

Dünya Geneline Su Ürünlerinde Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamaz Üreten *Escherichia coli* Prevalansı: Geleneksel Derleme

The Worldwide Prevalence of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Seafoods: A Traditional Review

¹ Toray İlbars BOZ^a, ² Ali AYDIN^a

^aİstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi AD, İstanbul, Türkiye

ÖZET Antibiyotikler beşeri tıp, ziraat ve veteriner hekimlik alanında çeşitli kullanım alanları bulunmakta olup, hayvanlarda sadece hastalıkların tedavisinde değil büyümenin artırılması gibi amaçlarla sıklıkla kullanılmakta ve bu süreçle birlikte oluşan antibiyotik direnci gerek insan sağlığı gerekse gıda güvenliği için önem arz etmektedir. Su ekosistemi bu direncin yayılmasında önemli rol oynamakta olup, insan ve hayvan kaynaklı metabolitler ve buna paralel direnç genlerinin taşınması ile bunlarla kontamine deniz canlılarının tüketilmesi sonucu direncin konakta yer alan bakterilerine aktarılması söz konusudur. Bu durumda oluşabilecek çoklu ilaç dirençli bakteriler, Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği "Dünya çapında insan sağlığına yönelik en büyük tehditlerden biri" olarak tanımlanmaktadır. Çoklu direnç tipleri içerisinde, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretebilen bakteriler ön plana çıkmakta olup, gerek son çare olarak görülebilen ve önemli hastalıkların tedavisinde kullanılan beta laktamaz grubu antibiyotiklere direnç oluşturmaları gerekse bunları kodlayan genlerin plazmidler üzerinde bulunmasıyla bakteri türleri içinde ve arasında aktarılabilmesi ön plana çıkmalarına neden olmaktadır. Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz [extended spectrum beta-lactamase (ESBL)] üreten Enterobacteriaceae üyelerinin neden olduğu enfeksiyonlar dünya çapında yayılmakta ve artan mortalite, morbidite, sağlık bakım maliyetleri ile ilişkili olup, geniş spektrumlu antibiyotik ihtiyacı belirlemektedir. Dirençli suşlarla mücadele etmek için yeni antibiyotiklere ihtiyaç olduğu gözlemlenmektedir. Bu derlemenin amacı su kaynaklı gıdalarda ESBL üreten Enterobacteriaceae'ların dünya üzerindeki prevalansına dikkat çekmek ve dirençli bakterilerin yaratabileceği sorunu gösterebilmektedir.

ABSTRACT Antimicrobial agents find various uses in human medicine, agriculture, and veterinary medicine and are frequently used in animals for treating diseases and purposes such as increasing growth and antibiotic resistance that occurs with this process is important for human health and food safety. The aquatic ecosystem plays an important role in the spread of this resistance, and the resistance is transferred to the host bacteria due to the consumption of marine organisms contaminated with human and animal-derived metabolites and parallel resistance genes. The Infectious Diseases Society of America defines multidrug-resistant bacteria as "one of the greatest threats to human health worldwide". Among the multiple resistance types, extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria stand out because they are resistant to beta-lactamase group antibiotics, which can be called the last bullet and are used in the treatment of important diseases, and the genes encoding them are found on plasmids and can be transferred between bacterial species. Infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae are spreading worldwide and are associated with increased mortality, morbidity, healthcare costs, and the need for broad-spectrum antibiotics. New antibiotics are needed to combat resistant strains. The aim of this review is to draw attention to the worldwide prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in seafoods and to show the problem that resistant bacteria may cause.

Anahtar Kelimeler: Enterobacteriaceae;
genişlemiş spektrumlu beta laktamaz;
çoklu antibiyotik direnci; su ürünleri

Keywords: Enterobacteriaceae;
extended-spectrum beta-lactamase;
multi-drug resistance; seafoods

Correspondence: Toray İlbars BOZ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi AD, İstanbul, Türkiye

E-mail: boztorayilbars@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences.

Received: 16 May 2024

Received in revised form: 27 Jul 2024

Accepted: 12 Aug 2024

Available online: 23 Aug 2024

2146-8850 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Veteriner hekimlik alanında antibiyotik kullanımı, ölüm ve bulaşıcı hastalık insidansını azaltarak hayvan sağlığı açısından önemli olduğu belirtilmektedirken veteriner hekimliğin ilgilendiği konular arasında yer alan su ürünleri, taşıdıkları mikroorganizmaların meydana getirebildikleri hastalıklar ve bu mikroorganizmalar aracılığıyla aktarılabilen antibiyotik direnci ile ön plana çıkmakta ve bu duruma istinaden, dünya genelinde balıkların ve diğer su ürünlerinin mikrobiyolojik güvenliği, önemli bir halk sağlığı sorunu olarak bildirilmektedir.^{1,2}

Çiftlikten çatala olan süreçte çevresel kaynaklara ilave olarak hayvan veya insan kaynaklı bakteriyel kontaminasyonun gıda kaynaklı hastalıklara neden olduğu bildirilmiş olup, son 20 yılda gıda kaynaklı salgınların ve çiğ ürünlerle ilişkili vakaların hızla arttığı belirtilmiştir.³ Dünya çapında, her yıl yaklaşık 1,7 milyar ishal vakası görüldüğü bildirilmekle birlikte, 5 yaşın altındaki çocuklarda ishal vakalarının ikinci önde gelen ölüm nedeni olduğu ortaya konmuş ve bu bağlamda her yıl 5 yaşın altındaki yaklaşık 760.000 çocuğun gastrointestinal hastalıklar nedeniyle öldüğü belirtilmiştir.^{3,4}

Gıdalarda bakteriyel kontaminasyonun sadece hastalıklara değil aynı zamanda ciddi ekonomik zararlara da neden olduğu bildirilmekle birlikte, gıda kaynaklı hastalıkların Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 10-83 milyar dolar zarara yol açtığı bildirilmiş ve dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların yıllık ek maliyetlerinin 21-34 milyar dolar arasında olduğu ifade edilmektedir.⁵⁻⁷

ENTEROBACTERIACEAE

Enterobacteriaceae familyasında yer alan bakteriler fakültatif anaerob, Gram negatif, sporsuz ve çomak şeklinde orta büyüklükteki mikroorganizmalardır.^{8,9} Enterobacteriaceae familyasının (*Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp. ve *Salmonella* spp. dâhil olmak üzere) genişlemiş spektrumlu β -laktamaz üretimi ile beta laktam antibiyotiklerine karşı dirençli olduğu bildirilmiş olup, son 15 yılda bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların dünya çapında yayıldığını belirtmekle birlikte bu enfeksiyonlar, artan mortalite, mor-

bidite, sağlık bakım maliyetleri bakımından da önem taşımaktadır.¹⁰ Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz [extended spectrum beta-lactamase (ESBL)] üreten bakteriler en sık olarak idrar yolu enfeksiyonlarına neden olmakla birlikte enfeksiyon kaynağına bakıldığında sağlık kuruluşları kaynaklı değil toplum içinde bulunan ortam kaynaklı olduğu bildirilse de bu enfeksiyonların klinik epidemiyolojisi hakkında sınırlı bilgiye sahip olunduğu belirtilmektedir.¹¹

Escherichia coli

E. coli, Enterobacteriaceae familyası üyesi olup Gram negatif, fakültatif anaerob, sporsuz bakteridir. *E. coli* insanların ve diğer hayvanların bağırsaklarındaki normal mikrobiyotanın bir parçası olup, çoğu *E. coli* izolatının insanlar için kommensal olduğu kabul edilmektedir.⁴

Virülans faktörlerine, konakçı hücrelere bakteriyel bağlanma modellerine, bağlanmanın konak hücreler üzerindeki etkilerine, toksin üretimine ve istilacılığa dayalı olarak *E. coli* patotipleri: enteropatojenik *E. coli* (EPEC), Shiga toksin üreten *E. coli*/enterohemorajik *E. coli* (STEC/EHEC), Shigella/enteroinvaziv *E. coli* (EIEC), enteroagregatif *E. coli* (EAEC) ve enterotoksijenik *E. coli* (ETEC) olarak sınıflandırılmaktadır. Patojenik olmayan kommensal izolatların dışında, *E. coli*'nin 2 alt bölümü, virülans faktörlerini edinmeleri nedeniyle bağırsak veya bağırsak dışı hastalıkların etiyolojik ajanlarıdır. Patojenik *E. coli*'nin bir birinci ana grubu, gastrointestinal hastalığın karakteristik semptomlarına neden olmakta ve EPEC, STEC ve onun alt grubu EHEC, ETEC, EAEC, EIEC ve diffüze adeziv *E. coli*'den oluşmaktadır. Patojenik *E. coli*'nin ikinci bir ana grubu, gastrointestinal sistem dışında enfeksiyonlara neden olarak ekstraintestinal patojenik *E. coli* olarak adlandırılmaktadır. Bu grup, kümes hayvanlarında solunum yolu enfeksiyonlarına ve septisemiye neden olan avian patojenik *E. coli* ve üropatojenik *E. coli*'yi içermektedir.¹²

ANTİBİYOTİKLER

Antibiyotikler bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde veya önlenmesinde kullanılan bileşikler olarak isimlendirilirken, bakterilerin yok edilmesi veya gelişimlerinin engellenmesi ile etki eden ilaçlar olarak

bilinmektedir.¹³ 1928 yılında Alexander Fleming'in penisilini keşfetmesi sonucu, söz konusu buluş ile 1945 yılında Fleming, Florey ve Chain Nobel ödülü kazanmışlardır.¹³

Antibiyotikler, tıpta insan, bitki ve veteriner hekimlik alanında geniş bir kullanım alanına sahip olup, söz konusu maddelerden tarım ve veterinerlikte yem verimliliği, büyümeyi iyileştirme ve enfeksiyonları kontrol etmek, önlemek ve tedavi etmek amacıyla yararlanılmaktadır.¹⁴

ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Antibiyotik direnci; herhangi bir bakterinin, antibiyotik preparatın öldürücü (bakterisit) ya da bakterilerin üremesini inhibe edici (bakteriyostatik) özelliğinden korunması olarak tanımlanmakla birlikte bu etkilerden kaçınmak için bakterilerin geliştirdikleri direnç mekanizmaları doğal direnç, kazanılmış direnç ve çevre şartlarına bağlı direnç olarak genel olarak 3 şekilde sınıflandırılmaktadır. Bakterilerin antibiyotiklerin afinite gösterdiği hedef bölgeye sahip olmaması veya bakterinin doğal yapısı gereği antibiyotığın hedefine etki edememesi doğal direnç olarak adlandırılırken, daha önceleri etki gösterebilen antibiyotığın, bakteri genomundaki mutasyon veya plazmid gibi hareketli elementler aracılığıyla bakteriye direnç özelliği kazanarak artık etki edememesi ise kazanılmış direnç olarak isimlendirilir. Çevre şartlarına bağlı direnç ise çevresel faktörler farklılaştığında normal şartlar altında etki eden antibiyotığın ilgili bölgeye erişememesi veya beklenen etkiyi gösterememesi olarak belirtilmektedir.^{4,9}

Dirençli bakterilerin oluşması ve yayılması ile ilgili vertikal gen transferi ve horizontal gen transferi olmak üzere 2 mekanizmanın öne çıktığı bildirilmiştir.

Horizontal gen transferi veya kazanılmış dirençte, direnç bakteri türleri arasında hareketli genetik elemanların transferi aracılığıyla gerçekleşmekle birlikte bu elemanlar bakterilerin plazmidler, yerleş-tirme dizileri, fajla ilgili elementler ve integronlar, transpozonlar olarak sınıflandırılabilir. Vertikal gen transferi ise genetik hataların evrimsel olarak gerçekleşebilmesi ve bunların kromozomda birikmesiyle meydana geldiği belirtilmiştir.¹⁴

Antibiyotikler, gerek klinikte gerekse hayvancılıkta Patojenik *E. coli* ve diğer bakterilere karşı sıklıkla kullanılan, etkili ve güçlü tedavi yöntemi olmakla birlikte, son 50 yılda aşırı antibiyotik kullanımının bir sonucu olarak çok sayıda ilaca dirençli suş ortaya çıkmıştır.^{4,15} Bir çalışmada, Patojenik *E. coli*'ye karşı ampisilin (AMP) kotrimoksazol, trimetoprim, azitromisin ve gentamisin gibi çeşitli antibiyotiklerin *E. coli*'den Shiga toksin salınımını uyardığı belirtilmiştir.^{4,16,17} 2014 yılında tüm *Klebsiella* suşlarının yarısından fazlası 3. kuşak sefalosporinlere karşı dirençli olduğu belirtilmiştir.⁹

Dirençli bakteri suşlarıyla mücadele etmek için yeni bir etki tarzına sahip yeni antibiyotiklere acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak söz konusu yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi sürecinin yavaş ilerlediği bildirilmiştir.⁴

ÇOKLU İLAÇ DİRENCİ (MDR)

Çoklu ilaç direnci [multiple drug resistance (MDR)], "birden fazla antibiyotiğe dirençli" anlamına gelmekle birlikte, henüz standartlaştırılmış tanımlar üzerinde anlaşmaya varılmadığı bildirilmektedir.¹⁸ MDR bakterilerin, günümüzün en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olduğu bilinmekle birlikte Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği tarafından, "dünya çapında insan sağlığına yönelik en büyük tehditlerden biri" olarak kabul edilmektedir.⁶

Genellikle, MDR bakterileri nozokomiyal enfeksiyonlarla ilişkili olmakla birlikte, bazı MDR bakterilerin, toplumdan edinilmiş enfeksiyonların oldukça yaygın nedenleri hâline geldiği bildirilmiştir.⁶

Çoklu dirençlerde sorunların başında ESBL üreten bakteriler gelmekte olup, ESBL üretimini ve böylelikle beta laktam antibiyotiklerinin inaktif hâle getirilmesini kodlayan çoklu *bla* genlerinin, plazmidler üzerinde bulunduğu ve bakteri türleri içinde ve arasında aktarılabildiği, bunun da çoklu ilaca dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve hastalıkların tedavisinde başarısızlığa yol açabildiği belirtilmektedir. İlgili konunun daha da önemli hâle gelmesinin bir sebebi de ESBL'yi kodlayan genleri barındıran R plazmidlerinin aynı zamanda diğer ilaç sınıfları için direnç genleri taşıması ve muhtemelen yüksek çeşitliliğe sahip olmalarıdır.¹⁹

β-LAKTAM VE β-LAKTAMAZ

Beta-laktam grubu antibiyotikler, Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek etki eden ve bu bakterilerle mücadelede kullanılan antibiyotik grubudur. Dünya çapında bulaşıcı hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin %60'ını oluşturduğu bildirilmekte olup, bu grup, beta-laktam halkasının varlığıyla karakterize edilmekle birlikte etki mekanizması dışında aynı zamanda düşük bir doğrudan toksisiteyi de sağladığı belirtilmiştir.²⁰ Beta laktam grubu antibiyotiklere penisilinler, sefalosporinler ve monobaktamlar örnek verilebilir.

Alexander Fleming'in penisilini keşfinden sonra Chain ve Abraham tarafından *E. coli*'den elde edilen özütün penisilin etkisini ortadan kaldırdığı ortaya konmuş ve böylelikle β-laktamazlar keşfedilmiştir.⁹

Beta-laktamazlar, beta-laktam antibiyotiklerinin etkisiz hâle getirilmesini sağlayan enzimler olup, en yaygın antibiyotik direnci mekanizması olduğu ifade edilmektedir. Bu enzimler, plazmid adı verilen kromozom dışı bir DNA parçasında kodlanmakta olup, aynı ve/veya farklı bakteri türleri arasında aktarılabildiği gösterilmektedir. En çok üzerinde durulan beta laktamazlar, sırasıyla ESBL ve metallo-beta laktamaz (MBL) olarak ortaya çıkmaktadır.¹⁰

ESBL üreten Enterobacteriaceae prevalansında görülen artış ve yayılım neticesinde geçtiğimiz 10 yılda küresel bir sorun hâline gelmiştir.² Bu β-laktamazlar genellikle klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi β-laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilmektedir.²

GENİŞLEMİŞ SPEKTURUMLU β-LAKTAMAZLAR

Günümüzde antibiyotik direnç denildiğinde karşımıza çıkan önemli mekanizmalarından biri ESBL üretilmesidir. ESBL enzimlerinin birçok beta-laktam grubu antibiyotiği hidroliz yoluyla inaktive ettiği belirtilmekte olup, TEM (Temoniera), SHV (sülfidril değişkeni) ve CTX (sefotaksim hidrolizi)-M β-laktamazlar genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar olarak da adlandırılmakla birlikte, özellikle CTX-M enzimleri dünya çapında hızlı yayılımı ön plana çıktığı bildirilmektedir.^{19,21}

ESBL enzimleri; SHV enzimleri, TEM enzimleri, OXA enzimleri, CTX-M enzimleri, PER enzimleri, VEB enzimleri ve karbapenemazlar olarak sınıflandırılabilir.

SHV enzimleri oksimino sefalosporin grubu antibiyotiklere duyarlı olmakla birlikte AMP ve piperasiline karşı direnç gelişiminde rol oynamaktayken TEM enzimleri penisilin ve birinci kuşak sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde rol oynamaktadır. OXA enzimleri ise oksasilini hidrolize etmeleriyle bu ismi almakta olup, SHV ve TEM gruplarından 2d fonksiyonel grup ve moleküler Sınıf D'de yer almaları ile ayrılmaktadır. CTX-M enzimleri sefotaksim grubu antibiyotikleri substrat olarak kullanılmakta olup, ilk kez *E. coli*'de bulunduğu bildirilmiştir. PER enzimleri penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde rol oynamakla birlikte klavulanik aside duyarlıyken yine VEB enzimleri de klavulanik aside duyarlıdır ve seftazidim, sefotaksim, aztreonam karşı direnç gösterirler. Karbapenemazlar ise karbapenemleri hidrolize etmeleriyle bu ismi almaktadırlar.⁹

Tüm bu grup ESBL'ler plazmidler üzerinde yer aldığından, birçoğu aktif bölge etrafındaki amino asit sübstitüsyonları ile belirlenen *bla_{SHV}* ve *bla_{TEM}* genlerindeki mutasyonlardan türediği bildirilmekte olup, *E. coli* izolatlarının SHV ve TEM türleri dışında ek olarak CTX-M enzimlerini üretilmediği ortaya konulmuştur. CTX-M β-laktamazların, seftazidime göre sefotaksim ve seftriaksona karşı daha aktif olduğu belirlenmekle birlikte nokta mutasyonları seftazidime karşı da aktivitelerini artırabildiği gösterilmektedir.^{2,22} CTX-M enzimleri tüm dünyada keşfedildiği bildirilmekte olup, dünyada klinik izolatlardaki en yaygın ESBL olarak kabul edilmektedir.²

GIDALARIN ANTİBİYOTİK DİRENCİNDEKİ ROLÜ

Antibakteriyel direncin gıda zinciri ile direkt ve/veya indirekt olarak yayılabildiği bildirilmekle birlikte, doğrudan yayılımın insanların gıda üretimi amacıyla yetiştirilen çiftlik hayvanları veya bu hayvanlara ait kan, süt, semen, dışkı ve idrarına teması yoluyla olabildiği ve bu yolla çok hızlı ve kolay bir şekilde yayılım gösterebildiği belirtilmiştir. İndirekt yayılımın

ise antibiyotik dirençli bakterileri içeren kontamine gıdaların tüketilmesi ile gerçekleştiği bildirilmiştir.¹⁴ Antibiyotik direncin gıda zinciri yoluyla yayılması, yalnız gıda sektörü için değil sektörler arası bir problem olarak değerlendirilmektedir. Antibiyotiklerin veteriner klinik, tarımsal üretim ve su ürünleri yetiştiriciliğinde kullanılması birincil basamak olarak değerlendirilebilirken, ikinci basamakta ise antibakteriyel dirençli bakteriler ve genlerin gıda zincirinin her aşamasında kolayca yayılabilmesi yer almaktadır.¹⁴

Gerek hayvanlarda gerekse insanların tedavileri sırasında uygun doz ve uygun antibiyotik seçimi oluşabilecek antibiyotik direncinin önüne geçilmesinde etkili olabileceği belirtilmiştir. Besi hayvanlarında antibiyotik kullanımı, yalnızca hastalıkların tedavisi amacıyla değil aynı zamanda ülkelerdeki yasal çerçeveye göre değişmekle birlikte büyüme artırıcı olarak ekonomik amaçlarla da kullanılabilirken yine bu amaçla tarımsal üretimlerde de kullanılmaktadır. Büyüme artırıcı amacıyla kullanımlarda, subterapötik dozlar tercih edilmekte olup, bu kullanım şeklinde bakteriler yok edilememekle birlikte bakterilerin antibiyotik ajanlara karşı daha fazla direnç kazandığı bildirilmiştir.¹⁴ Yapılan bir çalışmada, hayvanların tedavileri sırasında kullanılan seftiofur ve florfenikol gibi antibiyotiklerin, hayvan dışkısında ve ağır topraklarında bulunan seftiofur/florfenikole dirençli *E. coli*'nin uzun süreli kalıcılığına neden olduğu gösterilmiştir.^{4,23} 1994-2004 arasında su ürünleri yetiştiriciliğinde antibiyotik doz %100 artırıldığında, antibiyotiklerin terapötik olmayan amaçlarla kullanılması veya aşırı kullanılması ile ilaç direncinin ortaya çıkmasıyla ilgili endişelerin arttığı bildirilmiştir.¹⁴

Gıda ürünlerindeki antibiyotik kalıntılarının; alerjik reaksiyonlar, hepatotoksisite, mutajenite, karsinogenik, toksik etki, nefropati ve antibakteriyel direnç gibi yan etkilere sebebiyet verdiği bildirilmiş olup, antibiyotik dirençli bakteriler ve infeksiyöz hastalıkların yayılmasının sonucu, başarısız ve uzun süreli tedaviler, antibiyotik seçim özgürlüğünün azalması, dirençli suşların tedaviler sırasında varlıklarını sürdürmesi, seçim sonucunda direnç genlerinin bir arada bulunması ve patojenitesinin artması gözlemlenebilmektedir. Antibiyotik diren-

çli bakterilerin yayılması yalnız bu etkilere değil çok daha vahim olarak dünya genelinde 700.000 kişinin hayatını kaybetmesine sebep olurken, bu sayının 2050 yılına kadar 10.000.000 kişiye ulaşacağı tahmin edilmiştir.¹⁴

SU ÜRÜNLERİNDE GENİŞLEMİŞ SPEKTURUMLU BETA LAKTAMAZ ÜRETEEN *E. coli* PREVALANSI

Yıllar boyunca su ürünleri kaynaklı patojenlerin sadece hastalıklarda rol oynamakla kalmayıp ekonomik kayıplara da neden oldukları bildirilmiş olup, bu sebeplerden ötürü yoğun bir antibakteriyel ajan kullanımını şekillenmiş ve bu süreçle birlikte oluşan antibiyotik direnci gerek insan sağlığı gerekse gıda güvenliği için daha da önemli hâle gelmiştir.¹⁰ İnsan ve hayvan kaynaklı metabolitleri ve bakteri artıklarının sucül ekosisteme aktarılan direnç genlerine sahip olmalarıyla birlikte, yine insanlar tarafından tüketilen deniz canlılarıyla etkileşim sonucu yatay gen transferi ile konakçı bakterilerine de aktarılabildiği bildirilmiştir.^{1,24}

Çoğunlukla *E. coli* olmak üzere Enterobacteriaceae familyası, deniz canlıların mikrobiyotasının doğal kommensal üyeleri olup, bu deniz canlıları aynı zamanda patojenik Enterobacteriaceae üyesi türleri barındırabilecekleri gibi gıda kaynaklı olarak tüketilebilmelerinden ötürü insan sağlığı için tehdit oluşturabilmektedir.¹ Bununla birlikte kara kaynaklı kirliliğin deniz ekosistemine insan etkisiyle yayılması incelendiğinde, ekosistemin %49'unun insanlar tarafından etkilendiği tahmin edilmekte olup, bu etkileşimin MDR bakterilerin ortaya çıkmasına rol oynayabileceği gösterilmekle birlikte, deniz ekosisteminde MDR bakterilerinin baliğların bağırsaklarında kalıcı olabileceği bildirilmektedir.^{1,25}

KITALARA GÖRE ESBL *E. coli* PREVALANSI

Farklı çiftlik hayvanlarından sıklıkla izole edildiği bildirilen ESBL *E. coli*'nin su ürünlerindeki prevalansı ve antibiyotik direnci hakkında kısıtlı bilgiye sahip olduğu belirtilmiştir.¹⁹ Avrupa, Asya, Afrika ve Amerika kıtasında konu hakkında çalışmalar yapıldığı bildirilmiştir.

AVRUPA KITASI

2015 yılında Türkiye’de İstanbul, Samsun ve İzmir şehirlerini içeren çalışmada 55’i deniz ve 45’i balık çiftlikleri olmak üzere toplam 100 adet balık örneği incelenmiş olup, deniz balıkçılığı ile toplanan balık örneklerinin %5,45’inde *E. coli* ve %1,81’inde *Enterobacter cloacae/E. asburiae* ve çiftlik balıklardan %2,2’sinde *E. coli* ve %2,2’sinde *Citrobacter freundii* tespit edildiği bildirilirken, 1 adedi *Pseudomonas putida* olduğu belirlenen ve deniz balıkçılığı ile toplanan örnekte MBL pozitif ve 4’ü deniz balıkçılığı ile toplanmış 6 adet örnekte ise ESBL+ olarak bildirilmiştir. İlgili çalışmada ESBL+ 6 adet örnekten 3’ü sefotaksim (≥ 128 µg/mL) ve seftazidim (=32 µg/mL) dirençli iken, 3’ü sefoperazon (=643² µg/mL) dirençli olduğu ortaya konmuş ve 1 adet MBL+ örnekte ise meropenem (MIC=64 µg/mL) ve ertapenem (>1µg/mL) dirençli olduğu gösterilmiştir.¹⁰

Türkiye’de Fırat Nehri sınırlarında bulunan Atatürk Barajı’ndan temin edilen 50 adet balık örneği üzerinde yapılan bir çalışmada, *Cyprinus carpio*, *Carasobarbus luteus*, *Capoeta umbla*, *Cyprinion macrostomum*, *Carassius gibelio*, *Capoeta trutta*, *Carassius auratus*, *Cyprinion kais*, *Liza abu*, *Chondrostoma regium*, *Arabibarbus grypus*, *Acanthoprama marmid*, *Alburnus mossulensis* türleri incelenmiş olup, toplam 50 adet balıktan 3’ünde *E. coli* O157:H7 olmak üzere 11 adet *E. coli* bildirilirken balıkların %46’sında *Aeromonas* spp. saptanmıştır. Bildirilen *E. coli* O157:H7 örneğinden %75 *bla*_{CTX-M}, %50 *bla*_{SHV}, %47,5 *bla*_{TEM} genlerinin tespit edildiği belirtilmiş olup; H7; *bla*_{CTX-M}, %55,5 *bla*_{SHV}, %22 *bla*_{TEM}; belirlenen *Aeromonas* spp. örneklerinde %56,52 *bla*_{CTX-M} ve %39 *bla*_{SHV} geni; belirlenen *Vibrio vulnificus*, örneğinde ise *bla*_{TEM} geni %50 düzeyinde bildirilmiştir.¹

Türkiye’de Ocak 2017-Eylül 2017 arasında Marmara deniz kıyısından 21 adet midye ile İstanbul’un farklı balık hallerinden ise 75 adet midye ve 96 adet karides toplanması ile gerçekleştirilen çalışmada; 15 adet karides ve 19 adet midye numunesinde *E. coli* izole edildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, 2 adet karidesten elde edilen izolatanın ise sefotaksim içeren MacConkey agarda üremesi ile ESBL+ olduğu saptanmıştır. Fenotipik olarak %5,88 ve genotipik

olarak ise %11,76 oranında ESBL+ *E. coli* tespit edildiği bildirilen çalışmada, tüm karideslerde ise %2,08 oranında ESBL+ *E. coli* saptanmıştır. Yine karidesten izole edilen bir örnekte temosilin direnci gözlenirken, örneklerde AmpC beta laktamaz ve karbapenem direnci gözlenmediği bildirilmiştir. Örneklerin %50’si 1 ve/veya daha fazla antibiyotik direnç gösterdiği belirtilirken %17,6’sının penisiline, %17,6’sının sulfonamide, %14,7’sinin fenikole, %17,6’sının tetrasikline, %32,35’inin aminoglikozidlere ve %29,41’inin ise kinolonlara dirençliği olduğu ortaya konulmuştur. Dört örnekte genotipik direnç belirlendiği bildirilirken (*bla*_{CTX-M} ve *bla*_{TEM}), 3 örnekte 2 genin birlikte yer aldığı belirlenmiş olup, 1 adet örnekte yalnız *bla*_{TEM} geni ortaya koyulmuştur. Karideslerde *E. coli* doğal mikrobiyotada yer almazken, bu çalışmada karideslerin AMR koliform bakterileri taşıyabildiği bildirilmiştir.²⁶

Türkiye’de Ocak-Eylül 2022 yılları arasında İstanbul’da toplanan 200 adet midye dolma ile yapılan bir çalışmada %3,5 oranında *E. coli* izole edildiği bildirilirken, bölgesel alt kırılımda ise Avrupa yakasında %3 ve Asya yakasında ise %4 oranında etken tespit edilmiştir. Tüm izolatların meropenem, sefotaksim ve seftazidim duyarlı olduğu gösterilmiş olup, yine tüm izolatların AMP dirençli ve %85,7’sinin ise amoksisilin-klavulanik asit (AMC) dirençli olduğu ortaya konulmuştur.²⁷

İsviçre’de ağ ile yakalanan 64’ü *Coregonus lavaretus*, 33’ü *Perca fluviatilis*, 29’u *Rutilus rutilus*, 6’sı *Salmo trutta*, 4’ü *Esox lucius*, 1’i *Abramis brama*, 1’i *Tinca tinca* ve 1’i de *Centrarchidae* olmak üzere 139 balık örneği toplandığı bildirilmiş olup, toplanan bağırsak örneklerinin 26’sında (%18,7) ESBL veya AmpC beta laktamaz tespit edildiği ve bu izolatların çoğunun *E. coli* olduğu ortaya konulmuştur.²⁸ Yine çalışma kapsamında, 30 adet izolatta *bla*_{CTX-M} genleri bildirilirken, 2 izolatta *bla*_{SHV-12} ve 1 izolatta ise *bla*_{CMY-2} geni bildirilmiştir. *E. coli* izolatlarından 13 adedinin kommensal filogrup A veya B1 ve 19 adedinin ise patojenik filogrup B2 veya D olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan, 7 adet *E. coli* izolatanın çoklu ilaç direnci patojenik alt grubu olan B2:ST131’e ait olduğu bildirilmekle birlikte, 4 adedin *bla*_{CTX-M-27} içerdiği rapor edilmiştir.²⁸

2018-2019 yılları arasında İtalya'nın Adriyatik denizinde 308 adet istiridye ile yapılan çalışmada, örneklerin %3'ünde *E. coli* izole edilmiş olup, bu örneklerden 11 adedi *E. coli*, 1 adedi *Escherichia marmotae* ve 1 adedinin *Escherichia ruysiae* olmak üzere ESBL- ve ESBL-/AmpC üretebilen olduğu bildirilmekle birlikte 13 örnek AMP ve sefotaksim, 9'u sülfametoksazol ve 6 örnek tetrasiklin ve nalidiksik asit, 4 örnek trimetoprim ve 3'ü ise seftazidim, sefoksitin, siprofloksasin ve kloramfenikole dirençli olduğu belirtilmiş ve 11 adet ESBL üreten *E. coli* örneğinden 8'inin MDR olduğu ortaya konulmuştur. Bu 11 adet örneğin gen kırılımları incelendiğinde, 3'ünde *bla*_{CTX-M-15}, 2'sinde *bla*_{CTX-M-14} ve 2'sinde *bla*_{CTX-M-1} bildirilmiştir.²⁹

Portekiz'de 522 adet çift kabuklu örnek ile gerçekleştirilen çalışmada, örnekler kabuklu üretim sahalarında toplanmış olup; söz konusu örneklerden 300 adedinin Aralık 2021 ile Eylül 2022 arasında 10 farklı üretim sahasından elde edildiği ilgili üretim sahalarının 12 adedinin haliç, 7 adedinin ise kıyı sularından oluştuğu belirtilmiştir. Çalışma kapsamında, temin edilen örneklerin %4,4'ünün ESBL + olarak, 7 adedinin *E. coli* ve 2 adedinin ise *Klebsiella pneumoniae* olduğu bildirilmiş ve 1 adet numune ise karbapenamaz üreten *K. pneumoniae* olarak tespit edildiği ortaya konmuştur. Toplanan tüm örneklerde %39 oranında *E. coli* tespit edilirken yine 19 üretim sahasından elde edildiği bildirilmiş ve sahalarda %40 üzerinde *E. coli* kontaminasyonu belirtilirken, bu sahaların 1 adedi hariç haliçlerden oluştuğu özellikle bildirilmekle birlikte, kıyı sularında ise %15 oranında kontaminasyon saptanmıştır. Belirtilen oranların aksine Lizbon merkeze en yakın 2 kıyı suyunda %30-42 gibi yüksek bir *E. coli* kontaminasyonu rapor edilmiştir.³⁰ Tür özelinde bakıldığında ise üretim alanından toplanan 19 çift kabuklunun 18'inde *E. coli* tespit edildiği bildirilirken, özellikle *Venus Casina*'nın tamamında, *Scrobicularia plana* %67'sinde, *Dosina exoleta* %60'sında, *Solen marginatus* %51'inde kontaminasyon belirlendiği gösterilmiştir. Elde edilen ESBL+ izolatların %40'ında *bla*_{CTX-M-32} ve *bla*_{CTX-M-15} genleri tespit edildiği belirtilirken, 1 adet izolatta *bla*_{CTX-M-14} bildirilmiş ve daha önceden belirttiği üzere %70'i *E. coli* ve %30'unun *K. pneumoniae* olduğu ortaya konulmuştur.³⁰

2016 yılında 272 adet ve Eylül 2019 ile Mart 2020 arasında 204 adet olmak üzere Norveç kıyılarında toplanan 476 adet çift kabuklu yumuşakça ile yapılan çalışmada; 384 adet *Mytilus edulis*, 48 adet *Crassostrea gigas*, 24 adet *Pecten maximus*, 5 adet *Modiolus modiolus*, 3 adet *Arctica islandica*, 2 adet *Cerastoderma edule*, 2 adet *Politapes rhomboides* ve 1 adet *Mya arenaria* olan yumuşakça ve 7 adet yumuşakça olmayan *Strongylocentrotus droebachiensis* toplandığı bildirilmiştir. Bu örneklerin 77'si üretim sahası ve 5'i üretim sahası olmayan farklı Norveç kıyılarından elde edildiği belirtilmiştir. Bu çalışmada toplanan örneklerden 78 adet *K. pneumoniae*, 41 adet *Klebsiella oxytoca*, 33 adet *Klebsiella variicola*, 1 adet *Klebsiella aerogenes* 38 adet *Raoultella ornithinolytica* ve 13 adet *Raoultella planticola* izole edildiği bildirilmiştir. 78 adet *K. pneumoniae* izolatının 8 tanesinde birden fazla ajan görüldüğü belirtilmiştir, fenotipik olarak 4 adet *K. pneumoniae* izolatında AMP duyarlılığı belirlendiği bildirilirken, bu sayı *K. oxytoca* izolatları için 2 adet, *K. variicola* izolatları için 7 adet ve *R. ornithinolytica* izolatları için 3 adet olarak bildirilmiştir.³¹ Polimeraz Zincir Reaksiyonu [Polymerase Chain Reaction (PCR) analizleri ile *K. pneumoniae* izolatın *bla*_{SHV} geni olmadığı fakat *bla*_{CTX-M-3}, *bla*_{TEM-1}, *oqxA*, *oqxB*, *fosA* ve *erm(D)* genleri ile eritromisine dirençliği olduğu bildirilmiştir.³¹

ASYA KITASI

Haziran 2014-Ekim 2014 arasında Vietnam Mekong Deltasında An Gian, DongThap ve Vinh Long illerinden bulunan 6 balık çiftliği ve 3 nehirden avlanarak toplanılan örneklerle gerçekleştirilen bir çalışmada 18'i *Pangasianodon hypophthalmus*, 18'i kırmızı *Tilapia oreochromis* sp. ve 18'i nehirlerden avlanan yabani balık olmak üzere 54 adet örnek analizi gerçekleştirildiği belirtilmiş olup, bu örneklerden %39'unda ESBL+ olduğu ortaya konulmuş ve bu ESBL pozitif örneklerin kırılımlarına bakıldığında 6 çiftlikten toplanan örneklerde bu oran %36,1 olarak belirtilirken 3 nehirden elde edilen örneklerde ise %44,4 olduğu bildirilmiştir. Elde edilen sonuçların bölgesel kıyaslamalarına yer verilirken An Giang %50, Dong Thap %44,4 ve Vihn Long ise %22,2 oranında ESBL+ olduğu ortaya koyulmuş ve balık türlerinde ise *Tilapia oreochromis* sp. %22,2,

Pangasianodon hypophthalmus, %50 ve yabancı balıklarda %44,4 oranında pozitiflik bildirilmiştir.¹⁹ Elde edilen izolatlardan 16 suş sefoksitine direnç gösterdiği ortaya koyulmuş ve AmpC β-laktamaz üretebildiği gösterilmiş ve ESBL+ *E. coli* izolatlarının gentamisin %88,3, tetrasiklin %88,1, streptomisin %88,1, kloramfenikol %78,6, siprofloksasin %78,6, kanamisin %76,2, seftazidim %69 ve sefoksitin %38,1 oranlarında direnç bildirilmiş olup, ilgili izolatlarda trimetoprim-sülfametoksazole %95,1 ve nalidiksik aside %92,9 direnç gösterildiği belirtilmiştir.¹⁹

Vietnamda 2014- 2015 yılları arasında Mekon deltasının aynı bölgelerinde yapılan farklı bir çalışmada, 35'i kırmızı *Tilapia*, 36'sı çizgili yayın balığı ve 35'i yabancı balık olmak üzere 106 adet örnek ile gerçekleştirildiği belirtilmiş olup, %49 oranında *E. coli* tespit edildiği gösterilmiş ve bu izolatların %35,9'unun ESBL+ olduğu bildirilirken %49,1 oranında sefotaksim direnci gösterilmiştir. İlgili çalışmada tür bazlı sefotaksim ve ESBL direnç kırılımları da belirtilmiş olup çizgili yayın balıklarında yüksek oran belirtilirken (%61,1'inin sefotaksim dirençli ve %44,4'inin ESBL+) kırmızı *Tilapia* ve yabancı balıklarda bu oran çok daha düşük olduğu belirtilmiş ve bu yüksek oranın sebebinin çizgili yayın balıklarının üretim sahası ve doğal ortamı kaynaklı olabileceği bildirilmekle birlikte çizgili yayın balığı üretimi akan suyun olmadığı kapalı çiftliklerde gerçekleşmekte ve bu canlı dip olarak belirtilmektedir. 88 adet ESBL+ *E. coli* izolatu *sul* (1,2,3) ve *mcr* (1-3) genleri PCR ile araştırılmış ve antibiyotik dirençleri ise disk difüzyon ve yöntemi ile araştırıldığı belirtilmiştir. Bu araştırmalar neticesinde %94,3 oranında sülfonamid direnci görüldüğü ve %2,3 oranında *mcr*-1 geni barındıran ESBL+ *E. coli* bildirilmiştir. %47,7 oranında *bla*_{CTX-M-1} ve *bla*_{TEM} bildirilirken en sık filogenetik Tip A ve B1 bildirilmiştir. *Mcr*-1 geni bulunan ESBL+ *E. coli* izolatları 11 antibiyotiğe direnç gösterdiği gözlemlenmiştir.³² Bu çalışmada, 88 adet ESBL+ *E. coli* izolatında %47,7 oranında *bla*_{CTX-M-1} ve *bla*_{TEM} geni bildirilirken PCR ile *sul* (1,2,3) ve *mcr* (1-3) genleri ve disk difüzyon ile de antibiyotik dirençleri araştırıldığı belirtilmiş olup, %94,3 ile sülfonamid direnci ilk sıralarda yer alırken %2,3 oranında *mcr*-1 geni tespit edildiği ortaya konulmuştur.³²

2010 yılında Çin'in Guangzhou şehrinde yapılmış çalışmada 15 balık halinden 300 adet örnek toplanmış olup, bu 300 balık örneğinden 218 adet *E. coli* izole edildiği bildirilmiş ve bu örneklerden 112 suşun AMP'ye karşı azalmış duyarlılık gösterilirken %17'sinin β-Laktamaz geni olduğu tespit edilmiştir. Siprofloksasine karşı azalmış duyarlılık gösteren 80 suşta ise %73,8'inde Plazmid Aracılı Kinolon Direnci genleri tespit edilirken, 3 adet izolatta ESBL geni tanımlandığı gösterilmiştir. Bu genler *bla*_{CTX-M-14}, *bla*_{CTX-M-79} ve *bla*_{SHV-27} olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, *bla*_{CTX-M-79} geninin *qnrS* ile birlikte taşındığı bildirilirken birlikte transferi gözlediği bildirilmiştir.³³ Antibiyotik dirençleri incelendiğinde, 112 izolatta (%51) AMP'ye ve 80 izolatta (%37) siprofloksasin karşı duyarlılığın azaldığı belirtilmiştir.³³

2018 Mart-2019 Ocak ayları arasında Hong Kong'un 18 bölgesindeki hallerden toplanan 213 yılanbaş, 198 siyah sazan ve 339 domuz organı örneği ile gerçekleşen çalışmada; 171 adet ESBL+ *Enterobacteriaceae* izole edildiği belirtilmekle birlikte 39 adet örnekte hem ESBL+ *Enterobacteriaceae* hem karbapenamaz+ türler bildirilmiştir. Tür kırılımları incelendiğinde yılanbaş balık örneklerinin %0,9, siyah sazan örneklerinin %0,5'inde ESBL+ *Enterobacteriaceae* tespit edildiği belirtilmekle birlikte, 2 adet yılanbaş balığından 4 adet ESBL+ *E. coli* suşu ve 1 adet siyah sazandan ise 1 adet ESBL+ *K. pneumonia* suşu izole edilmiştir. Elde edilen ESBL+ *Enterobacteriaceae* izolatların tümü meropenem ve %98,3'ünün imipenem duyarlı olduğu bildirilmekle birlikte, %16,3'ü piperasilin-tazobaktam, %29,8'i AMC, %35,6'sı sefepim, %53,2'si gentamisin, %54,95'i siprofloksasin ve tümünün AMP, seftriakson ve sefotaksime dirençli olduğu ortaya konmuştur.³⁴ 171 adet ESBL+ *Enterobacteriaceae* suşunun %91,8'inde *bla*_{CTX-M}, %71,9'unda *bla*_{TEM}, %16,9'unda *bla*_{SHV} ve %4,6'sında *bla*_{OXA} tespit edildiği bildirilmiştir.³⁴

Suudi Arabistan'ın doğusundaki marketlerden toplanan 45 adet ithal uskumru balığı ile yapılan çalışmada, 60 adet ESBL+ *E. coli* izole edildiği bildirilirken, bu izolatlarda %82 oranında *bla*_{CTX-M} geni tespit edilirken, *bla*_{TEM} ve *bla*_{SHV} genlerinin ise tespit edilmediği bildirilmiştir. Antibiyotik direnci yönünden incelendiğinde %96,7 ile ilk sırada piperasilin, daha sonra sırasıyla %93,3 ile sefotaksim ve seftri-

akson yer alırken %3,3 ile tobramisin ve %5'ten daha düşük olarak nitrofurantoin direnci bildirilmiş olup, tüm izolatların amikasin, sefepim, seftazidim, ertapenem, gentamisin ve kanamisinine duyarlı olduğu rapor edilmiştir.²

Hindistan'da yapılan bir çalışmada, kuzeybatı Mumbai'den toplanan 37 adet balık ve 13 adet karides örneği incelenmiş ve bu inceleme sonucunda balık örneklerinden 325 adet ve karides örneğinden ise 150 adet olmak üzere toplamda 475 adet *E. coli* izole edildiği bildirilirken, bu izolatların 340 adedinin ESBL üreten *E. coli* olduğu ortaya konmuştur. ESBL üreten *E. coli* örnekleri izole edildiği kaynak yönünde incelendiğinde ise 261 adedi balık örneklerinden ve 79 adedi ise karides örneklerinden izole edildiği belirtilmiştir. 340 izolattan %19,41'inin sefoksitine, %95'inin sefotaksime, %90,29'unun seftazidime, %90,88'inin sefpodoksime, %9,11'inin imipeneme, %31,47'sinin ertapeneme, %25,58'inin meropeneme, %44,71'inin siprofloksasine, %64,41'inin aztreonama, %37,35'inin AMC ve %33,53'ünün piperasilin-tazobaktama dirençli olduğu bildirilmiş olup, yine 340 adet izolattan %62,35'inin *bla*_{CTX-M}, %23,35'inin *bla*_{SHV} ve %2,64'ünün *bla*_{TEM} tespit edildiği belirtilmiştir.³⁵

Japonya'da yapılan bir çalışmada, Aralık 2022-Ağustos 2023 tarihleri arasında Hiroşima kentinde yer alan 21 süpermarketten 15 adet balık, 13 adet karides, 4 adet istiridye, 1 adet deniz yosunu, 16 adet kalamar ve 1 adet deniz tarağı olmak üzere toplam 50 adet örnek toplandığı bildirilmiştir. Bu örneklerin 22 tanesinden 412 Gram negatif bakteri türü izole edildiği belirtilmiş olup 1 adet balık, 1 adet karides, 1 adet istiridye ve 1 adedi de kalamar kaynaklı olmak üzere 4 *E. coli* izole edildiği ortaya konmuştur. Diğer taraftan ise 4 *E. coli*, 14 *Morganella morganii*, 11 *Proteus* spp., 7 *Aeromonas* spp., 4 *Citrobacter* spp., 3 *Enterobacter* spp., 1 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Pseudomonas putida* olmak üzere toplamda 45 izolat antibiyotik direnç geni yönünden araştırılmış ve %31,1'inin *bla*_{CTX-M}, %4,4'ünün *bla*_{SHV}, %4,4'ünün *bla*_{OXA} ve %15,6'sının *bla*_{TEM} taşıdığı belirtilmiş olup yine 45 izolat antibiyotik direnci yönünden incelendiğinde ise %93'ünün AMP, %62,2'sinin kolistin, %48,9'unun sülfametoksazol-trimetoprim, %40'ünün tetrasiklin, %35,6'sının siprofloksazin, %33,3'ünün

sefoksitin, %6,7'si meropenem ve %15,6'sının sefalosporin dirençli olduğu bildirilirken *E. coli* özelinde ise tamamının AMP, %50'sinin sefotaksim, %50'sinin seftazidim, %50'sinin sefepim, %25'inin aztreonam, %75'inin kanamisin, %50'sinin amikasin, %50'sinin tetrasiklin, %25'inin kloramfenikol, %75'inin siprofloksasin ve %25'inin ise sülfametoksazol-trimetoprim dirençli olduğu ortaya konulmuştur.³⁶

Tayland'da yapılan bir çalışmada, Bangkok'ta Ekim 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında 151 adedi pazarlardan ve 125 adedi ise süpermarketlerden olmak üzere 276 adet nil tilapiyası toplandığı bildirilmiş olup, bu balık örneklerinin hem etleri hem karaciğer ve böbrekleri hem de bağırsakları ayrı ayrı incelenerek toplamda 828 örnek analiz edildiği belirtilmiştir. 828 örneğin 439'undan *E. coli* izole edildiği bildirilirken pazarlardan elde edilen örneklerden %32,3 oranında süpermarkette elde edilen örneklerde ise %20,8 oranı da *E. coli* izole edildiği bildirilirken pazarlardan elde edilen örneklerin bağırsak örneklerinde %12,9, balık eti örneklerinde %10,1 ve karaciğer-böbrek örneklerinde ise %9,2 oranında *E. coli* izole edildiği ortaya konmuş olup, bu oranların süpermarketten elde edilen örneklerde ise sırasıyla %10,9, %3,9 ve %6 olduğu bildirilmiştir. 158 *E. coli* izolatında antibiyotik direnci bildirilirken %72,8'inin AMP, %15,8'inin kloramfenikol, %19,6'sının siprofloksasin, %6,3'ünün gentamisin, %28,5'inin streptomisin, %0,6'sının sülfametoksazol, %78,5'inin tetrasiklin, %43,7'sinin trimetoprim dirençli olduğu ortaya konulmuş olup, 158 izolattan 116 tanesinde *bla*_{TEM}, 6 tanesinde *bla*_{CMY-2} ve 1 tanesinde ise *bla*_{OXA} tespit edildiği belirtilmiştir. ESBL üretim yönünden incelendiğinde ise 828 adet örneğin 9 tanesinde ESBL üreten *E. coli* izole edildiği belirtilmiş olup 8 örneğin pazardan ve 1 örneğin ise süpermarketlerden elde edildiği ayrıca belirtilmiştir. Pazarlardan elde edilen ve ESBL üreten *E. coli* izolatın 4'ünün bağırsaklar ve kalan 4'ünün ise karaciğer-böbreklerden elde edildiği, süpermarketten izole edilen bir örneğin ise karaciğer-böbrek örneklerinden izole edildiği ortaya konmuştur.³⁷

AFRİKA KITASİ

Tanzanya'da 2015 Temmuz-Eylül aylarında Mwanza bölgesinde hem kentsel hem de kırsal bölgedeki Vic-

toria gölünden tedarigi sağlayan 10 halden 196 adet *Oreochromis niloticus* ile gerekleŒen alıŒmada, %13,3 oranında laktoz fermente eden ESBL+ izole edilirken %42,3 *Citrobacter braakii*, %19,2 *E. cloacae*, %19,2 *K. pneumoniae*, %15,4 *E. coli* ve %3,9 *K. oxytoca* tespit edildiği bildirilmiŒtir. Antibiyotik direnç yönünden incelendiğinde ilgili alıŒmada tüm izolatların sefotaksim (>32 µg/mL) ve sefepim (>8 µg/mL) için minimum inhibitör konsantrasyonu olduğu bildirilmiŒ olup, 26 adet ESBL+ izolattan %73,1'i kotrimoksazol, %73,2'si siprofloksasin, %73,2'si gentamisin ve %61,5'i tetrasikline karŒı direnç bildirilmekle yine tüm izolatların meropenem ve imipenem ve kolistine duyarlı olduğu belirtilmiŒtir.³⁸

Tunus'ta 617 adet çift kabuklu ile gerekleŒtirilen alıŒmada; Bizerte gölünden Ocak 2015-Mart 2015 arasında 400 adet *Mytilus galloprovincialis* örneği, Mart 2016'da 36 adet *Crassostrea gigas* örneği; Monastir gölünden ise Nisan 2016-Mayıs 2016 arasında 181 adet *Placopecten magellanicus* örneği toplanıldığı bildirilmiŒtir. *Crassostrea gigas* (istiridye) ve *Placopecten magellanicus* (deniz tarağı) her biri ayrı ayrı analiz edilirken, *Mytilus galloprovincialis* (midye) örnekleri ise beŒerli Œekilde analiz edildiği belirtilmiŒtir. Bu örneklerde sırasıyla 1,18 ve 46 adet ESBL+ tespit edilirken %80'inden *bla*_{CTX-M-15} geni bildirilmiŒtir. Ek olarak 1 adet *Citrobacter freundii* ve 1 adet ST394, 2 adet ST101 *K. pneumoniae* izolatında *bla*_{CTX-M-15} tespit edildiği bildirilmiŒtir.³⁹

Kamerun'da yapılan bir alıŒmada, Ekim 2021-Temmuz 2022 tarihleri arasında Douala Œehrinden 20 adet balık, 20 adet sığır eti, 24 adet domuz eti ve 31 adet tavuk eti olmak üzere 95 adet et örneği toplanmıŒ olup; 9 adet balık, 9 adet sığır eti, 9 adet domuz eti ve 13 adet tavuk etinde ESBL üreten *E. coli* izole edildiği bildirilmiŒtir. 19 ESBL üreten *E. coli* izolatında antibiyotik duyarlılık testleri uygulanırken tamamı amoksisilin, AMC, sefotaksim, seftriakson ve aztreonam direnliyen %89,4'ü tikarsiline, %89,5'i aztreonam, %36,8'i azitromisine, %18,2'si imipenem, %63,6'sı kloramfenikole, %26,3'ü amikasine, %94,7'si ofloksasine, %57,9'u tobramisine, %63,2'si nalidiksik asit ve %63,2'si siprofloksasine dirençli olduğu ortaya konmuŒtur. Ayrıca 18 balık örneği MDR yönünden de araŒtırılarak %94,4 oranında pozitif olduğu belirtilmiŒtir.⁴⁰

AMERİKA KITASI

Brezilya'nın Ceará eyaleti, Sobral Œehrinde perakende marketlerden çiftlik karidesi (*Litopenaeus vannamei*) ve çiftlik balığı (*Oreochromis niloticus*) örnekleri incelendiği bildirilmiŒ olup, bu örneklerden enterobakteriler izole edilmiŒtir. *E. cloacae* (n=54) karides ve balık örneklerinden en sık izole edilen tür olduğu bildirilirken, bunu *K. pneumoniae* (n=22) ve *E. coli* (n=14) izole edildiği bildirilmiŒtir. Karideslerden elde edilen 2 adet *E. cloacae* suŒunun ESBL+ olduğu tespit edilmiŒtir. Elde edilen bütün suŒların penisiline dirençli ve izolatların %50'den fazlasının AMP ve sefalotim dirençli olduğu bildirilmiŒtir. Karideslerden elde edilen iki *E. cloacae* izolatında üçüncü (sefotaksim, seftriakson ve seftazidim) ve dördüncü kuŒak (sefepim) sefalosporinlere direnç saptandığı belirtilmiŒtir.²⁰

Amerika BirleŒik Devletleri'nde yapılan bir alıŒmada Mart-Eylül 2019 arasında Florida ve Georgia eyaletlerinde 18'i çiğ ve 13'ü piŒmiŒ 31 adet karides örneği incelenmiŒtir. Bu alıŒmada, *Acinetobacter* (n=15), *Aeromonas* (n=2), *Alcaligenes* (n=1), *Citrobacter* (n=18), *Escherichia* (n=8), *Enterobacter* (n=12), *Enterococcus* (n=4), *Hafnia* (n=1), *Klebsiella* (n=2), *Lelliottia* (n=5), *Morganella* (n=14), *Obesumbacterium* (n=2), *Pantoea* (n=1), *Proteus* (n=7), *Providencia* (n=1), *Serratia* (n=5), *Stenotrophomonas* (n=3) and *Vibrio* (n=9) izole edildiği belirtilmiŒtir. Direnç genlerin prevalanslarının sırasıyla %31,1 *bla*_{TEM}, %9,2 *bla*_{OXA-48}, ve %9,2 *bla*_{CMY} olduğu ortaya konmuŒtur. İzole edilen örneklerden %22'sinin bir veya daha fazla antibiyotiğe dirençli olduğu bildirilmiŒtir.⁴¹

SONUÇ

Gerek ölkemizde gerekse dünyanın geriye kalan bölgelerinde yapılan alıŒmada su ürünlerinde ESBL+ Enterobacteriaceae prevalansının yüksek olduğu ve bu yüksek orandaki prevalansın antibiyotiklere karŒı direnç geliŒimleri ile tedavilerin zorlaŒması baŒta olmak üzere önemli sorunlara yol açtığı bildirilmektedir. Gıda zinciri aracılığı ile dirençli bakterilerin insanlar ve hayvanlar arasında aktarımının, ölüm ve hastalık oranlarında artışa yönelik bir etkiye sahip olduğu belirtilmekte olup, antibiyotiğe dirençli bakte-

rilerin küresel olarak 700.000 kişinin ölümüne neden olduğunu bildirilmekle birlikte bu oranın 2050 yılına kadar yaklaşık 10.000.000 çıkacağı öngörülmektedir. Su ürünlerinde genişlemiş spektrumlu β -laktamaz üreten Enterobacteriaceae türlerinin Asya kıtasından Avrupa kıtasına, Afrika kıtasından Amerika kıtasına çok geniş bir dağılım göstermekte olup, bu yayılımda su ürünlerinin gerek küresel ticaretteki konumu gerekse su canlılarının yapabileceği kıtalar arası hareketler göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte su ürünleri de dâhil olmak üzere, gıdalardan izole edilen *E. coli* suşlarında belirlendiği üzere birden fazla ilaca direnç göstermeleri, son çare antibiyotik gruplarından biri olarak anılmaları ve kritik hastalıkların tedavisinde kullanılabilen beta laktam antibiyotiklerinin etkinliğini yok etmeleri sebebi ile oluşabilecek yeni antibiyotik ihtiyacının karşılanamayabileceği öngörülmektedir. Bu bağlamda ilgili bakteriyel etkenlerin yayılımlarının bölgesel olarak izleme programlarına alınması ve sonuçlarının raporlanmasının uygun olacağı değerlendirilmektedir. Bu derlemede görülebildiği üzere ESBL üreten *E. coli* Asya, Avrupa, Afrika ve Amerika kıtalarında bildirilmiş ve önemli hastalıkların tedavisinde kullanılabilir beta laktam antibiyotiklerini etkisiz hâle getirebildiği gösterilmiş olup “Tek Sağlık” kavramı çerçevesinde insan, hayvan ve çevre sağlığı ön planda

tutulurken gerek beşerî gerekse veteriner hekimlik alanında farkındalık yaratılmalı ve tedaviye yönelik uygulamalarda azami özen gösterilerek meydana gelebilecek antibiyotik direncinin önüne geçilebilmesi için çaba gösterilmelidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Toray İlbars Boz, Ali Aydın; **Tasarım:** Toray İlbars Boz; **Denetleme/Danışmanlık:** Ali Aydın; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Toray İlbars Boz; **Analiz ve/veya Yorum:** Toray İlbars Boz, Ali Aydın; **Kaynak Taraması:** Toray İlbars Boz; **Makalenin Yazımı:** Toray İlbars Boz; **Eleştirel İnceleme:** Ali Aydın; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Toray İlbars Boz; **Malzemeler:** Toray İlbars Boz.

KAYNAKLAR

1. Dinç H, Yığın A, Demirci M, Dörtbudak M. An Investigation of Food-Borne Bacteria detected in Fresh Water Fish and their Antimicrobial Resistance Genes in Turkey. *IJVAR*. 2020;3(2):25-8. <https://www.ijvar.org/index.php/ijvar/article/view/446>
2. Elhadi N, Alsamman K. Incidence and antimicrobial susceptibility pattern of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from retail imported mackerel fish. *Afr J Biotechnol*. 2015;14(23):1954-60. <https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/119850>
3. Olaimat AN, Holley RA. Factors influencing the microbial safety of fresh produce: a review. *Food Microbiol*. 2012;32(1):1-19. PMID: 22850369.
4. Yang SC, Lin CH, Aljuffali IA, Fang JY. Current pathogenic *Escherichia coli* food-borne outbreak cases and therapy development. *Arch Microbiol*. 2017;199(6):811-25. PMID: 28597303.
5. Nyachuba DG. Foodborne illness: is it on the rise? *Nutr Rev*. 2010;68(5):257-69. PMID: 20500787.
6. van Duin D, Paterson DL. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: Trends and Lessons Learned. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(2):377-90. PMID: 27208764; PMCID: PMC5314345.
7. Infectious Diseases Society of America (IDSA); Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, Eisenstein BI, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 5(Suppl 5):S397-428. PMID: 21474585; PMCID: PMC3738230.
8. Topçu AW, Söyletir G, Doganay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p.2126-35. Verilen sayfa aralığı için bölüm başlığı ve bölüm yazarları eklenmelidir.
9. Süleymanoğlu AA, Aksu H, Aydın A. Enterobacteriaceae Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz ile Karbapenem ve Kolistin Direnci [Extended spectrum beta-lactamase with carbapenem and colistin resistance on Enterobacteriaceae strains]. *Bozok Vet Sci*. 2022;3(1):12-9. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/bozokvetsci/issue/70492/1072158>
10. Benlikurt G, Özpınar H. Characterization of ESBL-and MBL-type enzymes in Enterobacteriaceae from wild and farming fishes. *Int J Food Eng*. 2016;2:17-25. Kaynağa direkt erişim sağlanabilecek link bilgisi eklenmelidir.
11. Soraas A, Sundsfjord A, Sandven I, Brunborg C, Jenum PA. Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing enterobacteriaceae—a case-control study in a low prevalence country. *PLoS One*. 2013;8(7):e69581. PMID: 23936052; PMCID: PMC3720588.

12. Müller A, Stephan R, Nüesch-Inderbinen M. Distribution of virulence factors in ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from the environment, livestock, food and humans. *Sci Total Environ*. 2016;541:667-72. PMID: 26437344.
13. Kourkouta L, Koukourikos K, Iliadis C, Plati P, Dimitriadou A. History of antibiotics. *Sumerian J Med Healthcare*. 2018;1(2):51-4. [chrome-extension://efaidnbmnnpb-ccajpcgciclfndmkaj/https://www.researchgate.net/profile/Lambrini-Kourkouta/publication/327652398_History_of_Antibiotics/links/5b9bc41ea6fdcc3cb55c9bd/History-of-Antibiotics.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Lambrini-Kourkouta/publication/327652398_History_of_Antibiotics/links/5b9bc41ea6fdcc3cb55c9bd/History-of-Antibiotics.pdf)
14. Hashempour-Baltork F, Hosseini H, Shojaee-Aliabadi S, Torbati M, Alizadeh AM, Alizadeh M. Drug Resistance and the Prevention Strategies in Food Borne Bacteria: An Update Review. *Adv Pharm Bull*. 2019;9(3):335-47. PMID: 31592430; PMCID: PMC6773942.
15. Pasberg-Gauhl C. A need for new generation antibiotics against MRSA resistant bacteria. *Drug Discov Today Technol*. 2014;11:109-16. PMID: 24847660.
16. Mohsin M, Haque A, Ali A, Sarwar Y, Bashir S, Tariq A, et al. Effects of ampicillin, gentamicin, and cefotaxime on the release of Shiga toxins from Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated during a diarrhea episode in Faisalabad, Pakistan. *Foodborne Pathog Dis*. 2010;7(1):85-90. PMID: 19785532.
17. Grif K, Dierich MP, Karch H, Allerberger F. Strain-specific differences in the amount of Shiga toxin released from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 following exposure to subinhibitory concentrations of antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17(11):761-6. PMID: 9923515.
18. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81. PMID: 21793988.
19. Hon NTN, Hoa TTT, Thinh NQ, Hinenoya A, Nakayama T, Harada K, et al. Spread of antibiotic and antimicrobial susceptibility of ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from wild and cultured fish in the Mekong Delta, Vietnam. *Fish Pathol*. 2016;51(Special-issue):S75-S82. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jfsp/51/Special-issue/51_S75/_article/-char/en
20. Almeida MVA, Cangussú ÍM, Carvalho ALS, Brito ILP, Costa RA. Drug resistance, AmpC-β-lactamase and extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolated from fish and shrimp. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017;59:e70. PMID: 29116290; PMCID: PMC5679682.
21. Guenther S, Aschenbrenner K, Stamm I, Bethe A, Semmler T, Stubbe A, et al. Comparable high rates of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in birds of prey from Germany and Mongolia. *PLoS One*. 2012;7(12):e53039. PMID: 23300857; PMCID: PMC3534101.
22. Manoharan A, Premalatha K, Chatterjee S, Mathai D; SARI Study Group. Correlation of TEM, SHV and CTX-M extended-spectrum beta lactamases among Enterobacteriaceae with their in vitro antimicrobial susceptibility. *Indian J Med Microbiol*. 2011;29(2):161-4. PMID: 21654112.
23. Liu J, Zhao Z, Orfe L, Subbiah M, Call DR. Soil-borne reservoirs of antibiotic-resistant bacteria are established following therapeutic treatment of dairy calves. *Environ Microbiol*. 2016;18(2):557-64. PMID: 26486254.
24. Aravena-Román M, Inglis TJ, Henderson B, Riley TV, Chang BJ. Antimicrobial susceptibilities of *Aeromonas* strains isolated from clinical and environmental sources to 26 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(2):1110-2. PMID: 22123695; PMCID: PMC3264277.
25. Hassen B, Jouini A, Elbour M, Hamrouni S, Maaroufi A. Detection of Extended-Spectrum β-Lactamases (ESBL) Producing Enterobacteriaceae from Fish Trapped in the Lagoon Area of Bizerte, Tunisia. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7132812. PMID: 32596358; PMCID: PMC7303757.
26. Celik B, Ergul B, Kecek AI, Hala B, Maslak B, Sigirci BD, et al. Beta-lactam, aminoglycoside, and quinolone resistance in *Escherichia coli* strains isolated from shrimps and mussels in the Marmara Sea. *Vet Med (Praha)*. 2023;68(5):208-17. PMID: 37982027; PMCID: PMC10581531.
27. Süleymanoğlu AA, Ozkan S, Aydin A. Presence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and carbapenem resistance in ready-to-eat stuffed mussels in İstanbul. *Acta Aliment*. 2024. <https://akjournals.com/view/journals/066/aop/article-10.1556-066.2024.00099/article-10.1556-066.2024.00099.xml>
28. Abgottspon H, Nüesch-Inderbinen MT, Zurluh K, Althaus D, Hächler H, Stephan R. Enterobacteriaceae with extended-spectrum- and pAmpC-type β-lactamase-encoding genes isolated from freshwater fish from two lakes in Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):2482-4. PMID: 24449774; PMCID: PMC4023715.
29. Leoni F, Sacchini L, Pieralisi S, Angelico G, Magistrali CF, Cucco L, et al. Occurrence and temporal distribution of extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* in clams from the Central Adriatic, Italy. *Front Microbiol*. 2023;14:1219008. PMID: 38029166; PMCID: PMC10657901.
30. Freire S, Grilo T, Rodrigues B, Oliveira R, Esteves C, Marques A, et al. ESBL- and Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* among Bivalves from Portuguese Shellfish Production Areas. *Microorganisms*. 2023;11(2):415. PMID: 36838380; PMCID: PMC9965403.
31. Håkonsholm F, Hetland MAK, Svanevik CS, Sundsfjord A, Lunestad BT, Marathe NP. Antibiotic Sensitivity Screening of *Klebsiella* spp. and *Raoultella* spp. Isolated from Marine Bivalve Molluscs Reveal Presence of CTX-M-Producing *K. pneumoniae*. *Microorganisms*. 2020;8(12):1909. PMID: 33266320; PMCID: PMC7761178.
32. Hoa TTT, Nakayama T, Huyen HM, Harada K, Hinenoya A, Phuong NT, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* harbouring *sul* and *mcr-1* genes isolates from fish gut contents in the Mekong Delta, Vietnam. *Lett Appl Microbiol*. 2020;71(1):78-85. PMID: 31529721.
33. Jiang HX, Tang D, Liu YH, Zhang XH, Zeng ZL, Xu L, et al. Prevalence and characteristics of β-lactamase and plasmid-mediated quinolone resistance genes in *Escherichia coli* isolated from farmed fish in China. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(10):2350-3. PMID: 22809702.
34. Sapugahawatte DN, Li C, Zhu C, Dharmaratne P, Wong KT, Lo N, et al. Prevalence and Characteristics of Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae from Freshwater Fish and Pork in Wet Markets of Hong Kong. *mSphere*. 2020;5(2):e00107-20. PMID: 32295872; PMCID: PMC7160683.
35. Singh AS, Nayak BB, Kumar SH. High Prevalence of Multiple Antibiotic-Resistant, Extended-Spectrum β-Lactamase (ESBL)-Producing *Escherichia coli* in Fresh Seafood Sold in Retail Markets of Mumbai, India. *Vet Sci*. 2020;7(2):46. PMID: 32316123; PMCID: PMC7356741.
36. Xedzro C, Shimamoto T, Shimamoto T. Predominance of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Isolated from Supermarket Retail Seafood in Japan. *Microorganisms*. 2023;11(12):2935. PMID: 38138079; PMCID: PMC10745518.
37. Hinhong W, Thaotumpitak V, Sripradite J, Indrawattana N, Srisook T, Kongngoen T, et al. Antimicrobial resistance, virulence profile, and genetic analysis of ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from Nile tilapia in fresh markets and supermarkets in Thailand. *PLoS One*. 2024;19(1):e0296857. PMID: 38215169; PMCID: PMC10786378.
38. Moremi N, Manda EV, Falgenhauer L, Ghosh H, Imirzalioglu C, Matee M, et al. Predominance of CTX-M-15 among ESBL Producers from Environment and Fish Gut from the Shores of Lake Victoria in Mwanza, Tanzania. *Front Microbiol*. 2016;7:1862. PMID: 27990135; PMCID: PMC5130978.
39. Mani Y, Mansour W, Lupo A, Saras E, Bouallégue O, Madec JY, et al. Spread of blaCTX-M-15-Producing Enterobacteriaceae and OXA-23-Producing Acinetobacter baumannii Sequence Type 2 in Tunisian Seafood. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(9):e00727-18. PMID: 29967023; PMCID: PMC6125568.
40. Olivier ZAJ, Amandine P, Elsie PSM, Ngom JTN, Chancelle D, Akami M, et al. Antimicrobial resistance pattern of *Escherichia coli* strains isolated from meat and fish products collected in retail market in Douala, Cameroon. *Am J Microbiol Res*. 2023;11(4):97-105. https://www.researchgate.net/publication/376350894_Antimicrobial_Resistance_Pattern_of_Escherichia_coli_Strains_Isolated_from_Meat_and_Fish_Products_Collected_in_Retail_Market_in_Douala_Cameroon
41. Sharma L, Nagpal R, Jackson CR, Patel D, Singh P. Antibiotic-resistant bacteria and gut microbiome communities associated with wild-caught shrimp from the United States versus imported farm-raised retail shrimp. *Sci Rep*. 2021;11(1):3356. PMID: 33558614; PMCID: PMC7870836.