



Antibiotic Resistance in Food Pathogens: New Threats and Preventions Strategies

Ayça Uras^{1,a,*}, Barçın Karakaş Budak^{1,b}

¹Akdeniz University, Faculty of Engineering, Department of Food Engineering, 07070, Antalya, Türkiye

*Corresponding author

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><i>Revis Article</i></p> <p>Received : 18.10.2024 Accepted : 02.12.2024</p> <p>Keywords: Antimicrobial resistance Food pathogens Food safety Public safe Antibiotic residue</p>	<p>Foodborne pathogens are a major threat for food production and safety, causing serious health problems, including illness and death, and contributing to food spoilage. Antimicrobial agents, which include both natural and synthetic chemicals, are commonly used to control the growth and survival of these microorganisms. However, the misuse of antimicrobial agents, particularly in animal food production, can lead to the contamination of the food chain and facilitate the spread of antibiotic-resistant genes. These resistance genes enable pathogenic bacteria to survive antibiotic treatment, posing a significant threat to global health. The acquisition of antibiotic resistance by foodborne pathogens has become an issue of major concern, contributing to the emergence of infections that are increasingly difficult to treat. This review aims to assess the current knowledge on antibiotic resistance in foodborne pathogens, emphasizing its global impact and the situation in Türkiye. By reviewing the literature on antibiotic resistance genes, this study highlights the urgent need for strategies to combat the rise of resistant pathogens in the food chain.</p>

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 13(2): 514-528, 2025

Gıda Patojenlerinde Antibiyotik Direnci: Yeni Tehditler ve Önlemler

MAKALE BİLGİSİ	ÖZ
<p><i>Derleme Makalesi</i></p> <p>Geliş : 18.10.2024 Kabul : 02.12.2024</p> <p>Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnç Gıda patojenleri Gıda güvenliği Halk sağlığı Antibiyotik kalıntıları</p>	<p>Gıdanın bozulma sürecinde etkili olan pek çok mikroorganizma arasında yer alabilen patojen bakteriler, gıda üretimi ve güvenliği açısından kontrol altında tutulması gereken kritik unsurlardır. Gıda kaynaklı patojen bakteriler akut, kronik ve ölümcül hastalıklara yol açabilir. Antimikrobiyal ajanlar, mikroorganizmaların hem çoğalmalarını hem de hayatta kalmasını engelleyen doğal veya sentetik kimyasallar olarak patojenlere de etki eder. Antibiyotikler hayvansal üretim süreçlerinde ve tedavi amaçlı olarak sıkça başvurulan antimikrobiyal ajanlardır. Antibiyotiklerin kontrolsüz ve aşırı kullanımı bakterilerde antibiyotik direnci sağlayan genetik değişimlere neden olabilmektedir. Direnç genleri edinen patojen bakterilerin epidemiyolojik olgulara neden olma potansiyeli kaygı yaratmaktadır. Gıda kaynaklı patojen antibiyotik direnci kazanması dünya sağlığını ve güvenliğini tehdit eden başlıca sorunlardan biri haline gelmiş, yüksek görülme oranları akademide ve toplumda endişe yaratmıştır. Bu derlemede konuya ilişkin literatürün özetlenmesi ve özellikle ülkemizde antibiyotik direnç genlerinin varlığı üzerine yapılmış çalışmalar incelenerek gıda kaynaklı patojenlerin antibiyotik direnci, konunun önemi ve potansiyel etkileri hakkında bilgilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.</p>

^a aycauras@gmail.com

^b <https://orcid.org/0000-0002-0192-5940>

^a barcink@akdeniz.edu.tr

^b <https://orcid.org/0000-0002-1426-3667>



Giriş

Gıda kaynaklı patojen bakteriler, gıda üretimi ve güvenliği açısından kritik öneme sahiptir. Patojenlerle kontamine olmuş gıdaların tüketilmesi bireylerde ishal, baş ağrısı, kusma, bulantı, karın krampları vb. akut belirtilerle gelişen hastalıklara, kronik hastalıklara, hatta ölüme neden olabilmektedir. Farklı mikrobiyal etmenlerle ilişkili 200'den fazla gıda kaynaklı hastalık olduğu bilinmektedir (Aladhadh, 2023; Lee ve Yoon, 2021). *Salmomella* spp., *Campylobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli* O157:H7, *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio* spp., *Brucella* spp. ve *Aeromonas* spp. gıda kaynaklı hastalıklara sebep olduğu bilinen başlıca patojen bakteri türleridir (Sağlam ve Şeker, 2016). Patojen bakterilerde, diğer bozucu mikroorganizmalarda olduğu gibi, buldukları ortama salgıladıkları enzimlerle protein, nişasta vb. polimer bileşiklerin hidrolizine neden olarak veya ortama bıraktıkları ekzopolisakkaritlerin etkisiyle gıdanın yapısal, besinsel ve görsel niteliğinin olumsuz yönde değişmesine sebep olurlar (Bhunua, 2018). Bakteriler gıda işleme süreçlerinde yaşamsal faaliyetleri sona ermiş olsa dahi ortama bıraktıkları bazı metabolitleri veya toksinleri ile hastalık yapma özelliklerini sürdürebilmektedir (Martinović ve ark., 2016).

Antimikrobiyal ajanlar, mikroorganizmaların hem çoğalmasını hem de hayatta kalmasını engelleyen doğal veya sentetik kimyasallar olarak tanımlanmaktadır (Kumar ve ark., 2020). Bu madde grubu mikroorganizmaların tamamına etki eden maddeleri kapsar ve aralarında antibiyotiklerin yanı sıra antifungal, antiparaziter, antiviral, antimikrobiyal peptit ve kozmetikte kullanılan bir takım katkı maddelerini de kapsar. Hayvancılık sektöründe kullanılan antimikrobiyal ajanların büyük bir bölümü antibiyotiklerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kullanılan antibiyotiklerin %80'i zirai üretimde hayvansal ilaç olarak uygulanmaktadır. Tiseo ve arkadaşları (2020) dünyada tavuk, sığır ve domuzlardaki (tüm gıda hayvanlarının %94'ünü oluşturan) antimikrobiyal madde kullanımı 2017 yılında 93309 ton aktif madde olduğunu söyleyerek 2030 yılına kadar antimikrobiyal madde kullanımında %11,5'lik bir artış öngörerek 104079 ton aktif maddeye ulaşacağını tahmin etmişlerdir. Ülkemiz hayvancılığında ne düzeyde antibiyotik kullanıldığına dair sağlıklı veriler bulunmamasına rağmen 2017 yılında 1 kilo et için 65,1 mg antibiyotik kullanıldığı tahmini edilmektedir (Şık, 2018). Bilinçsizce veya ticari amaçlar güdülerek kullanılan antimikrobiyal ajanlar ile atık su arıtma süreçlerinde varlığını sürdürebilen bu ajanların etkisiyle direnç genleri kazanmış patojen bakterilerinin gıda zincirine bulaşmasına sebep olabilmektedir. Ayrıca, çiftlik hayvanlarına uygulanan ilaçlar sonucunda, et, kümes hayvanları ve balık ürünlerinde antibiyotiklere dirençli genler gelişebilmektedir (Serwecińska, 2020). Direnç genlerini kazanmış patojen bakteriler, sindirim sisteminde canlılığını korumakla birlikte akut hastalıklara yol açabilmekte veya bağırsak mikrobiyomunda asemptomatik olarak çoklu ilaca dirençli, fırsatçı, ekstraintestinal enfeksiyonlar için kaynak teşkil edebilmektedir. Böylece antibiyotiklere dirençli gıda patojen bakterileri, sağlık sektöründe önemli sorunlara yol açabilmektedir (Skandalis ve ark., 2021). Amerika Birleşik

Devletleri, Hindistan, Tayland ve Avrupa Birliği'nde antibiyotiklere dirençli bakterilerin neden olduğu ölümlerin sırasıyla yıllık yirmi üç bin, elli sekiz bin, otuz sekiz bin ve yirmi beş bin'den fazla olduğu bildirilmiştir. Antibiyotiğe dirençli mikrobiyal patojenlerden kaynaklanan ölümlerin 2050 yılına kadar katlanarak artacağı, yıllık 10 milyona ulaşabileceği ve küresel sağlığı tehdit edebileceği tahmin edilmektedir (Hayden ve ark., 2016; Kumar ve ark., 2020).

Prokaryot organizmalar olan bakteriler, yapı bakımından görece basit görünseler de gelişmiş hücrelerde pek rastlanmayan bir adaptasyon ve evrimleşme kapasitesine sahiptirler. Bakteriler kompleks hücre tiplerinin yapamayacağı şekilde buldukları ortamda karşılaştıkları DNA uzantılarını (nükleotit dizilerini) hücre içine alarak bu parçaları plazmit veya genomik donatılarına ekleyebilir. Antibiyotik direnci kazanmış bakteriler, antibiyotik bileşiklerinden etkilenmeyerek yaşam döngülerini sürdürürler (Cole ve Singh, 2017). Direnç mekanizmaları doğal, çevre ve şartlara bağlı olarak gelişen ve sonradan kazanılmış direnç olmak üzere 3 kategoride incelenir. Doğal direnç mekanizmasında bakterinin genetik özelliği sebebiyle antimikrobiyal ilaçlar bakteriyi etkilemez. Çevre ve şartlara bağlı olarak gelişen direnç ise oksijen basıncı değişikliği, pH değişikliği ve antimikrobiyal ajanın hedef bölgeye ulaşmaması sonucu *in vivo* ortamda yanıt vermemesi durumu olarak tanımlanır. Sonradan kazanılmış direnç mekanizmasında ise yeni direnç genleri bir mutasyon sonucu veya gen aktarımı yolu ile gelişebilir (Cole ve Singh, 2017; Kayış, 2019).

Gıda kaynaklı patojen bakterilerin antibiyotik direnci kazanması, dünya sağlığı ve güvenliğini tehdit eden önemli bir sorun haline gelmiştir (Ge ve ark., 2022). Bu durum insanlarda tedavisi zor enfeksiyonların ortaya çıkmasına yol açarak, küresel çapta araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Meral ve Korukluoğlu, 2014; Sharma ve ark., 2014). Derlemenin temel amacı gıda kaynaklı patojenlerin antibiyotik direnç kazanmasına ilişkin yapılmış çalışmaları özetlemektir. Bu sayede konunun önemi vurgulanarak, muhtemel sorunların önlenmesi için alınabilecek önlemlere ilişkin bilgi ve önerilere yer verilmiştir.

Antimikrobiyal Ajanlar ve Antimikrobiyal Direnç: Kısa Bir Tarihçe

Robert Koch tarafından antraks basili (1877), tüberküloz basili (1882) ve kolera basili (1883) tanımlaması başarılı ve enfeksiyonlarla mücadele için aşılama gibi yöntemler üzerinde çalışılmıştır (Lakhtakia, 2014). Bilim insanları, hastalığa ve ölüme yol açan mikroorganizmaları etkisiz hale getirecek antibakteriyel ajanları bulmak için araştırmalar yürütmüşlerdir. Enfeksiyona karşı kimyasalların kullanımı olan kemoterapinin temelini atan bilim adamı Paul Ehrlich tarafından 1910 yılında, tamamen sentetik bir antimikrobiyal ilacın ilk örneği olan arsenik içeren salvarsan başarıyla geliştirilmiştir. Salvarsan çok çeşitli bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkili olmasa da, uyku hastalığı olarak da bilinen trypanosomiasis ve sifilizin spiroket gibi protozoal hastalıklara karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır (Kumar ve Kumar, 2016). İlaç, Antibiyotik

Çağı olarak bilinen dönemde, 1928 yılında Alexander Fleming'in keşfettiği penisiline yer değiştirmiştir (Aminov, 2010). Ardından etkili antimikrobiyal ajan olan sülfonamid 1932'de keşfedilmiş ve 1935'te insan kullanımı için onaylanmıştır. İlk sülfonamid direnci ise 1939 yılında belirlenmiştir (Helmy ve ark., 2023).

Proflavine 1934 yılında piyasaya sürülerek kullanılmaya başlanana kadar antibakteriyel ajanların bulunmasında çok az ilerleme kaydedilmiş, ancak özellikle proflavin İkinci Dünya Savaşı sırasında derin yüzey yaralarındaki bakteriyel enfeksiyonlara karşı büyük bir etkiyle kullanılmıştır (Kumar ve Kumar, 2016). 1940 yılında penisiline dirençli ilk *Staphylococcus* türleri tanımlanmıştır. İlk beta-laktamazlara karşı koymak için 1959'da metisilin bulunmuş ve bir yıl sonra, 1960'ta metisiline dirençli bir *Staphylococcus* suşu rapor edilmiştir (Harkins ve ark., 2017).

Vankomisin antimikrobiyal ajanı metisiline dirençli stafilkokların tedavisi için geliştirilmiş ancak birkaç on yıl sonra, 1979'da vankomisine dirençli koagülaz negatif stafilkoklar rapor edilmiş ve on yıl sonra enterokoklarda direnç tanımlanmıştır (Salam ve ark., 2023). Ayrıca levofloksasin 1996 yılında klinik uygulamaya girmiş ve 2002 yılında Critchley ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada on üç ülkeden beş bin on beş *Streptococcus* izolatının %57'sinin 1,1 mg/L konsantrasyonda levofloksasine dirençli olduğunu rapor etmişlerdir. 1960 ile 1980 yılları arasındaki yirmi yıl boyunca ilaç endüstrisi birçok antimikrobiyal ajan üretimi gerçekleştirmiştir. 1980'lerden sonra yeni antibiyotik sınıflarının keşfedilme oranı önemli ölçüde azalmıştır

(Ventola, 2015). Artan antimikrobiyal direncin sonucu olarak, ilaca dirençli patojenlerin neden olduğu bakteriyel enfeksiyonlar dünya genelinde klinik uygulamalarda önemli bir endişe haline gelmiştir. Çizelge 1'de antibiyotiklerin onaylandığı veya kullanımlarına izin verildiği ve bunu takiben ilk kez antibiyotik direncinin gözlemlendiği mikroorganizmalar ve tarihlerini içeren akış verilmiştir.

Gıda Kaynaklı Patojenlerin Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

Antimikrobiyal ajanların kontrolsüz veya uzun süreli kullanımı, antibiyotiğe dirençli patojenlerin sayısında endişe verici artışlara yol açabilmektedir (Reygaert, 2018). Bakterilerde antibiyotik direnci doğal direnç veya sonradan kazanılmış direnç şeklinde olabilmektedir. Doğal direnç mekanizmasında belirli kalıtsal özellikler sergileyen bakteride genetik özelliklerin değişimi transpozon veya plazmid DNA'da meydana gelen mutasyonlar sonucu gözlenmektedir (Kayış, 2019). Şekil 1'de bakterilerin direnç geni kazanma yolları özetlenmiştir.

Bakteriyel lipopolisakkarit duvarı, başta Gram-negatif bakteriler olmak üzere dış zarın koruyan ana biyolojik aktif bileşen olarak, antimikrobiyal ajanların bakteri hücrelerine nüfuzunu sınırlayan fiziksel bir bariyerdir ve antimikrobiyal direnç mekanizmasında önemli bir rol oynar. Bu durum, Gram-pozitif bakterilerin antibiyotik unsurları hücre içine alma konusunda Gram-negatif bakterilerden daha korunaklı oluşunu da kısmen açıklamaktadır (Ghai, 2023; Helmy ve ark., 2023).

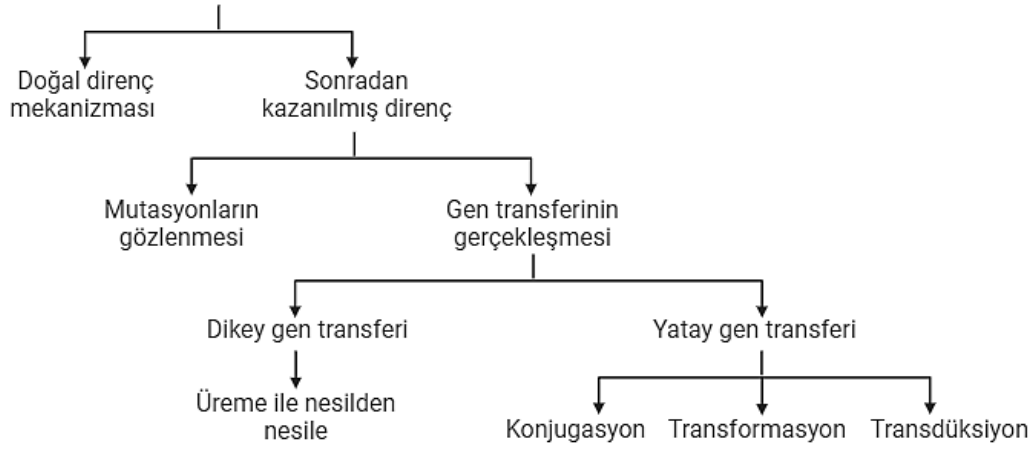
Çizelge 1. Antibiyotiklerin onaylandığı veya kullanıma izin verildiği ve bunu takiben ilk kez antibiyotik direncinin gözlemlendiği mikroorganizmalar ve tarihleri

Table 1. Historical flow chart including the microorganisms and dates when antibiotics were approved or authorized for use, followed by the microorganisms in which antibiotic resistance was first observed

AKY	Keşfedilen antibiyotik	Keşfedilen antibiyotiğe direncin gözlemlendiği ilk mikroorganizma ve gözlemlendiği yıl	Kaynaklar
1943	Penisilin	<i>Staphylococcus aureus</i> (1942)	(Rammelkamp ve Maxon, 1942)
1950	Tetrasiklin	<i>Shigella dysenteriae</i> (1953)	(Roberts, 1996)
1953	Eritromisin	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (1968)	(Leclercq ve Courvalin, 2002)
1958	Vankomisin	<i>Enterococcus faecalis</i> (1988)	(Akpaka ve ark., 2016)
1959	Amfoterisin B	<i>Candida auris</i> (2016)	(Lockhart ve ark., 2017)
1960	Metisilin	<i>S. aureus</i> (1960)	(Harkins ve ark., 2017)
1967	Gentamisin	<i>Enterococcus faecalis</i> (1979)	(Patterson ve Zervos, 1990)
1972	Vankomisin	<i>Enterococcus faecium</i> (1986)	(Zanella ve ark., 1999)
1980	Geniş spektrumlu sefalosporinler	<i>E. coli</i> , geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten (1983)	(Knothe ve ark., 1983)
1980	Azitromisin	<i>Salmonella enterica</i> (2011)	(Sjölund-Karlsson ve ark., 2011)
1985	İmipenem ve Seftazidim	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (1987)	(Rice ve ark., 1990)
1986	Karbapenem grubu antibiyotikler	<i>K. pneumoniae</i> (1996)	(Chen ve ark., 2014)
1987	Siprofloksasin	<i>E. coli</i> (2004)	(Gagliotti ve ark., 2007)
1996	Levofloksasin	<i>S. pneumoniae</i> , penisiline dirençli (1996)	(Klugman ve ark., 1996)
2000	Linezolid	<i>S. aureus</i> , linezolid dirençli (2001)	(Michalik ve ark., 2021)
2001	Kaspofungin	<i>Candida</i> spp. (2004)	(Perlin, 2015)
2003	Daptomisin	<i>S. aureus</i> , metisilin dirençli (2004)	(Mangili ve ark., 2005)
2010	Seftarolin	<i>S. aureus</i> (2011)	(Long ve ark., 2014)
2015	Seftazidim/ Avibaktam	<i>K. pneumoniae</i> , KPC üreten (2015)	(Humphries ve ark., 2015)
2018	Meropenem/ Vaborbaktam	<i>E. coli</i> ve <i>K. pneumoniae</i> (2018)	(Sabet ve ark., 2018)
2019	Delafloksasin	<i>E. coli</i> ST43 (2023)	(Gulyás ve ark., 2023)
2020	Sefiderokol ve Lefamulin	<i>E. coli</i> (2022)	(Zalas-Wiecek ve ark., 2022)

AKY: Antibiyotiğin keşfedildiği yıl

Antibiyotik direnci kazanımı



Şekil 1. Bakterilerin direnç geni kazanma yolları (Sharma ve ark., 2020)

Figure 1 Mechanisms by which bacteria gain resistance

Sonradan kazanılmış antibiyotik direnç, patojen bakterilerin genlerinde meydana gelen mutasyonlar veya direnç genlerinin yatay gen transferi yoluyla kazanılmasıyla ortaya çıkmaktadır (Reygaert, 2018). Antibiyotik direnç kazanımı, bakterilerin genetik materyallerini transdüksiyon, konjugasyon, transformasyon ve adaptif direnç olmak üzere dört teknikten biriyle paylaşmasına olanak tanıyan yatay gen transferi aracılığıyla gerçekleşmektedir (Christaki ve ark., 2020). Sonradan kazanılmış direnç mekanizmasında, patojen organizma antibiyotiğe maruz kaldığında, antimikrobiyal ajanı modifiye edebilir, inaktive edebilir veya hücre dışına atmak suretiyle direnç geliştirebilirler. Bu mekanizmalar, mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı yanıt olarak geliştirdiği savunma stratejileridir (Egorov ve ark., 2018).

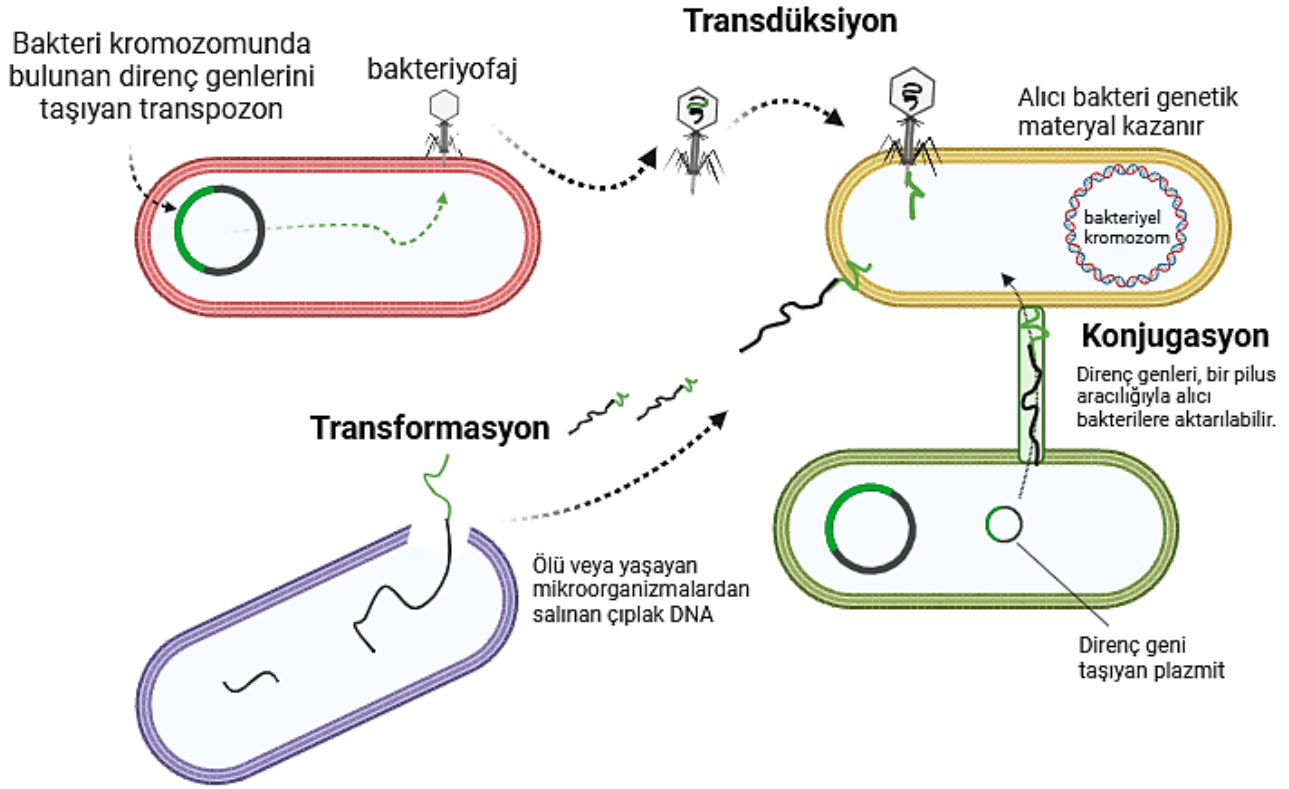
Transdüksiyonla ile gen aktarımı, bakteri hücrelerini enfekte eden bakteriyofajlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Taşıyıcı faj dirençli bir bakteriden aldığı genetik materyali başka bir bakteriye aktarır. Temel olarak bakteriyofaj, verici bakteriye bağlanıp genetik materyalini ona enjekte ederek kendisini bakteri genomuna dahil eder. Bakteriyofajın kopyalanmasıyla direnç genlerini içeren genomu taşıyan birden fazla bakteriyofaj üretilmiş olur. Böylece yeni oluşturulan bakteriyofaj başka bir bakteriyi enfekte ettiğinde direnç genlerini içeren genomu da bu bakterilere aktararak direnç genlerinin yayılmasına neden olur (Christaki ve ark., 2020; Dibek ve ark., 2020; Helmy ve ark., 2023).

Bakterilerde genetik materyalin transferi olarak bilinen konjugasyonda direnç genini kodlayan bir plazmiti içeren verici bakteri hücresi alıcı bakteriye sitoplazmik köprü üzerinden aktarılır. Bu sürecin başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesi için bir pilus (bakteriler arasındaki genetik materyalin transferini sağlayan proteinlerden oluşan supramoleküler yapı) ve tip IV salgı sistemi gerekmektedir. Tek bir konjugasyon olayında çoklu ilaç direncinin transferi mümkün olabilmektedir. Tek bir plazmit üzerinde çoklu direnç genleri bulunabilmekte ve çoklu direnç genlerinin tek bir plazmid üzerinde toplanmasına mobil genetik elementler (transpozonlar, integronlar ve ekleme dizisi ortak bölgeleri-ISCR-element) aracılık etmektedir (Christaki ve ark., 2020; Helmy ve ark., 2023).

Transformasyon, serbest direnç genlerini taşıyan bakterilerin ölmesinin ardından meydana gelmektedir. Bakteriyel transformasyon, bakteriyel lizis sonucu açığa çıkan genetik materyalin, saf DNA olarak başka bir bakteri tarafından alınarak kendi genomuna dahil edilmesiyle gerçekleşen bir genetik rekombinasyon şekli olarak tanımlanmaktadır. Transformasyonda tipik olarak benzer bakteri suşları veya aynı bakteri türünün suşları arasında gen aktarımı gözlenir (Chaguza ve ark., 2015; Kayış, 2019; Meral ve Korukluoğlu, 2014). Şekil 2’de bakterilerde görülen yatay gen transferi mekanizmaları verilmiştir.

Çevre ve koşullarına bağlı kazanılan direnç (adaptif direnç) için evrensel olarak kabul edilmiş bir tanım bulunmamaktadır. Bunun üzerine Fernández ve Hancock (2012) adaptif direnci, “çevresel bir tetikleyiciye maruz kalmanın bir sonucu olarak gen ve/veya protein ifadesindeki değişiklikler nedeniyle bir bakterinin antibiyotiklere karşı geçici direnç kazanması” olarak tanımlamışlardır. Adaptif direnç, belirli bir çevresel sinyal veya stresin varlığında, hücrenin kazandığı bir direnç mekanizmasıdır. Bu duruma çoğalma fazı, pH, ortamın iyon konsantrasyonu, hücrenin beslenme koşulları ve öldürücü olmayan dozlarda antimikrobiyallere maruz kalma örnek olarak verilebilir. İçsel ve sonradan kazanılmış direncin aksine, adaptif direnç geçicidir. Bakterilerin antibiyotik tehdidine daha hızlı yanıt vermesini sağlayan adaptif dirençte, genellikle tetikleyici sinyal ortadan kalktığında hücre normal durumuna geri dönmektedir (Fernández ve Hancock, 2012; Sandoval-Motta ve Aldana, 2016).

Adaptif direncin, çevresel değişikliklere yanıt olarak gen ekspresyonundaki modülasyonların sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Çevresel uyaranlara yanıt olarak dirençteki artış, uyarının kaldırılmasının ardından her zaman eski haline dönmeyebilir. Bu durum, bakteriyel popülasyonların antibiyotiklerin düşük seviyelerde bulunduğu ortamlarda adaptif direnç yoluyla çoğalma yeteneği geliştirmelerine olanak tanır. Sonuç olarak, bu süreç daha etkili ve kalıcı direnç mekanizmalarının evrimleşmesine yol açabilir (Christaki ve ark., 2020; Giacometti ve ark., 2021; Sandoval-Motta ve Aldana, 2016).



Şekil 2. Bakterilerde yatay gen aktarımı (Lai ve ark., 2022'den uyarlanmıştır)
Figure 2. Horizontal gene transfer in bacteria

Antibiyotik Direnç Krizinin Patojenler Yoluyla Gıda Zincirinde Yayılma Yolları ve Nedenleri

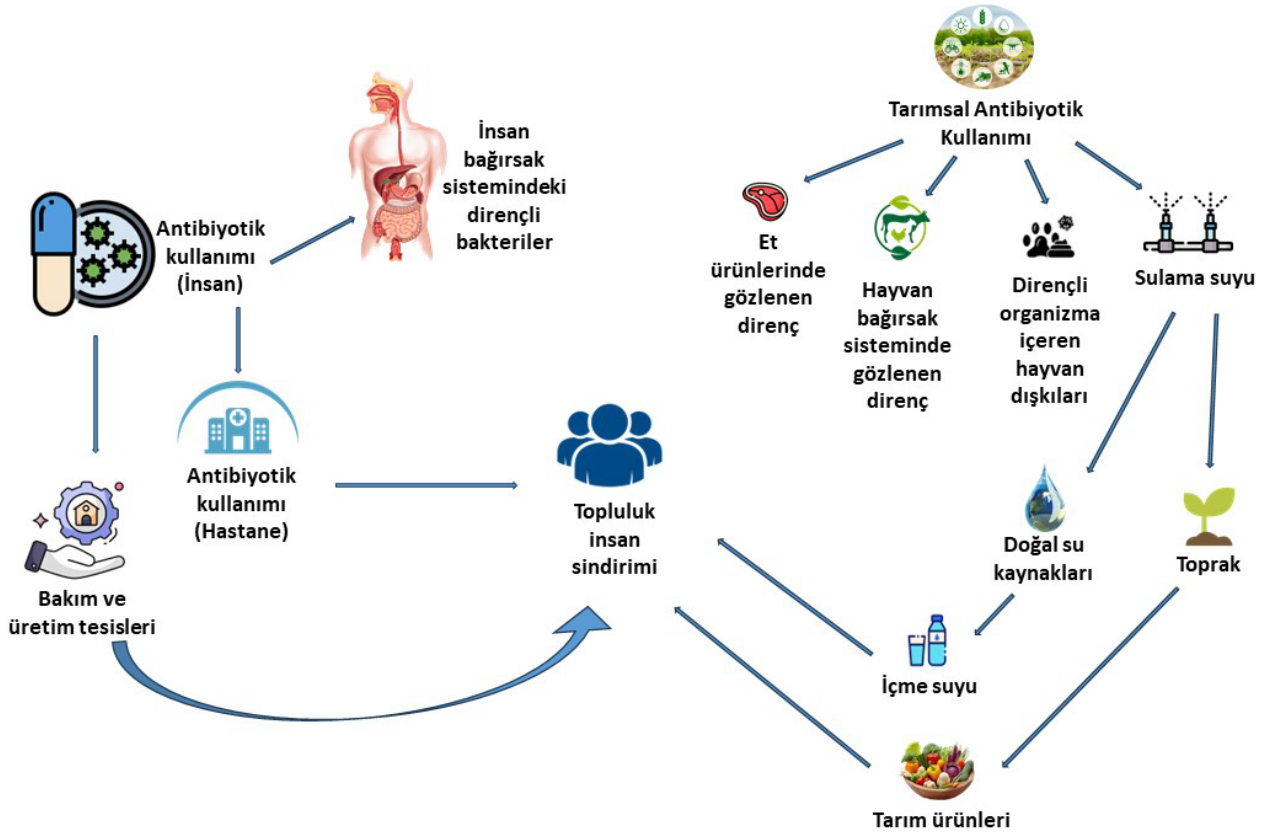
Antibiyotik direnç gelişen bir kriz durumudur ve bunun birçok sebebi vardır. Doğaya doğrudan atılan antibiyotikler, hayvancılıkta yanlış kullanılan antibiyotikler, antibiyotiklerin üretimi, kullanımı ve imhası üzerinde sıkı ve etkili denetim ve kontrol eksikliğinden dolayı antibiyotik direnç krizi oluşabilmektedir (Muteeb ve ark., 2023). Sanayileşmeye bağlı olarak insan faaliyetleri, gıdalarda ve doğal çevrede antibiyotik kalıntılarının bulunmasına yol açmaktadır. Bu durum, antibiyotiğe dirençli bakterilerin direnç genleriyle birlikte gelişimini ve yayılmasını artırarak, dirençli bakteri ve genlerin bolluğunun artmasına neden olmaktadır (Manyi-Loh ve ark., 2018).

Gıdalar, antimikrobiyal direnç kazanmış patojen bakterilerin yayılması için mükemmel bir ortam oluşturmaktadır. Antimikrobiyal direnç kazanmış patojen bakteriler, çiftlikten sofraya giden süreçte herhangi bir zamanda gıda işleme ve tedariğinde bulaşan olarak zincire dahil olabilmektedirler (Giacometti ve ark., 2021). Çiftlik üretimlerinde, gıdalara bulaşma, bu gıdalarda çoğalma ve bunlarla taşınma antimikrobiyal direnç kazanmış patojen bakterilerin çiğ ve az pişmiş ihtimali yüksektir. Antimikrobiyal direnç kazanmış patojen bakterilere maruz kalma yolları gıda tüketimi ile dolaylıdır ancak enfekte hayvanlarla, içilebilir ve kullanım suyu ile veya biyolojik bileşenler (kan, idrar, dışkı, tükürük vs.) temas yoluyla doğrudandır (Samtiya ve ark., 2022). Antibiyotiklere dirençli bakterilerin gıda aracılığıyla da dahil olmak üzere farklı kaynaklardan insan vücuduna geçiş yolları Şekil 3'te verilmiştir.

Antimikrobiyal Direnç Kazanmış Patojenlerin Hayvansal Gıdalar Yoluyla Yayılımı

Hayvansal kaynaklı gıdalarda yayılım yollarının merkezinde çiftlik hayvanları ve bu hayvanlardan elde edilen et, süt, yumurta gibi ürünler yer almaktadır. Et ürünlerinde en büyük tehlike *Salmonella*'dır. *Salmonella*, 2.500'den fazla tanımlanmış serotipe sahip olup, 150'den fazla serotip gıda kaynaklı salmonelloza neden olabilir. Ancak, *S. typhimurium* ve *S. enteritidis*'in görülme sıklığı en yaygın olanlardır (Abebe ve ark., 2020). İnsanlarda salmonelloza neden olan bu patojenler, yaygın olarak kontamine olmuş kümes hayvanları, sığır eti, tavuk, hindi, domuz eti, yumurta, süt ve bunlardan üretilen ürünlerde görülür. Gıda hayvanı üretiminde, hastalıkların tedavisinde ve büyümenin teşvik edilmesi amacıyla antimikrobiyal ajanların artan kullanımı, antibiyotik dirençli *Salmonella* patojeninin ortaya çıkmasında önemli bir faktördür. Bununla birlikte *Salmonella* türleri arasında antimikrobiyal direncin artan görülme sıklığı nedeniyle tedavi başarısızlığı riski de bulunmaktadır (Arslan ve Eyi, 2010). Son zamanlarda ortaya çıkan çoklu ilaca dirençli *S. typhimurium* DT104, suşunun daha ziyade kontamine sığır eti tüketimi yoluyla bulaştığı tespit edilmiştir (Abebe ve ark., 2020).

Türkiye'de gerçekleştirilmiş başka bir çalışmada, *S. typhimurium*'un farklı suşlarında bulunan patojenite adaları ve direnç genleri Ekici ve arkadaşları (2021) tarafından *in silico* (bilgisayar destekli) analizlerle incelenmiştir.



Şekil 3. Antibiyotiklere dirençli bakterilerin gıda da dahil olmak üzere farklı kaynaklardan insan vücuduna geçiş yolları (Cole ve Singh, 2017 ve Samtiya ve ark., 2022'den uyarlanarak hazırlanmıştır)

Figure 3. Transmission pathways of antibiotic-resistant bacteria from various sources, including food, to human body (adapted from Cole and Singh, 2017 and Samtiya et al., 2022)

Çalışmada, on beş farklı *S. typhimurium* suşunun genomik verileri kullanılarak analiz edilmiş; genomik yakınlık CSI filogeni yazılımı ile değerlendirilmiştir. Antimikrobiyal direnç genleri ResFinder ile, patojenite adaları SPIFinder ile ve serotip analizleri SeqSero kullanılarak incelenmiştir. Yazarlar, suşların genomik benzerliğini %97'nin üzerinde bulmuş, %60'ının ST19 genotipinde olduğunu tespit etmişlerdir. Tüm suşlar SPI-1, SPI-2, SPI-3, SPI-4 gibi patojenite adalarını taşıırken, SGII patojenite adası yalnızca üç suшта bulunmuştur. Ayrıca, tüm suşlarda aminoglikozid direnciyle ilişkili aac(6)-Iaa geni tespit edilmiştir. SGII taşıyan suşların çoklu antibiyotik direnci sergilediği belirlenmiş ve bu direnç desenin halk sağlığı açısından kritik öneme sahip olduğu ortaya koyulmuştur. Yeni nesil dizileme tekniklerinin, *S. typhimurium* gibi önemli enfeksiyon etkenlerinin moleküler epidemiyolojisini anlamada ve enfeksiyonlardaki virülans mekanizmalarını aydınlatmada büyük bir rol oynadığı belirtilmiştir.

Bununla birlikte su ürünleri yetiştiriciliği sistemlerinde ve balık çiftliklerinde yetiştirilen deniz ürünlerine kontamine olmuş patojen bakterilerin direnç kazanmaya daha meyilli olması ve dirençli genlerinin su vasıtasıyla dolaylı olarak aktarılabilmesi sebebiyle "antimikrobiyal direncin sıcak noktası" olarak tanımlanmıştır (Caputo ve ark., 2023).

Kinolon dirençli *E. coli*'nin sığır ve çiftlik ortamında yaygın bir şekilde bulunduğu bilinmektedir. Bunun üzerine Duse ve arkadaşları (2016) yirmi üç süt çiftliğinde süttten kesilmiş buzağılardan üç yüz kırk beş dışkı örneği, doğum

sonrası ineklerden yüz on beş dışkı örneği ve onun haricinde iki yüz elli yedi çevre örneği toplamışlardır. Yapılan değerlendirmede dışkı örneklerinin %60 (buzağı) ve %28 (inek), çevre örneklerinin ise %44'ünde kinolon dirençli *E. coli* olduğu tespit edilmiştir.

Gıda sektöründe karşımıza çıkan direnç genleri ve bu direnci kazanmış patojenlerin bulaş kaynağı, özellikle hayvancılık sektöründe daha yaygındır. Kullanılan antibiyotik ajanlar (örneğin, tetrasiklin, penisin) ve büyüme faktörü olarak kullanılan hormonlar (örneğin, östradiol, projesteron ve somatotropin) direnç gelişimine neden olduğu konusunda endişeler, dirençli suşların tespit edilmesiyle artmıştır (Helmy ve ark., 2023). Ancak ilginç bir şekilde 1969 tarihli Swann tavsiyeleri antibiyotiklerin hayvanlarda ve tarımda tedavi amaçlı olmayan kullanımını yasaklanması yönündeki ilk çağrı olarak yapılmıştır. Bu öneri bugüne kadar pek çok ülkede uygulanması imkansız olan, makul ancak son derece tartışmalı bir öneri olarak literatüre geçmiştir (Davies ve Davies, 2010).

Hayvansal Kökenli Olmayan Gıdalarla İlişkili Yayılma

Hayvansal kökenli olmayan gıdalarla ilişkili antimikrobiyal dirence ilişkin literatür verileri sınırlı sayıdadır (Samtiya ve ark., 2022). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), meyve ve sebzelerin sağladıkları zengin besin içerikleri nedeniyle, sağlıklı beslenmenin bir parçası olarak günlük tüketimini teşvik etmektedir. Ancak, birçok taze yapraklı ve yapraksız sebzenin, kök sebzelerin, filizlerin ve meyvelerin çiğ

tüketimi, insanların antibiyotiğe dirençli bakteriler de dahil olmak üzere gıda kaynaklı bakteriyel patojenlere maruz kalmasına neden olabilmektedir. Gıda zinciri yoluyla antimikrobiyallere dirençli patojenlere maruz kalmanın daha fazla gıda kaynaklı hastalık salgılarına neden olduğu rapor edilmektedir (Holzel ve ark., 2018).

Taze meyve ve sebzeler, sulama yoluyla veya biyoyakıtların ve hayvan gübresinin gübre olarak kullanılması gibi çiftçilik sırasında dışkı atıklarıyla doğrudan temas yoluyla, üretim ve tedarik zinciri boyunca birçok noktada bakteriyel patojenlerle kontamine olabilmektedir. Bulaşı, ürünün depolanması ve taşınması sırasında da meydana gelebilmektedir (Rahman ve ark., 2022). Bu potansiyel kontaminasyon yolları et ve et ürünleri grubu gıda ürünlerinde iyi bir şekilde çalışılmış olsa da taze meyve ve sebzelerin antimikrobiyal direnç kazanmış patojenler ile kontaminasyonuna ait veri eksikliği bulunmaktadır. Usui ve arkadaşları (2019) Japonya'daki yedi süpermarketten toplam yüz otuz taze sebze örneği toplamış ve saptadıkları baskın cinsin, sebze numunelerinin %7,7'sinden izole edilen 10 genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten *Pseudomonas* spp. olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan değerlendirmede *Pseudomonas* suşlarının iki GSBL geni taşıdığı tespit edilmiş ve bazı suşların çoklu antibiyotiğe dirençli olduğu kanısına varılmıştır. Sonuç olarak taze sebze ürünlerin önemli bir bulaşma kaynağı olduğu ve bulaşmayı önlemek için daha sıkı hijyen önlemlerin alınması ve izleme yapılması gerektiği belirtilmiştir.

Antimikrobiyal Direncin Çevre ve Su ile Yayılımı

Gelişen sanayi ve ticaret faaliyetleri ve buna bağlı olarak artan antibiyotik tüketimi, hayvansal üretim ve gıda dışı ürünler haricinde de antibiyotik direnç genlerinin ve bu antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların hızla yayılmasına neden olmaktadır (Prestinaci ve ark., 2015).

İnsan ve hayvan dışkıyla dışarı atılan dirençli patojenler, doğal ekosistemlerde birikebilir ve çevreye yayılabilir. Bununla birlikte, ilaç kalıntıları kanalizasyon sularına veya içme sularına karışarak su kirliliğine yol açabilir. Bu nedenle, su sistemlerindeki doğal ekosistemlerde biriken antibiyotik kalıntılarını ve çevresel seçim baskısını azaltmak amacıyla, daha etkili atık su arıtma tekniklerinin geliştirilmesi ve hızlıca parçalanabilen antibiyotiklerin geliştirilmesi önerilmektedir (Jordan ve Gathergood, 2013; Samrot ve ark., 2023).

Üretim tesislerindeki atık su arıtma sistemleri antibiyotiklerin, antibiyotiğe dirençli bakterilerin ve genlerin (*bla* genleri, *mecA*, *tetA*, *erm*) seviyesini azalttığından dolayı önemlidir. Ancak diğer bir taraftan da atık su arıtma tesisleri antibiyotiklere direnç genlerinin veya mikroorganizmaların yayılmasına yönelik rezervuarlardır ve bunların yayılmasını önlemek veya risk yönetimini kontrol etmek zor olabilmektedir (Sambaza ve Naicker, 2023). Atık su arıtma tesislerinde bulunan direnç genlerinin ve bu genlere sahip patojenlerin tespiti üzerine farklı çalışmalar yapılmıştır. Godinho ve arkadaşları (2024) evsel ve endüstriyel atık su alan bir tesisten bakteri izole etmiş ve antibiyotik direncini kodlayan genleri moleküler yöntemlerle taramışlardır. Araştırmacılar izole ettikleri elli bakterinin genomik DNA izolasyonunu yapmış ve evrensel primerler 27F ve 1492R kullanılarak

16S rRNA geninin PCR amplifikasyonu gerçekleştirmişlerdir. Ardından tüm ampliconlar saflaştırılmış ve örnekler tanımlama yapılabilmesi için dizileme analizleri sonuçları NCBI Genbank veritabanında standart nükleotid BLAST yapılarak izole bakterilerin %50'sinin *Enterococcus* cinsine ait olduğunu tespit edilmiştir. İzolatların antibiyotiklere fenotipik direncinin araştırılması sonucunda en yaygın olarak tetrasiklin (%32,5) ve ampisiline (%25) dirençli oldukları bulunmuştur. *Citrobacter*, *Shigella* ve *Klebsiella* patojenlerinin ise çoklu ilaca dirençli olduğu tespit edilmiştir. Araştırma sonucunda, yazarlar ham atık sudan çevreye boşaltılan son atık suya kadar antibiyotiğe dirençli suşların bulunması nedeniyle atık su arıtma tesisi sistemlerinin antibiyotiklere dirençli bakterilerin yayılmasını engelleme konusundaki etkinliğinin önemini vurgulamışlardır.

Antibiyotik Direncinin ve Direnç Kazanmış Mikroorganizmanın Üzerine Gıda İşleme Yöntemlerinin Etkisi ve Gıda ile Temas Eden Çalışanlar ile Yayılım

Güvenli, besleyici gıda ve gıda ürünleri toplum sağlığının sürdürülmesi ve geliştirilmesinin anahtarıdır. Ancak gıdalar hijyenik bir şekilde işlenmediğinde kirlenmekte ve tüketim için sağlık riski taşıyan hale gelebilmektedir. Gıda ürünleri üretim ve dağıtım sürecinin herhangi bir noktasında kontamine olabilmektedir. Satılan gıdanın kontamine olmasının birincil sorumluluğu ise gıdayı işleyenlere aittir (Vicar ve ark., 2023). Gıda ürünlerinde antimikrobiyal direnç kazanmış mikroorganizmanın yayılması kötü hijyen uygulamaları veya kontamine gıdaların işlenmesinden kaynaklanan çapraz kontaminasyon ile ilişkilendirilmektedir (Samtiya ve ark., 2022).

Toplu gıda üretimi, özellikle yemek servisi yapan kurumlar, geniş çapta bulaşma olasılığı nedeniyle yüksek salgın riski altındadır. Yenew ve Tadele (2020) Debre Tabor Üniversitesi yemekhanesinde gıda işleyicilerinin antibiyotiğe dirençli bakterilerle kontaminasyonunu ve ilişkili faktörleri belirlemeyi amaçlayarak bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu kapsamda çalışanlardan izole edilen mikroorganizmaların (*E.coli*, *Salmonella* spp. *Shigella* spp.) ortalama çoklu ilaç direnç oranı \geq 85 olarak bulunmuştur. Dirençli suşların 3 veya daha fazla antibiyotiğe dirençli olduğu belirlenmiştir. Bunun yanında araştırmacılar gıda çalışanlarından izole edilen patojen *E. coli* suşlarının amoksisilin, kotrimoksazol ve vankomisine dirençli olduğunu belirlemişlerdir.

Gıda işleme ve muhafazaya yönelik dirençli suşların teknolojiler (yüksek basınç, iyonlaştırıcı radyasyon, ultraviyole radyasyon ve darbeli elektrik alanı) besinsel ve duysal nitelikleri korurken hücrelerin genetik materyali olan DNA'nın sarmal yapısını açarak mikrobiyal yükün azalmasına neden olabilmektedir. Bu teknolojiler mikrobiyal hücreleri kısa sürede öldürebilmektedir. Böylece gıdanın mikrobiyal güvenliği sağlanabilmektedir (Jadhav ve ark., 2021). Dirençli suşların hücre zarının parçalanmasına bağlı olarak, anti mikrobiyal direnç ile ilişkili genetik materyalin gıdanın temas ettiği ortamlara salınma ve aktarılma potansiyeli direnç geninin yayılması açısından tehlike arz etmektedir (Samtiya ve ark., 2022).

McMahon ve arkadaşları (2007) ölümcül olmayan gıda koruma stresinin (yüksek veya düşük sıcaklık, ozmotik stres ve pH stresi), gıdalla ilişkili üç patojen (*E. coli*, *Salmonella enterica* serovar typhimurium ve *S. aureus*) tarafından ifade edilen antibiyotik direnci üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Araştırma sonuçlarına göre, yüksek sıcaklıkta (45 °C) inkübasyon antibiyotik direncini azaltırken, arttırılmış tuz (> %4,5) veya düşürülmüş pH (< 5,0) koşulları altında inkübasyon antibiyotik direncini arttırmıştır. Ayrıca, bazı patojenlerin stres faktörleri ortadan kalktıktan sonra bile daha yüksek seviyelerde antibiyotik direnç ifade etmeye devam ettiği gözlemlenmiştir. Böylece gıda ürününe uygulanan bakterisidal ve bakteriyostatik gıda işleme teknolojilerinin kullanımı, gıda kaynaklı patojenler arasında antimikrobiyal direncin gelişmesine ve yayılmasına yol açabilmektedir.

Antimikrobiyal direncin gıdalarda bulunmasının diğer olası yolları arasında fermentasyon sırasında veya probiyotik olarak gıdalara eklenen bakterilerde de yer alabilmektedir. Gıdada gözlenen konjugasyon deneysel çalışmalarda rapor edilmiş ve plazmit kaynaklı ampisilin direnç genlerinin *S. typhimurium*'dan aşılansız sterilize süt ve kıymadaki *E. coli* K12'ye transferi rapor edilmiştir (Walsh ve ark., 2008). Toomey ve arkadaşları (2009) laktik asit bakterilerinden (LAB) potansiyel patojen suşlara antimikrobiyal direncin aktarılabilirliğini *in vitro* yöntemler kullanılarak incelemişlerdir. Aktarılabilir DNA materyali üzerinden eritromisin veya tetrasiklin direnç belirteçleri içeren beş LAB verici tarafından (*E. faecalis*, *L. lactis*) patojenik suşlara (*Listeria* spp., *Salmonella* spp., *S. aureus* ve *E. coli*) direnç geni aktarılabilirliğini göstermişlerdir. Çalışmalar kapsamında, *in vitro* transfer deneyleri verici ve alıcı bakteriler arasında gerçekleştirilmiştir. Tüm aktarım suşlarının fenotipik ve moleküler yöntemlerle doğrulanması yapılmıştır. LAB suşlarından *Listeria* spp.'ye eritromisin direncinin yüksek aktarım frekanslarıyla (alıcı başına transkonjuganlar $5,1 \times 10^{-4}$ kadar) gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, eritromisin ve tetrasiklin direncinin LAB türleri arasında *in vitro* yöntemlerle yüksek sıklıkta (alıcı başına $2,7 \times 10^{-8}$ ila $1,1 \times 10^{-3}$ arasında değişen frekanslarla) aktarıldığı tespit edilmiştir. Ancak, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* ve *E. coli* 'ye herhangi bir direnç aktarımı gözlenmemiştir. Sonuç olarak yazarlar LAB'nin, direnç belirteçlerinin, LAB ile patojenik suşlar (örneğin *Listeria* spp.) arasında yayılmasında potansiyel bir kaynak olabileceğini ortaya koymuşlardır.

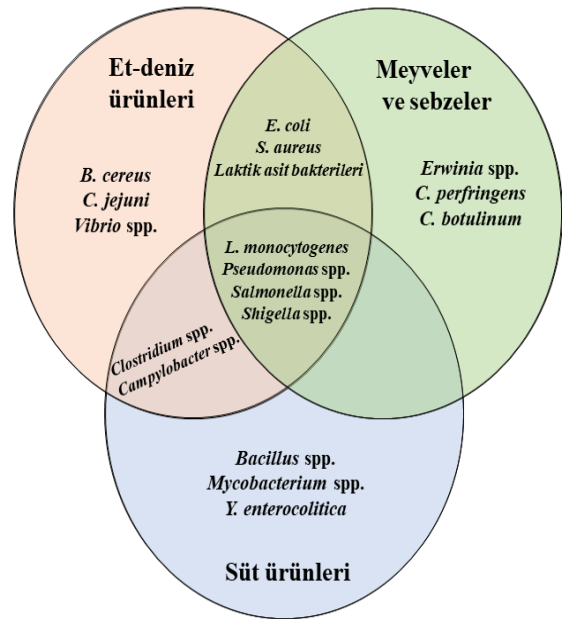
Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'nin (EFSA) genetiği değiştirilmiş organizmalar (GDO) paneli, genetiği değiştirilmiş bitkilerde antibiyotik direnç genlerinin işaretleyici genler olarak kullanılmasına ilişkin bir görüş yayınlamıştır. Bu görüş, transgenik olayların seçiminde antibiyotik direnç işaret genlerinin güvenli kullanımına dair endişeleri ele almaktadır. Panel, genetiği değiştirilmiş bitkilerden bakterilere gen aktarımı yoluyla insan ve hayvanlarda antibiyotiklere karşı direncin artabileceği endişesine dikkat çekmiştir. Ancak yapılan değerlendirme, bu tür işaretleyici genlerin kullanımıyla antimikrobiyal direnç genleri için gen aktarımı riskinin çok düşük olduğunu ortaya koymuştur. Buna rağmen, EFSA, antimikrobiyal direncin yayılmasında bu işaretleyici genlerin bir risk oluşturabileceğini vurgulamıştır (European Food Safety Authority (EFSA), 2004).

Antibiyotik Direnç Gösteren Gıda Kaynaklı Patojenler

Gıda kaynaklı patojen bakteriler, dünya çapında insanlarda görülen gıda kaynaklı hastalıkların üçte ikisinin etkenidir ve gelişmekte olan ülkelerde oran daha yüksektir (Abebe ve ark., 2020; Bhunia, 2018; Reygaert, 2018). Şekil 4'te gıda kaynaklı patojen bakteriler ve potansiyel olarak bulunabilecekleri gıdalar belirtilmiştir. Tıbbi tedavi amaçlı ve hayvan yetiştiriciliğinde kullanılan antibiyotikler dolaylı şekilde gıdalara bulaşabilmektedir. Bu gıdaların tüketimi sonrasında organizmada mutasyonlar gözlenebilmektedir. Bu durum, gıda ile bulaşan patojenlerin etkisinin değişmesine yol açmakta ve bu patojenler, yeni özellikler kazanmış organizmalar olarak değerlendirilmektedir (Manyi-Loh ve ark., 2018).

S. aureus koagülaz pozitif, Gram pozitif, hareketsiz ve endospor oluşturmeyen bir koktur. Büyüme için en uygun sıcaklık 30-37 °C, pH ise 7-7,5'tir. Ayrıca %15'e kadar NaCl konsantrasyonlarında da gelişebilmektedir (Kadariya ve ark., 2014). *S. aureus* nedeniyle gıda zehirlenmelerine yol açar. *S. aureus* enterotoksinleri yüksek sıcaklık da dahil olmak üzere stres faktörlerine karşı dirençli kalabilmektedir (Grispoldi ve ark., 2021).

S. aureus metisilin, oksasilin, sefoksitin, sefuroksim, oksasilin ve amoksisilin-klavulanik asite karşı direnci ile bilinmektedir. Metisiline dirençli *S. aureus*, enfeksiyonlara yol açan başlıca patojenlerden biridir ve dünya çapında insan sağlığı için büyük bir tehdit haline gelmektedir (da Silva ve ark., 2020; Naeim ve ark., 2023). İlk başta *S. aureus*'ın metisiline direnci klinik ortamlardan izole edilen suşlarda tespit edilmiştir, ancak son yıllarda hastane ortamı dışında metisiline dirençli *S. aureus* hücreleri et, kümes hayvanları, süt, salatalar, hazır yiyecekler ve peynirlerde tespit edilmiştir (Naeim ve ark., 2023).



Şekil 4. Gıda kaynaklı bakteriler ile gözlemlendiği gıdalar (Cole ve Singh, 2017'den uyarlanmıştır)

Figure 4. Foodborne bacteria and the foods they have been observed in (adapted from Cole and Singh, 2017).

Tanaman ve Vural (2023) ülkemizde gerçekleştirdiği bir çalışmada İstanbul merkezli organik ürün satan marketlerden satın alınan süt, kefir, yoğurt, beyaz peynir, kaşar peyniri, dil peyniri, keçi peyniri ve tereyağından oluşan toplam yüz dört adet örnekten izole edilen *Staphylococcus* spp.'nin antibiyotik duyarlılığını incelemiştir. Araştırmacılar *S. aureus* izolatlarında sefoksitin (metisilin) ve gentamisin direncini sırasıyla %50 ve %25 düzeyinde bulmuşlardır. Bunun yanında *S. aureus*, *S. sciuri*, *S. carnosus*, *S. hominis* ve *S. xylosus* izolatlarında en az iki ve daha fazla antibiyotiğe karşı direnç (çoklu direnç) saptamışlardır.

Lv ve arkadaşları (2021) gıda örneklerinden ve gıda zehirlenmesi salgınlarından elde edilen yüz otuz sekiz *S. aureus* suşunda penisilin direncinin oluşmasını sağlayan *blaZ* geni ve metisilin direncinin oluşmasını sağlayan *mec* geni varlığını araştırmışlardır. Yazarlar 9 suşta metisiline dirençli *mec* geninin varlığını doğrulamıştır ve bunların yüz otuz üçü *blaZ* genine sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

Saber ve arkadaşları (2022) yemeye hazır et ve gıda işleyicilerinden izole edilen yüz yetmiş altı örnekten altmış koagülaz pozitif *S. aureus* izolatı tespit etmişlerdir. Tüm izolatların *mecA* pozitif olduğunu belirlemişler ve dolayısıyla metisiline dirençli *S. aureus* olarak sınıflandırmışlardır. İzolatlar 0,25-0,92 arasında değişen çoklu antibiyotik direnç indeksleriyle çoklu direncin varlığını ortaya koymuşlardır. Bunun yanında araştırmada genellikle sefepime (%96,7), penisiline (%88,3) direnç yaygın olmakla birlikte ampisilin-sulbaktam (%65), siprofloksasin (%55), nitrofurantoin (%51,7) ve gentamisin (%43,3) dirençleri olduğunu da belirtmişlerdir. Bununla birlikte, metisiline dirençli *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan vankomisin antibiyotiğine dirençli *S. aureus* suşunun Saber ve arkadaşları (2022) tarafından tespit edilmesi endişe verici bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır.

E. coli insanların ve hayvanların sindirim sisteminde yaşayan fakültatif anaerob ve Gram negatif bir bakteridir. Bununla birlikte, genomun yüksek evrimsel değişkenliği, daha önce bilinmeyen özelliklere sahip türlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Enfeksiyonları genellikle dışkıyla kontamine olmuş su veya gıda tüketiminden kaynaklanmaktadır. Patojen *E. coli* zehirlenmesinde en sık görülen ürünler arasında meyve ve sebzeler, kümes hayvanları, domuz eti, sığır eti, balık ve süt yer almaktadır (Grudlewska-Buda ve ark., 2023).

Taniş ve arkadaşları (2021), Kahramanmaraş'ta satışı sunulan 30 lor peynirini mikrobiyolojik açıdan incelemiştir. İnceleme sonucunda otuz örneğin yirmi dokuzunda *E. coli* üremesi tespit etmişlerdir. Yaptıkları araştırma sonucunda yetmiş dört adet *E. coli* suşu tanımlamışlardır. İzole edilen suşlarda en yüksek direnç oranı sefuroksime (%88), en düşük direnç oranı ise sefepime (%1) karşı belirlenmiştir. Bununla birlikte levofloksasine karşı herhangi bir direnç bulunmadığını belirtmişlerdir. Yazarlar bu sonuçları değerlendirdiklerinde lor peynirlerinin üretimden tüketiciye ulaşana kadar kontaminasyona maruz kaldığını ve izole edilen *E. coli* suşlarında antibiyotik direncinin arttığını vurgulamışlardır. Araştırmacılar, gıda üretiminde ve depolama süreçlerinde daha dikkatli olunması gerektiğine, antibiyotik kullanımının kontrol altına alınmasının önemine ve satış koşullarının daha uygun şartlarda sağlanması gerektiğine vurgu yapmışlardır.

Babines-Orozco ve arkadaşları (2024) Latin Amerika ve Meksika'da gıdalardan izole edilen çoklu ilaca dirençli *E. coli*'yi analiz etmek amacıyla 2015'ten 2022'ye kadar yayınlanan literatürün sistematik bir taramasını gerçekleştirmişlerdir. Sonuç olarak bakıldığında gıda kaynaklı hastalıklara neden olan en önemli patojenlerden biri olan Shiga toksini üreten *E. coli* (STEC), *E. coli* O157:H7 olduğu tespit etmişlerdir. Bu enfeksiyonlar çoğunlukla az pişmiş kıyma, çiğ süt, salatalar, pırasa, çiğ patates, sebzeler, meyveler ve genellikle kötü hijyenik koşullarla ilişkilendirilen yiyecekler yolu ile bulaştığı belirlenmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO), 2017 yılında yayınlanan, insan sağlığına en büyük tehdidi oluşturan antibiyotiklere direnç kazanmış 12 bakteri ailesini içeren öncelikli patojenlerin ilk listesini açıklamıştır. Öncelikli antibiyotik dirençli patojenler listesine göre kritik öncelikli veya ilk dikkat edilmesi gereken patojenler arasında karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*, karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve karbapenem dirençli GSBL üreten *Enterobacteriaceae* türleri (*K. pneumoniae*, *E. coli* ve *Enterobacter* spp.) olarak yayınlanmıştır. Antibiyotiğe direnç kazanmış bu patojenler ciddi ölümcül enfeksiyonlara neden olabileceği belirtilmiştir (WHO, 2017). Hayvanlardan izole edilen ilk karbapenemaz gen belirteci, Almanya'da bir domuzdan elde edilen *bla_{VIM-1}* olmuştur. *E. coli*'de tespit edilen diğer karbapenemazlar arasında *bla_{NDM-1}* ve *bla_{NDM-5}* bulunmaktadır. *NDM-1*, Amerika Birleşik Devletleri ve Çin'de köpeklerden, kedilerden ve domuzlardan izole edilmiştir. *NDM-5* ise Çin, Hindistan ve Cezayir'de, sığır, kümes hayvanları, köpek, kedi ve balıklardan tespit edilmiştir (Poirel ve ark., 2018). Antimikrobiyal direncin kontrol altına alınmayarak artması ile WHO 2019 yılında, insan sağlığı üzerindeki etkisi nedeniyle küresel sağlığa yönelik en büyük on tehditten biri olarak kabul ettiğini bildirmiştir (Mancuso ve ark., 2021).

Salmonella spp., *Enterobacteriaceae* ailesine ait, Gram negatif, spor oluşturmeyen, fakültatif anaerob ve çubuk şeklindeki bakterilerdir. Bu bakteriler, genellikle gastroenterit ve enterik ateşe yol açar. *Salmonella*'nın başlıca kaynakları insan ve hayvanlardır. Enfeksiyon, taşıyıcı durumundaki hayvanların ve insanların dışkısından yayılmaktadır. İnsanlarda enfeksiyonlar, kontamine olmuş hayvansal gıdalar aracılığıyla meydana gelebilir. Bunlar arasında kanatlı etleri, yumurta ve yumurtadan yapılan ürünler, kırmızı et ve et ürünleri, kontamine süt ve süt ürünleri ile kabuklu deniz ürünleri bulunmaktadır (Asal, 2021).

Ağay ve Kimiran (2017) İstanbul ilinde satışı sunulan kıyma örneklerinden izole edilen on sekiz izolat, deniz suyu örneklerinden on dört izolat ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Temel Bilimler Bölümü Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilen dışkı örneklerinden izole edilen üç farklı *Salmonella* spp. izolatı üzerinde bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmaya göre, gıda ve deniz suyu kaynaklı *Salmonella* bakterilerinin antibiyotik dirençlilik oranının, klinik ve standart bakterilere göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca yazarları gıda kaynaklı örneklerden izole edilen izolatlarda çoklu antibiyotik direncinin tespit edilmesi sonucunda, besi hayvanlarında kullanılan antibiyotiklere karşı bakterilerin direnç kazandığı sonucunu ileri sürmüşlerdir.

Talukder ve arkadaşları (2023) Güney Asya'daki insan, hayvan ve çevresel izolatlardaki antimikrobiyal direnç durumunu belirlemek için Ocak 2010'dan Haziran 2021'e kadar çalışılmış veriler sistematik olarak incelenerek genel antimikrobiyal direncin 10 yıl içinde %53'ten %77'ye çıktığını belirtmişlerdir. Antibiyotiğe dirençli on sekiz farklı *Salmonella* serotipi arasında *S. enterica* en yaygın olarak belirlenmiş ve ardından *S. pullorum*'un geldiğini vurgulamışlardır. *Salmonella* izolatları en çok nalidiksik asit (%74,25) ve tetrasikline (%37,64) dirençli bulunurken, seftriakson (%1,07) ve sefiksim (%1,24) duyarlı olduğunu belirtmişlerdir.

L. monocytogenes Gram-pozitif, fakültatif anaerobik, kapsülsüz ve sporsuz bir bakteridir. Hücreler kısa, yuvarlak uçlu çubuk veya kokobasil şeklindedir. Optimum gelişme sıcaklığı genellikle 35-37 °C olup, suşlar 1-45 °C gibi geniş bir sıcaklık aralığında da gelişme gösterebilmektedir. Halotolerant olan *L. monocytogenes* yüksek konsantrasyonlardaki NaCl (%10-12) varlığında ve geniş pH aralığında (4,1-9,6) çoğalabilmektedir. Çiğ süt, önemli bir *L. monocytogenes* kaynağı olarak bilinmektedir. Bunun yanında süt ve süt ürünleri, sığır ve domuz eti ile fermente sucuk gibi et ve ürünleri, turp, lahana gibi taze ürünler ile deniz ürünlerinden ve gıdaların hazırlandığı yerlerde bulaşan olarak gözlenmektedir (Yavuz ve Korukluoğlu, 2010).

Pehlivanlar Onen ve Elmalı (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, Hatay'da üretilen yüz on altı yöresel peynir örneğinde *L. monocytogenes* varlığı ve antibiyotik dirençlilikleri incelenmiştir. Sonuç olarak, peynir örneklerinin yirmisinde *L. monocytogenes* tespit edilmiştir. Tüm izolatlar streptomisine dirençli bulunmuş, bunların bir kısmında ise kloramfenikol (2 suş), tetrasiklin (6 suş), ampisilin, vankomisin (biri suş), eritromisin (4 suş) ve gentamisin (5 suş) direnci tespit edilmiştir. Araştırmacılar, yöresel peynirlerde *L. monocytogenes*'in varlığının ve bu bakteride antibiyotik direncin halk sağlığı için risk oluşturduğunu vurgulamış ve denetimlerin artırılmasını önermiştir.

Moura ve arkadaşları (2024) Fransa'da ve deniz aşırı bölgelerde 2012 ve 2019 yılları arasında toplanan klinik (2908) ve gıda (2431) örneklerinden izole edilen *L. monocytogenes* üzerinde yapılan fenotipik antimikrobiyal direnç değerlendirmeleri ile dizileme verilerini kullanmışlardır. Bu süreçte antimikrobiyal dirençte bir artış olmadığı ve tüm izolatların (%100) listeriyoz için birinci basamak tedavi olan ampisilin ve amoksisiline duyarlı olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca yazarlar, tüm genom dizilemesinin (WGS) antimikrobiyal direnci tahmin etmede yüksek bir doğruluğa (>%99) sahip olduğunu ve bununla ilişkilendirilmiş genetik elementlerin (transpozonlar, profajlar veya plazmidler gibi) aydınlatılabileceğini de ortaya koymuşlardır. Dahası çalışma, kazanılmış direncin nadir olduğunu (%2,23) ancak gıda örneklerinde (%3,74) klinik örneklere (%0,98) göre daha yaygın olduğunu göstermişlerdir. *Campylobacter* spp., Gram negatif, hareketli, çubuk formda, spor üretmeyen küçük ve sarmal yapıli bakterilerdir. Bu bakterilerin başlıca bulaşma kaynağı kanatlıların bağırsak florasıdır. Bununla birlikte, sığır ve koyun gibi diğer çiftlik hayvanlarının bağırsaklarında da bulunabilmektedir (Kara ve Arpacı, 2023).

Hızlısoy ve arkadaşları (2020), Kayseri bölgesindeki üç farklı kesimhaneden kesim tahtası, kesimhane atık suyu, duvar, bıçak ve karkaslardan toplam 150 numune toplamışlardır. Bu numunelerden 17'si *Campylobacter* spp. açısından pozitif çıkmıştır. *Campylobacter jejuni* izolatlarının tamamı siprofloksasine dirençli bulunurken, enrofloksasine direnç oranı %87,5, neomisine direnç oranı %25, amoksisilin-klavulanik asite direnç oranı %25 ve eritromisine direnç oranı ise %12,5 olarak tespit edilmiştir. *C. coli* izolatında ise test edilen antibiyotiklere karşı direnç olmadığı belirtilmiştir. Benzer bir çalışma olan Al-Khresieh ve arkadaşları (2022) insanlardan, tavuk kloakasından, çiğ tavuk etinden, pastörize edilmemiş süttten ve sebzelerden alınan üç yüz altmış örnek incelenmiştir. Tavuklar, ruhsatlı ve ruhsatsız mezbahalardan temin edilmiştir. Çalışma, bu örneklerde *C. jejuni*'nin varlığını, biyokimyasal testler ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak virülans genleri olan *hipO*, *asp*, *dnaJ*, *cadF*, *cdtA*, *cdtB* ve *cdtC* ile moleküler olarak tanımlamıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde, tavuklardan alınan örneklerin çoğunda *C. jejuni* ve *C. coli* tespit edilmiştir, bunlardan 5 izolatın *C. coli*, 15 izolatın ise *C. jejuni* olduğu belirlenmiştir. Özellikle, tavuk boyunları ruhsatlı mezbahalardan alındığında *C. jejuni* kolonizasyonu %6,66 gibi düşük bir oranla tespit edilmiştir; buna karşın ruhsatsız mezbahalardan alınan boyunlarda bu oran %33,3'tür. Antimikrobiyal duyarlılık testleri, tüm *C. jejuni* izolatlarının antibiyotiklere dirençli olduğunu ve %53,5'inin altı antibiyotiğe karşı direnç gösterdiğini ortaya koymuştur. Tüm izolatlar, özellikle siprofloksasin, tetrasiklin ve aztreonama karşı dirençli bulunmuştur. Ayrıca, Penner testi, insan örnekleri, tavuk boyunları ve kloaka örneklerinde en baskın serotipi P:21 olarak belirlenmiştir. Atımlı alan jel elektroforez (PFGE) analizi, *C. jejuni*'nin insan örnekleri ve tavuk boyunları arasında tam genetik homoloji, kloaca örnekleriyle ise kısmi homoloji göstermiştir. Bu çalışma, tavuk üretiminin güvenliğini sağlamak ve gıda kaynaklı patojenlerle, özellikle *Campylobacter* ile enfeksiyon riskini sınırlamak için etkili müdahale stratejilerinin önemini vurgulamışlardır.

B. cereus, *Bacillaceae* familyasında yer alan bir Gram-pozitif, çubuk şeklinde bir bakteridir. Hücrenin tamamını saran flajellumları (veya Peritrik flajellaları) sayesinde hareketli olan bu bakteri, aerofilik özellik gösterir ve kemoorganotrofik bir yapıya sahiptir. *B. cereus*'un çoğalma aralığı 10-45°C arasında olup, optimal çoğalma sıcaklığı 37°C'dir. Spor oluşumu için minimum sıcaklık -1°C, maksimum sıcaklık ise 59°C olup, optimum sıcaklık 30°C civarındadır. Bu bakteri, hem çiğ hem de işlenmiş veya pişirilmiş gıdalarda bulunabilir. Ayrıca, donmuş ve pastörize edilmiş ürünlerde de canlı sporların bulunması ve düşük sıcaklıklarda bile bu sporların aktifleşebilmesi *B. cereus* ile ilgili endişeleri artırmıştır (Halkman ve Çilak, 2018; Sağlam ve Şeker, 2016).

Can ve Sarı (2023) tarafından yapılan çalışmada, Malatya'daki köy tipi peynirlerden alınan yetmiş beş örneğin elli beşinde (%73,3) *B. cereus* tespit edilmiştir. Araştırmacılar tarafından elde edilen tüm izolatların (%100) sefoksitine dirençli olduğu ve ayrıca rifampin (%94,5), penisilin (%87,2), eritromisin (%58,1), gentamisin (%56,3) ve kloramfenikol (%12,7) gibi antibiyotiklere de direnç gösterdiği gözlemlenmiştir.

Fiedler ve arkadaşları (2019) Almanya pazarında satılan çiğ sebze ürünlerinde bulunan toksin üreten *B. cereus sensu lato* (s.l.) grubuna ait yüz kırk yedi suşu incelemiştir. Yapılan analizler sonucunda, bu suşların tamamının (%100) penisilin-G ve sefotaksim gibi β -laktam antibiyotiklerine ve %99,3 oranında amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonu ile ampisiline karşı direnç gösterdiğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte araştırma sonucunda bu suşların çoğu siprofloksasin (%99,3), kloramfenikol (%98,6), amikasin (%98,0), imipenem (%93,9), eritromisin (%91,8), gentamisin (%88,4), tetrasiklin (%76,2) ve trimetoprim/sülfametoksazol kombinasyonuna direnç (%52,4) gösterdikleri saptanmıştır.

Sonuç

Patojenlerin gıdalara bulaşması, önemli ölçüde insan faaliyetleri ve bazen bilinçli veya hatalı insan kararlarının etkilerinin sonucu olarak gözlenmektedir. Antibiyotiğe dirençli gıda kaynaklı patojenlerin ortaya çıkmasının ve bulaşmasının ana nedenlerinden biri, tarımsal üretim, hayvancılık, gıda işleme süreçlerinde ve bazı fungal hastalıkların kontrol altına alınmasında kullanılan antibiyotiklerin yanlış yönetimi, yani yanlış seçim veya aşırı kullanımı olarak kabul edilmektedir. Gıdalardan izole edilen bakterilerin direncinin artması nedeniyle etkinliği giderek azalan antibiyotikler arasında beta-laktamlar, sülfonamidler, tetrasiklinler ve florokinolonlar yer almaktadır.

Bu derlemede özetlendiği üzere dünyanın farklı bölgelerinde yapılan birden fazla çalışma gıda kaynaklı bakterilerde çoklu ilaç direncine ilişkin sonuçları gözler önüne sermektedir. Özellikle gıda patojenlerinin antimikrobiyal direnç kazanmasında endişe verici olan husus, direnç kazanmış organizmaya özgü özelliklerin yeterince tanınmaması ve neden oldukları enfeksiyonların sonuçlarının tahmin edilmesinin zorluğudur. Bu nedenle, antimikrobiyal direnç oluşumu dinamiklerini anlamak, takibi için gelişmiş metodolojiler geliştirmek, bulaşma yolları ve mekanizmaları hakkında fikir edinmek çok önemlidir. Antibiyotik kullanımı ve antimikrobiyal dirençle ilgili verilere erken ve sürekli erişim, antimikrobiyal direnç gelişimini önlemeye yönelik daha etkili müdahaleler yapılmasını sağlayacaktır.

Antibiyotik kullanımının azaltılması ve sadece gerekli durumlarda kullanılması konusunda hayvan yetiştiricilerinin, veterinerlerin, gıda üreticilerinin ve tarım işçilerinin bu alanda eğitilmesi de son derece önem arz etmektedir. Patojenlerin antibiyotik direnci göstermesi, ulusal ve uluslararası bir problem olarak görülmesi ve bu konuda alınacak önlemlere bağlı olarak halk sağlığının korunması için gerekli düzenlemelerin yapılması gerekmektedir. Bunun sonucu olarak, antimikrobiyal direnç kazanmış patojenler gıda güvenliği ve halk sağlığı kapsamında değerlendirildiğinde, gıda üretiminin ve işlenmesi için gerekli teknolojik ve hijyenik önlemlerin alınması önem arz etmektedir.

Beyanlar

Etik Kurul İzni

Etik kurul izni ve/veya yasal/özel izni gerekmemektedir.

Yazar Katkı Beyanı

A.U.: Literatür taramasını gerçekleştirme, araştırma ve orijinal taslağın yazılması
B.K.B.: Gözden geçirme ve düzenleme

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- Abebe, E., Gugsu, G., & Ahmed, M. (2020). Review on Major Food-Borne Zoonotic Bacterial Pathogens. *Journal of Tropical Medicine*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4674235>
- Ağay, Z., & Kimiran, A. (2017). Farklı Kaynaklardan İzole Edilen Salmonella Suşlarının Bazı Virülans Faktörlerinin Belirlenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 21(3), 910-916. <https://doi.org/10.19113/sdufbed.91790>
- Akpaka, P., Kisooson, S., & Jayaratne, P. (2016). Molecular Analysis of Vancomycin-Resistant Enterococci Isolated from Regional Hospitals in Trinidad and Tobago. *Advances in Medicine*, 2016, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2016/8762691>
- Aladhadh, M. (2023). A Review of Modern Methods for the Detection of Foodborne Pathogens. *Microorganisms*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/microorganisms11051111>
- Al-Khresieh, R., Al-Daghistani, H., Abu-Romman, S., & Abu-Niaaj, L. (2022). Genetic Signature and Serocompatibility Evidence for Drug Resistant *Campylobacter jejuni*. *Antibiotics-Basel*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101421>
- Aminov, R. (2010). A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology*, 1. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>
- Arslan, S., & Eyi, A. (2010). Occurrence and Antimicrobial Resistance Profiles of Salmonella Species in Retail Meat Products. *Journal of Food Protection*, 73(9), 1613-1617. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-73.9.1613>
- Asal, C. (2021). Salmonella Bakterisinin Gıdalarda Varlığı. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(1), 28-34. <https://doi.org/10.47115/jshs.695685>
- Babines-Orozco, L., Balbuena-Alonso, M., Barrios-Villa, E., Lozano-Zarain, P., Martínez-Laguna, Y., Rocha-Gracia, R., & Cortés-Cortés, G. (2024). Antimicrobial resistance in food-associated *Escherichia coli* in Mexico and Latin America. *Bioscience Of Microbiota Food And Health*, 43(1), 4-12. <https://doi.org/10.12938/bmfh.2023-022>
- Bhunja, A. K. (2018). Introduction to Foodborne Pathogens. İçinde D. R. Heldman (Ed.), *Foodborne Microbial Pathogens Mechanisms and Pathogenesis* (Second, ss. 1-3). Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7349-1>
- Can, H., & Sarı, K. B. (2023). Malatya İlinde Üretilen Peynirlerden İzole Edilen *Bacillus cereus* Suşlarında Enterotoksin Kodlayan Genler ile Antibiyotik Direncinin Araştırılması. *Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi (Online)*, 6(2), 1500-1512. TRDizin.
- Caputo, A., Bondad-Reantaso, M., Karunasagar, I., Hao, B., Gaunt, P., Verner-Jeffreys, D., Fridman, S., & Dorado-Garcia, A. (2023). Antimicrobial resistance in aquaculture: A global analysis of literature and national action plans. *Reviews In Aquaculture*, 15(2), 568-578. <https://doi.org/10.1111/raq.12741>
- Chaguzza, C., Cornick, J., & Everett, D. (2015). Mechanisms and impact of genetic recombination in the evolution of *Streptococcus pneumoniae*. *Computational And Structural Biotechnology Journal*, 13, 241-247. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2015.03.007>

- Chen, L., Mathema, B., Chavda, K., DeLeo, F., Bonomo, R., & Kreiswirth, B. (2014). Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Molecular and genetic decoding. *Trends In Microbiology*, 22(12), 686-696. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.09.003>
- Christaki, E., Marcou, M., & Tofarides, A. (2020). Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *Journal Of Molecular Evolution*, 88(1), 26-40. <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3>
- Cole, M. L., & Singh, O. V. (2017). Foodborne Pathogens and Their Apparent Linkage with Antibiotic Resistance. İçinde O. V. Singh (Ed.), *Foodborne Pathogens and Antibiotic Resistance* (ss. 247-274). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781119139188.ch11>
- Critchley, I., Blosser-Middleton, R., Jones, M., Karlowsky, J., Karginova, E., Thornsberry, C., & Sahm, D. (2002). Phenotypic and genotypic analysis of levofloxacin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected in 13 countries during 1999-2000. *International Journal Of Antimicrobial Agents*, 20(2), 100-107. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(02\)00125-5](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(02)00125-5)
- da Silva, A., Rodrigues, M., & Silva, N. (2020). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in food and the prevalence in Brazil: A review. *Brazilian Journal Of Microbiology*, 51(1), 347-356. <https://doi.org/10.1007/s42770-019-00168-1>
- Davies, J., & Davies, D. (2010). Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology And Molecular Biology Reviews*, 74(3), 417+. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>
- Dibek, E., Sezer Kürkçü, M., Çiftçi, B. H., & Çöl, B. (2020). P1 transdüksiyon yöntemi ile birden fazla gen bakımından mutant olan *Escherichia coli* suşlarının elde edilmesi. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 9(1), 110-119. <https://doi.org/10.17798/bitlisfen.588763>
- Duse, A., Waller, K., Emanuelson, U., Unnerstad, H., Persson, Y., & Bengtsson, B. (2016). Occurrence and Spread of Quinolone-Resistant *Escherichia coli* on Dairy Farms. *Applied And Environmental Microbiology*, 82(13), 3765-3773. <https://doi.org/10.1128/AEM.03061-15>
- Egorov, A., Ulyashova, M., & Rubtsova, M. (2018). Bacterial Enzymes and Antibiotic Resistance. *Acta Naturae*, 10(4), 33-48. <https://doi.org/10.32607/20758251-2018-10-4-33-48>
- Ekici, S., Ünlü, Ö., Demirci, M., & Yiğın, A. (2021). Farklı *Salmonella Typhimurium* kökenlerinin taşıdıkları patojenite adası ve direnç genlerinin in silico analizi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 32(2), 151-156. <https://doi.org/10.35864/evmd.960813>
- European Food Safety Authority (EFSA). (2004). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on the use of antibiotic resistance genes as marker genes in genetically modified plants. *EFSA Journal*, 2(4), 48. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2004.48>
- Fernández, L., & Hancock, R. (2012). Adaptive and Mutational Resistance: Role of Porins and Efflux Pumps in Drug Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(4), 661-+. <https://doi.org/10.1128/CMR.00043-12>
- Fiedler, G., Schneider, C., Igbinsola, E., Kabisch, J., Brinks, E., Becker, B., Stoll, D., Cho, G., Huch, M., & Franz, C. (2019). Antibiotics resistance and toxin profiles of *Bacillus cereus*-group isolates from fresh vegetables from German retail markets. *BMC Microbiology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1632-2>
- Gagliotti, C., Nobile, L., Moro, M., & Emilia Romagna Antibiotic Resistan. (2007). Emergence of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolates from outpatient urine samples. *Clinical Microbiology And Infection*, 13(3), 328-331. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01615.x>
- Ge, H., Wang, Y., & Zhao, X. (2022). Research on the drug resistance mechanism of foodborne pathogens. *Microbial Pathogenesis*, 162. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105306>
- Ghai, I. (2023). A Barrier to Entry: Examining the Bacterial Outer Membrane and Antibiotic Resistance. *Applied Sciences-Basel*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/app13074238>
- Giacometti, F., Shirzad-Aski, H., & Ferreira, S. (2021). Antimicrobials and Food-Related Stresses as Selective Factors for Antibiotic Resistance along the Farm to Fork Continuum. *Antibiotics-Basel*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060671>
- Godinho, O., Lage, O., & Quinteira, S. (2024). Antibiotic-Resistant Bacteria across a Wastewater Treatment Plant. *Applied Microbiology*, 4, 364-375. <https://doi.org/10.3390/applmicrobiol4010025>
- Grispoldi, L., Karama, M., Armani, A., Hadjicharalambous, C., & Cenci-Goga, B. (2021). *Staphylococcus aureus* enterotoxin in food of animal origin and staphylococcal food poisoning risk assessment from farm to table. *Italian Journal Of Animal Science*, 20(1), 677-690. <https://doi.org/10.1080/1828051X.2020.1871428>
- Grudlewska-Buda, K., Bauza-Kaszewska, J., Wiktorczyk-Kapischke, N., Budzyńska, A., Gospodarek-Komkowska, E., & Skowron, K. (2023). Antibiotic Resistance in Selected Emerging Bacterial Foodborne Pathogens—An Issue of Concern? *Antibiotics*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050880>
- Gulyás, D., Kamotsay, K., Szabó, D., & Kocsis, B. (2023). Investigation of Delafloxacin Resistance in Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Strains and the Detection of E. coli ST43 International High-Risk Clone. *Microorganisms*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061602>
- Halkman, A. K. ve diğerleri, & Çilak, G. Ö. (2018). Çeşitli Besiyerlerinin *Bacillus cereus* Sporlanmasındaki Etkisi Üzerine Bir Araştırma. *Gıda*, 43(2), 347-355. TRDizin. <https://doi.org/10.15237/gida.GD18016>
- Harkins, C., Pichon, B., Doumith, M., Parkhill, J., Westh, H., Tomasz, A., De Lencastre, H., Bentley, S., Kearns, A., & Holden, M. (2017). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. *Genome Biology*, 18. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1252-9>
- Hayden, G., Tuuri, R., Scott, R., Losek, J., Blackshaw, A., Schoenling, A., Nietert, P., & Hall, G. (2016). Triage sepsis alert and sepsis protocol lower times to fluids and antibiotics in the ED. *American Journal Of Emergency Medicine*, 34(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.08.039>
- Helmy, Y., Taha-Abdelaziz, K., Hawwas, H., Ghosh, S., AlKafaas, S., Moawad, M., Saied, E., Kassem, I., & Mawad, A. (2023). Antimicrobial Resistance and Recent Alternatives to Antibiotics for the Control of Bacterial Pathogens with an Emphasis on Foodborne Pathogens. *Antibiotics-Basel*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020274>
- Hızlısoy, H., AL, S., Onmaz, N. E., Yıldırım, Y., Gönülalan, zafer, Barel, M., Güngör, C., Dışhan, A., & Dışlı, H. B. (2020). Farklı Kesimhanelerden İzole Edilen *Campylobacter* Türlerinin Virülans Genleri, Antibiyotik Duyarlılık Profilleri ve Moleküler Karakterizasyonu. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 54(1), 11-25. TRDizin. <https://doi.org/10.5578/mb.68798>
- Holzel, C., Tetens, J., & Schwaiger, K. (2018). Unraveling the Role of Vegetables in Spreading Antimicrobial-Resistant Bacteria: A Need for Quantitative Risk Assessment. *Foodborne Pathogens And Disease*, 15(11), 671-688. <https://doi.org/10.1089/fpd.2018.2501>
- Humphries, R., Yang, S., Hemarajata, P., Ward, K., Hindler, J., Miller, S., & Gregson, A. (2015). First Report of Ceftazidime-Avibactam Resistance in a KPC-3-Expressing *Klebsiella pneumoniae* Isolate. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 59(10), 6605-6607. <https://doi.org/10.1128/AAC.01165-15>
- Jadhav, H., Annature, U., & Deshmukh, R. (2021). Non-thermal Technologies for Food Processing. *Frontiers in Nutrition*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.657090>

- Jordan, A., & Gathergood, N. (2013). Designing Safer and Greener Antibiotics. *MDPI Antibiotics*, 2, 419-438. <https://doi.org/10.3390/antibiotics2030419>
- Kadriya, J., Smith, T., & Thapaliya, D. (2014). Staphylococcus aureus and Staphylococcal Food-Borne Disease: An Ongoing Challenge in Public Health. *Biomed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/827965>
- Kara, R., & Arpacı, F. D. (2023). Afyonkarahisar'da Tüketime Sunulan Piliç Etlerinde Campylobacter jejuni, Campylobacter coli ve Campylobacter Varlığının Real-Time PCR ile Araştırılması. *Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(1), 832-841. <https://doi.org/10.47495/okufbed.1117251>
- Kayış, U. (2019). Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları. *Aydın Sağlık Dergisi*, 5(1), 1-12.
- Klugman, K., Capper, T., & Bryskier, A. (1996). In vitro susceptibility of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae to levofloxacin, selection of resistant mutants, and time-kill synergy studies of levofloxacin combined with vancomycin, teicoplanin, fusidic acid, and rifampin. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 40(12), 2802-2804. <https://doi.org/10.1128/AAC.40.12.2802>
- Knothe, H., Shah, P., Krcmery, V., Antal, M., & Mitsuhashi, S. (1983). Transferable Resistance To Cefotaxime, Cefoxitin, Cefamandole And Cefuroxime In Clinical Isolates Of Klebsiella-Pneumoniae And Serratia-Marcescens. *Infection*, 11(6), 315-317. <https://doi.org/10.1007/BF01641355>
- Kumar, D., & Kumar, S. (2016). Antimicrobial metabolites and antibiotics obtained from different environmental sources. *International Journal Of Pharmaceutical Research And Allied Sciences*, 5(3), 85-90.
- Kumar, S. B., Arnipalli, S. R., & Ziouzenkova, O. (2020). Antibiotics in Food Chain: The Consequences for Antibiotic Resistance. *Antibiotics-Basel*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/antibiotics9100688>
- Lai, C. K. C., Ng, R. W. Y., Leung, S. S. Y., Hui, M., & Ip, M. (2022). Overcoming the rising incidence and evolving mechanisms of antibiotic resistance by novel drug delivery approaches – An overview. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 181, 114078. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114078>
- Lakhtakia, R. (2014). The Legacy of Robert Koch: Surmise, search, substantiate. *Sultan Qaboos University medical journal*, 14(1), 37-41. <https://doi.org/10.12816/0003334>
- Leclercq, R., & Courvalin, P. (2002). Resistance to macrolides and related antibiotics in Streptococcus pneumoniae. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 46(9), 2727-2734. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.9.2727-2734.2002>
- Lee, H., & Yoon, Y. (2021). Etiological Agents Implicated in Foodborne Illness World Wide. *Food Science Of Animal Resources*, 41(1), 1-7. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2020.e75>
- Lockhart, S., Etienne, K., Vallabhaneni, S., Farooqi, J., Chowdhary, A., Govender, N., Colombo, A., Calvo, B., Cuomo, C., Desjardins, C., Berkow, E., Castanheira, M., Magobo, R., Jabeen, K., Asghar, R., Meis, J., Jackson, B., Chiller, T., & Litvintseva, A. (2017). Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant Candida auris on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. *Clinical Infectious Diseases*, 64(2), 134-140. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw691>
- Long, S., Olsen, R., Mehta, S., Palzkill, T., Cernoch, P., Perez, K., Musick, W., Rosato, A., & Musser, J. (2014). PBP2a Mutations Causing High-Level Ceftaroline Resistance in Clinical Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 58(11), 6668-6674. <https://doi.org/10.1128/AAC.03622-14>
- Lv, G., Jiang, R., Zhang, H., Wang, L., Li, L., Gao, W., Zhang, H., Pei, Y., Wei, X., Dong, H., & Qin, L. (2021). Molecular Characteristics of Staphylococcus aureus From Food Samples and Food Poisoning Outbreaks in Shijiazhuang, China. *Frontiers In Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.652276>
- Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., & Biondo, C. (2021). Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens*, 10, 1310. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101310>
- Mangili, A., Bica, I., Snyderman, D., & Hamera, D. (2005). Daptomycin-resistant, methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, 40(7), 1058-1060. <https://doi.org/10.1086/428616>
- 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). <https://doi.org/10.3390/molecules23040795>
- Martinović, T., Andjelković, U., Gajdošik, M. Š., Rešetar, D., & Josić, D. (2016). Foodborne pathogens and their toxins. *Foodomics - Novel insights in food and nutrition domains*, 147, 226-235. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.04.029>
- McMahon, A., Xu, J., Moore, J., Blair, I., & McDowell, D. (2007). Environmental Stress and Antibiotic Resistance in Food-Related Pathogens. *Applied and environmental microbiology*, 73, 211-217. <https://doi.org/10.1128/AEM.00578-06>
- Meral, H., & Korukluoğlu, M. (2014). Laktik Asit Bakterilerinin Antibiyotik Direnç Mekanizmaları. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 28(2), 71-82.
- Michalik, M., Kosecka-Strojek, M., Wolska, M., Samet, A., Podbielska-Kubera, A., & Miedzobrodzki, J. (2021). First Case of Staphylococci Carrying Linezolid Resistance Genes from Laryngological Infections in Poland. *Pathogens*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/pathogens10030335>
- Moura, A., Leclercq, A., Vales, G., Tessaud-Rita, N., Bracq-Dieye, H., Thouvenot, P., Madec, Y., Charlier, C., & Lecuit, M. (2024). Phenotypic and genotypic antimicrobial resistance of Listeria monocytogenes: An observational study in France. *Lancet Regional Health-Europe*, 37. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100843>
- Muteeb, G., Rehman, M., Shahwan, M., & Aatif, M. (2023). Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review. *Pharmaceuticals*, 16(11). <https://doi.org/10.3390/ph16111615>
- Naeim, D., Eldesoukey, I., Moawad, A., & Ahmed, A. (2023). Molecular detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolated from different foodstuffs in Egypt. *Veterinary Research Forum*, 14(5), 243-248. <https://doi.org/10.30466/vrf.2022.551346.3434>
- Patterson, J., & Zervos, M. (1990). High-Level Gentamicin Resistance In Enterococcus—Microbiology, Genetic-Basis, And Epidemiology. *Reviews Of Infectious Diseases*, 12(4), 644-652.
- Pehlivanlar Onen, S., & Elmali, M. (2016). Determination of L. monocytogenes, and its Antibiotic Resistance of Local Produced Cheese Consuming in Hatay. *Van Veterinary Journal*, 27(1), 25-29.
- Perlin, D. (2015). Echinocandin Resistance in Candida. *Clinical Infectious Diseases*, 61, S612-S617. <https://doi.org/10.1093/cid/civ791>
- Poirel, L., Madec, J.-Y., Lupo, A., Schink, A.-K., Kieffer, N., Nordmann, P., & Schwarz, S. (2018). Antimicrobial Resistance in Escherichia coli. *Microbiology Spectrum*, 6. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0026-2017>
- Prestinaci, F., Pezzotti, P., & Pantosti, A. (2015). Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. *Pathogens and global health*, 109, 2047773215Y0000000030. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y0000000030>
- Rahman, M., Alam, M., Luies, S., Kamal, A., Ferdous, S., Lin, A., Sharior, F., Khan, R., Rahman, Z., Parvez, S., Amin, N., Hasan, R., Tadesse, B., Taneja, N., Islam, M., & Ercumen, A. (2022). Contamination of Fresh Produce with Antibiotic-Resistant Bacteria and Associated Risks to Human Health: A Scoping Review. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 19(1). <https://doi.org/10.3390/ijerph19010360>

- Rammelkamp, C. H., & Maxon, T. (1942). Resistance of *Staphylococcus aureus* to the Action of Penicillin. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 51(3), 386-389. <https://doi.org/10.3181/00379727-51-13986>
- Reygaert, W. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482-501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
- Rice, L., Willey, S., Papanicolaou, G., Medeiros, A., Eliopoulos, G., Moellering, R., & Jacoby, G. (1990). Outbreak Of Ceftazidime Resistance Caused By Extended-Spectrum Beta-Lactamases At A Massachusetts Chronic-Care Facility. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 34(11), 2193-2199. <https://doi.org/10.1128/AAC.34.11.2193>
- Roberts, M. (1996). Tetracycline resistance determinants: Mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution. *Fems Microbiology Reviews*, 19(1), 1-24. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.1996.tb00251.x>
- Saber, T., Samir, M., El-Mekkawy, R., Ariny, E., El-Sayed, S., Enan, G., Abdelatif, S., Askora, A., Merwad, A., & Tartor, Y. (2022). Methicillin- and Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* From Humans and Ready-To-Eat Meat: Characterization of Antimicrobial Resistance and Biofilm Formation Ability. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.735494>
- Sabet, M., Tarazi, Z., Nolan, T., Parkinson, J., Rubio-Aparicio, D., Lomovskaya, O., Dudley, M., & Griffith, D. (2018). Activity of Meropenem-Vaborbactam in Mouse Models of Infection Due to KPC-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 62(1). <https://doi.org/10.1128/AAC.01446-17>
- Sağlam, D., & Şeker, E. (2016). Gıda Kaynaklı Bakteriye Patojenler. *Kocatepe Veterinary Journal*, 9(2), 105-113. <https://doi.org/10.5578/kvj.23164>
- Salam, M., Al-Amin, M., Salam, M., Pawar, J., Akhter, N., Rabaan, A., & Alqumber, M. (2023). Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare*, 11(13). <https://doi.org/10.3390/healthcare11131946>
- Sambaza, S., & Naicker, N. (2023). Contribution of wastewater to Antimicrobial Resistance- A Review article. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 34. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2023.05.010>
- Samrot, A., Wilson, S., Preeth, R., Pandurangan, P., Sathiyasree, M., Saigeetha, S., Nagarajan, S., Pachiyappan, S., & Rajesh, V. (2023). Sources of Antibiotic Contamination in Wastewater and Approaches to Their Removal—An Overview. *Sustainability*, 15, 12639. <https://doi.org/10.3390/su151612639>
- Samtiya, M., Matthews, K., Dhewa, T., & Puniya, A. (2022). Antimicrobial Resistance in the Food Chain: Trends, Mechanisms, Pathways, and Possible Regulation Strategies. *Foods*, 11(19). <https://doi.org/10.3390/foods11192966>
- Sandoval-Motta, S., & Aldana, M. (2016). Adaptive resistance to antibiotics in bacteria: A systems biology perspective. *Wiley Interdisciplinary Reviews-Systems Biology And Medicine*, 8(3), 253-267. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1335>
- Serwecińska, L. (2020). Antimicrobials and Antibiotic-Resistant Bacteria: A Risk to the Environment and to Public Health. *Water*, 12(12). <https://doi.org/10.3390/w12123313>
- Sharma, K., Abdali, B., Kesharwani, P., Mittal, N., & Bisht, H. (2020). Antimicrobial Resistance: Then and Now. *International Journal Of Pharmaceutical Education And Research*, 2, 50-55. <https://doi.org/10.37021/ijper.v2i2.4>
- Sharma, P., Tomar, S., Goswami, P., Sangwan, V., & Singh, R. (2014). Antibiotic resistance among commercially available probiotics. *Food Research International*, 57, 176-195. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.01.025>
- Sjölund-Karlsson, M., Joyce, K., Blickenstaff, K., Ball, T., Haro, J., Medalla, F., Fedorka-Cray, P., Zhao, S., Crump, J., & Whichard, J. (2011). Antimicrobial Susceptibility to Azithromycin among *Salmonella enterica* Isolates from the United States. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 55(9), 3985-3989. <https://doi.org/10.1128/AAC.00590-11>
- Skandalis, N., Macusli, M., Papafotis, D., Miller, S., Lee, B., Theologidis, I., & Luna, B. (2021). Environmental Spread of Antibiotic Resistance. *Antibiotics-Basel*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060640>
- Şık, B. (2018, Temmuz 10). *Türkiye’de Hayvancılıkta Kullanılan Antibiyotik Miktarı Nedir?* [Post]. <https://bianet.org/yazi/turkiye-de-hayvancilikta-kullanilan-antibiyotik-miktari-nedir-198987>
- Talukder, H., Alam, S., Debnath, K., Sharma, B., Ahmed, J., & Roy, S. (2023). Prevalence and Antimicrobial Resistance Profile of *Salmonella* Isolated from Human, Animal and Environment Samples in South Asia: A 10-Year Meta-analysis. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 13. <https://doi.org/10.1007/s44197-023-00160-x>
- Tanaman, E., & Vural, A. (2023). Organik Süt ve Süt Ürünlerinden İzole Edilen *Staphylococcus spp.*’nin Tür Düzeyinde Dağılımı ve Antibiyotiklere Duyarlılığının Belirlenmesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 37(3), 237-244. TRDizin.
- Tanış, H., Aytaç, B., Aygan, A., & Ertaş, E. (2021). Lor Peynirlerinde Fekal Kaynaklı *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* Aranması ve Antibiyotik Direnç Profillerinin Belirlenmesi. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 10(1), 46-51. <https://doi.org/10.46810/tdfd.802241>
- Tiseo, K., Huber, L., Gilbert, M., Robinson, T., & Van Boeckel, T. (2020). Global Trends in Antimicrobial Use in Food Animals from 2017 to 2030. *Antibiotics-Basel*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/antibiotics9120918>
- Toomey, N., Monaghan, Á., Fanning, S., & Bolton, D. J. (2009). Assessment of Antimicrobial Resistance Transfer Between Lactic Acid Bacteria and Potential Foodborne Pathogens Using In Vitro Methods and Mating in a Food Matrix. *Foodborne Pathogens and Disease*, 6(8), 925-933. <https://doi.org/10.1089/fpd.2009.0278>
- Usui, M., Ozeki, K., Komatsu, T., Fukuda, A., & Tamura, Y. (2019). Prevalence of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Bacteria on Fresh Vegetables in Japan. *Journal Of Food Protection*, 82(10), 1663-1666. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-19-138>
- Ventola, C. (2015). The antibiotic resistance crisis: Part 1: Causes and threats. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 40, 277-283.
- Vicar, E., Alo, D., Koyiri, V., Opare-Asamoah, K., Obeng-Bempong, M., & Mensah, G. (2023). Carriage of Antibiotic Resistant Bacteria and Associated Factors Among Food Handlers in Tamale Metropolis, Ghana: Implications for Food Safety. *Microbiology Insights*, 16, 117863612211506. <https://doi.org/10.1177/11786361221150695>
- Walsh, C., Duffy, G., Nally, P., O’Mahony, R., McDowell, D., & Fanning, S. (2008). Transfer of ampicillin resistance from *Salmonella Typhimurium* DT104 to *Escherichia coli* K12 in food. *Letters In Applied Microbiology*, 46(2), 210-215. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2007.02288.x>
- WHO. (2017, Şubat 27). *WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed.* <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Yavuz, M., & Korukluoğlu, M. (2010). *Listeria monocytogenes*’in Gıdalardaki Önemi ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 24(1), 1-10.

- Yenew, C., & Tadele, F. (2020). *Antimicrobial-Resistant Pathogens in Food Handlers Serving in Mass Catering Centers*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-116656/v1>
- Zalas-Wiecek, P., Plachta, K., & Gospodarek-Komkowska, E. (2022). Cefiderocol against Multi-Drug and Extensively Drug-Resistant *Escherichia coli*: An In Vitro Study in Poland. *Pathogens*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/pathogens11121508>
- Zanella, R., Valdetaro, F., Lovgren, M., Tyrrel, G., Bokermann, S., Almeida, S., Vieira, V., & Brandileone, M. (1999). First confirmed case of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with vanA phenotype from Brazil: Isolation from a meningitis case in Sao Paulo. *Microbial Drug Resistance-Mechanisms Epidemiology And Disease*, 5(2), 159-162. <https://doi.org/10.1089/mdr.1999.5.159>