Salmonella, and L. monocytogenes in ducks: a review. Foodborne Pathogens and Disease, 9(6): 498-505.

Ahmed, I., Lin, H., Zou, L., Brody, A. L., Li, Z., Qazi, I. M., & Lv, L. 2017. A comprehensive review on the application of active packaging technologies to muscle foods. Food Control, 82: 163-178.

Alali, W. Q., Gaydashov, R., Petrova, E., Panin, A., Tugarinov, O., Kulikovskii, A., & Doyle, M. P. 2012. Prevalence of Salmonella on retail chicken meat in Russian Federation. Journal of Food Protection, 75(8): 1469-1473.

Alexander, T. W., Inglis, G. D., Yanke, L. J., Topp, E., Read, R. R., Reuter, T., & McAllister, T. A. 2010. Farm-to-fork characterization of Escherichia coli associated with feedlot cattle with a known history of antimicrobial use. International Journal of Food Microbiology, 137(1): 40-48.

Al-Rifai, R. H., Chaabna, K., Denagamage, T., & Alali, W. Q. 2020. Prevalence of non-typhoidal Salmonella enterica in food products in the Middle East and North Africa: A systematic review and meta-analysis. Food Control, 109, 106908.

Anonymous. 2008. EFSA- Scientific opinion of the panel on biological hazards on a request from the European Commission on a quantitative microbiological risk assessment on Salmonella in meat: source attribution for human salmonellosis from meat. EFSA Journal, 625: 1-32.

Anonymous. 2015a. European Food Safety Authority, & European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2013. EFSA Journal, 13(1): 3991.

Anonymous. 2015b. World Health Organization (WHO). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva: World Health Organization. Web sitesi. https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763. Erişim tarihi: 01.12.2022.

Anonymous. 2015c. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Status Report on Antimicrobial Resistance. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations. Web sitesi. https://www.fao.org/antimicrobial-resistance/en/. ErişimTarihi: 01.12.2022.

Anonymous. 2018a. FAO Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) FAOSTAT database: Food balance sheets. Web sitesi. https://www.fao.org/faostat/en/#home. Erişim Tarihi: 01.12.2022.

Anonymous. 2018b. EFSA (2018). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017. EFSA Journal, 16(12):5500.

Anonymous. 2019a. FAO. Web sitesi. https://www.fao.org/faostat/en/#data/FBS. Erişim Tarihi: 01.12.2022.

Anonymous. 2019b. FAO. Web sitesi. https://www.fao.org/faostat/en/#search/lamb%20consumption. Erişim Tarihi: 01.12.2022.

Anonymous. 2019c. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. US Department of Health and Human Services, Centres for Disease Control and Prevention. Web sitesi. https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf. Erişim Tarihi: 02.12.2022.

Anonymous. 2019d. United Nations. Web sitesi. https://www.who.int/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis. Erişim Tarihi: 11.09.2022.

Anonymous. 2021a. OECD. Web sitesi. Meat consumption. https://data.oecd.org/agroutput/meat-consumption.htm. Erişim Tarihi: 13.11.2022.

Anonim. 2021b. Beyaz Et Sanayicileri ve Damızlıkçıları Birliği Derneği. Web sitesi. https://besd-bir.org/tr/statistikler. Erişim Tarihi: 11.11.2022.

Anonymous. 2021c. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) Annual Epidemiological Report for 2020. Web sitesi. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net%20AER-2020-Antimicrobial-consumption-in-the-EU-EEA.pdf. Erişim Tarihi: 13.11.2022.

Anonymous. 2022a. OECD data of meat consumption 2021. Web sitesi. https://data.oecd.org/agroutput/meat-consumption.htm. Erişim Tarihi: 12.11.2022.

Anonymous. 2022b. OECD data of beat and veal consumption 2021. Web sitesi. https://data.oecd.org/agroutput/meat-consumption.htm. Erişim Tarihi: 13.11.2022.

Anonymous. 2022c. OECD data of sheep meat consumption 2021. Web sitesi. https://data.oecd.org/agroutput/meat-consumption.htm. Erişim Tarihi: 13.11.2022.

Anonymous. 2022d. OECD data of poultry meat consumption 2021. Web sitesi. https://data.oecd.org/agroutput/meat-consumption.htm. Erişim Tarihi: 13.11.2022.

Anonymous. 2022e. OECD-FAO agricultural outlook 2021-2030. Web sitesi. https://www.fao.org/publications/oecd-fao-agricultural-outlook/2021-2030/en/. Erişim Tarihi: 13.11.2022.

Antunes, P., Réu, C., Sousa, J. C., Peixe, L., & Pestana, N. 2003. Incidence of Salmonella from poultry products and their susceptibility to antimicrobial agents. International Journal of Food Microbiology, 82(2): 97-103.

Argudín, M. A., Deplano, A., Meghraoui, A., Dodémont, M., Heinrichs, A., Denis, O., & Roisin, S. 2017. Bacteria from animals as a pool of antimicrobial resistance genes. Antibiotics, 6(2): 12.

Bantawa, K., Sah, S. N., Subba Limbu, D., Subba, P., & Ghimire, A. 2019. Antibiotic resistance patterns of Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Salmonella, Shigella and Vibrio isolated from chicken, pork, buffalo and goat meat in eastern Nepal. BMC Research Notes, 12(1): 1-6.

Benkerroum, N. 2018. Staphylococcal enterotoxins and enterotoxin-like toxins with special reference to dairy products: An overview. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 58(12): 1943-1970.

Blagojevic, B., Nesbakken, T., Alvseike, O., Vågsholm, I., Antic, D., Johler, S., & Alban, L. 2021. Drivers, opportunities, and challenges of the European risk-based meat safety assurance system. Food Control, 124: 107870.

Boler, D. D. and Woerner, D. R. 2017. What is meat? A perspective from the American Meat Science Association. Animal Frontiers, 7(4): 8-11.

Boonyasiri, A., Tangkoskul, T., Seenama, C., Saiyarin, J., Tiengrim, S., & Thamlikitkul, V. 2014. Prevalence of antibiotic resistant bacteria in healthy adults, foods, food animals, and the environment in selected areas in Thailand. Pathogens and Global Health, 108(5): 235-245.

Bustin, S. A., Benes, V., Garson, J. A., Hellemans, J., Huggett, J., Kubista, M., & Wittwer, C. T. 2009. The MIQE Guidelines: M inimum I nformation for Publication of Q uantitative Real-Time PCR Experiments. Clinical Chemistry, 55(4): 611-622.

Buyukcangaz, E., Velasco, V., Sherwood, J. S., Stepan, R. M., Koslofsky, R. J., & Logue, C. M. 2013. Molecular typing of Staphylococcus aureus and methicillin-resistant S. aureus (MRSA) isolated from animals and retail meat in North Dakota, United States. Foodborne Pathogens and Disease, 10(7): 608-617.

Caffrey, N., Agunos, A., Gow, S., Liljebjelke, K., Mainali, C., & Checkley, S. L. 2021. Salmonella spp. prevalence and antimicrobial resistance in broiler chicken and turkey flocks in Canada from 2013 to 2018. Zoonoses and Public Health, 68(7): 719-736.

Campos, C. B., Fenner, I., Wiese, N., Lensing, C., Christner, M., Rohde, H., & Hentschke, M. 2014. Prevalence and genotypes of extended spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae isolated from human stool and chicken meat in Hamburg, Germany. International Journal of Medical Microbiology, 304(5-6): 678-684.

Caniça, M., Manageiro, V., Abriouel, H., Moran-Gilad, J., & Franz, C. M. 2019. Antibiotic resistance in foodborne bacteria. Trends in Food Science & Technology, 84: 41-44.

Castro-Vargas, R. E., Herrera-Sánchez, M. P., Rodríguez-Hernández, R., & Rondón-Barragán, I. S. 2020. Antibiotic resistance in Salmonella spp. isolated from poultry: A global overview. Veterinary World, 13(10): 2070.

Cetin, E., Temelli, S., & Eyigor, A. 2020. Nontyphoid Salmonella prevalence, serovar distribution and antimicrobial resistance in slaughter sheep. Food Science of Animal Resources, 40(1): 21.

Chaillou, S., Chaulot-Talmon, A., Caekebeke, H., Cardinal, M., Christieans, S., Denis, C., & Champomier-Verges, M. C. 2015. Origin and ecological selection of core and food-specific bacterial communities associated with meat and seafood spoilage. The ISME Journal, 9(5): 1105-1118.

Chattopadhyay, M. K. 2014. Use of antibiotics as feed additives: a burning question. Frontiers in Microbiology, 5: 334.

Chriki, S. and Hocquette, J. F. 2020. The myth of cultured meat: a review. Frontiers in Nutrition, 7.

Cosby, D. E., Cox, N. A., Harrison, M. A., Wilson, J. L., Buhr, R. J., & Fedorka-Cray, P. J. 2015. Salmonella and antimicrobial resistance in broilers: A review. Journal of Applied Poultry Research, 24(3): 408-426.

Cuny, C., Köck, R., & Witte, W. 2013. Livestock associated MRSA (LA-MRSA) and its relevance for humans in Germany. International Journal of Medical Microbiology, 303(6-7): 331-337.

Dan, S. D., Tabaran, A., Mihaiu, L., & Mihaiu, M. 2015. Antibiotic susceptibility and prevalence of foodborne pathogens in poultry meat in Romania. The Journal of Infection in Developing Countries, 9(01): 035-041.

Datta, S., Akter, A., Shah, I. G., Fatema, K., Islam, T. H., Bandyopadhyay, A., & Biswas, D. 2012. Microbiological quality assessment of raw meat and meat products, and antibiotic susceptibility of isolated Staphylococcus aureus. Agriculture, Food and Analytical Bacteriology, 2(3): 187-194.

Davis, G. S., Waits, K., Nordstrom, L., Grande, H., Weaver, B., Papp, K., & Price, L. B. 2018. Antibiotic-resistant Escherichia coli from retail poultry meat with different antibiotic use claims. BMC Microbiology, 18(1): 1-7.

De Boer, E., Zwartkruis-Nahuis, J. T. M., Wit, B., Huijsdens, X. W., De Neeling, A. J., Bosch, T., & Heuvelink, A. E. 2009. Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in meat. International Journal of Food Microbiology, 134(1-2): 52-56.

Deiters, C., Günnewig, V., Friedrich, A. W., Mellmann, A., & Köck, R. 2015. Are cases of methicillin-resistant Staphylococcus aureus clonal complex (CC) 398 among humans still livestock-associated?. International Journal of Medical Microbiology, 305(1): 110-113.

Demirjian, A., Sanchez, G. V., Finkelstein, J. A., Ling, S. M., Srinivasan, A., Pollack, L. A., & Iskander, J. K. 2015. CDC grand rounds: getting smart about antibiotics. Morbidity and Mortality Weekly Report, 64(32): 871.

Denayer, S., Delbrassinne, L., Nia, Y., & Botteldoorn, N. 2017. Food-borne outbreak investigation and molecular typing: high diversity of Staphylococcus aureus strains and importance of toxin detection. Toxins, 9(12): 407.

Dhanarani, T. S., Shankar, C., Park, J., Dexilin, M., Kumar, R. R., & Thamaraiselvi, K. 2009. Study on acquisition of bacterial antibiotic resistance determinants in poultry litter. Poultry Science, 88(7): 1381-1387.

Diarra, M. S., Delaquis, P., Rempel, H., Bach, S., Harlton, C., Aslam, M., & Topp, E. 2014. Antibiotic resistance and diversity of Salmonella enterica serovars associated with broiler chickens. Journal of Food Protection, 77(1): 40-49.

Donado-Godoy, P., Byrne, B. A., León, M., Castellanos, R., Vanegas, C., Coral, A., & Smith, W. A. 2015. Prevalence, resistance patterns, and risk factors for antimicrobial resistance in bacteria from retail chicken meat in Colombia. Journal of Food Protection, 78(4): 751-759.

Duc, H. M., Son, H. M., Yi, H. P. S., Sato, J., Ngan, P. H., Masuda, Y., & Miyamoto, T. 2020. Isolation, characterization and application of a polyvalent phage capable of controlling Salmonella and Escherichia coli O157: H7 in different food matrices. Food Research International, 131, 108977.

Durand, G. A., Raoult, D., & Dubourg, G. 2019. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. International Journal of Antimicrobial Agents, 53(4): 371-382.

Ehuwa, O., Jaiswal, A. K., & Jaiswal, S. 2021. Salmonella, food safety and food handling practices. Foods, 10(5): 907.

Essendoubi, S., Stashko, N., So, I., Gensler, G., Rolheiser, D., & Mainali, C. 2019. Prevalence of Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) O157: H7, six non-O157 STECs, and Salmonella on beef carcasses in provincially licensed abattoirs in Alberta, Canada. Food Control, 105: 226-232.

Ewing, B., Hillier, L., Wendl, M. C., & Green, P. 1998. Base-calling of automated sequencer traces usingPhred. I. Accuracy assessment. Genome Research, 8(3): 175-185.

Ferrari, R. G., Rosario, D. K., Cunha-Neto, A., Mano, S. B., Figueiredo, E. E., & Conte-Junior, C. A. 2019. Worldwide epidemiology of Salmonella serovars in animal-based foods: a meta-analysis. Applied and Environmental Microbiology, 85(14): e00591-19.

Fetsch, A. and Johler, S. 2018. Staphylococcus aureus as a foodborne pathogen. Current Clinical Microbiology Reports, 5(2): 88-96.

Fetsch, A., Kraushaar, B., Käsbohrer, A., & Hammerl, J. A. 2016. Turkey meat as source of CC9/CC398 methicillin-resistant Staphylococcus aureus in humans?. Clinical Infectious Diseases, 64(1): 102-103.

Fisher, E. L., Otto, M., & Cheung, G. Y. 2018. Basis of virulence in enterotoxin-mediated staphylococcal food poisoning. Frontiers in Microbiology, 9: 436.

Foley, S. L., Nayak, R., Hanning, I. B., Johnson, T. J., Han, J., & Ricke, S. C. 2011. Population dynamics of Salmonella enterica serotypes in commercial egg and poultry production. Applied and Environmental Microbiology, 77(13): 4273-4279.

Founou, L. L., Founou, R. C., & Essack, S. Y. 2016. Antibiotic resistance in the food chain: a developing country-perspective. Frontiers in Microbiology, 7: 1881.

Frana, T. S., Beahm, A. R., Hanson, B. M., Kinyon, J. M., Layman, L. L., Karriker, L. A., & Smith, T. C. 2013. Isolation and characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from pork farms and visiting veterinary students. PloS one, 8(1): e53738.

Friedman, M. 2015. Antibiotic-resistant bacteria: prevalence in food and inactivation by food-compatible compounds and plant extracts. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 63(15): 3805-3822.

Galanis, E., Wong, D. M. L. F., Patrick, M. E., Binsztein, N., Cieslik, A., Chalermchaikit, T., & Wegener, H. C. 2006. Web-based surveillance and global Salmonella distribution, 2000–2002. Emerging Infectious Diseases, 12(3): 381.

Gal-Mor, O., Valinsky, L., Weinberger, M., Guy, S., Jaffe, J., Schorr, Y. I., & Nissan, I. 2010. Multidrug-resistant Salmonella enterica serovar Infantis, Israel. Emerging Infectious Diseases, 16(11): 1754.

Gálvez, F., Domínguez, R., Pateiro, M., Carballo, J., Tomasevic, I., & Lorenzo, J. M. 2018. Effect of gender on breast and thigh turkey meat quality. British Poultry Science, 59(4): 408-415.

Geldenhuys, G., Hoffman, L. C., & Muller, N. 2015. The fatty acid, amino acid, and mineral composition of Egyptian goose meat as affected by season, gender, and portion. Poultry Science, 94(5): 1075-1087.

Giacomelli, M., Salata, C., Martini, M., Montesissa, C., & Piccirillo, A. 2014. Antimicrobial resistance of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli from poultry in Italy. Microbial Drug Resistance, 20(2): 181-188.

Gilbert, W., Thomas, L. F., Coyne, L., & Rushton, J. 2021. Mitigating the risks posed by intensification in livestock production: the examples of antimicrobial resistance and zoonoses. Animal, 15(2): 100123.

Giusi Amore, Frank Boelaert, Davide Gibin, Alexandra Papanikolaou, Valentina Rizzi, Anca-Violeta Stoicescu, Zoonoses and foodborne outbreaks guidance for reporting 2021 data, EFSA Supporting Publications, Web sitesi. 10.2903/sp.efsa.2022.EN-7131. Erişim Tarihi: 14.11.2022.

Gomes-Neves, E., Antunes, P., Manageiro, V., Gärtner, F., Caniça, M., da Costa, J. M. C., & Peixe, L. 2014. Clinically relevant multidrug resistant Salmonella enterica in swine and meat handlers at the abattoir. Veterinary Microbiology, 168(1): 229-233.

Gonçalves-Tenório, A., Silva, B. N., Rodrigues, V., Cadavez, V., & Gonzales-Barron, U. 2018. Prevalence of pathogens in poultry meat: a meta-analysis of European published surveys. Foods, 7(5): 69.

Gousia, P., Economou, V., Sakkas, H., Leveidiotou, S., & Papadopoulou, C. 2011. Antimicrobial resistance of major foodborne pathogens from major meat products. Foodborne Pathogens and Disease, 8(1): 27-38.

Guran, H. S., Ciftci, R., Gursoy, N. C., Ozekinci, T., & Alali, W. Q. 2020. Prevalence of antibiotic-resistant Salmonella in retail organic chicken. British Food Journal. 122(4): 1238-1251.

Gutema, F. D., Rasschaert, G., Agga, G. E., Merera, O., Duguma, A. B., Abdi, R. D., & De Zutter, L. 2021. Prevalence, Antimicrobial Resistance, and Molecular Characterization of Salmonella in Cattle, Beef, and Diarrheic Patients in Bishoftu, Ethiopia. Foodborne Pathogens and Disease, 18(4): 283-289.

Hadi, J., Wu, S., & Brightwell, G. 2020. Antimicrobial blue light versus pathogenic bacteria: mechanism, application in the food industry, hurdle technologies and potential resistance. Foods, 9(12): 1895.

Hanson, B. M., Dressler, A. E., Harper, A. L., Scheibel, R. P., Wardyn, S. E., Roberts, L. K., & Smith, T. C. 2011. Prevalence of Staphylococcus aureus and methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) on retail meat in Iowa. Journal of Infection and Public Health, 4(4): 169-174.

Harrison, F., Roberts, A. E., Gabrilska, R., Rumbaugh, K. P., Lee, C., & Diggle, S. P. 2015. A 1,000-year-old antimicrobial remedy with antistaphylococcal activity. MBio, 6(4): e01129-15.

Harsha, H. T., Reshmi, R., Varghese, R., Divya, P. S., Rahiman, K. M., & Hatha, A. M. 2011. Prevalence and antibiotic resistance of Salmonella from the eggs of commercial samples. Journal of Microbiology and Infectious Diseases, 1(03): 93-100.

He, L. Y., Liu, Y. S., Su, H. C., Zhao, J. L., Liu, S. S., Chen, J., & Ying, G. G. 2014. Dissemination of antibiotic resistance genes in representative broiler feedlots environments: identification of indicator ARGs and correlations with environmental variables. Environmental Science & Technology, 48(22): 13120-13129.

Hennekinne, J. A., De Buyser, M. L., & Dragacci, S. 2012. Staphylococcus aureus and its food poisoning toxins: characterization and outbreak investigation. FEMS Microbiology Reviews, 36(4): 815-836.

Higuchi, R., Dollinger, G., Walsh, P. S., & Griffith, R. 1992. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. Bio/technology, 10(4): 413-417.

Hiroi, M., Kawamori, F., Harada, T., Sano, Y., Miwa, N., Sugiyama, K., & Masuda, T. 2012. Antibiotic resistance in bacterial pathogens from retail raw meats and food-producing animals in Japan. Journal of Food Protection, 75(10): 1774-1782.

Hoffmann, B., Beer, M., Reid, S. M., Mertens, P., Oura, C. A., van Rijn, P. A., & King, D. P. 2009. A review of RT-PCR technologies used in veterinary virology and disease control: sensitive and specific diagnosis of five livestock diseases notifiable to the World Organisation for Animal Health. Veterinary Microbiology, 139(1-2): 1-23.

Hoffmann, M., Pettengill, J. B., Gonzalez-Escalona, N., Miller, J., Ayers, S. L., Zhao, S., & Monday, S. R. 2017. Comparative sequence analysis of multidrug-resistant IncA/C plasmids from Salmonella enterica. Frontiers in Microbiology, 8: 1459.

Holland, P. M., Abramson, R. D., Watson, R., & Gelfand, D. H. 1991. Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5'----3'exonuclease activity of Thermus aquaticus DNA polymerase. Proceedings of the National Academy of Sciences, 88(16): 7276-7280.

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

Hsi, D. J., Ebel, E. D., Williams, M. S., Golden, N. J., & Schlosser, W. D. 2015. Comparing foodborne illness risks among meat commodities in the United States. Food Control, 54: 353-359.

Hu, D. L. and Nakane, A. 2014. Mechanisms of staphylococcal enterotoxin-induced emesis. European Journal of Pharmacology, 722: 95-107.

Hu, Y., Cheng, H., & Tao, S. 2017. Environmental and human health challenges of industrial livestock and poultry farming in China and their mitigation. Environment International, 107: 111-130.

Hugas, M. and Beloeil, P. A. 2014. Controlling Salmonella along the food chain in the European Union-progress over the last ten years. Eurosurveillance, 19(19): 20804.

Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. 2019. Antibiotics: past, present and future. Current Opinion in Microbiology, 51: 72-80.

Johler, S., Macori, G., Bellio, A., Acutis, P. L., Gallina, S., & Decastelli, L. 2018. Characterization of Staphylococcus aureus isolated along the raw milk cheese production process in artisan dairies in Italy. Journal of Dairy Science, 101(4): 2915-2920.

Kadariya, J., Smith, T. C., & Thapaliya, D. 2014. Staphylococcus aureus and staphylococcal food-borne disease: an ongoing challenge in public health. BioMed Research International, 2014: 27965.

Khan, M. A. S. and Rahman, S. R. 2022. Use of Phages to Treat Antimicrobial-Resistant Salmonella Infections in Poultry. Veterinary Sciences, 9(8): 438.

Kircher, M. and Kelso, J. 2010. High-throughput DNA sequencing–concepts and limitations. Bioessays, 32(6): 524-536.

Klein, D. 2002. Quantification using real-time PCR technology: applications and limitations. Trends in Molecular Medicine, 8(6): 257-260.

Köck, R., Ballhausen, B., Bischoff, M., Cuny, C., Eckmanns, T., Fetsch, A., & Becker, K. 2014. The impact of zoonotic MRSA colonization and infection in Germany. Berl Munch Tierarztl Wochenschr, 127(9-10): 384-98.

Köck, R., Harlizius, J., Bressan, N., Laerberg, R., Wieler, L. H., Witte, W., & Friedrich, A. W. 2009. Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) among pigs on German farms and import of livestock-related MRSA into hospitals. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 28(11): 1375-1382.

Köck, R., Schaumburg, F., Mellmann, A., Köksal, M., Jurke, A., Becker, K., & Friedrich, A. W. 2013. Livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) as causes of human infection and colonization in Germany. PloS one, 8(2): e55040.

Kralik, P. and Ricchi, M. 2017. A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. Frontiers Microbiology, 8: 108.

Kraushaar, B., Ballhausen, B., Leeser, D., Tenhagen, B. A., Käsbohrer, A., & Fetsch, A. 2017. Antimicrobial resistances and virulence markers in methicillin-resistant Staphylococcus aureus from broiler and turkey: a molecular view from farm to fork. Veterinary Microbiology, 200: 25-32.

Kubista, M., Andrade, J. M., Bengtsson, M., Forootan, A., Jonák, J., Lind, K., & Zoric, N. 2006. The real-time polymerase chain reaction. Molecular Aspects of Medicine, 27(2-3): 95-125.

Lakhundi, S. and Zhang, K. 2018. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: molecular characterization, evolution, and epidemiology. Clinical Microbiology Reviews, 31(4): e00020-18.

Larsen, J., Stegger, M., Andersen, P. S., Petersen, A., Larsen, A. R., Westh, H., & Skov, R. L. 2016. Evidence for human adaptation and foodborne transmission of

livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clinical Infectious Diseases, 63(10): 1349-1352.

Lassok, B. and Tenhagen, B. A. 2013. From pig to pork: methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the pork production chain. Journal of Food Protection, 76(6): 1095-1108.

Lavilla Lerma, L., Benomar, N., Casado Muñoz, M. D. C., Gálvez, A., & Abriouel, H. 2014. Antibiotic multiresistance analysis of mesophilic and psychrotrophic Pseudomonas spp. isolated from goat and lamb slaughterhouse surfaces throughout the meat production process. Applied and Environmental Microbiology, 80(21): 6792-6806.

Levin, R. E. 2012. PCR detection of aflatoxin producing fungi and its limitations. International Journal of Food Microbiology, 156(1): 1-6.

Lima, T., Domingues, S., & Da Silva, G. J. 2019. Plasmid-mediated colistin resistance in Salmonella enterica: a review. Microorganisms, 7(2): 55.

Liu, Z., Zhang, Z., Yan, H., Li, J., & Shi, L. 2015. Isolation and molecular characterization of multidrug-resistant Enterobacteriaceae strains from pork and environmental samples in Xiamen, China. Journal of Food Protection, 78(1): 78-88.

Liu, C., Shen, Y., Yang, M., Chi, K., & Guo, N. (2022). Hazard of Staphylococcal Enterotoxins in Food and Promising Strategies for Natural Products against Virulence. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 70(8): 2450-2465.

Lotter, L. P. and Genigeorgis, C. A. 1975. Deoxyribonucleic acid base composition and biochemical properties of certain coagulase-negative enterotoxigenic cocci. Applied Microbiology, 29(2): 152-158.

Ludden, C., Raven, K. E., Jamrozy, D., Gouliouris, T., Blane, B., Coll, F., & Peacock, S. J. 2019. One health genomic surveillance of Escherichia coli demonstrates distinct lineages and mobile genetic elements in isolates from humans versus livestock. MBio, 10(1): e02693-18.

Madoroba, E., Magwedere, K., Chaora, N. S., Matle, I., Muchadeyi, F., Mathole, M. A., & Pierneef, R. 2021. Microbial communities of meat and meat products: An exploratory analysis of the product quality and safety at selected enterprises in South Africa. Microorganisms, 9(3): 507.

Magalhães-Sant'Ana, M., More, S. J., Morton, D. B., & Hanlon, A. J. 2017. Challenges facing the veterinary profession in Ireland: 2. On-farm use of veterinary antimicrobials. Irish Veterinary Journal, 70(1): 1-9.

Mainar, M. S., Stavropoulou, D. A., & Leroy, F. 2017. Exploring the metabolic heterogeneity of coagulase-negative staphylococci to improve the quality and safety of fermented meats: A review. International Journal of Food Microbiology, 247: 24-37.

Majowicz, S. E., Musto, J., Scallan, E., Angulo, F. J., Kirk, M., & O'Brien, S. J., 2010. The global burden of nontyphoidal Salmonella gastroenteritis. Clinical Infectious Diseases, 50(6): 882-889.

Manyi-Loh, C., Mamphweli, S., Meyer, E., & Okoh, A. 2018. Antibiotic use in agriculture and its consequential resistance in environmental sources: potential public health implications. Molecules, 23(4): 795.

Marangoni, F., Corsello, G., Cricelli, C., Ferrara, N., Ghiselli, A., Lucchin, L., & Poli, A. 2015. Role of poultry meat in a balanced diet aimed at maintaining health and wellbeing: an Italian consensus document. Food & Nutrition Research, 59(1): 27606.

Mathew, A. G., Cissell, R., & Liamthong, S. 2007. Antibiotic resistance in bacteria associated with food animals: a United States perspective of livestock production. Foodborne Pathogens and Disease, 4(2): 115-133.

McNeece, G., Naughton, V., Woodward, M. J., Dooley, J. S., & Naughton, P. J. 2014. Array based detection of antibiotic resistance genes in Gram negative bacteria isolated from retail poultry meat in the UK and Ireland. International Journal of Food Microbiology, 179: 24-32.

Meemken, E. M. and Qaim, M. 2018. Organic agriculture, food security, and the environment. Annual Review of Resource Economics, 10: 39-63.

Miethke, M., Pieroni, M., Weber, T., Brönstrup, M., Hammann, P., Halby, L., & Müller, R. 2021. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. Nature Reviews Chemistry, 5(10): 726-749.

Mor-Mur, M. and Yuste, J. 2010. Emerging bacterial pathogens in meat and poultry: an overview. Food and Bioprocess Technology, 3(1): 24-35.

Mosnier, A., Schmidt-Traub, G., Obersteiner, M., Jones, S., Javalera-Rincon, V., DeClerck, F., & Wang, X. 2022. How can diverse national food and land-use priorities be reconciled with global sustainability targets? Lessons from the FABLE initiative. Sustainability Science, 1-11.

Nguyen, A. T. and Tallent, S. M. 2018. From commensal to consumer: Staphylococcus aureus toxins, diseases, and detection methods. Journal of AOAC International, 101(4): 1127-1134.

Noor, R. 2019. Insight to foodborne diseases: Proposed models for infections and intoxications. Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ), 3(3): 135.

O'Brien, A., Hanson, B., Farina, S., Wu, J., Simmering, J., Wardyn, S., & Wallinga, D. T. Smith. 2012. MRSA in conventional and alternative retail pork products. PLoS One, 7(1): 1-6.

Olesen, S. W., Barnett, M. L., MacFadden, D. R., Brownstein, J. S., Hernández-Díaz, S., Lipsitch, M., & Grad, Y. H. 2018. The distribution of antibiotic use and its association with antibiotic resistance. Elife, 7: e39435.

Osei Sekyere, J., Govinden, U., & Essack, S. Y. 2015. Review of established and innovative detection methods for carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. Journal of Applied Microbiology, 119(5): 1219-1233.

Park, S. and Ronholm, J. 2021. Staphylococcus aureus in agriculture: lessons in evolution from a multispecies pathogen. Clinical Microbiology Reviews, 34(2): e00182-20.

Pearce, M. E., Alikhan, N. F., Dallman, T. J., Zhou, Z., Grant, K., & Maiden, M. C. 2018. Comparative analysis of core genome MLST and SNP typing within a European Salmonella serovar Enteritidis outbreak. International Journal of Food Microbiology, 274: 1-11.

Pereira, P. M. D. C. C. and Vicente, A. F. D. R. B. 2013. Meat nutritional composition and nutritive role in the human diet. Meat Science, 93(3): 586-592.

Petternel, C., Galler, H., Zarfel, G., Luxner, J., Haas, D., Grisold, A. J., & Feierl, G. 2014. Isolation and characterization of multidrug-resistant bacteria from minced meat in Austria. Food Microbiology, 44: 41-46.

Pinchuk, I. V., Beswick, E. J., & Reyes, V. E. 2010. Staphylococcal enterotoxins. Toxins, 2(8): 2177-2197.

Prescott, J. F. 2018. History and current use of antimicrobial drugs in veterinary medicine. Antimicrobial Resistance in Bacteria from Livestock and Companion Animals, 1-16.

Price, L. B., Stegger, M., Hasman, H., Aziz, M., Larsen, J., Andersen, P. S., & Aarestrup, F. M. 2012. Staphylococcus aureus CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. MBio, 3(1): e00305-11.

Rabadán, A., Díaz, M., Brugarolas, M., & Bernabéu, R. 2020. Why don't consumers buy organic lamb meat? A Spanish case study. Meat Science, 162: 108024.

Raufu, I. A., Fashae, K., Ameh, J. A., Ambali, A., Ogunsola, F. T., Coker, A. O., & Hendriksen, R. S. 2014. Persistence of fluoroquinolone-resistant Salmonella enterica serovar Kentucky from poultry and poultry sources in Nigeria. The Journal of Infection in Developing Countries, 8(03): 384-388.

Rawson, T. M., Moore, L. S., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., & Holmes, A. 2020. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clinical Infectious Diseases, 71(9): 2459-2468.

Ribeiro, A. R., Kellermann, A., Santos, L. R. D., Bessa, M. C., & Nascimento, V. P. D. 2007. Salmonella spp. in raw broiler parts: occurrence, antimicrobial resistance profile and phage typing of the Salmonella Enteritidis isolates. Brazilian Journal of Microbiology, 38: 296-299.

Rincón-Gamboa, S. M., Poutou-Piñales, R. A., & Carrascal-Camacho, A. K. 2021. Analysis of the assessment of antimicrobial susceptibility. Non-typhoid Salmonella in meat and meat products as model (systematic review). BMC Microbiology, 21(1): 1-14.

Rodríguez-Lázaro, D., Cook, N., & Hernández, M. 2013. Real-time PCR in food science: PCR diagnostics. Current Issues in Molecular Biology, 15(2): 39-44.

Rouger, A., Tresse, O., & Zagorec, M. 2017. Bacterial contaminants of poultry meat: sources, species, and dynamics. Microorganisms, 5(3): 50.

Rukambile, E., Sintchenko, V., Muscatello, G., Kock, R., & Alders, R. 2019. Infection, colonization and shedding of Campylobacter and Salmonella in animals and their contribution to human disease: A review. Zoonoses and Public Health, 66(6): 562-578.

Saiki, R. K., Scharf, S., Faloona, F., Mullis, K. B., Horn, G. T., Erlich, H. A., & Arnheim, N. 1985. Enzymatic amplification of β-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. Science, 230(4732): 1350-1354.

Sakr, A., Brégeon, F., Mège, J. L., Rolain, J. M., & Blin, O. 2018. Staphylococcus aureus nasal colonization: an update on mechanisms, epidemiology, risk factors, and subsequent infections. Frontiers in Microbiology, 9: 2419.

Sapkota, A. R., Kinney, E. L., George, A., Hulet, R. M., Cruz-Cano, R., Schwab, K. J., & Joseph, S. W. 2014. Lower prevalence of antibiotic-resistant Salmonella on large-scale US conventional poultry farms that transitioned to organic practices. Science of the Total Environment, 476: 387-392.

Sarjit, A., Ravensdale, J. T., Coorey, R., Fegan, N., & Dykes, G. A. 2019. Salmonella response to physical interventions employed in red meat processing facilities. Food Control, 103: 91-102.

Sarjit, A., Ravensdale, J. T., Coorey, R., Fegan, N., & Dykes, G. A. 2021. Salmonella survival after exposure to heat in a model meat juice system. Food Microbiology, 94: 103628.

Scallan, E., Hoekstra, R. M., Angulo, F. J., Tauxe, R. V., Widdowson, M. A., Roy, S. L., & Griffin, P. M. 2011. Foodborne illness acquired in the United States—major pathogens. Emerging Infectious Diseases, 17(1): 7.

Sheppard, S. K., Guttman, D. S., & Fitzgerald, J. R. 2018. Population genomics of bacterial host adaptation. Nature Reviews Genetics, 19(9): 549-565.

Siriken, B., Al, G. and Erol, I. 2020. Prevalence and antibiotic resistance of Salmonella Enteritidis and Salmonella Typhimurium in ground beef and meatball samples in Samsun, Turkey. Microbial Drug Resistance, 26(2): 136-144.

Stangierski, J. and Lesnierowski, G. 2015. Nutritional and health-promoting aspects of poultry meat and its processed products. World's Poultry Science Journal, 71(1): 71-82.

Sun, D., Jeannot, K., Xiao, Y., & Knapp, C. W. 2019. Horizontal gene transfer mediated bacterial antibiotic resistance. Frontiers in Microbiology, 10: 1933.

Ta, Y. T., Nguyen, T. T., To, P. B., Pham, D. X., Le, H. T. H., Thi, G. N., & Doyle, M. P. 2014. Quantification, serovars, and antibiotic resistance of Salmonella isolated from retail raw chicken meat in Vietnam. Journal of Food Protection, 77(1): 57-66.

Tam, K. and Torres, V. J. 2019. Staphylococcus aureus secreted toxins and extracellular enzymes. Microbiology Spectrum, 7(2): 7-2.

Tiseo, K., Huber, L., Gilbert, M., Robinson, T. P., & Van Boeckel, T. P. 2020. Global trends in antimicrobial use in food animals from 2017 to 2030. Antibiotics, 9(12): 918.

Tiseo, K., Huber, L., Gilbert, M., Robinson, T. P., & Van Boeckel, T. P. 2020. Global trends in antimicrobial use in food animals from 2017 to 2030. Antibiotics, 9(12): 918.

Trivellone, V., Hoberg, E. P., Boeger, W. A., & Brooks, D. R. 2022. Food security and emerging infectious disease: risk assessment and risk management. Royal Society Open Science, 9(2): 211687.

Velasco, V., Sherwood, J. S., Rojas-García, P. P., & Logue, C. M. 2014. Multiplex real-time PCR for detection of Staphylococcus aureus, mecA and Panton-Valentine Leukocidin (PVL) genes from selective enrichments from animals and retail meat. PloS One, 9(5): e97617.

Voss-Rech, D., Vaz, C. S., Alves, L., Coldebella, A., Leao, J. A., Rodrigues, D. P., & Back, A. 2015. A temporal study of Salmonella enterica serotypes from broiler farms in Brazil. Poultry Science, 94(3): 433-441.

VT Nair, D., Venkitanarayanan, K., & Kollanoor Johny, A. 2018. Antibiotic-resistant Salmonella in the food supply and the potential role of antibiotic alternatives for control. Foods, 7(10): 167.

Watzinger, F., Ebner, K., & Lion, T. 2006. Detection and monitoring of virus infections by real-time PCR. Molecular Aspects of Medicine, 27(2-3): 254-298.

Weese, J. S., Avery, B. P., & Reid-Smith, R. J. 2010. Detection and quantification of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) clones in retail meat products. Letters in Applied Microbiology, 51(3): 338-342.

Weiss, J., Gibis, M., Schuh, V., & Salminen, H. 2010. Advances in ingredient and processing systems for meat and meat products. Meat Science, 86(1): 196-213.

Wendlandt, S., Schwarz, S., & Silley, P. 2013. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a food-borne pathogen?. Annual Review of Food Science and Technology, 4: 117-139.

Williams, P. 2007. Nutritional composition of red meat. Nutrition & Dietetics, 64: S113-S119.

Wilson, L. A. 2021. Developmental instability in domesticated mammals. Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution, 338(8): 439-595.

Wu, R. A., Yuk, H. G., Liu, D., & Ding, T. 2022. Recent advances in understanding the effect of acid-adaptation on the cross-protection to food-related stress of common foodborne pathogens. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 62(26): 7336-7353.

Wu, Y., Li, J., Li, X., Zhai, S., Gao, H., Li, Y., & Wu, G. 2019. Development and strategy of reference materials for the DNA-based detection of genetically modified organisms. Analytical and bioanalytical chemistry, 411(9): 1729-1744.

Xie, T., Wu, G., He, X., Lai, Z., Zhang, H., & Zhao, J. 2019. Antimicrobial resistance and genetic diversity of Salmonella enterica from eggs. Food Science & Nutrition, 7(9): 2847-2853.

Xu, J., Sangthong, R., McNeil, E., Tang, R., & Chongsuvivatwong, V. 2020. Antibiotic use in chicken farms in northwestern China. Antimicrobial Resistance & Infection Control, 9(1): 1-9.

Yang, B., Cui, Y. U. E., Shi, C., Wang, J., Xia, X., Xi, M., & Doyle, M. P. 2014. Counts, serotypes, and antimicrobial resistance of Salmonella isolates on retail raw poultry in the People's Republic of China. Journal of Food Protection, 77(6): 894-902.

Yang, B., Xi, M., Wang, X., Cui, S., Yue, T., Hao, H., & Doyle, M. P. 2011. Prevalence of Salmonella on raw poultry at retail markets in China. Journal of Food Protection, 74(10): 1724-1728.

Yang, S. and Rothman, R. E. 2004. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. The Lancet Infectious Diseases, 4(6): 337-348.

Yaralı, E. 2021. The Meat Quality and Sensory Characteristics of Turkish Native Sheep Genotypes. Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology, 9(6): 961-967.

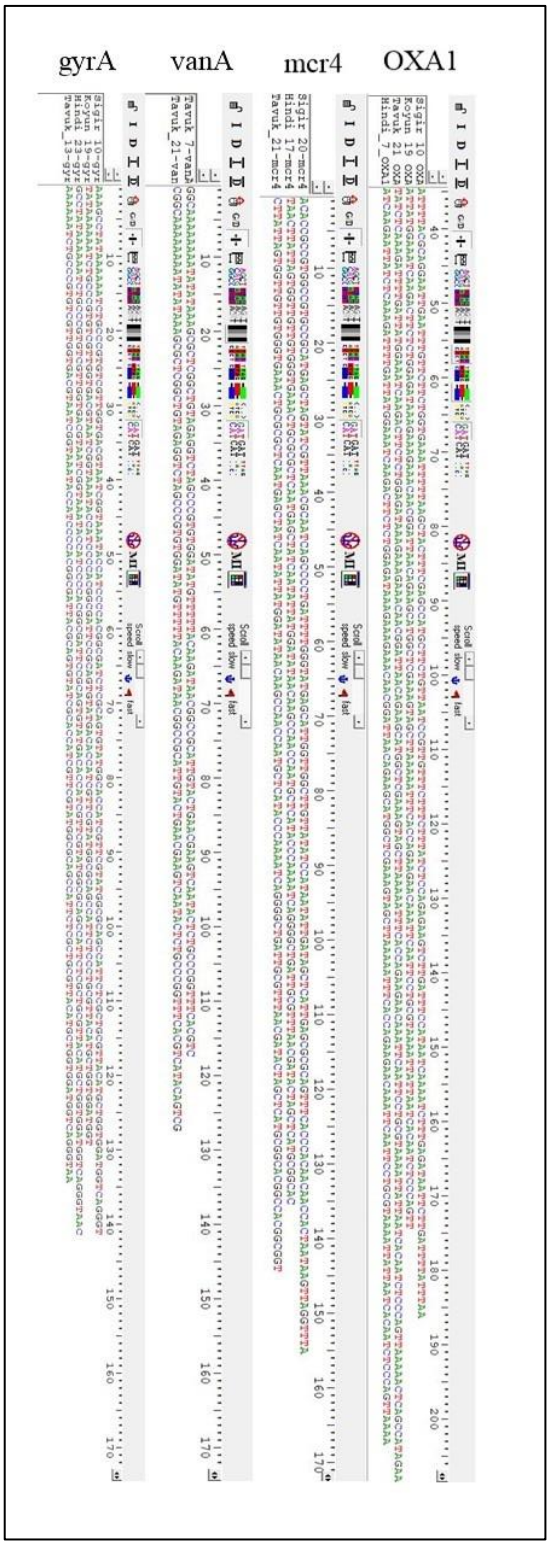
Yeh, J. C., Chen, C. L., Chiou, C. S., Lo, D. Y., Cheng, J. C., & Kuo, H. C. 2018. Comparison of prevalence, phenotype, and antimicrobial resistance of Salmonella serovars isolated from turkeys in Taiwan. Poultry Science, 97(1): 279-288.

Yoon, R. H., Cha, S. Y., Wei, B., Roh, J. H., Seo, H. S., Oh, J. Y., & Jang, H. K. 2014. Prevalence of Salmonella isolates and antimicrobial resistance in poultry meat from South Korea. Journal of Food Protection, 77(9): 1579-1582.

EKLER

EK 1. OXA1, mcr4, vanA ve gyrA (*Salmonella*) Sangers Sekans

EK 1. OXA1, mcr4, vanA ve gyrA (*Salmonella*) Sangers Sekans



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

İsim Soyisim : Rasha Hameed Saeed ALSAEDI

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2020-……
Lisans	Karbala Universitesi Fen Bilimleri Fakültesi Biyoloji Bölümü	2004-2008