Turkish Veterinary Journal, 7(2): 78-86, 2025
DOI: 10.51755/turkvetj.1697519

Turkish Veterinary Journal

| tvj.cumhuriyet.edu.tr | Founded: 2019 Available online, ISSN: 2667-8292 Publisher: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Producing *Escherichia coli* in Animal Origin Foods and Its Public Health Significance

İrem Koç[1,a] , Seyda Şahin[2,b, *]

[1]*Department of Food Hygiene and Technology, Institute of Health Sciences, University of Sivas Cumhuriyet, Sivas, Türkiye*
[2]*Department of Food Hygiene and Technology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Sivas Cumhuriyet, Sivas, Türkiye*
**Corresponding author*

Review Article

History

Received: 12/05/2025
Accepted: 18/07/2025

Acknowledgement:
The review was presented in the form of an abstract as an oral presentation at the Sivas Cumhuriyet University Health Students Congress on May 23-25, 2024.

ABSTRACT

A member of the *Enterobacteriaceae* family, *Escherichia coli* is a significant microorganism in both food safety and human health. *E. coli* is used as an indicator microorganism for monitoring antibiotic resistance because it occurs in the intestines of both people and farm animals as a commensal organism. The presence of *E. coli* in food is considered an important indicator of fecal contamination. *E. coli* can cause various infections in humans, including enteritis, urinary tract infections, septicemia, and neonatal meningitis. Various antibiotics are used to treat *E. coli* infections, with β-lactam antibiotics (penicillins, cephalosporins, carbapenems, and monobactams) being widely employed. The extensive use of β-lactam antibiotics has led to the emergence and spread of β-lactam resistance. Extended-Spectrum β-Lactamases (ESBLs) are particularly prevalent in *E. coli* and *Klebsiella pneumonia.* ESBLs can be transmitted through different routes, including hospital environments, person-to-person contact, animal-to-human transmission, consumption of contaminated food, and fecal-contaminated water. E. coli strains producing ESBLs often exhibit multidrug resistance, complicating the treatment of infections in clinical settings. The necessity of continuing efforts to limit antimicrobial use to prevent the spread of resistance to β-lactams, fluoroquinolones, and macrolides *in E. coli.* Within the One Health framework, ESBL-producing *E. coli* should be evaluated holistically from human, animal, and environmental perspectives. Considering the risk of transmission along the food chain, monitoring animal-derived foods is critically important for public health. In combating antimicrobial resistance, a multidisciplinary collaboration, particularly between veterinary and human medicine, along with controlled antibiotic use, is of great significance. Therefore, this review evaluated the presence of ESBL producing *E. coli* in animal derived foods, their antimicrobial resistance status, and the potential public health risks.

Keywords: Antimicrobial Resistance, ESBL, *Escherichia coli*, Food, One Health, Public Health

Hayvansal Kaynaklı Gıdalarda Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Sentezleyen *Escherichia coli* ve Halk Sağlığı Açısından Önemi

Süreç

Geliş: 12/05/2025
Kabul: 18/07/2025

Teşekkür
Bu derleme, 23-25 Mayıs 2024 tarihlerinde düzenlenen Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Öğrencileri Kongresi'nde (CÜSKON'24) özet bildiri olarak sözlü sunulmuştur.

Copyright

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License

ÖZ

Enterobacteriaceae ailesinin üyesi olan *Escherichia coli* gıda güvenliği açısından önemli bir mikroorganizmadır. İnsanların ve çiftlik hayvanlarının bağırsaklarında komensal olarak bulunan *E. coli* antimikrobiyal direncin izlenmesinde indikatör mikroorganizma olarak kullanılmaktadır. *E. coli*'nin gıdalarda bulunması fekal bulaşmanın önemli bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Ancak bazı patojen tipleri insanlarda enterit, üriner sistem enfeksiyonu, septisemi ve neonatal menenjit gibi farklı enfeksiyonlara neden olmaktadır. E. coli enfeksiyonlarının tedavisinde β-laktam grubu antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlar) yaygın olarak kullanılmaktadır. β-laktam antibiyotiklerin yaygın kullanımı β-laktam direncinin ortaya çıkmasına ve yayılmasına yol açmaktadır. Genişlemiş Spektrumlu β-laktamaz (GSBL) üretimi özellikle *E. coli* ve *Klebsiella pneumonia*'de görülmektedir. GSBL'ler, hastane ortamı, insandan insana, hayvanlardan insanlara, kontamine gıda tüketimiyle veya fekal olarak kontamine su dâhil olmak üzere farklı yollarla bulaşabilmektedir. GSBL sentezleyen *E. coli*'ler çoğunlukla çoklu ilaç direncine sahiptirler. Bu durum klinikte enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır. Yapılan çalışmalar *E. coli*'deki β-laktam, florokinolon ve makrolid grubu antibiyotiklere karşı görülen yaygın direncin önlenebilmesi için antibiyotik kullanımını sınırlandırılması gerektiğini göstermektedir. Tek sağlık yaklaşımı çerçevesinde GSBL sentezleyen *E. coli*'nin yayılımı insan, hayvan ve çevre sağlığını da içine alan bütüncül bir çerçeve ile değerlendirilmelidir. Gıda zinciri boyunca GSBL sentezleyen *E. coli*'lerin yayılma riski göz önüne alındığında hayvansal gıdaların izlenmesi halk sağlığının korunması yönünden kritik öneme sahiptir. Antimikrobiyal direnç ile mücadelede, veteriner ve beşerî hekimler başta olmak üzere multidisipliner yaklaşım ve kontrollü antibiyotik kullanımı büyük önem arz etmektedir. Dolayısıyla, bu derlemede hayvansal kaynaklı gıdalarda GSBL sentezleyen *E. coli*'nin varlığı, antimikrobiyal direnç durumu ve halk sağlığı üzerindeki potansiyel riskleri değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal Direnç, *Escherichia Coli*, Gıda, GSBL, Halk Sağlığı, Tek Sağlık

[a] *mail: irem.akveran@hotmail.com* *ORCID: 0000-0003-0998-5873* | [b] *mail: seydasahin@cumhuriyet.edu.tr* *ORCID: 0000-0002-8173-7818*

How to Cite: Koc I, Sahin S(2025) Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Producing *Escherichia coli* in Animal Origin Foods and Its Public Health Significance, Turkish Veterinary Journal, 7(2): 78-86

Giriş

Enterobacteriaceae ailesinin üyesi olan *Escherichia coli*, hem insan sağlığı hem de gıda güvenliği açısından önemli bir mikroorganizmadır. İnsan ve çiftlik hayvanlarının bağırsaklarında komensal olarak bulunan *E. coli* antimikrobiyal direncin izlenmesinde indikatör mikroorganizma olarak kullanılmaktadır. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından 2021 yılında yapılan değerlendirmeye göre, insanlarda en sık görülen zoonotik enfeksiyonlar arasında *E. coli* enfeksiyonları ilk sıralarda yer almaktadır (EFSA, 2024). *E.* coli insanlarda enterit, üriner sistem enfeksiyonu, septisemi ve neonatal menenjit gibi farklı enfeksiyonlara neden olmaktadır (Murray, 2024). Dolayısıyla, *E. coli* hem hastane hem de toplum kökenli enfeksiyonlarda sıklıkla izlenen bir patojendir. *E. coli* suşlarında görülen β-laktam antibiyotiklere karşı gelişen direnç, sıklıkla genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (GSBL) üretimi ile ilişkilendirilmektedir (Ocak ve ark., 2019). GSBL'ler *Enterobacteriaceae* ailesinde daha baskın olup *E. coli* ve K. *pneumonia* türlerinde yaygın olarak görülmektedir (Paterson & Bonomo, 2005).

GSBL sentezleyen *E. coli*, insanlarla taşıyıcı hayvanlar arasındaki doğrudan temas, çevresel kontaminasyon veya besin zinciri aracılığıyla bulaşabilmektedir (Gelalcha ve ark., 2022). GSBL sentezleyen bakteriler hastane ortamlarından, insandan insana, hayvanlardan insanlara, kontamine gıda tüketimiyle veya fekal olarak kontamine su dahil olmak üzere farklı yollarla bulaşabilmektedir (Ahad ve ark., 2020). *E. coli* enfeksiyonlarında gözlenen β-laktam direnci birçok ülkede araştırılmaktadır (Ewers ve ark., 2021; De Koster ve ark., 2023). Avrupa'da sağlıklı bireylerde GSBL oranının %10'un altında olduğu bildirilmektedir. Fakat Asya ve Güney Amerika ülkelerinde sağlıklı birçok bireyin dışkılarında yüksek oranda GSBL sentezleyen *E. coli* tespit edilmiştir. Asya ülkelerinde bu oranın %20'nin üzerine çıktığı, Kore'de %20.3, özellikle Çin, Tayland ve Vietnam'da %50'nin üzerinde olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle hastane dışında da GSBL sentezleyen *E. coli*'nin güncel durumu değerlendirirken gıda, çevre, hayvanlar ve vahşi yaşamdan elde edilen veriler ile ilişkilendirilmesi önemlidir (Kawamura ve ark., 2017).

İnsanları tedavi etmek için kullanılan antibiyotiklerin önemli bir kısmı evcil hayvanlarda da kullanılmaktadır (Yoon ve ark., 2024). En yaygın kullanılan antibiyotiklerden biri de β-laktam grubu (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlar) antibiyotikler olup *E. coli* tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır (Michael ve ark., 2017). Bu antibiyotiklerin yoğun kullanımı, Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler tarafından sentezlenen β-laktamaz enzimleri aracılığıyla, β-laktam antibiyotiklerin etkinliğini azaltmakta dolayısıyla bu antibiyotiklere karşı direnç gelişimine neden olmaktadır (Bush, 2018). Bu durum, β-laktam direncinin ortaya çıkması ve yayılmasına yol açmaktadır (Tooke ve ark., 2019). Sefalosporinleri hidrolize eden enzimler "sefalosporinaz" ve penisilinleri hidrolize enzimler ise "penisilinaz" olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca, her iki β-laktam grubu antibiyotiği hidrolize edebilen enzimler genişlemiş spektrumlu β-laktamazlar (GSBL) olarak ifade edilmektedir (Bonnet ve ark.,2000). GSBL'ler üçüncü nesil sefalosporinleri ve aztreonamı parçalayabilmektedir. Ancak bu hidroliz, klavulanik asit gibi inhibitörlerle engellenebilmektedir (Paterson & Bonomo, 2005). GSBL'nin dünya genelinde yaygınlığı artmaya devam ederken, TEM, SHV ve CTX-M enzim türlerinin de daha sık tespit edildiği görülmektedir (Sullivan ve ark., 2015). Bu derlemede, hayvansal kaynaklı gıdalarda GSBL sentezleyen *E. coli*'nin varlığı, antimikrobiyal direnç gelişimi ve halk sağlığı üzerindeki potansiyel riskleri değerlendirildi.

Antibiyotikler ve β-Laktam Grubu Antibiyotiklerin Kullanımı

Antibiyotikler; insanlarda ve hayvanlarda görülen çeşitli enfeksiyöz hastalıkların sağaltımında, çiftlik hayvanlarının gelişmelerini sağlamak ve verimlerinin artırılması amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (Yıbar ve ark., 2013). Antibiyotiklerin tıbbî uygulamalarına dâhil edilmesi Paul Ehrlich'in Treponema pallidum'a karşı keşfettiği arsfenamin adlı bir kimyasaldan 20. yüzyılın başlarına kadar uzanmaktadır. Yaklaşık yirmi yıl sonra Alexander Fleming'in 1928 yılında Penicillium notatum'u keşfi ile β-laktam antibiyotik olan penisilini izole etmiş ve antibiyotikler dönemi başlamıştır (Bergšpica ve ark., 2020). β-laktam grubu antibiyotikler, köklü bir geçmişe sahip olup yaygın olarak bilinen antibakteriyel etkenlerdir (Page, 2011).

β-laktam grubu antibiyotikler her yaş grubuna rahatlıkla kullanılabilir olması, tüm vücut sıvılarına üstün dağılma yetenekleri, düşük yan etkileri, bakteriler için yüksek, seçici toksisiteleri ve geniş spektrumları nedeniyle tercih edilen bir antibiyotik grubudur (Dağlar & Öngüt, 2012). β-laktamlar dünya çapında kullanılan antibiyotiklerin %60'ını oluşturmaktadır. Bu gruba penisilinler, karbapenemler, monobaktamlar ve sefalosporinler dahildir (Bergšpica ve ark., 2020). β-laktam grubu antibiyotiklerin etki mekanizması hücre duvarı sentezini inhibe etmektir (Kot, 2019). Hücre duvarı peplidoglikan olarak isimlendirilen makro moleküllerden oluşmaktadır. Peplidoglikan yapısı hücrenin şeklini koruyarak ozmotik basınca karşı direnç göstermesine kolaylık sağlamaktadır (Sawa ve ark., 2020). Dolayısıyla peplidoglikan üretiminde yer alan enzimler inhibe olur hücre duvarı zayıflar ve bakteriler lize olmaktadır. Antibakteriyel bileşikler, bakterilerin hücre duvarında bulunan peptidoglikan yapısının sentezini engelleyerek bakteriyostatik etki gösterebilirken; hücre zarının bütünlüğünü bozarak ozmotik basınca karşı hücre lizisine neden olmak suretiyle bakterisidal etki de gösterebilirler (Sawa ve ark., 2020).

Dünya Sağlık Örgütü (2024), antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların önemini vurgulayarak bakteriyel patojenler listesinde güncelleme yapmıştır. β-laktamaz

üreten *Enterobacteriaceae* ailesinin kritik öneme sahip patojenler arasında yer aldığını vurgulamıştır. Çoğunlukla Gram negatif bakteriler tarafından üretilen ve birçok plazmid aracılığıyla yayılabilen antibiyotik dirençli β-laktamazlar, geniş bir çeşitliliğe sahip karmaşık enzimlerdir. Bu enzimlerin oluşturduğu direnç, sağlık alanında büyük bir tehdit oluşturarak hem toplumda hem de hastanelerde meydana gelen enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır. Bu durum, ciddi ve hayatı tehdit eden enfeksiyonları da kapsamaktadır (Nagshetty ve ark., 2021).

β-laktam antibiyotiklerin yaygın kullanımı da β-laktam direncinin ortaya çıkmasına ve yayılmasına yol açmıştır (Tooke ve ark., 2019). β-laktam grubu antibiyotikler için başlıca direnç mekanizması, bakterilerin ürettiği β-laktamaz enzimleridir (Bush, 2018). β-laktamazlar, β-laktam halkasının amid bağını parçalayarak etkisiz hale getiren enzimlerdir (Tooke ve ark., 2019). Çeşitli mikroorganizmalardan bulunan özelleşmiş yapısal özelliklere sahip çok yönlü enzimlerdir. β-laktamazlar 1940'lı yıllardan beri araştırma laboratuvarlarında çalışmalara yön vermiş, çok fazla araştırmaya konu olmuştur (Bush, 2018). β-laktam grubu antibiyotiklere karşı gelişen direnç, gram negatif bakterilerde üç mekanizma üzerinden meydana gelmektedir. Bunlar; i. Hedef penisilin bağlayan proteinlerin değişimi ii. β-laktamaz üretimi ve iii. Antibiyotiğin penisilin bağlayan proteinlere erişiminin inhibe edilmesiyle gerçekleşir (Cloutier, 1995; Tang ve ark., 2014).

Genişlemiş spektrumlu β-laktamaz üreten Enterobacteriaceae'nın artışı gıda zinciri yoluyla insanlara da bulaşabileceği için risk teşkil etmektedir (Gelalcha ve ark., 2023). GSBL sentezleyen *E. coli* ve *K. pneumonia* bakteri izolatları da küresel ölçekte yaşamı tehdit eden enfeksiyonların oluşmasına ve yayılmasına neden olmaktadır (Ramatla ve ark., 2023). GSBL'ler özellikle 3. kuşak sefalosporinlere (örneğin sefotaksim, seftazidim, setriakson, sefuroksim ve sefepim gibi), penisilinlere ve monobaktamlara karşı direnç geliştiren fakat β-laktamaz inhibitörleri tarafından etkisiz hale gelebilen enzim çeşididir (Livermore, 2008).

Bugüne kadar birçok β-laktamaz enzimi tanımlanmış olup, farklı sınıflandırmalar bulunmaktadır (Tang ve ark., 2014). Temelde iki önemli sınıflandırma mevcuttur (Bush, 2018). Bunlar i) Ambler sınıflandırması ve ii) Bush-Jacoby-Mederios fonksiyonel sınıflandırmasıdır Sıklıkla kullanılan Ambler moleküler sınıflandırma şeklidir (Ambler, 1980; Bush ve ark., 1995). Enzimler, aminoasit dizilimindeki benzerliğe göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmada β-laktamazlar A, B, C ve D olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Serin içeren β-laktamazlar A, C ve D sınıflarında yer almakta, bu enzimler serin β-laktamazlar (SBL) olarak adlandırılmaktadırlar (Tang ve ark., 2014). Bu enzimleri kodlayan genlerin büyük bir kısmı plazmid taşımaktadır (Aslantaş ve ark., 2014). B sınıfı ise içerisindeki çinkoya (Zn^{+2}) bağlı olarak B (metallo-β-laktamazlar, MBL) olarak tanımlanmaktadır (Tang vd., 2014). Bu sınıftaki enzimlerde karbepenemaz taşımaktadır (Aslantaş ve ark., 2014). A sınıfı serinler penisilinazları, B sınıfı metallo enzimleri, C sınıfı serinler sefalosporinazları ve D sınıfı oksasilini parçalayabilen serin β-laktamazları barındırmaktadır (Bush, 2018). Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırma sisteminde ise β-laktamazlar, substrat ve inhibitör profilleri temel alınarak dört ana gruba (grup-1, -2, -3 ve -4) ayrılmıştır. Ancak, Bush ve Jacoby sınıflandırma sistemi 2009 yılında güncellenmiş olup grup 4 sınıflandırmaya dâhil edilmemiştir. Bush-Jacoby sınıflandırması ayrıca β-laktamazları çok sayıda alt gruba (altgrup 1, 1e, 2a, 2b, 2be, 2br, 2ber, 2c, 2ce, 2d, 2de, 2df, 2e, 2f, 3a ve 3b) ayırmaktadır (Bush vd., 1995; Paterson ve Bonomo, 2005; Bush ve Jacoby, 2010).

Bakteriyel genlerde meydana gelen mutasyonlar, temel enzimin moleküler yapısındaki mutasyonlar sebebiyle farklı aminoasit dizilimlerinin oluşmasına ve buna bağlı olarak da farklı GSBL enzim tipleri ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Dolar, 2015). GSBL'ler SHV ve TEM enzimlerinden köken almaktadır (Livermore ve Brown, 2001). GSBL enzimleri içerisinde *E. coli*'de en çok tespit edilen β-laktamazlar TEM, SHV ve CTX-M'dir. Mevcut durumda TEM ve SHV tipi β-laktamazların tamamı GSBL karakterinde değilken, CTX-M tip β-laktamazların tamamı GSBL karakterindedir (Yıldırım ve Pehlivanoğlu, 2018; Bush and Bradford, 2020). Geçen yirmi yıl süresince AMD'de yaşanan kayda değer ilerlemelerden biri de GSBL'lerin CTX-M grubunun görülmesi ve yaygınlaşmasıdır (Hawkey, 2015). β-laktam direncinin ana mekanizması β-laktamaz enzimlerinin, özellikle de genişlemiş spektrumlu β-laktamazların (GSBL'ler), AmpC β-laktamazların (AmpC) ve karbapenemazların (CAP) üretilmesidir (De Angelis ve ark., 2020). GSBL'ler öncelikle dar spektrumlu β-laktamazlara (TEM-1, TEM-2 veya SHV-1) ait genlerden türetilirken; ancak 2000'li yılların başından bu yana, GSBL enzimlerinin epidemiyolojisini önemli ölçüde değiştiren yeni CTX-M tipleri ortaya çıkmış ve CTX-M dünya çapında baskın enzimler haline geldiği bilinmektedir (Bush and Bradford, 2020). Şimdiye kadar 215 TEM varyantı belirlenmiştir ancak bunların hepsi GSBL değildir (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/refgene/#TEM). Aynı durum SHV enzimleri için de geçerlidir; aslında bugüne kadar 211 SHV varyantı tespit edilmiştir, ancak bunların tümü GSBL fenotipine sahip olup olmadıklarını belirlemek için işlevsel olarak karakterize edilmemiştir (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/isolats/refgene/#SHV). Öte yandan bugüne kadar tümü GSBL olan en az 267 CTX-M varyantı tanımlanmıştır (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/refgene/#CTX).

Antimikrobiyal Direnç Gelişimi ve Genişlemiş Spektrumlu β-Laktamaz Üreten *E. coli*

Antimikrobiyal direnç (AMD) sağlık sistemini küresel düzeyde tehdit eden ciddi bir halk sağlığı sorunudur (Murray ve ark., 2022). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından on küresel sağlık sorunundan birisi olarak belirtilmektedir (Roberts ve Zembower, 2021; DSÖ, 2023). Antibiyotiklerin aşırı veya yanlış kullanımı, bakterilerde direnç mekanizmalarının gelişimine neden olmaktadır

(Abushaheen ve ark., 2020). Bu durum, enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmakta ve ölüm riskini artırmaktadır (DSÖ, 2023).Bakteri kaynaklı direnç ile ilişkili olarak, 2019 yılında dünya genelinde 4,95 milyon ölüm gerçekleşmiş olup bu ölümlerin 1,27 milyonu doğrudan antimikrobiyal dirençten kaynaklanmaktadır (Murray ve ark., 2022). AMD nedeniyle yılda 700.000 insan hayatını kaybetmektedir. Giderek artan bu tehlikenin önüne geçilmezse 2050 yılında 10 milyon insanın ölümüne yol açacağı tahmin edilmektedir (Murray, 2024).

Dünya'da AMD gelişiminde çiftlik hayvanları (örneğin sığır, domuz, koyun ve keçi), kümes hayvanları (tavuk, yumurtacı tavuk ve hindi) ve bu hayvanlardan elde edilen gıdaların rolü olduğu rapor edilmektedir (CDC, 2024; EFSA, 2024). Avrupa Birliği'nin 2020/1729 sayılı kararında, AMD ile mücadele edilmesi ve bu direncin izlenmesi gerektiği belirtilmektedir. Bu bakterilerden biri de indikatör *E. coli* olup ve GSBL sentezleyen *E. coli* AMD izleme çalışmalarında önemli bir yer tutmaktadır. Bu bakteriler özellikle gıda üretiminde kullanılan hayvanlar (tavuk, hindi, bir yaş altı sığır ve domuz) ve bu hayvanların etlerinde tespit edilebilmektedir (EC, 2020). Türkiye'de hem hayvanlarda hem de gıdalarda GSBL sentezleyen *E. coli*'nin izlenmesi hem bilimsel literatüre katkı sağlamak hem de halk sağlığını korumak açısından önemlidir. Bu izleme çalışmaları, AMD ile mücadelede stratejik bir adım olup, ulusal sağlık politikaları ve gıda güvenliği için kritik rol oynamaktadır. Dünyada hızla önem kazanan ve yaygınlaşan GSBL, Sağlık Bakanlığı'na bağlı olarak hizmet veren Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı 2023 yılı son raporuna göre, hastane kökenli *E. coli* suşlarında GSBL oranı %63,59 olarak tespit edilmiştir (USHIESA, 2024). Türkiye, Ekonomik Kalkınma ve İş Birliği Örgütü (OECD) ülkeleri arasında antibiyotik direnci oranı açısından %35 ile en yüksek orana sahip ülkelerden biridir. Bu oran bazı Avrupa ülkelerinde farkındalık çalışmaları neticesinde %5'e kadar indirilmiştir. Dünya genelinde, bu direncin azaltılması için küresel politikalar geliştirilmektedir (Gülmez, 2022; DANMAP, 2023; EFSA, 2024). Ülkemizde ise 2011 yılında "Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS)" kurulmuştur. Ayrıca, Türkiye Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Ofisi tarafından yürütülen "Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance CAESAR)" projesine de dâhil olmuştur (Sağlık Bakanlığı, 2024).

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve Halk Sağlığı Üzerine Etkileri

Genişlemiş spektrumlu β-laktamazlar hastane ortamlarından, insandan insana, hayvanlardan insanlara, kontamine gıda tüketimiyle veya fekal olarak kontamine su dahil olmak üzere farklı yollarla bulaşabilmektedir (Ahad ve ark., 2020). Hayvanlardan insanlara geçebilme özelliğinde olan GSBL sentezleyen *Enterobacteriaceae* suşları özellikle hayvansal kaynaklı gıdalardan izole edilebildiği için halk sağlığı açısından potansiyel bir risk taşımaktadır (Husan ve Çadirci, 2019; Ewers ve ark., 2021). ABD'nin Pittsburgh kentinden ve İspanya'nın Sevilla kentinden 2010 yılında alınan klinik örneklerde GSBL sentezleyen *E. coli* ile ilişkili enfeksiyonlarda yapılan bir araştırmada, perakende olarak satışa sunulan etlerin potansiyel bir kaynak olduğu ortaya konulmuştur. ABD ve İspanya'nın şehirlerinin seçilmesindeki temel gerekçe, farklı kıtalarda yer alan iki coğrafi ve sosyo-ekonomik yapıya sahip bölgedeki *E. coli* izolatlarının antimikrobiyal direnç profillerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir. Bu sayede, küresel düzeyde dirençli suşların yayılımı ve bulaşma yolları daha kapsamlı biçimde açıklanmıştır. Her iki şehirde de hem klinik örneklerden hem de perakende et ürünlerinden elde edilen *E. coli* izolatlarında GSBL ve CMY tipi β-laktamaz üretimi saptanmıştır. Özellikle perakende tavuk etlerinde Sevilla'da %67, Pittsburgh'da ise %85 oranında bu direnç genlerini taşıyan suşların izole edilmesi, gıdaların potansiyel bir rezervuar ve bulaşma kaynağı olduğunu göstermektedir (Doi ve ark., 2010). Hollanda'da yapılan başka bir çalışmada, insanlardan ve tavuk etlerinden izole edilen GSBL sentezleyen *E. coli* izolatları arasında virülans genleri ve mobil direnç genleri arasında genetik benzerlikler bildirilmiştir. *E. coli* izolatlarında hem CTX-M-1 hem de TEM-52 gibi ortak direnç genleri, IncI1 ve FIB plazmid replikon tipleri ve virülans genleri (örneğin *fyuA, sat, usp* ve *iha*) her iki kaynaktan izole edilen suşlarda saptanmıştır. Ayrıca bazı insan ve tavuk kaynaklı izolatların kromozomal düzeyde de genetik yakınlık gösterdiği de belirtilmektedir. Dolayısıyla, mobil genetik elementlerin gıdalar aracılığıyla insan mikrobiyotasına geçişinin ve antibiyotik direnç genlerinin yayılımının mümkün olduğunu ortaya koymaktadır (Kluytmans ve ark., 2013). Hayvansal kaynaklı besinlerin, çiftlikten çatala olan gıda zinciri boyunca yayılabilen ve klinik açıdan önem taşıyan GSBL sentezleyen bakterilerin potansiyel bir kaynağı olduğu tespit edilmiştir (Alegría ve ark., 2020). Özellikle gram negatif bakterilerde, gıda kaynaklı zoonotik karakterli bakterilerde direnç seviyeleri artmaktadır. Hayvansal kökenli gıdalarda GSBL tespit edilmesi ve insanlara taşınması halk sağlığı için ciddi bir endişe kaynağıdır (Törneke ve ark., 2015; Keasbohrer ve ark., 2019; Ewers ve ark., 2021). Bu sürece etki eden temel mekanizmalardan biri de mobil genetik elementler örneğin plazmidler, transpozonlar ve integronlar aracılığıyla direnç genlerinin aynı tür veya farklı türden patojenler arasında kolaylıkla aktarılabilmesidir. Bu yatay gen transferi, özellikle β-laktamaz genlerinin farklı konak bakterileri arasında hızlı bir şekilde yayılmasına neden olmakta, direnç profilini daha karmaşık ve öngörülemez hale getirmektedir (Carattoli, 2013; Partridge ve ark., 2018). Nitekim bu mobil genetik elementler sayesinde hayvansal florada bulunan direnç genleri, insan patojenlerine geçerek klinik olarak enfeksiyonlara zemin hazırlayabilmektedir.

Ülkemizde GSBL sentezleyen bakteriler üzerine yapılan çalışmalar, hayvansal kaynaklı gıdaların bu bakterilerin yayılımında önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Tavuk eti, kırmızı et, çiğ süt ve süt ürünleri gibi farklı gıda gruplarında yapılan araştırmalar, bu gıdaların GSBL

sentezleyen *Enterobacteriaceae* suşları için bir rezervuar olduğunu göstermektedir. Nitekim tavuk eti örneklerinde yapılan çalışmalar, GSBL sentezleyen *E. coli* suşlarının yaygın olduğunu göstermektedir.

Sarıcı (2015), Marmara Bölgesi'ndeki marketler, halk pazarları ve tavuk çiftliklerinden alınan toplam 109 tavuk eti ve sakatat örneğinde %30,2 oranında GSBL pozitifliği saptamış ve bu izolatlar arasında en baskın tür ise %84,8 ile *E. coli* olarak belirlenmiştir.

Pehlivanlar Önen ve ark. (2015), Türkiye'deki perakende olarak satışa sunulan etlerde GSBL sentezleyen *E. coli* varlığını tespit etmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada, 100 tavuk etinin %81'inde ve 100 sığır etinin %7'sinde GSBL sentezleyen *E. coli* izole ettiklerini bildirmişlerdir.

Kürekci ve ark. (2016) sürk peynirindeki GSBL sentezleyen *E. coli* varlığını araştırmış ve 87 sürk peynirinin 12'sinde (%13,79) fenotipik yöntemlerle GSBL sentezleyen *E. coli* olduğunu tespit etmişlerdir.

Öndeş & Özpınar (2016), İstanbul ilinde satılan 110 adet kırmızı et numunesinde GSBL sentezleyen *Enterobacteriaceae* varlığı araştırılmış ve 23 numunede (%38,3) GSBL pozitifliği tespit edilmiştir. Bu izolatlar arasında en yaygın tipin GSBL sentezleyen *E. coli* (%30) olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar, kırmızı et örneklerinin GSBL sentezleyen *Enterobacteriaceae* kontaminasyonu nedeniyle, tüketicilerin bu bakterilerle kolonize olma riski taşıdığını bildirmektedir.

Özpınar ve ark. (2017), Sakarya, Kocaeli ve İstanbul'daki bulunan gıda zincirlerinden rastgele alınan 327 gıda örneğini (109 adet tavuk eti, 135 adet çiğ süt ve 83 adet açık taze peynir) incelemiş ve izolatların 75'inin GSBL olduğunu tespit etmiştir. Bu örneklerin 55'inin (%68,8) ise GSBL sentezleyen *E. coli* olduğu belirlenmiştir. Çalışmada analiz edilen gıda maddelerinde yaygın beta-laktamazların GSBL olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla, çiftlik hayvanlarında antibiyotiklerin aşırı ve/veya bilinçsiz kullanımının dikkate alınması büyük önem taşımaktadır.

Tekiner ve ark. (2018), hayvansal kaynaklı gıdalardan izole edilen GSBL pozitif 55 *Enterobacteriaceae* suşunu (29 tavuk eti, 24 inek sütü, 2 taze peynir) incelemiş ve 44 izolatın GSBL sentezleyen *E. coli* olduğunu saptamışlardır. Bu örnekler arasında tavuk etinin %82,76'sı, inek sütünün %75'i ve taze peynirin tamamı (%100) GSBL sentezleyen *E. coli* olarak saptanmıştır.

Kürekci ve ark. (2019), Hatay ilinin farklı bölgelerinden aldığı tank sütü ve çiğ tavuk eti örneklerini incelemiş 60 çiğ tavuk etinin 52'sinde (%86,6) ve 62 tank süt örneğinin ise 14'ünde (%22,6) GSBL sentezleyen *E. coli* tespit etmiştir. Araştırmacılar, kontamine tavuk eti ve tank sütü örneklerinin Türkiye'de GSBL sentezleyen *E. coli*'nin insanlara bulaşmasında potansiyel bir taşıyıcı olabileceğini belirtmişlerdir.

Husan & Çadirci (2019), Samsun ilinde yaptıkları çalışmada yerel satış noktalarında satışa sunulan 150 peynir örneğini incelemiş ve 34 örnekte (%22,6) GSBL pozitif izolat tespit etmiştir. Bu izolatların %54,5'inin *E. coli* olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, peynirlerin GSBL genlerinin gıdalardan insanlara yayılması için potansiyel bir kaynak olarak değerlendirilebileceğini vurgulamışlardır.

İplikçioğlu Çil ve ark. (2020), farklı marketlerde satışa sunulan 30 tavuk but, 30 tavuk göğüs ve 30 tavuk kanat örneğinde yaptıkları çalışmada 90 tavuk eti örneğinin 41 adedi (%45,5) elde edilen 159 *E. coli* şüpheli izolattan 152 tanesi (%95,5) *E. coli* olarak belirlenmiştir. Bu izolatlardan da 28 (%18,4) suş GSBL bakımından pozitif bulunmuştur. Gıdalar düzenli olarak patojen bakteriler kapsamında incelenmesine rağmen, GSBL sentezleyen bakterilerin bu kapsamda olmadığını bu durumun gıda zinciri vasıtasıyla yeni dirençli bakterilerin fark edilmeden artmasına neden olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, bu direncin mikroorganizmalar arasında aktarımının da yayılmada önemli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bakterilerde fenotipik olarak direncin belirlenmesinin yanı sıra, elde edilen izolatların ileri analizlerle genotipik olarak da bu özelliği taşıyıp taşımadığının ve aktarım özelliklerinin tespit edilmesi önerilmiştir.

Uyanık ve ark. (2021), 200 çiğ tavuk eti örneğinden (100 konvansiyonel, 100 organik) GSBL sentezleyen *Enterobacteriaceae* varlığını araştırmışlardır. Yapılan araştırma sonucunda konvansiyonel tavuk örneklerinin %46'sında organik tavuk etlerinin %22'sinde fenotipik olarak GSBL sentezleyen *Enterobacteraceae* tespit etmişlerdir. Çalışma kapsamında toplam 115 izolattan 97'si (%84) *E. coli* olarak tanımlanmıştır. GSBL sentezleyen suşların %89,57'sinin β-laktam grubu dışındaki en az bir antibiyotiğe karşı dirençli bulunmuştur.

Uyanık (2022), Samsun ilindeki üç farklı hastane kantininden alınan 150 adet sandviç örneklerinde (her bir kantinden 50 örnek olmak üzere) GSBL sentezleyen *E. coli* varlığını araştırmış ve 32'sinde (%21,3) GSBL sentezleyen *E. coli* tespit etmiştir.

Gücükoğlu ve ark. (2023), 50 çiğ süt ve 120 manda sütü içeren süt ürünü (40 peynir, 40 kaymak, 30 yoğurt ve 10 dondurma) örneklerinde GSBL sentezleyen *Enterobacteriaceae* varlığının araştırıldığı çalışmalarında süt örneklerinin %26'sında, peynir örneklerinin %17,5'inde, yoğurt örneklerinin %16,6'sında ve kaymak örneklerinin %12,5'inde en az bir GSBL sentezleyen *Enterobacteriaceae* suşu tespit etmişlerdir. Bu sonuçlara göre manda sütü ve süt ürünlerinin doğrudan tüketilen besinler olması sebebiyle gıda güvenliği ve halk sağlığı açısından GSBL sentezleyen *Enterobacteriaceae* kontaminasyonu yönünden önem taşıdığını vurgulamışlardır.

İnat ve ark. (2023), tavuk eti ve kıyma ile yaptıkları çalışmada 40 adet tavuk eti 40 adet kıyma kullanmışlardır. Çalışmada kullanılan 80 izolatın (tavuk eti (n = 40; 47 izolat) ve kıyma (n = 40; 33 izolat) 55'inde (%68,7) GSBL aktivitesi tespit edilmiştir. Araştırmacılar, yaptıkları çalışma sonucunda tavuk eti ve kıymada GSBL sentezleyen *E. coli*'nin (%57,7) baskın tür olduğunu ve bu durumun gıda zincirinde tehlike oluşturduğunu ifade etmişlerdir.

Bu çalışmalar, hayvansal kaynaklı gıdalarda GSBL sentezleyen *E. coli*'lerin yaygınlığını ortaya koymakta ve bu durumun halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturduğunu göstermektedir. Özellikle tavuk eti ve çiğ

süt ürünlerinde yüksek pozitiflik oranları, bu gıdaların üretim, depolama ve taşınma süreçlerinde daha sıkı gıda güvenliği önlemleri alınması ve izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Gıdalar, düzenli olarak enfeksiyon etkenleri açısından incelenmesine rağmen, GSBL varlığı sıklıkla göz ardı edilmektedir. Bu durum, gıda zinciri aracılığıyla dirençli patojenlerin yayılmasına ve bakteriler arasındaki genetik aktarım yoluyla yeni direnç mekanizmalarının gelişmesine neden olabilmektedir (Kürekci ve ark., 2019; Kaesbohrer ve ark., 2019, Sahin, 2020). Bu çalışmalar hayvansal kaynaklı gıdalardan izole edilen *Enterobacteriaceae* suşlarının GSBL kodlayan genler taşıdığı ve bu genlerin insanların genetik materyallerine aktarılabileceği ve çoklu ilaç direnci gelişebileceği ortaya koymaktadır (Kürekci ve ark., 2019).

AMD ile mücadele, gıda güvenliği ve halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Gıda değeri olan hayvanlarda ve bu hayvanlardan elde edilen gıdalarda AMD izleme çalışmaları, uluslararası mevzuatlar doğrultusunda yürütülmektedir. Avrupa Parlamentosu ve Konseyi tarafından yayımlanan 2003/99/EC sayılı Direktif ve Avrupa Komisyonu'nun (AB) 2020/1729 sayılı uygulama kararı kapsamında hazırlanan direktiflerde bu izleme çalışmalarının bilimsel temelleri ve metodolojik yaklaşımları ele alınmıştır. Nitekim, Danimarka Entegre Antimikrobiyal Direnç İzleme ve Araştırma Programına (DANMAP) göre 2018-2023 yıllarında insanlar, gıda değeri olan hayvanlar ve etlerden elde edilen toplam 1,924 GSBL/AmpC *E. coli* suşunun incelenmesinde; insan izolatlarının %65'inde hayvan izolatlarının %18'inde direnç tespit edildiği rapor edilmiştir. Bu sonuca göre antimikrobiyal direncin dikkatle takibinin yapılması ve tek sağlık yaklaşımının önemi bir kez daha anlaşılmaktadır (DANMAP, 2023).

Sonuç ve Öneriler

E. coli, özellikle β-laktam antibiyotiklere karşı kazanılmış dirençle yalnız hastanelerde değil gıda zinciri aracılığıyla da çevreye yayılmaktadır. Antimikrobiyal dirençli bakterilerin gıdalar yoluyla insanlara geçişi, halk sağlığı açısından ciddi tehdit oluşturmaktadır. Dolayısıyla, GSBL sentezleyen *E. coli*'nin yayılımını engellemek ve antimikrobiyal dirençle mücadelede başarı sağlamak için çeşitli uygulamaların hayata geçirilmesi gerekmektedir. Başta akılcı antibiyotik kullanımı olmak üzere, GSBL sentezleyen *E. coli*'nin izlenmesi, tarama sistemlerinin geliştirilmesi, antimikrobiyal dirençle mücadelede kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, tek sağlık yaklaşımının da göz ardı edilmemesi; insan, hayvan ve çevre sağlığı arasındaki etkileşimin dikkate alınması gerekmektedir. AMD'nin kontrolü insan, hayvan, gıda ve çevre yaklaşımıyla bu sistemlerin birbirleri ile uyum içerisinde olması ve izlenmesi gereken bir süreçtir. Ayrıca, AMD konusunda toplumun tüm kesimlerine yönelik eğitim verilmesi, farkındalık çalışmalarının yapılması ve medyanın etkin kullanılması da önem arz etmektedir. Sonuç olarak, gıda güvenliğinin geleceği tek sağlık yaklaşımının etkin bir biçimde uygulanması ile şekillenecektir. Bu sayede AMD kontrol altına alınarak ve halk sağlığının sürdürülebilir bir şekilde korunmasına katkı sağlar.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Kaynaklar

Abushaheen, M. A., Fatani, A. J., Alosaimi, M., Mansy, W., George, M., Acharya, S., ... & Jhugroo, P. (2020). Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. Disease-a-Month, 66(6), 100971. https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100971

Ahad, A., Salman, M., Ikram, A., Ashraf, Z., Amir, A., Saeed, A., & Ahmad, A. (2020). Prevalence and molecular characterization of ESBL-producing *Escherichia coli* in wastewater samples from Pakistan. International Journal of Infectious Diseases, 101, 33. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.119

Alegría, Á., Arias-Temprano, M., Fernández-Natal, I., Rodríguez-Calleja, J. M., García-López, M. L., & Santos, J. A. (2020). Molecular diversity of ESBL-producing *Escherichia coli* from foods of animal origin and human patients. International Journal of Environmental Research and Public Health, 17(4), 1312. https://doi.org/10.3390/ijerph17041312

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

Bergšpica, I., Kaprou, G., Alexa, E. A., Prieto, M., & Alvarez-Ordóñez, A. (2020). Extended spectrum β-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* in pigs and pork meat in the European Union. Antibiotics, 9(10), 678. https://doi.org/10.3390/antibiotics9100678

Bonnet, R., Sampaio, J. L. M., Chanal, C., Sirot, D., De Champs, C., Viallard, J. L., & Sirot, J. (2000). A novel class A extended-spectrum β-lactamase (BES-1) in Serratia marcescens isolated in Brazil. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 44(11), 3061-3068. https://doi.org/10.1128/aac.44.11.3061-3068.2000

Bush, K. (2018). Past and present perspectives on β-lactamases. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 62(10), e01076-18. https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18

Bush, K., & Bradford, P. A. (2020). Epidemiology of β-lactamase-producing pathogens. Clinical Microbiology Reviews, 33(2), 10-1128. https://doi.org/10.1128/CMR.00047-19

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

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

Centers for Disease Control and Prevention. (2022). Antimicrobial resistance threats in the United States,

2021-2022. U.S. Department of Health and Human Services. https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/update-2022.html

Centers for Disease Control and Prevention. (2024). Antimicrobial resistance: Causes. https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/causes/index.html

Cloutier, M. J. (1995). Antibiotics: Mechanisms of action and acquisition of resistance-When magic bullets lose their magic. American Journal of Pharmaceutical Education, 59(2), 167-172.

Çil, G. İ., Cengiz, G., Arslan, B., & Şireli, U. T. (2020). Tavuk eti örneklerinde genişlemiş spektrumlu β-laktamaz üreten *Escherichia coli* suşlarının belirlenmesi. Eurasian Journal of Veterinary Sciences, 36(3). https://doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2020.277

Dağlar, D., & Öngüt, G. (2012). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) ve tanı yöntemleri. Annals of Health Sciences Research, 1(1), 1–9.

Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP). (2023). Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. National Food Institute, Technical University of Denmark & Statens Serum Institut. https://www.danmap.org

De Angelis, G., Del Giacomo, P., Posteraro, B., Sanguinetti, M., & Tumbarello, M. (2020). Molecular mechanisms, epidemiology, and clinical importance of β-lactam resistance in *Enterobacteriaceae*. International Journal of Molecular Sciences, 21(14), 5090. https://doi.org/10.3390/ijms21145090.

De Koster, S., Ringenier, M., Xavier, B. B., Lammens, C., De Coninck, D., De Bruyne, K., … i-4-1-Health Study Group. (2023). Genetic characterization of ESBL-producing and ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* from Belgian broilers and pigs. Frontiers in Microbiology, 14, 1150470. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1150470

Doi, Y., Paterson, D. L., Egea, P., Pascual, A., López-Cerero, L., Navarro, M. D., … Rodríguez-Baño, J. (2010). Extended-spectrum and CMY-type β-lactamase-producing *Escherichia coli* in clinical samples and retail meat from Pittsburgh, USA and Seville, Spain. Clinical Microbiology and Infection, 16(1), 33-38. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03001.x

Dolar, A. (2015). Kafes kuşlarında genişlemiş spektrumlu β-laktamaz sentezleyen *Escherichia coli* varlığının araştırılması (Yüksek lisans tezi). Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay.

European Commission (EC). (2020). Commission Implementing Decision (EU) 2020/1729 of 17 November 2020 on the monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria and repealing Implementing Decision 2013/652/EU. Official Journal of the European Union. https://eurlex.europa.eu/eli/dec_impl/2020/1729/oj

European Food Safety Authority (EFSA), & European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2024). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2021-2022. EFSA Journal, 22(2), e8583.

Ewers, C., De Jong, A., Prenger-Berninghoff, E., El Garch, F., Leidner, U., Tiwari, S. K., & Semmler, T. (2021). Genomic diversity and virulence potential of ESBL- and AmpC-β-lactamase-producing *Escherichia coli* strains from healthy food animals across Europe. Frontiers in Microbiology, 12, 626774. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.626774

Falodun, O. I., Rabiu, A. G., Marcus, A. J., Dada, R. A., & Afolabi, M. C. (n.d.). Characterization of virulent *Escherichia coli* in healthy pet dog feces: Implications for public health. Journal of Istanbul Veterinary Sciences, 8(1), 5–12.

Gelalcha, B. D., & Kerro Dego, O. (2022). Extended-spectrum beta-lactamases-producing *Enterobacteriaceae* in the USA dairy cattle farms and implications for public health. Antibiotics, 11(10), 1313. https://doi.org/10.3390/antibiotics11101313

Gelalcha, B. D., Mohammed, R. I., Gelgie, A. E., & Kerro Dego, O. (2023). Molecular epidemiology and pathogenomics of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from bulk tank milk in Tennessee, USA. Frontiers in Microbiology, 14, 1283165. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1283165

Gücükoğlu, A., Uyanik, T., Çadirci, Ö., Uğurtay, E., Kanat, S., & Bölükbaş, A. (2023). Determination of extended-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in raw water buffalo milk and dairy products by conventional multiplex and real-time PCR. International Dairy Journal, 140, 105581. https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2022.105581

Gülmez, M. (2022). Antimikrobiyel direnç: Küresel bir sorun. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 15(1), 53–58. https://doi.org/10.47027/duvetfd.1059497

Hawkey, P. M. (2015). Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: A product of globalization. Journal of Hospital Infection, 89(4), 241–247. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.01.008

Husan, O., & Çadirci, Ö. (2019). Determination of extended spectrum β-lactamase producing *Enterobacteriaceae* from cheese samples sold in public bazaars. Journal of Food Safety, 39(5), e12680. https://doi.org/10.1111/jfs.12680

İnat, G., Sırıken, B., Çiftci, A., Erol, I., Başkan, C., & Yıldırım, T. (2023). Molecular characterization of extended-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* species in ground beef and chicken meat. International Journal of Food Microbiology, 398, 110228. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2023.110228

Kaesbohrer, A., Bakran-Lebl, K., Irrgang, A., Fischer, J., Kämpf, P., Schiffmann, A., ... & Hille, K. (2019). Diversity in prevalence and characteristics of

ESBL/pAmpC producing *E. coli* in food in Germany. Veterinary Microbiology, 233, 52-60. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.03.025

Kawamura, K., Nagano, N., Suzuki, M., Wachino, J. I., Kimura, K., & Arakawa, Y. (2017). ESBL-producing *Escherichia coli* and its rapid rise among healthy people. Food Safety, 5(4), 122-150. https://doi.org/10.14252/foodsafetyfscj.2017011

Kluytmans, J. A., Overdevest, I. T., Willemsen, I., Kluytmans-Van Den Bergh, M. F., Van Der Zwaluw, K., Heck, M., ... & Johnson, J. R. (2013). Extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: Comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. Clinical Infectious Diseases, 56(4), 478-487. https://doi.org/10.1093/cid/cis929

Kot, B. (2019). Antibiotic resistance among uropathogenic *Escherichia coli*. Polish Journal of Microbiology, 68(4), 403. https://doi.org/10.33073/pjm-2019-048

Kürekci, C., Arkadaş, M., & Avşar, Y. K. (2016). Occurrence, genetic characterization and antimicrobial resistance of extended spectrum β-lactamase producing *Escherichia coli* isolated from Sürk samples, a traditional Turkish cheese. Journal of Food Measurement and Characterization, 10, 709-714.

Kürekci, C., Aydin, M., Yipel, M., Katouli, M., & Gündoğdu, A. (2017). Characterization of extended spectrum β-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in Asi (Orontes) River in Turkey. Journal of Water and Health, 15(5), 788-798. https://doi.org/10.2166/wh.2017.257

Kürekci, C., Osek, J., Aydın, M., Tekeli, İ. O., Kurpas, M., Wieczorek, K., & Sakin, F. (2019). Evaluation of bulk tank raw milk and raw chicken meat samples as source of ESBL producing *Escherichia coli* in Turkey: Recent insights. Journal of Food Safety, 39(2), e12605. https://doi.org/10.1111/jfs.12605

Livermore, D. M. (2008). Defining an extended-spectrum beta-lactamase. Clinical Microbiology and Infection, 14(Suppl 1), 3-10. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01857.x

Livermore, D. M., & Brown, D. F. (2001). Detection of β-lactamase-mediated resistance. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 48(Suppl 1), 59-64. https://doi.org/10.1093/jac/48.suppl_1.59

Michael, G. B., Kaspar, H., Siqueira, A. K., de Freitas Costa, E., Corbellini, L. G., Kadlec, K., & Schwarz, S. (2017). Extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* isolates collected from diseased food-producing animals in the GERM-Vet monitoring program 2008-2014. Veterinary Microbiology, 200, 142-150. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.08.023

Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Aguilar, G. R., Gray, A., ... & Tasak, N. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. The Lancet, 399(10325), 629-655. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0

Murray, P. R. (2024). Temel tıbbi mikrobiyoloji: Esaslar ve klinik olgular (A. D. Us & A. Başustaoğlu, Çev. Ed., 7. baskı, ss. 49-51). Güneş Tıp Kitabevleri

Nagshetty, K., Shilpa, B. M., Patil, S. A., Shivannavar, C. T., & Manjula, N. G. (2021). An overview of extended spectrum beta lactamases and metallo beta lactamases. Advances in Microbiology, 11(01), 37. https://doi.org/10.4236/aim.2021.111004

O'Neill, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

Ocak, F., Çifci, A., Cesur, S., & Kınıklı, S. (2019). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *E. coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi. Turkish Journal of Clinics and Laboratory, 10(3), 384-387. https://doi.org/10.18663/tjcl.605182

Öndeş, N., & Özpınar, H. (2016). Occurrence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in red meat samples. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 22(1). https://doi.org/10.9775/kvfd.2015.13944

Özpınar, H., Tekiner, İ. H., Sarıcı, B., Çakmak, B., Gökalp, F., & Özadam, A. (2017). Phenotypic characterization of ESBL- and AmpC-type betalactamases in *Enterobacteriaceae* from chicken meat and dairy products. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. https://doi.org/10.1501/Vetfak_0000002809

Page, M. G. (2011). Beta-lactam antibiotics. In Antibiotic discovery and development (pp. 79-117). Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1400-1_3

Paterson, D. L., & Bonomo, R. A. (2005). Extended-spectrum β-lactamases: A clinical update. Clinical Microbiology Reviews, 18(4), 657-686. https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005

Pehlivanlar Önen, S., Aslantaş, Ö., Şebnem Yılmaz, E., & Kürekci, C. (2015). Prevalence of β-lactamase producing *Escherichia coli* from retail meat in Turkey. Journal of Food Science, 80(9), M2023-M2029. https://doi.org/10.1111/1750-3841.12984

Ramatla, T., Mafokwane, T., Lekota, K., Monyama, M., Khasapane, G., Serage, N., ... & Thekisoe, O. (2023). "One Health" perspective on prevalence of co-existing extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: A comprehensive systematic review and meta-analysis. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 22(1), 88. https://doi.org/10.1186/s12941-023-00638-3

Roberts, S. C., & Zembower, T. R. (2021). Global increases in antibiotic consumption: A concerning trend for WHO targets. The Lancet Infectious Diseases, 21(1), 10-11. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30456-4

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (t.y.). Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS). https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/surveyanslar/uamdss.html (Erişim tarihi: 31 Ağustos 2024).

Sahin, S. (2020). Determination of the ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* isolated from chicken meat in Turkey. Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society, 71(3), 2291-2300. https://doi.org/10.12681/jhvms.25162

Sarıcı, B. (2015). Tavuk etlerinde genişlemiş spektrumlu β-laktam antibiyotiklere dirençli enterik hastalıkların tanımlanması ve direnç profillerinin belirlenmesi (Yüksek lisans tezi). İstanbul Aydın Üniversitesi, İstanbul.

Sawa, T., Kooguchi, K., & Moriyama, K. (2020). Molecular diversity of extended-spectrum β-lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. Journal of Intensive Care, 8(1), 13. https://doi.org/10.1186/s40560-020-0429-6

Sullivan, R., Schaus, D., John, M., & Delport, J. A. (2015). Extended spectrum beta-lactamases: A minireview of clinically relevant groups. Journal of Medical Microbiology & Diagnosis, 4(203), 2161-0703. https://doi.org/10.4172/2161-0703.1000203

Tang, S. S., Apisarnthanarak, A., & Hsu, L. Y. (2014). Mechanisms of β-lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community-and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. Advanced Drug Delivery Reviews, 78, 3–13. https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.08.003

Tekiner, İ. H., Orhan, H. İ., Hülağa Kaderoğlu, G., & Köklü, O. (2018). Gıda kaynaklı dirençli bakteriler: Gıda güvenliği ve gastronomi disiplini açısından önemi. In: Uluslararası Gastronomi Turizmi Araştırmaları Kongresi (ss. 427-435). Kocaeli, Türkiye.

Tooke, C. L., Hinchliffe, P., Bragginton, E. C., Colenso, C. K., Hirvonen, V. H., Takebayashi, Y., & Spencer, J. (2019). β-Lactamases and β-lactamase inhibitors in the 21st century. Journal of Molecular Biology, 431(18), 3472-3500. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.002

Törneke, K., Torren-Edo, J., Grave, K., & Mackay, D. K. J. (2015). The management of risk arising from the use of antimicrobial agents in veterinary medicine in EU/EEA countries–a review. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 38(6), 519-528. https://doi.org/10.1111/jvp.12226

Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı. (2023). Ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar sürveyans ağı özet raporu 2023. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Raporlar/USHIESA_OZET_RAPOR_2023_03.07.2024.pdf. (Erişim tarihi: 31 Ekim 2024)

Uyanık, T. (2022). Samsun ilindeki hastane kantinlerinde satışa sunulan tüketime hazır sandviçlerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* varlığının araştırılması. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 19(1), 37-42. https://doi.org/10.32707/ercivet.1085252

Uyanik, T., Gülel, G. T., & Alişarli, M. (2021). Characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacterales* from organic and conventional chicken meats. Letters in Applied Microbiology, 72(6), 783-790. https://doi.org/10.1111/lam.13472

World Health Organization. (2023). Antimicrobial resistance. Retrieved September 1, 2024, from https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance

World Health Organization. (2024). List of priority bacterial pathogens. Retrieved from https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461

Yıbar, A., & Soyutemiz, E. (2013). Gıda değeri olan hayvanlarda antibiyotik kullanımı ve muhtemel kalıntı riski. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 8(1), 97-104.

Yıldırım, D., & Pehlivanoğlu, F. (2018). Buzağıların genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* taşıyıcılığı. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi, 32(3).

Yoon, E. J., Choi, Y. J., Won, D., Choi, J. R., & Jeong, S. H. (2024). *Klebsiella pneumoniae*, a human-dog shuttle organism for the genes of CTX-M ESBL. Scientific Reports, 14(1), 24725. https://doi.org/10.1038/s41598-024-73120-5