

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**REFORME TAVUK KESİM HATTINDAN İZOLE EDİLEN *SALMONELLA*
SPP. İZOLATLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN BELİRLENMESİ**

Veli YILMAZER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BESİN HİJYENİ VE TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. A. Ezgi TELLİ

KONYA-2025

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**REFORME TAVUK KESİM HATTINDAN İZOLE EDİLEN *SALMONELLA*
SPP. İZOLATLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN BELİRLENMESİ**

Veli YILMAZER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BESİN HİJYENİ VE TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. A. Ezgi TELLİ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 24202014 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2025

ÖNSÖZ

Lisansüstü eğitimim süresince tüm aşamalarında, zaman, emek, bilgi, anlayış ve sabrıyla hiç bıkmadan bana yol gösteren ve her daim destek olan çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Arife Ezgi TELLİ'ye en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, yardımlarını esirgemeyen Dr. Gamze TURKAL başta olmak üzere Besin Hijyeni ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı'ndaki tüm kıymetli hocalarıma ve bana akademik kariyer yolunda ilham veren Doç. Dr. Nihat TELLİ'ye desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Yaşam enerjisi ve hayattaki telkinleri ile beni hep başarıya iten hayat arkadaşım Oya Gülsüm YILMAZER'e ve evimizin neşe kaynakları kızım Yağmur ve oğlum Mustafa'ya, bana güvenen ve her daim gurur duyan babam Emin YILMAZER ve annem Şengül YILMAZER'e, başta meslektaşım Veteriner Hekim Erkan YILMAZ olmak üzere Şah Tavuk Et Entegre Tesisi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Veli YILMAZER

Ocak/2025

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ.....	9
1.1. Kanatlı Kesim Hattı	11
1.2. <i>Salmonella</i> spp.'nin Kanatlı Etinde Kontaminasyon Süreci.....	12
1.3. <i>Salmonella</i> Türlerinin Genel Özellikleri.....	15
1.3.1. <i>Salmonella</i> 'nın Sınıflandırılması ve Taksonomisi.....	15
1.3.2. <i>Salmonella</i> 'nın Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri	18
1.3.3. <i>Salmonella</i> 'nın Gelişimini Etkileyen Faktörler	19
1.3.4. <i>Salmonella</i> 'nın Patogenezi	20
1.4. Gıdalarda <i>Salmonella</i> Varlığı	24
1.5. <i>Salmonella</i> 'nın Neden Olduğu Enfeksiyonlar	25
1.6. Antibiyotik Direnci	26
1.6.1. <i>Salmonella</i> 'nın Antibiyotik Direnci.....	29
1.6.2. <i>Salmonella</i> 'da Direnç Gelişiminin Tarihi	33
2. GEREÇ VE YÖNTEM	36
2.1. Gereç	36
2.1.1. Örneklerin Elde Edilmesi	36
2.1.2. Kullanılan Besiyerleri ve Kimyasallar	38
2.2. Yöntem.....	39
2.2.1. <i>Salmonella</i> spp. İzolasyonu.....	39
2.2.2. DNA Ekstraksiyonu	39
2.2.3. <i>Salmonella</i> spp. Tür Düzeyinde Doğrulanması.....	39
2.2.4. <i>Salmonella</i> spp. İzolatlarında Multipleks PCR Uygulaması	40
2.2.5. Antibiyotik Direncinin Belirlenmesi	40

3. BULGULAR.....	41
3.1. <i>Salmonella</i> spp. İzolasyonunun Dağılımı	41
4. TARTIŞMA	46
4.1. <i>Salmonella</i> spp. İzolatlarının Dağılımı	46
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
6. KAYNAKLAR.....	56
7. EKLER.....	62
Ek-A: Etik Kurul Onayı	62
EK-B: Turnitin Raporu	63
8. ÖZGEÇMİŞ.....	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	Santigrad derece
%	Yüzde
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
a_w	Su aktivitesi
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat (Cyclic Adenosine Mono Phosphate)
CDC	Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
cm ²	Santimetre kare
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
g	Gram
kb	Kilobaz
kob	Koloni oluşturan birim
µl	Mikrolitre
µm	Mikrometre
MDR	Çoklu ilaca dirençli
ml	Mililitre
mm	Milimetre
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NARMS	Ulusal Antimikrobiyal Direnç İzleme Sistemi (National Antimicrobial Resistance Monitoring System)
NTS	Tifo Dışı <i>Salmonella</i> (Non-typhoidal <i>Salmonella</i>)
ONPG	Ortho-Nitrophenyl-β-Galaktosidaz
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
pH	Potansiyel Hidrojen (Power of Hydrogen)
PT4	Faj Tip 4
SGI-1	<i>Salmonella</i> Genom Adası-1 (<i>Salmonella</i> Genomic Island-1)
SV	<i>Salmonella</i> İçeren Vakuol
T3SS	Tip III Salgı Sistemi

ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Reforme Tavuk Kesim Hattından İzole Edilen *Salmonella* spp. İzolatlarında Antibiyotik Direncinin Belirlenmesi

Veli YILMAZER

Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2025

Salmonelloz gıda kaynaklı bakteriyel hastalıklar açısından dünya genelinde ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre ilk sırada yer alabilen bir hastalıktır. Zoonoz bir hastalık olması nedeniyle özellikle kanatlı sektörüne verdiği ekonomik kayıp da oldukça önemlidir. Mevcut araştırmada reforme tavuk kesimhanesinde kesim hattı boyunca 17 farklı bölgeden farklı zamanlarda toplam 12 örnekleme yapılarak (n=206) *Salmonella* spp.'nin klasik kültürel yöntemler ile izole edilmesi ve izolatlarda antibiyotik direncinin araştırılması amaçlandı. Klasik kültürel yöntemle *Salmonella* spp. olarak izole edilen izolatlar *invA* geninin tespitine yönelik gerçekleştirilen PCR yöntemi ile tür düzeyinde doğrulandı. İzolatların seçili antibiyotik gruplarına karşı direnci Kirby Bauer Disk Difüzyon Yöntemi ile EUCAST tarafından yayınlanan zon çapı değerleri doğrultusunda belirlendi.

Reforme kanatlı kesim hattının 17 farklı bölgesinden yapılan örneklemelerde izole edilen ve *invA* bazlı PCR ile doğrulanan izolatların sayısı 29 (%14.21) olarak belirlendi. Kesim hattı örnekleme bölgelerine göre yapılan değerlendirmede en yüksek izolasyon değerleri %33.3 ile elektroşok yüzeyi ve paketlenme tezgahı; % 25.0 ile canlı hattı askıları, bıçaklar ve personel eli; %16.7 ile iç alma bölümüne aktarma bandı, iç alma askıları, iç çıkarma aparatları, soğutma suyu ve son ürün; %8.33 ile haşlama kazanı yüzeyi ve iç alma tezgahları olarak belirlendi. İzole edilen *Salmonella* spp. izolatlarında gözlemlenen antibiyotik direnç sonuçları değerlendirildiğinde canlı hattı askıları, haşlama yüzeyi, paketlenme tezgahı aşamalarından elde edilen üç izolatın test edilen tüm antibiyotiklere dirençli olduğu gözlemlendi. En yüksek antibiyotik direncini gösteren antibiyotik olan Cefuroxime, 17 izolatla dirençli, 12 izolatla ise orta düzey dirençli olarak tespit edildi. Bunu, 20 izolat ile Ampisilin ve 19 izolat ile Amoxicillin/Clavulanic Asit izledi. En düşük direnç düzeyinin ise 2 izolat ile İmipenem'e gösterildiği tespit edildi. Beş aşamadan izole edilen *Salmonella* spp. izolatlarının ise İmipenem haricindeki tüm antibiyotiklere dirençli olduğu gözlemlendi. Bu aşamaların dağılımı ise, elektroşok yüzeyi, bıçak yüzeyi, soğutma, paketlenme tezgahı ve son ürün olarak tespit edildi.

Sonuç olarak, elde edilen örneklerde *Salmonella* spp. izolatlarında yüksek düzeyde antimikrobiyal direnç tespit edilerek özellikle kritik öneme sahip antibiyotiklere karşı direnç profilleri ile çoklu ilaç direncinin yaygın olduğu belirlendi. Elde edilen bulgular, antimikrobiyal dirençle mücadeleyle yönelik stratejilerin geliştirilmesinde halk sağlığı açısından önemli bir veri sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Antibiyotik Direnci, kesim hattı, reforme tavuk, *Salmonella* spp.

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY

SELCUK UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Determination of Antibiotic Resistance In *Salmonella* spp. Isolates Isolated From Reformed Chicken Slaughter Line

Veli YILMAZER

Department of Food Hygiene and Technology

MASTER THESIS / KONYA-2025

Salmonellosis is a disease that ranks first in terms of foodborne bacterial diseases worldwide, depending on the development level of countries. Since it is a zoonotic disease, the economic loss it causes, especially to the poultry sector, is also quite significant. In the present study, a total of 12 samples were collected from 17 different regions along the slaughter line in the reformed chicken slaughterhouse at various times (n=206) to isolate *Salmonella* spp. using classical culture methods and to investigate antibiotic resistance in the isolates. The *Salmonella* spp. isolates identified through classical culture methods were confirmed at the species level by PCR targeting the *invA* gene. The resistance of the isolates to selected antibiotic groups was determined using the Kirby-Bauer Disk Diffusion Method, with zone diameter values referenced from EUCAST guidelines.

The number of isolates obtained from the samples taken from 17 different regions of the reformed poultry slaughter line and confirmed by *invA*-based PCR was determined to be 29 (14.21%). In the evaluation based on the slaughter line sampling regions, the highest isolation rates were 33.3% for the electroshock surface and packaging bench; 25.0% for live line hangers, knives, and personnel hands; 16.7% for the transfer belt to the evisceration section, evisceration hangers, evisceration apparatus, cooling water, and final product; and 8.33% for the boiling tank surface and evisceration benches. When evaluating the antibiotic resistance results observed in the isolates, it was found that three isolates obtained from the live line hangers, boiling surface, and packaging counter stages were resistant to all antibiotics tested. The antibiotic with the highest resistance, Cefuroxime, showed resistance in 17 isolates and moderate resistance in 12 isolates. This was followed by Ampicillin with 20 isolates and Amoxicillin/Clavulanic Acid with 19 isolates. The lowest resistance was observed with Imipenem, showing resistance in only 2 isolates. It was noted that the *Salmonella* spp. isolates from five stages were resistant to all antibiotics except Imipenem. These stages were identified as the electroshock surface, knife surface, cooling, packaging counter, and final product.

In conclusion, high levels of antimicrobial resistance were detected in the *Salmonella* spp. isolates, with resistance profiles particularly against critical antibiotics indicating widespread multidrug resistance. These findings provide valuable data for public health in the development of strategies to combat antimicrobial resistance.

Key Words: Antibiotic resistance, reformed chicken, slaughter line, *Salmonella* spp.

1. GİRİŞ

Antibiyotik direnci, hızla yayılmakta olup küresel sağlık üzerinde önemli bir tehdit oluşturmakta ve dikkatle izlenmesi gereken temel sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir (Qiao ve ark 2018). Antibiyotiğe dirençli bakterilerin prevalansındaki artış ve küresel düzeydeki yayılımı, patojenlerin çoğalmasını ve yayılmasını engellemek amacıyla etkili dezenfeksiyon, sterilizasyon ve hijyen kontrol önlemlerinin yanı sıra, antibiyotik dirençle mücadele programlarının, kapsamlı izleme ve erken tespit sistemlerinin, antibiyotik kullanımını sınırlamaya yönelik stratejilerin ve enfeksiyon kontrol politikalarının uygulanmasının acil bir ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır (Bragg ve ark 2018).

Salmonella, her yıl dünya çapında yaklaşık 93 milyon gastroenterit vakasına ve 155.000 ölüme neden olmaktadır. Antimikrobiyal tedavi, bu bakteriyel enfeksiyon için birinci tercih edilen tedavi yöntemidir; ancak hem insan tıbbında hem de hayvan üretiminde antibiyotiklerin yanlış kullanımı nedeniyle antimikrobiyal direnç önemli bir sorun haline gelmiştir. 2050 yılına kadar antibiyotik dirençli patojenlerin dünya çapında yaklaşık 10 milyon ölüme yol açacağı öngörülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), antibiyotik sonrası çağı başlatılması gerektiğini önermektedir.

Tarihsel olarak, antimikrobiyaller, yemde hayvanlara verilen penisilin ve tetrasiklin gibi küçük, terapötik olmayan miktarlardaki antibiyotiklerin kümes hayvanlarının, domuzların ve sığırların ağırlığını artırabileceği keşfedildiğinde, 1950'den beri büyüme hızlandırıcılar olarak kullanılmıştır (Castro-Vargas ve ark 2020). Kloramfenikole dirençli *S. Typhi*'nin ilk raporu, kloramfenikolün piyasaya sürülmesinden 2 yıl sonra (1948) meydana gelmiş olup 13 yıl sonra, *S. Typhimurium*'da ilk plazmit aracılı antibiyotik direnci transferi Almanya'da bildirilmiştir. O zamandan beri, MDR suşları dünya çapında izole edilmiştir. Bu süre zarfında, *Salmonella* spp.'nin birçok serotipi, insanların tedavisinde ilk tercih edilen antibiyotikler olan kinolonlar ve sefalosporin gibi antibiyotiklere direnç göstermeye başlamıştır.

İnsan Salmonellozu genellikle kısa sürede iyileşen gastroenterit ile karakterizedir ve antimikrobiyal tedavi gerektirmemektedir. Ancak, enfeksiyonun bazı bireylerde daha ciddi hale gelebilmesiyle florokinolonlar ve üçüncü nesil sefalosporinler gibi antimikrobiyal ajanların kullanımı önerilmektedir. *Salmonella*

türleri ve diğer patojenik bakteriler tarafından gösterilen genişletilmiş antibiyotik direnç hem insanlarda hem de hayvanlarda (çiftlik hayvanları ve su ürünleri dahil) antibiyotik kullanımı ve yanlış kullanımından kaynaklanmaktadır. AB'nin Ortak Kurumlar Arası Antimikrobiyal Tüketim ve Direnç Analizi (JIACRA) 2016-2018 raporlarına göre (EU's JIACRA Reports), insanlardaki direnç, antibiyotik kullanımıyla değil, hayvanlardaki antibiyotik kullanımı ya da dirençli bakterilerin hayvanlardan insanlara yayılmasıyla daha fazla bağlantılıdır. Bu bağlamda, antibiyotik direnç ile ilgili verilerin toplanması ve analiz edilmesi ile bulaşma yollarını araştırmak ve belirli eylem planlarını uygulamak esastır.

Kanatlı eti, diğer hayvansal ürünler olan et, süt ve yumurtaya kıyasla yüksek kaliteli protein içeriği, düşük kolajen oranı ve sindirilebilirliğinin kolay olması gibi avantajlara sahiptir. Bu faktörler göz önüne alındığında, kanatlı etinin beslenmedeki önemi belirginleşmekte, tüketici tercihlerini artırmakta ve buna bağlı olarak üretim ve tüketim miktarlarında artış gözlenmektedir (Bordoni ve Danesi 2017, Çelik 2021). Sığır etinin yanı sıra, dünya genelinde toplam et tüketiminin yaklaşık %35'ini oluşturan kanatlı eti, yaygın olarak tercih edilen bir protein kaynağıdır. Kanatlı etleri; taze veya dondurulmuş, bütün ya da parçalanmış, kemikli ya da kemiksiz, çiğ veya tüketime hazır halde piyasada bulunmaktadır. Düşük enerji ve yüksek besin içeriği sayesinde insan beslenmesinde önemli bir yere sahip olan kanatlı etinin özellikleri; hayvanın türü, genetik yapısı, beslenme şekli, kesim yöntemi ve pişirme tekniği gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (Bordoni ve Danesi 2017). Kanatlı etinin yağ içeriğinin yaklaşık %70'inin doymamış yağ asitlerinden oluştuğu ve kırmızı etten daha fazla miktarda esansiyel bir yağ asidi olan linoleik asit içerdiği bilinmektedir. Bunun yanı sıra esansiyel aminoasitleri yeterli ve dengeli miktarda barındırmaktadır. Ayrıca, B grubu vitaminler açısından zengin bir içeriğe sahip olan kanatlı eti, kırmızı etle kıyaslandığında daha yüksek düzeyde B1, B2, niasin ve B6 vitaminleri içermektedir (Tonbak ve ark 2017, Arslan 2020, Fahim 2020). Kanatlı hayvanlar içerisinde en çok et tüketiminin olduğu tür tavuktur. Tavuk eti;

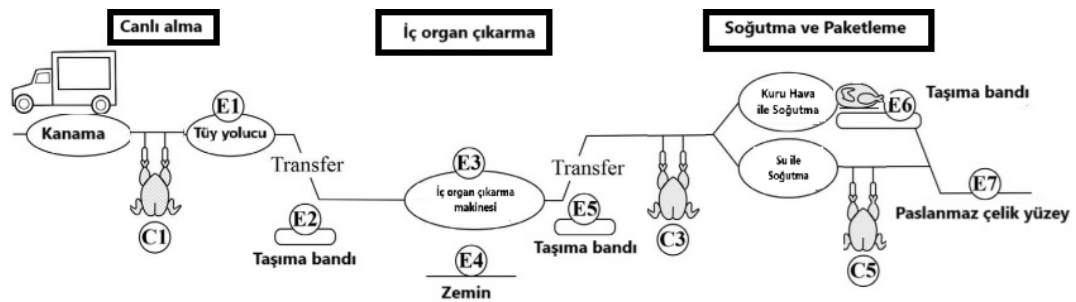
- Büyüme, kas gelişimi ve hücre yenilenmesi için gerekli temel amino asitleri içeren yüksek protein içeriğine sahiptir.
- Diğer kırmızı etlere göre daha az yağ içerir, bu nedenle diyetlerinde düşük yağ tüketimine önem veren bireyler için uygundur.

- B12 vitamini, demir, çinko ve fosfor gibi mikro besinler açısından zengindir (de Jesús Cortés-Sánchez ve ark 2017).

1.1. Kanatlı Kesim Hattı

Hayvansal kökenli gıdalar arasında kanatlı eti, insanların *Salmonella*'ya maruz kalmasının ana kaynağı olarak kabul edilmektedir (Boubendir ve ark 2021). Yapılan çalışmalarda *Salmonella* pozitif kümeslerden gelen canlı kanatlıların, patojenin kanatlı işleme tesislerine girişinden sorumlu olarak ifade edilmektedir. Bunlar, tüy yolma sırasında ortaya çıkan kontaminasyon veya kesim faaliyetleri sırasında bağırsağın hasar görmesi yoluyla gerçekleşebilmekte, *Salmonella* ile kontamine olmuş bağırsak içeriğinin sızmasına neden olmaktadır (Rivera-Pérez ve ark 2014, Boubendir ve ark 2021).

Kanatlı kesim tesislerinde mikrobiyolojik riski yönetmek için kritik kontrol noktalarının belirlenmesi, kesim sürecinin önemli bir unsurudur (Rivera-Pérez ve ark 2014). Gıda işleyicileri, et ürünü kontaminasyonunu yönetmek için büyük ölçüde bu yaklaşımın uygulanması konusunda dikkat etmektedir. Tavuk karkaslarında *Salmonella*'nın kesim hattı boyunca farklı adımlarda kontamine olma riskine karşı kritik kontrol noktalarının belirlenmesi önemlidir (Boubendir ve ark 2021). Genel olarak kanatlı kesim hattı şeması Şekil 1.1.'de, kanatlı eti üretim akış şeması ise Şekil 1.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Kanatlı kesim hattı şeması (Boubendir ve ark 2021).



Şekil 1.2. Kanatlı eti üretim akış şeması (Arslan 2020).

1.2. *Salmonella* spp.’nin Kanatlı Etinde Kontaminasyon Süreci

Salmonella spp., kanatlı eti üretiminin birçok aşamasını kontamine edebilen ve bu süreçlerin hijyen seviyesine bağlı olarak yayılma riski taşıyan bir bakteridir (Sánchez-Salazar ve ark 2020). Kanatlı hayvanlarda kontaminasyonun gerçekleştiği aşamalar aşağıda. Belirtildiği şekildedir.

1. Çiftlik Ortamı: Kontaminasyon süreci, genellikle çiftlik ortamında başlamaktadır. *Salmonella*, enfekte hayvanların dışkılarından yem, su veya çevredeki diğer materyalleri kontamine edebilmektedir. Kanatlı hayvanların kalabalık ortamlarda bulunması, bakterilerin hızlı bir şekilde yayılmasına neden olmaktadır (Finazzi ve ark 2019).

2. Kanatlı Hayvan Enfeksiyonu: Hayvanlar *Salmonella* ile enfekte olduğunda, bakteri bağırsak sistemine yerleşerek dışkı yoluyla çevreye yayılmaya devam etmektedir. Subklinik enfeksiyonlar çoğunlukla belirti göstermediği için enfekte hayvanlar kesime kadar fark edilmeden ilerleyebilmektedir (Ahmad ve ark 2018).

3. Kesim Süreci ve Kontaminasyon: Kesim işlemi sırasında, özellikle bağırsak içeriğinin ete bulaşmasıyla *Salmonella* kontaminasyonu meydana gelmektedir. Bu, tavukların tüy yolma, evisserasyon (iç organların çıkarılması) ve karkas yıkama aşamalarında gerçekleşebilmektedir (Rahman ve ark 2018). Bağırsak

içeriği ve tüylerdeki mikrobiyal yükün 10^8 - 10^9 kob/g ya da ml seviyelerinde olduğu belirtilmektedir. Bu durum, işlem sırasında çapraz kontaminasyon gerçekleşmesi halinde kanatlı etinin mikrobiyal yükünün artmasına neden olmaktadır. Kanatlı hayvanın tüylerinde ve derisinde bulunan bazı mikroorganizmalar, haşlama ve tüy yolma işlemleri sırasında ortamdan uzaklaştırılabilse de yeterli düzeyde ısıl işlem uygulanmaması veya hijyen koşullarının sağlanamaması durumunda bu süreçlerde çapraz kontaminasyon oluşabilmektedir. Özellikle iç organların çıkarılması işlemi, çapraz kontaminasyon riski açısından en kritik aşama olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, soğukta depolama sırasında, kanatlı etinde bozulmaya neden olan psikrofilik/psikrotrof mikroorganizmalar üremeye devam edebilmekte ve bazıları patojen özellik gösterebilmektedir (Barbut 2015, Rouger ve ark 2017, Baéza ve ark 2022, Klaharn ve ark 2022).

4. İşleme Ekipmanları ve Çapraz Kontaminasyon: Kesim ve işleme sırasında kullanılan ekipmanların uygun şekilde temizlenmemesi, *Salmonella*'nın diğer ürünlerin çapraz kontaminasyonuna neden olabilmektedir. Özellikle kesim bıçakları, taşıma bantları ve su tankları bulaşma riskini artıran başlıca kaynaklardır (Cohn ve ark 2021).

5. Depolama ve Soğuk Zincir: Kesim sonrası ürünlerin uygun sıcaklıkta saklanmaması, *Salmonella*'nın çoğalması için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Soğuk zincirin kırılması durumunda, bakteri sayısı hızla artarak gıda güvenliği riskini artırmaktadır (Süleymanoğlu ve ark 2022).

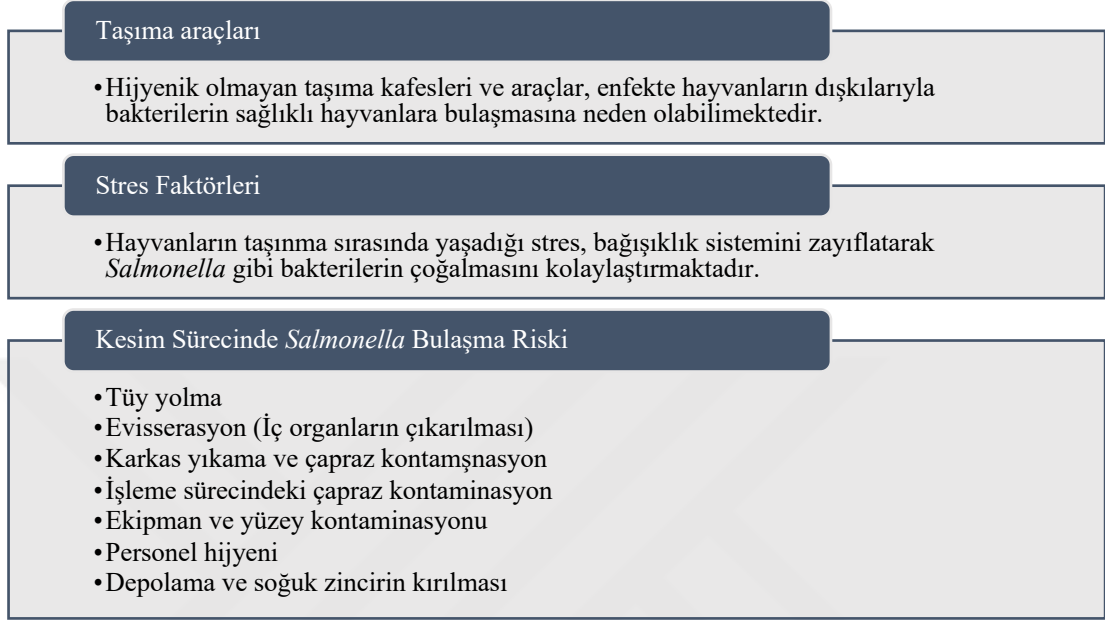
6. Tüketicilere Ulaşım: Perakende satış noktalarında ve dağıtım sırasında hijyen kurallarına uyulmaması, *Salmonella*'nın kontamine ürünlerden diğer gıdalara kontaminasyonuna neden olabilmektedir (Antunes ve ark 2016).

7. Hazırlık ve Pişirme Süreci: Evde veya endüstriyel mutfaklarda çiğ tavuk etiyle temastan kaynaklanan çapraz kontaminasyon, *Salmonella*'nın diğer gıdaları kontamine etmesine yol açabilmektedir. Tavuk etinin yetersiz pişirilmesi, bakterilerin canlı kalmasına ve enfeksiyon riskinin devam etmesine neden olmaktadır (Neupane ve ark 2021).

1.2.1. Kesim ve İşleme Sürecinde *Salmonella* Kontaminasyonu

Kanatlı et üretim zincirinin en kritik aşamalarından biri olan kesim ve işleme süreçleri, *Salmonella* spp. gibi patojenlerin kontaminasyon riskinin yüksek olduğu adımları içermektedir. Bu süreçte, uygun hijyen protokollerine uyulmaması,

bakterilerin ürünler arasında çapraz kontaminasyonuna ve tüketiciye ulaşmadan önce yayılmasına neden olabilmektedir (Ferrari ve ark 2019). Kesim süreci, çiftlikten başlayarak hayvanların kesimhaneye taşınmasıyla devam etmektedir. Bu aşamada *Salmonella*'nın kontaminasyon riskini artıran unsurlar Şekil 1.3.'te gösterilmektedir.



Şekil 1.3. *Salmonella* kontaminasyon riskini arttıran unsurlar (Kalaba ve ark 2017).

Kanatlı etleri gerek yetiştirildikleri kümeslerde gerekse kesimhanelerde gerçekleştirilen kesim, tüy ıslatma, tüy yolma, iç organların çıkarılması, parçalama, işleme, paketlenme ve muhafaza gibi süreçlerin herhangi bir aşamasında, ayrıca dağıtım sırasında hijyenik olmayan koşullara maruz kalmaları durumunda *Salmonella* ile kontamine olabilmektedir. Kesim işlemi sırasında kanatlı karkasları, ekipman yüzeyleri, su veya broylerlerin mikrobiyotası aracılığıyla kontaminasyona uğrayabilmektedir. Özellikle tüy ıslatma ve iç organların çıkarılması aşamalarında, karkaslar deri ve sindirim sistemi içeriğiyle doğrudan temas ederek ya da ekipman ve su gibi aracı faktörlerle dolaylı yoldan kontamine olmakta ve bu durum çapraz kontaminasyona neden olmaktadır (Álvarez-Astorga ve ark 2002, Rouger ve ark 2017, Hardie ve ark 2019, Rabby ve ark 2021).

Yapılan çalışmalarda üretim aşamalarında ve son tüketiciye ulaşmaya kadar olan süreçte tavuk karkasları ve yenilebilir iç organlarından yüksek prevalansta *Salmonella* spp. varlığı tespit edilmiştir (Ndlovu ve ark 2023, Rasamsetti ve Shariat 2023). *Salmonella*'nın kontaminasyon riskini azaltmak için etkili hijyen protokolleri

uygulanmalı ve bunlar sürekli izlenmelidir (Asal-Ulus 2021). Bu anlamda *Salmonella* bulaşma riskini azaltmak için kesim ve işleme süreçlerinde birtakım önlemlerin alınması gerekmektedir. Bunlar Şekil 1.4.'te özetlenmektedir.



Şekil 1.4. *Salmonella* kontaminasyon riskini azaltmada alınabilecek önlemler (Hobbs ve ark 2017).

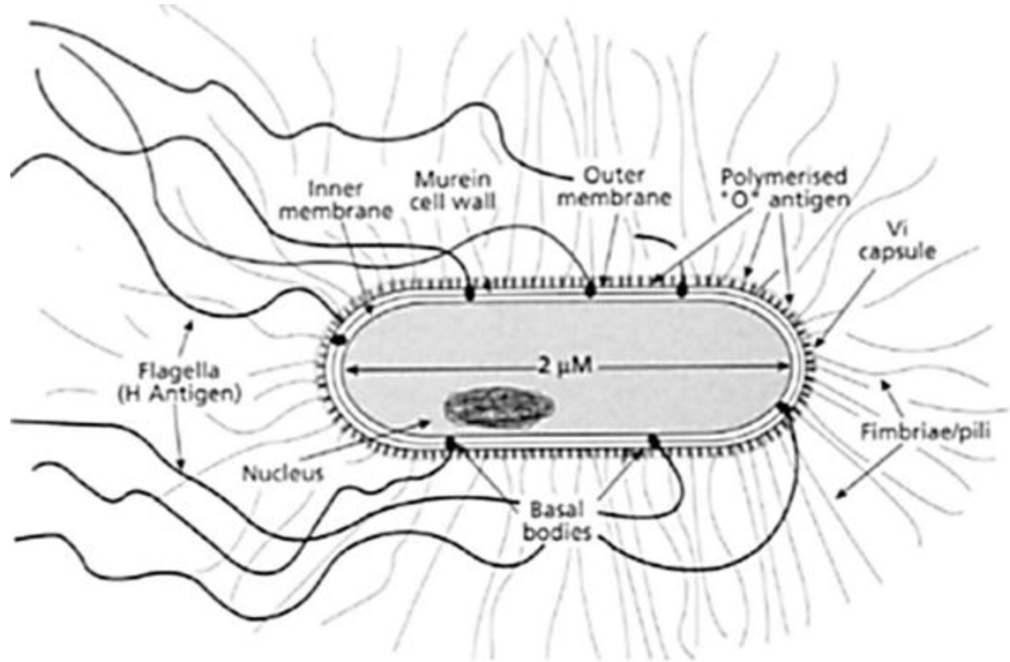
1.3. *Salmonella* Türlerinin Genel Özellikleri

1.3.1. *Salmonella*'nın Sınıflandırılması ve Taksonomisi

Salmonella ilk olarak Eberth tarafından 19. yüzyılın ortalarında bildirilmiş ve ardından insan tifo ateşine neden olduğunu gösteren Gaffky tarafından da izole edilmiştir (Bhat ve ark 2022). 1885'te Theobald Smith ve Daniel Elmer Salmon, domuzların bağırsağından domuz ateşi (domuz kolerası) ile enfekte *Bacillus*'u izole etmişlerdir. Amerikalı bir patolog olan Dr. Daniel Elmer Salmon, Smith ile iş birliği yaparak *Salmonella* adını vermişlerdir (Eng ve ark 2015, Bhat ve ark 2022). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) de dahil olmak üzere tüm dünyadaki *Salmonella* referans merkezlerinin çoğu, DSÖ'nün *Salmonella* isimlendirme sistemini kullanmaktadır (Popoff ve ark 2003).

Cins, *Salmonella enterica* ve *Salmonella bongori* olmak üzere iki türe ayrılmaktadır. *Salmonella enterica*'nın biyokimyasal ve genomik analizi temel alındığında 6 alt türe ayrılmaktadır. Bu alt türler I. *S. enterica* subsp. *enterica*; II. *S.*

enterica subsp. *salamae*; IIIa. *S. enterica* subsp. *arizonae*; IIIb. *S. enterica* subsp. *diarizonae*; IV. *S. enterica* subsp. *houtenae*; V. *S. enterica* subsp. *indica* olmak üzere Roma rakamlarıyla gösterilmektedir (Tablo 1.1.; Gut ve ark 2018, Bhat ve ark 2022). *S. enterica* subsp. *enterica* (I), *Salmonella*'nın en yaygın alt türü olup insanlar ve sıcakkanlı hayvanlarda görülen *Salmonella* enfeksiyonlarının yaklaşık %99'undan sorumlu olarak belirtilmektedir. Geriye kalan 5 alt tür ve *S. bongori*, çoğunlukla soğukkanlı hayvanlardaki *Salmonella* enfeksiyonlarıyla ilişkili olup insanlarda nadiren bulunmaktadır (Brenner ve ark 2000). CDC alt tür (I)'deki serotipler için Enteritidis, Typhimurium, Choleraesuis ve Typhi adlarını kullanırken, 1966'dan sonra açıklanan isimless serotipler için antijenik formüller alt tür II, IV, VI ve *S. bongori*'de kullanılmaktadır (Bhat ve ark 2022). Klinik olarak önemli *Salmonella* türleri, antijenitelerine göre 2.579'dan fazla serovara sahip *Salmonella enterica* altında sınıflandırılmaktadır (Andino ve Hanning 2015, Gut ve ark 2018).



Şekil 1.5. *Salmonella* Typhi'nin önemli yapısal bileşenlerini gösteren sistematik diyagram (Hu ve Kopecko 2003).

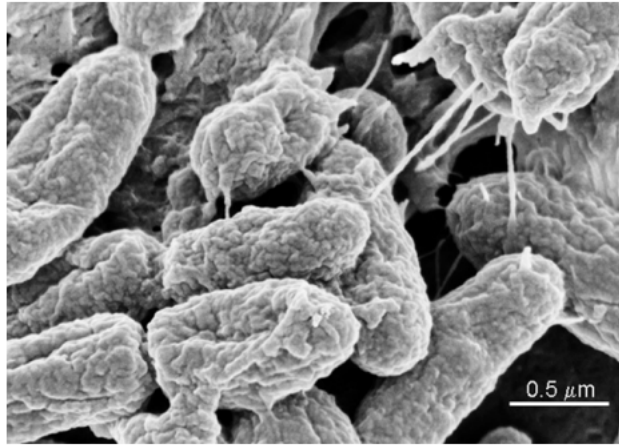
Tablo 1.1. *Salmonella* spp. taksonomisi (Lin ve ark 2020).

Tür	Alt Tür	Özellikler ve Konaklar
<i>Salmonella enterica</i>	1. <i>subsp. enterica</i> (I)	İnsan ve hayvan enfeksiyonlarında görülen en yaygın alt türdür.
	2. <i>subsp. salamae</i> (II)	Çevresel kaynaklarda ve soğukkanlı hayvanlarda bulunur.
	3. <i>subsp. arizonae</i> (IIIa)	Sürüngelele ilişkilendirilir, nadiren insanlarda enfeksiyon oluşturur.
	4. <i>subsp. diarizonae</i> (IIIb)	Soğukkanlı hayvanlarda ve çevrede görülür.
	5. <i>subsp. houtenae</i> (IV)	Daha çok çevresel örneklerden izole edilir.
	6. <i>subsp. indica</i> (VI)	Endemik bölgelerde görülür, çevresel kaynaklıdır.
<i>Salmonella bongori</i>	-	Daha çok sürüngelelele izole edilir, insan enfeksiyonları nadir gözlenir.

Salmonella enterica subsp. *enterica*, tavuk etinden kaynaklanan gıda zehirlenmelerinde en sık rastlanan alt türdür. Bu tür hem insanların hem de hayvanların bağırsak sistemlerinde kolonize olabilmekte ve ciddi salgınlara yol açabilmektedir. Özellikle *S. Enteritidis* ve *S. Typhimurium*, gıda kaynaklı enfeksiyonlar açısından en yaygın serotiplerdir. Bu iki serotip, çoğunlukla tavuk eti ve yumurta ürünlerinde bulunup yanlış depolama veya pişirme süreçlerinde insanlara bulaşmaktadır (Tonbak ve ark 2017). *S. Enteritidis* genellikle tavuk eti ve yumurtalarla ilişkilendirilirken, *S. Typhimurium* hem tavuk ürünlerinde hem de diğer hayvansal kaynaklarda görülebilmektedir (Jeon ve ark 2019). *Salmonella*'nın serotiplendirilmesi, bakterinin somatik (O) ve flagellar (H) antijenleri temel alınarak yapılmaktadır. Bu sınıflandırma, bakterinin enfeksiyon yapıcı özelliklerinin anlaşılmasında kritik bir rol oynamaktadır (Kuria 2023).

1.3.2. *Salmonella*'nın Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri

Dünya çapında binlerce insanın ölümüne neden olan gıda kaynaklı hastalıkların başlıca nedeni olarak ifade edilen *Salmonella*, halk sağlığı açısından önemli etkileri olan cins içindeki bir türdür (Bhat ve ark 2022). *Salmonella*, Enterobacterales ailesinin bir cinsidir. Gram negatif, spor oluşturmayan, çubuk şeklinde ve fakültatif anaerobik bir bakteridir. *Salmonella* hücreleri peritrik flagellaları vasıtasıyla hareket etmektedir. Ancak *Salmonella* Gallinarum ve *Salmonella* Pullorum gibi birkaç *S. enterica* varyantı kamçısız ve hareketsizdir (Bhat ve ark 2022). 2-5 µm uzunluğunda ve 0,5-1,5 µm genişliğindedir (Abatcha 2017). Isıya duyarlıdırlar, 7°C ile 48°C arasında gelişim gösterebilirken optimum gelişim sıcaklıkları 35°C-37°C arasındadır. Genellikle 70°C veya üzerindeki sıcaklıklarda tahrip olurlar. pH 4-9 aralığında gelişim gösterirken optimum pH değerleri 6,5-7,5 arasındadır. Canlılığını sürdürebilmesi için 0,94-0,99 arasında su aktivitesi (a_w) değerine sahip ortamlara ihtiyaç duymaktadır (Pui ve ark 2011, Li ve ark 2020). Bu koşullara uyum sağlayabilmesi, *Salmonella*'nın farklı çevresel ortamlarda gelişim gösterip yayılmasına olanak tanımaktadır (Li ve ark 2020). Serotipe bağlı olarak *Salmonella* genomu 4460 ila 4857 kb arasında değişiklik göstermektedir (Şekil 1.6.) (Feasey ve ark 2012, Andino ve Hanning 2015).



Şekil 1.6. *Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Typhimurium serotipi'nin taramalı elektron mikroskop görüntüsü (Sánchez-Vargas ve ark 2011).

Biyokimyasal özelliklerine bakıldığında *Salmonella* oksidaz negatif, katalaz pozitifdir (Feasey ve ark 2012, Andino ve Hanning 2015). Ayrıca, ONPG (ortho-Nitrophenyl-β-galaktosidaz) ve Voges-Proskauer testlerinde de negatif sonuç

vermektedir. Karbonhidrat metabolizması açısından, *Salmonella* glikoz ve maltozu fermente ederek gaz üretebilirken, genellikle laktoz fermentasyonu yapamazlar. Bununla birlikte, *Salmonella* Paratyphi dışındaki türlerin lizini, *Salmonella* Typhi dışındaki türlerin ise ornitini ve arjinini dekarboksile etme kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir (Feasey ve ark 2012, Andino ve Hanning 2015, Wessels ve ark 2021).

Salmonella kültürü, izolasyonu ve tanımlanması için bir dizi seçici ve farklı besiyerleri kullanılmaktadır. *Salmonella*-*Shigella* agar (SS), Brilliant Green Agar (BGA), Xylose Lysine Deoxycholate (XLD) agar, Hektoen Enteric (HE) agar, MacConkey agar, Lysine Iron Agar (LIA) ve Triple Sugar Iron (TSI) agar sıklıkla kullanılan besiyerleri arasındadır (Bhat ve ark 2022).

1.3.3. *Salmonella*'nın Gelişimini Etkileyen Faktörler

Salmonella, yalnızca canlı konakçılarda değil, aynı zamanda birçok farklı çevresel koşulda da canlı kalma özelliğine sahiptir. Bu bakteri, hayvansal gıdalar başta olmak üzere toprak, hava, su, kanalizasyon ve atık sularda yaygın bir şekilde bulunabilmektedir. Bunun yanı sıra, hayvan yemleri, gıda işleme ekipmanları ve malzemeleri ile sebze ve meyvelerde de karşılaşılabilmektedir. Çevresel direnç kapasitesi ve geniş dağılımı, bu bakterinin enfeksiyon zincirinde pek çok farklı halka oluşturmaya neden olmaktadır. Bu özellikleri, *Salmonella*'nın insan ve hayvan sağlığı üzerinde ciddi bir tehdit oluşturmalarının temel nedenleri arasında yer almaktadır (Kuria 2023).

Salmonella türlerinin yaşam döngüsü, yalnızca patojenik özellikleri ile değil, aynı zamanda çevresel dayanıklılığı ile de ön plana çıkmaktadır. Bu bakteri, düşük besin seviyelerinde bile metabolik aktivitelerini sürdürebilmekte ve uzun süreli stres koşullarına adaptasyon gösterebilmektedir. Örneğin, kuru yüzeylerde ve düşük sıcaklıklarda uzun süre canlı kalabilme kabiliyetleri, gıda işleme tesislerinde kalıcı kontaminasyon kaynakları haline gelmelerine yol açmaktadır. Bu durum, bakterilerin yalnızca insan ve hayvanlara değil, aynı zamanda endüstriyel süreçlere de zarar verebileceğini ortaya koymaktadır (Lapierre ve ark 2020). Bunun yanı sıra, *Salmonella*'nın çeşitli su kaynakları üzerindeki etkileri de dikkate alınmalıdır. Atık su ve kanalizasyon gibi çevresel ortamlarda bulunabilen *Salmonella*, su kaynaklı salgınlara neden olabilecek potansiyele sahiptir. Bu nedenle, su arıtma süreçleri ve

sanitasyon uygulamalarında *Salmonella*'ya karşı etkili kontrol stratejilerinin uygulanması önemlidir (Teklemariam ve ark 2023).

1.3.4. *Salmonella*'nın Patogenezi

Salmonella enfeksiyonlarının patogenezinde, bakteriyel doz, konağın yaşı ve bağışıklık durumu başlıca etkili faktörler arasında yer almaktadır. Mikroorganizma, vücuda girdikten sonra mide-asit bariyerini aşarak fimbriaları yardımıyla ince ve kalın bağırsak lümenine tutunur. Ardından bağırsak epitelyum hücrelerini istila ederek sinyal mekanizmalarını aktive eder ve toksin üretimine başlar. Bu süreç, mukozanın tahribatı, ishal ve ülserasyona yol açan akut inflamatuvar reaksiyonu tetikleyen proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olmaktadır. Kontamine kanatlı etlerin tüketilmesinden sonra 12-72 saat içinde ateş, karın krampları ve ishal gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hastalığın süresi kişisel farklılıklar göstermekle birlikte ortalama 7 gün sürmekte ve özellikle yaşlılar, bebekler, bağışıklığı baskılanmış bireylerde hastanede gözetim gerekebilmektedir (Ağırdemir 2019, Şerbetçioğlu 2021). Bağırsak lümenine yerleşen *Salmonella* serotipleri, kan dolaşımına karışarak vücudun diğer bölgelerine yayılabilmektedir. Başta distal ileum ve proksimal kolonda kolonize olan *Salmonella*, hedef hücreler olan eritrositlere kemotaksisin yanı sıra flagellalarını da bir hareket modu olarak kullanabilmektedir (Lönnermark ve ark 2015, Gut ve ark 2018). İnsanlarda *Salmonella* hücreleri eritrositlere yapışmak için uzun polar fimbria (Lpf) ve ince agregatif fimbria (Tafi) dahil olmak üzere tip I fimbria kullanmaktadır. Tip IV pili *S. Typhi* tarafından konak hücrelere tutunmaya yardımcı olmaktadır (Gut ve ark 2018). *Salmonella*'nın patojenitesinde aside direnç, fimbrialar sayesinde penetrasyon, toksin üretimi, antijenik varyasyonlar, adezyon sistemleri ve Tip III Salgı Sistemi (T3SS'ler) gibi virülans faktörleri önemli rol oynamaktadır. Bu faktörler, konakçının mide asidi ve gastrointestinal proteazlar gibi savunma mekanizmalarını baskılayarak *Salmonella* serotiplerinin canlı kalmasını sağlamaktadır. Patogenezi etkileyen bu unsurlara bağlı olarak minimal enfektif dozun 10^8 - 10^9 kob/g-ml arasında değiştiği bilinmektedir. Mikroorganizma, konakçının mukozal hücrelerine ve Peyer plaklarına yüksek bir affinite göstermekte, genellikle bu bölgelerde yerleşim sağlamaktadır (Ağırdemir 2019, Şerbetçioğlu 2021).

Salmonella M hücreleri ve eritrositlerin apikal ucundaki konak hücrelere yapıştıktan sonra, alıcı makrofajlara fagositize olmak için kodlanmış T3SS'ler olan

Salmonella Patojenite Adalarını (SPA) kullanmaktadır. *Salmonella* hücreleri daha sonra lamina proprianın hücreler arası boşluğuna girmekte ve burada makrofajlar, dentritik hücreler, polimorfnükleer hücreler aracılığıyla hücre içerisine alınmaktadır. Kan dolaşımı yoluyla dalak ve karaciğere taşınmadan önce mezenterik lenf düğümlerindeki konak eferent lenfine dağıtılırlar (Velge ve ark 2012, Şerbetçioğlu 2021). Etkenler, fagositoz yoluyla lenf ve kan dolaşımı aracılığıyla karaciğer, dalak, safra kesesi, mezenteriyel lenf yumruları ve kemik iliğine kadar ulaşarak burada çoğalabilmektedir. Enfeksiyon sırasında nötrofiller, proteaz, miyeloperoksidaz ve Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) oksidaz enzimlerini salgılayarak doku hasarına neden olabilmektedir. Ayrıca, bazen makrofaj yanıtı oluşmadan önce etkenler kan dolaşımına geçerek septik şok ve ölüme yol açabilmektedir (Gut ve ark 2018, Şerbetçioğlu 2021).

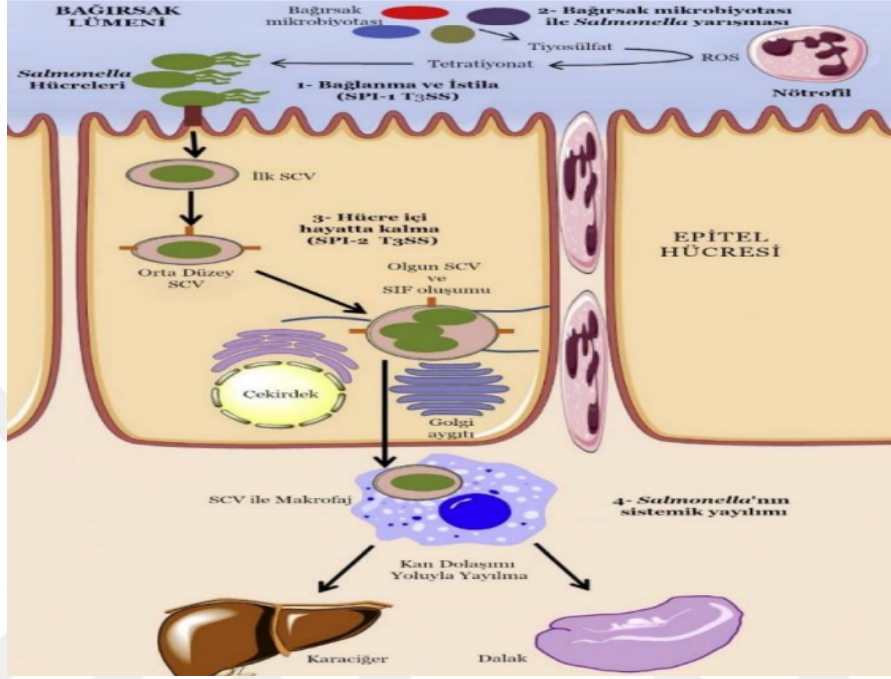
Salmonella hücrelerinin invaziv karakterdeki patojenitelerinin yanı sıra, enterotoksin ve sitotoksin tüm *Salmonella* alt türlerinde tanımlanmıştır. Bu toksinlerin kolera toksinlerine benzer olduğu, bunlardan bazılarının ısıya duyarlı veya ısıya dayanıklı olduğu tespit edilmiştir. Sitotoksin, protein sentezini inhibe ederek bağırsak mukozal yüzey hasarı ile enterik semptomlar ve inflamatuvar ishalden sorumludur (Gut ve ark 2018). *S. Typhi* toksininin kalıcı enfeksiyonun yanı sıra tifo ateşinin belirti ve semptomlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Chong ve ark 2017).

Salmonella enfeksiyonlarını etkileyen çeşitli virülans faktörleri bulunmaktadır. Bu faktörler arasında yüzey polisakkarit O antijeni, flagellar H antijeni, fimbrialar, lipopolisakkarit yapılar, hücre içi çoğalma yeteneği, üretilen endotoksinler, enterotoksinler ve sitotoksinler yer almaktadır. Ayrıca, bakteriyel gelişim için gerekli demiri konakçıdan temin eden demir şelatlayıcı proteinler de önemli virülans faktörleri arasında sayılmaktadır (Bhat ve ark 2022). *Salmonella* suşları, mide-asit bariyerini geçip ince ve kalın bağırsak mukozasını kaplayarak toksin üretmeye başlamaktadır. Endotoksin, enterotoksin ve sitotoksin olmak üzere bu suşlar, 3 farklı toksin üretmektedir. Bakteri hücre duvarında bulunan endotoksin, Lipid-A olarak bilinmektedir. Bu toksinin intestinal epitel hücrelerine zarar vererek patojenite sağladığı bilinmektedir. Isıya karşı dayanıksız olan enterotoksin, ishale neden olmakta ve hücre içi sinyalizasyon molekülü olarak bilinen siklik adenosin monofosfat (Cyclic Adenosine Mono Phosphate, cAMP) seviyesini arttırarak elektrolit sekresyonuna neden olmaktadır. Stn geni tarafından enterotoksin ve *Salmonella* virülansını

düzenleyen ana gen olarak bilinen slyA tarafından kodlanan salmolinin adı verilen iki ekzotoksin türünün bulunduğu bilinmektedir. İnsan AV-3, Vero, Hela ve CHO hücreleri üzerinde etkili olan, *Salmonella* suşlarının dış membranında bulunan, ısıya dayanıklı olan proteinler olarak bilinen sitotoksinler, protein sentezini inhibe etmekte ve konakçı hücreyi öldürerek etken, bağırsak epitel bariyerini geçmektedir. Gastroenteritlerde *Salmonella* sitotoksinlerine bağlı olarak bağırsak epitel hücrelerinde protein sentezi inhibisyonu gerçekleşmekte ve bağırsaktaki mukozal tabaka üzerinde hasar, diyare ve enterik tablolar görülebilmektedir. Mukozal tabaka üzerindeki bu hasar *Salmonella* Genom Adası-1 (*Salmonella* Genomic Island, SGI-1) tarafından kodlanan T3SS tarafından gerçekleştirilmektedir. Yapısında 20'den fazla proteini bulunduran T3SS, bakteri hücre duvarının iç ve dış membranını kapsayan ve bakteri hücre yüzeyinin dışına uzanan iğne benzeri bir yapı oluşturarak çalışmaktadır. T3SS aracılığıyla serotiplerin tutunduğu bağırsak epitel hücrelerine başta *Salmonella* invazyon proteinleri (*Sip*) ve *Salmonella* dış proteinleri (*Sop*) olmak üzere efektör proteinler transfer edilmektedir. Konak hücrelerinin invazyonu bakterinin virülans faktörlerinden biri olup, *S. Enteritidis*'in özellikle faj tip 4 (PT4) suşlarının kanatlıların sistemik enfeksiyonlarında oldukça invazif olduğu bildirilmektedir (Rahman ve ark 2018, Arkalı 2020, Bhat ve ark 2022).

Salmonella patogenezi ayrıca virülans genleri içeren virülans plazmidlerinden de etkilenmektedir. *S. Typhimurium*, *S. Dublin* ve *S. Enteritidis* virülans plazmidlerinin mezenterik lenf düğümlerinde, dalakta ve karaciğerde enfeksiyonun sistemik yayılmasından sorumlu olduğu bildirilmiştir. Virülans plazmidlerinin dışkı, gıda veya çevresel örneklerden ziyade insan veya hayvan organları ile kandan izole edilen *Salmonella*'da yaygın olarak bulunduğu bildirilmiştir (Gut ve ark 2018). *Salmonella* ayrıca diğer virülans faktörlerine (flagella ve flagellin dahil), süperoksit dismutaz ve iyon edinim sistemlerine sahiptir. Flagella, *Salmonella*'nın hareketliliği nedeniyle invazivliği artırırken, flagellinin inflamatuvar bir yanıtı indüklediği bildirilmiştir. Konakçı tarafından hücre içi patojenlere karşı üretilen bakterisidal reaktif oksijen türleri, *Salmonella* süperoksit dismutaz tarafından etkisiz hale getirilebilmektedir. Ayrıca *Salmonella*, konsantrasyonlarının düşük olduğu demir, magnezyum, çinko ve potasyumun alınması veya taşınması için iyon edinim sistemleri üretmektedir. *Salmonella*, enterobaktin ve salmoşelin (salmochelin) dahil olmak üzere sideroforlar üretmektedir. Bu sideroforlar, konakçıdaki sınırlı demire erişimde kritik

öneme sahiptir. *Salmonella* ayrıca sınırlı magnezyum elde etmek için CorA, MgtA ve MgtB sistemlerini kullanmaktadır. ZnuABC ve Trk sistemleri sırasıyla çinko ve potasyum alımı için kullanılır. Bu iyonların hepsi *Salmonella*'nın canlılığını sürdürebilmesi ve patogenezi için kritik öneme sahiptir (Ibarra ve Steele-Mortimer 2009). İnsanlarda *Salmonella*'nın patogenezi Şekil 1.7.'de gösterilmektedir.



Şekil 1.7. *Salmonella* enfeksiyonlarının patogenezi (Lamas ve ark 2018).

Şekilde gösterildiği üzere;

1. *Salmonella* suşları, midedeki düşük pH ortamına dayanıklıdır ve bağırsağa ulaştıktan sonra intestinal mukus tabakasını geçer. SPA-3 ve SPA-4 genleri tarafından kodlanan adezinler sayesinde intestinal epitellere tutunur. Tutunmanın ardından SPA-1 tarafından kodlanan T3SS salgılanır ve mikroorganizma epitel hücre içerisine alınır.
2. Mikrobiyota tarafından üretilen H_2S , sekal mukoza tarafından koruyucu bir ajan olan tiyosülfata dönüştürülür. *Salmonella* invazyonu sırasında lümene salınan nötrofiller tiyosülfatı tetratiyonata çevirir. Bu dönüşüm, *Salmonella*'nın çoğalma kapasitesini artırır ve onu diğer bağırsak mikroorganizmalarına karşı avantajlı bir duruma getirir.
3. Konak hücrenin sitoplazmasına alınan *Salmonella*, *Salmonella* İçeren Vakuol (SV) içinde yerleşir. SPA-2 tarafından kodlanan T3SS-2'nin salgılanmasıyla, etken hem epitel hücrelerde hem de makrofajlar gibi konak hücrelerde

yaşamını sürdürür ve çoğalır. SV, Golgi aygıtı ve bazal membran yönünde ilerler.

4. Submukozaya ulaşan *Salmonella*, makrofaj gibi fagositik hücreler tarafından fagosit edilir ve SV içinde tutulur. T3SS-2 aracılığıyla hayatta kalarak çoğalan etken, bu fagositik hücreler yoluyla kan dolaşımı aracılığıyla karaciğer ve dalak gibi organlara taşınır. Ayrıca, etken doğrudan M hücreleri tarafından endositoz yoluyla sitoplazmaya alınarak submukozaya iletilebilir. Bazı durumlarda, dendritik hücreler tarafından fagosit edilip transitoz yoluyla submukozaya aktarılabilir (Lamas ve ark 2018).

1.4. Gıdalarda *Salmonella* Varlığı

Salmonella türlerine en sık rastlanan ve halk sağlığı açısından problem oluşturan gıdaların başında hayvansal kökenli ürünler gelmektedir. Gıdaların sofraya ulaşana kadar geçirdiği hazırlık aşamaları, üretim süreçleri, depolama ve pazarlama işlemleri, gıdalarda bulunan *Salmonella* yükünü etkileyebilmektedir. Yetersiz ısıtma işlem görmüş veya çapraz kontaminasyona uğramış ürünlerin tüketilmesi, etkenin insanlara geçmesine yol açmaktadır. Yem, hayvan, insan ve gıda arasındaki etkileşim, gıda kaynaklı *Salmonella* enfeksiyonlarının oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır (Keskinoglu 2019). *Salmonella* enfeksiyonuna yol açabilecek gıdalar arasında, çiğ veya yetersiz pişirilmiş kanatlı eti, sığır eti, domuz eti, burger ve sosis gibi et ürünleri; çiğ ya da yetersiz ısıtma işlem görmüş süt ve peynir; dondurma, tereyağı, yoğurt gibi süt ürünleri ile sütlü tatlılar bulunmaktadır (Tauxe ve ark 2010, Rahman ve ark 2018, Telli ve ark 2018). Ayrıca, sıvı, toz veya kabuklu yumurtalar ve yumurta içeren mayonez, kek, kurabiye gibi gıdalar da risk grubunda yer almaktadır. Özellikle kontamine sularla yıkanan veya yetiştirilen meyve ve sebzeler ile bu sularda yetişen su ürünleri de enfeksiyon açısından önemli bir risk faktörüdür (Ray ve Bhunia 2014, Rahman ve ark 2018).

Gıda kaynağı olarak kullanılan hayvanlarda primer kontaminasyonun yanı sıra, kanatlı hayvanların nakil ve kesim süreçlerinde (örn., tüy yolma, iç organ çıkarma ve soğutma aşamalarında) ve sığır, koyun, keçi gibi hayvanların kesimhanelere nakli sırasında ya da deri yüzme ve iç organ çıkarma gibi kesim işlemlerinde çapraz kontaminasyonlar da meydana gelebilmektedir. Bu durum, karkasların ve yenilebilir iç organların *Salmonella* gibi patojenlerle bulaşmasına yol açarken, yumurtalar

transovaryal yolla (primer bulaşma) ya da yumurta kabuğunun doğrudan kontaminasyonu yoluyla (sekonder ve/veya çapraz kontaminasyon) *Salmonella* ile enfekte olabilmektedir (Erol 2007). Gıdaların uygun olmayan sıcaklıklarda muhafazası, personel hijyenindeki yetersizlikler, çapraz kontaminasyonlar ve çiğ gıdalar, gıda kaynaklı enfeksiyonların başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (Ray ve Bhunia 2014).

1.5. *Salmonella*'nın Neden Olduğu Enfeksiyonlar

Salmonella, *Campylobacter*'den sonra gıda enfeksiyonlarına neden olan bakteriyel etkenler arasında ikinci sırada yer alırken (EFSA 2022, Tack ve ark 2020), bazı raporlarda birinci sırada olduğu da belirtilmektedir (Dewey-Mattia 2018). Bu enfeksiyonlara bağlı ölümler incelendiğinde ise *Salmonella*, sorumlu etkenler arasında en ön sırada yer almaktadır (Tack ve ark 2020). *Salmonella*, insan ve hayvan sağlığını tehdit eden önemli bir zoonotik patojen olarak hem bireysel hem de toplumsal düzeyde ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Tavuk eti gibi hayvansal kaynaklı gıdalardan bulaşma riski yüksek olan bu bakteri, enfeksiyon türüne ve bulaşma yoluna göre farklı klinik tablolara neden olmaktadır. *Salmonella*'nın neden olduğu sağlık problemleri, bakterinin biyolojik özellikleri ve bulaşma yollarıyla doğrudan ilişkilidir (Lee ve ark 2022). *Salmonella* enfeksiyonları, genel anlamda “Salmonellosis” olarak adlandırılmaktadır (Gut ve ark 2018). İnsanların *Salmonella* ile enfekte olması tifo, paratifo ve tifo dışı *Salmonella* (Non-typhoidal *Salmonella*, NTS) olmak üzere üç temel hastalığa neden olmaktadır. *S. Typhi* ve *Salmonella enterica* serovar Paratyphi (*S. Paratyphi*) sırasıyla gastroenterit, sepsis, lökopeni, immünolojik ve nörolojik semptomlar gibi komplikasyonlarla karakterizedir. Bu tifoidal ve paratifoidal komplikasyonlar ölümlere yol açmaktadır (Andino ve Hanning 2015, Chong ve ark 2017). *S. Typhimurium* ve *S. Enteritidis*, *Salmonella enterica* serovar Newport (*S. Newport*) ve *Salmonella enterica* serovar Heidelberg (*S. Heidelberg*) gastroenterit (bulantı, kusma ve ishal) veya bakteriyemi ile sınırlı olan, genellikle ölümcül olmayan NTS enfeksiyonlarına neden olmaktadır (Andino ve Hanning 2015).

Salmonella gıda kaynaklı enfeksiyonların en sık karşılaşılan nedenlerinden biridir. Çiğ veya az pişmiş tavuk eti, yumurta ve süt ürünleri gibi hayvansal ürünler en önemli bulaşma kaynaklarıdır. Tavuk kesim ve işleme süreçlerinde hijyen eksikliği, bakterinin bu gıdalarda çoğalmasına ve yayılmasına neden olmaktadır. Özellikle

soğuk zincirin kırıldığı durumlarda, *Salmonella*'nın kontamine gıdalarda hızla üreyerek toksin üretmesi sonucu gıda zehirlenmeleri meydana gelmektedir (Kahraman ve ark 2018). Bu zehirlenmelerin semptomları genellikle bakterilerin bağırsak mukozasına yerleşip inflamatuvar yanıt oluşturmalarıyla ortaya çıkar. İshal, mide krampları, kusma ve yüksek ateş en sık görülen belirtilerdir. Hafif vakalarda semptomlar birkaç gün içinde kendiliğinden geçerken, ağır vakalarda su kaybına bağlı komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Özellikle bebekler, yaşlılar ve kronik rahatsızlıkları bulunan bireylerde enfeksiyonun etkisi daha ağır olabilmektedir (Bhat ve ark 2022).

Bağıışıklık sistemi zayıf bireylerde *Salmonella* enfeksiyonları bağırsak bariyerini aşarak kan dolaşımına ve diğer organlara yayılabilmektedir. Bu durum bakteriyemi ve sepsis gibi sistemik enfeksiyonlara yol açarken sistemik enfeksiyonlar, genellikle yüksek ateş, şiddetli halsizlik, karın ağrısı ve genel durum bozukluğu ile kendini göstermektedir. Özellikle HIV/AIDS hastaları, organ nakli alıcıları ve kanser tedavisi gören bireyler, bu tür komplikasyonlara karşı daha savunmasızdır (Pandey ve Goud 2020). Bazı *Salmonella* türleri, spesifik organ sistemlerini hedef alarak uzun süreli sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Örneğin, reaktif artrit olarak bilinen eklem iltihaplanması, *Salmonella* enfeksiyonlarının sık görülen sekonder komplikasyonları arasında yer almaktadır. Aynı şekilde, bakterinin osteomyelit (kemik enfeksiyonu) ve menenjit gibi durumlara neden olabildiği de bilinmektedir (Elbashir ve ark 2018).

Salmonella enfeksiyonları, yalnızca bireysel sağlık değil, aynı zamanda toplum sağlığı üzerinde de büyük bir öneme sahiptir. Gıda kaynaklı salgınlar, özellikle toplu tüketim yapılan yerlerde yaygın olarak görülmekte ve sağlık sistemleri üzerinde önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Ayrıca, kontaminasyon nedeniyle gıda üretim zincirindeki kayıplar, ekonomik açıdan önemli bir sorun oluşturmaktadır (Naushad ve ark 2023).

1.6. Antibiyotik Direnci

Bakterilerin antimikrobiyal ajanlara karşı göstermiş olduğu direnç yalnızca yüzyılımızı ilgilendiren bir olgu değildir. Bu olgunun biyolojik kökleri, mikroorganizmaların besin maddeleri için rekabet ettiği eski bir ekolojik mücadelenin sonucuna dayanmaktadır. Rekabet edilen diğer mikroorganizmaların öldürülmesini ya

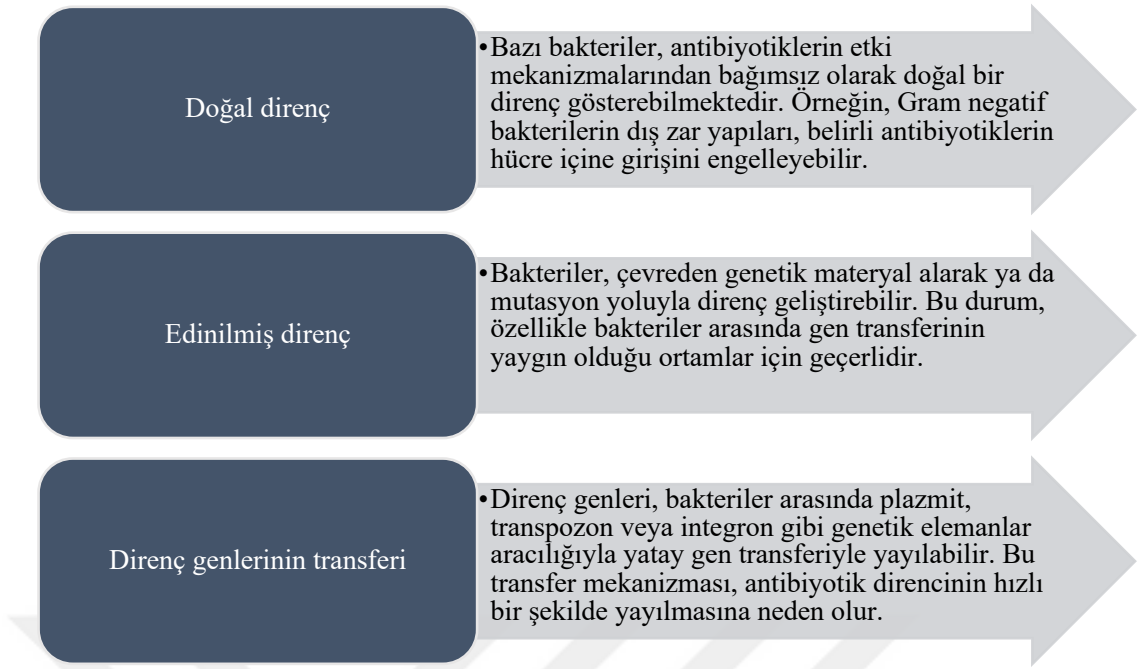
da aktivitelerinin inhibisyonunu amaçlayan bileşiklerin üretimi yaşamın evriminde oldukça uzun bir geçmişe sahiptir. Rekabet eden türlerde savunma mekanizmalarının evrimleşerek günümüze kadar geliştiğini ifade etmek mümkündür. 1940'ların sonlarında insanlar tarafından antimikrobiyal ajanların yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından bu yana, hemen hemen tüm bakteri türlerinde ve mevcut tüm ilaçlara karşı direnç fenomeni gözlemlenmiştir. Antimikrobiyal direnç, hastalıkla ilişkili morbiditeyi, mortaliteyi ve maliyetleri arttıran bir faktör olarak etkilerini göstermektedir. Günümüzde antimikrobiyal direnç, insan ve veteriner hekimliğindeki en büyük sağlık sorunlarından birisi olarak kabul edilmektedir. Oldukça büyük ölçekte sosyal ve ekonomik sonuçlara neden olmaktadır (Helmuth 2013).

Mikroorganizmalar üzerindeki spesifik etkilerinin bilimsel olarak ortaya konulmasından günümüze kadar antibiyotikler çok sayıdaki enfeksiyon için planlanan tedavi prosedürlerinin temel bileşeni olmuştur. Gerek insan gerekse de hayvan kaynaklı enfeksiyonlarda sıklıkla etkinliği kabul edilen bileşikler olarak tercih edilmişlerdir. Konuya ilişkin veriler dünya genelinde antibiyotik kullanım oranlarının hayvanlarda insanlardan yaklaşık iki kat daha fazla olduğunu bildirmektedir. Besi hayvanları için değerlendirildiğinde yılda 63.1 ± 1.5 ton antibiyotik kullanıldığı ve gıda üretimi amacıyla yetiştiriciliği yapılan hayvanlarda da yaklaşık %80 düzeyinde maruziyet olduğu bilinmektedir. Kullanım amaçlarının zaman içerisinde çeşitlenmesi (örn., artrit, gastrointestinal ve sistemik enfeksiyonlar, solunum yolu hastalıkları, meme hastalıkları, büyümeyi hızlandırıcı) ve bilinçsiz uygulamaların yaygınlaşması direnç olgusunun oluşumuna neden olmuştur (Arsène ve ark 2022, Kim ve Ahn 2022). İnsan beslenmesinde önemli bir kaynağı teşkil eden hayvansal kaynaklı gıdaların, dirençli bakteri ve direnç genlerinin insanlara aktarımındaki rolü, güncel çok sayıdaki araştırmanın temel konusunu oluşturmaktadır. Araştırmalardan elde edilen veriler ışığında; gıda zincirinin tüm bileşenlerinin potansiyel kaynak olabileceği ifade edilebilmektedir. Gıda üretim ve tedarik zincirleri, insanlar, hayvanlar ve çevresel kaynaklardaki dirençli mikroorganizmalar ve sahip oldukları direnç genlerinin dinamik dolaşımı ile ilgili epidemiyolojik değerlendirmeler oldukça önem arz etmektedir (Emes ve ark 2022).

Hayvansal kaynaklı gıdaların önemli bir kısmını teşkil eden kanatlı hayvan sektörü özellikle gelişmekte olan ülkelerde tarımsal üretim faaliyet kollarının başında gelmektedir. Tüketicilerin yetiştiriciliği yapılan kanatlı hayvanlardan elde edilen

yumurta ve et gibi temel gıda maddelerine karşı gözlemlenen talep artışı güvenli gıda arzının sağlanması noktasında bazı problemlere de yol açmaktadır. Özellikle endüstriyel amaçla kurulan yetiştirme alanlarında birim hacimdeki canlı hayvan yoğunluğu enfeksiyöz kanatlı hayvan hastalıklarının görülme sıklıklarında artışa neden olmuştur (Owusu-Doubreh ve ark 2023). İnsidanslarda gözlemlenen artış tedavi amaçlı antibiyotik kullanımlarında da artışı beraberinde getirmektedir. Antibiyotik dirençli bakterilerin endüstriyel ölçekte yaygınlaşması bu bakterilerin izolasyon noktalarında da çeşitlenmeye yol açmaktadır. Bu bakımdan kesimhaneler ve çevresel noktaları önemli kontaminasyon kaynakları olarak değerlendirilmektedir. Çevresel kaynaklarda özellikle çoklu dirence sahip suşların yüksek prevalansı bu mikroorganizmaların ve direnç genlerinin gıdalar aracılığıyla tüketicilere aktarımında rol oynamaktadır (Urban-Chmiel ve ark 2022).

Antibiyotik direnci, bakterilerin antibiyotiklere karşı duyarlılığını kaybederek, bu ilaçların etkisiz hale gelmesine neden olan biyolojik bir mekanizmadır. DSÖ tarafından 21. yüzyılın en büyük küresel sağlık tehditlerinden biri olarak kabul edilen antibiyotik direnci hem halk sağlığı hem de veterinerlik alanında önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (Ata ve ark 2015). Antibiyotik direnci, bakterilerin canlı kalma ve çoğalma yeteneklerini sürdürebilmek için geliştirdikleri biyolojik uyum mekanizmalarından kaynaklanmaktadır. Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan ilaçlardır ve bu ilaçların bakteriler üzerinde öldürücü (bakterisidal) veya gelişimi engelleyici (bakteriyostatik) etkileri mevcuttur. Ancak, bakteriler zamanla bu ilaçlara karşı direnç geliştirebilmektedir. Direncin ortaya çıkış süreci Şekil 1.8.'de gösterilmektedir.



Şekil 1.8. Antibiyotik direncinin ortaya çıkış süreci (Manesh ve ark 2021).

1.6.1. *Salmonella*'nın Antibiyotik Direnci

Antibiyotik direnci, gıda kaynaklı enfeksiyonların en yaygın nedenlerinden biri olan *Salmonella* gibi patojenlerin direnç kazanması halinde tedavi süreçlerini karmaşık hale getiren ve enfeksiyonların kontrolünü zorlaştıran önemli bir konudur (Andino ve Hanning 2015). *Campylobacter* türleriyle birlikte *Salmonella*'lar gıdalardan en sık izolasyonu yapılan patojenlerdir. En sık izole edildiği yerler kümes hayvanları, yumurta ve süt ürünleridir (Bai ve ark 2015, Eng ve ark 2015). Tavuk eti başta olmak üzere, kanatlı etleri *Salmonella* ve *Campylobacter* türleri için önemli bir kaynak olarak bilinmektedir. Bu türlerin yetiştiriciliğinde, yüksek antimikrobiyal direnç gösteren *Salmonella* ve *Campylobacter* türleri varlıklarını sürdürebilmektedir (Barker ve ark 2004, Grant ve ark 2016, Rouger ve ark 2017).

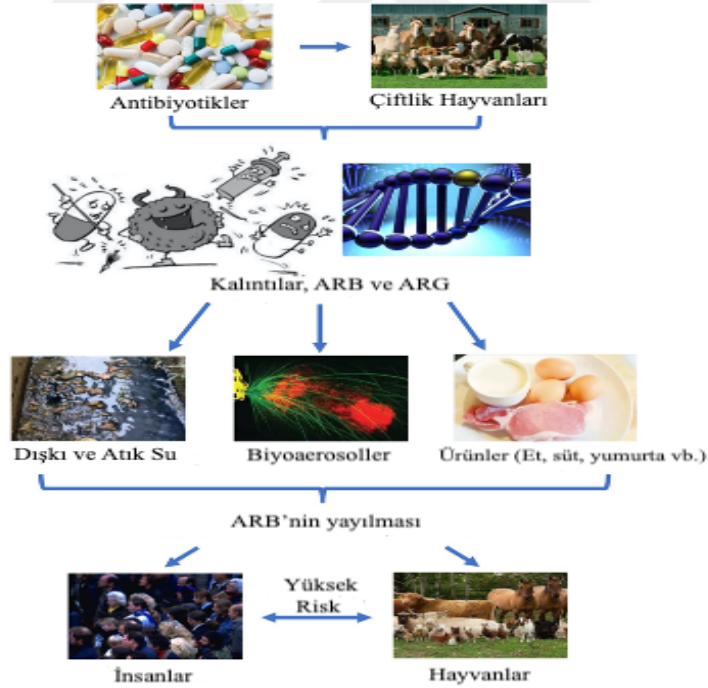
İnsanlarda gözlemlenen Salmonellosis olgularının önemli bir kısmı hayvansal kaynaklı kontamine gıdaların tüketilmesi yoluyla ortaya çıkmaktadır. *Salmonella* etkenlerinin her yıl dünya çapında yaklaşık 93 milyon gastroenterit vakasına ve 155.000 kişinin ölümüne neden olduğu bildirilmektedir. Hastalığın ortaya çıkışı, ilgili serotipe, virülans faktörlerine, enfeksiyöz doza ve konakçı bağışıklığına bağlıdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler, çocuklar ve yaşlılar predispoze olup bu bireylerde sepsis dahil olmak üzere daha ciddi klinik semptomlar gözlemlenmektedir. Salmonellosisin küresel ölçekte bir halk sağlığı sorunu olduğunu ifade etmek

kaçınılmazdır. Salmonellosisin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde antimikrobiyal protokol ilk tercih edilen yöntem olmaktadır. Ancak hem insan hem de hayvan kaynaklı enfeksiyonlarda sağaltım amacıyla kullanılan antibiyotiklerin bilinçsiz uygulamaları neticesinde bu bakterilerde oluşan direnç önemli bir problemdir. DSÖ tarafından konuya ilişkin güncel bilimsel veriler ışığında, dirençli patojenlerin 2050 yılına kadar ki süreçte dünya çapında yaklaşık 50 milyon kişinin ölümüne neden olacağı tahmin edilmektedir. Bununla birlikte antibiyotik kullanımının etkinliğinin giderek azalacağı öngörüsüyle antibiyotik sonrası dönemin planlanması gerektiği ileri sürmüştür (Castro-Vargas ve ark 2020).

Değişken çevre koşullarına yüksek uyum göstermeleri *Salmonella* etkenlerinin dünya genelinde geniş bir yayılım sergilemelerine neden olmaktadır. Bu durum *Salmonella* suşlarında tespit edilen antimikrobiyal direnci ciddi bir sağlık sorunu haline getirmektedir. *Salmonella* etkenlerinde tespit edilen ilk antibiyotik direnci 1960'ların başında kloramfenikole karşı olmuştur. Günümüze kadar ki süreçte ABD, İngiltere ve Suudi Arabistan dahil olmak üzere birçok ülkede bir veya daha fazla antimikrobiyal ajana karşı dirençli *Salmonella* suşlarının izolasyon sıklığının arttığı bildirilmektedir. *Salmonella* enfeksiyonlarında ampisilin, kloramfenikol ve trimetoprim sülfametoksazol geleneksel birinci basamak tedavi etkenleri olarak kullanılır. Özellikle bu ajanlara dirençli *Salmonella* türleri çoklu ilaca dirençli (MDR) olarak nitelendirilmektedir. Direncin ilk kez ortaya konulmasından sonraki uzunca bir sürede MDR özelliği yoğun biçimde *S. Typhi* etkenlerinde ve daha düşük bir oranda da *S. Paratyphi* suşlarında gözlemlenmiştir (Eng ve ark 2015). Geleneksel antibiyotiklere karşı direncin ortaya çıkmasıyla birlikte, florokinolonlar ve geniş spektrumlu sefalosporinler, MDR *S. Typhi* tedavisinde tercih edilen antimikrobiyal ajanlar olmuşlardır (Eng ve ark 2015, Al Miho 2022). Ancak tifo etkeni *Salmonella* suşlarında da florokinolonlara karşı direnç gelişiminin saptandığı vakaların sayısında artış olduğu bildirilmiştir. Siprofloksasin ve diğer florokinolonlara karşı duyarlılığın azaldığının bir göstergesi olarak kullanılan nalidiksik asit direnci, Pakistan, Hindistan ve Vietnam kaynaklı izolatlarda sırasıyla %59, %57 ve %44 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır. *S. Typhi* ve *S. Paratyphi* dışındaki *Salmonella* suşlarını niteleyen NTS türlerinde MDR fenotipi geliştiren suşların sayısı, 1990 yılında ilk MDR *S. Typhimurium* DT104 suşlarının ortaya çıkmasından bu yana birçok ülkede artmıştır. Ulusal Antimikrobiyal Direnç İzleme Sistemi (National Antimicrobial Resistance

Monitoring System, NARMS) tarafından sunulan 2005-2006 verilerine göre, NTS'nin klinik izolatlarının %84'ü MDR fenotipi sergilemiş ve izolatların %4,1'inin ABD'de sefalosporinlere duyarlılığı azalmıştır. Bununla birlikte NARMS, nalidiksik asit ve seftriaksona dirençli NTS izolatlarının ortaya çıktığını bildiren daha kapsamlı veriler de sunmuştur (Eng ve ark 2015).

Antimikrobiyal dirençli *Salmonella* suşlarının ortaya çıkışı esas olarak hayvan yemlerinde büyümeyi teşvik amaçlı ve veteriner hekimlikte bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için antibiyotik kullanılmasıyla gözlemlenmiştir. Hayvanların dışkılarıyla kontamine gıda veya suyun tüketilmesi, doğrudan temas veya enfekte gıda hayvanlarının tüketilmesi yoluyla hayvanlardan insanlara MDR *Salmonella* suşlarının bulaşmasıyla yüksek bir zoonotik hastalık riski oluşturmaktadır (Şekil 1.9). MDR *Salmonella* suşları kaplumbağalar ve su kaplumbağaları gibi bazı egzotik evcil hayvanlarda ve su ortamlarında da tespit edilmiştir. Bu durumun hayvanlarla doğrudan temas yoluyla insanlarda zoonotik enfeksiyon riskinin daha yüksek olmasına neden olabileceğini düşündürmektedir (Eng ve ark 2015).



Şekil 1.9. Hayvan çiftliklerinde antibiyotik direncinin ana hatları ve riskleri (Xu ve ark 2022). (ARB: Antibiyotik Direnç, ARG: Antibiyotik Dirençli Genler)

Konu ile ilgili yürütülen araştırmalar, MDR fenotipi gösteren *Salmonella* serotiplerinin çeşitli tiplerde hibrit plazmitler üretme yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. Bu plazmitlerin içinde bulunan gen bölgelerinin çoğunluğu, serotiplerin kloramfenikol, tetrasiklin, ampisilin ve streptomisin gibi geleneksel antibiyotiklere karşı antimikrobiyal direnç özelliğini kazandıran direnç genlerinden oluşur (Guerra ve ark 2001). Siprofloksasin duyarlılığı azalmış *Salmonella* serotiplerinin ortaya çıkması, *gyrA* geninin kinolon direncini belirleyen bölgelerindeki kromozomal mutasyonun bir sonucudur (Chiu ve ark 2002). Bazı serotiplerin sefalosporin ve sefamisinler gibi β -laktam halkalı antibiyotikleri hidrolize eden geniş spektrumlu β -laktamazları kodlayan genlerin mutasyona uğraması sonucu geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç geliştirmeye başladığı bildirilmektedir (Carattoli ve ark 2002).

Lokal ve rutin olarak bir referans laboratuvarında analize alınan örneklerde *Salmonella* izolatlarındaki direnç seviyelerinin genel oranı oldukça düşük olabilir. Ancak direnç probleminin ciddiyetini tahmin etmek için bu verileri yalın biçimde değerlendirmek uygun bir yaklaşım değildir. Diğer mikroorganizmalarda olduğu gibi, *Salmonella*'daki bir direnç problemi belirli bir coğrafi bölge, belirli bir serovar veya hatta tek bir üretim tesisi ile sınırlı olabilir. Bununla birlikte, bu incelemenin temelini oluşturan uzun süreli izleme programları ve ortaya çıkan moleküler çalışmalar için mevcut veriler, *Salmonella*'da direnç gelişimi için bilimsel ve halk sağlığı açısından önemli olan beş genel eğilim göstermektedir (şekil 1.10.)

Antropojenik seçici baskılar olmayan izolatlar çoğunlukla antimikrobiyal ajanlara karşı hassastır.

Özellikle bazı serovarlarda (örn., hayvancılıkla bağlantılı olan *S. Typhimurium* gibi) direnç seviyelerinde genel bir artış vardır.

Çoklu direnç derecesinde genel bir artış eğilimi gözlemlenmektedir.

***Salmonella* kromozomuna entegre edilmiş direnç belirleyicilerinin sayısında genel bir artış bulunmaktadır.**

Hayvancılıkta yeni lisanslı bir ilacın kullanımı genellikle ilaca karşı artan direnç seviyelerine yol açmaktadır.

şekil 1.10. *Salmonella*'da direnç gelişimi (Helmuth 2013).

Birçok ülkede uzun süredir devam eden izleme programları, bireysel direnç genlerinin ve dirençli klonların gelişimini ve yayılmasını ortaya koymaktadır. 1920'lerde izole edilen suşlar veya Afrika'da antimikrobiyal tedavi görmeyen vahşi veya kırsal hayvanlardan izole edilen suşlar üzerinde yürütülen araştırmalar, bu suşlarda kendiliğinden taşınabilen plazmidler bulunmasına rağmen düşük seviyede direnç olduğunu göstermektedir. Bu düşük seviyedeki direnç ABD, Japonya ve Avrupa ülkelerinde yürütülen araştırma bulgularıyla çelişmektedir. Günümüzde tüm *Salmonella*'lar arasında dirençli izolatların genel yaygınlığının bu ülkelerde %10 ile %30 arasında olduğu bilinmektedir (Helmuth 2013).

1.6.2. *Salmonella*'da Direnç Gelişiminin Tarihi

Salmonella etkenlerinde çoğunlukla mono dirençli suşlara sahip vakaları tanımlayan direnç gelişimi ile ilgili ilk raporlar 1960'ların başında yayımlanmıştır. Retrospektif bir araştırmada, Hollanda'da 1959 yılından 1974 yılına kadar ki süreçte tetrasiklin direncinin artışı ve bu etkenin büyüme hızlandırıcı olarak kullanımının yasaklanmasından sonra ise direnç düşüşü tanımlanmıştır (Van Leeuwen ve ark 1979). Bulling ve ark (1973), Almanya'da benzer amaçla yürüttükleri araştırmalarında 1961 ile 1970 yılları arasında 1000 izolat arasındaki direnç oranlarını karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar 1961'de tespit edilen %2,5 oranındaki direnç seviyesinin 1970 yılında %9,5 seviyesine arttığını bildirmişlerdir. Cherubin (1981), ABD'de 1948 yılı başlangıcından itibaren örneklerde antibiyotiklere karşı direnç görülmediğini tespit etmişlerdir. Ancak 1956 ve 1957 yıllarına ait örneklerde tetrasikline karşı direncin hem hayvanlardan hem de insanlardan elde edilen izolatlarda ortaya çıktığı ve sonraki örneklerde de düzenli biçimde arttığı belirtilmiştir. Ayrıca, *S. Typhimurium*'un diğer serovarlardan daha yüksek bir direnç sıklığı gösterdiği ifade edilmiştir. Bu gözlem, tetrasiklinin İngiltere'de büyüme hızlandırıcı olarak kullanıldığı 1970'lerin ortalarında Büyük Britanya'da izole edilen *S. Typhimurium*'da yüksek direnç seviyeleri tespit edildiğinde doğrulanmıştır (Sojka ve Hudson 1976).

İlaç direncine ilişkin artan gözlemler zaman içerisinde bu olgunun genetik ve moleküler temellerine olan ilginin de artmasına yol açmıştır. Datta (1962), *S. Typhimurium*'un salgın kaynaklı bir suşunda ilaç direncini bulaşıcı niteliğini tanımlamıştır. 1960'ların ortalarında, *S. Typhimurium* faj tipi (PT) 29 izolatları üzerinde daha yoğun ancak tamamen genetik bir çalışma yürütülmüştür (Anderson ve

Lewis 1965). PT29 izolatları, ilk penta dirençli faj tiplerinden biri olarak literatüre geçmiştir. 1963 yılında streptomisin ve sülfonamid direnciyle başlayarak, tetrasiklinlere, ampiciline, neomisin, kanamisin ve furazolidona karşı direnç kazanımı ortaya konmuştur. Araştırmalar, PT29 izolatlarının, önceki PT1a izolatlarının genetik özelliklerinin aksine, yüksek düzeydeki dirençlerini bağımsız olarak aktardığını göstermiştir. Hollanda'da PT505 faj türünün 1970'lerde baskın tür olduğu ve yaklaşık %90'ının tetrasikline dirençli bulunduğu bildirilmiştir. Embden ve ark (1976), direncin moleküler mekanizmasını ortaya koymayı amaçlamışlardır. Araştırmacılar, PT505 faj türünün spesifik bir plazmit desenine sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer gözlemler, 1970'lerde Orta Avrupa'dan temin edilen çoklu dirençli PT201 izolatları ile yürütülen moleküler araştırmalarda da gözlemlenmiştir. Hollanda'da 1974 yılında yetiştiriciliği yapılan buzağılardan temin edilen izolatlarda %70 oranından fazla dirençli PT201 tespit edilmiştir. İzolatlar tetrasiklin, ampicilin, kloramfenikol ve kanamisine karşı direnç göstermiştir (Helmuth ve ark 1981).

Direnç olgusunun genetik ve moleküler temellerine yönelik yürütülen araştırmalar benzer biçimde iki önemli hususu ortaya koymaktadır. Bunlardan ilki Inc H1 grup uyumsuzluk plazmidlerine sahip *Salmonella* türlerinde oldukça yaygın olan direnç belirteçlerinin sıcaklığa bağlı transferi olgusudur. İkincisi ise seçici basınç altında tam çoklu direnci aktaran bir plazmit kointegrasyonunun oluşumudur (Smith ve ark 1978). Direnç genlerinin konjugatif plazmitlerde ve transpozonlarda lokalizasyonu ile kointegrasyon oluşumunun *Salmonella*'da çoklu direncin etkili bir şekilde yayılmasına yol açtığı düşünülmektedir. Bu durum, hayvancılıkta, özellikle buzağı yetiştirme ünitelerinden temin edilen izolatlarda gözlemlenen direncin insanlara geçişiyle tetiklenmiştir. Konuya ilişkin en somut örnek *Salmonella*'da apramisin ve gentamisin direncinin görülme sıklığıdır. Apramisin kullanımının 1980 yılında İngiltere'de veteriner hekimliğinde lisanslandığı bilinmektedir. İzleme programları apramisin direncinin 1982 yılından 1984'e kadar ki süreçte %0,1'den %1,4'e bir artış sergilediğini ortaya koymuştur (Wray ve ark 1986). Sonraki yıllarda, *Salmonella* ve diğer *Enterobacteriaceae* izolatları insan kaynaklarından da izole edilmiştir. Hayvansal kökenli bakterilerden insan izolatlarına direnç geni ACC (3)IV'ün aktarıldığına dair bilimsel kanıtlar sunulmuştur (Threlfall ve ark 1985, Threlfall ve ark 1986, Johnson ve ark 1994, Wall ve ark 1995).

Direnç genlerinin kromozomal entegrasyonu ilk olarak Seiler ve Helmuth (1986) tarafından Almanya'daki çoklu dirençli *S. Dublin* izolatlarında tanımlanmıştır. Bunların görülme sıklığı 1975 ile 1980 yılları arasında zirveye ulaşmış ve bu dönemde sığırlardan elde edilen tüm izolatların %75'i çoklu dirençli bulunmuştur. DNA hibridizasyonu ve genetik yöntemler, tetrasiklin, ampisilin, kloramfenikol ve kanamisin için direnç genlerinin kromozomda yer aldığını ve bu sayede stabil kalıtımın sağlandığını açıklığa kavuşturmuştur. *Salmonella* türlerinde günümüzde gözlemlenen direnç gelişiminin mevcut durumuna neden olan bir diğer özelliği de çoklu dirençli izolatlardaki artıştır. Threlfall (1992), 1980 ve 1990 yıllarında 10 yıllık bir süreyi ifade etmesi bakımından temin ettiği hayvan ve insan izolatlarının direnç seviyelerini karşılaştırmıştır. Araştırmacı, bu on yıllık süre için, *S. Typhimurium*'da direnç oranının %36'dan %54'e, *S. Virchow*'da ise %16'dan %76'ya çıktığını tespit etmiştir. Ayrıca bahsedilen spesifik genel artışla birlikte bu süre zarfında çoklu direncinde önemli ölçüde (*S. Typhimurium* için %6'dan %18'e; *S. Virchow* için %1'den %11'e) arttığını bildirmiştir. Threlfall ve ark (1997), 1994-1996 yılları için *S. Typhimurium* için çoklu direncin artmaya devam ettiğini ve %81 seviyesine ulaştığını göstermişlerdir. Dünyanın birçok ülkesinde gözlemlenen bu artışın çoklu dirençli suşların klonal yayılmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Başka bir bakış açısıyla, 1960'larda dirençli izolatlarla ilgili raporların arttığı ve moleküler çalışmaların kendi kendine transfer ve mobilizasyon yeteneklerine sahip R faktörlerinin varlığını ortaya çıkardığı sonucuna varılabilmektedir. Ancak yine de 1960'lı yıllarda mono direnç olgusunun izolat özelliklerine hâkim olduğunu söylemek bilimsel açıdan doğru yaklaşımdır. Transpozisyon ve kointegrasyon oluşumunun 1970'lerde çoklu direnç kazanımı sonrasında yeni plazmitlerin ortaya çıkmasına neden olduğu belirtilmektedir. 1980'lerin başında, çoklu dirençli *S. Dublin* üzerinde yapılan çalışmalar, direnç genlerinin kromozomal entegrasyonunu ilk kez göstermiştir. 1990 ve sonrasındaki süreç DT204, DT204c ve DT104 gibi çoklu dirençli *S. Typhimurium* klonlarının ortaya çıkması ve yayılımının etkili olduğu dönem olarak *Salmonella* direnci gelişiminde yerini almıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

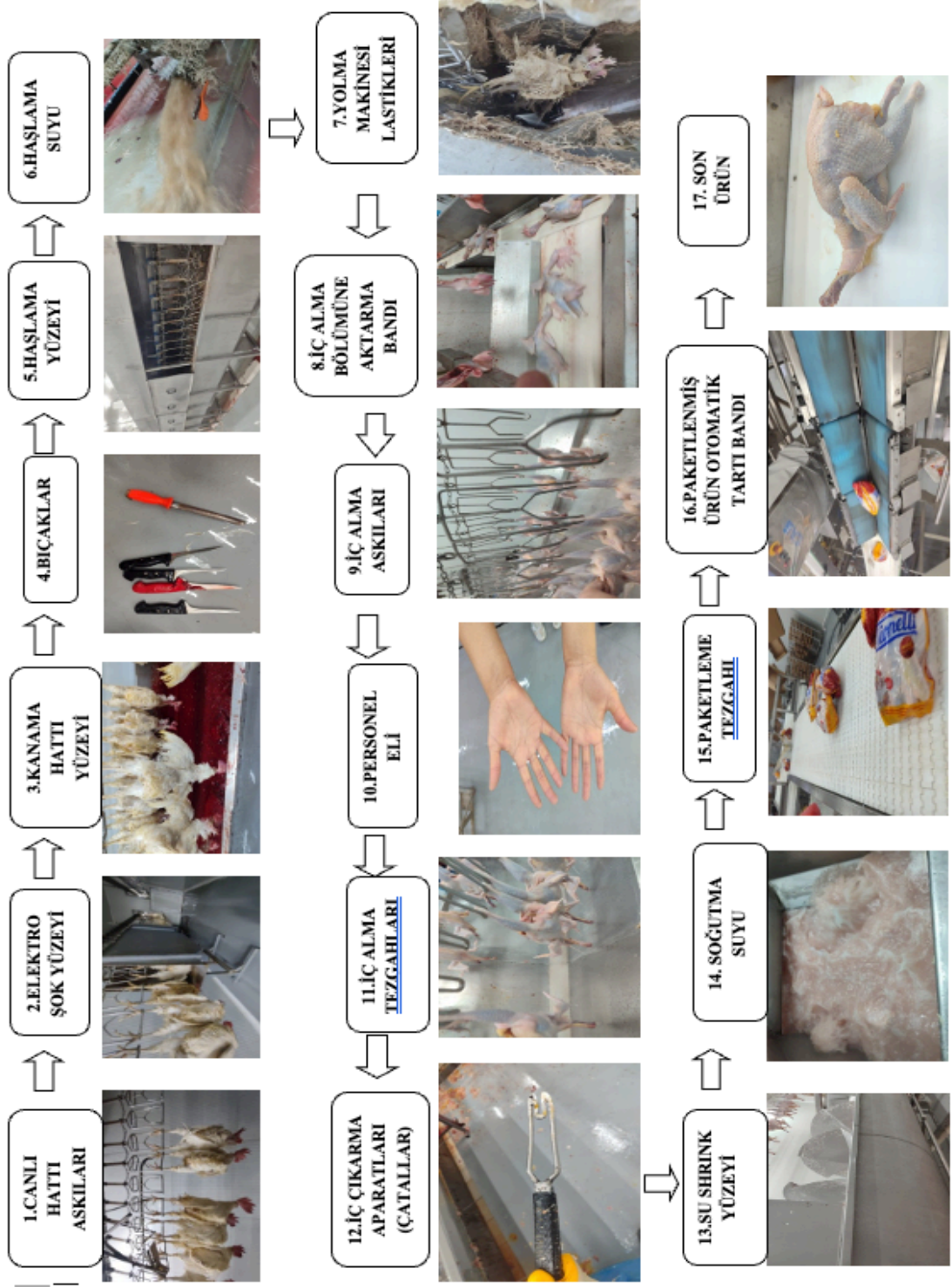
2.1. Gereç

2.1.1. Örneklerin Elde Edilmesi

Elde edilecek örnekler için Konya İli Akşehir ilçesinde faaliyet gösteren ve genellikle reforme tavuk kesimi yapan bir kesimhaneye ziyaretler gerçekleştirildi. Günlük kesim kapasitesi 30.000 adet, yıllık ise 10.000 ton olan ve yatay mimariye sahip olan kesimhanenin bünyesinde rendering tesisi de bulunmaktadır. Kesim işlemi sabit kafesli araçlardan, tavukların sisteme alınmasıyla başlayıp elle kesim yöntemi ile devam eden süreçle ilerlemektedir. Yolma işlemi kauçuk parmaklı makineler yardımıyla yapılmakta, iç organ çıkarma işlemleri manuel olarak işçiler tarafından gerçekleştirilmektedir. Su soğutma sistemi kullanılan tesiste, gramajlama ve paketleme makineler yardımıyla yapıldıktan sonra şok ünitelerinde dondurulup sevkiyat için -18°C muhafaza depolarında bekletilmektedir.

Çevresel örnekler ve karkas örneklerinin toplanmasında sabah ilk kesim ve akşam son kesim zamanları dikkate alındı. Kesim hattının çevresel örneklerinin tamamını kapsayacak şekilde 17 adet bölge belirlendi. Örnekleme noktaları Şekil 2.1.'de sunulmaktadır. Her örnekleme noktasından 3 adet sabah ve 3 adet akşam olmak üzere 6 kez örnekleme yapıldı. Toplam 2 ziyaret gerçekleştirilerek 17x6x2, (n=204) örnek elde edildi.

Çevresel örneklerin alınmasında Gill ve ark (2005) tarafından önerilen svap yöntemi kullanıldı. Buna göre, örneklenen her noktadan 10x10 cm²'lik bir alandan yatay ve dikey geçişlerle tüm yüzeye temas edecek şekilde sürüntü alınarak toplam 300 cm²'lik alandan örnekleme yapıldı. Karkas örnekleri ise son yıkama sonrası ve 4°C'de 18 saat soğutulduktan sonra örneklendi. Her partiden altı adet karkas rastgele seçilerek örnekleme yapıldı. Örnekleme, karkas başına toplam 400 cm² olmak üzere örnek başına 4 svap içeren bir havuz kullanılarak karkasta farklı bölgelere karşılık gelen alanlarda her bölge için (100 cm²/svap) gerçekleştirildi. Svap örnekleri numune türüne göre havuzlar halinde gruplandırıldı ve diğer örneklerle birlikte, Buffered Peptone Water (BPW, LabM) içeren tüplerde ve buz aküleri içerisinde en fazla 2 saat sürede laboratuvara getirildi.



Şekil 2.1. Kesim hattında örnekleme noktaları.

2.1.2. Kullanılan Besiyerleri ve Kimyasallar

Çalışmada kullanılan besiyerleri ve besiyerlerine ait katkıları aşağıda sunulmaktadır.

- Xylose-Lysine-Tergitol (XLT4) Agar (Neogen, NCM0100B)
- Xylose-Lysine-Tergitol (XLT4) Agar Supplement (Neogen)
- Brain Heart Infusion (BHI) Broth (Oxoid, CM1135)
- Tryptic Soy Agar (TSA) (Merck, 105458)
- Tryptic Soy Broth (TSB) (Merck, 105459)
- Mueller Hinton Agar (MHA) (Merck, 103872)
- Mueller Hinton Broth (MHB) (Merck, 110293)
- Gliserol (Sigma Aldrich, 15524)
- Tris-EDTA (10 mM Tris and 1 mM EDTA; pH 8.0)
- Antibiyotik Diskleri (Ampisilin 10µg-Bioanalyse)
- Antibiyotik Diskleri (Amoxcillin-Clavulanic Asid-20-10=30µg Bioanalyse)
- Antibiyotik Diskleri (Aztreonam 30µg Bioanalyse)
- Antibiyotik Diskleri (Sefepim 30µg Bioanalyse)
- Antibiyotik Diskleri (Sefpodoksim 10µg Bioanalyse)
- Antibiyotik Diskleri (Sefuroksim 30µg Bioanalyse)
- Antibiyotik Diskleri (Sefalatin 30µg Bioanalyse)
- Antibiyotik Diskleri (Imipenem 10µg Bioanalyse)
- Antibiyotik Diskleri (Meropenem 10µg Bioanalyse)
- Antibiyotik Diskleri (Trimethoprim/Sulfamethoxazole 10µg Bioanalyse)
- Antibiyotik Diskleri (Gentamicin 10µg Bioanalyse)
- Antibiyotik Diskleri (Ciprofloxacin 10µg Bioanalyse)
- Agaroz (Sigma-Aldrich A9539)
- EDTA (Sigma-Aldrich E5134)
- Tris (Sigma-Aldrich 252859)

2.2. Yöntem

2.2.1. *Salmonella* spp. İzolasyonu

Salmonella spp.'nin izolasyonu MLG/FSIS/USDA (2011) standardında minör değişiklikler uygulanarak gerçekleştirildi. Buna göre, laboratuvara getirilen örnekler ilk olarak 37 ± 1 °C'de 18 saat inkübe edildi. Daha sonra Rappaport-Vassiliadis besiyerine aktarılarak 41.5 ± 1 °C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası ksiloz-lisin-tergitol (XLT4) üzerine 100 µl olacak şekilde yayıldıktan sonra tekrar 37 ± 1 °C'de 18 saat inkübe edildi. Etrafı şeffaf zonlu siyah renkli şüpheli koloniler Tyryptic Soy Agar (TSA) yüzeyine ekildikten sonra Tyryptic Soy Broth (TSB) içerisinde çoğaltılarak %15 gliserol katkılı Brain Heart Infusion Broth (BHI) içerisinde -20°C'de depolandı. *Salmonella* spp. şüpheli izolatların tür düzeyinde doğrulanması ve *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium ve *Salmonella* Infantis alt tür identifikasyonu amacıyla Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemi uygulandı.

2.2.2. DNA Ekstraksiyonu

Şüpheli izolatlardan genomik DNA'nın elde edilmesi amacıyla Gram (-) bakterilerden DNA izolasyonuna yönelik kaynatma metodu kullanıldı.

2.2.3. *Salmonella* spp. Tür Düzeyinde Doğrulanması

Şüpheli izolatlardan elde edilen DNA örneklerinin *Salmonella* spp.'ye yönelik tür spesifik gen bölgesi olan *invA* gen bölgesinin doğrulanması amacıyla uygulandı. Bu amaçla kullanılan primerler Tablo 2.1.'de sunulmaktadır. İlgili primerlerin PCR amplifikasyonunda gerçekleştirilecek olan amplifikasyon döngüleri kaynak literatüre göre uygulandı.

Tablo 2.1. *Salmonella* spp. İzolatlarının Doğrulanmasında Kullanılan Primerler

Gen bölgesi	Primer sekansı (5'-3')	Uzunluk (bp)	Kaynak
<i>Salmonella</i> spp. (<i>invA</i>)	GTGAAATTATCGCCACGTTCTGGGCAA TCATCGCACCGTCAAAGGAACC	284	Rahn ve ark (1992)

2.2.4. *Salmonella* spp. İzolatlarında Multipleks PCR Uygulaması

Salmonella spp. olarak doğrulanan izolatlarda *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis* ve *S. Infantis* varlığının belirlenmesi amacıyla multipleks PCR uygulaması yapıldı. Multipleks PCR uygulamasında kullanılan primer çiftleri ve baz uzunlukları Tablo 2.2.'de sunulmaktadır.

Tablo 2.2. Multipleks PCR uygulamasında kullanılan primerler

Gen bölgesi	Primer sekansı (5'-3')	Uzunluk (bp)	Kaynak
<i>S. Enteritidis</i> (<i>IE-1</i>)	AGTGCCATACTTTTAATGAC	316	Wang ve Yeh (2002)
	ACTATGTCGATACGGTGGG		
<i>S. Typhimurium</i> (<i>Flic-C</i>)	CCCGCTTACAGGTGGACTAC	432	Paião ve ark (2013)
	AGCGGGTTTTTCGGTGGTTGT		
<i>S. Infantis</i>	CCGCTGTTGTTATGCGTTGG	216	McMillan ve ark (2023)
	GGGTTACCTGCACTCCAGTC		

2.2.5. Antibiyotik Direncinin Belirlenmesi

Salmonella spp. izolatları Brain Heart Infusion (BHI) sıvı besiyerine aktarılarak 20 saat boyunca 37 ± 1 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrası, sıvı kültürden, %0,1 BPW içeren bir tüpe, 0,5 McFarland standardını sağlayacak şekilde eklenerek seri dilasyonlar ile $\sim 10^6$ kob/ml konsantrasyonuna kadar seyreltildi. Bu inokulumdan daha sonra steril swaplar ile 120 mm çapındaki Brain Heart Agar'a yayma plak yöntemi ile ekim gerçekleştirildi. Daha sonra steril pens ile seçili antibiyotik gruplarından (Ampisilin 10µg, Amoxicillin-Clavulanic Asid-20-10=30µg, Aztreonam 30µg, Sefepim 30µg, Sefpodoksim 10µg, Sefuroksim 30µg, Sefalatin 30µg, Imipenem 10µg, Meropenem 10µg, Trimethoprim/Sulfamethoxazole 10µg, Gentamicin 10µg, Ciprofloxacin 10µg) antibiyotik diskleri yerleştirildi. Toplam 12 adet antibiyotik diski yerleştirilen petriyerler 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda oluşan zon çapları ölçülerek EUCAST (2023)'e göre değerlendirildi.

3. BULGULAR

3.1. *Salmonella* spp. İzolasyonunun Dağılımı

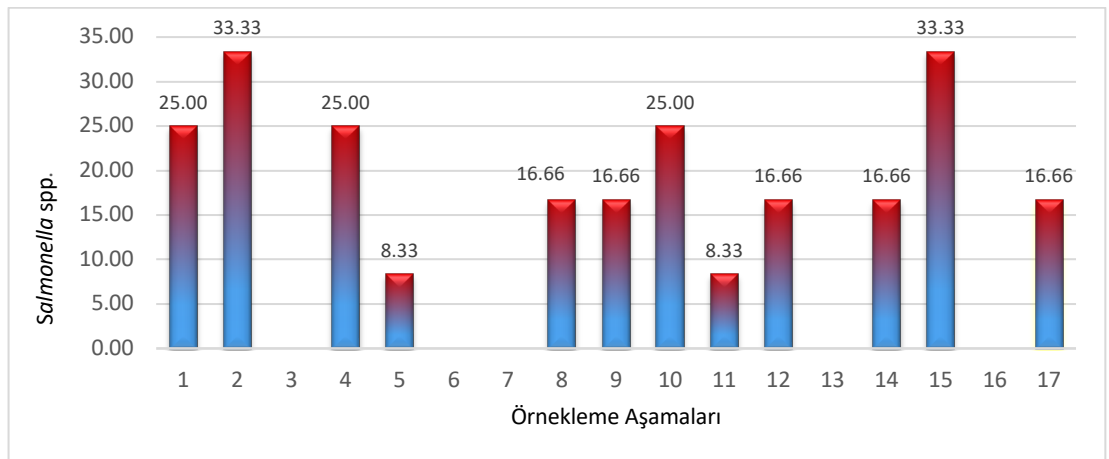
Reforme tavuk kesim hattının farklı noktalarından izole edilen *Salmonella* spp. izolatlarının dağılımı Tablo 3.1. ve Şekil 3.1’de sunulmaktadır. Buna göre, toplam 29 (%14.21) adet izolat *Salmonella* spp. olarak tespit edilip, *invA* bazlı PCR ile doğrulandı.

Tablo 3.1. *Salmonella* spp. izolatlarının aşamalara göre dağılımı.

Aşama (n=12)	<i>Salmonella</i> spp. (n)	<i>Salmonella</i> spp. (%)
1	3	25.00
2	4	33.33
3	TE*	
4	3	25.00
5	1	8.33
6	TE	
7	TE	
8	2	16.66
9	2	16.66
10	3	25.00
11	1	8.33
12	2	16.66
13	TE	
14	2	16.66
15	4	33.33
16	TE	
17	2	16.66
Toplam (n=204)	29	14,21

TE: Tespit Edilemedi.

1:canlı hattı askıları; 2:elektroşok yüzeyi; 3:kanama hattı yüzeyi; 4:bıçaklar; 5:haşlama kazan yüzeyi; 6:haşlama suyu; 7:yolma makinesi lastikleri; 8:iç almaya aktarma bandı; 9:iç alma askıları; 10:personel eli; 11:iç alma tezgahları; 12:iç çıkarma aparatları; 13:su shrink yüzeyi; 14:soğutma suyu; 15:paketleme tezgahı; 16:paketli ürün tartı bandı; 17:son ürün



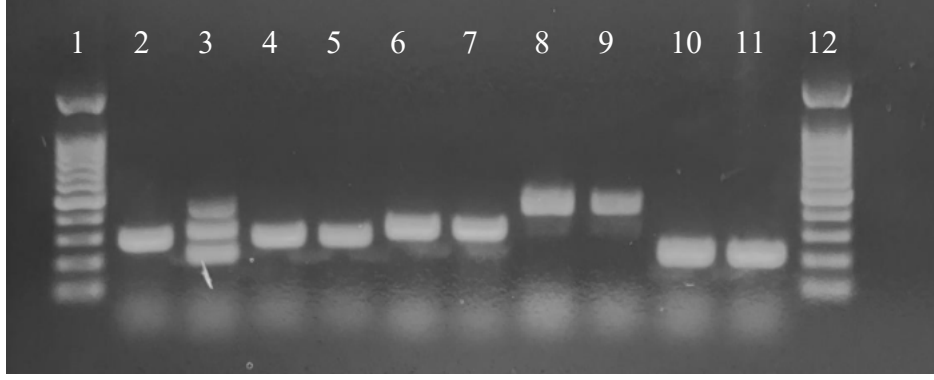
Şekil 3.1. *Salmonella* spp. izolatlarının dağılımı (%)

Salmonella spp. olarak doğrulanan izolatlardan *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* ve *S. Infantis* varlığının tespit edilmesi amacıyla gerçekleştirilen Multipleks PCR reaksiyonuna göre, 12 izolat (%41.38) *S. Enteritidis*, 3 izolat (%10.34) *S. Typhimurium* ve 5 izolat (%17.24) *S. Infantis* olarak identifiye edildi. Diğer izolatlar ise bu serotipler dışında kalan *Salmonella* spp. olarak değerlendirildi (Tablo 3.2.).

Tablo 3.2. *Salmonella* spp. izolatlarında alt tür düzeyinde dağılım.

Sıra No	Aşama	<i>Salmonella</i> spp. (n=29)	<i>S. Enteritidis</i> (n=12, %41.38)	<i>S.</i> <i>Typhimurium</i> (n=3, %10.34)	<i>S. Infantis</i> (n=5, %17.24)
1	1	+	+		
2	1	+	+		
3	1	+			
4	2	+			
5	2	+	+		
6	2	+			+
7	2	+		+	
8	4	+	+		
9	4	+		+	
10	4	+			+
11	5	+			
12	8	+	+		
13	8	+			
14	9	+	+		
15	9	+			+
16	10	+	+		
17	10	+			
18	10	+			
19	11	+			+
20	12	+	+		
21	12	+			
22	14	+			
23	14	+			
24	15	+	+		
25	15	+	+		
26	15	+		+	
27	15	+			+
28	17	+	+		
29	17	+	+		

Salmonella spp., *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*, *S. Infantis* tür Spesifik gen bölgelerinin tespitine yönelik gerçekleştirilen PCR reaksiyonlarına ait UV Transilluminatör görüntüleri Şekil 3.2.'de sunuldu

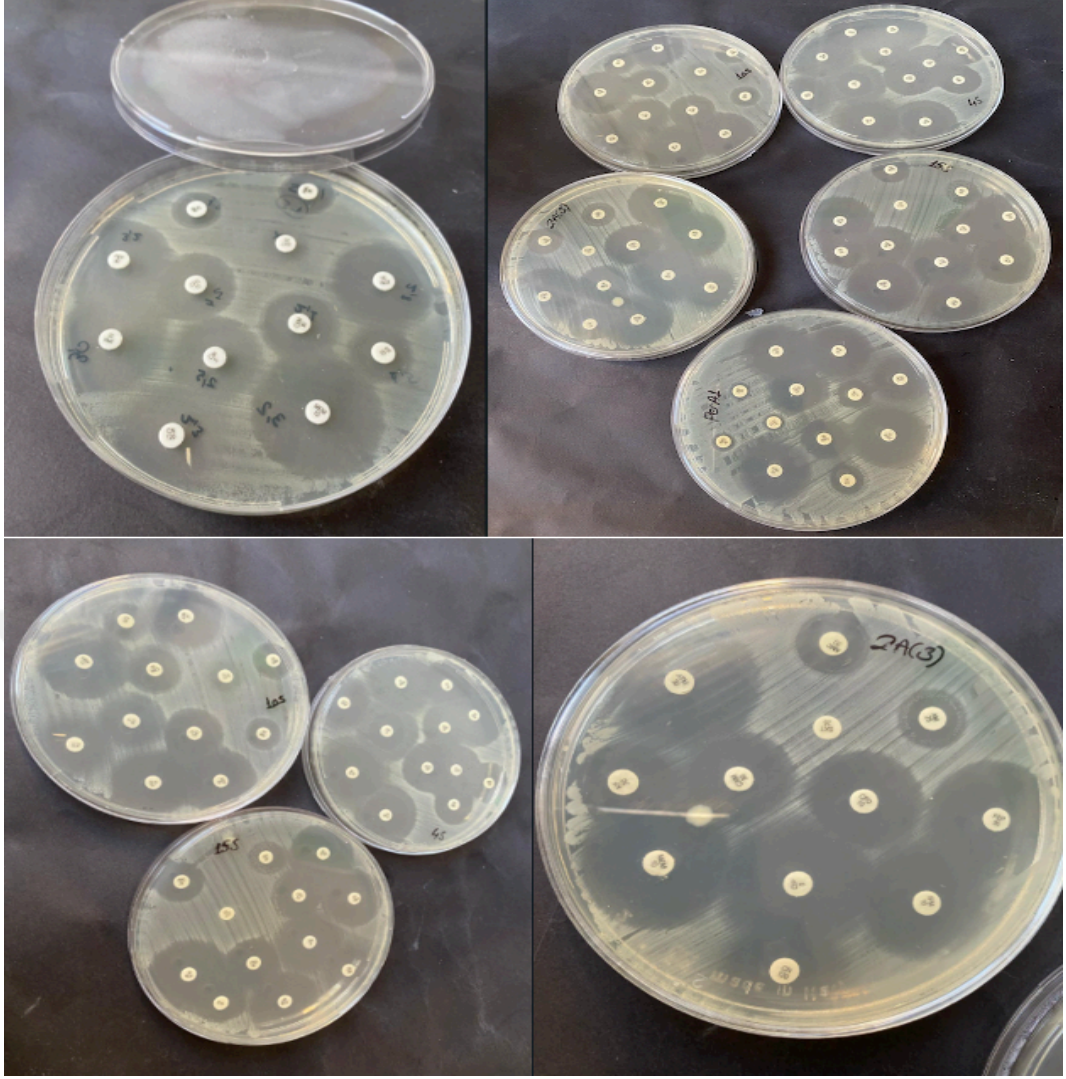


Şekil 3.2. *Salmonella* spp. izolatlarında mPCR UV transilluminatör görüntüsü

1,12: Ladder (100 bp); 2: *Salmonella* spp. pozitif kontrol; 3: *S. Enteritidis* ve *S. Infantis*, *S. Typhimurium* pozitif kontrol; 4,5: *Salmonella* spp. pozitif kontrol; 6,7: *S. Enteritidis* pozitif örnekler; 8,9: *S. Typhimurium* pozitif örnekler; 10,11: *S. Infantis* pozitif örnekler

3.2. *Salmonella* spp. İzolatlarında Antibiyotik Direncin Belirlenmesi

Reforme tavuk kesim hattından izole edilen *Salmonella* spp. izolatlarının farklı antibiyotik sınıflarından seçilen antibiyotiklere karşı direncine yönelik gerçekleştirilen disk diffüzyon yöntemi sonuçları Şekil 3.3.'de verildi. Antibiyotik direnç profillerine ait sonuçlar ise Tablo 3.3.'de sunuldu.



Şekil 3.3. *Salmonella* spp. izolatlarında disk difüzyon yöntemi sonuçları.

Tablo 3.3. *Salmonella* spp. izolatlarında antibotik direnç sonuçları.

Sıra No	Aşama	AMC	AM	ATM	FEP	CPD	CXM	KF	IPM	MEM	SXT	CN	CPX
1	1	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S
2	1	S	R	S	S	S	I	S	S	S	R	S	S
3	1	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	R
4	2	R	R	R	R	R	R	R	S	I	R	R	R
5	2	S	S	R	R	S	R	S	S	R	S	S	R
6	2	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S
7	2	S	S	R	R	R	R	S	S	R	S	S	R
8	4	S	R	S	S	S	I	R	S	S	S	S	I
9	4	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	I
10	4	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	S	R
11	5	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
12	8	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S
13	8	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S
14	9	R	R	R	R	R	R	S	S	R	R	S	R
15	9	R	R	R	R	R	R	R	S	S	R	S	S
16	10	R	R	R	R	R	R	R	S	S	R	S	R
17	10	R	R	S	S	S	I	R	S	S	R	S	R
18	10	R	R	S	S	S	I	I	S	S	R	S	S
19	11	R	R	S	S	S	I	I	S	S	S	S	S
20	12	R	R	S	S	S	I	I	S	S	R	S	S
21	12	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S
22	14	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R
23	14	R	S	R	R	R	R	S	S	I	R	S	R
24	15	R	R	S	S	R	R	R	S	I	S	S	R
25	15	R	R	R	R	R	R	R	I	R	I	S	S
26	15	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R
27	15	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
28	17	S	S	S	S	S	I	S	S	S	R	S	S
29	17	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R

R: Resistant, I: Intermediate, S: Susceptible, AMC: Amoxicillin/Clavulanicacid, AM: Ampisilin, ATM: Aztreonam, FEP: Cefepime, CPD: Cefpodoxime, CXM: Cefuroxime, KF: Cephalothin, IPM: Imipenem, MEM: Meropenem, SXT: Sulfamethoxazole trimethoprim, CN: Gentamicin, CPX: Ciprofloxacin

Reforme kanatlı kesim hattının farklı noktalarından izole edilen *Salmonella* spp. izolatlarında gözlemlenen antibiyotik direnç sonuçları değerlendirildiğinde izolattın(1., 2., 8.(n=2), ve 12. aşamalar) antibiyotiklerin tümüne duyarlı olduğu, diğer tüm izolatların ise en az bir antibiyotiğe direnç gösterdiği tespit edildi. İzolatlardan üçünün (1.: canlı hattı askıları, 5.: Haşlama yüzeyi ve 15.: Paketleme tezgahı) test edilen tüm antibiyotiklere dirençli olduğu gözlemlendi. En yüksek antibiyotik direnç gösterilen antibiyotik 17 izolatta direnç, 12 izolatta ise orta düzey direnç ile Cefuroxime antibiyotiğine bulundu. Bunu, 20 izolat ile Ampisilin ve 19 izolat ile Amoxicillin/Clavulanic Asit izledi. En düşük direnç düzeyinin ise 2 izolat ile İmipenem'e gösterildiği tespit edildi. Beş aşamadan izole edilen *Salmonella* spp. izolatlarının ise İmipenem haricindeki tüm antibiyotiklere dirençli olduğu gözlemlendi. Bu aşamaların dağılımı ise, 2. (elektroşok yüzeyi), 4. (bıçak yüzeyi), 14. (soğutma), 15. (paketleme tezgâhı) ve 17. (son ürün) olarak tespit edildi.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, reforme kanatlı kesim hattının 17 farklı bölgesinden *Salmonella* spp. izolatlarının tespiti, moleküler doğrulama ve antibiyotik direnç profillerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın bulguları, kesimhane ortamında *Salmonella* spp. kontaminasyonunun yaygın olduğunu ve bu mikroorganizmaların belirli aşamalarda daha yoğun bir dağılım gösterdiğini ortaya koymuştur.

4.1. *Salmonella* spp. İzolatlarının Dağılımı

Bu çalışmada, toplam 29 (%14.21) *Salmonella* spp. izolatu elde edilmiştir. Bu kapsamda, kesim hattının farklı noktalarından izole edilen *Salmonella* spp. kontaminasyonu, belirli bölgelerde yüksek oranda tespit edilmiştir. *Salmonella* spp. kontaminasyon düzeyleri elektroşok yüzeyi, paketlenme bandı yüzeylerinden alınan örneklerde %33.33; canlı hattı askıları, bıçaklar ve personel eli örnekleme noktalarında ise %25.0 olarak belirlenmiştir. Bu alanlar, kesim hattındaki en kritik noktalar arasında yer almakta olup, özellikle hijyen eksiklikleri ve çapraz kontaminasyon risklerinin yüksek olduğu bölgelerdir. Yolma makinesi lastikleri ve haşlama suyu gibi unsurlar, mikroorganizmaların hayvandan karkasa geçişinde önemli rol oynayabilecek alanlar olmasına rağmen, bu bölgelerde *Salmonella* spp. kontaminasyonu tespit edilmemiştir.

İç alma bölümüne aktarma bandı, iç alma askıları, iç alma tezgahları ve iç çıkarma aparatları gibi örnekleme noktalarında tespit edilen *Salmonella* spp. kontaminasyon düzeyleri, sırasıyla %16.67, %16.67, %8.33 ve %16.67 olarak kaydedilmiştir. Bu durum özellikle etin işlenmesi sırasında mikroorganizma bulaşmasının gerçekleşebileceği kritik alanlar olduğunu doğrulamaktadır. Soğutma suyu ve son ürünlerin kontaminasyon oranları ise sırasıyla %16.67 ve %16.67 olarak bulunmuş olup, mikrobiyolojik riskin ürünlerin son aşamalarında devam ettiğine işaret etmektedir. Broyler kesim hattının farklı çevresel örneklerinden izole edilen *Salmonella* spp. izolatlarının tespitine yönelik gerçekleştirilen bir araştırmada Rasschaert ve ark (2007), hayvanların asıldığı konveyör bant ve yolma makinesini kontaminasyon açısından en riskli bölgeler olarak tespit ettiklerini ileri sürmüştür. Bu çalışmada da canlı hattı askıları ve elektroşok yüzeyinde benzer bulguların elde edilmesi kesim hattının başlangıcındaki bu bölgelerin *Salmonella* spp. kontaminasyonunda hayvandan hayvana, dışkı ve kan kaynaklı aracılar yoluyla çevresel kontaminasyona neden olabileceği şeklinde yorumlanabilmektedir. Çevresel

ve karkas örneklerinde yürüttükleri araştırmada Boubendir ve ark (2021) iki farklı kanatlı mezbahasından elde ettikleri toplam 224 çevresel örneğin 54'ünün (%24.1) *Salmonella* spp. pozitif olduğunu tespit etmiştir. Araştırmacıların broyler tavuk karkaslarındaki *Salmonella* spp. kontaminasyonunun kontrolünde soğutma aşamasının önemini vurguladıkları çalışmada *Salmonella* serotiplerinin işleme sürecinde hayatta kalma yeteneklerini daha ayrıntılı bir şekilde tanımlamanın gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Kesim hattından izole edilen *Salmonella* spp. izolatları arasında *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* ve *S. Infantis* türlerinin yüzdesel dağılımı sırasıyla %41.38, %10.34 ve %17.24 olarak tespit edilmiştir. Bu türlerin toplanan tüm örneklerdeki yüzdesel dağılımı ise sırasıyla %5.88, %1.47 ve %2.45 olarak bulunmuştur. *S. Enteritidis*, kanatlı endüstrisinde en yaygın bulunan türlerden biri olarak bilinmekte ve özellikle gıda güvenliği açısından büyük bir tehdit oluşturmaktadır. *S. Typhimurium* ve *S. Infantis* ise, özellikle antibiyotik direnci ve biyolojik çeşitlilik açısından önem taşımaktadır. Rasschaert ve ark (2007), benzer şekilde farklı kesim aşamalarından izole ettikleri *Salmonella* türlerinde daha yüksek oranda tespit ettiklerini bildirdikleri serotipler çalışmamızla benzer şekilde *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* ve *S. Infantis* dağılımında olmuştur. Mevcut çalışmamızla benzer şekilde *S. Enteritidis*'in baskın tür olarak bulunması, bu türün tavuk etinde daha yaygın olduğuna ve gıda güvenliği açısından daha yüksek risk taşıdığına işaret etmektedir. Bae ve ark (2013) tarafından yapılan araştırmada Kore'de faaliyet gösteren ve yetkili 50 kanatlı mezbahası arasından 15 farklı coğrafi bölgeden kanatlı ürünlerinde *Salmonella* kontaminasyonunun prevalansını tahmin etmek ve tüm izolatları genotipleme, faj tiplemesi ve antibiyotik direnç paterni ile karakterize edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya göre ilk soğutma sularının 10'unda (%66,7) ve son soğutma sularının 5'inde (%33,3) ve 9 mezbahadan gelen 32 (%42,7) karkastan *Salmonella* izole edilmiştir. Test edilen 2 ördek mezbahası ve 13 tavuk mezbahasından alınan numunelerde başlıca yaygın *Salmonella* serotipleri mevcut çalışma ile benzer şekilde sırasıyla *S. Typhimurium* ve *S. Enteritidis* olarak izole edilmiştir. Benzer şekilde Cheong ve ark (2024) tarafından Güney Kore'deki dokuz mezbahadan toplanan 1.097 örnekten 117 *Salmonella* suşu (%10,67) izole edilmiştir. Bu çalışmadaki veriler elde edilen tüm izolatların dokuz serotipe ayrıldığını göstermiştir ve *S. Mbandaka*, *S. Thompson* ve *S. Infantis* serotiplerinin kesimhanelerdeki kesim süreçleri boyunca

yaygın olarak dağıldığı bildirilmektedir. Yaygınlık sıralamasının %30,77, *S. Mbandaka* (n=36 izolat); %33, *Salmonella* Thompson (n=33 %20,51); *Salmonella* Infantis (n=24), %8,55; *S. Virchow* (n = 10) %7,69; *S. Typhimurium* (n = 9), %1,77; *S. Enteritidis* (n=2), %0,85; *Salmonella* Westhampton (n=1), %0,85; *S. Montevideo* (n=1) ve %0,85 tiplendirilemeyen (n=1) şeklinde olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, *S. Mbandaka*, *S. Thompson* ve *S. Infantis*'in Güney Kore'deki mezbahalarla ilişkili *Salmonella* izolatlarının baskın serotipleri olabileceğini ileri sürmüştür (Cheong ve ark 2024). Zhu ve ark (2017) tarafından Çin'in Sichuan eyaletindeki bir mezbahada, etlik piliçlerin bağırsak içeriklerinden, tavuk karkaslarından , kesim aşamasından sonra tavuk etinden ve kesim işlemi sırasında dondurulmuş etlik piliç ürünlerinden toplanan 627 örnekten toplam 189 *Salmonella* izolatı elde edilmiştir. *Salmonella* prevalansının %30,14 olarak bulunduğu araştırmada baskın serotipler *S. Typhimurium* (%15,34) ve *S. Enteritidis* (%69,84) olarak tespit edilmiştir.

Kanatlı kesim hattının farklı aşamalarında *Salmonella* spp. kontaminasyon düzeylerindeki farklılık, çalışmaların yürütüldüğü kesimhane yapılarının farklılığı ve çalışma tasarımları ile ilişkili olabilmektedir. Örnek alma metodolojisi, örnek sayısı, örneklerin işlenmesinde kullanılan mikrobiyolojik yöntemler, mevsimsel ve iklimsel faktörler, kesimhane ekipmanlarında rutinde uygulanan dezenfeksiyon işlemlerinin etkinliği gibi çok sayıda faktör, elde edilen sonuçlarda fark oluşturabilmektedir. Bununla birlikte, olabilecek her türlü yaklaşım kesimhane ortamındaki temizlik ve dezenfeksiyon önlemlerinin önemini vurgulamaktadır. Kesimhane hijyeninin sağlanması, personel eğitimlerinin iyileştirilmesi ve ekipmanların düzenli dezenfekte edilmesi, *Salmonella* spp. kontaminasyonunun yayılmasının önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Çalışmanın bir diğer önemli bulgusu ise son üründe *Salmonella* spp. kontaminasyonunun bulunmasıdır. Bu sonuç mikrobiyolojik yükü düşürmeye yönelik haşlama, shrink, soğutma gibi aşamaların yetersiz olduğunun göstergesi olabilmekle birlikte başka faktörler ile de ilişkilendirilebilmektedir. Bu işlem basamaklarında oluşan etki düzeyinin değişmesi, kullanılan sıcaklık ve süre ile bağlantılı olabilmektedir. Soğutma işleminin yetersiz ve homojen olmayan bir şekilde yapılması, yalnızca yüzeysel bir dekontaminasyon sağlayabilmektedir. Bu durumda *Salmonella* spp. canlılık düzeyi kesim hattı sonrasında da kontaminasyonun devam etmesine

neden olmaktadır. Benzer şekilde haşlama işlem basamağının da yetersiz sürede ve karkas iç bölgelerine ulaşmayacak düzeyde gerçekleşmesi de dekontaminasyonun etkinliğinde rol oynamaktadır. Haşlama suyunun düzenli aralıklarla değiştirilmemesi de yeniden kontaminasyona neden olabilmesi açısından bir diğer risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. *Salmonella* spp. et ürünlerinde işlem sırasında zorlu koşullara karşı adapte olabilen bir patojendir. Yüksek sıcaklık, su kaybı veya asidik koşullar gibi stres faktörlerine karşı gelişebilen bu bakteriler, işlem sırasında hayatta kalabilirler. Bazı serotiplerin mikroorganizmalara karşı rekabet avantajı sağlayacak mekanizmalara sahip olması, özellikle çevresel faktörlerin kontrol altına alınmasında zorluklar yaratabilmektedir.

4.2. *Samonella* spp. İzolatlarında Antibiyotik Direnci

Reforme tavuk kesim hattından toplanan örneklerden elde edilen *Salmonella* spp. izolatları antibiyotik direnç profilleri açısından değerlendirildiğinde 5 izolatın (1., 2., 8.,ve 12. aşamalar) antibiyotiklerin tümüne duyarlı olduğu, diğer tüm izolatların ise en az bir antibiyotiğe direnç gösterdiği tespit edildi. İzolatlardan üçünün (1.: canlı hattı askıları, 5.: Haşlama yüzeyi ve 15.: Paketleme tezgahı) test edilen tüm antibiyotiklere dirençli olduğu gözlemlendi. En yüksek antibiyotik direnç gösterilen antibiyotik 17 izolatta direnç, 12 izolatta ise orta düzey direnç ile Cefuroxime antibiyotiğine bulundu. Bunu, 20 izolat ile Ampisilin ve 19 izolat ile Amoxicillin/Clavulanic Asit izledi. En düşük direnç düzeyinin ise 2 izolat ile İmipenem'e gösterildiği tespit edildi. Beş aşamadan izole edilen *Salmonella* spp. izolatlarının ise İmipenem haricindeki tüm antibiyotiklere dirençli olduğu gözlemlendi. Bu aşamaların dağılımı ise, 2. (elektroşok yüzeyi), 4. (bıçak yüzeyi), 14. (soğutma), 15. (paketleme tezgâhı) ve 17. (son ürün) olarak tespit edildi.

Reforme kanatlı kesim hattının 1., 2., 8.(n=2) ve 12. aşamalardan elde edilen izolatların antibiyotiklerin tümüne duyarlı olduğunun tespiti, bazı *Salmonella* spp. izolatlarının antibiyotiklere karşı düşük düzeyde direnç profilinde olduğunun göstergesidir. Tavuk kesim hattında *Salmonella* varlığı ve antibiyotik direncinin belirlendiği bir başka araştırmada Lee ve ark (2019), elde ettikleri 168 izolatın %24.4 'ünün test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı olduğunu bulmuştur. Test edilen antibiyotiklerin tümüne duyarlı olan izolatların varlığı, *Salmonella* spp.'nin geniş bir serotip çeşitliliğine sahip olması ve bu nedenle bu serotiplerin farklı fenotipik özellikler

göstermesi şeklinde yorumlanabilmektedir. Kesim hattından izole edilen bu serotiplerin antibiyotiklere daha az maruz kaldığı ya da direnç gelişimi için gerekli seleksiyon baskılarından kaçınabildiğini ifade edebilmektedir. Bir başka deyişle, bu serotipler antibiyotiklerle sınırlı etkileşime girmeleri nedeniyle direnç mekanizmalarını geliştirmemiş olabilmektedir.

Çalışmada diğer *Salmonella* spp. izolatların çoğunun en az bir antibiyotiğe direnç göstermesi ve üç izolatın test edilen antibiyotiklerin tümüne direnç göstermesi halk sağlığı açısından önemli bir bulgu olarak görülmüştür. Kanatlı kesim hattından izole edilen *Salmonella* spp. izolatlarında değişen patternlerde çoklu ilaç direnci olgusu bulunmaktadır (Zhu ve ark 2017, de Cunha-Neto ve ark 2018, Abou Elez ve ark 2021). Mısır'ın Sharkia Valiliği'nde yumurtacı tavuklardan, sofralık yumurtalardan ve insanlardan izole edilen *Salmonella* spp., test edilen örneklerin %19,3'ünde bulunduğu araştırmada yumurtacı tavuklar en yüksek izolasyon oranına sahip olduğu bulunmuştur(%33,1). *S. Enteritidis* (%5,8) ve *S. Typhimurium* (%2,8) baskın serotipler olarak bulunurken tüm izolatlar ampisiline dirençli (%100); ancak izolatların hiçbirisi meropeneme dirençli olmadığı tespit edildi. Çoklu antibiyotik direnci izolatların %83,8'inde saptandı (Abou Elez 2021). Benzer bir araştırmada da Cunha-Neto ve ark (2018), Brezilya'da gerçekleştirdiği araştırmada tavuk karkaslarından izole edilen *Salmonella* izolatlarının tümünün en az bir ile beş antibiyotik sınıfında direnç fenotipini gösterdiği tespit edilmiştir. Zhu ve ark (2017), Çin'in Sichuan eyaletindeki mezbahalarda kanatlı hayvanların karkas, bağırsak ve dondurulmuş karkaslardan izole ettikleri *Salmonella* spp. izolatlarında (%30.14), çoklu ilaç direnç yüzdesini %60.8 olarak tespit ettiklerini ve kesim hattı boyunca çoklu ilaç direncinin %44,7'den %78,6'ya yükseldiğini ifade etmiştir. Çoklu ilaç direnci (MDR), genetik çeşitliliği ve direnç mekanizmalarını geliştiren bir durum olabilmektedir. Bunun yanı sıra, üretim hattında MDR izolatların varlığı, bu bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı evrimsel adaptasyonunu ortaya koymaktadır.

Elde edilen izolatların en yüksek oranda direnç gösterdiği antibiyotik 17 izolatta direnç ve 12 izolatta orta düzeyde direnç bulgusu ile Ceforoxime antibiyotiğine karşı olmuştur. Beta laktam grubu antibiyotiklerden olan Cefuroxime'e gösterilen yüksek direncin mekanizması genellikle betalaktamaz enzimi üretimi ile ilişkilidir. Beta laktamaz enzimleri çok çeşitli olabilmekte ve böylelikle farklı direnç

profilleri ortaya çıkmaktadır. Enterobacter türlerinde olduğu gibi bazı beta laktamazlar (örn.; AmpC) kromozomlar tarafından kodlanmaktadır. Bunun yanı sıra, *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinde ampisiline karşı dirence aracılık edebilen TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi β -laktamazları kodlayan plazmid kaynaklı genler de bulunmaktadır. Bu ve diğer β -laktamaz genlerindeki mutasyonlar, en az 4 gruba ayrılabilen genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz gruplarını (ESBL'ler) oluşturmaktadır. 4 grubun hepsinde ortak olan, oksimino sefalosporinlere, örneğin sefuroksim, sefotaksim ve seftazidim'e karşı direnç oluşturmalarıdır (Kallman ve ark 2003). Betalaktam grubu antibiyotiklere gösterilen bir diğer direnç mekanizması ise dış zar geçirgenliğindeki değişikliklere (örn. porinlerdeki değişiklikler veya kayıplar nedeniyle) bağlı olarak ve aktif dışarı akıştaki (efflux) değişiklikler nedeniyle oluşmaktadır. Bu mekanizma hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerin bakteri hücre zarında bulunmaktadır (Poole 2002). Çalışmada cefuroxime'in yanı sıra Ampisilin ve Amoksisilin/Clavulanik Asit'e de yüksek düzeyde direnç gösterilmesi geniş spektrumlu betalaktam grubuna karşı direnç gösteren suşların yaygınlığını ortaya koymaktadır. Antibakteriyel ajanların aşırı ve yanlış kullanımı, çoklu ilaca dirençli (MDR) *Salmonella* serovarlarının ortaya çıkması ve yayılmasına neden olarak dünya çapında klinik ve halk sağlığı açısından bir tehdit haline gelmiştir (Quinn ve ark 2006). Olumsuz çevre koşullarına uyum sağlamak için bakteriler, iki bileşenli sistemler (TCS) olarak adlandırılan birçok karmaşık sinyal iletim sistemi geliştirmiştir. Bu sistemler çevresel pH, iyon konsantrasyonu, besin seviyelerindeki, çoğunluk sinyallerindeki ve antibiyotik konsantrasyonlarındaki değişiklikleri algılar ve buna yanıt olarak hücre büyümesi, virülans, biyofilm oluşumu, çoğunluk algılama ve antibiyotik direnci gibi süreçlerde yer alan genlerin ifadesini düzenler (Tiwari ve ark 2017, Fujimoto ve ark 2018). Castro-Vargas ve ark (2020) tarafından yapılan derlemede etlik piliçlerde, çiğ tavuk etinde, yumurta ve yumurtlayan tavuklarda *Salmonella* spp. tespit düzeyinin medyan yaygınlık değerleri sırasıyla %40,5 (çeyreklik aralığı [IQR] 11,5-58,2%), %30 (IQR 20-43,5%) ve %40 (IQR 14,2-51,5%) olarak ortaya konmuştur. Araştırmacılar, kanatlı hayvanı üretim zincirinde en yüksek antibiyotik direnç düzeylerini nalidiksik asit ve ampisiline karşı olduğunu ifade etmiştir. Mevcut çalışmada nalidiksik asit, test edilen antibiyotikler arasında bulunmamakla birlikte ampisiline gösterilen yüksek direnç ile benzer bir profil sergilediği söylenebilmektedir. Araştırmacılar Dünya genelinde *Salmonella*, broyler, yumurta ve yumurtacı tavuk ve antibiyotik direnç anahtar

kelimeleri ile yapmış oldukları meta analiz sonuçlarına göre orta düzeyde direnç bulunan antibiyotik gruplarını ise Streptomisin (aminoglikozidler; IQR %16,4-80,8), amoksisilin/klavulanik asit (β -laktam ailesi; IQR %9-56,7) ve trimetoprim/sülfametoksazol (folat antagonisti; IQR %7,9-76,5) antibiyotiklerine karşı (%33, %29,4 ve %39,3) bulmuştur. Araştırmacılar günlük tavuklarda yaygın olarak kullanılmasına rağmen gentamisine karşı direnç düzeylerini düşük (%6) (IQR %0-17,1) düzeyde bulduklarını ifade etmiştir. Mevcut çalışma verileri, gentamisine olan direnç düzeyinin %24,13 olduğunu göstermektedir. Ancak, test edilen diğer antibiyotik grupları arasında, Gentamisin'in yanı sıra İmipenem de en düşük direnç yüzdesine sahip olan antibiyotiklerden biri olarak benzer bir profil sergilemektedir (Tablo 3.3.).

Mevcut çalışmada, siprofloksasin antibiyotiğine karşı izolatların gösterdiği direnç yüzdesi %58,62 olarak bulunmuştur. Gentamisin ile kümes hayvanı üretiminde yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik olan siprofloksasine karşı direnç düzeylerinin, Castro-Vargas (2020) tarafından yapılan meta analizdeki verilere göre (%19, IQR %0,6-40,1) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Araştırmada izolatların %62.1'inin beş ve daha fazla antibiyotiğe dirençli olduğu bulundu. Bir başka kesim hattı *Salmonella* izolatlarında antibiyotik direnç araştırmasında Kore'de identifiye edilen izolatların %33.6'sının beş veya daha fazla antibiyotiğe dirençliyken 29 (%24,4) izolatın test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı olduğu bulgusu elde edilmiştir. Bu izolatlarda en yüksek direncin nalidiksik aside (%73,9) gösterildiği ifade edilmekteyken bunu tetrasiklin (%42,0), streptomisin (%35,3), ampisilin (%31,1) ve sefalotin (%22,7) direnci takip etmektedir (Lee ve ark 2019). *Salmonella* türlerindeki antimikrobiyal direnç, direncin en yaygın nedeni olarak bilinen ilaç inaktivasyonunu da içeren çeşitli mekanizmalar tarafından gerçekleştirilir. Bu mekanizmalarda, antimikrobiyal ajanlar, asetilasyon, fosforilasyon ve adenilasyon gibi reaksiyonları katalize eden enzimler kullanılarak kimyasal modifikasyon yoluyla yok edilir veya inaktive edilir. Örneğin penisilinaz ve kloramfenikol asetiltransferaz gibi enzimler, sırasıyla penisilin ve bazı sefalosporinlerin β -laktam halkasını ve kloramfenikolün iki hidroksil grubunu asetile edebilmektedir (Munite ve ark 2015, Castro-Vargas ve ark 2020) *Salmonella* suşlarında ve virülen klonlarında antibiyotik direnci, insanlarda enfeksiyon tedavisini tehlikeye atabilme potansiyeline sahip olmakla birlikte, hastalığın kontrol altına alınmasını zorlaştırmakta ve küresel halk

sağlığı için ciddi bir risk oluşturmaktadır. Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü *Salmonella*'yı "öncelikli patojen" olarak tanımlamıştır ve tedavisi için yeni antibiyotikler üzerine araştırma ve geliştirmeyi yönlendirmeyi ve teşvik etmeyi amaçlamaktadır (Castro-Vargas ve ark 2020, WHO 2024).

Araştırmada Karbapenem grubu antibiyotiklerden İmipenem'e karşı 2 izolatın direnç göstermesi, bu antibiyotiğin genellikle son çare antibiyotiklerinden biri olması nedeniyle halk sağlığı açısından izlenmesi gereken bir bulgu olarak görülmüştür. Türkiye'de *Salmonella* türlerinde antimikrobiyal direncin meta-analizinin gerçekleştirildiği çalışmada Çufaoğlu ve ark (2023) en yüksek direnç oranını klindamisin ve oksasiline karşı [0,98 (95% CI:0,92-0,99)], en düşük direnci ise imipenem ve seftriaksona karşı [sırasıyla %0,9 (95% CI:0,1-6,0) ve %0,9 (95% CI:0,2-4,3)] bulmuştur. Meta analize dahil edilen çalışmalarda daha az test edilen antibiyotikler kategorisinde imipenem ile vankomisin, meropenem, kolistin, sefoksitin, sülfametoksazol, oksasilin, klindamisin ve enrofloksasin olduğu, her antibiyotik için iki çalışma mevcut olduğu bildirilmiştir. Dünya genelinde değerlendirildiğinde ise Güney Asya'yı kapsayan ve 2014-2023 yıllarını tarayan ve Harun ve ark (2004) tarafından analiz edilen meta analiz, *Salmonella* izolatlarında en düşük direnç düzeyini mevcut çalışmadan farklı olarak Ceftriaxone (%5.89) antibiyotiğine karşı bulmuştur. Mevcut çalışmada kullanılan antibiyotik verileri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde ise Ampicillin, Amoxacillin/Klavulanik asit, Ciprofloxacin, Gentamisin, Sülfametoksazol/Trimethoprim antibiyotiklerinde direnç yüzdelerini sırasıyla %61.06, %42.55, %31.85, %37.97 ve %69.89 düzeylerinde hesaplamışlardır. Meta analiz verilerinde Sülfametaoksazol/trimethoprim ve gentamisin antibiyotiğine gösterilen direnç düzeyi bu çalışmada elde edilen verilerden daha yüksek düzeyde; Ampicillin, Amoxacillin/Clavulanic Acid ve Ciprofloxacin antibiyotiklerine karşı ise çalışma verilerinden daha düşük düzeyde direnç yüzdesine sahip olduğu değerlendirilmiştir.

Kesim işlemi sırasında tavuk karkas, çevresindeki bıçak ve kesme tahtalarının örneklendiği araştırmada mevcut çalışma verilerimizden daha yüksek oranda tespit edilen *Salmonella* spp., bıçakların %97,3'ünde, doğrama tahtalarının %92'sinde ve et örneklerinin %97,3'ünden izole edildi. İzole edilen tüm izolatların bir veya daha fazla antibiyotiğe direnç gösterdiği araştırmada Ampisilin, gentamisin, ve sülfametoksazole

direnç sırasıyla %91,7, %25,6, ve %52,2'de görülmüştür. Bu veriler değerlendirildiğinde, Ampisilin ve Gentamisin direnç düzeyleri mevcut çalışmadan yüksek, sulfametoksazole direnç yüzdesi ise daha düşük olarak tespit edilmiştir.

Örnekleme noktalarından alınan soğutma suyu, paketlenme tezgahı ve son üründen izole edilen izolatların neredeyse tüm antibiyotiklere direnç göstermesi, bu izolatların kesimin son aşamalarından elde edilmiş olmasının, önceki aşamalarda hijyen ve temizlik uygulamalarının yetersiz olmasından kaynaklanıyor olabileceğini ve bu durumun etkenlerin çoğalma ve hayatta kalma koşullarını olumsuz etkileyebileceğini, ayrıca çapraz bulaşma yoluyla kontaminasyonun yayılma olasılığını artırabileceğini göstermektedir. Bu aşamalarda çoklu ilaç direncine sahip suşların bulunması, bu mikroorganizmaların kontrol edilmesi için daha etkin hijyen ve dezenfeksiyon yöntemlerinin uygulanması gerektiğini göstermektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mevcut araştırmada reforme tavuk kesimhanesi kesim hattı boyunca belirlenen farklı noktalardan elde edilen çevresel örnekler ve kesim hattı sonunda elde edilen tavuk karkaslarında *Salmonella* spp.'nin klasik kültürel yöntemler ile izole edilmesi, PCR yöntemi ile doğrulanması ve izolatlarda antibiyotik direncin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın önemli bulgularından biri, *Salmonella* türlerinin özellikle son ürün aşamalarında, paketleme tezgâhı gibi kritik kısımlardan izole edilmesidir. Bu noktalarda *Salmonella* kontaminasyonunun varlığı üretim sürecinin sonlandığı ve tüketiciye sunulacak ürünlerin hazır hale geldiği aşamalar olması nedeniyle, riskli bulgular olarak değerlendirilmiştir. Son ürünün yanı sıra, çevresel örnekler alınan paketleme alanları da önemli bir kontaminasyon kaynağı olarak ortaya çıkmıştır. Bu durum, bu alanlarda hijyen standartlarının daha sıkı bir şekilde denetlenmesi gerektiğini göstermektedir.

Elde edilen örneklerde *Salmonella* spp. izolatlarında özellikle kritik öneme sahip antibiyotiklere karşı direnç profilleri ile çoklu ilaç direncinin yaygın olduğu belirlendi. Bu bulguların, antimikrobiyal dirençle mücadeleye yönelik stratejilerin geliştirilmesinde halk sağlığı açısından önemli bir veri sağladığı düşünülmektedir. İzole edilen *Salmonella* spp. izolatlarının büyük bir kısmının antibiyotiklere dirençli profil sergilemesi ve çoklu ilaç dirençli (MDR) suşların tespiti, antimikrobiyal direncin küresel bir tehdit olarak önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Antimikrobiyal dirençle mücadelede, uzun vadeli ve sürdürülebilir antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesi ve gereksiz ya da uygunsuz kullanımın önlenmesi ve denetlenmesi öncelik arz etmektedir. Bununla birlikte, gıdalarda bulunan antibiyotik kalıntılarının tespiti ve bu amaçla kalıntı izleme programlarının hayata geçirilmesi, halk sağlığını koruma açısından kritik bir adım olarak değerlendirilmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abatcha MG, 2017. Salmonella and Listeria monocytogenes: A review of prevalence and antibiotic resistance in chickens and their processing environments. *Adv Anim Vet Sci*, 5(9), 395-403.
- Abebe E, Gugsu G, Ahmed M, 2020. Review on major food-borne zoonotic bacterial pathogens. *Journal of tropical medicine*, 2020(1), 4674235.
- Abou Elez, RM, Elsohaby I, El-Gazzar N, Tolba HM, Abdelfatah EN, Abdellatif SS, Tahoun AB, 2021. Antimicrobial resistance of Salmonella enteritidis and Salmonella typhimurium isolated from laying hens, table eggs, and humans with respect to antimicrobial activity of biosynthesized silver nanoparticles. *Animals*, 11(12), 3554.
- Ağirdemir O, 2019. Ozon, Sodyum Hipoklorit, Levulinik Asit ve Laktik Asit ile Broiler Karkaslarında Salmonella Typhimurium'un Dekontaminasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Burdur.
- Ahmad RS, Imran A, Hussain MB, 2018. Nutritional composition of meat. In: Arshad MS, editör. *Meat science and nutrition*. London, UK: IntechOpen, pp. 61-75.
- Andino A, Hanning I, 2015. Salmonella enterica: survival, colonization, and virulence differences among serovars. *The Scientific World Journal*, 2015(1), 520179.
- Antunes P, Mourão J, Campos J, Peixe L, 2016. Salmonellosis: the role of poultry meat. *Clinical microbiology and infection*, 22(2), 110-121.
- Al Miho MM, 2022. Isolation and molecular identification of Salmonella enteritidis and Salmonella typhimurium from local and imported chicken meat and meat products in Duhok province, Iraq. Yüksek Lisans tezi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa.
- Álvarez-Astorga M, Capita R, Alonso-Calleja C, Moreno B, García-Fernández C, 2002. Microbiological quality of retail chicken by-products in Spain. *Meat science*, 62(1), 45-50.
- Arkalı A, 2020. Elazığ ve Civarındaki Tavuklardan İzole Edilen Salmonella Etkenlerinin Moleküler Karakterizasyonu ve Antibiyotik Direnci. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Arsène MMJ, Davares AKL, Viktorovna PI, Andreevna SL, Sarra S, Khelifi I, Sergueievna DM, 2022. The public health issue of antibiotic residues in food and feed: Causes, consequences, and potential solutions, *Veterinary World*, 15(3), 662-671.
- Arslan A, 2020. Et Muayenesi ve Et Ürünleri Teknolojisi, 3. Baskı. Medipres Matbaacılık Ltd. Şti., Malatya.
- Asal-Ulus C, 2021. Salmonella bakterisinin gıdalarda varlığı. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(1), 28-34.
- Ata Z, Dinç G, Yıbar A, Müştak HK, Şahan Ö, 2015. Extended spectrum beta-lactamase activity and multidrug resistance of Salmonella serovars isolated from chicken carcasses from different regions of Turkey. *Ankara Univ Vet Fak Derg*, 62(2), 119-123.
- Baéza E, Guillier L, Petracci M, 2022. Production factors affecting poultry carcass and meat quality attributes. *Animal*, 16, 100331.
- Bai L, Lan R, Zhang X, Cui S, Xu J, Guo Y, Li F, Zhang D, 2015. Prevalence of *Salmonella* isolates from chicken and pig slaughterhouses and emergence of ciprofloxacin and cefotaxime co-resistant *S. enterica* serovar Indiana in Henan, China. *PloS one*, 10(12), e0144532.
- Barbut S, 2015. *The Science of Poultry and Meat Processing*. Canada: Guelph, Ontario.
- Barker D, Lankhaar J, Stals P, 2004. Primary Processing of Poultry. In: Mead GC, editors, *Poultry Meat Processing and Quality*. Cambridge: Woodhead Publishing, CRC Press, pp. 90-107.

- Bhat KA, Manzoor T, Dar MA, Farooq A, Allie KA, Wani SM, Dar TA, Shah AA, 2022. Salmonella infection and pathogenesis. In: Bhardwaj SB, editor. Enterobacteria, Chapter 3. IntechOpen. E-Book ISBN: 978-1-80355-311-5.
- Bordoni A, Danesi F, 2017. Poultry meat nutritive value and human health. In: Petracci M, Berri C, editors. Poultry quality evaluation. Woodhead Publishing, pp. 279-290.
- Boubendir S, Arsenault J, Quessy S, Thibodeau A, Fravalo P, Thériault WP, Fournaise S, Gaucher ML, 2021. Salmonella contamination of broiler chicken carcasses at critical steps of the slaughter process and in the environment of two slaughter plants: prevalence, genetic profiles, and association with the final carcass status. *Journal of food protection*, 84(2), 321-332.
- Bragg RR, Meyburgh CM, Lee JY, Coetzee M, 2018. Potential treatment options in a post-antibiotic era. In: *Infectious Diseases and Nanomedicine III*. Singapore: Springer, pp. 51–61. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7572-8_5.
- Brenner FW, Villar RG, Angulo FJ, Tauxe R, Swaminathan B, 2000. Salmonella nomenclature. *Journal of clinical microbiology*, 38(7), 2465-2467.
- Carattoli A, Tosini F, Giles WP, Rupp ME, Hinrichs SH, Angulo FJ, Barrett TJ, Fey PD, 2002. Characterization of plasmids carrying CMY-2 from expanded-spectrum cephalosporin resistant Salmonella strains isolated in the United States between 1996 and 1998. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 46, 1269-1272.
- Castro-Vargas RE, Herrera-Sánchez MP, Rodríguez-Hernández R, Rondón-Barragán IS, 2020. Antibiotic resistance in Salmonella spp. isolated from poultry: A global overview. *Veterinary world*, 13(10), 2070.
- Chiu CH, Wu TL, Su LH, Chu C, Chia JH, Kuo AJ, Chien MS, Lin TY, 2002. The emergence in Taiwan of fluoroquinolone resistance in Salmonella enterica serotype choleraesuis. *The New England Journal of Medicine*, 346, 413-419.
- Chong A, Lee S, Yang YA, Song J, 2017. Focus: Infectious diseases: The role of typhoid toxin in salmonella typhi virulence. *The Yale journal of biology and medicine*, 90(2), 283.
- Cohn AR, Cheng RA, Orsi RH, Wiedmann M, 2021. Moving past species classifications for risk-based approaches to food safety: Salmonella as a case study. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 5, 652132.
- Çelik SN, 2021. Ticari Olarak Satılan Paket Tavuklarda Salmonella Spp. ve Camylobacter Spp. Varlığının Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
- Çufaoğlu G, Ambarcıoğlu P, Derinöz AN, Ayaz ND, 2023. Prevalence, serotype diversity and antibiotic resistance of Salmonella among poultry meat and eggs in Türkiye: A meta-analysis. *Journal of Agricultural Sciences*, 29(2), 519-533.
- de Jesús Cortés-Sánchez A, Garcia-Barrientos R, Minor-Pérez H, Dublán-García O, San Martín-Azocar AL, 2017. Food Safety and Antimicrobial Resistance an Approach to the Genus Salmonella spp. *Journal of Biosciences and Medicines*, 5(2), 55-71.
- Dewey-Mattia D, 2018. Surveillance for foodborne disease outbreaks—United States, 2009–2015. *MMWR. Surveillance Summaries*, 67(10), 1.
- European Food Safety Authority, (EFSA), 2022. The European Union one health 2021 zoonoses report. *EFSA Journal*, 20(12), e07666.
- Elbashir S, Parveen S, Schwarz J, Rippen T, Jahneke M, DePaola A, 2018. Seafood pathogens and information on antimicrobial resistance: A review. *Food microbiology*, 70, 85-93.
- Emes D, Naylor N, Waage J, Knight G, 2022. Quantifying the relationship between antibiotic use in food-producing animals and antibiotic resistance in humans, *Antibiotics*, 11, 66.
- Eng SK, Pusparajah P, Ab Mutalib NS, Ser HL, Chan KG, Lee LH, 2015. Salmonella: a review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. *Frontiers in Life Science*, 8(3), 284-293.

- Erol İ, 2007. Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. Pozitif Matbaacılık.
- Fahim AS, 2020. Microbiological Quality of Chicken Carcasses at Modern Poultry Plant. *Journal of Nutrition and Food Processing*, 3(1), 1-6.
- Feasey NA, Dougan G, Kingsley RA, Heyderman RS, Gordon MA, 2012. Invasive non-typhoidal salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa. *The Lancet*, 379(9835), 2489-2499.
- Ferrari RG, Rosario DK, Cunha-Neto A, Mano SB, Figueiredo EE, Conte-Junior CA, 2019. Worldwide epidemiology of *Salmonella* serovars in animal-based foods: a meta-analysis. *Applied and environmental microbiology*, 85(14), e00591-19.
- Finazzi G, Bertasi B, Pavoni E, Filipello V, D'Incau M, Losio MN, 2019. Contamination of Poultry Meat with *Salmonella infantis* should be considered a Risk for Food Safety?. *European Journal of Public Health*, 29(Supplement_4), ckz186-609.
- Fujimoto M, Goto R, Haneda T, Okada N, Miki T, 2018. *Salmonella enterica* Seroovar Typhimurium CpxRA Two-Component System Contributes to Gut Colonization in *Salmonella*-Induced Colitis. *Infect. Immun.* 86, 280–218e. doi: 10.1128/IAI.00280-218
- Gibani MM, Britto C, Pollard AJ, 2018. Typhoid and paratyphoid fever: a call to action. *Current opinion in infectious diseases*, 31(5), 440-448.
- Grant A, Hashem F, Parveen S, 2016. *Salmonella* and *Campylobacter*: Antimicrobial Resistance and Bacteriophage Control in Poultry. *Food Microbiology*, 53, 104-109.
- Guerra B, Soto SM, Arguelles JM, Mendoza MC, 2001. Multidrug resistance is mediated by large plasmids carrying a class 1 integron in the emergent *Salmonella enterica* serotype [4,5,12:i:-]. *Antimicrob Agents Chemother*, 45, 1305-1308.
- Gut AM, Vasiljevic T, Yeager T, Donkor ON, 2018. *Salmonella* infection–prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: a review. *Microbiology*, 164(11), 1327-1344.
- Hardie KM, Guerin MT, Ellis A, Leclair D, 2019. Associations of processing level variables with *Salmonella* prevalence and concentration on broiler chicken carcasses and parts in Canada. *Preventive veterinary medicine*, 168, 39-51.
- Helmuth R, 2013. *Salmonella* in Domestic Animals. In: Wray C, Wray A, editors. *Antibiotic Resistance in Salmonella*, Chapter 6. New York, USA: CABI Publishing.
- Hobbs JL, Warshawsky B, Maki A, Zittermann S, Murphy A, Majury A, Middleton D, 2017. Nuggets of wisdom: *Salmonella* Enteritidis outbreaks and the case for new rules on uncooked frozen processed chicken. *Journal of Food Protection*, 80(4), 703-709.
- Hu L, Kopecko DJ, 2003. Typhoid *Salmonella*. In: Millotis MD, Bier JW, editors. *International Handbook of Foodborne Pathogens*. New York, USA: Marcel Dekker, Inc, pp. 151-165.
- Ibarra JA, Steele-Mortimer O, 2009. *Salmonella*–the ultimate insider. *Salmonella* virulence factors that modulate intracellular survival. *Cellular microbiology*, 11(11), 1579-1586.
- Jeon HY, Seo KW, Kim YB, Kim DK, Kim SW, Lee YJ, 2019. Characteristics of third-generation cephalosporin-resistant *Salmonella* from retail chicken meat produced by integrated broiler operations. *Poultry science*, 98(4), 1766-1774.
- Kahraman BB, Ghassan ISSA, Kahraman T, 2018. Prevalence, antimicrobial resistance and molecular characterization of *Salmonella* spp. and *Listeria monocytogenes* isolated from chicken carcass. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 24(5).
- Kalaba V, Golić B, Sladojević Ž, Kalaba D, 2017. Incidence of *Salmonella* *Infantis* in poultry meat and products and the resistance of isolates to antimicrobials. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 85, No. 1, p. 012082). IOP Publishing.
- Källman O, Fendukly F, Karlsson I, Kronvall G, 2003. Contribution of efflux to cefuroxime resistance in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 35(8), 464-470.

- Keskinoğlu H, 2019. Yumurta ve Ürünlerinde Salmonella spp. Varlığı ve Antibiyotik Dirençliliğinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Kim J, Ahn J, 2022. Emergence and spread of antibiotic resistant foodborne pathogens from farm to table, *Food Science and Biotechnology*, 31, 1481-1499.
- Klaharn K, Pichpol D, Meeyam T, Harintharanon T, Lohaankul P, Punyapornwithaya V, 2022. Bacterial contamination of chicken meat in slaughterhouses and the associated risk factors: A nationwide study in Thailand. *Plos one*, 17(6), e0269416.
- Kuria JKN, 2023. Salmonellosis in food and companion animals and its public health importance. In: *Salmonella- Perspectives for Low-Cost Prevention, Control and Treatment*. London, UK: IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.109324>.
- Lamas A, Miranda JM, Regal P, Vázquez B, Franco CM, Cepeda A, 2018. A comprehensive review of non-enterica subspecies of Salmonella enterica. *Microbiological research*, 206, 60-73.
- Li Y, Yang Q, Cao C, Cui S, Wu Y, Yang H, Xiao Y, Yang B, 2020. Prevalence and characteristics of Salmonella isolates recovered from retail raw chickens in Shaanxi Province, China. *Poultry science*, 99(11), 6031-6044.
- Lee KY, Atwill ER, Pitesky M, Huang A, Lavelle K, Richard M, Shafii M, Hung-Fan M, Li X, 2022. Antimicrobial resistance profiles of non-typhoidal Salmonella from retail meat products in California, 2018. *Front Microbiol*, 13, 835699. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.835699>.
- Lönnemark E, Lappas G, Friman V, Wold AE, Backhaus E, Adlerberth I, 2015. Effects of probiotic intake and gender on nontyphoid Salmonella infection. *Journal of clinical gastroenterology*, 49(2), 116-123.
- Manesh A, Meltzer E, Jin C, Britto C, Deodhar D, Radha S, Schwartz E, Rupali P, 2021. Typhoid and paratyphoid fever: a clinical seminar. *Journal of Travel Medicine*, 28(3), taab012.
- McMillan EA, Hiott LM, Carrico JA, Machado MP, Pouseele H, Jackson CR, Frye JG, 2023. Polymerase chain reaction for the in vitro detection of the pESI plasmid associated with the globally circulating Salmonella Infantis outbreak strain. *Letters in Applied Microbiology*, 76(8), ovad088.
- Munita JM Arias CA, 2016. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol. Spectr.*, 4(2): 1–37.
- Naushad S, Ogunremi D, Hongsheng H, 2023. Salmonella: A brief review. In: *Salmonella - Past, Present and Future*. IntechOpen, London, UK. <https://doi.org/10.5772/intechopen.112948>.
- Ndlovu L, Butaye P, Maliehe TS, Magwedere K, Mankonkwana BB, Basson AK, Ngema SS, Madoroba E, 2023. Virulence and antimicrobial resistance profiling of Salmonella serovars recovered from retail poultry offal in KwaZulu-Natal province, South Africa. *Pathogens*, 12(5), 641.
- Neupane DP, Dulal HP, Song J, 2021. Enteric fever diagnosis: current challenges and future directions. *Pathogens*, 10(4), 410.
- Owusu-Doubreh B, Appaw WO, Abe-Inge V, 2023. Antibiotic residues in poultry eggs and its implications on public health: A review, *Scientific African*, 19, e01456.
- Paião FG, Arisitides LGA, Murate LS, Vilas-Bôas GT, Vilas-Boas LA, Shimokomaki M, 2013. Detection of Salmonella spp, Salmonella Enteritidis and Typhimurium in naturally infected broiler chickens by a multiplex PCR-based assay. *Brazilian Journal of Microbiology*, 44, 37-42.
- Pandey M, Goud ESK, 2020. Non-typhoidal salmonellosis: A major concern for poultry industry. In: Lamas A, Regal P, Franco CM, editors. *Salmonella spp. – A Global Challenge*, Chapter 5. IntechOpen. E-Book ISBN: 978-1-83969-019-8. <https://doi.org/10.5772/intechopen.93354>.
- Pui CF, Wong WC, Chai LC, Tunung R, Jeyaletchumi P, Noor Hidayah MS, Ubong A, Farinazleen MG, Cheah YK, Son R, 2011. Salmonella: A foodborne pathogen. *International Food Research Journal*, 18(2), 465-473.
- Popoff MY, Bockemühl J, Gheesling LL, 2003. Supplement 2001 (no. 45) to the Kauffmann–White scheme. *Research in microbiology*, 154(3), 173-174.

- Qiao M, Ying G, Singer AC, Zhu Y, 2018. Review of antibiotic resistance in China and its environment. *Environ. Int.* 110, 160-172. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.016>.
- Rabby MRI, Shah ST, Miah MI, Islam MS, Khan MAS, Rahman MS, Malek MA, 2021. Comparative analysis of bacteriological hazards and prevalence of Salmonella in poultry-meat retailed in wet-and super-markets in Dhaka city, Bangladesh. *Journal of Agriculture and Food Research*, 6, 100224.
- Rahman HS, Mahmoud BM, Othman HH, Amin K, 2018. A review of history, definition, classification, source, transmission, and pathogenesis of salmonella: a model for human infection. *Journal of Zankoy Sulaimani*, 20(3-4), 11-19.
- Rahn K, De Grandis SA, Clarke RC, McEwen SA, Galan JE, Ginocchio C, Curtiss III R, Gyles CL, 1992. Amplification of an *invA* gene sequence of Salmonella typhimurium by polymerase chain reaction as a specific method of detection of Salmonella. *Molecular and cellular probes*, 6(4), 271-279.
- Rasamsetti S, Shariat NW, 2023. Biomapping Salmonella serovar complexity in broiler carcasses and parts during processing. *Food Microbiology*, 110, 104149.
- Rasschaert G, Houf K, De Zutter L, 2007. Impact of the slaughter line contamination on the presence of Salmonella on broiler carcasses. *Journal of Applied Microbiology*, 103(2), 333-341.
- Ray B, Bhunia A, 2016. *Temel Gıda Mikrobiyolojisi, Beşinci Basımdan Çeviri*. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Rivera-Pérez W, Barquero-Calvo E, Zamora-Sanabria R, 2014. Salmonella contamination risk points in broiler carcasses during slaughter line processing. *Journal of food protection*, 77(12), 2031-2034.
- Rouger A, Tresse O, Zagorec M, 2017. Bacterial contaminants of poultry meat: sources, species, and dynamics. *Microorganisms*, 5(3), 50.
- Sánchez-Salazar E, Gudiño ME, Sevillano G, Zurita J, Guerrero-López R, Jaramillo K, Calero-Cáceres W, 2020. Antibiotic resistance of Salmonella strains from layer poultry farms in central Ecuador. *Journal of applied microbiology*, 128(5), 1347-1354.
- Sánchez-Vargas FM, Abu-El-Haija MA, Gómez-Duarte OG, 2011. Salmonella infections: an update on epidemiology, management, and prevention. *Travel medicine and infectious disease*, 9(6), 263-277.
- Süleymanoğlu AA, Aksu H, Aydın A, 2022. Enterobacteriaceae Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz ile Karbapenem ve Kolistin Direnci. *Bozok Veterinary Sciences*, 3(1), 12-19.
- Şerbetçioglu T, 2021. Kasaplık Koyun Karkas, Yenilebilir İç Organ ve Fekal Örneklerinde Salmonella Prevalansının ISO 6579 ile Belirlenmesi ve Antimikrobiyal Direnç Profillerinin Saptanması. Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- Tack DM, Ray L, Griffin PM, Cieslak PR, Dunn J, Rissman, T, Jervis R, Lathrop S, Muse A, Duwell M, Smith K, Tobin-D'Angelo M, Vugia DJ, Kufel JZ, Wolpert BJ, Tauxe R, Payne DC, 2020. Preliminary incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food—Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 US Sites, 2016–2019. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(17), 510-513.
- Tauxe RV, Doyle MP, Kuchenmüller T, Schlundt J, Stein CE, 2010. Evolving public health approaches to the global challenge of foodborne infections. *International journal of food microbiology*, 139, S16-S28.
- Teklemariam AD, Al-Hindi RR, Albiheyri RS, Alharbi MG, Alghamdi MA, Filimban AA, Al Mutiri AS, Al-Alyani AM, Alseghayer MS, Almaneca AM, Albar AH, Khormi MA, Bhunia AK, 2023. Human salmonellosis: a continuous global threat in the farm-to-fork food safety continuum. *Foods*, 12(9), 1756.
- Telli AE, Biçer Y, Kahraman HA, Telli N, Doğruer Y, 2018. Presence and antibiotic resistance of Salmonella spp. isolated from chicken meat and giblets consumed in Konya, Turkey. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*.

- Tiwari, S., Jamal, S. B., Hassan, S. S., Carvalho, P., Almeida, S., Barh, D., et al. (2017). Two-Component Signal Transduction Systems of Pathogenic Bacteria As Targets for Antimicrobial Therapy: An Overview. *Front. Microbiol.* 8:1878. doi: 10.3389/fmicb.2017.01878.
- Tonbak F, Atasever M, Çalıcıoğlu M, 2017. Salmonella risk in poultry meat. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 12(1), 90-98.
- Urban-Chmiel R, Marek A, Stepien-Pysniak D, Wieczorek K, Dec M, Nowaczek A, Osek J, 2022. Antibiotic resistance in bacteria-a review, *Antibiotics*, 11(8), 1079.
- Xu C, Kong L, Gao H, Cheng X, Wang X, 2022. A review of current bacterial resistance to antibiotics in food animals. *Frontiers in Microbiology*, 13, 822689.
- Velge P, Wiedemann A, Rosselin M, Abed N, Boumart Z, Chaussé AM, Grépinet O, Namdari F, Roche SM, Rossignol A, Virlogeux-Payant I, 2012. Multiplicity of Salmonella entry mechanisms, a new paradigm for Salmonella pathogenesis. *Microbiologyopen*, 1(3), 243-258.
- Wang SJ, Yeh DB, 2002. Designing of polymerase chain reaction primers for the detection of Salmonella enteritidis in foods and faecal samples. *Letters in applied microbiology*, 34(6), 422-427.
- Wessels K, Rip D, Gouws P, 2021. Salmonella in chicken meat: Consumption, outbreaks, characteristics, current control methods and the potential of bacteriophage use. *Foods*, 10(8), 1742. <https://doi.org/10.3390/foods10081742>.
- WHO, 2024 List of Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gcp/who-mia-list-2024-lv.pdf?sfvrsn=3320dd3d_2 Retrieved on 16-12-2024.
- Zhu Y, Lai H, Zou L, Yin S, Wang C, Han X, Xia X, Hu K, He L, Zhou K, Chen S, Ao X, Liu S, 2017. Antimicrobial resistance and resistance genes in Salmonella strains isolated from broiler chickens along the slaughtering process in China. *International journal of food microbiology*, 259, 43-51.

7. EKLER

Ek-A: Etik Kurul Onayı



EK-B: Turnitin Raporu

veli yilmazer-tez

ORJİNALLIK RAPORU

% 11	% 11	% 5	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 6
2	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	% 1
3	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	% 1
5	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	paediatricaindonesiana.org İnternet Kaynağı	<% 1
7	diposit.ub.edu İnternet Kaynağı	<% 1
8	mts.intechopen.com İnternet Kaynağı	<% 1
9	Taşkale, Neslihan. "Çoklu İlaç Dirençli Salmonella Suşlarının Tanısı ve Moleküler	<% 1

8. ÖZGEÇMİŞ

