MERVE YILDIZ

MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2024

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

KEDİ VE KÖPEKLERDE *SALMONELLA* TAŞIYICILIK ORANI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ

MERVE YILDIZ

(DOKTORA TEZİ)

BURSA-2024

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

KEDİ VE KÖPEKLERDE *SALMONELLA* TAŞIYICILIK ORANI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ

Merve YILDIZ

(DOKTORA TEZİ)

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Serpil KAHYA DEMİRBİLEK

TDK-2021-451-Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi

BURSA-2024

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum "**Kedi ve Köpeklerde *Salmonella* Taşıyıcılık Oranı ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi**" adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Merve Yıldız
Tarih ve İmza

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

01/05/2024

Adı Soyadı: Merve Yıldız

Ana Bilim Dalı: Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Tez Konusu: Kedi ve Köpeklerde *Salmonella* Taşıyıcılık Oranı ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi

ÖZELLİKLER	**UYGUNDUR**	**UYGUN DEĞİLDİR**	**AÇIKLAMA**
Tezin Boyutları	■	❑	
Dış Kapak Sayfası	■	❑	
İç Kapak Sayfası	■	❑	
Kabul Onay Sayfası	■	❑	
Sayfa Düzeni	■	❑	
İçindekiler Sayfası	■	❑	
Yazı Karakteri	■	❑	
Satır Aralıkları	■	❑	
Başlıklar	■	❑	
Sayfa Numaraları	■	❑	
Eklerin Yerleştirilmesi	■	❑	
Tabloların Yerleştirilmesi	■	❑	
Kaynaklar	■	❑	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Serpil KAHYA DEMİRBİLEK

İmza:

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN……..... II
KABUL ONAY SAYFASI ……....III
TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU…….....IV
İÇİNDEKİLER……..……...V
TÜRKÇE ÖZET……..…VIII
İNGİLİZCE ÖZET……IX
TEZ KONUSUNUN KÜRESEL SÜRDÜRÜLEBİLİR KALKINMA HEDEFLERİ İLE İLİŞKİSİ……..……X
1.GİRİŞ……1
2.GENEL BİLGİLER…….……....4
2.1. Kedi ve Köpek Zoonozları……....4
2.2. *Salmonella'*nın Kısa Tarihçesi…….……..5
2.3. Sınıflandırma, Morfolojik ve Kültürel Özellikler…….…….....6
2.3.1. *Salmonella'*nın Sınıflandırması…….…….....6
2.3.2. *Salmonella'*nın Morfolojik ve Kültürel Özellikleri……...….7
2.4. Hücre Duvarı Antijenleri ve Patogenez……...…..9
2.4.1. *Salmonella'*nın Hücre Duvarı Antijenleri……...……9
2.4.2. *Salmonella*'lar da Patogenez……..……10
2.5. *Salmonella*'lar da Virülans Faktörlerinin Dağılımı……...…...13
2.5.1. Patojenite adaları…….……13
2.5.2. Virülans faktörleri……..……...17
2.5.2.1. Virülans plazmidleri……...…17
2.5.2.2. Toksinler……...…..17
2.5.2.3. Fimbria……...…18
2.5.2.4. Flagella……...……18
2.6. Klinik Bulgu……...……..19
2.6.1. Salmonellozun Klinik Özellikleri……...……...19
2.6.2. Kedi ve Köpeklerde Salmonellozun Klinik Bulguları ve SerotipeBağlı Vakalar…….20
2.7. Enfeksiyon Kaynakları ve Prevalans……22
2.7.1. Kedi ve Köpeklerde *Salmonella*'nın Enfeksiyon Kaynakları……22
2.7.2. Kedi ve Köpeklerde *Salmonella* Prevalansını Etkileyen Faktörler……...23
2.8. *Salmonella* İzolasyonu ve Tanımlanması……26
2.8.1. Konvansiyonel Yöntemler…….....26
2.8.1.1. Dışkı Örneği Toplama……....27
2.8.1.2. Numune analizi……...28
2.8.1.3. Fekal örneklerden *Salmonella*'nın izolasyonu…….....28
2.8.1.4. Serotipleme……...…..33
2.8.2. Hızlı Tespit Yöntemleri…….....35
2.8.2.1. Moleküler Tabanlı Testler…….....37
2.8.2.2. Kütle Spektrometresi Tabanlı Yöntem…….....42

2.8.2.3. İmmünolojik Temelli Yöntemler…….....42
2.9. Antimikrobiyal Direnç……...…...43
2.9.1. *Salmonella*'larda Antimikrobiyal Direnç…….…....43
2.9.2. Refakatçi Hayvanlarda Antimikrobiyal Dirençli Bakterilerin Halk Sağlığı Üzerine Etkileri……46
2.10. Kedi ve Köpeklerde Gastrointestinal Sistem (GİS) Mikrobiyotası…….48
2.11. Tedavi, Kontrol ve Önleme……49
3.GEREÇ VE YÖNTEM……...51
3.1. Gereç……51
3.1.1. Bakteriyolojik Analizlerde Kullanılan Besiyerleri, Test Malzemeleri, Alet ve Ekipmanlar……...51
3.1.1.1. Besiyerleri……...51
3.1.1.2. Test Malzemeleri……....52
3.1.1.3. Alet ve Ekipmanlar…….....53
3.1.2. Moleküler Analizlerde Kullanılan Test Malzemeleri, Alet ve Ekipmanlar...54
3.1.2.1. Test Malzemeleri……54
3.1.2.2. Alet ve Ekipmanlar…….55
3.2. Yöntem……56
3.2.1. Örneklerin Toplanması……..56
3.2.2. *Salmonella* İzolasyonu …….....56
3.2.2.1. ISO Yöntemi İzolasyon……..58
3.2.2.2. FDA Yöntemi ile İzolasyon …….....59
3.2.3. *Salmonella* İdentifikasyon Testleri……...…59
3.2.4. *Salmonella* Konfirmasyon Testleri……...…59
3.2.4.1. BD Phoenix Otomatize Sistemi ile Konfirmasyon……...….61
3.2.4.2. Moleküler Konfirmasyon……...…....62
3.2.4.2.1. DNA Ekstraksiyonu……...….....62
3.2.4.2.2. PCR Protokolü……...….....63
3.2.4.2.3. Agaroz Jel Elekteroforez……...….....64
3.2.5. *Salmonella* Virülansının Belirlenmesi ……..….....65
3.2.5.1. DNA Ekstraksiyonu……..…….....65
3.2.5.2. PCR Protokolü……..…….....65
3.2.5.3. Agaroz Jel Elekteroforez……..…….....66
3.2.6. *Salmonella* spp. İzolatların Serotiplendirilmesi……..…….....66
3.2.6.1. Lam Aglütinasyon Testi……..…….....66
3.2.6.2. Bruker Daltonik MALDI Biotyper……..……..67
3.2.7. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri……..……68
3.2.7.1. Kirby Bauer Disk Difüzyon Testi……...……...68
3.2.7.2. Genişlemiş Spektrumlu β-laktamaz (GSβL)……...……...69
3.2.8. İstatistiksel Analiz……...…….....69
3.2.9. Laktik Asit Bakteri (LAB)'nin Bakteriyolojik İzolasyonu…...……...….69
4.BULGULAR……...……...….70
4.1. Bakteriyolojik Analiz Sonuçları……...……70
4.1.1. İzolasyon Sonuçları……...……70
4.1.2. Köpeklerde ve Kedilerde *Salmonella* Prevalansı ve *Salmonella*-İlişkili Faktörler……..71
4.2. *Salmonella* İdentifikasyon Sonuçları……74
4.3. *Salmonella* Konfirmasyon Sonuçları……76

4.3.1. BD Phoenix Otomatize Sistemi ile Konfirmasyon Sonuçları……76
4.3.2. *Salmonella*'nın Moleküler Konfirmasyon Sonuçları……76
4.4. *Salmonella* İzolatlarının Virülans Gen Sonuçları……77
4.5. *Salmonella* Serotip Dağılımı ……78
4.5.1. Lam Aglütinasyon Testi Sonuçları……79
4.5.2. MALDI TOF MS Sonuçları……....80
4.6. *Salmonella* İzolatlarının Antimikrobiyal Direnç Profilllerinin Değerlendirilmesi……..84
4.6.1. GSBL Üretim Aktivitesinin Değerlendirilmesi……..86
4.6.2. Çoklu İlaç Direnci (MDR)……..86
4.6.3. Serotip-Antibiyotik Dağılımının Değerlendirilmesi……...87
4.7. İstatistiksel Analiz Sonuçları……88
4.8. Laktik Asit Bakterileri (LAB)'nin İncelenmesi……88
5.TARTIŞMA VE SONUÇ……91
6.KAYNAKLAR……105
7.SİMGELER VE KISALTMALAR……...139
8.EKLER……141
9.TEŞEKKÜR……....142
10.ÖZGEÇMİŞ……..143

TÜRKÇE ÖZET

Salmonelloz gıda kaynaklı zoonotik bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, evcil hayvanlar sahipleriyle yakın temas halinde olmaları nedeniyle antimikrobiyal dirençli *Salmonella* bakterilerinin insanlara yayılmasında önemli bir rol oynayabilirler. Bu çalışmanın amacı, Türkiye'deki evcil kedi ve köpeklerde *Salmonella* prevalansını, risk faktörlerini, bazı virülans faktörlerini, serotiplerini ve antimikrobiyal direnç profillerini belirlemek ve halk sağlığı riskini değerlendirmek ve ayrıca, *Salmonella*-pozitif ve *Salmonella*-negatif hayvanların bağırsaklarındaki laktik asit bakterilerinin (LAB) makroskopik karşılaştırmasını yapmaktır. Üç yüz kırk sekiz rektal sürüntü örneğinde *Salmonella*'nın tanımlanmasında; Uluslararası Standartlar Örgütü (ISO) 6579-1:2017 ve Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) yöntemleri olmak üzere 2 kültür yöntemi etkinliği karşılaştırılmıştır. Elde edilen *Salmonella*'ların identifikasyonu BD Phoenix otomatize sistemi ve 16S rDNA gen analizi ile gerçekleştirilmiştir. Pozitif izolatlar White-Kauffmann-Le Minor şemasına göre lam aglütinasyon yöntemi kullanılarak serotiplendirilmiş ve bazı virülans genlerinin (*invA* ve *stn*) varlığı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile değerlendirilmiştir. Antimikrobiyal aktivite, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kılavuzlarına göre test edilmiştir. *Salmonella* prevalansı köpeklerde %5,73 (9/157) ve kedilerde %0,0 (0/191) olarak bulunmuştur. Sekiz (8/9) izolat ISO yöntemiyle ve 5 (5/9) izolat FDA yöntemiyle kültüre edilebilmiştir. Makroskopik sonuçlar *Salmonella* etkenlerinin bağırsaklardaki LAB üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur. Üç farklı *Salmonella* serotipi tespit edilmiş ve tüm izolatlar virülans genleri açısından pozitif bulunmuştur. Antibiyotik direnç profili, izolatların %11,1'inin MDR (Multidrug resistance) olduğunu ve en yüksek direncin siprofloksasin için bulunduğunu göstermiştir. Köpek izolatlarında MDR dirençli *S*. Virchow ve karbapenem dirençli *S*. Enteritidis tespit edilmiştir. Çiğ et tüketimi ile *Salmonella* taşıyıcılığı arasında ilişki anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Çalışma sonucunda, köpeklerin *Salmonella* enfeksiyonunun potansiyel taşıyıcıları olabileceği sonucuna varılmıştır. *Salmonella*' nın ishalli köpekler yerine sağlıklı köpeklerden izole edilmesi, asemptomatik taşıyıcılığa dikkat çekmiştir. Zoonotik *Salmonella* izolatları arasında direncin ortaya çıkması halk sağlığı için de salmonellozun önemli bir tehdit olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Salmonella* serotipleri, kediler, köpekler, antimikrobiyal direnç, laktik asit bakterileri, virülans faktörleri

İNGİLİZCE ÖZET

DETERMINATION OF CARRIAGE RATE AND ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF SALMONELLA IN CATS AND DOGS

Although salmonellosis is considered to be a foodborne zoonotic disease, pets can play a significant role in the dissemination of antimicrobial-resistant *Salmonella* organisms to humans because of close contact with their owners. The aim of this study was to determine the prevalence, risk factors, virulence factors, serotypes, and antimicrobial resistance profile of *Salmonella* in pet dogs and cats in Turkey and to assess the public health risk. Furthermore, to perform macroscopic comparison of lactic acid bacteria (LAB) in *Salmonella*-positive and *Salmonella*-negative animals. International Standards Organization (ISO) 6579-1:2017 and Food and Drug Administration (FDA) methods were used to compare the effectiveness of culture methods in the identification of *Salmonella* in 348 rectal swabs. Confirmation was performed by BD Phoenix automated system and 16S rDNA gene analysis. Positive isolates were serotyped using the slide agglutination method according to the White-Kauffmann-Le Minor scheme and the presence of virulence genes (*invA* and *stn*) were evaluated by polymerase chain reaction (PCR). Antimicrobial activity was tested by Kirby-Bauer disk diffusion method according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines. *Salmonella* prevalence was 5.73% (9/157) in dogs and 0.0% (0/191) in cats. Eight (8/9) isolates were cultured with the ISO method and 5 (5/9) isolates were cultured with the FDA method. Macroscopic results revealed that *Salmonella* agents had no effect on LAB. Three different serotypes were detected and all isolates were positive for virulence genes. Antibiotic resistance profiling indicated that 11.1% of the isolates were MDR and the highest resistance was found for ciprofloxacin. MDR- resistant *S.* Virchow and carbapenem-resistant *S.* Enteritidis were detected from dog isolates. There was a significant difference between raw meat consumption and *Salmonella* carriage ($p<0.01$). As a result of the study, it was concluded that dogs could be potential carriers of *Salmonella* infection. The isolation of *Salmonella* in healthy dogs instead of dogs suffering from diarrhea indicates that attention should be paid to asymptomatic carriage. The emergence of resistance among zoonotic *Salmonella* isolates poses a significant threat to public health.

Keywords: *Salmonella* serotypes, cats, dogs, antimicrobial resistance, lactic acid bacteria, virulence factors

BUÜ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ KONUSUNUN KÜRESEL SÜRDÜRÜLEBİLİR KALKINMA HEDEFLERİ İLE İLİŞKİSİ



Doktora tezi olarak sunduğum **"Kedi ve Köpeklerde *Salmonella* Taşıyıcılık Oranı ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi"** başlıklı tez **3.** Küresel Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri ile ilişkilidir.

1. GİRİŞ

Evlerde yaşayan kedi ve köpek sayısının küresel ölçekte artış gösterdiği görülmektedir. Bununla birlikte, bu hayvanların *Salmonella* taşıyıcılık durumu hala geniş çapta bilinmemekte ve sahiplerinin sağlık açısından karşılaştığı riskler hakkında belirsizlikler devam etmektedir (Van Immerseel ve ark., 2004; Hoelzer, Moreno Switt, & Wiedmann, 2011). Taşıyıcı hayvanlardaki subklinik enfeksiyonlar, patojenin insanlara bulaşmasına yol açabilmekte ve bu da çok daha ciddi bir endişe oluşturmaktadır (Abdel-Moein, & Samir, 2014). Bu bağlamda, *Salmonella*'nın köpek veya kedilerden insanlara geçişi üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Cherry ve ark., 2004; Sanchez, Hofacre, Lee, Maurer, & Doyle, 2002; Koehler ve ark., 2006). Tıp ve veteriner hekimlerin raporlarına göre, salmonelloz toksoplazmozdan sonra en önemli ikinci zoonotik patojendir ve çocuklar, yaşlılar ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler enfeksiyona daha duyarlıdır (Milanov, Aleksić, Vidaković, Ljubojević, & Čabarkapa, 2019; Sanchez ve ark., 2002).

Salmonella prevalansının asemptomatik kedilerde %0-18 ve sağlıklı görünen köpeklerde %0-43 arasında seyrettiği daha önce yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (Bataller, Garcia-Romero, Llobat, Lizana, & Jimenez-Trigos, 2020; Dégi ve ark., 2021; Jajere ve ark., 2014; Kiflu, Alemayehu, Abdurahaman, Negash, & Eguale, 2017; Lowden, Wallis, Gee, & Hilton, 2015; Murphy ve ark., 2009; Reimschuessel ve ark., 2017; Teng ve ark., 2023). İzolasyon oranlarındaki bu değişkenlik, kedi ve köpek popülasyonları arasındaki gerçek prevalansı belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Asemptomatik taşıyıcılık durumları nedeniyle bu hayvanlar, 6 haftadan uzun süre boyunca aralıklı olarak bir veya daha fazla *Salmonella* serotipini saçabilirler. Ayrıca, kedi ve köpekler klinik belirti göstermeden bağırsakta ve mezenterik lenf düğümlerinde *Salmonella* etkenini taşıyabilmektedirler (Bataller ve ark., 2020; Carter, & Quin, 2000). Köpeklerde *Salmonella* spp. prevalansını etkilediği bilinen diğer faktörler, hayvanların yaşadığı çevre veya vahşi hayvanlarla veya diğer enfekte hayvanlarla temas, hayvanların ishal durumu, izolasyon yöntemi, örnekleme yılı ve coğrafi bölge olarak sıralanabilir (Carter, & Quinn, 2000; Lowden ve ark., 2015; Sanchez ve ark., 2002; Reimschuessel ve ark., 2017; Wei ve ark., 2020). Önceki araştırmalar, kedi ve köpeklerde çiğ et tüketiminin *Salmonella* prevalansını etkileyen

en önemli faktör olduğunu göstermektedir. Ayrıca etken evcil hayvan gıdalarından ve ödül mamalarından da izole edilmiştir (Milanov ve ark., 2019; Kępińska-Pacelik, & Biel, 2021).

Epidemiyolojik araştırmalar, antibiyotik direncinin ve hatta çoklu ilaca dirençli (MDR) *Salmonella* serotiplerinin tedaviyi zorlaştırdığını ve *Salmonella* enfeksiyonlarına bağlı ölüm oranlarını artırdığını göstermektedir. Evcil hayvanlar, insanlar için önemli bir MDR-*Salmonella* kaynağı olabilirler ve bu da halk sağlığı açısından büyük önem bir taşımaktadır (Bataller ve ark., 2020; Kiflu ve ark., 2017; Srisanga ve ark., 2017; Teng ve ark., 2022; Teng ve ark., 2023; Usmael ve ark., 2022; Wei ve ark., 2020). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), metisiline dirençli *Staphylococcus pseudintermedius*, vankomisine dirençli *Enterococcus* (VRE), genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (GSBL) veya karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* ve Gram-negatif bakteriler, refakatçi hayvanlardan kaynaklanan ve insanlarda olumsuz sağlık etkilerine neden olabilen başlıca antimikrobiyal dirençli mikrobiyolojik tehlikelerdir (Pomba ve ark., 2017). Bu doğrultuda Dünya Sağlık Örgütü (WHO), araştırmalara rehberlik etmesi amacıyla öncelikli antimikrobiyal dirençli bakterilerin bir listesini yayınlamıştır. Karbapeneme dirençli *Enterobacteriacea* ve GSBL üreten *Enterobacteriacea'*yı kritik öneme sahip grupta değerlendirmiştir (WHO, 2017).

Bakterinin kromozomu üzerinde bulunan, housekeeping genler olarak adlandırılan çok sayıda gen, virülans faktörlerini kodlamaktan sorumludur. Bu genler aynı aileden bakterilere belirli temel özellikler kazandırırlar (Van Asten, & Van Dijk, 2005). *InvA, fimA, stn, spvR, spvC, spiC* ve *pipD* gibi virülans faktörleri, *Salmonella* serotiplerinin neden olduğu enfeksiyonların şiddetindeki değişkenlikle ilişkilendirilir (Foley, Johnson, Ricke, Nayak, & Danzeisen, 2013). Örneğin; patojenite adası 1 (SPI1) üzerinde bulunan *invA* geni, konak hücrenin epitelyal istilasından sorumludur (Li ve ark., 2012a). *Stn* geni bağırsak epitel hücreleri için toksiktir ve bağırsak bozukluklarına yol açmaktadır (Nakano ve ark., 2012).

Türkiye'de kedi ve köpeklerde *Salmonella* taşıyıcılığına dair sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bu çalışma, günümüzün en önemli zoonotik enfeksiyonlarından biri olan *Salmonella*'nın, daha önce yeterli çalışma yapılmadığı düşünülen kedi ve köpekler üzerinde incelenmesine olanak sağlamıştır. İzolatların direnç, serotip ve virülans gen

profillerinin belirlenerek epidemiyolojik literatüre önemli bir katkı sağlanması amaçlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada *Salmonella* ve laktik asit bakterileri (LAB) ilişkisinin etkisinin makroskopik değerlendirilmesi de yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kedi ve Köpek Zoonozları

Yirminci yüzyılın ortalarından itibaren, evcil hayvanlar evlerde giderek daha fazla "aile üyeleri" olarak algılanmaya başlamıştır (Chomel, 2014). Birçok araştırma, evcil hayvanların insan yaşamındaki potansiyel faydalarını incelemiştir (Beetz, Uvnäs-Moberg, Julius, & Kotrschal, 2012; Hodgson, & Darling, 2011). Evcil hayvanların, sahiplerinin psikososyal ve ruhsal sağlığı üzerinde birçok olumlu etkisi mevcuttur (Tower, & Nokota, 2006). Ancak bu hayvanlar, insanlar için patojen olan çok çeşitli mikroorganizmalarla enfekte olabilir (Chomel, 2014; Leonard, 2014; Mani, & Maguire, 2009; Stull, Peregrine, Sargeant, & Weese, 2013). Çoğu zaman kedi ve köpeklerin bu patojenlerin subklinik taşıyıcıları olması insan sağlığı için gerçek risklerinin ölçülmesini zorlaştırmaktadır (Hackett, & Lappin, 2003; Weese, & Fulford, 2011).

Evcil hayvanlarla ilişkili bakteriyel zoonozlar, gıda kaynaklı zoonozlara kıyasla daha az dikkate alınmıştır. Ancak, pet hayvanları ile insanlar arasındaki yakın ilişki, doğrudan temas yoluyla (örneğin, sevme, yalama veya fiziksel temas) veya dolaylı olarak gıda ve ev ortamlarının kontaminasyonu yoluyla bulaşma için uygun koşullar sağlamaktadır. Özellikle, insanlar ile köpekler arasında deri mikrobiyotasının sıkça paylaşıldığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir, bu da temasın önemini vurgulamaktadır (FDA, 2023; Song ve ark., 2013).

Köpekler, salmonelloz, kampilobakteriyoz, giardiyazis, kuduz, leishmaniasis dahil olmak üzere çeşitli zoonotic bakteri türleri, parazitler, virüsler ve mantarları taşıyabilir (Ballweber, Xiao, L., Bowman, D. D., Kahn, G., & Cama, 2010; Chomel, & Sun, 2011; Deplazes, Knapen, F., Schweiger, A., & Overgaauw, 2011; Day, Peeters, & Clercx, 2012). Kedilerle ilişkili zoonotik hastalıklar arasında; kedi tırmığı hastalığı (CSD), *Pasteurella multocida*, salmonelloz, *E. coli*, Q ateşi, tularemi, veba, kampilobakteroz, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Cryptosporidiosis, Giardiasis, Toxoplasmosis* ve kuduz vb. enfeksiyonlar yer almaktadır (CVM, 2017; IACUC, 2021). *Campylobacter, Salmonella, Yersinia* ve *E. coli* gibi insanlarda ishale neden olan patojen bakteri türleri, kedi ve köpek dışkısında

bulunabilen etkenlerdir (Lefebvre, Reid-Smith, Boerlin, & Weese, 2008; Chaban, Ngeleka, M., & Hill, 2010).

Salmonella, dünya çapında yaygın olarak bulunan zoonotik enterik bakteriler arasında yer almaktadır. Etken hem insanlarda hem de hayvanlarda birçok enfeksiyondan sorumludur (Acha, & Szyfres, 2003). Kedi ve köpekler dışkı ve tükürüklerinde *Salmonella* taşıyabilir ve ardından bakteriyi ev ortamına, insanlara ve evdeki diğer evcil hayvanlara yayabililirler (FDA, 2023). Kedi ve köpeklerde *Salmonella* enfeksiyonlarının sıklığı veya bu hayvanlar tarafından bağırsakta taşınması, insanlarla yakın temasları nedeniyle halk sağlığı açısından son derece önemlidir (Hoelzer, Moreno Switt, & Wiedmann, 2011).

2.2. *Salmonella*'nın Kısa Tarihçesi

Salmonella'ya ilişkin ilk çalışma, 19. yüzyılın başlarında, insan tifo ateşinden sorumlu basili izole eden Karl Joseph Eberth tarafından başlatılmıştır. 1880 yılında Eberth, tifodan ölen bir kişinin mezenterik lenf düğümleri ve dalağından patojeni izole ettiğini, daha sonra da 1884 yılında Georg Theodor Gaffky, bu patojeni saf kültürde üretmeyi başardığını bildirmiştir (Jajere, 2019; Steere-Williams, 2016). Daha sonra 1885 yılında Theobald Smith ve Daniel Elmer Salmon ilk defa klasik domuz vebası (domuz kolerası) ile enfekte domuz bağırsağından *Bacterium suispestifer* olarak adlandırılan basili izole ettiklerini bildirmişlerdir. Daha sonra etkenin adı *Salmonella cholerasuis* olarak değiştirilmiştir (D'Aoust, & Doyle, 1989; Le Minor, 1992).

1888 yılında August Gärtner tarafından, *Bacterium enteritidis* (daha sonra *S.* Enteritidis olarak adlandırılan) basili sığır etinin oral yolla tüketimini takiben oluşan toplu gıda zehirlenmesi vakasında bir hastadan izole edildiği bildirilmiştir. Böylece, tarihte ilk kez bir salmonelloz salgını laboratuvar koşullarında izole edilebilmiştir (Bell, & Kyriakides, 2008; Steere-Williams, 2016). Daha sonra 1889 yılında Klein yetişkin kuşlarda İngiltere'de kanatlı tifosunu, Loefer 1892 yılında laboratuvar farelerinde görülen diyare salgınında *Salmonella* Typhimurium'u, 1899'de Schottimuller *Salmonella* Paratyphi'yi, 1913 yılında Jones aglütinasyon testlerini kullanarak *Salmonella* Pullorum'u identifiye ettiklerini bildirmişlerdir (Adams, & Moss, 2000; D'Aoust, & Maurer, 2007).

Salmonella ismi bu cins için 1900 yılında Amerikalı veteriner bakteriyolog Daniel E. Salmon'un onuruna Lignieres tarafından önerilmiş ve 1934 yılında resmiyet kazanmıştır (Jordain, & Pattison, 1996; Saif, Barnes, Glisson, FadlyAM, & Swayne, 2003). *Salmonella*, White (1892)'ı takiben klasifiye edilmiştir (Le Minor, 1992). Popoff ve ark (1996) *Salmonella* genusunun klasifikasyonunu yapmış ve iki türe ayırdıklarını bildirmişlerdir. Bu son sınıflandırma Bergey's Manual'de yerini almış ve tüm *Salmonella* serovarları bu iki türün içine dahil edilmişlerdir (Forshell, & Wierup, 2006).

2.3. Sınıflandırma, Morfolojik ve Kültürel Özellikler

2.3.1. *Salmonella'*nın Sınıflandırması

Günümüzde, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) İşbirliği Merkezi (Popoff, & Le Minor, 2003) tarafından önerilen *Salmonella* terminoloji sistemi kullanılmaktadır. Bu sisteme göre *Salmonella* cinsi, 16S rRNA dizi analizindeki farklılıklara göre *Salmonella enterica* ve *Salmonella bongori* olmak üzere iki türe ayrılır. Önerilen bir üçüncü tür olan *Salmonella subterranean*, 2005 yılında tanımlanmış, ancak evrensel olarak kabul edilmemiştir. *Salmonella enterica*, insan konakçıları da dahil olmak üzere sıcak kanlı hayvanlarda hastalıkla ilişkilendirilirken, *S. bongori,* sıklıkla yılanlar ve kertenkeleler de dahil olmak üzere soğuk kanlı hayvanların bağırsaklarıyla ilişkilendirilir.

Şu anda Kauffmann-White şemasına göre O (somatik), H (flagella) ve Vi (yüzey) antijenlerindeki, antijenik varyasyonlara dayanarak tanımlanan 2.600'den fazla *Salmonella* serotipi bulunmaktadır (Guibourdenche ve ark., 2010; Weil, 2007). *S. enterica*'nın isim veya numara ile tanımlanan altı alt türü bulunmaktadır: *S. enterica* subsp. *enterica* (I), *S. enterica* subsp. *salamae* (II), *S. enterica* subsp. *arizonae* (IIIa), *S. enterica* subsp. *diarizonae* (IIIb), *S. enterica* subsp. *houtenae* (IV) ve *S. enterica* subsp. *indica* (VI). *S. bongori*, V olarak adlandırılır. Bu serovarların tam, resmi adları genellikle kısaltılarak kullanılır. Örneğin, *S. enterica* subsp. *enterica* ser. Enteritidis, *Salmonella* ser. Enteritidis veya *Salmonella* Enteritidis olarak adlandırılabilir. Tüm serovarların %99'u *S. enterica* ve yaklaşık %60'ı *S. enterica* subsp. *enterica*'ya aittir

(Grimont, & Weill, 2007; Guibourdenche ve ark., 2010).

2.3.2. *Salmonella*'nın Morfolojik ve Kültürel Özellikleri

Salmonella'lar, *Escherichia coli, Shigella* ve *Klebsiella* gibi patojenleri de içeren *Enterobacteriaceae* ailesine aittirler (Craig, & James, 2006). Gram-negatif özellikte, çubuk şeklinde, fakültatif anaerobik, hareketli (Pullorum ve Gallinarum serovarları hariç) ve spor oluşturmayan bakterilerdir (Popoff, & Le Minor, 2015; Zhang, 2013). *Salmonella*, 16S rDNA geninin dizi analizlerine göre Gamma proteobakteriler sınıfına aittir (Anderson, Ward, Saxe, & Sa, 1977; Nicolle, Vieu, & Diverneau, 1970). *Salmonella* türlerinin boyutları yaklaşık 2-5 µm uzunluğunda ve 0,5-1,5 µm genişliğindedir ve serotipe bağlı olarak *Salmonella* genomu 4460 ila 4857 kb arasında değişmektedir (Colavecchio ve ark., 2017; Mottawea ve ark., 2018).

Salmonella'lar katalaz pozitif, oksidaz negatiftir, genellikle H_2S oluşturmaları (*S.* Paratyphi A hariç, Choleraesuis serovarında ise suşların yaklaşık %50'sinde pozitiftir) ve laktozu fermente edememeleri ile diğer bakterilerden ayrılırlar (Pui ve ark., 2011). Laktozu fermente eden veya değişken olarak H_2S üreten *S.* Arizonae ve *S.* Diarizonae istisna serotiplerdendir (Evangelopoulou, Burriel, & Solomakos, 2024).

Salmonella etkenleri laktoz, sükroz, salisin ve inositolü fermente edemezken; glikoz, mannitol ve mannozu fermente ederek asit ve gaz (*S.* Typhi ve *S.* Gallinarum bu karbonhidratlardan sadece asit oluştururlar) oluşturmaktadır. Gaz üretmeyen *Salmonella* serovar Typhimurium dışında hemen hemen tüm *Salmonella* serovarları aerojeniktir. *Salmonella* genellikle üreyi hidrolize etmemekte, Voges-Proskauer, dekarboksilaz ve ONPG (laktozu sindirebilen beta galaktosidaz enzimleri) aktiviteleri negatif sonuç vermektedir. Nitratı nitritlere indirgemekte ve metil red pozitif sonuç vermektedir. *Salmonella*'lar sitratı karbon kaynağı olarak kullanmakta, lizin ve ornitin dekarboksilazları oluşturmaktadırlar (istisnaları arasında *S.* Paratyphi A ve *S.* Typhi yer alır). *Salmonella* etkenleri ayrıca triptofan veya fenilalanini deamine edememektedirler (Evangelopoulou ve ark., 2024; WHO, 2003; Mahmoud, 2012; WHO, 2010).

Salmonella spp. nispeten basit beslenme gereksinimlerine sahiptir ve gıdalarda ve diğer substratlarda uzun süre hayatta kalabilir. *Salmonella* spp.'nin büyümesi ve

hayatta kalması sıcaklık, pH, su aktivitesi ve koruyucuların varlığı gibi faktörden etkilenmektedir. *Salmonella* optimum üreme sıcaklığı 37°C (98.6°F)'dir, ancak 6 ile 46°C (43 ile 115°F) gibi geniş bir sıcaklık aralığında üreme yeteneğine sahiptir. Bu da, *Salmonella*'ya büyümek için birçok fırsat sağlamaktadır (Danielle ve diğerleri, 2006). Bu durum oda sıcaklığında gıda zehirlenmesine neden olan *Salmonella*'ların üremesi nedeniyle oldukça önemlidir (Mahmoud, 2012). *Salmonella* ısıya duyarlıdır; özellikle pastörizasyona oldukça duyarlı iken kurumaya karşı dirençlidir ve genellikle 70°C veya üzeri sıcaklıklarda ölür (Cummings ve ark., 2009; Erol, 2010). Bazı az rastlanan serotipler daha yüksek sıcaklıklara dayanıklıdırlar. *Salmonella* etkenleri daha düşük sıcaklıklarda uzun süreli donmuş depolamada hayatta kalma yeteneğine sahiptirler. Bu mikroorganizmalar, 4.1–9.0 gibi geniş bir pH aralığında üreyebilirler ve üreme için optimum pH aralığı 6.5–7.5'tir (Brands, Alcamo, & Heymann, 2006). Optimal yani gelişimi için en uygun su aktivitesi ise (aw) 0.99'dur. Ancak düşük aw koşullarında da uzun süre canlılıklarını sürdürebildikleri bildirilmiştir (Keerthirathne, Ross, Fallowfield, & Whiley, 2016).

2.4. Hücre Duvarı Antijenleri ve Patogenez

2.4.1. *Salmonella'*nın Hücre Duvarı Antijenleri

Salmonella'nın hücre duvarı; lipidler, lipopolisakkaritler (LPS), proteinler ve lipoproteinlerden oluşmaktadır. Lipid A kısmı ile kompleks polisakkarit parçası bir endotoksin görevi görmektedir ve bakteriyel virülanstan sorumludur. LPS kompleksi üç bölgeden oluşmaktadır: bir dış O polisakkarit spesifik yan zincir, bir orta çekirdek ve bir iç lipid A kısmı (Yavari, 2012).

Salmonella serovarlarında önemli üç grup antijenik yapı mevcuttur. Bu antijenik yapılar; somatik (O) antijen, flagellar (H) antijen ve yüzey (Vi) antijenleridir (Yavari, 2012). H antijeni termolabil iken, O ve Vi antijenleri termostabildir (Tajkarimi, 2007). Somatik "O" antijenleri bütün *Salmonella* gruplarında bulunur ve belirli bir *Salmonella* serotipi, yüzeyinde bir veya birden fazla sayıda O antijenini bulundurabilir (Hu & Kopecko, 2003). *Salmonella*'lardaki O antijenlerinin bazıları *Escherichia coli, Citrobacter, Shigella* ve *Proteus* gibi bakterilerde de bulunabilir (Bilgehan, 2004). Vi

antijeni her suşta bulunmaz (Brenner, Villar, Angulo, Tauxe, & Swaminathan, 2000). *Enterobacteriaceae*'lar arasında *Salmonella*, iki farklı H antijenine sahip olmasıyla benzersizdir. Bu H antijenleri, faz 1 (spesifik) ve faz 2 (spesifik olmayan) flagella antijenleri olarak adlandırılır (Lüderitz, Staub, & Westphal, 1966). Kauffmann-White şemasında, *Salmonella*'lar O antijenleri ile serogruplara, H antijenleriyle de serovarlara ayrılır. *Salmonella* serotipleri sahip oldukları bu antijenik formüle göre adlandırılmaktadır (Le Minor, Krieg, & Holt, 1984).

Somatik "O" antijenleri, bakteri yüzeyinde bulunan çeşitli monosakkaritler ve polisakkaritlerden oluşmakta, hücre duvarında protein ve lipitlere bağlı olarak bulunmaktadır. Endotoksin özelliğinde olan bu yapı, mikroorganizmanın neden olduğu toksik şokların çoğundan sorumludur (Yavari, 2012). Sıcaklık uygulamasına, alkole (%96'lık alkole 4 saat) ve asite dirençlidir. Formol etkisi ile aktiviteleri kaybolmakta veya çok azalmaktadır. *Salmonella*'nın gen transferi kullanılarak yaklaşık 60 somatik antijene sahip olduğu bildirilmiştir (Reeves, Evins, Heiba, Plikaytis, & Farmer, 1989).

"O" antijenik yapısı, *Salmonella*'ların 60'dan fazla serogruba ayrılmasını sağlayan, değişik faktörler içermektedir. Bu faktörler 1, 2, 3, 4, 5, ... gibi sayılar kullanılarak ifade edilmekte ve ortak antijenik faktörleri içeren *Salmonella*'ların aynı grup içinde toplanarak grup adları alfabetik harfler (A, B, ..., Z) kullanılarak adlandırılmaktadır. Şimdiye kadar 67 grup tespit edilmiştir; ancak harfler yeterli olmadığı için sonraki gruplar harf + rakam kombinasyonlarıyla tanımlanmıştır. Örneğin, "O" somatik antijenin 9 ve 12 faktörlerini ortak bulunduran *S*. Typhi, *S*. Enteritidis, *S*. Pullorum ve *S*. Gallinarum, bu gruplandırmada D1 serogrubu içinde yer almaktadır (İzgür, 2002).

Flagella "H" antijenleri hareketli *Salmonella*'larda bulunan protein yapısında, ısıya duyarlı (60°C'de ısıtılmakla inaktive olan) antijenik yapılardır. H antijenleri bakteriyel flagellada bulunmakta ve konakçı bağışıklık tepkilerinin aktivasyonunda rol oynamaktadırlar. Alkol, asit ve proteolitik enzimlerin etkisi ile yıkımlanırlar, ancak formole dirençlidirler (Bilgehan, 2004; İzgür, 2002; McQuiston, Fields, Tauxe, & Logsdon, 2008).

Günümüzde tanımlanmış yaklaşık 114 H antijeni bulunmaktadır. "H" antijenleri birbirlerinden ayrı yapı ve karakterde değişik komponentlerden oluşan 2 alt grup

içinde incelenmektedir. Faz 1 antijeni, spesifik özellikte olup sadece bir veya birkaç *Salmonella* türünde ya da serovarında bulunmaktadır. Bunlara spesifik faz antijenleri adı da verilmektedir (Bilgehan, 2004). Bu antijenik faktörler küçük harflerle (a,b,c ...z'ye kadar) ve alfabe yeterli olmadığında z1, z2, ... olarak adlandırılmışlardır. Diğer bir kısım H antijenleri ise kültürlerde üreme sırasında değişebilmekte, yerlerine yeni antijenik yapıda H antijenleri ortaya çıkabilmektedir. Bu tür flagella antijenlerine birçok *Salmonella* türünde rastlanabilmesinden dolayı bunlara non-spesifik veya Faz–2 antijenleri adı verilmiştir. Bu antijenik faktörler sayılarla (1, 2, 3, ...) ve bazen harflerle gösterilmektedirler. *Salmonella*'ların "H" antijen grubundan yanlızca tek bir antijen faktörünü taşıyanlar monofazik; hem Faz 1 ve hem Faz 2 antijenlerini birlikte içerenler difazik *Salmonella*'lar olarak adlandırılmaktadırlar (Bilgehan, 2004; İzgür, 2002; McQuiston ve ark., 2008).

Salmonella'larda "Vi" antijeni, somatik O antijeninin en dışında bulunan glikolipit yapıda bir yüzey antijenidir. Bunlar, tüm *Salmonella* serotiplerinde bulunmazlar ve en az görülen antijenik yapılardır. *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi C ve *Salmonella* Dublin serotiplerinde bulunmaktadır. Bu antijeni taşıyan serotiplerde anti–O serumu ile aglütinasyon önlenmektedir. 60^{o}C'de bir saat ısıya tabi tutulan bakterilerden ayrılarak etkinliğini kaybederler (Bilgehan, 2004; Eng ve ark., 2015; İzgür, 2002).

Salmonella'larda yüzey antijenlerinden olan M antijeni nadir olarak, mukoid koloni oluşturan *S.* Schottmuelleri serotipinde görülebilmektedir. Polisakkarit yapıda olan bu antijen "O" antijenini maskeleyerek aglütinasyonunu engelmektedir (Bilhegan, 2004; İzgür, 2002).

Pilus antijenleri (özellikle "Tip–1 Fimbria" antijenleri) bazı *Salmonella* serotiplerinde bulunmaktadır (İzgür, 2006). *Salmonella* fimbriya antijenleri, bu antijenlere karşı antikor içeren aglütinan serumlarla, bakterilerin aglütine olmalarını, böylece O, H ve Vi antijenlerinin araştırılmasını engellemeleri nedeniyle önemlidir (Bilhegan, 2004).

2.4.2. *Salmonella*'larda Patogenez

Enterik bir patojen olan *Salmonella*, kontamine yem ve sulardan oral alım

(horizontal bulaşma) yoluyla bağırsağa ulaşır. Enfeksiyona neden olmaları için genellikle 10^3-10^7 cfu (colony forming unit) enfektif doz gereklidir. Bu değişkenliğin, *Salmonella*'nın, midenin düşük pH'sine direnme kabiliyetini yansıttığı düşünülmektedir (Kasper ve ark., 2015). Enfeksiyonun seyri ve sonucu; inokulum miktarı, konağın bağışıklık durumu, konağın ve patojen organizmanın genetik geçmişi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (Beyene, 2008). *Salmonella'*nın ağız yoluyla alındıktan sonra; mide asidini geçerek hayatta kalması ve sindirim enzimleri, safra tuzları, IgA, defensinler ve diğer antimikrobiyal peptitlerin opsonizasyonundan kaçması gerekmektedir. Bunun yanı sıra, *Salmonella*'nın epitel ve daha derin dokulara erişibilmesi için doğuştan gelen diğer savunma (bağışıklık) mekanizmaları tarafından öldürülmekten kaçması önemlidir. Mide asidi normalde inokulum miktarını önemli ölçüde azaltır, ancak *Salmonella*'lar mide boyunca canlı kalmalarını arttıran bir asit tolerans tepkisine sahiptir. Bunun üstesinden gelebilen bakteriler bağırsak duvarına tutunur ve buradan geçerek Bağırsakla İlişkili Lenfoid Dokuya (GALT) ulaşırlar (Sørensen, 2012).

Salmonella patogenezinde intestinal epitele adezyon, invazyondan önceki ilk adım olarak kabul edilir. Adezyon, konak hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörler ile bakteri hücresinin yüzeyinde bulunan adhezinler arasındaki etkileşim sonucu gerçekleşir. *Salmonella* ve diğer birçok *Enterobacteriaceae* epitel hücreleriyle temas ettiklerinde, en yaygın kullanılan fimbrial mekanizma türü olan tip 1 fimbria üretirler (Kubori, Sukhan, Aizawa, & Galán, 2000). Fimbriyaların (pili) bu adezyon sürecine aracılık ettikleri ve ayrıca bağırsak tropizmini modüle ettikleri bilinmektedir (Higginson, Simon, & Tennant, 2016; Yue ve ark., 2012). *Salmonella enterica* türlerinin %80'inden fazlası bu tip fimbriyaları kodlamakta ve eksprese etmektedir. Bu da tip 1 fimbriyanın *Salmonella* istilası ve yaşam döngüsünün bazı aşamalarında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Chuang ve ark., 2008).

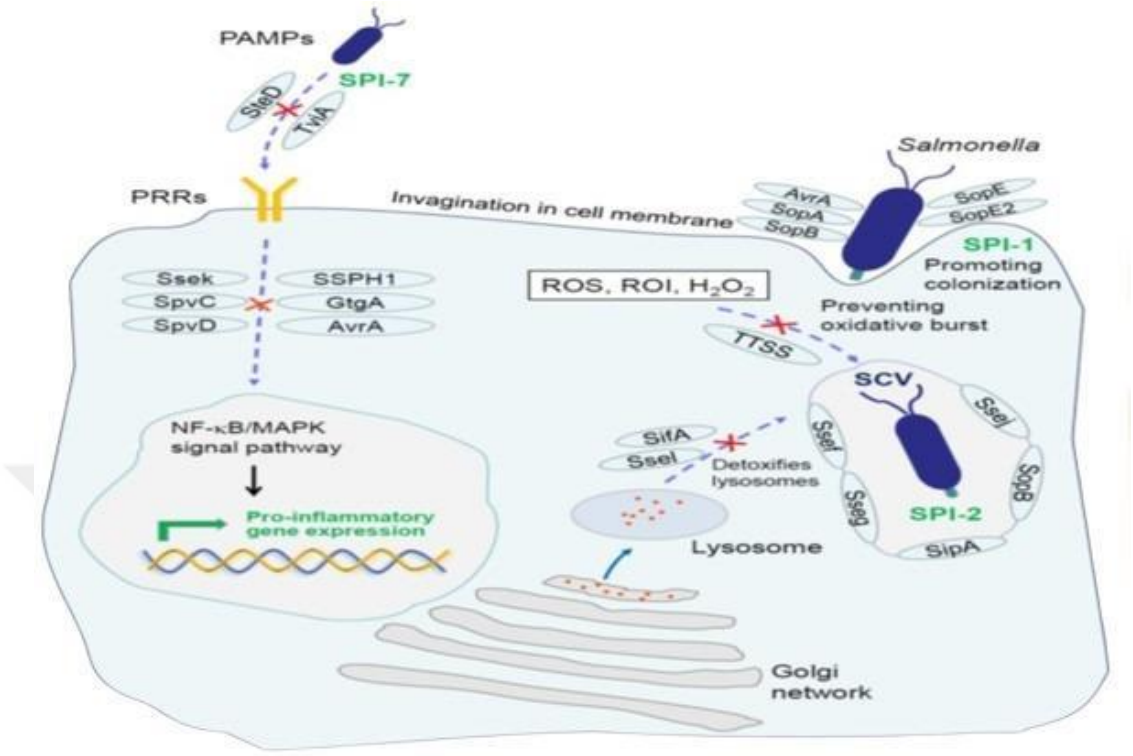
Adezyon ve invazyon sürecinin, en az 20 yapısal ve düzenleyici proteinle ilişkili bir protein kompleksi olan tip III salgılama sistemi (T3SS) tarafından gerçekleştirildiği bildirilmiştir (Şekil 1) (Foley, & Lynne, 2008). *Salmonella'*nın mukozaya istilası gerçekleştiğinde iğne benzeri bir yapıya sahip olan T3SS-1, protein efektörlerini epitel hücrelere enjekte eder. Yer değiştiren proteinler, konak hücre membranında (enterositlerde) hücre iskeletinin geçici olarak karışmasına (ruffling) ve yeniden

düzenlenmesine neden olan morfolojik değişiklikleri mikrovilluslarda ve hücrelerarası bağlantılarda meydana getirir. Hücre iskeletinin geçici olarak karışmasını, hücre membranında çökme meydana gelmesi izler. Bu olay makropinositoz yoluyla bakteriyel internalizasyona yol açar. İnternalize olan bakteriler, epitel tabakasını geçtikleri membrana bağlı bir vakuolde (SCV) bulunurlar (Bakowski, Braun, & Brumell, 2008; Higginson ve ark., 2016; Songer ve ark., 2012). *Salmonella* içeren vakuoller (SCV); makrofajlar tarafından öldürülmekten kaçmak, epitel hücreleri ve makrofajlar içinde hayatta kalmak amacıyla bakteriler tarafından kullanılan özel yapılardır (Higginson ve ark., 2016). Ayrıca bakterilerin SCV'de çoğalabilmesi, mezenterik lenf düğümlerine ve sistematik dolaşım yoluyla tüm vücuda yayılmasına da olanak sağlamaktadır (Bakowski ve ark., 2008; Higginson ve ark., 2016).

Adhezyonun ardından patojen bakteriler, mikropinsitoz yoluyla invaze olur ve Peyer's plaklarında bulunan microfolds hücrelerini (M hücreleri) tahrip ederler, bu da enflamatuvar yanıtı tetikler. Peyer's plakları, memelilerde lenf foliküllerinin oluşturduğu kümelerdir ve *Salmonella* serotipleri için ana giriş noktası görevi görürler (Songer ve ark., 2012; Tanaka ve ark., 2008). *Salmonella*'lar Peyer's plaklarına girdiklerinde makrofajlar ve polimorf hücreler, enfeksiyon bölgesine toplanıp bakterileri yutarak hücre içi süperoksit radikalleri üretirler. Bu durum genellikle hücre içi ölüme yol açar (Bhan, Bahl, & Bhatnagar, 2005). Sistemik enfeksiyonlar sırasında patojenler; GALT'tan lenfatik sistem ve torasik kanal yoluyla vena kavaya yayılırlar. Bu da *Salmonella*'lara kan dolaşımı yoluyla tüm vücuda yayılmasına olanak sağlar (Hühn, 2010).

Non-Tifoidal serotipler, Peyer's plaklarında çoğalır ve buradan mezenterik lenf düğümlerine drene edilirler. Patojenlerin başarılı olması için; konak fagositleri, kompleman sistemleri, antikorlar ve diğer immün sistem hücrelerini yenmeleri gerekmektedir. Konak hücre enfeksiyonu kontrol altına alamazsa, ishal ve kusma bulgularının görüldüğü klinik gastroenterit ortaya çıkar (NHS, 2011). Bu klinik semptomlar, basil tarafından üretilen enterotoksinler ile bunların *SopE* gibi protein ve *stn* gibi genlerle ilişkisinden kaynaklanmaktadır (Nakano ve ark., 2012). Gastroenterit bulguları yanı sıra, bağışıklık sistemi baskılanmış bir konakta enterik ateş ve bakteriyemi gibi enfeksiyonlar da gelişebilir. Bu tür enfeksiyonlarda basiller; dalak, karaciğer, safra kesesi, kemik iliği, lenf düğümleri ve böbreklere göç edebilir ve bu

yapılarda çoğalabililerler (Bhan ve ark., 2005).



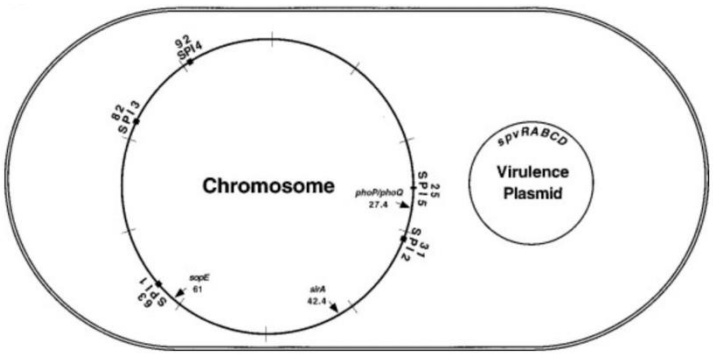
Şekil 1. *Salmonella* T3SS efektörlerinin epitel hücreleri ve makrofajlarda rolü (Wang ve ark., 2020).

2.5. *Salmonella*'lar da Virülans Faktörlerinin Dağılımı

2.5.1. Patojenite Adaları

Salmonella'nın virülans genlerinin çoğu, kromozom üzerinde dağılmış olan, *Salmonella* patojenite adaları (SPI) olarak adlandırılan bölgelerde kümelenmiştir. Bu gen kümelerinin, *Salmonella* tarafından yatay gen transferi yoluyla diğer türlerden edinildiği düşünülmektedir (Groisman, & Ochman, 1996; Marcus, Brumell, Pfeifer, & Finlay, 2000). Bugüne kadar 23 SPI tanımlanmıştır (Blondel, Jiménez, Contreras, & Santiviago, 2009; Sévellec ve ark., 2018). Bunlardan beşi, yani SPI-1-5 (Tablo 1, Şekil 2 ve Şekil 3), tüm *Salmonella* serotiplerinde ortaktır (Rice, Ramachandran, Shearer, & Thompson, 2015; Rychlik ve ark., 2009). SPI-19-23 ise yalnızca Dublin, Gallinarum ve Derby dahil olmak üzere birkaç *S. enterica* serovarında mevcuttur (Blondel ve ark., 2009; Sévellec ve ark., 2018). SPI-1, 4, 9, 14 ve 18, *Salmonella*'nın makrofajlara ve

epitel hücrelerine invazyonunda önemli bir rol oynamaktadır. SPI-2, 3, 5-8, 10-13 ve 16 tarafından salgılanan virülans efektörleri, *Salmonella*'nın asidik ortama dayanmasına, hücre içi replikasyonuna ve konak savunma hücrelerinden kaçmasına yardımcı olmakla ilişkilendirilmektedir (Galán, 1996; Haraga, Ohlson, & Miller, 2008; Shea, Hensel, Gleeson, & Holden, 1996). Tüm serovarlar, virülans için kritik öneme sahip olduğu düşünülen bir dizi "temel" efektörler barındırmaktadır (*PipA, PipB, PipB2, SifA, SipA, SipB, SipC, SipD, SopB, SopD, SpiC, SptP, SseF, SseG, SseL, SteA* ve *SteD*) (Wang, Qazi, Wang, Zhou, & Han, 2020).



Şekil 2. Tüm *Salmonella* serotiplerinde bulunan SPI'lerin dağılımı (Marcus ve ark., 2000).

SPI-1 ve SPI-2, hücre içi patogenezle ilişkili çok sayıda virülans geni içermekte, efektörleri bakteriden konak hücre sitoplazmasına aktaran moleküler bir enjektör olan T3SS'yi birlikte kodlamaktadır. Bu efektörler, konak hücrelerin bakteriler tarafından istilasına ve bakterilerin replikasyonuna izin vermektedir (Galán, 1996; Haraga ve ark., 2008; Shea ve ark., 1996).

SPI-1, 40 kb'lik bir DNA bölgesi olarak tanımlanmaktadır. Bu bölge; *inv, hil, org, spt, spa, sip, iag, iac, prg, sic* ve T3SS1'in düzenleyici ve salgılayıcı efektör proteinlerini kodlayan genleri barındırmaktadır. T3SS1'in düzenleyicileri ve efektörleri, makrofajlarda nekroz ve enflamasyona yol açmaktadır (Cardenal-Muñoz, Gutiérrez, & Ramos-Morales, 2014; Galán, 1996). Bu efektörler, konak hücrenin ekzositozuna ve sinyal iletim yollarına müdahale etmektedir. Ayrıca *Salmonella'*nın vakuollerde lokalizasyonu, hayatta kalması ve çoğalmasında rol oynamaktadır (Cardenal-Muñoz ve ark., 2014; Perrett, & Zhou, 2013; Young, & Palmer, 2017).

40 kb'lik SPI-2 lokusu, tRNA bölgesinde bulunan 40'tan fazla geni kodlayan bir DNA bölgesidir. Bu genlerden; *ssa* ikinci bir tip III salgı sistemi olan T3SS2'yi (Hensel

ve ark., 1997), *ssr* bir salgı sistemi düzenleyicisini (Spector, 1998) ve *ssc* bir moleküler şaperonu kodlamaktadır (Hirvas, Koski, & Vaara, 1991). Tip III salgı sistemi-2 (T3SS2), vakuol membranından konak sitozolüne 20'den fazla efektör iletmektedir (Figueira, & Holden, 2012). Ayrıca *Salmonella*'nın fagositlerde ve epitel hücrelerinde hayatta kalması ve replikasyonunda önemli bir rol oynamaktadır (Hensel ve ark., 1998). Aynı zamanda, *Salmonella*'nın makrofajların bakterisidal etkilerinden kaçmasına izin vererek, sistemik enfeksiyonun ve hücre içi patogenezin ilerlemesinde önemli bir rolü bulunmaktadır (Hensel ve ark., 1998; Hensel, 2000).

17 kb büyüklüğündeki SPI-3, aralarında *mgtC* geninin de bulunduğu 10 açık okuma kalıbı (orf) barındırmaktadır. Bu gen bölgesi, *Salmonella*'nın düşük magnezyumlu (Mg^{2+}) ortamlarda hayatta kalmasında rol oynamaktadır. SPI-3 tarafından kodlanan başlıca virülans genlerinden *mgtB* ve *mgtC*, bakterinin fagozom içindeki sınırlı beslenme ortamına adaptasyonu için gerekli olan Mg^{2+} alım sistemini ve proteinleri kodlamaktadır (Blanc-Potard, & Groisman, 1997).

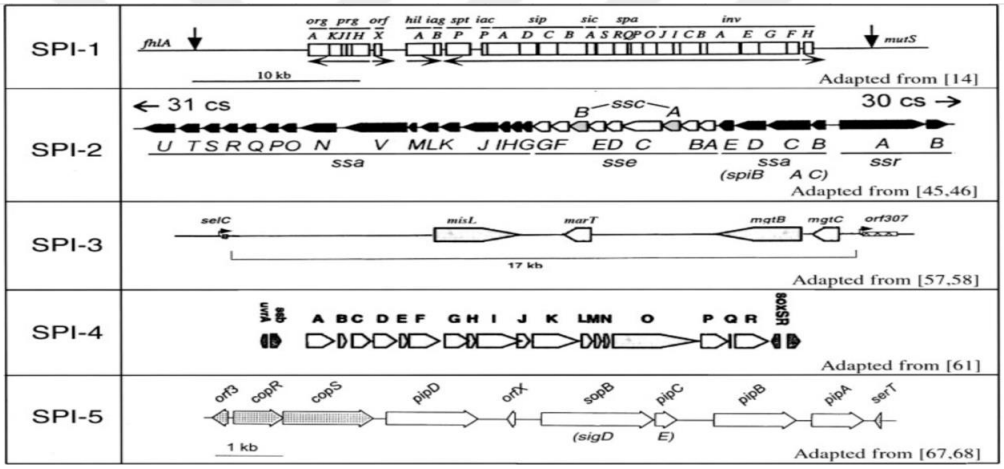
SPI-4, 25 kb büyüklüğünde, 18 genden oluşan bir DNA bölgesidir. *Salmonella*'ların konak epitel hücrelerine tutunmasına katkıda bulunan Tip I salgı sistemini (T1SS) taşıdığı bilinmektedir (Wong ve ark., 1998). Tip I salgı sisteminin beş proteinden (SiiABCDF) oluştuğu ve *Salmonella*'daki en büyük protein olan dev adezin *SiiE*'yi salgıladığı, bu durumun da membranda geçici bir karışmaya neden olup *Salmonella*'nın hücre içine alınmasında rol oynadığı bilinmektedir (Gerlach ve ark., 2008). SPI-4'ün, *S.* Typhimurium ile enfekte makrofajların apoptozunu indüklediği bilindiğinden, sitotoksinin salgılanmasında rol oynadığı tahmin edilmektedir (Wong ve ark., 1998). Son olarak, SPI-4 içindeki bir lokusun intramakrofaj sağkalımı için gerekli olduğu bilinmektetir (Bäumler ve ark., 1997). Ancak SPI-4'ün ana işlevinin henüz belirlenmediği görülmektedir.

SPI-5 yaklaşık 7 kb büyüklüğündeki gen lokusudur. *PipA, pipB, pipC, pipD* ve *sopB*'yi kodlamaktadır. *Sop* proteinleri enteropatojenitede önemli olup, enflamasyon ve enfeksiyonun enterik fazı ile ilişkili klorid sekresyonu için gereklidir (Santos, Tsolis, Bäumler, & Adams, 2003). *SopB*'nin, konak hücreye invazyonda rolü bulunmamakla birlikte, sahip olduğu inositol fosfataz aktivitesi ile bağırsak epitel hücrelerinde sıvı sekresyonunu ve elektrolit kaybını tetikleyerek diyareye neden

olduğu bilinmektedir (Knodler ve ark., 2002; Santos ve ark., 2003; Wood ve ark., 1998).

SPI-6 (59 kb) *saf* ve *tcf* fimbrial operonlarını kodlamaktadır. SPI-7, Vi genlerini ve tip IV fimbrial operonunu kodlayan bir ada olarak karakterize edilmiştir. 6,8 kb büyüklüğündeki SPI-8'in, bakteriyosinlere direnç kazandıran genleri kodladığı bilinmektedir (Parkhill ve ark., 2001; Pickard ve ark., 2003).

SPI'lara ek olarak *Salmonella* kromozomunda, farklı G+C içeriğine sahip çok daha küçük bir dizi bölge bulunmaktadır. Bu bölgeler sadece birkaç virülans geni içermekte ve "patojenite adacıkları" olarak adlandırılmaktadır. Virülans genlerinden, *PagC*'nin makrofajlarda replikasyon ve *msgA*'nın hayatta kalma ile ilgili genler olduğu bilinmektedir (Groisman, & Ochman, 1997).



Şekil 3. SPI'ların şematik gösterimi (Marcus ve ark., 2000).

Tablo 1. SPI'ların patogenez ve virülanstaki roller

***Salmonella* Patojenite adası (SPI)**	
SPI-1	Konak hücrelerin istilası ve makrofaj apoptozunun indüklenmesi
SPI-2	Sistemik enfeksiyonlar ve makrofajlar içinde replikasyon
SPI-3	Makrofajlarda hayatta kalma ve düşük magnezyumlu ortamlarda büyüme
SPI-4	Toksin salgılanması ve apoptozun yanı sıra makrofajda (intramakrofaj) hayatta kalma
SPI-5	Çoklu T3SS efektör proteinlerini kodlayan genleri kümeleme

(Amavisit, Lightfoot, Browning, & Markham, 2003; Van Asten, & Van Dijk, 2005; Foley, Lynne, & Nayak, 2008; Foley, & Lynne, 2008; Leung, Siame, Snowball, & Mok, 2011).

2.5.2. Virülans Faktörleri

2.5.2.1. Virülans Plazmidleri

En az altı *Salmonella* serotipinin (Abortusovis, Choleraesuis, Dublin, Enteritidis, Gallinarum/Pullorum ve Typhimurium serotipleri) bir virülans plazmidi barındırdığı bilinmektedir, ancak bu serotiplerin tüm izolatları virülans plazmidi taşımamaktadırlar (Chu ve ark., 2001; Rotger, & Casadesús, 1999). *Spv, pef, rck, mig-5* plazmid kodlayan genlere örnek olarak verilebilir. Tüm virülans plazmidleri, 7.8 kb büyüklüğündeki, *spv* (*Salmonella* plazmid virülansı) olarak adlandırılan oldukça korunmuş bir bölgeyi paylaşırlar. *Spv* genlerinin, makrofajlarda hücre içi replikasyonu ve sistemik yayılmayı kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Chu ve ark., 2008).

2.5.2.2. Toksinler

Salmonella'lar hem endotoksin hem de ekzotoksin üretmektedirler. *Salmonella*'nın dış membran lipopolisakkaritinin (LPS) lipid kısmı (lipid A) endotoksin özellik gösterir (Hitchcock ve ark., 1986). Endotoksine yanıt veren yangı hücreleri; nötrofiller, makrofajlar ve endotel hücreleridir. Ekzotoksinler ise sitotoksin ve enterotoksin olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadırlar. Isıya duyarlı ve protein yapıda olan enterotoksin, bağırsak epitel hücrelerinde salgısal tepkiyi uyarmakta ve bağırsak lümeninde sıvı toplanmasına neden olmaktadır. Sitotoksinler (verotoksin), ısıya dayanıklıdır ve memeli hücrelerini öldürme yetenekleri ile bilinirler. Protein sentezini inhibe eder ve bağırsak hücrelerinde yapısal hasara yol açarlar (Ashkenazi, Cleary, Murray, Wanger, & Pickering, 1988; Chu ve ark., 2002).

Salmonella'larda en iyi çalışılmış ekzotoksin, yaklaşık 29 kDa büyüklüğündeki *stn* geni tarafından kodlanan *Salmonella* enterotoksinidir (*stn*). PCR ve Southern blot teknikleri ile *stn* geninin; Typhimurium, Enteritidis ve Typhi'nin de bulunduğu *S. enterica*'nın 12 serotipinde yer aldığı, ancak *S. bongori* ve diğer bazı *Enterobacteriaceae* üyelerinde bulunmadığı bildirilmiştir (Van Asten ve Van Dijk, 2005).

Daha önce yapılan çalışmalar sonucunda, *Salmonella* virülans faktörü olan *stn* geninin, ishale neden olduğu ve serotiplerden bağımsız olarak tüm *Salmonella* bakterilerinde bulunduğu bildirilmiştir. Bu sayede *stn* geninin detekte edilmesinin, *Salmonella* bakterilerinin tespitinde de faydalı olacağı sonucuna varılmıştır. Chopra ve arkadaşları (1999) tarafından, *stn* geninin fare modellerinde enterotoksik aktiviteye sahip olduğu ortaya çıkarılmış, ancak diğer araştırmalarda farklı sonuçlar tespit edilmesi nedeniyle *stn* geninin *Salmonella* patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (Nakano ve ark., 2012; Watson ve ark., 1998).

2.5.2.3. Fimbria

Fimbrialar (pili); *Salmonella*'nın biyofilm oluşumu, konakçı hücrelere bağlanması ve kolonizasyonu için gerekli olan filamentöz yüzey yapılarıdır (Humphries ve ark., 2001). Yapılan genom dizi analizi araştırmaları sonucunda, *Salmonella* bakterilerinin 7-9 kb büyüklüğünde 13 farklı fimbriyal operon içerdiği tespit edilmiştir (Weening ve ark., 2005).

Salmonella enterica subspecies I (*S. enterica* ssp. Enterica) için bazı fimbrial operonlara örnek; *bcf, fim, lpf, pef, saf, sef, sefD, sta, stb, stc, std, ste, stg, sth, tcf, agf* verilebilir. *Agf* operonunun homologları, *S. enterica*'nın altı alt türünde ve *S. bongori*'de bulunmaktadır (Van Asten, & Van Dijk, 2005; Bäumler ve ark., 1997). *S. bongori* ve *S. enterica'*nın tüm alt türlerini içeren suşlarla yapılan Southern blot hibridizasyonu, dört operonun (*saf, sta, stc, tcf*) *S. enterica* alt tür I serotipleriyle sınırlı olduğunu göstermiştir (Townsend ve ark., 2001).

2.5.2.4. Flagella

Çoğu *Salmonella*, bakteriye hareket kabiliyeti kazandıran, rastgele konumlanmış yaklaşık 5 ile 10 kamçıya sahiptir. *Salmonella enterica*, *fliC* ve *fljB* olmak üzere antijenik olarak iki farklı flagellin genine sahiptir. Hareketsiz ve kamçısız olarak tanımlanan en iyi çalışılmış *Salmonella* serotipi *S.* Gallinarum ve *S.* Pullorum'dur. Her iki biyotipin genomunda faz 1 flagellin proteinini kodlayan *fliC* geninin varlığı

gösterilmiştir (Dauga, Zabrovskaia, & Grimont, 1998; Schaechter, 2001), ancak faz 2 flagellin proteinini kodlayan *fliB* geni tespit edilememiştir (Dauga ve ark., 1998).

Kamçılı *Salmonella*'ların çoğu tarafından kullanılan flagellin faz varyasyonunun, konak savunma sisteminden kaçmakla ilgili olabileceği ortaya çıkarılmıştır (Schaechter, 2001). Flagella organellerinin; *Salmonella* enfeksiyonlarında hareketlilik, hücrelere yapışma ve invazyon gibi çeşitli aşamalarda rolleri bulunmaktadır (Lockman, & Curtiss, 1992; Robertson ve ark., 2000; Van Asten, Hendriks, Koninkx, Van der Zeijst, & Gaastra, 2000).

2.6. Klinik Bulgu

2.6.1. Salmonellozun Klinik Özellikleri

Non-Tifoidal *Salmonella* türlerine maruz kalmanın sonuçları, hiçbir etkisinin görülmemesinden, hastalık belirtileri olmaksızın gastrointestinal sistemde kolonizasyona (asemptomatik enfeksiyon) veya akut gastroenteritin tipik semptomlarıyla birlikte kolonizasyonun görülmesine kadar değişebilir. Gastroenterit semptomları genellikle hafiftir ve karın krampları, bulantı, ishal, hafif ateş, kusma, dehidrasyon, baş ağrısı ve/veya bitkinliği içerebilir. İnkübasyon süresi 8–72 saattir (genellikle 24–48 saat) ve semptomlar 2–7 gün sürer (Darby, & Sheorey, 2008). Bazen septisemi gibi ciddi hastalıklar, özellikle de bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde gelişir. *Salmonella* spp. kan dolaşımına girdiğinde yüksek ateş, uyuşukluk, karın ve göğüs ağrısı, titreme ve iştahsızlık gibi semptomlara yol açar ve ölümcül olabilir. Nadir olarak, bireylerde enfeksiyonun bir sonucu olarak artrit, apandisit, menenjit veya zatürre gibi kronik bir durum veya sekel gelişebilir (FDA, 2012).

Hastalık tüm evcil hayvan türlerini etkileyebilir, ancak genç ve gebe hayvanlar en duyarlı olan hayvan türleridir (OIE, 2010). Belirtiler ve lezyonlar patognomonik değildir. Genellikle ateş ile birlikte kanlı veya bol sulu ishal şeklinde ortaya çıkan enterik hastalık en yaygın klinik belirtidir. Birçok hayvan türü, özellikle kümes hayvanları ve domuzlar, enfekte olmalarına rağmen klinik hastalık göstermeyebilir (Wray, & Wray, 2000).

S. Typhi ve *S.* Paratyphi serotipleri, insanlarda yaşamı tehdit eden sistemik

enfeksiyonlara neden olabilmesi açısından özellikle büyük bir sorun yaratmaktadırlar (Huang, & DuPont, 2005). Bu serotipler, konakçının bağışıklık sistemini yenebilir ve bağırsakta çoğalabilirler. Kan dolaşımına geçmeleri sonucu sistemik bir enfeksiyon olan tifo ateşine (typhoid fever) yol açabilirler (Chalkias, Anastasopoulos, & Tsiaglis, 2008). Semptomlar genellikle maruziyetten 1-3 hafta sonra gelişir, hafif veya şiddetli olabilir. Yüksek ateş, halsizlik, baş ağrısı, kabızlık veya ishal, göğüste gül rengi/pembe lekeler ve dalak ile karaciğerde büyüme semptomlar arasında yer alır (WHO, 2015).

2.6.2. Kedi ve Köpeklerde Salmonellozun Klinik Bulguları

Enfeksiyon şiddeti özellikle; enfeksiyöz doz, serotipin veya suşun türü ve virülansı ile birlikte bağırsak florasındaki bakteriyel rekabetin varlığı veya yokluğu gibi birçok faktöre bağlıdır (Carter, & Quinn, 2000). Salmonellozun klinik bulguları kedi ve köpeklerde nadir görülür, ancak bu hayvanlar bakterinin taşıyıcısı olabilirler. Yavruların hastalığın klinik belirtilerini gösterme olasılığı daha yüksektir (FDA, 2023; Grünberg, 2022; Sykes, & Greene, 2011). Klinik belirtilerin bulaşmayı takiben 3-5 gün sonra ortaya çıkmaya başladığı düşünülmektedir. Kedi ve köpeklerde salmonellozun başlıca klinik belirtileri; enterokolit ve endotoksemi şeklinde kendini gösteren gastrointestinal hastalık, kusma, ishal (hafif, mukoid, kanlı veya sıvı), ateş (40–41°C), iştah kaybı, anoreksi, dehidrasyon ve depresyonu içermektedir. Çoğu hayvan 3-4 hafta içinde iyileşir, ancak taşıyıcılık durumu bulunan kedi ve köpeklerin, aralıklı olarak 6 haftaya kadar uzun bir süreçte, etkeni dışkı yoluyla saçtıkları bilinmektedir (Carter, & Quinn, 2000; FDA, 2023; Finley ve ark., 2008; Sykes, & Greene, 2011). Ayrıca, meningoensefalit, solunum sıkıntısı (respiratory distress), apse, bakteriyemi/endotoksemi, çoklu organ yetmezliği ve kedilerde konjonktivit de tanımlanmıştır. Nadir görülen sendromlar arasında enfekte dişi kedilerde/köpeklerde düşük/abort, ölü doğum veya zayıf yavruların doğumuyla sonuçlanan rahim içi enfeksiyonlar yer almaktadır (Carter, & Quinn, 2000; Cherry ve ark., 2004; Hoelzer ve ark., 2011; Leahy, Cummings, Rodriguez-Rivera, Rankin, & Hamer, 2016; Rodriguez, Moon, & Leib, 1993; Marks, Rankin, Byrne, & Weese, 2011; Philbey, Brown, Mather, Coia, & Taylor, 2009; Stiver, Frazier, Mauel, & Styer, 2003; Strohmeyer ve ark., 2006). Kedilerde klinik salmonelloz olgularının büyük bir

bölümünün de septisemi ve ölümle sonuçlandığı belirtilmektedir (Carter, & Quinn, 2000; Sykes, & Greene, 2011).

Daha önceki çalışmalarda, meningoensefalit gelişen ve nörolojik belirtiler gösterdikten sonra ölen iki köpeğin beyin/beyin omurilik sıvısından *S*. Dublin izole edildiği bildirilmiştir (Philbey ve ark., 2014). Yaklaşık 2 aylık genç yavruları etkileyen iki vakada, *S*. Dublin ile ilişkili septisemi bulgusunun, meningoensefalit ve sol taraflı hemiparezi gibi nörolojik belirtilerle birlikte seyrettiği rapor edilmiştir (Milstein, 1975; Nation, 1984). Ayrıca kedilerde *S*. Arizonae (Krum, Stevens, & Hirsh, 1977) ve *S*. Enteritidis'e (Beaucage, & Fox, 1979) bağlı septisemi vakaları da bildirilmiştir. *S*. Kedougou'nun, septik artriti bulunan 18 aylık bir irlanda kurt köpeğinin eklem sıvısından izole edildiği rapor edilmiştir (Philbey ve ark., 2014).

Fox ve Galus bir kedide *S*. Typhimurium ile ilişkili tek taraflı konjuktivit vakası rapor etmişlerdir (Fox, & Galus, 1977). Daha sonra, Fox ve arkadaşları tarafından bu durum, *S*. Typhimurium'un göz içine damlatılmasıyla deneysel olarak yeniden oluşturulmuştur. Doğal enfeksiyon ve deneysel çalışmalarda ortak bulgular arasında birkaç gün süren orta ile şiddetli konjunktivit, göz akıntısı, blefarospazm ve üçüncü göz kapağı yangısını (nictitans) bildirmişlerdir. Skleral enfeksiyon ve mukopürülan oküler akıntı birkaç gün boyunca devam etmiş, konjunktival kazıntılarda çok sayıda nötrofil görülmüş, ancak sistemik hastalık belirtisi görülmediği belirtilmiştir. Ayrıca bu araştırmacılar *S*. Typhimurium'u aynı hayvanın dışkısından da izole etmişlerdir (Fox, Beaucage, Murphy, & Niemi, 1984).

S. Typhimurium'un, tek taraflı piyelonefrozu olan 8 aylık bir köpeğin böbrek dokusundan izole edildiği bildirilmiştir (Crow, Lauerman, & Smith, 1976). Timbs ve arkadaşları, kronik kolesistiti bulunan 7 yaşındaki köpeğin karaciğer, safra ve bir mezenterik lenf düğümünden *S*. Typhimurium izole etmişlerdir. Köpeğe ait histopatolojik bulgularda karaciğerde çok sayıda iltihap odağı, bağırsaklarda mukozal tıkanıklık ve kanama görüldüğünü rapor etmişlerdir (Timbs, Durham, & Barnsley, 1974).

Redwood ve Bell (1983) aynı üretim işletmesindeki iki dişi boxerda *S*. Panama'nın neden olduğu bir in-utero enfeksiyon bildirmişlerdir. Reilly ve arkadaşları, ölü doğan yavru kedilerden *S*. Typhimurium izole ettiklerini raporlamışlardır (Reilly, Bailie, Morrow, McDowell, & Ellis, 1994). *S*. Typhimurium ve *S*. Dublin, düşük yapan dişi

köpeklerden alınan vajinal sürüntü veya akıntılardan izole edildiği bildirilmiştir. *S.* Panama ve *S.* Montevideo köpeklerde yavru atma ile ilişkilendirilmiştir (Redwood, & Bell, 1983). Caldow ve Graham (1998) tazılarda, *S.* Montevideo'nun neden olduğu abortları bildirmişlerdir.

Türkiye'de, anoreksi, kilo kaybı ve letarji bulguları sonrası ölen bir erkek köpeğin karın boşluğu absesinden *Salmonella enterica* serovar Typhimurium faj tipi DT2 izole edildiği bildirilmiştir (Bayram, & Aydın, 2016).

2.7. Enfeksiyon Kaynakları ve Prevalans

2.7.1. Kedi ve Köpeklerde *Salmonella*'nın Enfeksiyon Kaynakları

Salmonella'lar yabani ve evcil birçok hayvanın gastrointestinal sisteminde bulunurlar. Hayvanlar çevresel kontaminasyon, diğer hayvanlar veya kontamine yemler yoluyla *Salmonella* ile enfekte olabilirler. *Salmonella*'nın her yerde bulunabilen doğası, etkene maruz kalma riskini artırmaktadır. Hem hayvanlar hem de insanlar *Salmonella* rezervuarı olarak işlev görebilir. Koyun, keçi, sığır, tavuk ve domuzlara ek olarak, *Salmonella* ile enfekte olabilen diğer hayvanlar arasında kazlar ve diğer kuşlar, kertenkeleler ve diğer sürüngenler, kabuklu deniz hayvanları ve kaplumbağalar gibi amfibiler de yer almaktadır (Gómez-Aldapa, Torres-Vitela, Villarruel-López, & Castro-Rosas, 2012; Morley ve ark., 2006).

Kedi ve köpeklerde bulaşma genellikle ya doğrudan ya da dolaylı olarak fekal-oral yolla gerçekleşir (Carter, & Quinn, 2000). Tanaka ve arkadaşları (1976), köpeklerde kontamine dışkının ağız yoluyla verilmesiyle, deneysel olarak taşıyıcı bir durum oluşturmayı başarmışlardır. Köpeklerin leş yeme ve koprofaji eğiliminde olmaları, *Salmonella* türlerinin bulaşması ve reinfeksiyonu için risk oluşturmaktadır. Birçok kedi ve köpeğin dolaşmasına izin verilmesi, bu hayvanların leşlere erişebilmesine ya da yabani hayvan türlerini avlayabilmesine olanak sağlamaktadır. Özellikle yabani fareler, kuşlar, kertenkeleler, kaplumbağalar ve terrapinler gibi sürüngenlerin köpekler için önemli enfeksiyon kaynakları oldukları bilinmektedir. Çalışmalar, fare ve sıçanlardan 50'den fazla *Salmonella* serovarının izole edildiğini bildirmişlerdir (Weber, 1982).

Kedi ve köpeklerin beslenmesinde yaygın olarak kullanılan et ürünleri (özellikle tavuk), sakatat ve et-kemik unu, *Salmonella* ile sık sık kontamine olmaktadır (Carter, & Quinn, 2000; Morley ve ark., 2006; Finley ve ark., 2008). *Salmonella* kontaminasyonu açısından köpek mamalarını inceleyen çalışmalar, *Salmonella*-pozitif ticari kuru diyetlerin ortaya çıkma oranının, büyük olasılıkla daha iyi süreç kontrolleri nedeniyle yıllar içinde azaldığını göstermektedir (Gunnarsson, Hurvell, Nordblom, Rutqvist, & Thal, 1974; Li ve ark., 2012b; Lowden ve ark., 2015). Bununla birlikte geçmiş araştırmalarda, köpek ödül mamalarında da *Salmonella* kontaminasyonu rapor edilmiştir (FDA, 2024; Willis, 2001). Çiğ veya az pişmiş kümes hayvanı eti veya yumurtası hem insanlar hem de evcil hayvanlar için *Salmonella* kaynağı olabilir. Bazı çalışmalar yumurtaların 10°C ve üzerindeki sıcaklıklarda depolanması sırasında bakterilerin hayatta kaldığını ve üreldiğini rapor etmişlerdir (Bradshaw, Shah, Forney, & Madden, 1990; Schoeni, Glass, McDermott, & Wong, 1995).

2.7.2. Kedi ve Köpeklerde *Salmonella* Prevalansını Etkileyen Faktörler

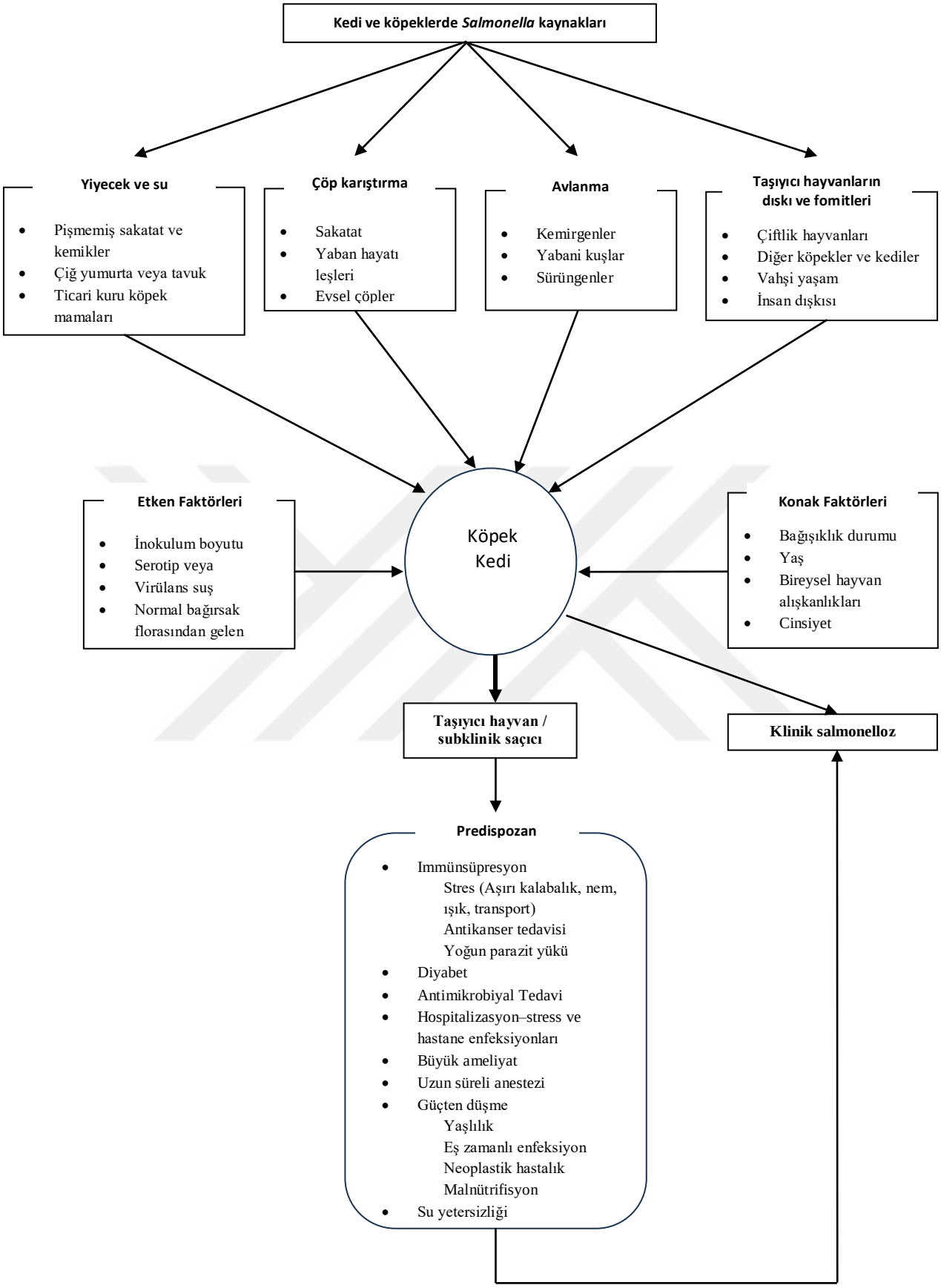
Kedi ve köpeklerde *Salmonella* prevalansını etkileyen faktörler şekil 4'te ayrıntılı olarak verilmiştir. Çalışmalar, sağlıklı kedi ve köpeklerin hastalığa karşı yüksek bir doğal dirence sahip olduklarını, klinik hastalığa karşı bu doğal direncin, çeşitli immünosupresif veya stres faktörleri tarafından azaltılabileceğini bildirilmişlerdir (Carter, & Quinn, 2000). Köpek barınakları ve veteriner hastaneleri gibi kapalı hayvan gruplarında; hayvanlar aşırı kalabalığa maruz kalmakta, beslenme, ısınma, ışık ve nem değişiklikleri gibi çevresel stresler yaşamaktadır. Bu durum da hastalıkla ilgili salgınların ortaya çıkma eğilimini artırmaktadır. Veteriner hastanelerindeki ek stresler arasında immünosupresif tedavi, ameliyat, uzun süreli anestezi ve antimikrobiyal tedavi yer almaktadır (Carter, & Quinn, 2000).

Çalışmalar, diğer hastalıklar nedeniyle bağışıklığı zayıflamış hayvanların salmonelloz olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca ishal durumlarının da *Salmonella* prevalansı üzerinde etkili olduğu görülmektedir (Van Immerseel ve ark., 2004; Reimschuessel ve ark., 2017). Antimikrobiyal ajanların kullanımının önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Bu durum, *Salmonella*'ya karşı antagonistik olan rakip bağırsak mikroflorasının antibiyotik tarafından seçici

olarak ortadan kaldırılmasına ve böylece *Salmonella* serovarlarının çoğalması için daha elverişli bir ortam yaratılmasına bağlanmıştır (Carter, & Quinn, 2000; Reimschuessel ve ark., 2017).

Leonard ve arkadaşları (2011), köpeklerin salmonelloz açısından pozitif çıkma ihtimalinin şu durumlarda daha yüksek olduğunu tespit etmiştir; çiftlik hayvanlarıyla temas, son 30 gün içinde probiyotiklerle tedavi, çiğ et ve çiğ yumurta gibi gıdalarla beslenme, ticari veya ev yapımı çiğ gıda diyetiyle beslenme, ev yapımı pişmiş diyetle beslenme, evde birden fazla köpeğin yaşıyor olmasıdır. Bunlara ek olarak Bagcigil ve arkadaşları (2007), nakliyenin/taşımanın salmonelloz riskini artırabileceğini, Jajere ve arkadaşları (2014), cinsiyet faktörünün *Salmonella* prevalansı üzerinde etkili olabildiğini de öne sürmüşlerdir. Ayrıca *Salmonella* prevalansının hayvanların yaşadığı ortamdan da (şehir veya kırsal, dışarı çıkma veya ev ortamında yaşama) etkilendiği bilinmektedir (Reimschuessel ve ark., 2017; Tupler ve ark., 2012).

Dünya çapında kedi ve köpeklerde *Salmonella* prevalansı üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Farklı coğrafya ve yaşam ortamındaki köpeklere ait prevalans değerleri tablo 2'de gösterilmiştir. Coğrafya ve sıcaklık etkilerinin *Salmonella* izolasyon oranları üzerinde etkili olduğu, yıl ve mevsim faktörlerinin de *Salmonella* prevalansını etkilediği bilinmektedir (Carter, & Quinn, 2000; Jay-Russell, Hake, Bengson, Thiptara, & Nguyen, 2014; Reimschuessel ve ark., 2017; Venter, 1988).



Şekil 4. Kedi ve köpeklerde *Salmonella* kaynakları ve asemptomatik taşıyıcı hayvanlarda klinik salmonellozu tetikleyebilecek predispozan faktörler Carter & Quinn (2000)'den uyarlanmıştır.

Tablo 2. Köpeklerde *Salmonella* prevalansının coğrafi ve yaşam ortamına göre dağılımı

Kategoriler	**Coğrafi bölge/Ülke**	**Taşıyıcı köpekler/ Toplam numune**	**Prevalans (%)**	**Referans**
Ev hayvanları	Xuzhou, China	23/243	9.47	Wei ve ark. (2020)
	Valensiya Bölgesi/İspanya	6/325	1.85	Bateller ve ark. (2020)
	Addis Ababa/Etiyopya	42/360	11.7	Kiflu ve ark. (2017)
	Birleşik Devletler	60/2422	2.5	Reimschuessel ve ark. (2017)
	Midlands/Birleşik Krallık	1/126	0.8	Lowden ve ark. (2015)
Yatılı pansiyonlar	Midlands/Birleşik Krallık	0/43	0.0	Lowden ve ark. (2015)
	Tehran/Iran	28/181	15.5	Shimi ve ark. (1976)
	Florida/USA	21/126	16.6	McElrath ve ark. (1952)
Köpek barınakları	Toskana/İtalya	25/41	60.9	Selmi ve ark. (2011)
	Teksas	27/554	4.9	Leahy ve ark. (2016)
	Hawke's Bay/ New Zealand	5/150	3.3	Timbs et al. (1975)
Yarış tazısı yetiştirme kulübeleri	Midlands/Birleşik Krallık	0/39	0.0	Lowden ve ark. (2015)
Sokak köpekleri	Kuzeybatı Meksika	24/385	6.27	Núñez Castro ve ark. (2019)
	Bursa/Türkiye	9/82	11.0	Kocabıyık ve ark. (2006)
Askeri köpek bakımevi	Lower Saxony/Germany	51/80	63.8	Schotte ve ark. (2007)

2.8. *Salmonella* İzolasyonu ve Tanımlanması

2.8.1. Konvansiyonel Yöntemler

Salmonella'lar, tespit edilmelerinde kullanılan kendilerine özgü biyokimyasal ve genetik özelliklere sahiptirler (Oo ve ark., 2022). Kullanılan yönteme bağlı olarak, standart kültür metotları, görünür *Salmonella* kolonilerine dayandığından ve daha sonra biyokimyasal ve/veya serolojik testler ile karakterize edilebildiğinden bir sonuç

elde etmek için tipik olarak 5-7 gün gerektirir (Odumeru, & León-Velarde, 2012). Bu nedenle *Salmonella* etkenlerini tespit etmek için daha hızlı immünolojik ve moleküler tarama yöntemleri geliştirilmiştir. Bununla birlikte, kültüre dayalı tanımlama yöntemleri en yaygın kullanılan deteksiyon teknikleridir. Bu teknikler, selektivite ve sensitiviteleri nedeniyle *Salmonella*'nın tespitinde altın standart olmaya devam etmektedirler. Dünya çapında prosedür tekdüzeliği amacıyla bakteri izolasyon yöntemlerinin standartizasyonuna ihtiyaç vardır. *Salmonella*'nın dışkıdan tespitine yönelik standartlardan biri ise 2002, 2012 ve 2017 tarihli ISO 6579'dur (ISO, 2022). Dünyanın önde gelen kuruluşlarından biri olan FDA tarafından yayınlanan Bacteriological Analytical Manual (BAM) da en sık kullanılan *Salmonella* izolasyon kılavuzlarından biridir. *Salmonella*'nın dışkıdan izolasyonu için standart bir kılavuza uyulması; laboratuvar personeli, araştırmacılar ve epidemiyologlar için etkili tanı, maksimum geri kazanım ve laboratuvar testlerinin yüksek hassasiyetini sağlamak açısından önemlidir. Bu standartlar, dünyanın dört bir yanındaki laboratuvarlardan aldığı sonuç ve geri bildirimlere dayanarak *Salmonella*'nın dışkıdan etkili bir şekilde geri kazanılmasını sağlamak için yıllar içinde geliştirilmişlerdir (FDA, 2022, 2023, 2024; ISO, 2022).

Salmonella'lar genellikle kontamine dışkı yoluyla yayılırlar. Gıda kaynaklı hastalıkların ve salmonellozun bulaşması, doğrudan fekal-oral yolla veya dışkı ile kontamine yem ve su aracılığıyla gerçekleşir. Bu durum da dışkıyı, *Salmonella* serovarlarının önemli rezervuarı haline getirmektedir (Kumar, Sharma, Sehgal, & Kumar, 2009; Nesa, Khan, & Alam, 2011; Oludairo, Kwaga, Dzikwi, & Kabir, 2013; Ehuwa, Jaiswal, & Jaiswal, 2021; EAIDG, 2022; Atlaw ve ark., 2022).

2.8.1.1. Dışkı Örneği Toplama

Sahada veya hastalardan dışkı örnekleri toplamak için sterilize edilmiş malzemeler kullanılmalıdır. Kaplar kullanılıyorsa, temiz, sterilize edilmiş olup, sabun veya dezenfektan kalıntısı içermemelidir (FDA, 2022). Dışkı örnekleri en az 25 g toplanmalıdır. Sadece küçük dışkı örnekleri ve sürüntülerin toplandığı durumlarda, numuneler transport besiyerlerine alınabilir (ISO, 2002). Numuneler soğuk ortamda tutulmalı ve toplandıktan sonra en fazla 8 saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır.

Ancak, sekiz saat içinde laboratuvara ulaştırılmazsa, < -70°C'de dondurulmalı veya kuru buz içinde saklanmalıdır (WHO, 2010b). Numuneler herhangi bir antibiyotik tedavisi başlamadan önce toplanmalıdır (OIE, 2018).

Subklinik enfeksiyonu olan hayvanlarda *Salmonella* izolasyonuna özellikle dikkat edilmelidir, çünkü bu hayvanlar bakterileri sadece aralıklı olarak ve düşük sayılarda salgılayabilirler. Ayrıca, dışkıdaki *Salmonella* popülasyonu tipik olarak diğer enterik floranınkinden çok daha düşüktür. Örnek boyutunun ve daha fazla bireyi temsil eden örnek sayısının arttırılması, ayrıca örneklemenin tekrarlanması *Salmonella* tanısının duyarlılığını arttırabilir. Bakteriler genellikle dışkı örneklerinde kümelendiğinden, kültürden önce örneğin iyice karıştırılması da prosedürün hassasiyetini arttırabilir (Cannon, & Nicholls, 2002).

2.8.1.2. Numune Analizi

Salmonella türleri bir numune içinde eşit olarak dağılmayabilir. Bu nedenle numune testten önce karıştırılmalı ve test materyali numune içerisinde çeşitli yerlerden alınmalıdır (WHO, 2002; HPA, 2007). Bu örneklerden *Salmonella*'ların en iyi şekilde izole edilmesini sağlamak için çeşitli adımlar uygulanır (WHO, 2002). En iyi izolasyon; subletal/ölümcül hasarlı *Salmonella* etkenlerini canlandırmak ve çoğaltmak için ön zenginleştirme sıvılarının, rakip organizmaları baskılamak için inhibitör maddeler içeren zenginleştirme ortamlarının ve *Salmonella*'ları diğer enterobakterilerden ayırmak için seçici besiyerlerinin kullanımını içeren tekniklerle elde edilebilir (WHO, 2022).

2.8.1.3. Fekal Örneklerden *Salmonella*'nın İzolasyonu

1. Gün: Seçici olmayan ön zenginleştirme

Seçici olmayan ön zenginleştirme aşamasında; 1 g dışkı + 9 ml ön zenginleştirme sıvısı, 25 g dışkı + 225 ml ön zenginleştirme sıvısı veya 20 g dışkı + 180 ml ön zenginleştirme sıvısı süspanse edilir. Özetle bu aşama, 9 kısım ön zenginleştirme sıvısında 1 kısım numunenin inoküle edilmesini içerir (HPA, 2007). Bunun nedeni,

örneklenen dışkı hacminin, tespitin hassasiyetini belirlemesidir. Bu nedenle genellikle büyük miktarda numune kullanılması tavsiye edilmektedir (WHO, 2010b).

Salmonella asemptomatik hayvanların dışkılarında, çevresel örneklerde, hayvan yemlerinde ve gıdalarda az sayıda bulunabilir. Bununla birlikte, genellikle diğer *Enterobacteriace* ve/veya bakteri aileleri *Salmonella*'dan daha fazla sayıda bulunmaktadırlar. Ön zenginleştirmede amaç; ısı, donma, kuruma, asit veya ozmotik şok nedeniyle ölümcül derecede hasar görmüş *Salmonella* bakterisinin hasarının onarılmasıdır (Smith ve ark., 2013). Bu nedenle, izolasyona yardımcı olmak için ön zenginleştirme ortamının kullanılması önemlidir. Ayrıca, düşük sayıdaki *Salmonella*'nın tespitine de olanak sağlamak için ön zenginleştirme gereklidir (ISO, 2002). Burada refakatçi floradaki sayı artışı önemsenmez (Smith ve ark., 2013).

Salmonella analizinde ISO 6579'a göre, hiçbir selektif inhibitör içermeyen ve refakatçi floranın olası olumsuz pH değişimlerine karşı tamponlanmış ön zenginleştirme besiyeri önerilmektedir (ISO, 2002). Tamponlanmış peptonlu su (BPW), ISO-6579 tarafından önerilen ön zenginleştirme sıvısıdır. BPW, test materyali ile ortam sıcaklığında inoküle edilir ve ardından 18-24 saat boyunca 37 ℃ ± 1°C'de inkübe edilir (ISO, 2002). Laktoz broth (LB) ise FDA tarafından *Salmonella* tespiti amacıyla önerilen ön zenginleştirme sıvısıdır. LB besiyerinin 35°C'de 24±2 saat inkübasyonu önerilmektedir (ISO, 2016; ISO, 2002).

Salmonella izolasyonunda ön zenginleştirme ortamlarının seçimi kadar, inkübasyon süreleri ve sıcaklıkları da önemlidir. Ön zenginleştirme aşamasında inkübasyon süresinin kısaltılması, stresli veya hasarlı *Salmonella*'ların onarımına yetmediği için tavsiye edilmemektedir (Pignato ve ark., 1995; Rasamsetti, Berrang, Cox, & Shariat, 2021).

2. Gün: Seçici ön zenginleştirme

Salmonella izolasyonunda başarı, genellikle inkübe edilen ön zenginleştirme besiyerinin seçici zenginleştirme besiyerine inoküle edilmesiyle arttırılır (Odumeru, & León-Velarde, 2012). Zenginleştirme besiyerleri, diğer bakterilerin gelişmini engellerken, *Salmonella*'ların çoğalmasına seçici olarak izin veren inhibitör maddeler içeren sıvı veya yarı katı agar besiyerleridir. Besiyerinde bulunan bu kimyasalların

derişimleri, *Salmonella* etkenine minimum zarar verecek kadardır (Halkman, 2005).

Seçici zenginleştirme ortamlarına örnek olarak; Tetrathionate broth veya Muller Kauffmann Tetrathionate broth, selenite F broth, Rappaport-Vassiliadis (RV) broth veya modifiye yarı katı Rappaport-Vassiliadis (MRSV) besiyerleri verilebilir. Yanlış negatif sonuç alma riskini azaltmak için birden fazla seçici zenginleştirme kullanmanın daha avantajlı olduğu belirtilmiştir (ISO, 2002; OIE, 2010). Ayrıca çoğu Gram-pozitif bakteri veya *Proteus* gibi diğer Gram-negatif bakterileri baskılamak için besiyerine novobiyosin gibi antibiyotiklerin eklenmesi önerilmektedir (OIE, 2018). Seçiciliği artırmak için yüksek sıcaklıklar belirlenmiştir. Rappaport-Vassiliadis bazlı besiyerlerinin inkübasyonu için 41,5℃ önerilmektedir (Voogt, Raes, Wannet, Henken, & Van De Giessen, 2001).

10 ml seçici zenginleştirme I ve II'nin (Tetratiyonat broth ve Rappaport Vassiliadis (RVS) broth veya selenite F broth) her birine sırasıyla 1 ml ve 0,1 ml seçici olmayan ön zenginleştirme sıvısından inoküle edilir. Tetratiyonat broth 37℃'de ve Rappaport Vassiliadis broth veya selenit F broth 41,5℃ ± 1℃'de 24 saat boyunca inkübe edilirler (HPA, 2007). Tetrathionate broth, *Proteus* ve *Pseudomonas* bakterilerinin üremelerini önlemek için iyi bir kontrol sağlaması nedeniyle dışkı örneklerinde özellikle tavsiye edilmektedir (WHO, 2010b). Rappaport-Vassiliadis, günümüzde gıda veya dışkı örneklerinden *Salmonella* izolasyonu için önerilmektedir (El Shamy, Bakr, Gomaa, & Barheem, 2008).

3. Gün: Seçici besiyerlerine ekim

Selektif besiyerleri hedef bakteriler için seçici bir rol oynar ve dışkıdaki diğer bakterileri inhibe eder. Bu besiyerleri, *Salmonella*'yı agar üzerindeki görünümlerine göre diğer türlerden ayırmak için tasarlanmıştır. *Salmonella* dışındaki bakterilerin gelişmesini engellerler, ayrıca genellikle laktoz fermantasyonu ve hidrojen sülfür (H_2S) üretimi gibi bazı temel diferansiyel biyokimyasal özellikler hakkında bilgi verirler (OIE, 2010; OIE, 2018).

İnkübe edilmiş selektif ön zenginleştirme besiyerlerinden 10 µl seçici besiyerleri üzerine ekimler yapılır (WHO, 2010b). Sonuçlar 37°C'de 24 ve 48 saatlik inkübasyon sonrası makroskopik olarak gözlemlenir (OIE, 2010). *S.* Abortus ovis yavaş büyüyen

bir serovar olması nedeniyle, besiyerlerinin 72 saate kadar inkübe edilmesi ve seçici olmayan kanlı agar kullanılması önerilmektedir. Seçici besiyerleri çok çeşitlidir ve seçim tipik olarak maliyete ve numuneye bağlı olarak gerçekleştirilir (Mistry, 2013; OIE, 2018).

Salmonella için seçici olarak en yaygın kullanılan besiyerleri; xylose-lysine-desoxycholate (XLD) agar, xylose lysine tergitol-4 (XLT4) agar, *Salmonella Shigella* (SS) agar, bismuth sulfite (BS) agar, hektoen enterik (HE) agar ve brilliant green (BG) agardır. Tüm bu ortamlar hem seçici hem de diferansiyel bileşenler içermektedir (Rall, Rall, Aragon, & Silva, 2005). *Salmonella*'lar bu tür besiyerlerinde, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Citrobacter* ve *Hafnia* bakterileri gibi bazı istisnalar dışında, genellikle ortamda bulunan diğer bakteri kolonilerinden ayırt edilebilen karakteristik koloniler oluştururlar. Laktozu fermente eden *Salmonella*'lar zaman zaman izole edilebilmekte ve H_2S üretimi değişkenlik gösterebilmektedir (OIE, 2018).

Salmonella'ya özgü enzimler için kromojenik substratlar içeren çeşitli besiyerleri yakın zamanda geliştirilmiştir. Bu besiyerleri özellikle *Salmonella* türlerinin bu substratları hidrolize etmesini sağlar ve *Salmonella* olmayan kolonilerden açıkça ayırt edilebilen, renkli *Salmonella* kolonilerinin üremesini sağlarlar (Rall ve ark., 2005). Rambach agar (RAM), *Salmonella*'nın propilen glikolden asit üretme kabiliyetinden faydalanmak için tasarlanmış bir besiyeridir. Seçici özelliğinin, safra tuzlarının varlığından kaynaklandığı bildirilmiştir (Mistry, 2013).

4. Gün

24 ± 2 saat inkübasyondan sonra üreyen tipik *Salmonella* kolonisinin görünümü aşağıda bazı selektif besiyerleri için ayrı ayrı verilmiştir (HPA, 2007; Perez ve ark., 2003; WHO, 2010b).

-Hektoen enterik (HE) agar: Koloniler mavi-yeşil ile mavi renkli olarak görülürler. Birçok *Salmonella* kültürü büyük, parlak siyah merkezlere sahip koloniler veya neredeyse tamamen siyah koloniler olarak görünebilirler.

-Xylose lysine desoxycholate (XLD) agar: Siyah merkezlere sahip olabilen pembe koloniler olarak görülürler. Kolonilerin etrafında hafif şeffaf kırmızı halo ve siyah kolonileri çevreleyen ortamda pembe-kırmızı bir bölge görülebilir.

-Bizmut sülfit (BS) agar: Kahverengi, gri veya siyah koloniler olarak görülürler, bazen metalik bir parlaklıkları mevcuttur. Genellikle, kolonilerin etrafını çevreleyen ortam başlangıçta kahverengidir. Ancak inkübasyon süresinin uzamasıyla zamanla siyaha dönebilir ve kolonilerin etrafında şeffaf alanlar görülebilir.
-Brilliant green (BG) agar: Koloniler kırmızı/pembe renklidir. Diğer enterik bakteriler genellikle yeşil veya sarı görünürler.

Daha sonra selektif agarlarda üreyen *Salmonella* şüpheli koloniler, biyokimyasal doğrulama ve serotiplendirme için nutrient agar (NA) gibi seçici olmayan besiyerlerine pasajlanırlar. Doğrulama için selektif agarlarda en az beş koloninin tanımlanması tavsiye edilmektedir. Ekim yapılan agarlar 37°C ± 1°C' de 24 saat ± 3 saat inkübe edilirler (ISO, 2002; WHO, 2010).

5.-7. Gün: Biyokimyasal tanımlama ve serotiplendirme

ISO-6579, 2002 standardı; şeker fermentasyon (glikoz, laktoz ve sükroz gibi) testi, üre, sitrat, L-lizin dekarboksilaz, H_2S, motilite, metil kırmızısı, vogues proskaer (VP), indol ve β-Galaktosidaz (ONPG) testlerini önermektedir. Bunlar için üçlü şeker demir (TSI) agar, kliger demir agar (KIA), Christensen üre buyyonu, Simmons sitrat agar, MR/VP buyyonu, SIM agar, lysine ıron agar (LIA) besiyerleri kullanılabilir. Kovac's, Barritt's A (alfa-naftol) ve Barritt's B (KOH) gibi reaktiflerin, bazı biyokimyasal testleri tamamlamak için inkübasyondan sonra kullanımları önerilmektedir (Oludairo ve ark., 2022; WHO, 2010). ISO 6579'da 2017 yılında yapılan değişiklik, metil-kırmızı, simmon-sitrat, H_2S, motilite ve üreaz biyokimyasal testlerinin yapılmasını tavsiye etmiş, Vogues Proskaer testini silmiş, indol ve β-Galaktosidaz (ONPG) testlerini ise isteğe bağlı hale getirmiştir. Tüm biyokimyasal testler 37ºC'de 18-24 saat inkübe edilir. Ancak VP besiyeri 48 saatlik inkübasyona ihtiyaç duyar (WHO, 2003; Oludairo ve ark., 2022). Yukarıdaki biyokimyasal testlere dayanarak *Salmonella*'nın tanımlanabileceği öngörülmektedir.

Günümüzde, çok sayıda örnekten izole edilen mikroorganizmaların hızlı bir şekilde doğrulanmasını sağlayan biyokimyasal testlerin minyatürleştirilmiş formları geliştirilmiştir (Lee, Runyon, Herrman, Phillips, & Hsieh, 2015). Bu sistemler, geleneksel biyokimyasal testlere kıyasla gerekli reaktif madde, besiyeri ve gereç

hacmini büyük ölçüde azaltmakta ve kısa sürede daha fazla sonuç vermektedirler (Fung, 2002; Ge, & Meng, 2009). API 20E test kiti, *Enterobacteriaceae* ailesinin üyelerini tanımlama ve ayırt etmede yaygın olarak kullanılan ticari biyokimyasal testlere örnek olarak verilebilir. Bu ticari test kiti, belirli mikroorganizmaları tespit etmeyi hedefleyen ve en fazla 20 spesifik besiyeri veya substrat içeren sterilize edilmiş, tek kullanımlık bir mikropleyt plakadan oluşur. *Salmonella*'nın tür düzeyinde tanımlanması, istenen sıcaklıkta 16-24 saatlik bir inkübasyon süresinden sonra bu sistemle belirlenebilmektedir. Bir başka hızlı doğrulama sistemi olan BD Phoenix cihazı ise, mikroorganizmanın kimliğini belirlerken bir dizi geleneksel, kromojenik ve florojenik biyokimyasal test kullanmaktadır. Testler, çeşitli indikatör sistemleri tarafından tespit edilen spesifik substratların mikroorganizmalar tarafından kullanımına ve yıkımlanmasına dayanmaktadır. Cihaz, 24 saatlik inkübasyon sürecince 50-100 bakteri ile aynı anda çalışabilme imkanı sağlamaktadır. Ayrıca bu süreç içerisinde ek reaktif ekleme ve sonrasında ek testler gerektirmediğinden dolayı zamandan ve maliyetten tasarruf sağlamaktadır (El-Liethy, Hemdan, & El-Taweel, 2020; Klingler ve ark., 1992).

2.8.1.4. Serotipleme

Salmonella subtiplendirilmesinde fenotipik ve moleküler olarak çeşitli yöntemler mevcuttur. Fenotipik yöntemler arasında; lam aglütinasyonu (Kauffmann-White-Le Minor şeması), faj tiplendirme vb. yer almaktadır. Moleküler tiplendirme teknikleri; darbeli alan jel elektroforezi (PFGE), LPS ve flagellar yapısal genlere dayalı moleküler testler, tüm genom (ORFeome) karşılaştırmaları, çoklu lokus dizilim analizi (MLST) gibi yöntemlerdir (Wattiau, Boland, & Bertrand, 2011). Lam aglütinasyonu ile serotiplendirme, halen referans yöntem olarak tanımlanmakta ve ilk taramada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testin ardından salgınla ilişkili suşları tanımlamak için genellikle moleküler alt tiplendirme yapılmaktadır (Wattiau ve ark., 2011).

1926 yılında Bruce White somatik ve flagella antijenlerinin analizini geliştirmiştir. Bu analiz 1961 yılında Fritz Kauffman tarafından 2000'den fazla serovarı ayırt edecek şekilde genişletilmiştir. 1980 yılında, bugünkü isimlendirme (Kauffman-White Şeması) önerilmiştir ve şu anda Paris, Fransa'daki Pasteur

Enstitüsü'nde bulunan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) *Salmonella* Referans ve Araştırma İşbirliği Merkezi tarafından sürdürülmektedir (Grimont, & Weill, 2007). *Salmonella* serotiplendirmesi, iki yüzey antijen grubu olan O antijenleri ve H antijenleri ile çok az sayıda serotipte (*S.* Typhi, *S.* Paratyphi C ve *S.* Dublin) bulunan Vi antijenlerinin immüno-reaktivitesine dayanmaktadır (Corcoran, 2013). Bu antijenler oldukça değişkendir, 64 adet O ve 114 adet H varyantının tanımlandığı bilinmektedir (Grimont, & Weill, 2007; McQuiston ve ark., 2008).

Serolojik doğrulama için her petriden (nutrient agar) 5 tipik ya da şüpheli koloni seçilmesi önerilmektedir. Serotiplendirmede, öncelikle "O" grubu serumların karışımı olan *Salmonella* polivalan antiserumu ile aglütinasyon testi uygulanmaktadır. Aglütinasyon testinde pozitif sonuç veren etkenin *Salmonella* pozitif olduğu kabul edilmekte ve daha sonra "O" spesifik grup antiserumları (A,B,C,D, ...) ile tekrar aglütinasyona tabi tutulmaktadır. Örneğin, *S.* Paratyphi A, B, C ve *S.* Typhi sırasıyla A, B, C1 ve D serogruplarının O antijenlerini taşımaktadır (Costa, Paixão, Tsolis, Bäumler, & Santos, 2012). Hareketli *Salmonella* türlerinde bu testlere ilaveten Faz-1 ve Faz-2'ye ait antiserumlar da kullanılarak serotip düzeyinde identifikasyon gerçekleştirilir. 5 kolonide de aglütinasyon oluşmamış ise test negatif olarak değerlendirilir (İzgür, 2010; OIE, 2012).

'O' antijeni bir agar besiyerinden alınan bakteri süspansiyonunda tespit edilmektedir. 'H' antijenlerinin tespiti, broth kültüründen alınan bir bakteri süspansiyonu üzerinde gerçekleştirilmektedir (bakterinin hareketliliğini sağlamak için). *Salmonella* bakterileri, spesifik ticari bir anti-serum ile lam üzerinde karıştırıldığında antijen-antikor komplekslerinin (aglütinasyon) oluşumu çıplak gözle görülebilir. Bu da 'O ve H' antijenlerinin lam aglütinasyonuyla kolayca belirlenmesini sağlamaktadır (Corcoran, 2013; Costa ve ark., 2012).

Genellikle aynı anda yalnızca bir H antijeni eksprese edilse de, hem H1 hem de H2'nin saf kültürlerde tespit edilebilmesi mümkündür, çünkü iki faz aynı kültür veya kolonideki ayrı bakteri popülasyonları tarafından eksprese edilebilmektedir. Bununla birlikte, iki H fazından biri tespit edilemiyorsa "faz inversiyonu" adı verilen bir yöntem kullanılabilir. Bu yöntemde baskın olmayan fazın büyümesini destekleyecek özel bir besiyerinde (örn. Sven Gard) spesifik bir antiserum ile baskın fazın inhibe edilmesi sağlanmaktadır (Grimont, & Weill, 2007).

Belirli bir suşta tanımlanan antijenler antijenik formülleriyle anılmaktadırlar. Bu formül, organizmanın alt tür/tür numarasını, 'O' (somatik) antijenini, faz I 'H' (flagellar) antijenini ve faz II H antijenini içermektedir. Örneğin, 'O' antijeni 45 olarak gösterilen, 'H' antijenleri 'g' ve 'z51' olarak gösterilen ve faz 2 'H' antijeni olmayan bir *S. enterica* subsp. *houtenae* suşu *Salmonella* Serotip IV 45:g,z51 olarak yazılır.

Bakteriyofajlar, yalnızca bir bakteri hücresi içinde üreyebilen veya çoğalabilen virüslerdir (Corcoran, 2013). Faj tiplemesi, belirli bir fajın konak bakteriye özgüllüğüne dayanmaktadır. Bu ilişki, bilinen fajların belirli konakçıları tanımlamak için kullanılmasını sağlamaktadır. Belirli fajlar yalnızca spesifik bir serotipin belirli suşlarını lize edebilmekte, bu da aynı serotipin suşları arasında ayrım yapılmasını sağlamaktadır. Faj tipini belirlemek için her suşa ait lizis paterni standart bir şema ile karşılaştırılmaktadır (Lappe, Doran, O'connor, O'hare, & Cormican, 2009). *Salmonella* izolatlarının faj tiplendirmesi, belirli bir izolatın uygun dilüsyonlarda bir dizi bakteriyofaja karşı duyarlılığına dayanmaktadır (Rabsch, 2007).

2.8.2. Hızlı Tespit Yöntemleri

Geleneksel kültür yöntemleri; kullanım kolaylığı, güvenilirliği ve makul maliyeti gibi nedenlerle teşhis laboratuvarlarında rutin tespit için tercih edilmektedir. Ancak bu yöntemler, kullanılan biyokimyasal teste bağlı olarak ön zenginleştirmeden tanımlama sürecine kadar en az üç gün gerektirmektedir (Lee ve ark., 2015). Kültür ortamının hazırlanması, besiyerlerinin ekimi/inokulasyonu, kolonilerin makroskopik ve mikroskopik incelemesi gerektirdiğinden zahmetlidir (Mandal, Biswas, Choi, & Pal, 2011). Ayrıca, geleneksel yöntemler düşük hassasiyetleri nedeniyle sınırlı olabilirler (Lee ve ark., 2014). Canlı, ancak kültürlenemeyen patojenler (VBNC) nedeniyle yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca, analiz edilecek çok sayıda numune ile yüksek verimli tarama gerektiren durumlarda, bu yöntemler büyük bir dezavantaj yaratmaktadır (Tablo 3).

Hızlı tespit yöntemleri arasında, (i) Kütle Spektrometresi Tabanlı Yöntemler: matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS), sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (LC-MS); (ii) İmmünolojik Tabanlı Testler: enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA), lateks

aglütinasyon yöntemi ve immünokromatografi testi; (iii) Moleküler Tabanlı Testler: polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), döngü aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP), nükleik asit dizisi tabanlı amplifikasyon (NASBA), rekombinaz polimeraz amplifikasyonu (RPA), DNA mikrodizileri ve tüm genom dizilimi (WGS); (iv) Spektroskopi Yöntemi: Raman spektroskopisi (SERS), Yakın kızılötesi spektroskopisi (NIR), Hiperspektral görüntüleme (HSI); (v) Elektrokimyasal Biyosensörler ve (vi) Işık Kırınımı Teknolojisi Yöntemi bulunmaktadır (Bell ve ark., 2016; Law, Ab Mutalib, Chan, & Lee, 2015; Mangmee, Reamtong, Kalambaheti, Roytrakul, & Sonthayanon, 2020). Genel olarak, hızlı tespit yöntemleri; zaman açısından verimli, hassas, spesifik ve emek tasarrufu sağlayan yöntemlerdir. Hızlı tespit yöntemlerinin geliştirilmesi, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde hayati bir önem taşımaktadır (Law ve ark., 2015).

Salmonella serotipleri arasındaki çapraz reaksiyon, bakterinin tanımlamasında karşılaşılan yaygın bir selektivite problemidir. Bu sorun immünolojik ve moleküler temelli testlerde ortaya çıkmakta ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir (Nga ve ark., 2010; Tiwari, & Kamat, 1986). DNA mikrodizileme ve tüm genom dizilemede (WGS) spesifik serogruplara ait bir veritabanı kütüphanesi mevcut olduğundan bu sorun kolayca önlenebilir (Guo ve ark., 2013; Ibrahim, & Morin, 2018). MALDI-TOF MS, LC-MS, Raman spektroskopisi, NIR spektroskopisi, HSI görüntüleme ve optik fenotipleme gibi diğer yöntemler genellikle *Salmonella* serovarlarını ayırt etmek için yeterince spesifik olan kendi spektral verilerini, kütle parmak izi verilerini veya saçılma görüntüleri verilerini geliştirmişlerdir (Pereira, Leme, Perdoncini, Valderrama, & Março, 2018; Seo, Yoon, Park, Windham, & Lawrence, 2014; Singhal, Kumar, Kanaujia, & Virdi, 2015; Singh ve ark., 2014; Yang ve ark., 2021). Elektrokimyasal biyosensör yönteminde, özel biyoreseptörlerin (aptamer tabanlı) kullanımı çapraz reaktivite sorunlarını önlemek için en iyi stratejidir. Hyeon ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, *S*. Enteritidis için diğer *Salmonella* serovarlarına çapraz reaktivite göstermeyen bir RNA aptamerini başarıyla geliştirmişlerdir (Hyeon ve ark., 2012).

2.8.2.1. Moleküler Tabanlı Testler

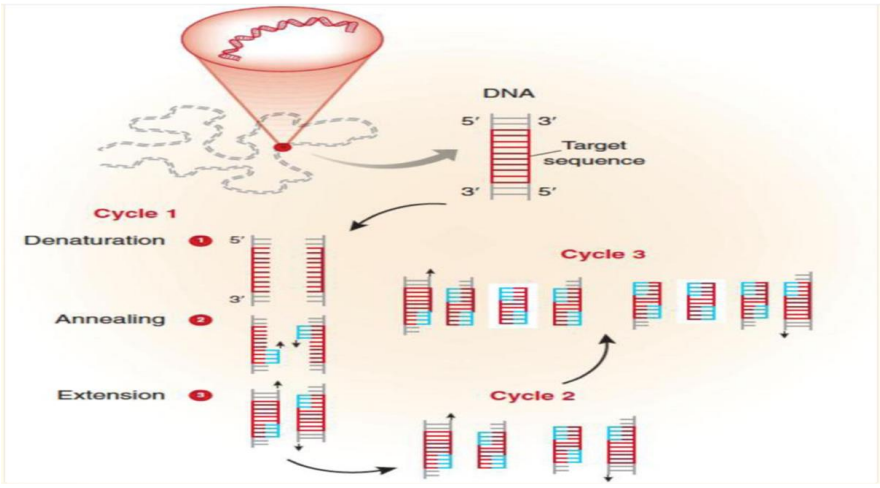
Moleküler tabanlı testler, hedeflenen spesifik DNA/RNA dizilerini tespit etmek için DNA/RNA probu veya primer olarak bilinen kısa oligonükleotid parçasının hibridizasyonunu kullanmaktadır (Lin, Zheng, Lin, Yuk, & Guo, 2020). Spesifik primer/prob mikroorganizmalardan izole edilebilmekte veya spesifik hedef biyoreseptörlerine göre tasarlanabilmektedir (Kang, & Kim, 2020). Bu yöntem yüksek hassasiyet ve özgüllük göstermekte, ayrıca tespit süresini sadece birkaç saate indirmektedir. Bunlar arasında; polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), döngü aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP), nükleik asit dizisi tabanlı amplifikasyon (NASBA), rekombinaz polimeraz amplifikasyonu (RPA), DNA mikrodizilemesi ve tüm genom dizilemesi (WGS) metotları yer almaktadır (Awang ve ark., 2021). Ayrıca prob hibridizasyonu, pulsed field gel electroforsis (PFGE), polimorfik DNA'nın rastgele amplifikasyonu (RAPD-PCR), DNA dizi analizi (DNA sequencing), AFLP (amplified fragment length polymorphism), VNTR (variable number tandem repeat), SNP (single nucleotide polymorphism) ve DNA mikrodizilimi (DNA microarray) gibi teknikler (Sareyyüpoğlu, 2010) de mevcuttur.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve PCR'ye dayalı diğer teşhis metotları hız, sensitivite, spesifite, tekrarlanabilirlik bakımından önemli avantajlara sahiptir (Oliveira ve ark, 2002). PCR'nin diğer avantajları arasında, reaksiyonun belirli bir substratın kullanılmasına ya da belirli antijenlerin ekspresyonuna bağlı olmaması yer alır. Bu özellik suşların biyokimyasal özelliklerindeki farklılıklar, fenotipik varyasyonlar ve saptanabilen antijenlerin eksikliğinden kaynaklanabilecek tanımlama hatalarına engel olmaktadır (Hoorfar, Baggesen, & Porting, 1999). Bu avantajlar, çok sayıda numune ile çalışılırken, bakteriyel tarama için klinik örnekler ve gıda numunelerinde *Salmonella* aranmasında PCR ve PCR'ye dayalı teşhis metotlarının kullanımlarının artmasını sağlamıştır.

Dışkı numunelerinden *Salmonella* tespitinde test performansını etkileyen en önemli engeller, PCR'yi inhibe eden bileşenler ve genetik olarak yakın ilişkili çok sayıda enterik bakterinin bulunmasıdır. Bunlar, *Salmonella* için gerçek zamanlı PCR (qPCR) ile çalışılırken son derece spesifik ve hassas primerlerin üretilmesinde zorluk teşkil etmektedir. Ayrıca, asemptomatik enfeksiyon sırasında *Salmonella*

kolonizasyonunun daha düşük enfektif yükü, PCR ile tespiti daha da sınırlayabilir (Chirambo ve ark., 2020). Bu sorunların önüne geçmek için, DNA ekstraksiyon prosedürlerinin kullanımı önerilmektedir (Giesendorf ve ark, 1992).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), güvenilirliği, yüksek doğruluğu ve spesifitesi nedeniyle bakteriyel tanımlamada ve teşhiste altın standart olarak kabul edilmektedir. PCR, nükleik asidin amplifikasyonunda kullanılan bir yöntemdir (Fenollar, & Raoult, 2004). Bu yöntem belirli bir koşulda özel moleküler bileşenler kullanarak, hedeflenen DNA dizilerinin binlerce, milyonlarca kopyasını oluşturken, benzersiz bir DNA bölgesini çoğaltarak çalışmaktadır (Şekil 5) (Lin ve ark., 2020; Watson, 2012). Başlangıçtan reaksiyon sonuna kadar 16 saat içinde kısa bir geri dönüş süresi sağlamaktadır. Belirli bir hedef DNA dizisini saptayarak tek bir bakteriyel patojenin tespit edilmesini sağlamaktadır (Velusamy, Arshak, Korostynska, Oliwa, & Adley, 2010). PCR işlemi, döngüsel üç aşamalı bir süreçten oluşmaktadır (Mandal ve ark., 2011). İlk olarak, çift sarmallı hedef DNA yüksek sıcaklıkta denatüre edilerek tek sarmallı DNA'ya dönüştürülür. Ardından, ileri ve geri primer olan iki tek sarmallı sentetik oligonükleotid veya spesifik primer DNA ipliklerine bağlanır. Bunu, tek sarmallı DNA'ya tamamlayıcı olan primerlerin deoksiribonükleotidlerin ve termostabil bir DNA polimerazın varlığıyla uzatıldığı polimerizasyon süreci izler. PCR amplifikasyon ürünleri, etidyum bromür ile boyanarak elektroforez jelinde bantlar halinde görüntülenmektedir (Zhao, Lin, Wang, & Oh, 2014).



Şekil 5. PCR reaksiyonunun şematik gösterimi (Garibyan, & Avashia, 2013).

Multiplex PCR (mPCR), birden fazla gen hedefinin eş zamanlı amplifikasyonu yoluyla konvansiyonel PCR'a kıyasla daha hızlı bir tespit sağlamaktadır. mPCR'nin temel prensibi konvansiyonel PCR ile benzerdir, ancak mPCR testinde birkaç spesifik primer seti kullanılmaktadır. Primer tasarımı mPCR'nin geliştirilmesi için büyük önem taşımaktadır. mPCR testinin başarılı bir şekilde gerçekleşmesi için primer setlerinin benzer bir annealing/bağlanma sıcaklığına sahip olması ve primerlerin konsantrasyonu önemlidir (Zhao ve ark., 2014). Bunun nedeni, mPCR'de primer dimerleri ile çoklu primer setleri arasında etkileşim meydana gelebilmesidir. Diğer önemli faktörler arasında PCR tampon konsantrasyonları, magnezyum klorür ve deoksinükleotid konsantrasyonları arasındaki denge, template DNA'nın miktarları, döngü sıcaklıkları ve Taq DNA polimeraz yer almaktadır (Cheah ve ark., 2008; Khoo ve ark., 2009; Markoulatos, Siafakas, & Moncany, 2002).

Son zamanlarda PCR reaksiyonlarında sıcaklık döngüleri sağlamak için kullanılan cihazların (thermocycler) hassas ölçüm aletleriyle birleştirilmesiyle, kantitatif gerçek zamanlı (q-PCR) PCR geliştirilmiştir. QPCR, PCR ürününün sentezlenirken hem tespit edilmesine hem de miktarının belirlenmesine olanak sağlamaktadır (VanGuilder, Vrana, & Freeman, 2008). Kalitatif ve kantitatif analiz yapan bu yöntem, spesifik (diziye özgün) çift işaretli problar veya spesifik olmayan (diziye özgün olmayan) floresan sinyalini ölçerek PCR ürünlerinin oluşumunu tüm reaksiyon boyunca sürekli olarak izleyebilmektedir. Floresan her döngüden sonra ölçülmektedir ve floresan sinyalinin yoğunluğu, o anda numunedeki DNA amplikonlarının anlık miktarını yansıtmaktadır. QPCR için en yaygın kullanılan floresan sistemleri arasında SYBR green, TaqMan probları ve moleküler belirteçler bulunmaktadır (Omiccioli, Amagliani, Brandi, & Magnani, 2009; Zhao ve ark., 2014). PCR ürünlerinin tespiti için agaroz jel elektroforezi gerektiren konvansiyonel PCR ve multipleks PCR zahmetli ve zaman alıcıdır, bu nedenle yüksek verimli analiz için uygun değildir ve optimizasyonu zordur (Patel, Bhagwat, Sanglay, & Solomon, 2006; Zhou ve ark., 2013). QPCR yöntemi, PCR sonrası işlemler gerektirmediğinden; düşük çapraz kontaminasyon riski, yüksek verimli analiz ve otomasyon sağlamaktadır (Fricker, Messelhäuber, Busch, Scherer, and Ehling-Schulz, 2007). QPCR'nin bu avantajları *Salmonella, Listeria monocytogenes, Escherichia coli* O157:H7 ve *Campylobacter* gibi gıda kaynaklı patojenlerin tespiti için çeşitli ticari qPCR kitlerinin geliştirilmesine

yol açmıştır (Maurer, 2011).

Tablo 3. PCR temelli yöntemlerin ve kültür metotlarının *Salmonella* tanımlamada avantajları ve dezavantajları.

Tespit Yöntemi	Avantajlar	Dezavantajlar	Sonuçlara Ulaşma Süresi
Kültür yöntemi	Hassasiyet, kromojenik ortam ile seçicilik, düşük maliyet	Yoğun iş gücü, uzun analizler, steril bir ortam gerektirir, sahada test yapılmaz, VBNC	Birkaç gün (3 ila 7 gün)
PCR	Yüksek hassasiyet ve özgüllük, güvenilirlik, multipleks deteksiyon (mPCR), gerçek zamanlı deteksiyon (qPCR)	PCR inhibitörü, canlı ve ölü hücreleri ayırt edemez, pahalı ekipman, iyi eğitimli personel gerektirir	2 gün (birkaç saat içinde tespit)

1990'lardan bu yana, moleküler tabanlı PCR testleri farklı örneklerden *Salmonella*'nın tespiti için yaygın olarak kullanılmaktadır (Abouzeed, Hariharan, Poppe, & Kibenge, 2000; Soumet ve ark., 1999). PCR testleri *Salmonella*'nın cins, tür ve/veya serotip spesifik genlerinin yanı sıra seçilmiş virülans veya antibiyotik direnç genlerini tespit etmek için kullanılmıştır (Tablo 4) (Maciorowski, Pillai, & Ricke, 2000; Oliveira ve ark., 2002). *InvA* geninin, istilacı *Salmonella* izolatlarında mevcut olduğu, insan ve hayvan bağırsaklarının epitel dokusunu istila etmekten sorumlu olduğu bildirilmiştir (Borriello ve ark., 2012). *Stn* geninin, bağırsak epitel hücreleri için toksik olduğu ve bağırsak bozukluklarına yol açtığı bilinmektedir. Bu genin seçilmesinin nedeni, farklı *Salmonella* serotiplerinde yaklaşık %99,00 oranında bulunmasıdır. Bu gen tek bir *Salmonella* serotipine özgü olmayıp tüm patojenik *Salmonella*'larda bulunmaktadır (Cheng, Eade, & Wiedmann, 2019; Li ve ark., 2021).

Woese ve ark (1987), bakterilerin ve diğer organizmaların filogenetik ilişkilerinin, genetik şifrenin değişmeyen bir bölgesinin tespiti ile saptanabileceğini bildirmişlerdir (Woese, 1987). Bakteriler için bu genetik bölgeler 5S, 16Sve 23S rDNA'yı şifreleyen genlerden meydana gelmektedir. Bakterilerin taksonomik tespitinde en çok kullanılan DNA bölgesinin 16S rDNA geni olduğu bildirilmiştir (Bottger, 1989; Palys ve ark, 1997; Kolbert, & Persing, 1999; Garrity, & Holt, 2001; Tortoli, 2003).

Tablo 4. PCR'da kullanılan bazı *Salmonella* gen bölgelerininin dağılımı

Gen	Tanımlama
Virülansı artıran genler:	
invA	Derin doku hücrelerinin istilası için gereken içselleştirmeyi tetikler.
InvE/A	İnvaziv proteinler
phoP/Q	İntramakrofaj sağkalımı ve gelişmiş safra direnci
stnB	*Salmonella* enterotoksin geni
slyA	Salmolizin
spvA, spvB	Virülans plazmid bölgesi
fimC	*S. enterica*'nın fimbrae geniyle ilişkilidir
his	*Salmonella* cinsine özgü histidin taşıma operonu geni
SpaQ	Tip III protein salgılama sisteminin salgılanması için gereklidir, virülansta rol oynar
Antibiyotik direncini kodlayan kasetlerdeki integron genleri:	
aadAla, pse1, blaoxa-1 benzeri	Ampisilin direnci
aadA2, aadA1a	Streptomisin direnci
dfrA1, dfrA12	Trimetoprim
sul1	Sülfonamidlere direnç
floR	Kloramfenikol ve florfenikolere direnç
gyrA	Nalidiksik asit direnci
Antibiyotik direncini kodlayan nonintegron genler (*Salmonella* için spesifik olması gerekmez):	
blaTEM	Ampisilin direnci
catA1, cm1A1	Kloramfenikol direnci
tet(A), tet(B), tet(G)	Tetrasiklin direnci
Diğer genler:	
16S rRNA	16S rRNA geni
oriC	*Salmonella*'nın replikasyon orijini
fliC	Faz 1 ve 2 flagellin proteinlerinin sentezinde rol oynar
hns	Birçok enterik bakteride DNA bağlayıcı bir protein kodlar

16S rDNA geninin, antimikrobiyel özelliği olan çeşitli kimyasallara karşı duyarlı olduğu ve bu gende meydana gelen mutasyonların, mikroorganizmanın antimikrobiyal kimyasallara duyarlılığını etkileyebildiği daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir. Ayrıca çalışmalarda antimikrobiyel ajanlara direncin 16S rDNA gen dizilimi

sayesinde saptanabildiği bildirilmiştir (Pfister ve ark, 2003a, 2003b). Bu özelliklere dayanarak, 16S rDNA gen diziliminin klinik mikrobiyolojide bakteriyel tanımlamada ya da cins ve tür düzeyinde filogenetik olarak yakın ve uzak ilişkilerin tespiti gibi durumlarda kullanıldığı bildirilmiştir (Garrity, & Holt, 2001).

2.8.2.2. Kütle Spektrometresi Tabanlı Yöntem

MALDI-TOF MS mikroorganizmaların hızlı ve güvenilir tanımlanması için kullanılan yeni bir kütle spektrometre teknolojisidir. Bu yöntem, laboratuvarlarda rutin olarak kullanılan çeşitli biyokimyasal parametreleri değerlendirerek tanımlama yapan otomatik sistemlerden farklıdır. MALDI-TOF MS yönteminde mikroorganizmalara ait proteinler iyonize edilmekte ve daha sonrasında manyetik alandan geçirilerek protein profilleri çıkarılmaktadır. Protein profil spektralarına ait grafiksel görüntüler ile, sistemin veri tabanındaki referans bakteriye ait grafiksel görüntüler karşılaştırılmaktadır. Bakteri türlerini tanımlamak için bir puanlama algoritması kullanılarak, mikroorganizmalar cins ve tür bazında tanımlanmaktadır (Akyar, & Can, 2013; Cheng, Chui, Domish, Hernandez, & Wang, 2016; Singhal ve ark., 2015).

MALDI-TOF MS yönteminin bir saatten daha az bir zamanda hızlı sonuç vermesi, analiz için çok az biyolojik materyale ihtiyaç duyması, yöntemin avantajları arasında yer almaktadır. Ayrıca örnek başına düşen maliyet bakımından da diğer yöntemlerle kıyaslandığında oldukça ekonomiktir (Ferone, Gowen, Fanning, & Scannell, 2020; Karaduman ve ark., 2017). Bu teknolojinin sınırlılığı; yeni izolatların tanımlanmasının, ancak spektral veri tabanının belirli cins/tür/alt tür suşlarının protein profillerini içermesi halinde mümkün olmasıdır (Singhal ve ark., 2015).

2.8.2.3. İmmünolojik Temelli Yöntemler

Salmonella'ların immünolojik temelli yöntemlerle tespiti, antikor-antijen etkileşimlerine dayanmaktadır. Bu yöntemde belirli bir antikorun, spesifik antijenine bağlanması hedeflenmektedir. Belirli bir antikorun antijenine bağlanma gücünün, immünolojik temelli yöntemlerin hassasiyetini ve özgüllüğünü belirleyen bir faktör olduğu bildirilmiştir. İmmünolojik temelli yöntemler, poliklonal ve monoklonal

antikorların kullanımını içermektedir (Zhao ve ark., 2014).

2.9. Antimikrobiyal Direnç

2.9.1. *Salmonella*'larda Antimikrobiyal Direnç

Antimikrobiyallerin kullanımı *Salmonella*'nın kontrolü ve tedavisi için önemlidir. Ancak 1990'ların başından bu yana, antimikrobiyal dirençli ve çoklu ilaca dirençli (MDR) *Salmonella* suşlarının birleşerek tedavide başarısızlığa yol açtığı bilinmektedir (Gong ve ark., 2013). Komplike olmayan *Enterobacteriaceae* enfeksiyonları için birinci basamak tedavi seçenekleri; ampisilin, amoksisilin-klavulanat veya birinci ve ikinci nesil sefalosporinler iken; şiddetli enfeksiyonlar için amikasin, üçüncü nesil sefalosporinler veya florokinolonların (enrofloksasin veya siprofloksasin) kullanılmasının daha uygun olduğu rapor edilmiştir (Koenig, 2012; Weese ve ark., 2011). *Salmonella* türlerinin çoğunun klinik vakalarda birinci basamak antibiyotik tedavilerine direnç göstermesi nedeniyle; florokinolonlar, üçüncü ve dördüncü nesil sefalosporinler, makrolidler gibi kritik öneme sahip antibiyotikler, invazif *Salmonella* enfeksiyonlarının tedavisinde bir seçenek haline gelmiştir (Collignon ve ark., 2016; Cuypers ve ark., 2018). Artan direncin bir sonucu olarak WHO, florokinolon dirençli *Salmonella* türlerini öncelikli patojenler listesine almış ve bu bakterilere karşı acil antibiyotik ihtiyacını bildirmiştir (Cuypers ve ark., 2018).

Antimikrobiyal direnç (AMR), hayvan ve insan sağlığı için önemli bir küresel tehdit oluşturmaktadır (O'Neill, 2016). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), *Enterobacteriaceae*'larda geniş spektrumlu β-laktamazların (GSBL), ampisilin hidrolize eden (AmpC) β-laktamazların ve karbapenemazların dünya çapında yayılması nedeniyle *Enterobacteriaceae*'ları kritik öneme sahip olarak tanımlamıştır. (Bezabih ve ark., 2021; Iredell, Brown, & Tagg, 2016; Salgado-Caxito, Benavides, Adell, Paes, & Moreno-Switt, 2021). Ayrıca, yeni ortaya çıkan direnç eğilimleri nedeniyle; mobil kolistin dirençli (Elbediwi ve ark., 2019; El-Sayed Ahmed ve ark., 2020), çoklu ilaca dirençli (Magiorakos ve ark., 2012) ve pan dirençli (pan-resistant) suşlarla ilgili (Sun ve ark., 2016) yayınların arttığı görülmektedir.

Enterobacteriaceae'de antimikrobiyal direncin en önemli mekanizmalarından

biri, TEM-, SHV- veya sefotaksim (CTX)-M-grup enzimleri gibi plazmid aracılı genişlemiş spektrumlu β-laktamazlar (GSBL) yoluyla, penisilinlerin ve sefalosporinlerin enzimatik inaktivasyonudur (Bush, 2013). GSBL üreten *Enterobacteriaceae*'nin sağlıklı ve hasta refakatçi hayvanlarda ortaya çıkması, veteriner hekimliği alanında enfeksiyon yönetimi için giderek artan bir zorluk teşkil etmektedir. Ayrıca GSBL direnci, insan tıbbında kritik öneme sahip antimikrobiyaller olan aminoglikozidler, florokinolonlar ve sülfametoksazol/trimetoprim (SXT) gibi antibiyotik sınıflarına karşı dirençle de ilişkilendirilmektedir (Coque ve ark., 2008; WHO, 2017). GSBL'ler veteriner hekimlikte beta-laktam antibiyotikleri hidrolize ve inaktive edebilen klinik ve ekonomik açıdan en önemli enzimlerdir. Bu bağlamda, bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar için sınırlı tedavi seçeneklerine sahip oldukları bildirilmiştir (Nóbrega, & Brocchi, 2014).

Enterobacteriaceae'de sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı artan direncin bir sonucu olarak karbapenemlerin kullanımının arttığı görülmektedir. Bu sefalosporin direncinin, büyük ölçüde sefalosporinleri hidrolize eden genişlemiş spektrumlu β laktamazların (GSBL) yayılmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (Hawkey, & Jones, 2009). Karbapenemler, penisilinler ve sefalosporinler gibi β laktam antibiyotiklerdir. Ancak tam kimyasal yapıları bakımından diğer β-laktam antimikrobiyal sınıflarından farklılık göstermektedirler. Karbapenemlerin, GSBL üreten bakterilere bağlı ciddi enfeksiyonlarda etkinliği kanıtlanmış tek β-laktam antibiyotikler olduğu ortaya çıkarılmıştır (Hawkey, & Livermore, 2012; Patel, & Bonomo, 2011). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) antimikrobiyalleri; kritik derecede önemli, çok önemli ve önemli olarak 3 ayrı kategoriye ayırdığı görülmektedir. "Kritik derecede önemli" kategorisi için karşılanması gereken 2 kriter belirtilmiştir: (i) antimikrobiyal sınıfın ciddi bir bakteriyel enfeksiyon için mevcut tek tedavi olması, (ii) antimikrobiyal sınıfın, insan dışı kaynaklardan bulaşan veya insan dışı kaynaklardan direnç genleri kazanabilen bakterilerin neden olduğu insanlardaki enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmasıdır. Karbapenemler bu kriterlerin her ikisini de karşılamaktadır ve bu nedenle insan tıbbında "kritik öneme sahip" antimikrobiyaller olarak sınıflandırılmaktadırlar (WHO, 2017). Uluslararası Evcil Hayvan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ISCAID) hem imipenem hem de meropenemin özellikle *Enterobacteriaceae* veya *P. aeruginosa*'nın neden olduğu çoklu ilaç dirençli

enfeksiyonların tedavisi için kullanılması gerektiğini belirtmektedir (Weese ve ark., 2011).

Karbapenemler, gram-pozitif ve gram-negatif aerob ve anaeroblara karşı geniş bir aktivite spektrumuna sahiptir. *Escherichia coli* ve *Salmonella da* dahil olmak üzere çoklu ilaca dirençli (MDR) *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılmaktadırlar (WHO, 2017). Bu antibiyotiklerin dirençli mikroorganizmaların tedavisindeki etkinlikleri, büyük ölçüde beta-laktamazlar tarafından yok edilmeye karşı dirençli olmalarından kaynaklandığı rapor edilmiştir (Papp-Wallace, Endimiani, Taracila, & Bonomo, 2011). İnsan ve veterinerlik tıbbında yaşamı tehdit eden enfeksiyonların tedavisindeki önemleri nedeniyle, karbapenemlerin dikkatli kullanımı önerilmektedir ve insanlarda uygun kullanım için çok sayıda kılavuz bulunduğu bilinmektedir (Barlam ve ark., 2016; Bradley ve ark., 1999; Brink ve ark., 2001; Kollef, 2008). İngiliz Küçük Hayvan Veterinerleri Birliği, karbapenemlerin küçük hayvan veteriner hekimliğinde kullanımının kaldırılması gerektiğini belirtmektedir (Woodford, Wareham, Guerra, & Teale, 2014).

Çoklu ilaca dirençli bakteriler, özellikle de β-laktamlara ve florokinolonlara dirençli olanlar, halk sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır (Lai ve ark., 2014). Çoklu ilaca dirençli *Salmonella* türlerinin sayısındaki artışın küresel olarak ciddi bir endişe kaynağı yarattığı bilinmektedir. Bu sorunları ele almak için, insanlarda ve çiftlik hayvanlarında ulusal AMR sürveyansı oluşturulmuştur (VMD, 2019; PHE, 2020). Bazı ülkeler ve uluslararası kuruluşlar, *Salmonella* ve diğer gıda kaynaklı bakterilerin yayılmasını izlemek için insan sağlığı, veterinerlik ve gıda ile ilgili sektörler arasında işbirliğini içeren sürveyans sistemleri oluşturmuşlardır. Örnekler arasında Danimarka Entegre Antimikrobiyal Direnç İzleme ve Araştırma Programı, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi, ABD Ulusal Antimikrobiyal Direnç İzleme Sistemi ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından yürütülen Küresel Gıda Kaynaklı Enfeksiyonlar Ağı yer almaktadır. Bu sürveyans sistemleri antimikrobiyal direnci, çiftlik hayvanlarında antimikrobiyal kullanımını ve serotip dağılımını izlemekle birlikte MDR için de veriler sunmaktadır (ECDC, 2013). Buna karşın, gelişmekte olan ülkelerin çoğunda sürveyans raporlarına ulaşılamamaktadır.

2.9.2. Evcil Hayvanlarda Antimikrobiyal Dirençli Bakterilerin Halk Sağlığı Üzerine Etkileri

Tarih boyunca antibiyotiklerin keşfi ve geliştirilmesi hem insan hem de veteriner tıbbındaki en önemli gelişmelerden birini oluşturmuştur. Ancak antimikrobiyal direncin (AMR) modern tıpta kritik bir sorun haline geldiği bilinmektedir (Blondeau, 2017). AMR; bakteriler, parazitler, virüsler veya mantarların, antimikrobiyallerin varlığında hayatta kalma yeteneği geliştirdiğinde ortaya çıkan bir durum olarak tanımlanmaktadır (CDC, 2021). AMR enfeksiyonları nedeniyle 2014 yılında 700.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir ve etkili önlemler alınmadığı takdirde bu sayının 2050 yılında 10 milyona çıkacağı öngörülmektedir (O'neill, 2014).

AMR'li bakteriler; insanlar, hayvanlar ve çevre arasında dolaşabildiğinden, antimikrobiyal dirençli bakterilerin bulaşmasının bir Tek Sağlık sorunu haline geldiği görülmektedir (Collignon, & McEwen, 2019; Velazquez-Meza, Galarde-López, Carrillo-Quiróz, & Alpuche-Aranda, 2022). Bu sektörlerden herhangi birinde antimikrobiyal kullanımı AMR yükünü arttırabilmektedir (Laxminarayan ve ark., 2013; O'Neill, 2016). Ev hayvanlarının artan popülaritesi nedeniyle, sahipleri ve evcil hayvanlar arasındaki yakın temas olasılığı artmaktadır (Overgaauw, Vinke, Hagen, & Lipman, 2020). Veteriner hekimler genellikle insanlarda yaygın olarak kullanılan tıbbi açıdan önemli antimikrobiyalleri kedi ve köpeklere reçete etmektedirler (Frey, 2018; Lhermie ve ark., 2020). Antimikrobiyallerin kullanımı, bireyler ve evcil hayvanları arasında (Murphy ve ark., 2012) hem doğrudan hem de dolaylı yolla bulaşabilen AMR'li bakterilerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (Blondeau, 2017; Robinson ve ark., 2016). Doğrudan bulaşma yolu; evcil hayvanlar ve insanlar arasında okşama/dokunma veya öpme/yakalama gibi yakın temas anlamına gelirken, dolaylı yol esas olarak çevresel kontaminasyon yoluyla bulaşmayı ifade etmektedir (Walther ve ark., 2012).

İnsanlar ve evcil hayvanlar arasında AMR'li bakterilerin bulaşma riskinin sistematik bir değerlendirmesi yapılmamıştır, ancak bu tür bir bulaşmayı işaret eden rapor sayısının giderek arttığı görülmektedir. 74 evcil hayvan ve 74 insana ait numunelerin incelenmesini içeren bir kohort çalışması, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae*'nın insanlar ile evcil hayvanları arasında

aktarılabildiğini göstermiştir (Schmitt ve ark., 2021). Başka bir çalışma, evcil hayvanlardan insanlara bulaşabilen en yaygın antimikrobiyal dirençli bakterilerin metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), metisiline dirençli *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP), GSBL/AmpC üreten *Enterobacteriaceae* ve MDR (non-fermentatif) Gram-negatif bakteriler olduğunu göstermiştir (Pomba ve ark., 2017). Bu patojenlerden bazıları (örn. *Enterobacteriaceae*) hem insanlarda hem de evcil hayvanlarda bulunmaktadır, bu durumun da bulaşma yönünün belirlenmesinde zorluk teşkil ettiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, *S. pseudintermedius* ve *Pasteurella multocida* gibi diğer patojenler, evcil kedi ve köpeklere adapte olmuş bakterilerdir ve bu nedenle evcil hayvanlardan insanlara bulaşması muhtemel görünmektedir (CDC, 2022; CFSPH, 2013). Son olarak, evcil hayvanların vankomisine dirençli Enterokoklar (VRE) ve çoklu ilaca dirençli *Salmonella typhimurium* DT104 gibi bazı insan bakteriyel patojenleri için de bir rezervuar olabileceği bilinmektedir (Bhat, 2021). Evcil hayvanlar ve insanlar arasında AMR bulaşmasına ilişkin mevcut bilgi tabanını değerlendirmek önem arz etmektedir. Bu veriler, Tek Sağlık yaklaşımıyla AMR ile küresel olarak mücadele etmek için gereken çalışmaları veya müdahaleleri belirleme konusunda yardımcı olabilir. Ayrıca veriler, insanlar ile kedi ve köpekler arasında AMR bulaşmasını azaltmak için araştırmacılara, veteriner ve beşeri hekimlere bilgi sağlayacaktır.

İnsanlar ve evcil hayvanlar arasında AMR bulaşmasına yönelik ilginin arttığı görülmektedir. 1950'lerde sadece üç çalışma mevcutken, 2010'dan 2021'e kadar 255 çalışma bulunduğu görülmektedir. Bu da AMR'nin Tek Sağlık yönüne ilişkin artan farkındalığı veya bulaşmanın artan yaygınlığını yansıttığını göstermektedir. Tek Sağlık bildirilerinde evcil hayvanlardan insanlara geçen zoonozlara ilişkin yakın zamanda yapılan bir inceleme, refakatçi hayvanların rolünün genellikle hafife alındığını öne sürmüştür. Yazarlar, insanlarda evcil hayvanlara yönelik değişen tutumların, insan-pet etkileşiminde değişikliklere yol açtığını ve bunun da AMR bulaşması gibi zoonoz risklerinin artmasına neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak belirgin ve spesifik olmayan semptomlar nedeniyle sıklığın tahmin edilmesinin zor olduğunu düşünmektedirler (Overgaauw ve ark., 2020). Bununla birlikte AMR hakkındaki çalışmalar, insandan evcil hayvana kıyasla evcil hayvandan insana bulaşmaya odaklanmıştır (Rutland, Weese, Bolin, Au, & Malani, 2009; Van Duijkeren

ve ark., 2004). *Enterobacteriaceae* familyası, 2019 yılında en fazla insan ölümüne neden olan antimikrobiyal dirençli bakteriler olmasına ragmen (Murray ve ark., 2022), bu ailenin tüm memelilerde bulunması, evcil hayvanlar ile insanlar arasındaki bulaşmanın yönünü incelemeyi zorlaştırmıştır. Hem evcil hayvanı hem de insanı örneklemek, yüksek kaliteli suş tiplemesi/tayini kullanımını gerektirmektedir. İnsanlar ve evcil hayvanlar arasında *Enterobacteriaceae* bulaşmasının riskini ve yönünü belirlemeye yardımcı olmak için *Enterobacteriaceae*'ye odaklanan insan-pet bulaşmasına ilişkin yüksek kaliteli kanıtlara sahip daha titiz çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

2.10. Kedi ve Köpeklerde Gastrointestinal Sistem (GİS) Mikrobiyotası

Bağırsak florası, konakçı sağlığını etkilemesi bakımından oldukça önemlidir. Çok sayıda mikroorganizma (bakteriler, arkeler, mantarlar, protozoalar ve virüsler) birlikte, GIS'deki karmaşık mikrobiyal topluluğu oluşturmaktadır (Suchodolski, 2011). Köpek bağırsağından kültüre edilen bakteri gruplarının çoğunun *Enterobacteriaceae, Bacteroides, Clostridium, Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerine ait olduğu gösterilmiştir (Benno, Nakao, Uchida, & Mitsuoka, 1992; Buddington, 2003). Bağırsak mikrobiyomunun bozulması disbiyoz, ishal, alerji ve obezite gibi çeşitli hastalık ve bozukluklara yol açabilmektedir (Grześkowiak, Endo, Beasley, & Salminen, 2015).

Probiyotikler, yeterli miktarda uygulandıklarında konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Laktik asit bakterileri (LAB), enfeksiyonları önleyebilmesi veya antibiyotiklere alternatif olarak kullanılması nedeniyle, en yaygın kullanılan probiyotik mikroorganizmalardandır. Laktik asit bakterileri (LAB), hem kok hem de basil formlarından oluşan çok çeşitli, ancak metabolik ve fizyolojik olarak ilişkili gram-pozitif, katalaz-negatif bakterilerin oluşturduğu bir gruptur. Tipik olarak sporlanmayan ve respirasyon yapmayan, havaya ve aside toleranslı, zor gelişen bakterilerdir. Bu bakteri grubu, gram-pozitif mikroorganizmaların *Clostridium* branşına dahil edilmektedirler. Günümüzde, *Aerococcus, Carnobacterium, Enterococcus, Lactobacillus, Lactococcus, Leuconostoc, Oenococcus, Pediococcus, Streptococcus, Tetragenococcus,*

Vagococcus ve *Weissella*'nın başlıca LAB'ları olarak kabul edildiği, altı aile ve yaklaşık 40 cins içermektedir. (Salvetti ve ark., 2022).

Bazı probiyotik *Lactobacillus* suşlarının; ishal, gastroenterit, ürovajinal enfeksiyonlar ve enflamatuvar bağırsak hastalığında rol oynayan Gram-negatif patojenlere karşı etkili olduğu gösterilmiştir (Coman ve ark., 2019; Servin, 2004). Ayrıca laktobasil sayısını arttırıp, köpek mikrobiyotasının fizyoloji ve bağışıklık parametrelerini modüle ederek bağırsak mikrobiyotası üzerinde faydalı bir etki yarattığı bildirilmiştir (White ve ark., 2017). Bazı çalışmalarda, probiyotik kullanımından sonra hem tavuk hem de diğer kümes hayvanlarında *Salmonella* spp. sayısında azalma olduğu bildirilmiştir (Shivaramaiah ve ark., 2011; Wolfenden ve ark., 2011). İspanya'da yapılan bir çalışmanın sonucu, *Salmonella*-negatif köpekler ile *Salmonella*-pozitif köpeklerde gözlenen bağırsak LAB makroskopik farklılıklarının, LAB'ın, köpekleri *Salmonella* spp.'ye karşı koruyor olabileceğini öne sürmüştür (Bataller ve ark., 2020).

2.11. Tedavi, Kontrol ve Önleme

Kontamine gıdalar önemli bir *Salmonella* enfeksiyonu kaynağı olduğundan; bulaşmayı en aza indirmek için uygun hayvancılık ve tarım uygulamaları, yemlerin ve suyun kontaminasyonunun önlenmesi, yeterli atık bertaraf yöntemleri ve tüm üretim süreçlerinde temiz bir ortamın sürdürülmesi için katı önlemlerin alınması gerektiğini göstermektedir. Ek olarak, *Salmonella*'nın oluşturduğu riskin çoğunun, doğru yıkama ve dezenfeksiyon dahil olmak üzere uygun işleme ve gıda güvenliği uygulamaları yoluyla azaltılabileceği bildirilmiştir. Hayvansal gıdalar *Salmonella* ile kontamine olabileceğinden, çiğ veya az pişmiş yumurta, çiğ et ve kümes hayvan eti yenilmesinden kaçınılması gerektiği rapor edilmiştir. Ayrıca çiğ veya pastörize edilmemiş süt ya da diğer süt ürünlerinin tüketilmemesi önerilmektedir. Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC); ellerin, kesme tahtalarının, tezgahların, bıçakların ve diğer mutfak eşyalarının pişmemiş gıdalara temasından sonra iyice yıkanması gerektiğini önermektedir (CDC, 2015).

Kedi ve köpeklerde salmonellozun önlenmesi, bazı hayvanların kronik olarak subklinik taşıyıcı durumu veya latent enfeksiyon geliştirme eğilimi nedeniyle oldukça

zorluk teşkil etmektedir. Evcil hayvanları enfekte eden tifo dışı *Salmonella* serotiplerinin, diğer birçok hayvan türünde bulunabilmesi ve çevrede varlığını sürdürebilmesinden dolayı eradikasyonu zorlaştırdığı bildirilmiştir (Greene, 2006). Bununla birlikte, başta et ve kümes hayvanı ürünleri olmak üzere hayvanların yiyeceklerinin iyice pişirilmesinin, iyi hijyen ve ısıl işlem görmüş ticari gıda ürünlerinin kullanılmasının, kedi ve köpekler için önemli *Salmonella* kaynaklarını ortadan kaldırabileceği görülmektedir. Yenilmeden kalmış ve nemli yiyeceklerin uzun süre ortam sıcaklığında mama kaplarında kalması, *Salmonella*'ların yiyeceklerde çoğalabilmeleri nedeni ile önerilmemektedir (Carter, & Quinn, 2000).

Salmonella ve salmonelloz salgınlarına ilişkin verilerin sürekli olarak izlenmesi, her ülkedeki sorunun büyüklüğünün değerlendirilmesi ve salgınların kökenlerinin tespit edilmesi, risklerin azaltılmasına yönelik yöntemlerin benimsenmesi açısından hayati önem taşımaktadır (Gómez-Aldapa ve ark., 2012).

Kedi ve köpeklerde salmonelloz için uygun tedavi, klinik hastalığın türüne ve ciddiyetine göre değişmektedir. Akut enfeksiyonların tedavisinde, kusma ve ishal nedeniyle kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin yerine koyulması önerilmektedir. Kusma sorunu olmadığında sıvılar ağızdan verilebilir (Greene, 2006). Bakterilerin antibiyotik direnci sorununu daha da kötüleştirmekten kaçınmak için antimikrobiyal terapi istenmeyen bir durum olarak kabul edilmektedir. Ancak sistemik enfeksiyonlar, tipik olarak trimetoprim-sülfonamid kombinasyonları, ampisilin, flourokinolonlar, amoksisilin ve üçüncü nesil sefalosporinler gibi antimikrobiyal tedavi gerektirmektedir. Gentamisin ve amikasin gibi aminoglikozitler, dirençli bakterilerin bulunması durumunda düşünülebilir, ancak renal toksisite riski rutin kullanımlarını engellemektedir (Greene, 2006). Antibiyotik seçimi, antimikrobiyal duyarlılık testlerine dayanmakla birlikte, bazı vakalarda teşhisin çok zaman alıcı olduğu düşünüldüğünden, geniş spektrumlu bir antibiyotik ile hızlı ve kör tedavi uygulanmaktadır (Mistry, 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

'Kedi ve köpeklerde *Salmonella* taşıyıcılık oranı ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi' isimli tez çalışmasının gerekli etik kurul izin belgesi Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 16.03.2021 tarihli 2021-03/02 karar no ile onaylanmıştır.

3.1. Gereç

3.1.1. Bakteriyolojik Analizlerde Kullanılan Besiyerleri, Test Malzemeleri, Alet ve Ekipmanlar

3.1.1.1. Besiyerleri

İzolasyon Besiyerleri

Buffered Peptone Water (BPW) (Merck; 107228, Darmstadt, Almanya)
Lactose broth (LB) (Merck; 107661, Darmstadt, Almanya)
Mueller-Kauffmann Tetrathionate-Novobiocin Broth (MKTTn) (Oxoid; CM1048, Basingstoke, Hampshire, İngiltere)
Modified Semi-solid Rappaport-Vassiliadis (MSRV) (HiMedia; M1428I, Kennett Square, ABD)
İyot ve Potasum İyodine solusyonu:

İyot…….	20.0 g
Potasyum iyodin (KI)	25.0 g
Distile su	100 ml

Novobiocin solusyonu:

Novobiocin sodyum tuzu	0.04 g
Distile su	5 ml

Novobiocin sodyum tuzu distile suda çözdürüldü ve filtrasyon ile sterilize edildi.
Xylose Lysine Deoxycholate (XLD) Agar (BD; 278850, Sparks, ABD)
Xylose Lysine Tergitol-4 (XLT4) Agar (Merck;113919, Darmstadt, Almanya)
Brillant Green (BG) Agar (BD; 228530, Sparks, ABD)

Bismuth Sulfide (BS) Agar (BD; 273300, Sparks, ABD)
Hectoen Enteric (HE) Agar (BD; 285340, Sparks, ABD)
Nutrient Agar (NA) (Oxoid; CM0001, Basingstoke, Hampshire, İngiltere)
MacConkey (MC) Agar (Merck; 105465, Darmstadt, Almanya)
Blood Agar Base (%5 Kanlı Agar) (Oxoid; CM0271, Basingstoke, Hampshire, İngiltere)
Man, Rogosa and Sharpe (MRS) Agar (Merck; 110660, Darmstadt, Almanya)
Tryptic Soy Broth (Oxoid; CM0129; Basingstoke, Hampshire, İngiltere)

Biyokimyasal Besiyerleri

Triple Sugar Iron (TSI) Agar (Merck; 103915, Darmstadt, Almanya)
Urea Base Agar (Chrıstensen) (Oxoid; CM0053, Basingstoke, Hampshire, İngiltere)
BBL™ Lysine Iron Agar (BD; 211363, Sparks, ABD)
SIMMONS Citrate Agar (Merck; 102896, Darmstadt, Almanya)

Antibiyogram Besiyerleri

Mueller Hinton (MH) Agar (Oxoid; CM0337, Basingstoke, Hampshire, İngiltere)
Mueller Hinton (MH) Broth (Oxoid; CM0405, Basingstoke, Hampshire, Hampshire, İngiltere)

3.1.1.2. Test Malzemeleri

ID broth (BD Phoenix; 246001, Maryland, Amerika)
AST Broth (BD Phoenix; 246003, Maryland, Amerika)
AST indikatörü (BD Phoenix; 246004, Maryland, Amerika)
Gram boyama seti: Kristal violette, Lugol solüsyonu, Absolute alkol, Safranin
Katalaz Testi: %3'lük Hidrojen Peroksit (H_2O_2) (Merck; K40027400 934, Darmstadt, Almanya)
Oksidaz Testi (Merck; 1001810002, Darmstadt, Almanya)
Gliserol (Merck; K24325491737, Darmstadt, Almanya)

Antibiyogram pozitif kontrol; *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *S.* Typhimurium NCTC 12416, RHSM 0432

Antibiyotik diskleri; Nalidiksik Asit (NA, 30 µg, Oxoid CT0031B), Sefoperazon (CFP, 75 µg, Oxoid CT0249B), Kanamisin (K, 30 µg, Oxoid CT0026B), Tetrasiklin (TE , 30 µg, Oxoid CT0054B), Oflaksasin (OF, 30 mgc/disc, Himedia SD087-1CT), Tobramisin (TOB, 10 µg, Oxoid CT0056B), Sefpodoksim (CPD, 10 µg, Oxoid CT1612B), Doksisiklin (DO, 30) µg, Oxoid CT0018B), Kloramfenikol (C, 30 mgc/disc, Himedia SD006-1CT), Sefotaksim (CTX, 30 µg, Oxoid CT0166B), Bileşik Sülfonamid bileşikler (S3, 300 µg, Oxoid CT0059B), Azitreonam (ATM, 30 µg) , Oksoid CT0264B), Florfenikol (FFC, mgc/disk, Bioanalyse 131114), Klindamisin (CD2, 2 mgc/disk, Himedia SD051-5CT), Eritromisin (E15, 15 mgc/disk, Himedia SD013-5CT), Sefoksitin (CX30) , 30 mgc/disk, Himedia SD041-5CT), Amikasin (AK, 30 µg, Oxoid CT0107B), Gentamisin (CN, 30 µg Oxoid, CT072B), Ertapenem (ETP, 10µg, Oxoid CT1761B), İmipenem (IPM, 10µg, Oxoid CT0455B),Meropenem (MEM, 10µg, Oxoid CT0774B), Sefazolin (KZ, 30 µg Oxoid, CT0011B), Sefuroksim (CXM, 30 µg, Oxoid CT127B), Seftazidim (CAZ, 30 µg, Oxoid CT0412B), Seftriakson (CRO, 30 µg, Oxoid CT0417B), Sefepim (FEP, 30 µg, Oxoid CT0771B), Seftolozan/Tazobaktam (C/T, 30/10µg, Oxoid CT1970B), Ampisilin (AMP, 10 µg, Oxoid CT0003B), Amoksisilin/Klavulanat (AMC, 5 µg, Oxoid, CT0223B), Ampisilin-Sulbaktam (SAM, 20 µg, Oxoid CT0520B), Piperasilin/Tazobaktam (TZP, 110 µg, Oxoid CT0725B), Kolisitin (CL), Trimetoprim-Sülfametoksazol (SXT, 25 µg, Oxoid CT0052B), Siprofloksasin (CIP, 5 µg, Oxoid CT425B), Levofloksasin (LEV, 5 µg, Oxoid CT1587B).

Anaerobik Gaspack (BD GasPak™ EZ Anaerobe Container System with Indicator; 260001, Sparks, ABD)

Anaerobic Jar (Merck; 1163870001, Darmstadt, Almanya)

3.1.1.3. Alet ve Ekipmanlar

Su Banyosu (Elektro-Mag; M2535-(6), Ankara, Türkiye)

Otoklav (Nüve; OT4060, Ankara, Türkiye)

Biyogüvenlik Kabini (Nüve; MN 120, Ankara, Türkiye)

Etüv (Thermo Scientific; IGS60, Langenselbold, Almanya)
Buzdolabı (Arçelik; 5011 NFI, Eskişehir, Türkiye)
McFarland Dansitometresi (BD PhoenixSpec; 440910, Maryland, Amerika) Vortex (Elektro-Mag; M16, İstanbul, Türkiye)
Otomatik Mikropipet 2-20 µl, 20-200 µl (Thermofischer Scientific; GJ03872, GJ38194, Massachusetts, Amerika)
Otomatik Mikropipet 100-10000 µl (Eppendorf; 3120000062, Darmstadt, Almanya),
Mikropipet Ucu 10 µl, 200 µl (Neptune; 2040U, 2100U, California, Amerika)
Mikropipet Ucu 1000 µl (ISOLAB, I.005.01.003, Eschau, Almanya)
Eppendorf Tüpü 1,5 ml (Lp Italiana Spa; 111540, Milano, İtalya)
Phoenix 100 Otomatize Cihazı (BD Diagnostics, Oxford, İngiltere)

3.1.2. Moleküler Analizlerde Kullanılan Test Malzemeleri, Alet ve Ekipmanlar

3.1.2.1. Test Malzemeleri

Taq DNA Polymerase 2x Master Mix (Amliqon; A140303, Odense, Danimarka)
Primerler (Oligomer, Ankara, Türkiye) (Tablo 5)
PCR pozitif kontrolleri; *S. aureus* ATCC 2593, *S.* Typhimurium NCTC 12416, RHSM 0432
Moleküler Biyolojik Su (H_2O) (Lonza, BE51200, Verviers, Belçika)
Agarose Jel (Biomax; D00286PR, Munich, Germany)
Iqon PCR Ladder (Amliqon; A610641, Odense, Danimarka)
Novel Juice DNA boyası (Sigma-Aldrich; 07371, Darmstadt, Almanya)
50X TAE (Tris-Acetate-EDTA) Solüsyonu (Hibrigen, 0620-CC-850, İstanbul, Türkiye)

Tablo 5. Primer dizileri

Primerler	Primer sekanskları (5'→3')	Annealing	Siklus	Fragment Uzunluğu (bp)	Referans
İnvazyon geni (*invA*)	F GTG AAA TTA TCG CCA CGT TCG GGC AA R TCA TCG CAC CGT CAA AGG AAC C	56	32	284	Kumar ve ark. (2008)
Enterotoksin geni (*stn*)	F CTT TGG TCG TAA AAT AAG GCG R TGC CCA AAG CAG AGA GAT TC	56	32	260	Makino ve ark. (1999)
16S r DNA geni	F TGT TGT GGT TAA TAA CCG CA R CAC AAA TCC ATC TCT GGA	52	35	574	Lin, & Tsen (1996)

3.1.2.2. Alet ve Ekipmanlar

PCR Thermal Cycler (Techne; TC-3000G, California, USA)
Kuru Blok Isıtıcı (Labnet, D1200, Woodbridge, New Jersey, Amerika)
Biyogüvenlik Kabini (Bilser; BLF 2000, Ankara, Türkiye)
Elektroforez Tankı (BIO-RAD; Sub-Cell GT, Italy)
Elektroforez Güç Kaynağı (BIO-RAD; PowerPac™ Basic, USA)
Hassas Terazi (Sartorius, ED224S, Göttingen, Almanya)
Mikrodalga Fırın (Beko; MD1510, Eskişehir, Türkiye)
Mikrosantrifüj (Sigma;1-14ED, Osterode, Almanya)
PCR Görüntüleme Cihazı (MF-ChemiBis 3.2 BioImaging System; 9000229, Jerusalem, İsrail)
Otomatik Mikropipet 1-10 µl (Eppendorf; 3120000089, Darmstadt, Almanya)
Otomatik Mikropipet 2-20 µl, 20-200 µl (Thermofischer Scientific; GJ03872, GJ38194, Massachusetts, Amerika)
Otomatik Mikropipet 100-10000 µl (Eppendorf; 3120000062, Darmstadt, Almanya)
PCR Tüpü 0,2 ml (Thermo Scientific; AB-0620, Çin)
Eppendorf Tüpü 1,5 ml (Lp Italiana Spa; 111540, Milano, İtalya)
Mikropipet Ucu 10 µl, 200 µl (Neptune; 2040U, 2100U, California, Amerika)
Mikropipet Ucu 1000 µl (ISOLAB, I.005.01.003, Eschau, Almanya)

3.2. Yöntem

3.2.1. Örneklerin Toplanması

Çalışma grubunun büyük çoğunluğunu Bursa ili ve daha az sayıda İstanbul ve Antalya ilindeki Özel Veteriner kliniklerine getirilen kedi ve köpekler oluşturmuştur. Mayıs 2021- Mart 2022 tarihleri arasında 191 kedi ve 157 köpek olmak üzere toplam 348 adet numune alınmıştır. Numuneler son on gün içerisinde antibiyotik tedavisi uygulanmamış kedi ve köpeklerin rektumundan steril pamuklu svab (Cary Blair steril transport svab, Deltalab, Barcelona, İspanya) yardımı ile alınmıştır. Alınan örneklerin tamamı, buz aküleriyle oluşturulan soğuk zincir koşullarında Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına nakledilmiş ve analizler yapılıncaya kadar -20°C'de saklanmıştır.

Numunelerin alınması sırasında, her bir numune için hayvan sahiplerinden, kedi ve köpeklerde *Salmonella* ile ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla bu tez çalışması için hazırlanan formu doldurmaları istenmiştir. *Salmonella* spp. ile ilişkili faktörler; hayvanların yaşadığı yer, cinsiyet, yaş, diyet türü, çiğ et tüketimi ve sağlık durumu bakımından değerlendirilmiştir. Hayvanların sağlık durumu çok çeşitlilik göstermiş, ishal veya son iki ay içinde ishal öyküsü ve diğer hastalıklar (solunum yolu enfeksiyonu, parazit istilası, sistit, tümörler veya neoplazmlar ve ameliyat sonrası komplikasyonlar) çoğunluğu oluşturmuştur. Tüm hayvanlara ait; sağlık durumu, beslenme şekli, yaşam ortamı gibi bilgiler alınamamıştır. Aşılama geçmişi, antiparaziter ilaçlar ve birlikte yaşayan hayvanlar gibi bilgiler yetersiz yanıtlar nedeniyle değerlendirilememiştir. Numune toplama sırasında kullanılan form şekil 6'da verilmiştir.

3.2.2. *Salmonella* İzolasyonu

Rektal svap numunelerinin ekimleri ISO 6579:2007 (ISO, 2007) (Şekil 7) ve ayrıca FDA (Şekil 8) prosedürleri, bu prosedürlerin kullanılabilirliğini karşılaştırmak amacıyla birlikte paralel olarak çalışılmıştır. Ekimler, dondurulmuş örneklerden her seferinde yirmişer adedinin çözdürülerek eş zamanlı çalışılması ile gerçekleştirilmiştir.

Projenin adı: Veteriner kliniklerine başvuran pet hayvanlarının *Salmonella* taşıyıcılık ve antibiyotik dirençlilik oranlarının fenotipik ve genotipik olarak belirlenmesi

Tarih: **Alınan Numune :**

Numune numarası: □Dışkı □Rektal svap

Hastanın; **Adı:** **Yaşı:** **Cinsiyeti**: ♀ ♂ **Türü**: □Kedi □Köpek **Kilosu:**	Hasta sahibinin; **Adı soyadı:** **Telefon :** **Adres:**
Konulan teşhis: □Diabet □Neoplastik hastalık □Paraziter hastalık □CPV □FIP □FPV Diğer..... **Uygulanan/Uygulanacak tedavi:** □Antibiyotik □Kemoterapi □Kortikosteroid Diğer..... **Aşağıdaki durumlar mevcut mu?** □Ateş □Abdominal ağrı □Kusma □İshal (Görünümü:.....) **Son iki ay içerisinde ishali varmıydı?** □Evet (Görünümü.....) □Hayır **Yakın zamanda büyük bir operasyon geçirdi mi?** □Evet □Hayır	
Beslenme durumu: □Kuru mama □Yaş mama □ Ev yemeği (□çiğ - □pişmiş) □ Karışık **Barınma durumu:** □Evde □Bahçede Diğer..... **Evde başka hayvan var mı?** □Var □Yok □Kedi □Köpek □Egzotik Diğer..... **Dışarı çıkma oranı:** □Sık sık □Arada □Hiç çıkmıyor **Başka hayvanlarla teması** : □Var □Yok □Evdeki hayvanlar..... □Dışarıda yaşayan hayvanlar..... **Aşıları düzenli yapılıyor mu** (kuduz) **?** □Evet □Hayır **Antiparaziter** (iç/dış) **uygulama düzenli yapılıyor mu?** □Evet □Hayır	
İdentifikasyon sonucu: **Antibiyogram sonucu:**	

Şekil 6. Numune bilgi formu

3.2.2.1. ISO Yöntemi ile İzolasyon

1. GÜN: Ortalama 1 g numune (dışkı svabı) + 9 ml tamponlanmış peptonlu su (BPW) homojenize edilerek ve 37°C'da 16 – 20 saat inkübe edildi.

2. GÜN: 10 ml zenginleştirilmiş sıvı kültürden 0.1 ml alınarak Modified Semisolid Rappaport Vassiliadis (MSRV) agarın ortasına damlatıldı ve 41,5°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Aynı zamanda yine BPW'dan 1 ml alınarak 10 ml Muller Kaufmann Tetrathionate Novobiocin Broth (MKTTnB)'a inoküle edildi ve 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. MKTTnB'ye inokülasyondan hemen önce 0,2 ml (200 µl) iodin eklendi.

3. GÜN: Her iki selektif zenginleştirme ortamında inkubasyonun ardından; hem MSRV'de üremenin çevresinden tek kullanımlık öze yardımı ile alınan kültürün, hem de MKTTnB'den 20 µl alınan sıvı kültürün Xylose Lysine Deoxycholate (XLD) agara ekimleri yapıldı. MSRV'den aynı zamanda Xylose-Lysine-Tergitol 4 (XLT_4) agara ve MKTTnB'dan de Brilliant Green (BG) agar yüzeyine ekim yapıldı. Ekimler 37°C'de 18–24 saat inkübe edildi. Üremenin az olduğu görülen örnekler gerekli görüldüğünde 1 gün daha aynı koşullarda inkübe edildi.

4. GÜN: Selektif besiyerlerinde üreyen *Salmonella* şüpheli kolonilerin Nutrient (NA) agara pasajları gerçekleştirildi. Elde edilen saf kültürler antibiyogram ve konfirmasyon testlerinde kullanıldı.

5.-7. GÜN: ISO tarafından önerilen biyokimyasal testler uygulandı.

3.2.2.2. FDA Yöntemi ile İzolasyon

1. GÜN: Ortalama 1 g numune (dışkı svabı) + 9 ml Laktoz Broth (LB) homojenize edilerek ve 35°C'de 24±2 saat inkübe edildi.

2. GÜN: 0.1 ml zenginleştirilmiş sıvıdan MSRV agara damlatıldı ve 41,5°C'de 18–24 saat inkübe edildi. Aynı zamanda yine LB'den 1 ml alınarak 10 ml Muller Kaufmann Tetrathionate Novobiocin Broth (MKTTnB)'a geçildi ve 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. MKTTnB'ye inokülasyondan hemen önce 0,2 ml (200 µl) iodin eklendi.

3. GÜN: Her iki selektif zenginleştirme ortamındaki inkubasyonun ardından, hem MSRV'deki üremenin çevresinden bir öze dolusu alınan kültürün hem de

MKTTnB'den 30 µl alınan sıvı kültürün; Xylose Lysine Deoxycholate (XLD), Bismuth Sulfide (BS) ve Hectoen Enteric (HE) agarlara ekimleri yapıldı. Ekimler 37°C de 18–24 saat inkübe edildi. Üremenin az olduğu görülen örnekler 1 gün daha aynı koşullarda inkübe edildi.

4. GÜN: Selektif besiyerlerinde üreyen *Salmonella* şüpheli kolonilerden biyokimyasal testlerde kullanılacak saf kültürlerin elde edilmesi amacıyla Nutrient agar (NA)'a geçildi.

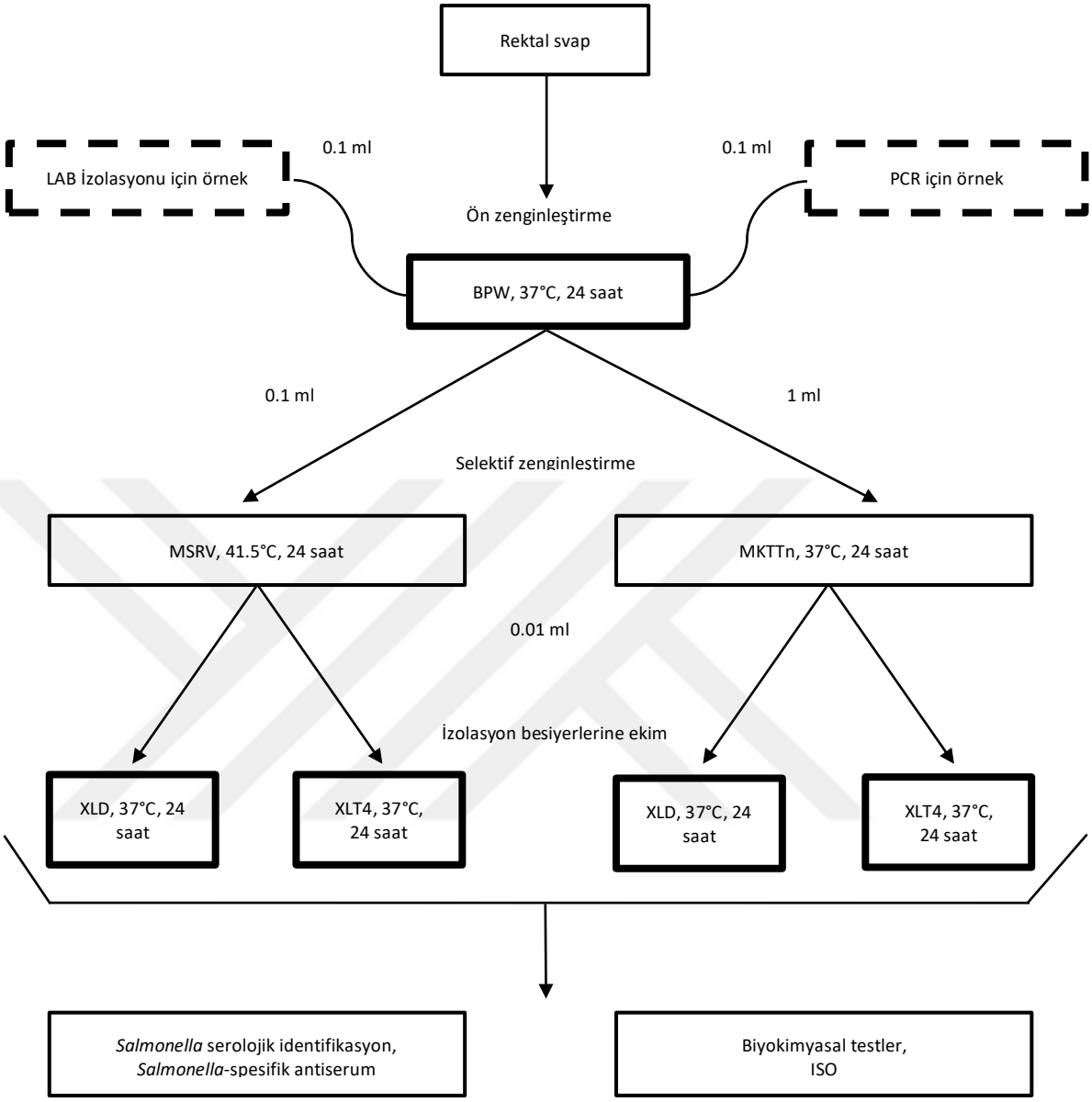
5. GÜN: ISO yöntemi ile aynı biyokimyasal testler konfirmasyon amacıyla uygulandı.

3.2.3. *Salmonella* İdentifikasyon Testleri

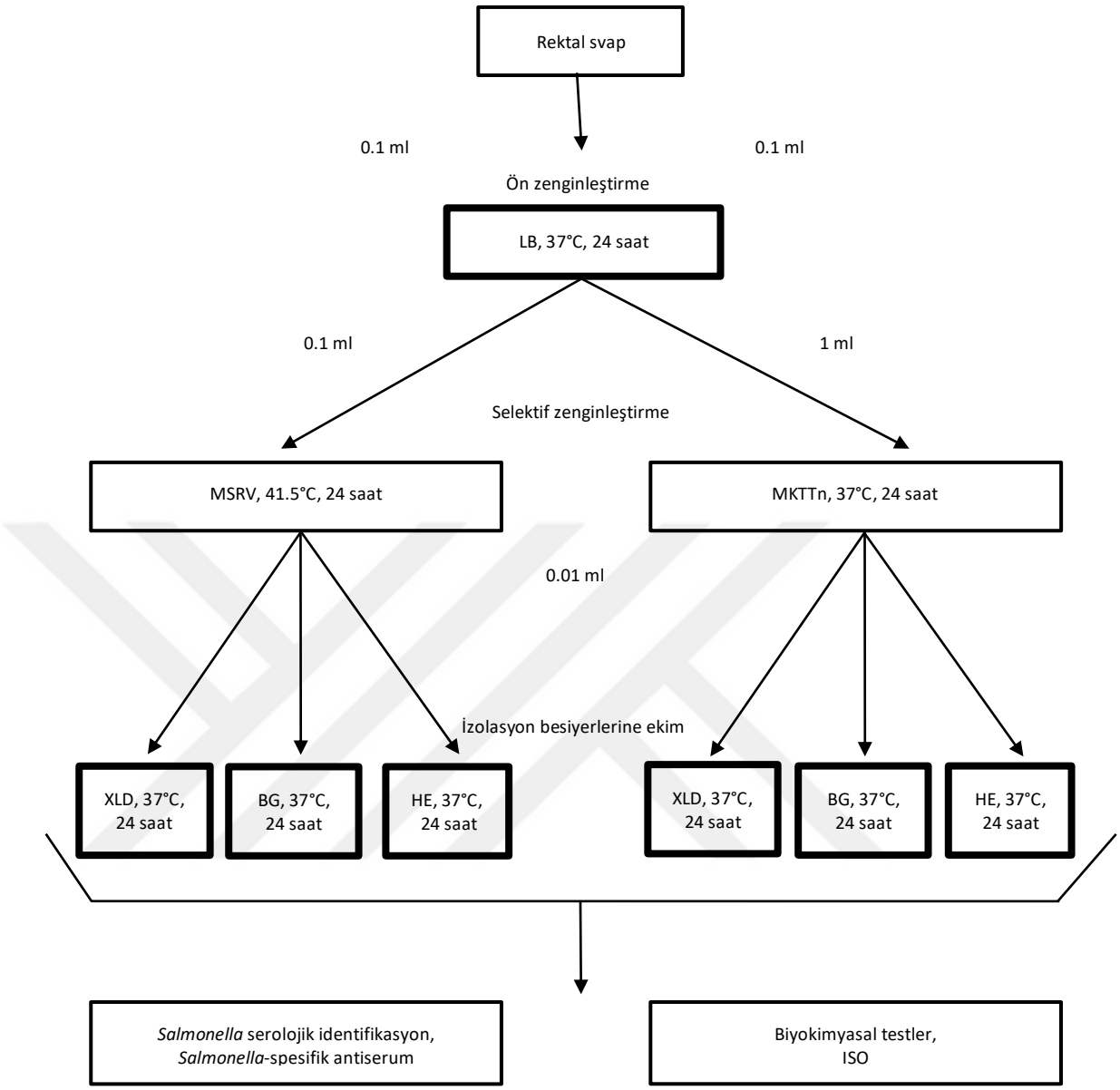
ISO ve FDA'nın önerdiği selektif besiyerlerinde üreyen şüpheli koloniler, seçilerek Nutrient agar (NA)'da subkültürleri hazırlanmıştır. Daha sonra buradaki üremelerden MacConkey agara (MC) ekimler yapılarak, koloniler laktozu fermente etmeleri yönünden değerlendirilmiştir. MC agarda üreyen kolonilerden Gram boyama için preperatlar hazırlanmış ve boyama sonrası mikroskopik morfolojileri incelenmiştir. Mikroskopik inceleme sonrası Gram-negatif basil özellikte görülen aynı koloniler katalaz ve oksidaz biyokimyasal testlerine tabi tutulmuştur. ISO-6571 kılavuzunda yer alan; Laktoz, Glikoz, Sükroz, Gaz, H_2S, Üre, Lizin dekarboksilaz, Sitrat testleri *Salmonella* spp.'nin biyokimyasal testlerle identifikasyonu için uygulanmıştır.

3.2.4. *Salmonella* Konfirmasyon Testleri

İzolasyon besiyerlerinde üreyen ve biyokimyasal testlerle *Salmonella* olarak bulunan izolatların, *Salmonella* spp. düzeyindeki konfirmasyonları BD Phoenix Otomatize Sistemi ve ardından PCR yöntemi ile test edilmiştir.



Şekil 7. Rektal svap numunelerinin bakteriyolojik analizi için kullanılan ISO (6579) yönteminin şematik taslağı



Şekil 8. Rektal swap numunelerinin bakteriyolojik analizi için kullanılan FDA yönteminin şematik taslağı

3.2.4.1. BD Phoenix Otomatize Sistemi ile Konfirmasyon

BD Phoenix cihazı ile konfirmasyon, üretici firmanın talimatları doğrultusunda aşağıda belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir.

- Gram negatif ID/NMIC-433 (duyarlılık ve ID kartı) panelleri kullanıldı.
- Aseptik koşullarda, steril öze ile 24 saatlik taze koloniler alındı ve Phoenix ID besiyeri (4,5 ml) içinde süspanse edildi.

- Tüpün kapağı kapatılarak 5 saniye vortekslendi ve BD Phoenix Speknefelometrede McFarland değeri ölçüldü.
- İnokulum yoğunluğu 0,5 McFarland değeri olduğunda, Phoenix AST besiyeri tüpüne (8,0 ml) bir damla AST indikatör solüsyonu eklendi ve yavaşça alt üst edildi.
- ID tüpünden 25 µl bakteri süspansiyonu alınarak AST besiyeri tüpüne aktarıldı ve tekrar yavaşça alt üst edildi.
- ID tüp inokulumu, panelin ID tarafındaki (51 kuyucuklu taraf) dolum portuna, AST besiyeri inokulumu, panelin AST tarafındaki (85 kuyucuklu taraf) dolum portuna döküldü.
- Panel hareket ettirmeden sıvının aşağı doğru akması beklendi. Dolum portları kontrol edilerek panel kapakları kapatıldı.
- Ertesi gün paneller cihazdan çıkartıldı ve sonuçlar cihaz ekranından okundu.

3.2.4.2. Moleküler Konfirmasyon

PCR ile moleküler konfirmasyon amacıyla 16S rDNA gen bölgesi kullanılmıştır. *S.* Typhimurium NCTC 12416 referans suşu, pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

3.2.4.2.1. DNA Ekstraksiyonu

BPW kültüründen DNA ekstraksiyonu:

DNA ekstraksiyonu için, ISO metodunda inkübe edilen aynı BPW kültürleri kullanılmıştır. Her bir numuneye ait BPW kültürleri daha önceden bakteriyolojik ekimler sırasında 1500 µl'lik ependorflara aktarılmış ve numune numaraları da etiketlendikten sonra -20ºC'de saklanmıştır.

Toplam 348 numune için kaynatma yöntemi kullanılarak DNA ekstraksiyonu gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyon işlemi; 100 µl BPW kültürünün 8000 rpm'de 3 dk boyunca santrifüj edilmesi, ardından süpernatantın atılarak pellete 500 µl steril PBS eklenmesi ve daha sonra tekrar santrifüj edilmesi aşamalarından oluşmaktadır Bu işlem (yıkama) iki kere gerçekleştirildikten sonra pellete 20 µl moleküler biyolojik su

eklenmiş ve pipetaj işlemi yapılmıştır. 95ºC'de, 10 dk kuru blok ısıtıcıda ısıtıldıktan sonra, 12500 rpm'de 3 dk boyunca santrifüj edilerek süpernatant template olarak kullanılmıştır. Elde edilen template DNA'lar, PCR yapılıncaya kadar -20ºC'de saklanmıştır.

***Salmonella* kültüründen DNA ekstraksiyonu:**

Template (şablon) DNA'yı hazırlamada kaynatma yöntemi kullanılmıştır. İlk olarak her bir pozitif izolatın %5 steril koyun kanlı agarda saf kültürleri hazırlanmış ve her saf kültürden 3-4 koloni alınarak 100 µl moleküler biyolojik suda süspanse edilmiştir. 10000 g'de 3 dk boyunca santifüj edilmiş ve süpernatant atılarak tekrar moleküler biyolojik su eklendikten sonra santrifüje tabi tutulmuştur. Bu yıkama işlemi iki kere uygulanmıştır. Kalan pellet 20 µl deiyonize su içinde süspanse edilerek 95°C'de 10 dakika kuru blok ısıtıcı içerisinde kaynatılmıştır. Daha sonra 3 dakika boyunca 12500 rpm'de santrifüjlenmiştir. Üstte kalan süpernatant kısımdan alınarak 0,2 ml'lik temiz bir ependorfa aktarılmış ve PCR'de template (şablon) DNA olarak kullanılmıştır. Moleküler analizler yapılıncaya kadar –20°C'de saklanmıştır. Pozitif ve negatif kontrol örnekleri için de aynı işlemler gerçekleştirilmiştir.

3.2.4.2.2. PCR Protokolü

Bu çalışmada izole edilen *Salmonella* izolatlarının 16S rDNA geni için reaksiyon parametreleri Lin ve Tsen (1996) tarafından bildirilen protokol uyarlanarak çalışılmıştır.

Mastermikslerin Hazırlanışı: 16S rDNA primerlerine (Tablo 5) spesifik ürünlerin aranması için yapılan PCR reaksiyonlarında, bir örnek için toplam hacim 25 µl olacak şekilde hazırlanmıştır. Tek bir örnek için kullanılan malzemeler ve hacimleri tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. 16S rDNA geninin (tek bir numune için) mastermiks oranları

Malzeme (Ticari)	**Kullanılan Hacim (1 x numune sayısı)**
Moleküler biyolojik su (ddH_2O)	10 µl
16S rRNA Primer F (100pmol/µl)	0,25 µl
16S rRNA Primer R (100pmol/µl)	0,25 µl
Taq polymerase 2x Master Mix	12,5 µl
Template DNA	2 µl
Toplam	**25 µl**

Örnek sayısı x [Taq polymerase 2x Master Mix (Tris-HCl pH 8.5, $(NH_4)_2SO_4$, 3 mM $MgCl_2$, %0.2 Tween 20, 0.4 mM her bir dNTP, Taq DNA polymerase amplikonu, stabilizatör) + ddH_2O] karışımı 1,5 ml'lik ependorfta hazırlanmıştır. Mastermiksler hazırlandıktan sonra 0,2 ml'lik ependorflar numaralandırılıp, her birinin içine hazırlanılan mastermiksden 23'er µl mikropipetler yardımıyla eşit şekilde dağıtılmıştır. Daha sonra, ekstraksiyonu yapılan DNA'lardan 2'şer µl alınıp, aynı tüplerin içerisine eklenmiş ve ağızları sıkıca kapatılmıştır. Pozitif ve negatif kontrol örnekleri için de aynı işlemler uygulanmıştır. Hazırlanan tüpler daha sonra termal döngüleme cihazlarına yerleştirilip, kullanılacak program kaydedilmiştir. 16S rRNA analizlerinde kullanılan PCR işlemine ait ısıl döngü ve süre parametreleri tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. 16S rDNA geni için PCR programı (ısıl döngü ve süre parametreleri)

PCR aşamaları	Döngü Sayısı	Sıcaklık (°C)	Süre
Başlangıç Denatürasyonu	1	94°C	5 dakika
Denatürasyon		94°C	30 saniye
Bağlanma (Annealing)	35	52°C	35 saniye
Uzatma		72°C	40 saniye
Son uzatma	1	72°C	5 dakika

3.2.4.2.3. Agaroz Jel Elekteroforez

60 ml'lik hacimde %1,8'lik olarak hazırlanan agaroz jel 50xTAE solüsyonu bulunan Jel elektroforez tankına yerleştirilmiştir. Her bir örnek, pozitif ve negatif kontrollere ait amplikonlar 4 µl Novel Jouce (Sigma-Aldrich; 07371) kullanılarak boyanmıştır (10 µl amplikon + 4 µl Novel Jouce). Toplam 14 µl hacmindeki boyalı

DNA, jel üzerindeki kuyucuklara daha önceden belirlenen sırada yüklenmiştir. Boş bırakılan kuyucuğa 4 µl hacmindeki ladder (Amliqon; A610641), Novel Jouce (4 µl ladder + 4 µl Novel Jouce) ile boyandıktan sonra yüklenmiştir. Örnekler 60 voltta 60 dk süreyle elektroforez işlemine tabi tutulmuştur. Elektroforez sonrası marker ile boyanmış pozitif kontrol ve diğer spesifik bantlar UV aydınlatmalı alfa görüntüleyici (MF-ChemiBis 3.2 BioImaging System, Jerusalem, İsrail) ile görselleştirilerek değerlendirilmiştir.

3.2.5. *Salmonella* Virülansının Belirlenmesi

PCR ile *Salmonella* virülans genlerinin varlığı bakımından, *invA* ve *stn* gen bölgeleri incelenmiştir. *S.* Typhimurium NCTC 12416 referans suşu, pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

3.2.5.1. DNA Ekstraksiyonu

16S rRNA geni ile moleküler konfirmasyonda kullanılan aynı DNA ekstraksiyon protokolü (3.2.4.2.1. DNA Ekstraksiyonu) uygulanmıştır.

3.2.5.2. PCR Protokolü

Çalışmada izole edilen *Salmonella* izolatlarının *invA* ve *stn* virulans genleri için reaksiyon parametreleri sırası ile Kumar ve ark. (2008) ve Makino ve ark. (1999) tarafından bildirilen protokoller uyarlanarak kullanılmıştır.

16S rRNA geni ile moleküler konfirmasyon işleminde kullanılan mastermiks ile benzer karışım hazırlanmış ve benzer işlemler gerçekleştirilmiştir. *İnvA* ve *stn* virülans genlerinin aranmasında kullanılan primerler tablo 5'te verilmiştir. *İnvA* ve *stn geni* çalışılırken tek bir örnek için kullanılan malzemeler ve hacimleri tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8. *İnvA* ve *stn* genlerinin (tek bir numune için) mastermiks oranları

Malzeme (Ticari)	**Kullanılan Hacim (1 x numune sayısı)**
ddH_2O	10 µl
Primer F (100pmol/µl)	0,25 µl
Primer R (100pmol/µl)	0,25 µl
Taq polymerase 2x Master Mix	12,5 µl
Template DNA	2 µl
Toplam	**25 µl**

İnvA ve *stn* genlerinin analizinde kullanılan PCR işlemine ait ısıl döngü ve sürelerine ait parametreler tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. *İnvA* ve *stn* genleri için PCR programı (ısıl döngü ve süre parametreleri)

Aşama	Döngü Sayısı	Sıcaklık (ºC)	Süre
Başlangıç Denatürasyonu	1	94ºC	10 dakika
Denatürasyon		94ºC	30 saniye
Bağlanma (Annealing)	32	56ºC	28 saniye
Uzatma		72ºC	40 saniye
Son uzatma	1	72ºC	5 dakika

3.2.5.3. Agaroz Jel Elekteroforez

16S rDNA geni ile moleküler konfirmasyonda kullanılan aynı agaroz jel elekteroforez (3.2.4.2.3. Agaroz Jel Elekteroforez) yöntemi kullanılmıştır.

3.2.6. *Salmonella* spp. İzolatların Serotiplendirilmesi

3.2.6.1. Lam Aglütinasyon Testi

Salmonella serotiplendirmesi, oldukça fazla antiserumla aglütinasyon yapılmasını gerektiren ve sadece özel laboratuvarlarda uygulanabilen bir prosedür olması nedeni ile Ulusal Referans Etlik Veteriner Araştırma Enstitüsü laboratuvarına gönderilerek, hizmet alımı ile gerçekleştirilmiştir. Serotiplendirme için gerekli bütçe doktora projesine ek olarak 'Kedi ve köpeklerden elde edilen *Salmonella* izolatlarının serotiplendirilmesi' başlıklı Hızlı Destek Projesi (Proje ID 1068) ile sağlanmıştır.

Salmonella spp. izolatları, White-Kaufmann-LeMinor şemasına göre lam aglütinasyon ve serum nötralizasyon testleri kullanılarak serotiplendirilmiştir. *Salmonella* izolatları polivalan O antiserumlarıyla ayrı ayrı lam aglütinasyon testine tabi tutulmuştur. Aglütinasyon veren polivalan O serum grubu tespit edildikten sonra, polivalan serumun içerdiği grup serumları yani monovalent serumlar ile ayrı ayrı lam aglütinasyon testi uygulanmıştır. Böylece grup serumu ile aglütinasyon veren suşun serolojik grubu da tayin edilmiştir. Serolojik grubu tayin edilen suşun tipini tayin etmek için 'H' antiserumu ile (monofazik veya difazik) aglütinasyon testi uygulanmıştır. Tip tayininin doğrulanması nötralizasyon testi ile yapılmıştır.

3.2.6.2. Bruker Daltonik MALDI Biotyper ile Tiplendirme

İzolasyon ve identifikasyon sonrası *Salmonella* spp. düzeyinde belirlenen izolatların serotip düzeyinde ayrımları, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bitki Sağlığı Kliniği Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla önce *Salmonella* spp. izolatlarının kanlı agarda subkültürleri hazırlanmıştır.

MALDI-TOF MS yönteminde, kolonilerden az bir miktar alınarak "target" adı verilen cihaza ait metal bir tepsi üzerinde belirlenmiş alanlara yerleştirilerek oda sıcaklığında kuruması beklenir. Daha sonra, 1 µl matriks örnekler üzerine eklenir, tekrar havada kurumaya bırakılır. Matriks solüsyonunun içeriği %50 "acetonitrile" ve %2.5 "trifluoroacetic acid" içinde doymuş "α-cyano-4-hydroxycinnamic acid" maddelerinden oluşmaktadır. Örnekler hazırlandıktan sonra target olarak isimlendirilen plak "Bruker MALDI Biotyper System" cihazına yüklenir ve test başlatılır. 4000 ile 10000 Da kütle aralığındaki 20 Hz'lik bir lazer vuruş sıklığı ile lineer pozitif iyon modeli olarak elde edilen spektrum cihazda otomatik olarak kaydedilir. Kullanılan programa göre özel ayarlanmış lazer atışları yardımıyla matriks ışığı emer ve örneğe ait moleküller iyonize hale geçip cihazın tüpü içerisinde molekül ağırlığına göre uçmaya başlar. Uçuş zamanına ait veriler cihaz içerisinde bulunan bir detektör yardımı ile saptanır. Skor değerleri güvenli okuma sınırı olarak belirlenen 2.00'nin üzerinde olan sonuçlar doğru olarak kabul edilir. Kütle spektrometrisi cihaz için tasarlanmış uygun programlar ile değerlendirilir ve mikroorganizmalar isimlendirilir (Akyar, & Can, 2013).

3.2.7. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

3.2.7.1. Kirby Bauer Disk Difüzyon Testi

Tüm *Salmonella* izolatları Kirby-Bauer disk difüzyon metodu kullanılarak Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CSLI)'nün kılavuzuna göre 33 antimikrobiyal ajan için test edilmiştir. Öncelikle, tüm pozitif *Salmonella* izolatları %5 steril koyun kanlı agara ekilmiş ve 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Her bir saf kültürden alınan koloniler, 5 ml Mueller Hinton Broth'a bulanıklık 0,5 McFarland olacak şekilde steril öze ile aktarılmış ve süspanse edilmiştir. Steril bir svap ile alınan inokülum Mueller-Hinton Agar (Oxoid, CM0337) üzerine üç kez her seferinde döndürülerek uygulanmıştır. Ticari antibiyotik diskleri, aralarında 30 mm mesafe olacak şekilde besiyerlerine yerleştirilmiş ve 37°C'de 16-18 saat inkübe edilmiştir.

Kullanılan ticari diskler: nalidiksik asit (NA, 30 µg), sefoperazon (CFP, 75 µg), kanamisin (K, 30 µg), tetrasiklin (TE , 30 µg), oflaksasin (OF, 5µg), tobramisin (TOB, 10 µg), sefpodoksim (CPD, 10 µg), doksisiklin (DO, 5 µg), kloramfenikol (C, 30µg), sefotaksim (CTX, 30 µg), sülfonamidler (S, 300 µg), azitreonam (ATM, 30 µg), florfenikol (FFC, 30 µg), sefoksitin (FOX, 30 µg), amikasin (AK, 30 µg), gentamisin (CN, 10 µg), ertapenem (ETP, 10µg), imipenem (IPM, 10µg), meropenem (MEM, 10µg), sefazolin (KZ, 30 µg), sefuroksim (CXM, 30 µg), seftazidim (CAZ, 30 µg), seftriakson (CRO, 30 µg), sefepim (FEP, 30 µg), seftolozan/tazobaktam (C/T40, 30/10µg), ampisilin (AMP, 10 µg), amoksisilin-klavulanat (AMC, 30 µg), ampisilin-sulbaktam (SAM, 20 µg), piperasilin/tazobaktam (TZP, 110 µg), kolistin (CT, 10µg), trimetoprim-sülfametoksazol (SXT, 25 µg), siprofloksasin (CIP, 5 µg), levofloksasin (LEV, 5 µg) dir.

Disklerin etrafında oluşan tam inhibisyon zon çapları ölçülmüş ve CSLI tavsiyesi doğrultusunda yorumlanmıştır. *E. coli* (ATCC 25922) ve *S. aureus* (ATCC 25923) bakteri suşları CSLI önerileri doğrultusunda kontrol suşu olarak kullanılmıştır.

3.2.7.2. Genişlemiş Spektrumlu β-laktamaz (GSβL)

GSβL üretim aktivitesinin ilk taramasında Kirby Bauer Disk Difüzyon metodu uygulanmıştır. Bu amaçla sefazolin, sefuroksim, seftazidim, sefpodoksim ve sefotaksim antibiyotik diskleri kullanılmıştır.

GSβL inhibisyon testi için ayrıca BD Phoenix Otomatize cihazı kullanılmıştır. ID/NMIC-433 paneline (duyarlılık ve ID kartı) üreticinin önerilerine göre inokülasyon gerçekleştirilmiş ve 1 gün inkübasyona bırakılmıştır. Seftriakson MIC >2 mg/L, seftazidim MIC >4 mg/L, sefepim MIC >4 mg/L, seftolozan-tazobaktam MIC >4mg/L üzerindeki sonuçlar, GSBL üretimi için pozitif olarak değerlendirilmiştir (EUCAST, 2023).

3.2.8. İstatistiksel Analiz

Yaşam ortamı, cinsiyet, yaş, diyet ve çiğ et tüketiminin *Salmonella* olasılığı üzerindeki etkilerini tespit etmek için ileriye dönük ikili lojistik regresyon testi (Forward binary logistic regression) gerçekleştirilmiştir. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 28.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.

3.2.9. Laktik Asit Bakteri (LAB)'nin Bakteriyolojik İzolasyonu

Kedi ve köpeklere ait tüm rektal svaplar BPW içinde homojenizasyonun ardından inkübe edilmiş ve daha sonra, bir taraftan ilk maddede anlatılan bakteriyolojik prosedür uygulanırken, diğer taraftan da BPW kültürlerinden 0.1 ml alınarak *Lactobacillus* Man, Rogosa and Sharpe (MRS) agara laktik asit bakteri **(**LAB) izolasyonu için ekimler gerçekleştirilmiştir. Petriler jar içerisine yerleştirildikten sonra gaspackler (BD GasPak™, Darmstadt, Almanya) yardımı ile oluşturulan anaerobik ortamda 37°C de 48 saat inkübe edilmişlerdir.

4. BULGULAR

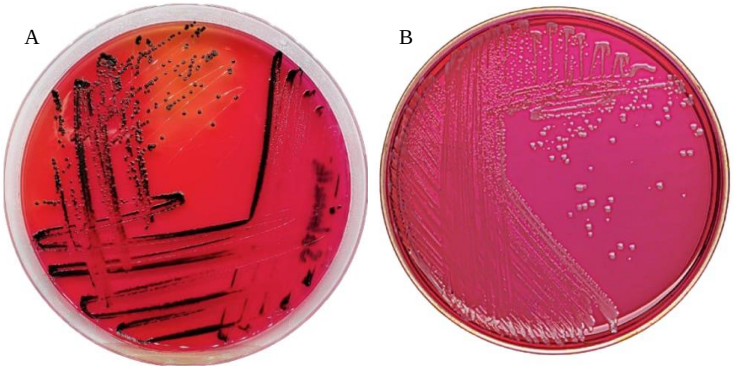
4.1. Bakteriyolojik Analiz Sonuçları

4.1.1. İzolasyon Sonuçları

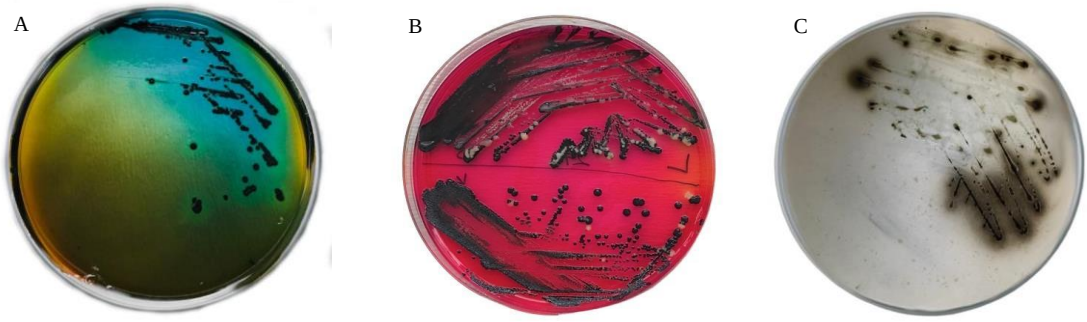
Yapılan ekimler sonrası üremeler ISO ve FDA'nın önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. ISO metodu ile 9 pozitif izolattan 8 (8/9)'inin üreme gösterdiği, FDA metodu ile 9 pozitif izolattan 5 (5/9)'inin üreme gösterdiği görülmüştür. ISO ve FDA metotlarının kullanımı ile izole edilen *Salmonella* serotipleri tablo 10'da gösterilmiştir. ISO ve FDA metodundaki seçici besiyerlerinde görülen üremeler sırası ile şekil 9 ve şekil 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. ISO ve FDA metodu ile izole edilen *Salmonella* serotipleri

İzolatlar	123	187	189	191	193	195	196	198	270
Serotipler	*S.* Kentucky	*S.* Kentucky	*S.* Kentucky	*S.* Enteriditis	*S.* Enteriditis	*S.* Enteriditis	*S.* Virchow	*S.* Enteriditis	*S.* Virchow
ISO	+	+	+	+	+	+	-	+	+
FDA	+	-	-	+	+	-	+	-	+



Şekil 9. BPW ön zenginleştirme broth kültürüne dayanan inokülasyon sonrası seçici besiyerlerindeki üremeler (A: Xylose Laktoz Tergitol 4 (XLT4) agar, B: Brillant Green (BG) agar)



Şekil 10. LB ön zenginleştirme broth kültürüne dayanan inokülasyon sonrası seçici besiyerlerindeki üremeler (A: Hectoen Enteric (HE) agar, B: Xylose Lysine Deoxycholate (XLD) agar, C: Bismuth Sulfide (BS) agar)

4.1.2. Köpeklerde ve Kedilerde *Salmonella* Prevalansı ve *Salmonella*-İlişkili Faktörler

Toplam 191 kedi ve 157 köpekten alınan rektal svap örneklerinin bakteriyolojik incelemesi sonucunda sadece dokuz köpekte *Salmonella* izole edilirken, kedilerin hiçbirinde *Salmonella* izole edilememiştir. Köpeklerde prevalans %5,73 (9/157), kedilerde prevalans 0,0% (0/191) olarak bulunmuştur.

Dişi ve erkek köpeklerde *Salmonella* izolasyon oranları sırasıyla %5,9 (6/101) ve %5,3 (3/56) olarak bulunmuştur. *Salmonella* pozitif 9 (9/157) köpeğin tamamı bahçede yaşamakta olup, bu grubun izolasyon oranı %7,8 olarak bulunmuştur. Sağlıklı köpeklerde *Salmonella* taşıyıcılığı %6,5 (8/122) olup, son iki ay içerisinde ishal semptomu gözlenen köpeklerde *Salmonella* prevalansı %25 (¼) olarak bulunmuştur. Son iki ay içerisinde ishal semptomu gösteren ilgili köpeğin parvovirus enfeksiyonu (PVE) geçirdiği bilgisi alınmıştır. Ancak ishal ve diğer hastalıkla enfekte geri kalan köpeklerde *Salmonella* izole edilmemiştir. Hayvanların sağlık durumu çok çeşitlilik göstermekte olup, bu sağlık durumlarının çoğunluğunu; ishal veya son iki ay içinde ishal öyküsünün ve diğer hastalıkların (solunum yolu enfeksiyonu, parazit istilası, sistit, tümörler veya neoplazmlar ve ameliyat sonrası komplikasyonlar) oluşturduğu tespit edilmiştir. Köpeklerde yaş gruplarına göre *Salmonella* prevalansı aşağıdaki gibi bulunmuştur: <1 yıl, 1 yıl-2 yıl, >2 yıl-6 yıl ve >6 yıl için sırasıyla %7,5 (3/40), %9,3 (3/32), %4,9 (3/61) ve %0 (0/20). Diyet ile ilgili olarak, *Salmonella* taşıyıcısı köpeklerin tümü karışık diyet tipi ile beslenmekteydi ve bu grubun prevalansı %9,6 (9/93) olarak tespit edilmiştir. Son olarak, çiğ et tüketip tüketmedikleri sorulduğunda,

Salmonella pozitif 8 köpeğin öğütülmüş çiğ tavuk tükettiği bildirilmiştir ve bu grupta *Salmonella* izolasyon oranı % 25 (8/32) olarak bulunmuştur.

Yaşadıkları yer, cinsiyet, yaş, diyet türü ve sağlık durumu açısından köpek grupları arasında *Salmonella* prevalansı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır, ancak çiğ et tüketimi (öğütülmüş çiğ tavuk/tavuk kıyması) ile köpeklerde *Salmonella* prevalansı arasındaki ilişki anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur.

Köpeklerde *Salmonella* ile ilişkili faktörler ve *Salmonella* izolasyon oranları tablo 11'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Kedilerdeki *Salmonella* ile ilişkili faktörler ve *Salmonella* izolasyon oranları tablo 12'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 11. Köpeklerde *Salmonella* serotiplerinin dağılımı ve *Salmonella* ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi

Kategoriler		Toplam sayı	Pozitif sayısı (%)	*Salmonella* serotipleri (n)	p-değeri
Yaşam ortamı	Ev içi	114	9 (7.8)	*S.* Enteritidis (4), *S.* Kentucky (3), *S.* Virchow (2)	0,529
	Bahçe	26	0		
	Karışık	7	0		
	Hastane/Klinik	1	0		
	Bilinmiyor	9	0		
Cinsiyet	Dişi	101	6 (5.9)	*S.* Enteritidis (3), *S.* Kentucky (2), *S.* Virchow (1)	1,000
	Erkek	56	3 (5.3)	*S.* Kentucky (1), *S.* Enteritidis (1), *S.* Virchow (1)	
Yaş	<1 yaş	40	3 (7.5)	*S.* Kentucky (1), *S.* Enteritidis (1), *S.* Virchow (1)	0,660
	1-2 yaş	32	3 (9.3)	*S.* Kentucky (1), *S.* Enteritidis (1), *S.* Virchow (1)	
	>2-6 yaş	61	3 (4.9)	*S.* Enteritidis (2), *S.* Kentucky (1)	
	>6 yaş	20	0		
	Bilinmiyor	4	0		
Diyet	Ticari mama	54	0		0,073
	Evde hazırlanmış	2	0		
	Karışık	93	9 (9.6)	*S.* Enteritidis (4), *S.* Kentucky (3), *S.* Virchow (2)	
	Bilinmiyor	8	0		
Çiğ et tüketimi	Evet	32	8 (25)	*S.* Enteritidis (4), *S.* Kentucky (3), *S.* Virchow (1)	<0.001*
	Hayır	117	1 (0.8)	*S.* Virchow (1)	
	Bilinmiyor	8	0		
Sağlık durumu	Sağlıklı	122	8 (6.5)	*S.* Enteritidis (4), *S.* Kentucky (3), *S.* Virchow (1)	0,393
	İshal	5	0		
	Son 2 ay içinde ishal	4	1 (25)	*S.* Virchow (1)	
	Diğer hastalıklar	18	0		
	Bilinmiyor	8	0		

*p değeri <0.01 anlamlı kabul edildi

Tablo 12. Kedilerde *Salmonella* serotiplerinin dağılımı ve *Salmonella* ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi

Katagoriler		Toplam sayı	Pozitif sayısı (%)
Yaşam ortamı	Ev içi	180	0
	Bahçe	1	0
	Karışık	6	0
	Hastane/Klinik	2	0
	Bilinmiyor	9	0
Cinsiyet	Dişi	93	0
	Erkek	98	0
Yaş	<1 yaş	48	0
	1-2 yaş	63	0
	>2-6 yaş	61	0
	>6 yaş	16	0
	Bilinmiyor	3	0
Diyet	Ticari mama	166	0
	Evde hazırlanmış	1	0
	Karışık	21	0
	Bilinmiyor	3	0
Çiğ et tüketimi	Evet	5	0
	Hayır	181	0
	Bilinmiyor	3	0
Sağlık durumu	Sağlıklı	116	0
	İshal	12	0
	Son 2 ay içinde ishal	5	0
	Diğer hastalıklar	21	0
	Bilinmiyor	37	0

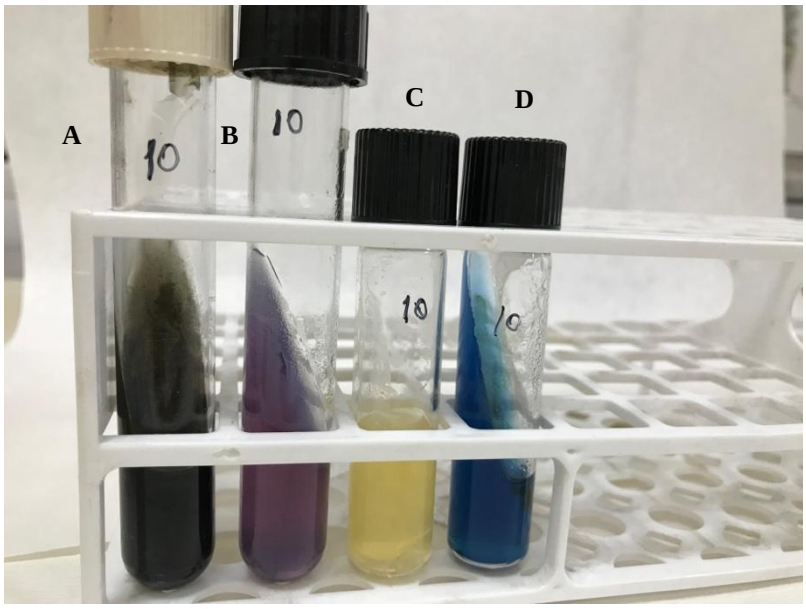
4.2. *Salmonella* İdentifikasyon Sonuçları

Salmonella şüpheli kolonilerden hazırlanan preperatların gram boyamaları yapılmış ve preperatların mikroskopik morfolojileri incelenmiştir. Mikroskopide Gram negatif basil özellik gösteren bakteriler, daha sonra katalaz ve oksidaz testlerine tabi tutulmuştur. Katalaz testi + ve oksidaz testi - sonuç veren kolonilere diğer

biyokimyasal testler uygulanmıştır (Tablo 13, Şekil 11). 9 *Salmonella* şüpheli izolat biyokimyasal testler sonucunda *Salmonella* spp. olarak tanımlanmıştır.

Tablo 13. Biyokimyasal özellikler

Besiyeri	**Triple Sugar Iron**				**Christensen**	**Lysine Iron**	**Leifson**	**MacConkey**
Biyokimyasal özellik	**Lactoz**	**Glucose**	**Sucrose**	**H_2S**	**Üre**	**Lysine decarboxylase**	**Sitrat**	**Laktoz fermantasyon**
S. Enteriditis (n=4)	-	+	-	+	-	+	+	-
S. Kentucky (n=3)	-	+	-	+	-	+	+	-
S. Virchow (n=2)	-	+	-	+	-	+	+	-



Şekil 11. Salmonella pozitif izolatlarda biyokimyasal test sonuçları (A: Triple Sugar Iron (TSI) agar, B: Lysine Iron agar, C: Christensen agar, D: Leifson agar)

4.3. *Salmonella* Konfirmasyon Sonuçları

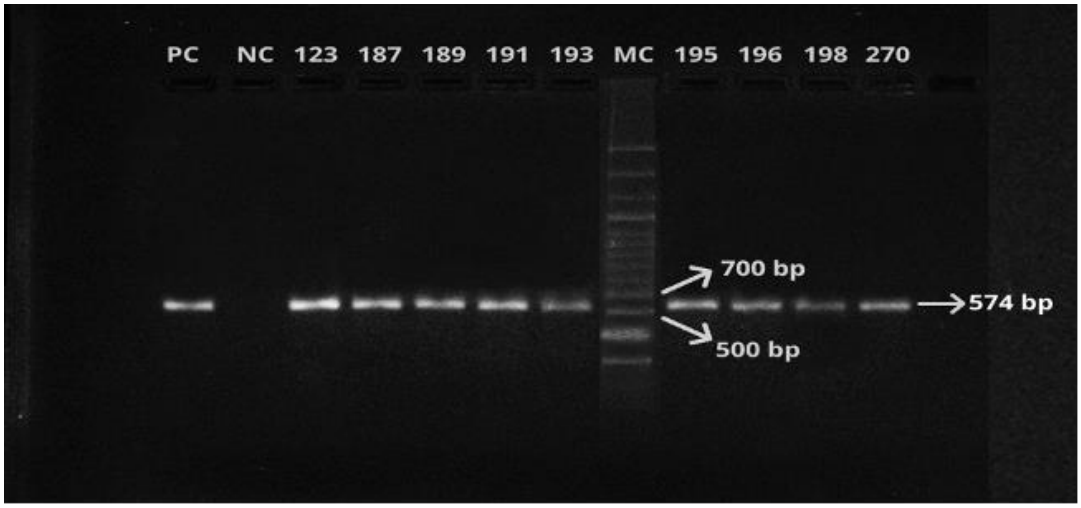
4.3.1. BD Phoenix Otomatize Sistemi ile Konfirmasyon Sonuçları

Bakteriyel kültür ve biyokimyasal testler sonucunda *Salmonella* pozitif olduğu belirlenen 9 izolatın tümü BD Phoenix cihazında da *Salmonella* spp. olarak konfirme edilmiştir.

4.3.2. *Salmonella*'nın Moleküler Konfirmasyon Sonuçları

BPW kültüründen ekstrakte edilen template (şablon) DNA'lar ile PCR işlemi gerçekleştirilmiş, ancak spesifik olmayan bantların gözlenmesi nedeniyle, BPW kültürüne dayanan PCR işleminin yapılmasından vazgeçilmiştir. Bu bantların, ön zenginleştirme besiyeri olan BPW kültüründe genetik olarak yakın ilişkili çok sayıda enterik bakterinin varlığından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu bakterilere ait DNA'ların kullanılan primerlere kolaylıkla bağlanabilmesi çok fazla spesifik olmayan bant oluşumu görülmüştür. Bu beklenmeyen fazla sayıda bantların görülmesinden sonra; sıvı zenginleştirme sıvısının değil, 9 pozitif izolatın saf kültürlerinden hazırlanan template DNA'ların, test materyali olarak kullanılmasına karar verilmiştir. Bu nedenle daha önce çalışılması planlanan aynı primer ve prosedürlerin kullanıldığı PCR reaksiyonu sadece pozitif izolat DNA'ları ile gerçekleştirilmiştir.

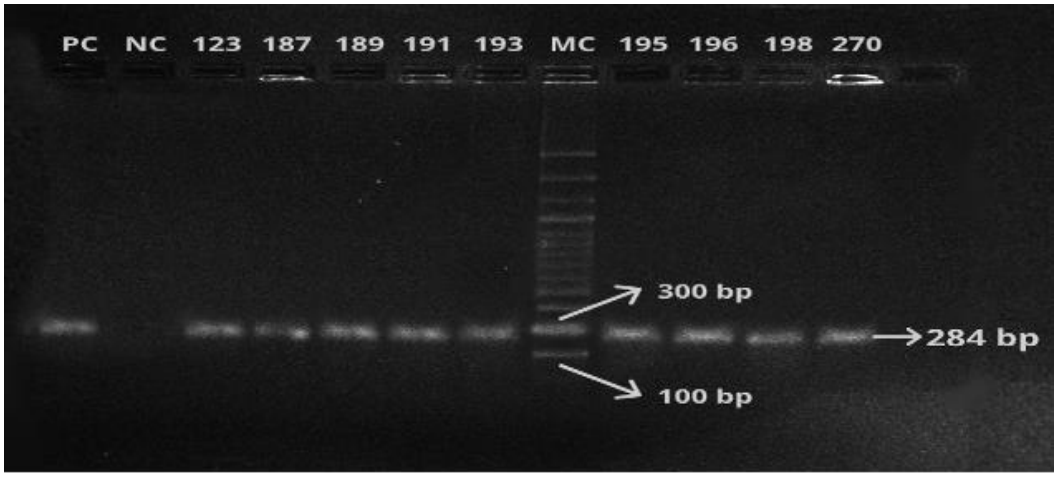
Agoraz jel üzerindeki spesifik bantlar, görüntüleme sistemleri tarafından görselleştirilmiştir. Bakteri DNA'larına ait bantlar ladder ile kıyaslanarak değerlendirilmiştir. 9 amplifiye ürünün tümünün 574 bp'de bant oluşturduğu saptanmıştır (Şekil 12). Böylece 9 (%100) izolat, moleküler olarak da *Salmonella* spp. olarak konfirme edilmiştir.



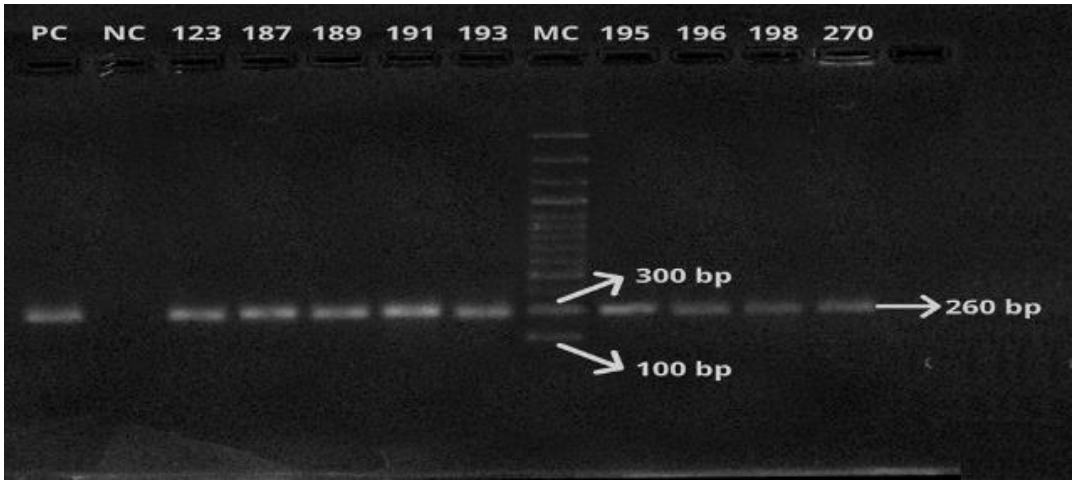
Şekil 12. 16S rDNA geninin 574 bp'lik fragmentlerinin amplifikasyonunu gösteren agaroz jel elektroforezi

4.4. *Salmonella* İzolatlarının Virülans Gen Sonuçları

Saf kültürden hazırlanan template DNA'lar PCR materyali olarak kullanılmıştır. Agoraz jel üzerinde görüntüleyiciler tarafından görselleştirilen spesifik bantlar ladder ile kıyaslanmış, 284 bp uzunluğundaki DNA parçaları *invA* geni (Şekil 13) ve 260 bp uzunluğundaki DNA parçaları *stn* geni (Şekil 14) için pozitif olarak değerlendirilmiştir. 9 (%100) *Salmonella* izolatının tamamı *invA* ve *stn* virülans genleri için pozitif bulunmuştur.



Şekil 13. Agaroz jel elektroforezi, *invA* geninin 284 bp'lik parçalarının amplifikasyonu



Şekil 14. Agaroz jel elektroforezi *stn* geninin 260 bp'lik parçalarının amplifikasyonu

4.5. *Salmonella* Serotip Dağılımı

Dokuz köpekten elde edilen *Salmonella* izolatlarında *S.* Enteritidis, *S.* Kentucky ve *S.* Virchow olmak üzere üç farklı serotip tanımlanmıştır. *Salmonella* serotipleri ve izole edildiği köpeğe ait bilgiler tablo 14'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 14. Köpeklerdeki *Salmonella* serotipleri ve numune bilgileri

Numune numarası	Serotipler	Cinsiyet		Yaş			Çiğ et tüketimi		Sağlık durumu	
		♂	♀	<1 yaş	1yaş-2 yaş	>2yaş-6 yaş	Tüketiyor	Tüketmiyor	Sağlıklı	Son iki ay içerisinde ishal
123	*S.* Kentucky		+			3 yaş	+		+	
187	*S.* Kentucky		+	7 ay			+		+	
189	*S.* Kentucky	+			1 yaş 5 ay		+		+	
191	*S.* Enteriditis		+		1 yaş 6 ay		+		+	
193	*S.* Enteriditis		+			4 yaş	+		+	
195	*S.* Enteriditis	+		9 ay			+		+	
196	*S.* Virchow		+		1 yaş 9 ay		+		+	
198	*S.* Enteriditis		+			2 yaş 9 ay	+		+	
270	*S.* Virchow	+		6 ay				+		+ (PVE)

4.5.1. Lam Aglütinasyon Testi Sonuçları

Yapılan tiplendirme sonucunda, dokuz farklı köpek izolatından tanımlanan üç farklı serotipin *S.* Enteritidis (n=4), *S.* Kentucky (n=3) ve *S.* Virchow (n=2) olduğu saptanmıştır. Serotiplerin antijenik formülleri: 1,9,12 : g,m : - (*S.* Enteritidis), 8,20 : i : Z6 (*S.* Kentucky) ve 6,7,14 : r : 1,2 (*S.* Virchow) şeklindedir (Tablo 15).

Tablo 15. Köpeklerden elde edilen *Salmonella* serotiplerinin antijenik formülleri

Numune numarası	"O" -grup	Serotip	"O" antijenleri	Faz 1 'H' antijenleri	Faz 2 'H' antijenleri	Antijenik formul
123		*S.* Kentucky	8,20	i	Z_6	8,20 : İ : Z_6
187		*S.* Kentucky	8,20	i	Z_6	8,20 : İ : Z_6
189		*S.* Kentucky	8,20	i	Z_6	8,20 : İ : Z_6
191		*S.* Enteritidis	1,9,12	g, m	-	1,9,12 : g,m : -
193		*S.* Enteritidis	1,9,12	g, m	-	1,9,12 : g,m : -
195		*S.* Enteritidis	1,9,12	g, m	-	1,9,12 : g,m : -
196		*S.* Virchow	6,7,14	r	1,2	6,7,14 : r : 1,2
198		*S.* Enteritidis	1,9,12	g, m	-	1,9,12 : g,m : -
270		*S.* Virchow	6,7,14	r	1,2	6,7,14 : r : 1,2

4.5.2. MALDI TOF MS Sonuçları

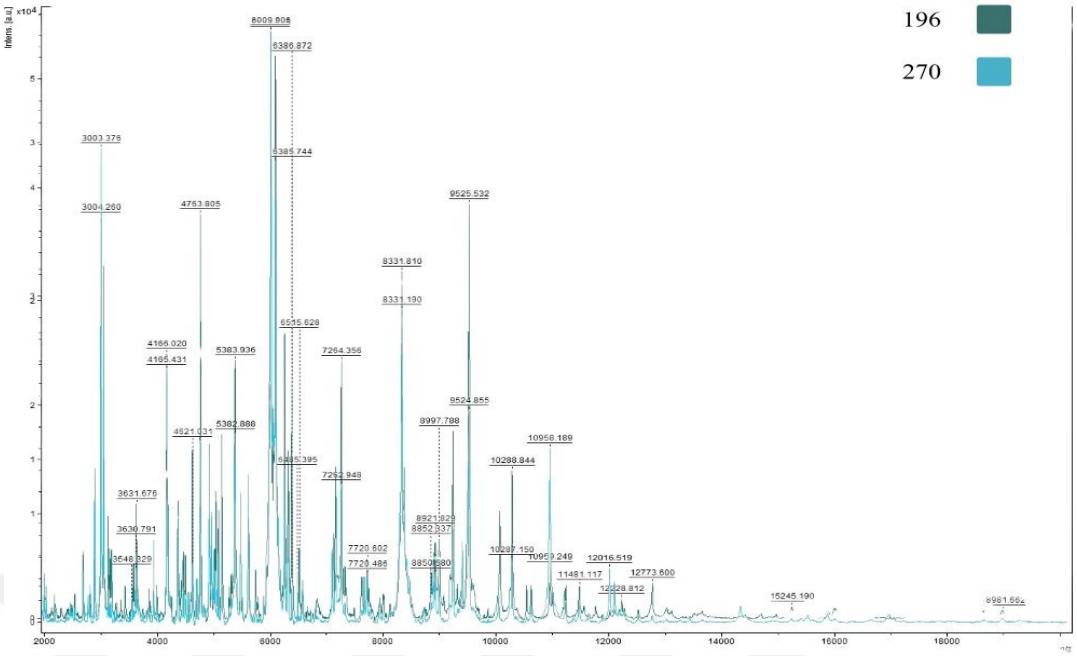
Salmonella izolatlarında, serotiplerin belirlenmesinde sonuçların kullanılırlığını araştırmak için MALDI-TOF MS yöntemi, aglütinasyon testine ek olarak uygulanmıştır. Yapılan analiz sonrası tüm suşlara, MALDI Biotyper yazılımının değerlendirme kriterlerine göre ≥ 2,0 (2.300-3.000 ve 2.000-2.299) skor verilmiştir. Her bir izolat için ≥ 2,0 (2.300-3.000 ve 2.000-2.299) skor veren *Salmonella* serotipleri tablo 16'da gösterilmiştir. 123, 187, 189, 191, 193, 195, 196, 198, 270 köpek izolatlarına ait kütle spektrum grafikleri şekil 15, şekil 16 ve şekil 17'de verilmiştir.

İzolatlara ait dendogram ağaç grafiği şekil 18'da verilmiştir. Bu grafiğe göre izolatların protein benzerliklerine göre temelde iki gruba ayrıldığı (grup 1: 191, 270, 123, 193, 195) (grup 2: 187, 196, 189, 198) görülmektedir. Bu gruplar değerlendirildiğinde, grup 1 içerisinde 191 ve 270'in, grup 2'de ise 187 ve 196 numaralı izolatların en yakın benzerliğe sahip izolatlar olduğu belirlenmişitir.

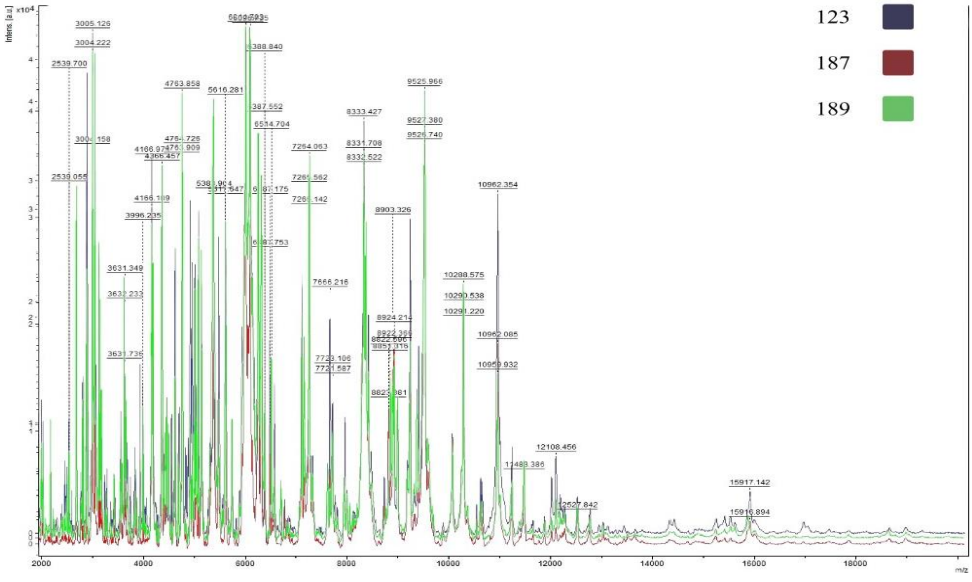
Salmonella türlerinin serotip tayininde MALDI-TOF MS analiz sonuçları aglütinasyon testi ile uyumlu sonuç vermemesi nedeniyle kullanışlı bulunmamıştır.

Tablo 12. *Salmonella* pozitif izolatlar ve MALDI-TOF MS sonuçlarında ≥ 2,0 (2.300-3.000 ve 2.000-2.299) skor veren *Salmonella* serotipleri

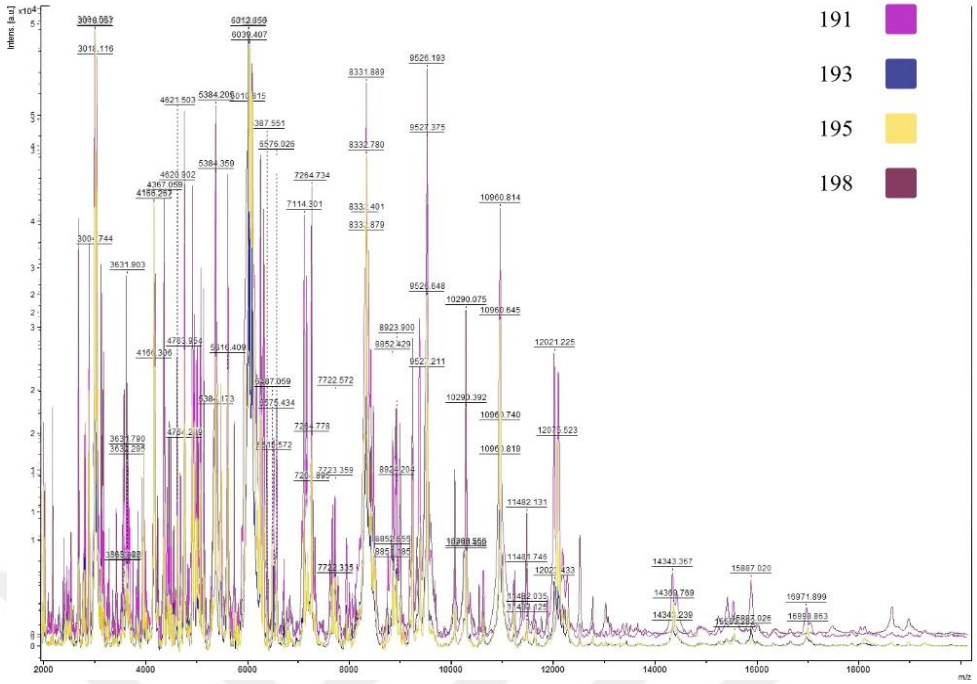
123	**187**	**189**	**191**	**193**	**195**	**196**	**198**	**270**
S. Anatum	*S.* Anatum	*S.* Anatum	*S.* Anatum	*S.* Dublin	*S.* Anatum,	*S.* Dublin,	*S.* Anatum	*S.* Dublin
S. Hadar	*S.* Hadar	*S.* Dublin	*S.* Dublin	*S.* Hadar	*S.* Hadar	*S.* Anatum	*S.*Choleraesuis	*S.* Hadar
S. Dublin	*S.* Choleraesuis	*S.* Hadar	*S.* Hadar	*S.* Anatum	*S.* Dublin	*S.* Hadar	*S.* Hadar	*S.*Typhimurium
S. Stanley	*S.* Typhimurium	*S.* Stanley,	*S.* Stanley	*S.* Stanley	*S.*Typhimurium	*S.*Typhimurium	*S.* Enterica	*S.* Anatum
S. Typhimurium	*S.* Enterica	*S.* Choleraesuis	*S.*Typhimurium	*S.* Typhimurium	*S.*Choleraesuis	*S.*Choleraesuis	*S.*Typhimurium	*S.* Stanley
S. Choleraesuis	*S.* Stanley	*S.* Typhimurium	*S.* Enterica	*S.* Enterica	*S.* Stanley	*S.* Stanley	*S.* Dublin	*S.* Enterica
S. Enterica	*S.* Arizonae,	*S.* Enterica,	*S.*Choleraesuis	*S.* Gallinarum	*S.* Enterica	*S.* Enterica,	*S.* Stanley,	*S.* Gallinarum
S. Gallinarum	*S.* Diarizonae	*S.* Diarizonae	*S.* Gallinarum	*S.* Salamae		*S.* Gallinarum	*S.* Diarizonae	*S.*Choleraesuis
		S. Arizonae		*S.* Choleraesuis		*S.* Diarizonae	*S.* Arizonae	*S.* Salamae



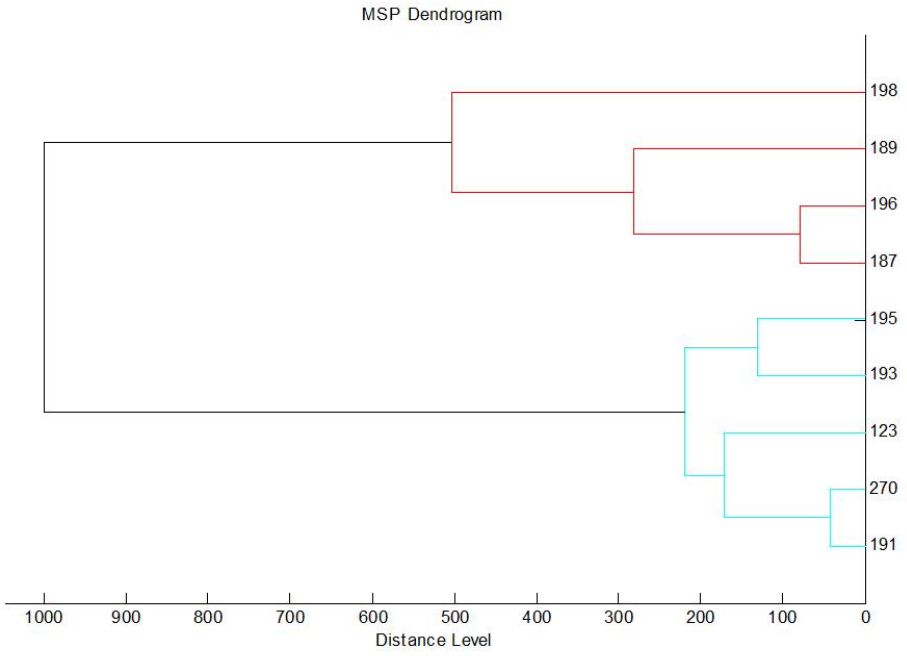
Şekil 15. 196 ve 270 numaralı izolatlara ait kütle spektrum grafiği



Şekil 16. 123, 187 ve 189 numaralı izolatlara ait kütle spektrum grafiği



Şekil 17. 191, 193, 195 ve 198 numaralı izolatlara ait kütle spektrum grafiği



Şekil 18. *Salmonella* izolatlarına ait dendogram ağaç grafiği

4.6. *Salmonella* İzolatlarının Antimikrobiyal Direnç Profillerinin Değerlendirilmesi

Salmonella serotiplerinde antimikrobiyal direncin dağılımı tablo 17'de gösterilmiştir. İzolatlar arasında; Quinolon grubu antibiyotik olan siprofloksasin için %44,4 (4/9), levofloksasin/nalidiksik asit için %22,2 (2/9), Sülfonamid grubu antibiyotik olan trimetoprim-sülfametoksazol ve Penisilin grubu antibiyotik olan ampisilin için %22,2 (2/9) yüksek direnç oranları tespit edilmiştir. Sülfonamid grubu antibiyotik olan sülfonamid bileşikler, Tetrasiklin grubu antibiyotiklerden doksisiklin/tetrasiklin, Penicillin grubu antibiyotiklerden ampisilin-sulbaktam/ampisilin, Karbapenem grubu antibiyotik olan imipenem ve Fenikol grubu antibiyotiklerden kloramfenikol/florfenicol için %11,1 (1/9) oranında direnç saptanmıştır.

İzolatlar arasında Sefalosporin grubu antibiyotiklerden sefazolin %100,0 (9/9), sefuroksim %22,2 (2/9) ve sefoperazon %11,1 (1/9), Karbapenem grubu antibiyotik olan için imipenem için %11,1(1/9) oranlarında orta derece direnç tespit edilmiştir.

Özellikle Aminoglikozid grubu (amikasin (AK), tobramisin (TOB), gentamisin (CN), kanamisin (K)), Monobaktam grubu (azitreonam (ATM)) ve Polimiksin grubu (kloramfenikol (C), florfenikol (FFC)) antibiyotikler, bu çalışmada tüm *Salmonella* izolatları için duyarlı bulunmuştur.

Tablo 17. *Salmonella* serotipleri arasında antimikrobiyal ajanların dağılımı

Antimikrobiyal Gruplar	Antimikrobiyaller	Serotipler			Toplam	Toplam%
		S. Kentucky (n=3)	*S.* Enteritidis (n=4)	*S.* Virchow (n=2)		
Amino Glikozitler	AK	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0
	TOB	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0
	CN	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0
	K	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0
Quinolonlar	CIP	S (n=2), R (n=1)	S (n=3), R (n=1)	R (n=2)	4	44,4
	LEV	S (n=2), R (n=1)	S (n=4)	S (n=1), R (n=1)	2	22,2
	OF	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0
	NA	S (n=3)	S (n=4)	R (n=2)	2	22,2
Sülfonamidler	S	S (n=3)	S (n=4)	S (n=1), R (n=1)	1	11,1
	SXT	S (n=3)	S (n=3), R (n=1)	S (n=1), R (n=1)	2	22,2
Monobaktamlar	ATM	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0
Tetrasiklinler	DO	S (n=3)	S (n=4)	S (n=1), R (n=1)	1	11,1
	TE	S (n=3)	S (n=4)	S (n=1), R (n=1)	1	11,1
Penisilinler	SAM	S (n=3)	S (n=4)	S (n=1), R (n=1)	1	11,1
	AMP	S (n=2), R (n=1)	S (n=4)	S (n=1), R (n=1)	2	22,2
	TZP	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0
	AMC	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0
Karbapenemler	IPM	S (n=3)	S (n=3), I (n=1)	S (n=2)	-	0,0
	ETP	S (n=3)	S (n=3), R (n=1)	S (n=2)	1	11,1
	MEM	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0
Polimiksin	CT	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0
Fenikoller	C	S (n=3)	S (n=4)	S (n=1), R (n=1)	1	11,1
	FFC	S (n=3)	S (n=4)	S (n=1), R (n=1)	1	11,1
Sefalosporinler	KZ	I (n=3)	I (n=4)	I (n=2)	-	0,0
	CXM	S (n=2), I (n=1)	S (n=4)	S (n=1), I (n=1)	-	0,0
	CFP	S (n=3)	S (n=4)	S (n=1), I (n=1)	-	0,0
	CPD	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0
	CTX	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0
	CAZ	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0
	CRO	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0
	C/T	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0
	FEP	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0
	FOX	S (n=3)	S (n=4)	S (n=2)	-	0,0

Amikasin (AK), Tobramisin (TOB), Gentamisin (CN), Kanamisin (K), Siprofloksasin (CIP), Levofloksasin (LEV), Ofloksasin (OF), Nalidiksik Asit (NA), Sülfonamid bileşikler (S3), Trimetoprim-Sülfametoksazol (SXT), Azitreonam (ATM), Doksisiklin (DO), Tetrasiklin (TE), Ampisilin-Sulbaktam (SAM), Ampisilin (AMP), Piperasilin-Tazobaktam (TZP), Amoxicillin-Clavulanate (AMC), İmipenem (IPM), Ertapenem (ETP), Meropenem (MEM), Kolistin (CT), Kloramfenikol (C), Florfenikol (FFC), Sefazolin (KZ), Sefuroksim (CXM), Sefoperazon (CFP), Sefpodoksim (CPD), Sefotaksim (CTX), Seftazidim (CAZ), Seftriakson (CRO), Seftolozan-Tazobaktam (C/T), Sefepim (FEP), Sefoksitin (FOX)

4.6.1. GSBL Üretim Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (GSβL) üretim aktivitesinin ilk taramasında, kullanılan tüm antibiyotiklerde (sefazolin, sefuroksim, seftazidim, sefpodoksim ve sefotaksim) disk difüzyon metodu ile direnç tespit edilmemiştir.

Ayrıca BD Phoenix otomatize sistem sonuçlarına göre de GSβL üreten serotip tespit edilmemiştir. BD Phoenix otomatize sistem sonuçlarına göre alınan, *Salmonella* serotiplerinin MİK sonuçları tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. BD Phoenix ID/NMIC-433 panelindeki antimikrobiyal ajanlar için MİK değerleri

Antibiyotikler	Direnç Değeri†	*S.* Enteritis ‡				*S.* Kentucky ‡			*S.* Virchow ‡	
Seftriakson	>2	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1
Seftazidim	>4	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1
Sefepim	>4	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1
Seftolozan-Tazobaktam	>4	≤1/4	≤1/4	≤1/8	≤1/4	≤1/4	≤1/4	≤1/4	≤1/4	≤1/4

† EUCAST'a göre antimikrobiyal direnç değerleri (2023)
‡ *Salmonella* serotipleri için MIC sonuçları

4.6.2. Çoklu İlaç Direnci (MDR)

İzolatlardan birinde üç veya daha fazla antibiyotik grubuna direnç saptanmıştır. Çalışmadaki çoklu ilaç direnç (MDR) oranı %11,1 (1/9) olarak bulunmuştur. *S.* Virchow suşlarından birinin (196) 5 farklı antibiyotik grubuna direnç gösterdiği tespit edilmiştir. Bu izolatın MDR paterni aşağıdaki gibidir: Kinolon grubu antibiyotikler için siprofloksasin (CIP), levofloksasin (LEV), nalidiksik asit (NA); Sülfonamid grubu antibiyotikler için sülfonamid bileşikler (S_3), trimetoprim-sülfametoksazol (SXT); Tetrasiklin grubu antibiyotikler için doksisiklin (DO), tetrasiklin (TE); Penisilin grubu antibiyotikler için ampisilin-sulbaktam (SAM), ampisilin (AMP) ve Fenikol grubu antibiyotikler için kloramfenikol (C), florfenicol (FFC).

4.6.3. Serotip-Antibiyotik Dağılımının Değerlendirilmesi

Dokuz pozitif izolat için bir veya daha fazla antibiyotik grubuna direnç veya orta derece direnç tespit edilmiştir. Tüm serotiplere duyarlı bir antibiyotik saptanmamıştır. İzolatların 5'inde iki veya daha fazla antibiyotik grubuna karşı direnç tespit edilmiştir.

Bir *S.* Enteritidis suşunda Karbapenem grubu antibiyotiklerden ertapenem (ETP) için ve başka bir *S.* Enteritidis suşunda Kinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin (CIP) ve Sülfonamid grubu antibiyotiklerden trimetoprim-sülfametoksazol (SXT) için direnç tespit edilmiştir. Bir *S.* Kentucky suşunda Kinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin (CIP), levofloksasin (LEV) ve bir *S.* Virchow suşunda Kinolon grubu antibiyotiklerden nalidiksik asit (NA) için direnç saptanmıştır (Tablo 19).

Tablo 19. *Salmonella* serotiplerinin antimikrobiyal direnç profili

Serotipler	**İzolatların sayısı**	**Antimikrobiyal Direnç Profili (n)**	
		Intermediate Direnç	**Direnç**
S. Kentucky	3	KZ (n=3) CXM (n=1)	CIP, LEV, AMP (n=1)
S. Enteritis	4	IPM (n=1) KZ (n=4)	CIP, SXT (n=1) ETP (n=1)
S. Virchow	2	KZ (n=2) CXM, CFP (n=1)	CIP, LEV, NA, S, SXT, DO, TE, SAM, AMP, C, FFC (n=1) CIP, NA (n=1)

Tüm serotipler (*S.* Enteritidis (n=4), *S.* Kentucky (n=3) ve *S.* Virchow (n=2)) Sefalosporin grubu antibiyotiklerden sefazolin (KZ) için orta derece dirençli bulunmuştur. Bir *S.* Enteritidis suşunda Karbapenem grubu antibiyotiklerden imipenem (IPM) ve bir *S.* Kentucky suşunda Sefalosporin grubu antibiyotiklerden sefuroksim (CXM) için orta derece direnç saptanmıştır. Bir *S.* Virchow suşunda Sefalosporin grubu antibiyotiklerden sefuroksim (CXM) ve sefoperazon (CFP) için direnç tespit edilmiştir.

BD Phoenix otomatize sisteminde bir *S.* Enteritidis (198) suşu için; "İzolat bir veya daha fazla karbapeneme karşı direnç gösteriyor. Direnç bir karbapenemaz, ampC' nin aşırı üretimi veya diğer gelişmiş spektrumlu beta-laktamazdan kaynaklanıyor olabilir. Nadiren karşılaşılması halinde bir referans laboratuvarı tarafından daha fazla

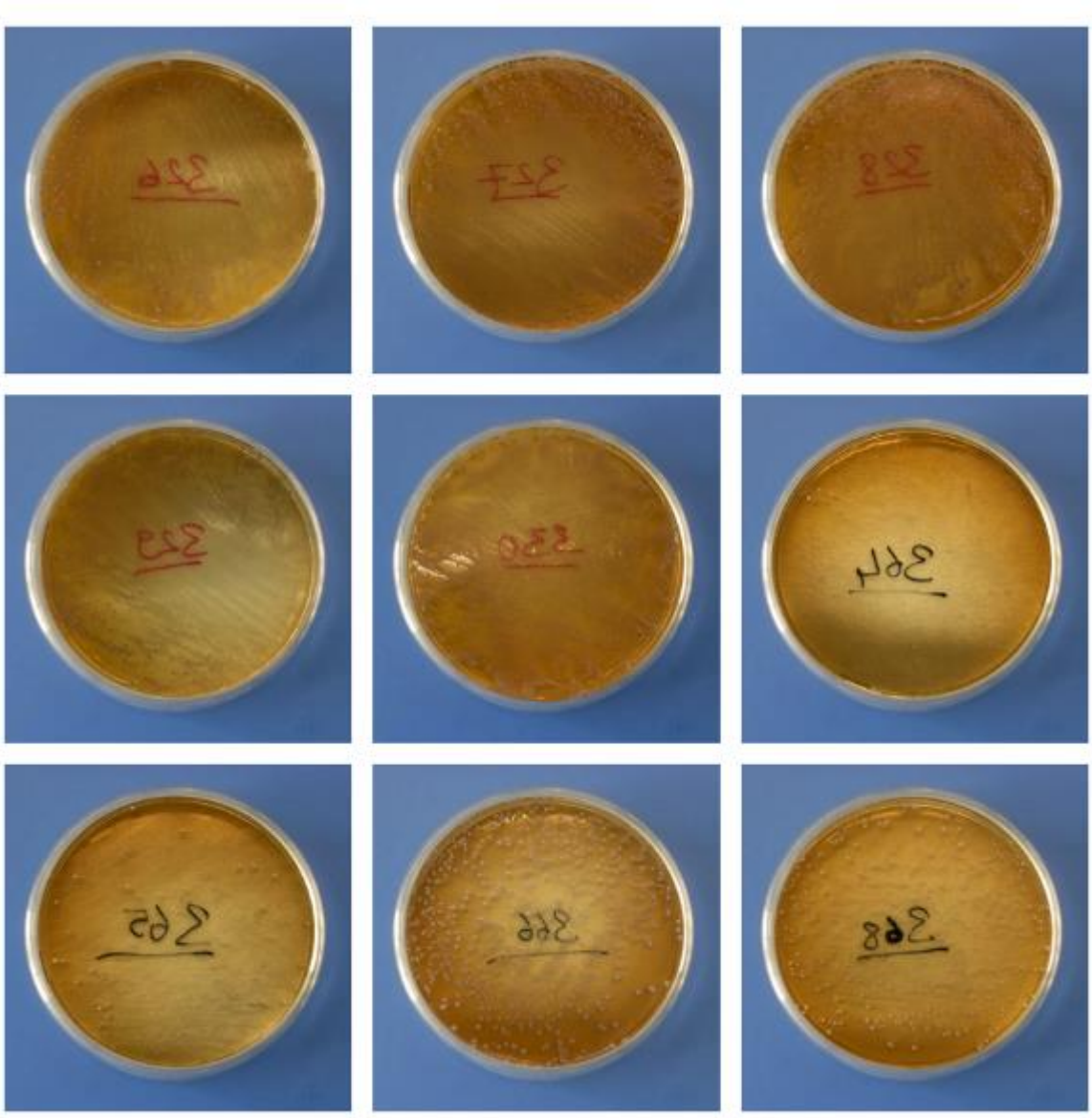
karakterizasyon yapılması gerekebilir. Klinisyeni ve enfeksiyon önleme uygulayıcısını uyarınız" sonucu alınmıştır.

4.7. İstatistiksel Analiz Sonuçları

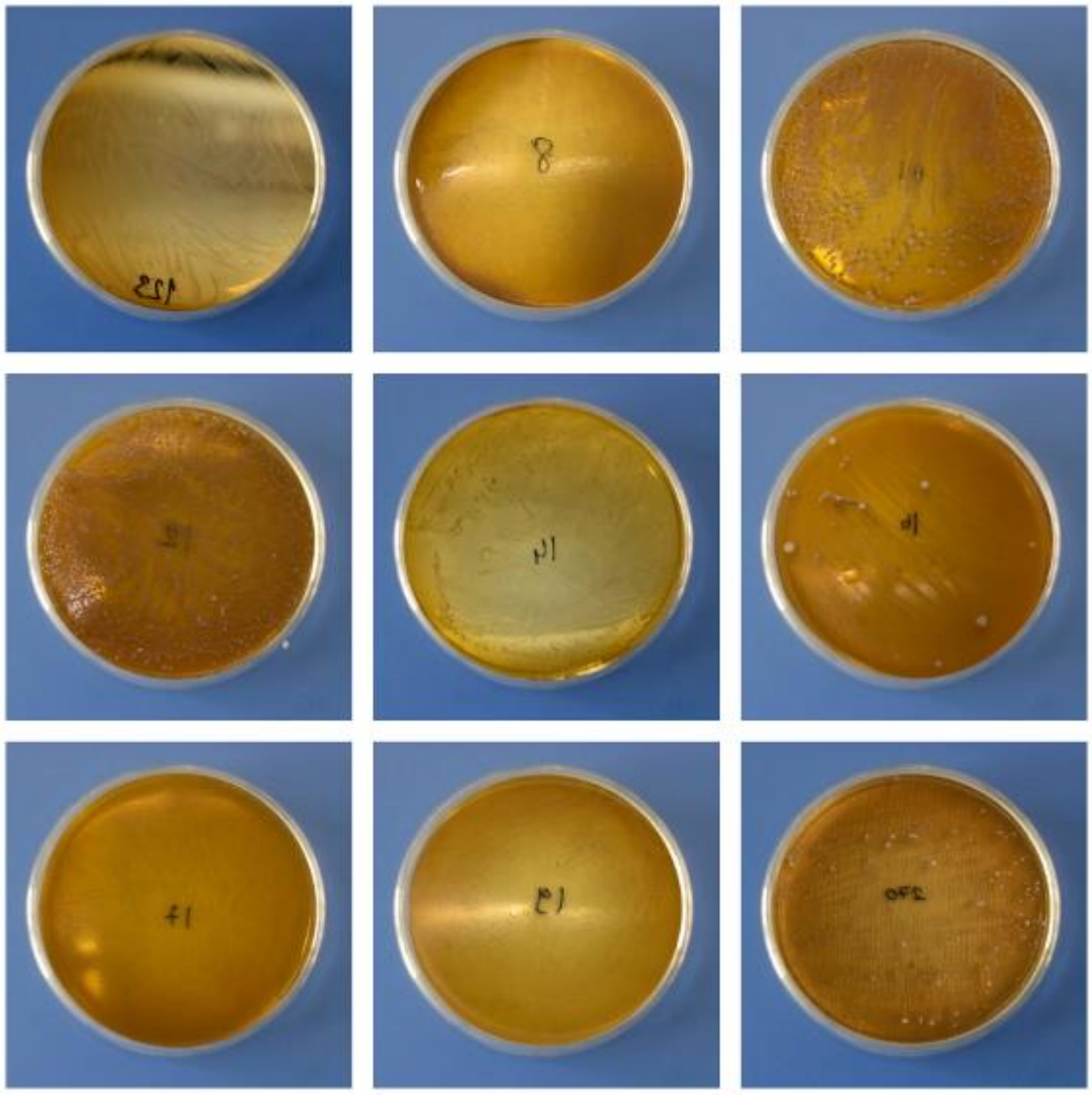
Yaşam ortamı, cinsiyet, yaş, diyet ve çiğ et tüketiminin *Salmonella* olasılığı üzerindeki etkilerini tespit etmek için ileriye dönük ikili lojistik regresyon (Forward binary logistic regression) testi gerçekleştirilmiş, yalnızca çiğ et tüketimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Lojistik regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermiştir ($\chi 2 = 20.67$, $p < .001$). Model *Salmonella* varyansının %35,2'sini (Nagelkerke R2) açıklamıştır ve vakaların %94,0'ünü doğru sınıflandırmıştır. Çiğ et tüketenlerin tüketmeyenlere kıyasla *Salmonella*'ya yakalanma olasılığı 39,33 kat (OR=39,33, %95 GA [4,70-329,23]) daha yüksek bulunmuştur. Yaşam ortamı, cinsiyet, yaş ve diyet *Salmonella* ile ilişkili bulunmamıştır.

4.8. Laktik Asit Bakterileri (LAB)'nin İncelenmesi

Salmonella-negatif köpekler (n=148) ve *Salmonella*-pozitif (n=9) köpeklerde LAB (Laktik Asit Bakterileri)'ın MRS agardaki üremeleri şekil 19 ve şekil 20'de gösterilmiştir. Makroskopik inceleme sonuçlarına göre, *Salmonella*-pozitif ve *Salmonella*-negatif olma durumunun köpeklerdeki LAB üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı bulunmuştur.



Şekil 19. Anaerobik koşullar altında (37°C, 48 saat) inkübasyondan sonra *Salmonella* spp.-negatif köpeklerden alınan MRS agarda LAB'ın makroskopik görünümü



Şekil 20. Anaerobik koşullar altında (37°C, 48 saat) inkübasyondan sonra *Salmonella* spp.-pozitif köpeklerden alınan MRS agarda LAB'ın makroskopik görünümü

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kedi ve köpeklerin, birçok serotip için *Salmonella*'nın asemptomatik taşıyıcısı oldukları uzun zamandır bilinmektedir (Carter, & Quin, 2000). *Salmonella* prevalansının asemptomatik kedilerde %0-18, sağlıklı görünen köpeklerde ise %0-43 arasında değiştiği daha önceki çalışmalarla rapor edilmiştir (Bataller ve ark., 2020; Dégi ve ark., 2021; Jajere ve ark., 2014; Kiflu ve ark., 2017; Lowden ve ark., 2015; Murphy ve ark., 2009; Reimschuessel ve ark., 2017; Teng ve ark., 2023). Bununla birlikte, küresel *Salmonella* oluşumuna ilişkin inceleme, ticari olarak işlenmiş gıdaları tüketen evcil hayvan oranının artması nedeniyle *Salmonella*'nın azalma eğiliminde olduğunu göstermiştir (Greene, 2006). Birçok farklı ülkeden kedi ve köpeklerde *Salmonella* prevalansı rapor edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, köpeklerdeki prevalans belirtilen aralıklarda iken, kedilerde daha düşük bulunmuştur.

Köpeklerde yapılan benzer çalışmalarla, *Salmonella* Kanada'da %0 (Murphy ve ark., 2009), İngiltere'de %0,2 (Lowden ve ark., 2015) ve Colorado, ABD'de %2,3 (Hackett, & Lappin, 2003) gibi çok daha düşük oranlarda izole edilmiştir. Buna karşılık, İran'ın Garmsar kentinde %10,5 (dokuz köpek) (Salehi, Badouei, Madadgar, Ghiasi, & Tamai, 2013), Nijerya'nın kuzeydoğusundaki Maiduguri kentinde %43,7 (52/119) (Jajere ve ark., 2014) ve Etiyopya'nın Batı Shoa bölgesindeki Holeta kasabasında %17,1 (21/123) (Aliyi, Hirpa, Zewude, & Equar, 2018) olarak daha yüksek prevalans oranları bildirilmiştir. Kuzey Meksika'da (Núñez Castro ve ark., 2019), Hangzhou, Çin'de (Teng ve ark., 2022), Trinidad'da (Seepersadsingh, Adesiyun, & Seebaransingh, 2004) ve Ibadan, Nijerya'da (Ojo, & Adetosoye, 2009) bildirilen saçıcılık oranları bu çalışmanın sonucu (%5.73) ile uyumlu bulunmuştur. Sonuç olarak, köpeklerde *Salmonella* prevalansı dünyanın diğer ülkelerinde bildirilen en düşük ve en yüksek prevalans değerleri arasında olduğu bulunmuştur.

Köpeklerde *Salmonella* prevalansı değişken görünmektedir. Köpeklerde bildirilen bu farklı prevalans oranları, *Salmonella* taşıyıcılığının coğrafi varyasyonlardan önemli ölçüde etkilendiğini göstermektedir (Carter, & Quinn, 2000; Marks ve ark., 2011; Leonard ve ark., 2011; Lowden ve ark., 2015; Sanchez ve ark., 2002; Seepersadsingh ve ark., 2004). Bu varyasyonlarla ilişkili faktörler; beslenme alışkanlıklarındaki kültürel farklılıklar veya bakteriyel büyüme ve hayatta kalma için elverişli iklim koşulları ile ilgili olabileceği gibi, örneklem büyüklüğü, örnekleme yılı, mevsim,

örnekleme stratejileri ve izolasyon yöntemlerindeki farklılıklardan da kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür (Lowden ve ark., 2015; Seepersadsingh ve ark., 2004). Bunların yanında, köpek zoonozu hakkında kamu bilinci ve ülkelerdeki köpek sahiplerinin hijyen ve hayvanları için mevcut veteriner bakımlarından yararlanma konusundaki sosyoekonomik durumlarındaki farklılıkların etkili olabileceği sonucu çıkarılmıştır. Ek olarak, bu durumun antibiyotik kullanımı ve tedavi yöntemleri arasındaki farklılıktan da kaynaklanıyor olabileceği düşülmüştür (Stull ve ark., 2013; Seepersadsingh ve ark., 2004).

Köpeklerde *Salmonella* prevalansı, yaşadıkları çevreye bağlı olarak oldukça değişkendir. Örneğin, sokak köpeklerinden *Salmonella* izolasyon oranlarının ev köpeklerinden önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durum hayvanların leş yiyerek ve avlanarak hayatta kalmalarına bağlanmıştır, çünkü bu durum *Salmonella* ile kontamine olmuş gıdaları tüketme riskini artırmaktadır (Bagcigil ve ark., 2007; Tsai, Huang, Lin, Lien, & Chou, 2007). Tahran, İran'daki köpek kulübelerinden toplanan örneklerde, 181 köpekten 28'inde (%15,5) *Salmonella* izolasyonu bildirilmiştir. Bursa'daki bir barınaktan alınan rektal sürüntü örneklerinde köpeklerin %11'inde *Salmonella* pozitif olduğu bulunmuştur (Kocabiyik, Cetin, & Dedicova, 2006). Bu iki çalışmadaki daha yüksek prevalans oranlarına kıyasla, bu çalışmadaki daha düşük prevalans oranının, rektal svap örneklerinin ev ve bahçe olmak üzere iki farklı ortamda yaşayan köpeklerden alınmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Kontamine gıda tüketimi *Salmonella* enfeksiyonu için en yaygın risk faktörü olarak düşünülmektedir. *Salmonella* çiğ köpek mamasından (yani çiğ et ve kemiklerden oluşan mamalar) yüksek sıklıkta izole edilmiştir. Deneysel oral aşılamadan sonra asemptomatik taşıyıcılar gelişmiş ve birkaç hafta boyunca Salmonella saçıcılığı gözlenmiştir (Finley ve ark., 2008). Bu durum, çiğ et tüketen köpeklerin yiyeceklerinde ve dışkılarında aynı enterotipler bulunduğunda da doğrulanmıştır (Lowden ve ark., 2015). Çiğ mamalar evcil köpek popülasyonlarında giderek daha popüler hale gelmekte ve köpeklerde *Salmonella* taşıyıcılığı ile ilişkilendirilmektedir. Birçok çalışma, bu diyetlerin ve içeriklerinin *Salmonella* ve diğer bakterilerle kontaminasyonunu araştırmıştır (Weese, & Rousseau, 2006; Finley ve ark., 2008). Joffe ve Schlesinger (2002) tarafından yapılan çalışmada, çiğ et diyeti örneklerinin %80'inden ve bu diyetle beslenen köpeklerden alınan dışkı örneklerinin

%30'undan *Salmonella* etkeni izole edildiği bildirilmiştir.

Viegas ve arkadaşları (2020), çiğ etle beslenen köpeklerde *Salmonella* görülme olasılığının ticari diyetle beslenen köpeklere kıyasla neredeyse 30 kat daha fazla olduğunu tespit etmiştir. Groat ve arkadaşları (2022), *Salmonella* prevalansının çiğ etle beslenen köpeklerde diğer faktörlere (yaş, ırk, cinsiyet, diyet ve tercih nedeni, sağlık durumu) kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Leonard ve arkadaşları (2011) köpeklerde çiğ hayvansal ürünlerle beslenme ile *Salmonella* taşıyıcılığı (%43,8) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulmuştur. Bu çalışmada da, *Salmonella* pozitif köpeklerin 8'i (8/9) öğütülmüş çiğ tavuk tüketmekteydi ve bunun istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) bulunması diyetin önemini birkez daha göstermiştir. Ticari evcil hayvan mamaları *Salmonella* kontaminasyon riskini en aza indirecek şekilde üretilmesine rağmen, köpeklerde ticari gıda kaynaklı *Salmonella* salgınları rapor edilmiştir (CDC, 2008; FDA, 2004; Lowden ve ark., 2015).

Köpeklerde *Salmonella*'nın en sık görülen formu, köpeğin bakterileri dışkı ile saçtığı ve çevreyi kontamine ettiği, ancak önemli bir klinik belirti göstermediği subklinik taşıyıcılık durumudur (Sanchez ve ark., 2002). Bununla birlikte, genç köpekler gelişmemiş bağışıklık sistemleri nedeniyle klinik belirtiler geliştirmeye daha yatkın olabilir ve enfeksiyonun septisemi bulgusu ile sonuçlanma olasılığı daha yüksektir (Morse, Duncan, Estep, Riggs, & Blackburn, 1976; McGavin, Carlton, & Zachary, 2001). Yavru köpeklerde klinik salmonelloz vakalarında morbidite %100'e yakın olabilirken, mortalite %40'a yaklaşabilmektedir (Mcvey ve ark., 2002). Bu çalışmada, *Salmonella* pozitif köpeklerin tümü 6 yaşın altındaydı, ancak *Salmonella* ile yaş faktörü arasındaki istatiksel ilişki anlamlı bulunmamıştır.

Leahy ve arkadaşları (2016) *Salmonella*'nın klinik semptomlarından biri olan ishal ile köpeklerde pozitif *Salmonella* durumu arasında bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. Kanin parvovirüs (CPV) ile enfekte köpeklerde yapılan çalışmalar, *Salmonella* taşıyıcılığının sağlıklı köpeklere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (Wei ve ark., 2020). CPV'li köpeklerin sağlıklı köpeklere kıyasla disbiyoz durumuna maruz kalma olasılığı daha yüksektir, bu da *Salmonella* ile neden daha kolay enfekte olduklarını açıklayabilir (Botha, Schoeman, Marks, Whitehead, & Annandale, 2018). Bu çalışmada, *Salmonella* pozitif köpeklerden birinde son iki ay içinde CPV ile enfeksiyon öyküsü olduğu bildirilmiştir.

Çalışmada köpeklerin; cinsiyet, yaşadığı ortam, sağlık durumu, son iki ay içerisinde ishal ve yaş dağılımı ile *Salmonella* taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak beslenme türü ile *Salmonella* arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kiflu ve arkadaşları (2017) tarafından, Addis Ababa, Ethiopia' da yaptıkları çalışmada, *Salmonella* ile köpeklerin yetiştirilme amacı, köpeklere sağlanan yiyecek/et türü ve kaynağı, yaş grupları ve cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulamamışlar, ancak *Salmonella* izolasyonunun son 2 ay içinde ishal olan köpeklerde, ishal öyküsü olmayanlara kıyasla daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir. Wei ve arkadaşları (2020), kedi ve köpeklerde *Salmonella* prevalansını sırasıyla %1,77 (2/113) ve %9,47 (23/243) olarak bildirmişlerdir. Kedilerden biri sağlıklı görünmekteydi ancak *S.* Derby taşıyordu, diğeri ise hastaydı ve kedi distemper virüsü ile enfekteydi ve *S.* Indiana taşıyordu. Araştırmacılar, hasta ve görünüşte sağlıklı kedilerde *Salmonella* prevalansını %2,08 (1/48) ve %1,54 (1/65) olarak bildirmişlerdir. Hasta ve görünüşte sağlıklı köpeklerde ise *Salmonella* izolasyon oranlarını sırasıyla %10 (13/130) ve %8,85 (10/113) olarak bildirmişlerdir. Hasta köpeklerden 6'sının köpek parvovirüsü ile ve geri kalanının da diğer hastalıklar ile enfekte olduğunu bildirmişlerdir. Bataller ve arkadaşları (2020), *Salmonella* ile yaş, cinsiyet, yiyecek türü, su kaynağı veya yabani hayvanlarla temas arasında önemli bir fark bulmadıklarını bildirmişlerdir. Ancak, *Salmonella* spp. prevalansını çiğ gıda ile beslenen hayvanlarda çiğ gıda tüketmeyenlere göre daha yüksek bulmuş ve bu farkı istatistiksel (p değeri $\leq$0.01) olarak anlamlı bulduklarını bildirmişlerdir. Reimschuessel ve arkadaşları (2017), ishal bulgusu bulunan köpeklerde ve ishal klinik bulgusu bulunmayan köpeklerde *Salmonella* saçıcılık oranlarını sırası ile %3,8 ve %1,8 bulmuşlardır. İshalli köpeklerde *Salmonella* izolasyonunun ishalli olmayanlara göre iki kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (Fisher'in kesin testi, iki taraflı, p değeri 0,005). İshalli köpeklerin 14'ünde (%45) hemorajik ishal bildirmişlerdir. Güney eyaletlerinden, özellikle Teksas (%10) ve Georgia'dan (%8) izolasyon oranlarının, %2,5 olan genel yüzdeden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalar *Salmonella* prevalansını etkileyen durumları incelemiştir. Sonuçlar prevalansı etkileyebilen çok çeşitli faktörlerin mevcut olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Salmonella, kronik olarak enfekte olmuş, sağlıklı görünen kedi ve köpeklerin kalın bağırsak ve mezenterik lenf düğümlerine kolonize olabilmektedir. Bu durumda

latent enfekte kedi ve köpekler, etkeni en az 6 hafta boyunca aralıklı olarak saçabilmektedirler. Lenf düğümleri de etkeni içerdiğinde, taşıyıcılık durumu çok daha uzun süre devam edebilmektedir (Carter, & Quin, 2000; Morse ve ark., 1976; Weber, Wachowitz, R., Weigl, U., & Schäfer-Schmidt,1995). Sadece tek bir rektal numunenin kültür analizinin, *Salmonella* etkeninin doğası gereği aralıklı olarak saçılması nedeniyle izolasyonu sınırladığı bilinmektedir. Bu çalışmada rektal sürüntü örnekleri yalnızca bir kez alındığı için, gerçek prevalansın olduğundan daha düşük çıkmış olabileceği düşünülmüştür. Test edilen kedi ve köpeklerin çoğunun *Salmonella* ile enfekte, ancak aynı anda patojeni saçmıyor olabileceği de düşünülmüştür. Bu durum, hayvanın bağışıklık durumu ve *Salmonella* enfeksiyonunun mevcut aşaması gibi birçok faktöre bağlıdır. Etkenin aralıklı saçılımı nedeniyle, kedi ve köpeklerde asemptomatik taşıyıcılık durumu araştırılırken, örnekleme zamanlarının çok önemli olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (Ferede, 2014; Molla, Alemayehu, & Salah, 2003; Scott, Melissa, & Chengappa, 2013).

Çalışmada, kedilerden çok köpeklerde yüksek prevalans bulunmuştur. Kedilerin *Salmonella* etkeninin taşıyıcısı olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışma ile tutarlı olarak daha önceki çalışmalarda kedilerden çok köpeklerde daha yüksek bir prevalans oranı bulunmuştur. Reimschuessel ve arkadaşları (2017) tarafından ABD' de yapılan benzer bir çalışmada, prevalans köpeklerde %2,5 ve kedilerde %0,06; Wei ve arkadaşları (2020) tarafından Çin'in Xuzhou şehrinde yapılan çalışmada prevalans köpeklerde %9,47 ve kedilerde %1,77 olarak bulunmuştur. Kedilerden alınan sürüntüdeki dışkı hacminin köpeklere kıyasla daha düşük olmasının yanı sıra, mevcut çalışmadaki kedilerin çoğunun sadece evde yaşıyor olması ve diyetlerinde çiğ gıda tüketmemesi, köpeklerdeki daha yüksek taşıyıcılığın nedenleri olabileceği düşünülmüştür. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda, köpeklerden çok kedilerden daha az sayıda dışkı örneği alınması, kedilerde daha düşük bir prevalans oranı ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Fukushima, Nakamura, Iitsuka, Ito, & Saito, 1985; Polpakdee, Angkititrakul, Suksawat, Sparagano, & Kanistanon, 2012). Çalışmada kedi ve köpeklerden alınan rektal svap sayıları göz önünde bulundurulduğunda, kedilerde analiz edilen örneklerin sayısı köpeklerden daha fazladır. Ancak, köpeklerden alınan örnek sayısının daha yüksek olduğu başka bir çalışmada, Teng ve arkadaşları (2022) *Salmonella* prevalansının kedilerde %9,3 (5/54) ve köpeklerde %3,6 (3/83) olduğunu

da ortaya koymuştur (Teng ve ark., 2022).

Giacometti ve arkadaşları (2017) ilk kez aynı evde yaşayan iki kedide *Salmonella* vakası bildirmişlerdir. Ticari dondurulmuş kümes hayvanı (RMBD) ile beslenen bu iki kedi, 4 gün arayla klinik bulgularla özel kliniğe getirilmiş, ilk kedide gastrointestinal semptomlar, iştahsızlık, son zamanlarda kilo kaybı, kusma ve ishal varlığı bildirilmiştir. İkinci kedide 3 gün boyunca kusma ve ishal, 1 gün boyunca da anoreksi görüldüğü ancak ilk vakaya göre daha hafif seyrettiği bildirilmiştir. Söz konusu araştırmada, çiğ gıda, özellikle de çiğ et tüketen kedilerin diyetleri ile dışkı örneklerinde *Salmonella* spp. varlığı arasında pozitif bir korelasyon ($p<0.005$) bulunmuştur. Ticari kedi mamalarının *Salmonella* varlığı açısından test edilmesine ilişkin çalışma sonuçları, muhtemelen üretim süreçlerindeki daha iyi kontroller nedeniyle *Salmonella* oluşumunun zaman içinde azaldığını göstermiştir (Hellgren, Hästö, Wikström, Fernström, & Hansson, 2019). Bu çalışmada sadece 5 kedide çiğ et tüketimi mevcuttur, 3 kedinin diyeti bilinmemekte ve diğerleri ise ya sadece ticari kuru mama ya da ev yapımı mama ile beslenmekteydi. Bu durumun da kedilerde *Salmonella* izole edilmemesinin nedenlerinden biri olabileceği düşünülmüştür.

Daha önce kedilerde *Salmonella* taşıyıcılığını araştırmak için yapılan bazı benzer çalışmalarda *Salmonella* prevalansının ishalli kedilerde %0 ile %8,6 arasında, ishalsiz kedilerde ise %0 ile %14 arasında değiştiği bildirilmiştir (Marks, Rankin, Byrne, & Weese, 2011; Sabshin ve ark., 2012; Queen, Marks, & Farver, 2012). İshalli ve sağlıklı kedilerde *Salmonella* prevalansı Wei ve arkadaşları (2020) tarafından sırasıyla %8,33 (1/12) ve %1,54 (1/65) olarak bulunmuştur. Çalışmada, ishalli kedi sayısının (12/191) ishal semptomu görülmeyen kedi sayısından daha düşük olmasının, kedilerde *Salmonella* izolasyonu olasılığını azaltan bir neden olabileceği düşünülmüştür. *Salmonella* prevalansının, rektal sürüntü örneğinin alındığı evcil hayvanın klinik durumundan etkilenebildiği düşünülmüştür.

Çalışmada, kedilerden sadece biri bahçede yaşarken, 6'sının karma (ev ve bahçe) yaşadığı, 2'sinin hastanede yaşadığı bilinirken, 9 tanesinin ise yaşadığı ortam bilinmiyordu. Degi ve arkadaşları (2021) tarafından Batı Romanya'da yapılan tarama sonuçları, dışarıda yaşayan kedilerden alınan *Salmonella*-pozitif dışkı örneklerinin tüm pozitif sonuçların %50'sini (8/16) oluşturduğunu göstermiştir. Bilimsel literatürde yayınlanan sonuçlara göre, sokak kedilerinin *Salmonella* etkeni bakımından pozitif

sonuç verme olasılığı daha yüksektir (Wei ve ark., 2020). Daha önce yapılan bu çalışmaların sonuçları mevcut çalışma ile uyumludur ve kedilerin çoğunun (180/191) evde yaşadığı, dış ortama maruz kalmadıkları ve bu durumunda olası kontaminasyon riskini azalttığı gerçeği ile uyumlu gözükmektedir.

Çalışmada, ISO ve FDA olmak üzere iki kültür yöntemi karşılaştırılmış ve ISO ile 8 (8/9), FDA ile 5 (5/9) pozitif izolat bulunmuştur. Sonuçlar ISO yönteminin rektal svap örneklerinden *Salmonella* izolasyonunda FDA yöntemine göre daha yüksek oranda doğru sonuç verdiğini göstermiştir. LB ve BPW ön zenginleştirme sıvılarının karşılaştırıldığı benzer başka bir çalışmada, LB'deki *S.* Typhimurium serotiplerinin sayısı BPW'ye göre daha düşük ($p<0,05$) bulunmuştur (Selamoğlu, & Halkman, 2017). Bu çalışmada ISO yöntemi bir *S.* Virchow suşunu izole edememiştir. FDA yöntemi ise iki *S.* Kentucky ve iki *S.* Enteritidis suşunu izole etmede başarısız bulunmuştur.

Kedi ve köpeklerde konakçıya adapte olmuş serovar bulunmamaktadır. Araştırma sonucunda köpeklerde izole edilen *Salmonella* serotipleri; *S.* Enteritidis (n=4), *S.* Kentucky (n=3) ve *S.* Virchow (n=2) olarak serotiplendirilmiştir. Bu serotiplerden bazıları köpeklerde farklı ülkelerde yapılan benzer çalışmalarda da rapor edilmiştir. Leonard ve arkadaşları (2011), *S.* Kentucky'nin Ontario, Kanada'daki ev köpeklerinden izole edilen ikinci en baskın serotip olduğunu, Wei ve arkadaşları (2020), Xuzhou, Çin'de 25 köpek *Salmonella* izolatı arasında *S.* Kentucky (n =11)'nin en yaygın serotip olduğunu bildirmişlerdir. Kiflu ve arkadaşları (2017) Addis Ababa, Ethiopia'da, *S.* Kentucky ve *S.* Virchow'un köpeklerde izole edilen en yaygın serotipler arasında olduğunu rapor etmiştir. Çalışma ile benzer şekilde Reimschuessel ve arkadaşları (2017) Amerika Birleşik Devletleri'nde *S.* Enteritidis'i köpeklerde en yaygın serotip olarak bildirmişlerdir. Buna karşın, çalışmada izole edilen serotipler birçok çalışmada bildirilmemiştir (Bataller ve ark., 2020; Kiflu ve ark., 2017; Reimschuessel ve ark., 2017; Salih, & Yousif, 2018; Srisanga ve ark., 2017; Wei ve ark., 2020). İspanya'nın doğusundaki Valensiya Bölgesi'nde, köpek rektal örneklerinden yapılan bir çalışmada izole edilmeyen 3 farklı serovar tespit edilmiştir: *S.* Mikawasima (n= 2); *S.* Havana (n= 3) ve Monofazik *S.* Typhimurium (n= 1) (Bataller ve ark., 2020). Çeşitli serovarların ortaya çıkışı zaman ve coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermiştir. Köpeklerde izole edilen *Salmonella* serovarları ve sayılarındaki bu farklılık ülkeden ülkeye değişmektedir, bu durum hayvanın

beslenmesi veya genel çevre ile ilişkilendirilmiştir (Carter, & Quinn, 2000).

Türkiye'de daha önce veteriner kliniklerine getirilen (n=100) ve barınakta yaşayan (n=100) köpekler üzerinde yapılan benzer bir çalışmada, kliniğe başvuran bir köpekte (%1) *S.* Enteritidis ve barınaktaki bir köpekte (%1) *S.* Typhimurium izole edildiği bildirilmiştir (Bağcıgil ve ark., 2007). Başka bir çalışmada anoreksi, kilo kaybı ve letarji klinik semptomları bildirilen bir köpeğin karın boşluğu apsesinden *Salmonella enterica* serovar Typhimurium faj tipi DT2 (Bayram, & Aydın, 2016) izole edildiği rapor edilmiştir. Bursa ilindeki sokak köpekleri üzerinde yapılan bir çalışmada, toplam 82 köpeğe ait dışkı örneğinin dokuzunda (%11) *Salmonella* izole edilmiş, bu izolatların tamamının *S.* Corvallis olarak serotiplendirildiği bildirilmiştir (Kocabıyık ve ark., 2006). Bu çalışamanın sonuçları, Türkiye'de daha yapılan benzer çalışmalar ile kıyaslandığında, sadece *S.* Enteritidis bir ev köpeğinden izole edilmiştir. Serovar Virchow ve Kentucky'nin ise daha önce Türkiye'deki köpeklerde rapor edilmediği görülmüştür. Çalışmada izole edilen bu serotipler, çalışma ile köpeklerden ilk kez izole edilmiş olmuştur.

Çalışmadaki serotipler Türkiye'de hayvanlar veya hayvansal ürünler üzerinde yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir: *S.* Kentucky (Diker ve ark., 2020; Hadimli, Pinarkara, Sakmanoğlu, Sayın, & Erganış, 2017; Erol ve ark., 2013; Karaca, Akcelik, & Akcelik, 2012; Acar ve ark., 2017; Yapicier, Kandir, & Öztürk, 2021), *S.* Virchow (Diker ve ark., 2020; Erol ve ark., 2013; Karaca ve ark., 2012), *S.* Enteritidis (Diker ve ark., 2020; Carlı, Eyigor, & Caner, 2001; Hadimli ve ark., 2017; Karaca ve ark., 2012; İncili, Koluman, Dikici, Kahraman, & Ünlü, 2018; Acar ve ark., 2017; Arkali, & Çetinkaya, 2020; Adiguzel, Cengiz, & Baran, 2021). Bu serovarların farklı hayvan örneklerinde görülmesi, Türkiye'deki çeşitli hayvan popülasyonlarında ve bölgelerde geniş bir dağılım gösterdiklerini ortaya koymaktadır.

Türkiye'nin doğusunda tavuklarda yapılan bir çalışmada, şüpheli kolonilerin PCR analizinde %98,5'inin *Salmonella* spp. olduğu doğrulanmış ve en yaygın serotiplerin %26,6 (17/64) ile *S.* Infantis, %21,9 (14/64) ile *S.* Enteritidis ve %9,4 (6/64) ile *S.* Typhimurium olduğu bildirilmiştir (Arkali, & Çetinkaya, 2020). *S.* Enteritidis dünya çapında ticari kümes hayvanları ve yumurtalarından izole edilen baskın serotip olduğundan, genellikle insanlarda yumurtayla ilgili gıda zehirlenmelerinden sorumlu tutulmaktadır (Foley, Nayak, Hanning, Johnson, Han, & Ricke, 2011). Ayrıca, Türk

Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği'ne göre çiğ kanatlı eti ve işlenmiş kanatlı eti ürünlerinde kontrol edilmesi gereken "*Salmonella* spp", 2018 yılında "*S.* Entetiridis ve *S.* Typhimurium" olarak değiştirilmiştir (Türk Gıda Kodeksi, 2018).

İnsanlarda yapılan benzer çalışmalarda, bu tez çalışmasındaki serotiplerin çoğuyla ilişkili *Salmonella* salgınları farklı ülkelerden rapor edilmiştir; ABD'de *S.* Kentucky (Lu ve ark., 2013) ve *S.* Enteritidis (CDC, 2021), İsviçre'de *S.* Virchow (Bonalli ve ark., 2011). Daha önceki çalışmalar, köpeklerde izole edilen *Salmonella* serovarları ile insanlarda bulunanların çoğunlukla benzer olduğunu ortaya koymuştur (Carter, & Quinn 2000; Lefebvre ve ark., 2008; Sanchez, Hofacre, Lee, Maurer, & Doyle, 2002; Tsai ve ark., 2007). Sakazaki ve arkadaşları (1959) köpeklerdeki yıllık *Salmonella* serovar prevalansının ve coğrafi dağılım değişikliklerinin insanlardakine benzer olduğunu bildirmiştir (Sakazaki, & Nakaya, 1964). Çalışmada da serotiplerin, Türkiye'de daha önce insanlardan izole edilenler ile benzerlik göstermesi bu bulguları desteklemektedir (Bayhan ve ark., 2012; Dalyan Cilo ve ark., 2015; Töreci, Erdem, & Öngen, 2013).

İzole edilen tüm *Salmonella* izolatları en az bir antimikrobiyal ajana karşı dirençli veya orta derece dirençli bulunmuştur. Siprofloksasin %44,4 ve ampisilin/levofloksasin/trimetoprim-sülfametoksazol/nalidiksik asit %22,2 ile diğer antimikrobiyal ajanlara göre daha yüksek direnç göstermiştir. Addis Ababa, Etiyopya'da izolatlar arasında oksitetrasiklin 25 (%59,5), neomisin 21 (%50), streptomisin 16 (%38,1), sefalotin 14 (%33,3), doksisiklin 13 (%30,9), ampisilin 13 (%30,9) ve amoksisilin + klavulanik asit 11 (%26,2) için yüksek direnç oranları bildirmiştir (Kiflu ve ark., 2017). Xuzhou, Çin'de en yüksek direnç oranları tetrasiklin (%92), azitromisin (%88), sefazolin (%84), nalidiksik asit (%80), ampisilin (%80), seftriakson (%80) ve streptomisin (%76) için bulunmuştur (Wei ve ark., 2020). Nijerya'da tüm *Salmonella* izolatlarının (%100) eritromisin ve kloksasiline dirençli olduğu ve ayrıca tetrasiklin (%70,6), ampisilin (%47,1), sefuroksim (%52,9), amoksisilin (%35,3), kotrimaksazol (%76,5), augumentin (%52,9), gentamisin (%35,3) ve streptomisin (%35,3) direncinin de olduğu bildirilmiştir (Ojo ve Adetosoye, 2009). İspanya'nın doğusundaki Valensiya Bölgesi'nde ampisiline dirençli olan monofazik *S.* Typhimurium dışında tüm serotiplerin test edilen tüm antimikrobiyallere (ampisilin, sefotaksim, seftazidim, gentamisin, nalidiksik asit,

siprofloksasin, azitromisin, tigesiklin, trimetoprim-sülfametoksazol, kolistin ve kloramfenikol) duyarlı olduğu rapor edilmiştir (Bataller ve ark., 2020). Çalışmanın sonuçları, yüksek direnç oranlarına daha yakın bir eğilim göstermiştir. Sonuçlardaki yüksek antimikrobiyal direncin olası nedenlerinden birinin, örnek alınan köpeklerden sekizinin öğütülmüş çiğ tavuk tüketmesi ve bu nedenle çiğ etten dirençli *Salmonella* bulaşma riskinin ticari evcil hayvan mamasına kıyasla çok yüksek olması olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu bulgular, köpeklerdeki *Salmonella* izolatlarında direnç tespit edilen antimikrobiyallerin coğrafi bölgelere göre değiştiğini ve farklı ülkelerdeki evcil hayvanlarda farklı antimikrobiyal seçimlerinin bir sonucu olduğunu göstermektedir. Sonuçların örneklem büyüklüğünden ve farklı laboratuvarlarda kullanılan antimikrobiyal duyarlılık test yöntemlerindeki farklılıklardan kısmen etkilenebileceği de her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. *Salmonella* enfekte köpekler, insanlar için antimikrobiyal dirençli *Salmonella* enfeksiyonunun kaynağı olabilirler. Ayrıca çevreyi kontamine ederek mikroorganizmayı yayabilir, böylece halk sağlığı ve diğer hayvanlar için enfeksiyon riski yaratabilirler. *Salmonella*'nın zoonotik potansiyeli nedeniyle, antimikrobiyal direnç köpeklerden insanlara ve diğer hayvanlara bulaşabilmektedir.

Sefazolin (%100.0) ve sefuroksim (%22.2) için yüksek orta derece direnç oranları bulunmuştur. Özellikle, aminoglikozid grubu: Amikacin (AK), Tobramisin (TOB), Gentamisin (CN), Kanamisin (K); monobaktam grubu: Azitreonam (ATM); polimiksin grubu: Kloramfenikol (C), Florfenikol (FFC) antibiyotiklere, bu çalışmadaki tüm *Salmonella* izolatları duyarlı bulunduğundan, salmonelloz vakalarının çoğunun tedavisinde bu antibiyotikler yararlı olabilir. Daha önce köpeklerde yapılan benzer çalışmalarda Kiflu ve arkadaşları tüm izolatların siprofloksasin ve amikasine duyarlı (Kiflu ve ark., 2017); Wei ve arkadaşları 25 izolatın tamamının meropenem ve amoksisilin/klavulanik aside duyarlı veya orta derecede duyarlı (Wei ve ark., 2020) bulduklarını bildirmişlerdir. Ojo ve Adetosoye de, tüm *Salmonella* izolatlarının siprofloksasin (%100) ve kloramfenikole (%89,2) yüksek duyarlılık gösterdiğini bildirmişlerdir (Ojo, & Adetosoye, 2009).

Türkiye'de daha önce köpeklerde çoklu ilaca dirençli (MDR) bir *Salmonella* izolatı bildirilmemiştir. Çalışmada, *S.* Virchow izolatlarından birinde MDR (%11,1) tespit edilmiştir. Bu izolatın MDR paterni:

CIP/LEV/NA/S3/SXT/DO/TE/SAM/AMP/C/FFC bulunmuştur. Kiflu ve arkadaşları (2017) tarafından *S.* Anatum, *S.* Bronx, *S.* Chailey, *S.* Haifa, *S.* Indiana, *S.* Kentucky, *S.* Newport, *S.* Saintpaul dahil 19 (%45,2) izolatta MDR tespit edilmiştir. Tüm *S.* Newport suşları için üç veya daha fazla antimikrobiyale, üç *S.* Saintpaul izolatı için beş veya daha fazla antimikrobiyale karşı direnç bildirilmiştir. Öte yandan, *S.* Virchow, *S.* Typhimurium ve *S.* Kentucky suşlarının nispeten daha az sayıda antimikrobiyale direnç gösterdiği bulunmuştur. İzolatlar arasında oksitetrasiklin, neomisin, streptomisin, sefalotin, doksisiklin, ampisilin ve amoksisilin + klavulanik asit için daha yüksek direnç oranları da bildirilmiştir. Wei ve arkadaşları (2020) tarafından 24 (%96) izolatta MDR tespit edilmiştir. Çoklu ilaca dirençli 23 izolat arasında en sık tetrasiklin, azitromisin ve sefazolin direnci gözlendiği bildirilmiştir. *S.* Kentucky ve *S.* Indiana suşlarının çoğunun 11'den fazla antimikrobiyal ajana karşı MDR gösterdiği, bununla birlikte üç *S.* Indiana suşunun 12 antibiyotiğe, ikisinin ise 13 antibiyotiğe direnç gösterdiği bildirilmiştir. Teng ve arkadaşları (2022) tarafından yapılan araştırmada kedi ve köpek izolatlarının tamamı çoklu ilaca dirençli (MDR) olarak tanımlanmıştır. En yaygın dirence sahip antibiyotikler streptomisin (%100), kotrimoksazol (%100), tetrasiklin (%96,20) ve seftriakson (%92,30) olmuştur. Tüm genom dizileme (WGS), in silico serotipleme ve çok odaklı dizi tipleme (MLST) ile 26 evcil hayvan kaynaklı *Salmonella* izolatı *S.* Dublin (n=22) ve *S.* Typhimurium (n=4) olarak tanımlanmıştır. Direnç paternleri çalışmalar arasında farklılık göstermektedir, bu durumun serotiplerdeki farklılıklara ve farklı ülkelerde evcil hayvanlardaki farklı antibiyotik seçimlerine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Farklı serotiplerin çeşitli antibiyotiklere karşı farklı duyarlılık ve direnç gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Karbapenemlerin, *E. coli* ve *Salmonella* dahil olmak üzere çoklu ilaca dirençli (MDR) *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımları önerilmektedir (WHO, 2016). Dirençli mikroorganizmaların tedavisindeki etkinlikleri, esas olarak beta-laktamazlar tarafından inhibisyona karşı dirençli olmalarından kaynaklanmaktadır. Genişlemiş Spektrumlu β-laktamazların (GSβL) ortaya çıkmasıyla birlikte karbapenemler, GSβL üreten Enterobakteriler ile enfekte hastaların tedavisinde son çare antibiyotikler haline gelmiştir (Abraham ve ark., 2016; Meletis, 2016). Karbapenemlerin kedi ve köpeklerde kullanımı önerilmemektedir, ayrıca bu

hayvanlarda karbapeneme dirençli izolatlar bildirilmiştir (Abraham ve ark., 2016; EMA, 2021). Sahipleri ve refakatçi hayvanlar arasındaki etkileşimler, bakteriyel çift yönlü bulaşma yoluyla AMR'nin yayılmasına katkıda bulunur (Pomba ve ark., 2017). Evcil kedi ve köpeklerde, insanlarda kritik öneme sahip karbapenemin dirençli Gram-negatif bakterilerin tespit edilmesi, bu hayvan türlerinin Tek Sağlık yaklaşımının bir parçası olarak sürveyans programlarına ve antimikrobiyal direnç kontrol planlarına dahil edilmesi gerekliliğinin altını çizmektedir. Sonuç olarak, bu çalışmada GSβL üreten suş tespit edilmemiştir. Ancak, *S*. Enteritidis serotiplerinden birinin karbapenem grubu antibiyotikler olan ertapeneme dirençli ve imipeneme orta derece dirençli olduğu tespit edilmiştir. Buna ek olarak, "direncin nedeni bir karbapenemaz, ampC'nin aşırı üretimi veya diğer genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz olabileceği ve referans laboratuvarlar tarafından karakterizasyonunun daha garanti olacağı" sonucu BD Phoenix otomatik sistem tarafından da verilmiştir. Bugüne kadar, karbapeneme dirençli *Salmonella* etkenleri refakatçi hayvanlarda çok nadir görülmüştür (Abraham ve ark., 2016; Fischer, Schmoger, Jahn, Helmuth, & Guerra, 2013). Köpekler üzerinde yapılan önceki çalışmalarda, karbapeneme dirençli veya orta düzeyde dirençli *Salmonella* suşları tespit edilmemiştir.

Salmonella'nın virülansı kromozomal ve plazmid faktörlerin kombinasyonuna bağlıdır. Bakterinin kromozomu üzerinde bulunan çok sayıda gen, housekeeping genler olarak adlandırılan virülans faktörlerini kodlamaktan sorumludur ve aynı aileden bakterilere belirli temel özellikler kazandırır (Van Asten, & Van Dijk, 2005*). İnvA, fimA, stn, spvR, spvC, spiC* ve *pipD* gibi virülans faktörleri, *Salmonella* serotiplerinin neden olduğu enfeksiyonların şiddetindeki değişkenlikle ilişkilidir (Foley ve ark., 2013). Patojenite adası 1 (SPI1) üzerinde bulunan *invA* geni, bağırsak mukozasındaki epitel hücrelerinin istilasından sorumludur (Lou, Zhang, Piao, & Wang, 2019). Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2006), *S*. Typhimurium ve *S*. Enteritidis'in küresel olarak salmonelloza neden olan virülans *invA* genini barındıran en önemli serovarlar olduğunu belirtmiştir. *Stn* geni ise bağırsak epitel hücreleri için toksiktir ve bağırsak bozukluklarına yol açar (Prager, Fruth, & Tschäpe,1995).

Çalışmada köpeklerde salmonelloz virülans genlerinin tanısı için dışkıdan izole edilen *Salmonella* izolatları kullanılmıştır. İzole edilen 9 köpek izolatına ait 3 farklı *Salmonella* serotipinin hepsinde (%100) *invA* ve *stn* genleri tespit edilmiştir. Tüm

izolatlarda *stn* geninin varlığı, akut gastroenterite neden olmaktan sorumlu olan enterotoksin üretiminin rolünün altını çizmektedir (Carter, & Quin, 2000; Prager ve ark., 1995). İzolatlardaki çoklu virülans genlerinin yüksek prevalansı, bu suşların insan ve hayvanlarda ciddi enfeksiyonlara neden olma potansiyelinin artmasıyla açıklanabilir. Elde edilen sonuçlarla tutarlı olarak Chaudhary ve arkadaşları (2015) tarafından domuz eti ve mezbaha ortamında yapılan bir çalışmada, 37 *Salmonella* izolatından tümünün virülans genleri (*fimA, stn, invA*) içerdiği bulunmuştur. Salehi ve arkadaşları (2013) ve Srisanga ve arkadaşları (2017) köpeklerde *invA* geninin %100 amplifikasyonunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, Salih ve Yousif (2018) *invA* geninin iki köpekte (%50) tespit edildiğini, *stn* geninin ise hiçbir köpekte tespit edilmediğini bildirmişlerdir. Kadry ve arkadaşları (2019) insan ve yumurta örneklerinde yaptıkları çalışmada, bazı *Salmonella* suşlarında *invA* geninin bulunmamasını, invazif olmamaları veya başka invazif mekanizmalara sahip olmaları ile açıklamıştır. Bu gösterge Malorny ve arkadaşları (2003) tarafından da desteklenmektedir. Çalışmanın sonucu evcil köpeklerin, invaziv *Salmonella* rezervuarı olarak rol aldığını göstermektedir.

Hem veteriner hem de insan tıbbında antimikrobiyallerin aşırı kullanımı, evcil hayvanlarda bile çoklu ilaca dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmuştur (Czaplewski ve ark., 2016; Abraham ve ark., 2016; WHO, 2017). Bununla birlikte, alternatif tedavilerin yokluğu halk sağlığı açısından önemli bir zorluk teşkil edebilir. Probiyotikler, özellikle LAB mikroorganizmalar, evcil hayvanlarda *Salmonella* spp. gibi bakteriyel enfeksiyonları azaltmak için antibiyotiklere umut verici bir alternatif sunmaktadır (Abraham ve ark., 2016; Czaplewski ve ark., 2016; Jimenez-Trigos ve ark., 2022; Kumar ve ark., 2017). Jimenez-Trigos ve arkadaşları (2022), *Salmonella*-negatif köpeklerden izole edilen ve *Salmonella*-pozitif köpeklerde bulunmayan *S.* Typhimurium'a karşı potansiyel bir antimikrobiyal LAB suşu tanımladıklarını bildirmişlerdir (Jimenez Trigos ve ark., 2022). Araştırmada, bir ön yaklaşım olarak, hem *Salmonella*-pozitif hem de *Salmonella*-negatif hayvanlardan elde edilen dışkı örneklerindeki LAB'larının makroskopik karşılaştırması yapılmıştır. Bu çalışmadaki bulgularının aksine, Bataller ve arkadaşları (2020), LAB'ın, *Salmonella* spp. enfeksiyonlarının önlenmesindeki potansiyel rolüne işaret eden makroskopik varyasyonlar gözlemlediklerini bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, bu çalışma, sağlıklı görünen köpeklerin *Salmonella*'nın subklinik taşıyıcıları olduğunu ve insan salmonellozuna neden olan serotipleri barındırdığını göstermiştir. Çalışmanın sonuçları, özellikle aminoglikozidler, monobaktam ve polimiksin grubu antibiyotiklerin köpeklerdeki salmonelloz vakalarının çoğunun tedavisinde yararlı olabileceğini ortaya koymuştur. Çalışmada, bir köpekten karbapenem dirençli ve orta dirençli *S.* Enteritidis suşunun izolasyonu yapılmıştır. *Salmonella* gibi zoonotik bakteri türleri arasında karbapenem direncinin ortaya çıkması, önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. Tüm pozitif izolatların incelenen virülans genlerini barındırması da önemli bir veri olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, *Salmonella* pozitif köpeklerin çiğ tavuk eti tüketmiş olması, *Salmonella*'nın çiğ et tüketimiyle olan ilişkisini de vurgulamaktadır. *Salmonella* ve diğer zoonotik hastalıkların köpek dışkısı yoluyla yayılmasını önlemek için uygun sıcaklık ve koşullarda hazırlanmış gıdaların tüketilmesi önerilmektedir.

6. KAYNAKLAR

Abdel-Moein, K. A., & Samir, A. (2014). Occurrence of extended spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae among pet dogs and cats: an emerging public health threat outside health care facilities. *American journal of infection control*, *42*(7), 796–798. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.03.020

Abouzeed, Y. M., Hariharan, H., Poppe, C., & Kibenge, F. S. (2000). Characterization of Salmonella isolates from beef cattle, broiler chickens and human sources on Prince Edward Island. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 23(4), 253–266. https://doi.org/10.1016/s0147-9571(99)00079-x

Abraham, S., O'Dea, M., Trott, D. J., Abraham, R. J., Hughes, D., Pang, S., McKew, G., Cheong, E. Y. L., Merlino, J., Saputra, S., Malik, R., & Gottlieb, T. (2016). Isolation and plasmid characterization of carbapenemase (IMP-4) producing Salmonella enterica Typhimurium from cats. *Scientific reports*, 6, 35527. https://doi.org/10.1038/srep35527

Acar, S., Bulut, E., Durul, B., Uner, I., Kur, M., Avşaroğlu Erkan, M. D., Kırmacı, H. A., Tel, Y. O., Yıldız Zeyrek, F., Soyer, Y., & Yildiz, Z. F. (2017). Phenotyping and genetic characterization of Salmonella enterica isolates from Turkey revealing the rise of different features specific to geography. *International Journal of Food Microbiology*. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.09.031

Acha, N. P., & Szyfres, B. (2003). *Zoonoses and communicable diseases common to man and animals*. Pan American Health Organization (PAHO), Washington DC. Erişim adresi: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/711/ZoonosesVol-3.pdf

Adams, M. R., & Moss, M. O. (2000). *Food microbiology*. The Royal Society of Chemistry, London. Erişim adresi: https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1981664

Adiguzel, M. C., Cengiz, S., & Baran, A. (2021). Molecular serotyping of Salmonella strains isolated from retail chicken meats by in silico derived multiplex PCR, determination of ESBL, and colistin resistance genes mcr-1 to -5. *Veterinarski arhiv*, 91(2), 179-187. https://doi.org/10.24099/vet.arhiv.0942

Akyar, I. & Can, S. (2013). SalmonellaTürlerinin Hızlı Tanısında Kromojenik Besiyeri İle Birlikte "Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry" Yönteminin Phoenix Otomatize Sistemi ile Kıyaslanması. *Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 19 (2), 325-330. https://doi.org/10.9775/kvfd.2012.7822.

Aliyi, S., Hirpa, E., Zewude, O., & Equar, Y. (2018). Isolation and Identification of Salmonella from apparently healthy pet dogs in Holeta town, western Shoa, Ethiopia. *Current Trends in Biomedical Engineering & Biosciences*, 15(2), 29-35. https://doi.org/10.19080/CTBEB.2018.15.555907

Anderson, E. S., Ward, L. R., Saxe, M. J., & de Sa, J. D. (1977). Bacteriophage-typing designations of Salmonella typhimurium. *The Journal of hygiene*, 78(2), 297–300. https://doi.org/10.1017/s0022172400056187

Arkali, A., & Çetinkaya, B. (2020). Molecular identification and antibiotic resistance profiling of Salmonella species isolated from chickens in eastern Turkey.

BMC Veterinary Research, 16, 205. https://doi.org/10.1186/s12917-020-02440-y

Ashkenazi, S., Cleary, T. G., Murray, B. E., Wanger, A., & Pickering, L. K. (1988). Quantitative analysis and partial characterization of cytotoxin production by Salmonella strains. *Infection and immunity*, 56(12), 3089–3094. https://doi.org/10.1128/iai.56.12.3089-3094.1988

Atlaw, N. A., Keelara, S., Correa, M., Foster, D., Gebreyes, W., Aidara-Kane, … Fedorka-Cray, P. J. (2022). Evidence of sheep and abattoir environment as important reservoirs of multidrug resistant Salmonella and extended-spectrum beta-lactamase Escherichia coli. *International journal of food microbiology*, 363, 109516. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2021.109516

Awang, M. S., Bustami, Y., Hamzah, H. H., Zambry, N. S., Najib, M. A., Khalid, … Abd Manaf, A. (2021). Advancement in Salmonella Detection Methods: From Conventional to Electrochemical-Based Sensing Detection. *Biosensors*, 11(9), 346. https://doi.org/10.3390/bios11090346

Bagcigil, A. F., Ikiz, S., Dokuzeylu, B., Basaran, B., Or, E., & Ozgur, N. Y. (2007). Fecal shedding of Salmonella spp. in dogs. *The Journal of veterinary medical science*, 69(7), 775–777. https://doi.org/10.1292/jvms.69.775

Bakowski, M. A., Braun, V., & Brumell, J. H. (2008). Salmonella-containing vacuoles: directing traffic and nesting to grow. *Traffic* (Copenhagen, Denmark), 9(12), 2022–2031. https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2008.00827.x

Ballweber, L. R., Xiao, L., Bowman, D. D., Kahn, G., & Cama, V. A. (2010). Giardiasis in dogs and cats: update on epidemiology and public health significance. *Trends in parasitology*, 26(4), 180–189. https://doi.org/10.1016/j.pt.2010.02.005

Barlam, T. F., Cosgrove, S. E., Abbo, L. M., MacDougall, C., Schuetz, A. N., Septimus, … Trivedi, K. K. (2016). Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical infectious diseases:* an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 62(10), e51–e77. https://doi.org/10.1093/cid/ciw118

Bataller, E., Garcia-Romero, E., Llobat, L., Lizana, V. & Jimenez-Trigos, E. (2020). Dogs as a source of Salmonella spp. in apparently healthy dogs in the Valencia Region. Could it be related with intestinal lactic acid bacteria?. *BMC Veterinary Research*, 16:268. https://doi.org/10.1186/s12917-020-02492-3

Bäumler, A. J., Gilde, A. J., Tsolis, R. M., van der Velden, A. W., Ahmer, B. M., & Heffron, F. (1997). Contribution of horizontal gene transfer and deletion events to development of distinctive patterns of fimbrial operons during evolution of Salmonella serotypes. *Journal of bacteriology*, 179(2), 317–322. https://doi.org/10.1128/jb.179.2.317-322.1997

Bäumler, A. J., Kusters, J. G., Stojiljkovic, I., & Heffron, F. (1994). Salmonella typhimurium loci involved in survival within macrophages. *Infection and immunity*, 62(5), 1623–1630. https://doi.org/10.1128/iai.62.5.1623-1630.1994

Bayhan, G. I., Tanir, G., Levent, B., Özkan, Ş., Güleşen, R., & Timur, Ö. M. (2014).

Salmonella enfeksiyonlarının serotip dağılımı, antibiyotik direnci ve klinik özellikleri. *Turkiye Klinikleri Journal Of Medical Sciences*, 34(2), 137-144. https://doi.org/10.5336/medsci.2012-31953

Bayram, L. C., & Aydın, F. (2016). An abdominal cavity abscess associated with Salmonella enterica serovar Typhimurium phage type DT2 in a dog: a case report. *Veterinární medicína*, 61(5). https://doi.org/10.17221/8883-VETMED

Beaucage, C. M., & Fox, J. G. (1979). Transmissible antibiotic resistance in Salmonella isolated from random-source cats purchased for use in research. *American journal of veterinary research*, 40(6), 849–851. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/382928/

Beetz, A., Julius, H., Turner, D., & Kotrschal, K. (2012). Effects of social support by a dog on stress modulation in male children with insecure attachment. *Frontiers in psychology*, 3, 352. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00352

Beetz, A., Uvnäs-Moberg, K., Julius, H., & Kotrschal, K. (2012). Psychosocial and psychophysiological effects of human-animal interactions: the possible role of oxytocin. *Frontiers in psychology*, 3, 234. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00234

Bell, C., & Kyriakides, A. (2008). Salmonella: a practical approach to the organism and its control in foods. *John Wiley & Sons*. https://doi.org/10.1002/9780470999455

Bell, R. L., Jarvis, K. G., Ottesen, A. R., McFarland, M. A., & Brown, E. W. (2016). Recent and emerging innovations in Salmonella detection: a food and environmental perspective. *Microbial biotechnology*, 9(3), 279–292. https://doi.org/10.1111/1751-7915.12359

Benno, Y., Nakao, H., Uchida, K., & Mitsuoka, T. (1992). Impact of the advances in age on the gastrointestinal microflora of beagle dogs. *The Journal of veterinary medical science*, 54(4), 703–706. https://doi.org/10.1292/jvms.54.703

Beyene, G. (2008). *Phenotypic and Molecular Characterizations of Salmonella Species in Ethiopia*. (Doctoral dissertation, Addis Ababa University). Erişim adresi: https://www.academia.edu/94814913/Phenotypic_and_Molecular_Characterizations_of_Salmonella_Species_in_Ethiopia?f_ri=2060474

Bezabih, Y. M., Sabiiti, W., Alamneh, E., Bezabih, A., Peterson, G. M., Bezabhe, W. M., & Roujeinikova, A. (2021). The global prevalence and trend of human intestinal carriage of ESBL-producing Escherichia coli in the community. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 76(1), 22–29. https://doi.org/10.1093/jac/dkaa399

Bhan, M. K., Bahl, R., & Bhatnagar, S. (2005). Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet* (London, England), 366(9487), 749–762. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67181-4

Bhat A. H. (2021). Bacterial zoonoses transmitted by household pets and as reservoirs of antimicrobial resistant bacteria. *Microbial pathogenesis*, 155, 104891. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104891

Bilgehan H. 2004. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları, İzmir, 425-455.

Blanc-Potard, A. B., & Groisman, E. A. (1997). The Salmonella selC locus contains a

pathogenicity island mediating intramacrophage survival. *The EMBO journal*, 16(17), 5376–5385. https://doi.org/10.1093/emboj/16.17.5376

Blondeau J. M. (2017). Antimicrobial resistance & 'Man's best friend': what they give to us we might be giving right back. *Future microbiology*, 12, 549–553. https://doi.org/10.2217/fmb-2017-0043

Blondel, C. J., Jiménez, J. C., Contreras, I., & Santiviago, C. A. (2009). Comparative genomic analysis uncovers 3 novel loci encoding type six secretion systems differentially distributed in Salmonella serotypes. *BMC genomics*, *10*, 354. https://doi.org/10.1186/1471-2164-10-354

Bonalli, M., Stephan, R., Käppeli, U., Cernela, N., Adank, L., & Hächler, H. (2011). Salmonella enterica serotype Virchow associated with human infections in Switzerland: 2004-2009. *BMC infectious diseases*, 11, 49. https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-49

Borriello, G., Lucibelli, M. G., Pesciaroli, M., Carullo, M. R., Graziani, C., Ammendola, … Galiero, G. (2012). Diversity of Salmonella spp. serovars isolated from the intestines of water buffalo calves with gastroenteritis. *BMC veterinary research*, 8, 201. https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-201

Botha, W. J., Schoeman, J. P., Marks, S. L., Whitehead, Z., & Annandale, C. H. (2018). Prevalence of Salmonella in juvenile dogs affected with parvoviral enteritis. *Journal of the South African Veterinary Association*, 89(0), e1–e6. https://doi.org/10.4102/jsava.v89i0.1731

Böttger E. C. (1989). Rapid determination of bacterial ribosomal RNA sequences by direct sequencing of enzymatically amplified DNA. *FEMS microbiology letters*, 53(1-2), 171–176. https://doi.org/10.1016/0378-1097(89)90386-8

Bradley, J. S., Garau, J., Lode, H., Rolston, K. V., Wilson, S. E., & Quinn, J. P. (1999). Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. *International journal of antimicrobial agents*, 11(2), 93–100. https://doi.org/10.1016/s0924-8579(98)00094-6

Bradshaw, J. G., Shah, D. B., Forney, E., & Madden, J. M. (1990). Growth of Salmonella enteritidis in Yolk of Shell Eggs from Normal and Seropositive Hens. *Journal of food protection*, 53(12), 1033–1036. https://doi.org/10.4315/0362-028X-53.12.1033

Brands, D. A., Alcamo, I. E., & Heymann, D. L. (2006). *Salmonella: Deadly Disease and Epidemics In T. Koellhoffer, B. Reger, N. Nardone, & S. Bloom, (Eds.)*. New York: Chelsea House Publications

Brenner, F. W., Villar, R. G., Angulo, F. J., Tauxe, R., & Swaminathan, B. (2000). Salmonella nomenclature. *Journal of clinical microbiology*, 38(7), 2465–2467. https://doi.org/10.1128/JCM.38.7.2465-2467.2000

Brink, A. J., Feldman, C., Grolman, D. C., Muckart, D., Pretorius, J., Richards, … Sieling, W. (2004). Appropriate use of the carbapenems. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 94(10 Pt 2), 857–861. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15566108/

Buddington R. K. (2003). Postnatal changes in bacterial populations in the gastrointestinal tract of dogs. *American journal of veterinary research*, 64(5), 646–651. https://doi.org/10.2460/ajvr.2003.64.646

Bush K. (2013). Proliferation and significance of clinically relevant β-lactamases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1277, 84–90. https://doi.org/10.1111/nyas.12023

Caldow, G. L., & Graham, M. M. (1998). Abortion in foxhounds and a ewe flock associated with Salmonella montevideo infection. *The Veterinary record*, 142(6), 138–139. https://doi.org/10.1136/vr.142.6.138

Calvert, C. A. (1985). Salmonella infections in hospitalized dogs: epizootiology, diagnosis, and prognosis. *The Journal of the American Animal Hospital* Association (USA), 21(4).

Cannon, R. M., & Nicholls, T. J. (2002). Relationship between sample weight, homogeneity, and sensitivity of fecal culture for Salmonella enterica. *Journal of veterinary diagnostic investigation*: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, 14(1), 60–62. https://doi.org/10.1177/104063870201400112

Cardenal-Muñoz, E., Gutiérrez, G., & Ramos-Morales, F. (2014). Global impact of Salmonella type III secretion effector SteA on host cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 449(4), 419–424. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.05.056

Carter, M. E., & Quinn, J. P. (2000). *Salmonella infections in dogs and cats: Salmonella in domestic animals* (pp. 231–244). CABI Publishing, Wallingford, Oxon, United Kingdom.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2008). Update: recall of dry dog and cat food products associated with human Salmonella Schwarzengrund infections--United States, 2008. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 57(44), 1200-1202. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5744a2.htm

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2015). Salmonella and Drinking Water from Private Wells. Erişim adresi: http://medbox.iiab.me/modules/en-cdc/www.cdc.gov/healthywater/drinking/private/wells/disease/salmonella.html

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2021). Reports of selected Salmonella outbreak investigations. Retrieved on August, 16, 2021. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/salmonella/outbreaks.html

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2022). Diseases That Can Spread Between Animals and People. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/healthypets/diseases/index.html

Chaban, B., Ngeleka, M., & Hill, J. E. (2010). Detection and quantification of 14 Campylobacter species in pet dogs reveals an increase in species richness in feces of diarrheic animals. *BMC microbiology*, 10, 73. https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-73

Chalkias, A., Anastasopoulos, D., & Tsiaglis, S. (2008). Enteric fever due to Salmonella Paratyphi A in Greece: a case report. *Cases journal*, 1(1), 403. https://doi.org/10.1186/1757-1626-1-403

Chaudhary, J. H., Nayak, J. B., Brahmbhatt, M. N., & Makwana, P. P. (2015). Virulence genes detection of Salmonella serovars isolated from pork and slaughterhouse environment in Ahmedabad, Gujarat. *Veterinary world*, 8(1), 121–124. https://doi.org/10.14202/vetworld.2015.121-124

Cheah, Y. K., Salleh, N. A., Lee, L. H., Radu, S., Sukardi, S., & Sim, J. H. (2008). Comparison of PCR fingerprinting techniques for the discrimination of Salmonella enterica subsp. enterica serovar Weltevreden isolated from

indigenous vegetables in Malaysia. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 24, 327-335. https://doi.org/10.1007/s11274-007-9474-8

Cheng, K., Chui, H., Domish, L., Hernandez, D., & Wang, G. (2016). Recent development of mass spectrometry and proteomics applications in identification and typing of bacteria. *Proteomics. Clinical applications*, 10(4), 346–357. https://doi.org/10.1002/prca.201500086

Cheng, R. A., Eade, C. R., & Wiedmann, M. (2019). Embracing Diversity: Differences in Virulence Mechanisms, Disease Severity, and Host Adaptations Contribute to the Success of Nontyphoidal Salmonella as a Foodborne Pathogen. *Frontiers in microbiology*, 10, 1368. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01368

Cherry, B., Burns, A., Johnson, G. S., Pfeiffer, H., Dumas, N., Barrett, D., McDonough, P. L., & Eidson, M. (2004). Salmonella Typhimurium outbreak associated with veterinary clinic. *Emerging infectious diseases*, 10(12), 2249–2251. https://doi.org/10.3201/eid1012.040714

Chirambo, A. C., Nyirenda, T. S., Jambo, N., Msefula, C., Kamng'ona, A., Molina, S., … Gordon, M. A. (2021). Performance of molecular methods for the detection of Salmonella in human stool specimens. *Wellcome open research*, 5, 237. https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16305.2

Chomel B. B. (2014). Emerging and Re-Emerging Zoonoses of Dogs and Cats. *Animals: an open access journal from MDPI*, 4(3), 434–445. https://doi.org/10.3390/ani4030434

Chomel, B. B., & Sun, B. (2011). Zoonoses in the bedroom. *Emerging infectious diseases*, 17(2), 167–172. https://doi.org/10.3201/eid1702.101070

Chopra, A. K., Huang, J. H., Xu, X., Burden, K., Niesel, D. W., Rosenbaum, M. W., … Peterson, J. W. (1999). Role of Salmonella enterotoxin in overall virulence of the organism. *Microbial pathogenesis*, 27(3), 155–171. https://doi.org/10.1006/mpat.1999.0294

Chu, C., Chiu, C. H., Wu, W. Y., Chu, C. H., Liu, T. P., & Ou, J. T. (2001). Large drug resistance virulence plasmids of clinical isolates of Salmonella enterica serovar Choleraesuis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(8), 2299–2303. https://doi.org/10.1128/AAC.45.8.2299-2303.2001

Chu, C., Feng, Y., Chien, A. C., Hu, S., Chu, C. H., & Chiu, C. H. (2008). Evolution of genes on the Salmonella Virulence plasmid phylogeny revealed from sequencing of the virulence plasmids of S. enterica serotype Dublin and comparative analysis. *Genomics*, 92(5), 339–343. https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2008.07.010

Chuang, Y. C., Wang, K. C., Chen, Y. T., Yang, C. H., Men, S. C., Fan, C. C., … Yeh, K. S. (2008). Identification of the genetic determinants of Salmonella enterica serotype Typhimurium that may regulate the expression of the type 1 fimbriae in response to solid agar and static broth culture conditions. *BMC microbiology*, 8, 126. https://doi.org/10.1186/1471-2180-8-126

Clouthier, S. C., Collinson, S. K., & Kay, W. W. (1994). Unique fimbriae-like structures encoded by sefD of the SEF14 fimbrial gene cluster of Salmonella enteritidis. *Molecular microbiology*, 12(6), 893–901. https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1994.tb01077.x

Coburn, B., Grassl, G. A., & Finlay, B. B. (2007). Salmonella, the host and disease: a brief review. *Immunology and cell biology*, 85(2), 112–118.

https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100007
Colavecchio, A., D'Souza, Y., Tompkins, E., Jeukens, J., Freschi, L., Emond-Rheault, J. G., … Goodridge, L. D. (2017). Prophage Integrase Typing Is a Useful Indicator of Genomic Diversity in Salmonella enterica. *Frontiers in microbiology*, 8, 1283. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01283
Coleman, D. J., Chick, K. E., & Nye, K. J. (1995). An evaluation of immunomagnetic separation for the detection of salmonellas in raw chicken carcasses. *Letters in applied microbiology*, 21(3), 152–154. https://doi.org/10.1111/j.1472-765x.1995.tb01029.x
Collignon, P. J., & McEwen, S. A. (2019). One Health-Its Importance in Helping to Better Control Antimicrobial Resistance. *Tropical medicine and infectious disease*, 4(1), 22. https://doi.org/10.3390/tropicalmed4010022
Collignon, P. J., Conly, J. M., Andremont, A., McEwen, S. A., Aidara-Kane, A., World Health Organization Advisory Group, Bogotá Meeting on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (WHO-AGISAR), Agerso, Y., Andremont, A., Collignon, P., Conly, J., Dang Ninh, T., Donado-Godoy, P., Fedorka-Cray, P., Fernandez, H., Galas, M., Irwin, R., Karp, B., Matar, G., McDermott, P., McEwen, S., … Woo, G. J. (2016). World Health Organization Ranking of Antimicrobials According to Their Importance in Human Medicine: A Critical Step for Developing Risk Management Strategies to Control Antimicrobial Resistance From Food Animal Production. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the *Infectious Diseases Society of America*, 63(8), 1087–1093. https://doi.org/10.1093/cid/ciw475
Coman, M. M., Verdenelli, M. C., Cecchini, C., Belà, B., Gramenzi, A., Orpianesi, C., … Silvi, S. (2019). Probiotic characterization of Lactobacillus isolates from canine faeces. *Journal of applied microbiology*, 126(4), 1245–1256. https://doi.org/10.1111/jam.14197
Coque, T. M., Novais, A., Carattoli, A., Poirel, L., Pitout, J., Peixe, L., … Nordmann, P. (2008). Dissemination of clonally related Escherichia coli strains expressing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15. *Emerging infectious diseases*, 14(2), 195–200. https://doi.org/10.3201/eid1402.070350
Corcoran, M. (2013). *Salmonella enterica-biofilm formation and survival of disinfection treatment on food contact surfaces* (Doctoral dissertation, National University of Ireland Galway). Erişim adresi: http://hdl.handle.net/10379/3515
Cornell University College of Veterinary Medicine (CVM). 2017. Zoonotic Disease: What Can I Catch from My Cat? Erişim adresi: https://www.vet.cornell.edu/departments-centers-and-institutes/cornell-feline-health-center/health-information/feline-health-topics/zoonotic-disease-what-can-i-catch-my-cat
Costa, L. F., Paixão, T. A., Tsolis, R. M., Bäumler, A. J., & Santos, R. L. (2012). Salmonellosis in cattle: advantages of being an experimental model. *Research in veterinary science*, 93(1), 1–6. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2012.03.002
Craig DE, James MS. (2006). *The genus Salmonella In: The Prokaryotes* (pp.123-158). https://doi.org/10.1007/0-387-30746-X_7

Crow, S. E., Lauerman, L. H., & Smith, K. W. (1976). Pyonephrosis associated with Salmonella infection in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 169(12), 1324–1326. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1002600/

Cummings, K. J., Warnick, L. D., Alexander, K. A., Cripps, C. J., Gröhn, Y. T., James, K. L., … Reed, K. E. (2009). The duration of fecal Salmonella shedding following clinical disease among dairy cattle in the northeastern USA. *Preventive veterinary medicine*, *92*(1-2), 134–139. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2009.07.002

Cuypers, W. L., Jacobs, J., Wong, V., Klemm, E. J., Deborggraeve, S., & Van Puyvelde, S. (2018). Fluoroquinolone resistance in Salmonella: insights by whole-genome sequencing. *Microbial genomics*, 4(7), e000195. https://doi.org/10.1099/mgen.0.000195

Czaplewski, L., Bax, R., Clokie, M., Dawson, M., Fairhead, H., Fischetti, V. A., … Rex, J. H. (2016). Alternatives to antibiotics-a pipeline portfolio review. *The Lancet*. Infectious diseases, 16(2), 239–251. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00466-1

D'Aoust, J. Y. (1989). *Salmonella*. In Doyle, M. P. (Ed.), Foodborne Bacterial Pathogens (pp. 327-445). Marcel Dekker Inc.

D'Aoust, J. Y., & Maurer, J. (2007). *Salmonella* species. In M. P. Doyle, L. R. Beuchat, & T. J. Montville (Eds.), *Food Microbiology. Fundamentals and Frontiers* (pp. 187-236). American Society of Microbiology.

Daigle F. (2008). Typhi genes expressed during infection or involved in pathogenesis. *Journal of infection in developing countries*, 2(6), 431–437. https://doi.org/10.3855/jidc.157

Dalyan Cilo, B., Ece Özmerdiven, G., Efe, K., Güleşen, R., Levent, B., Ağca, H., ... & Özakin, C. (2015). Güney Marmara Bölgesinde İzole Edilen Salmonella Serotiplerinin Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 45(3), 122-127. https://doi.org/10.5222/TMCD.2015.122

Darby, J., & Sheorey, H. (2008). Searching for Salmonella. *Australian family physician*, 37(10), 806–810. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19002298/

Dauga, C., Zabrovskaia, A., & Grimont, P. A. (1998). Restriction fragment length polymorphism analysis of some flagellin genes of Salmonella enterica. *Journal of clinical microbiology*, 36(10), 2835–2843. https://doi.org/10.1128/JCM.36.10.2835-2843.1998

Day, M. J., Peeters, D., & Clercx, C. (2012). Canine sinonasal aspergillosis-penicilliosis. In C. E. Greene (Eds.), *Infectious Diseases of the Dog and Cat* (pp. 657-658). Saunders Elsevier.

De Lappe, N., Doran, G., O'Connor, J., O'Hare, C., & Cormican, M. (2009). Characterization of bacteriophages used in the Salmonella enterica serovar Enteritidis phage-typing scheme. *Journal of medical microbiology*, 58(1), 86–93. https://doi.org/10.1099/jmm.0.000034-0

Dégi, J., Imre, K., Herman, V., Bucur, I., Radulov, I., Petrec, O. C., & Cristina, R. T. (2021). Antimicrobial Drug-Resistant Salmonella in Urban Cats: Is There an Actual Risk to Public Health?. Antibiotics (Basel, Switzerland), 10(11), 1404. https://doi.org/10.3390/antibiotics10111404

Deplazes, P., van Knapen, F., Schweiger, A., & Overgaauw, P. A. (2011). Role of pet dogs and cats in the transmission of helminthic zoonoses in Europe, with a

focus on echinococcosis and toxocarosis. *Veterinary parasitology*, 182(1), 41–53. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.07.014

Diker, K. S., Göncüoğlu, M., Şahin, G., Akan, M., Gürcan, İ. S., Müştak, H. K., ... & Uzunboy, E. N. (2020). Base study for the establishment of national Salmonella control program in hatching farms and table eggs in Turkey. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 44(2), 343-349. https://doi.org/10.3906/vet-1908-2

El Shamy, H. A., Bakr, W. M., Gomaa, N. F., & Barheem, O. H. (2008). Evaluation of two enrichment broths, three plating media and ELISA technique for the isolation of salmonella from dairy products. *The Journal of the Egyptian Public Health Association*, 83(1-2), 133–145. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18992207/

El-Sayed Ahmed, M. A. E., Zhong, L. L., Shen, C., Yang, Y., Doi, Y., & Tian, G. B. (2020). Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019). *Emerging microbes & infections*, 9(1), 868–885. https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1754133

El-Liethy, M. A., Hemdan, B. A., & El-Taweel, G. E. (2020). Prevalence of E. coli, Salmonella, and Listeria spp. as potential pathogens: A comparative study for biofilm of sink drain environment. *Journal of Food Safety*, 40(4), e12816. https://doi.org/10.1111/jfs.12816

Elbediwi, M., Li, Y., Paudyal, N., Pan, H., Li, X., Xie, S., Rajkovic, A., Feng, Y., Fang, W., Rankin, S. C., & Yue, M. (2019). Global Burden of Colistin-Resistant Bacteria: Mobilized Colistin Resistance Genes Study (1980-2018). *Microorganisms*, 7(10), 461. https://doi.org/10.3390/microorganisms7100461

Eng, S. K., Pusparajah, P., Ab Mutalib, N. S., Ser, H. L., Chan, K. G., & Lee, L. H. (2015). Salmonella: a review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. *Frontiers in Life Science*, 8(3), 284-293. https://doi.org/10.1080/21553769.2015.1051243

Erol, I., Goncuoglu, M., Ayaz, N. D., Ellerbroek, L., Bilir Ormanci, F. S., & Iseri Kangal, O. (2013). Serotype Distribution of Salmonella Isolates from Turkey Ground Meat and Meat Parts. *PLoS ONE*, 8(7), e70507. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070507

Erol, İ. (2010). Salmonella enfeksiyonlarının zoonotik önemi. Turkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences, 1(2), 105-113. Erişim adresi: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-salmonella-enfeksiyonlarinin-zoonotik-onemi-59032.html

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2013). Annual epidemiological report Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. 103–108. Erişim adresi: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.asp x?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=989. Accessed on September 24, 2015

European Medicines Agency (EMA) (2019). Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Amsterdam. Categorisation of antibiotics in the European Union. Retrieved June 15, 2021. Erişim adresi: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-

antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf.

Evangelopoulou, G., Burriel, A. R., & Solomakos, N. (2024). Distinctive Culture Expressions of Enterobacteria Interfering with Isolation of Salmonella spp. during the Application of the Recommended ISO 6579-1: 2017. *Applied Sciences*, 14(3), 953. https://doi.org/10.3390/app14030953

Fenollar, F., & Raoult, D. (2004). Molecular genetic methods for the diagnosis of fastidious microorganisms. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 112(11-12), 785–807. https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2004.apm11211-1206.x

Ferede, B. (2014). *Isolation, identification, antimicrobial susceptibility test and public awareness of Salmonella on raw goat meat at Dire Dawa Municipal Abattoir, eastern Ethiopia* (Doctoral dissertation, Addis Ababa University). https://hdl.handle.net/10568/43761

Ferone, M., Gowen, A., Fanning, S., & Scannell, A. G. M. (2020). Microbial detection and identification methods: Bench top assays to omics approaches. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 19(6), 3106–3129. https://doi.org/10.1111/1541-4337.12618

Fierer, J., & Guiney, D. G. (2001). Diverse virulence traits underlying different clinical outcomes of Salmonella infection. *The Journal of clinical investigation*, 107(7), 775–780. https://doi.org/10.1172/JCI12561

Figueira, R., & Holden, D. W. (2012). Functions of the Salmonella pathogenicity island 2 (SPI-2) type III secretion system effectors. *Microbiology* (Reading, England), 158(Pt 5), 1147–1161. https://doi.org/10.1099/mic.0.058115-0

Finley, R., Reid-Smith, R., Ribble, C., Popa, M., Vandermeer, M., & Aramini, J. (2008). The occurrence and antimicrobial susceptibility of salmonellae isolated from commercially available canine raw food diets in three Canadian cities. *Zoonoses and public health*, 55(8-10), 462–469. https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01147.x

Fischer, J., Schmoger, S., Jahn, S., Helmuth, R., & Guerra, B. (2013). NDM-1 carbapenemase-producing Salmonella enterica subsp. enterica serovar Corvallis isolated from a wild bird in Germany. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 68(12), 2954–2956. https://doi.org/10.1093/jac/dkt260

Foley, S. L., & Lynne, A. M. (2008). Food animal-associated Salmonella challenges: pathogenicity and antimicrobial resistance. *Journal of animal science*, 86(14 Suppl), E173–E187. https://doi.org/10.2527/jas.2007-0447

Foley, S. L., Johnson, T. J., Ricke, S. C., Nayak, R., & Danzeisen, J. (2013). Salmonella pathogenicity and host adaptation in chicken-associated serovars. *Microbiology and molecular biology reviews*: MMBR, 77(4), 582–607. https://doi.org/10.1128/MMBR.00015-13

Foley, S. L., Nayak, R., Hanning, I. B., Johnson, T. J., Han, J., & Ricke, S. C. (2011). Population dynamics of Salmonella enterica serotypes in commercial egg and poultry production. *Applied and environmental microbiology*, 77(13), 4273–4279. https://doi.org/10.1128/AEM.00598-11

Food and Drug Administration (FDA) (2012). Bad bug book: Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook, 2nd ed. US Food and Drug Administration, Silver Spring, p. 12–16. Erişim adresi:

http://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/CausesOfIllness BadBugBoo k/ucm2006773.htm Accessed on August 25, 2015
Food and Drug Administration (FDA) (2023). Get the Facts about Salmonella. Erişim adresi: https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-health-literacy/get-facts-about-salmonella
Food and Drug Administration (FDA) (2024). Think Food Safety and Be Salmonella Safe. Erişim adresi: https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-health-literacy/think-food-safety-and-be-salmonella-safe
Food and Drug Administration (FDA) 2022. Investigations Operations Manual 2022. Erişim adresi: https://www.fda.gov/media/113432/download. Accessed on 23rd June, 2022.
Fox, J. G., & Galus, C. B. (1977). Salmonella-associated conjunctivitis in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 171(9), 845–847. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/336590/
Fox, J. G., Beaucage, C. M., Murphy, J. C., & Niemi, S. M. (1984). Experimental Salmonella-associated conjunctivitis in cats. *Canadian journal of comparative medicine*: Revue canadienne de medecine comparee, 48(1), 87–91. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6370391/
Frey E. (2018). The role of companion animal veterinarians in one-health efforts to combat antimicrobial resistance. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 253(11), 1396–1404. https://doi.org/10.2460/javma.253.11.1396
Fricker, M., Messelhäusser, U., Busch, U., Scherer, S., & Ehling-Schulz, M. (2007). Diagnostic real-time PCR assays for the detection of emetic Bacillus cereus strains in foods and recent food-borne outbreaks. *Applied and environmental microbiology*, 73(6), 1892–1898. https://doi.org/10.1128/AEM.02219-06
Fukushima, H., Nakamura, R., Iitsuka, S., Ito, Y., & Saito, K. (1985). Presence of zoonotic pathogens (Yersinia spp., Campylobacter jejuni, Salmonella spp., and Leptospira spp.) simultaneously in dogs and cats. *Zentralblatt fur Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. 1. Abt. Originale B, Hygiene*, 181(3-5), 430–440. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4096152/
Fukushima, H., Tsunomori, Y., & Seki, R. (2003). Duplex real-time SYBR green PCR assays for detection of 17 species of food- or waterborne pathogens in stools. *Journal of clinical microbiology*, 41(11), 5134–5146. https://doi.org/10.1128/JCM.41.11.5134-5146.2003
Fung D. Y. C., PhD (2002). Rapid Methods and Automation in Microbiology. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 1(1), 3–22. https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2002.tb00003.x
Galán J. E. (1996). Molecular genetic bases of Salmonella entry into host cells. *Molecular microbiology*, 20(2), 263–271. https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1996.tb02615.x
Garibyan, L., & Avashia, N. (2013). Polymerase chain reaction. *The Journal of investigative dermatology*, 133(3), 1–4. https://doi.org/10.1038/jid.2013.1
Garrity, G. M., Holt, JG. 2001. The road map to the manual, (p. 119–166). In G. M. Garrity (ed), *Bergey's manual of systematic bacteriology.* Springer-Verlag, New York, N.Y.
Ge, B., & Meng, J. (2009). Advanced technologies for pathogen and toxin detection

in foods: current applications and future directions. JALA: *Journal of the Association for Laboratory Automation*, 14(4), 235-241. https://doi.org/10.1016/j.jala.2008.12.012

Giacometti, F., Magarotto, J., Serraino, A., & Piva, S. (2017). Highly suspected cases of salmonellosis in two cats fed with a commercial raw meat-based diet: health risks to animals and zoonotic implications. *BMC veterinary research*, 13(1), 224. https://doi.org/10.1186/s12917-017-1143-z

Giesendorf, B. A., Quint, W. G., Henkens, M. H., Stegeman, H., Huf, F. A., & Niesters, H. G. (1992). Rapid and sensitive detection of Campylobacter spp. in chicken products by using the polymerase chain reaction. *Applied and environmental microbiology*, 58(12), 3804–3808. https://doi.org/10.1128/aem.58.12.3804-3808.1992

Gómez-Aldapa, C. A., Torres-Vitela, M. D. R., Villarruel-López, A., & Castro-Rosas, J. (2012). The role of foods in Salmonella infections. Salmonella-A Dangerous Foodborne Pathogen, 21-46. Erişim adresi: http://www.intechopen.com/books/salmonella-a-dangerous-foodborne-pathogen/the- role-of-foods-in-salmonella-infections

Gong, J., Xu, M., Zhu, C., Miao, J., Liu, X., Xu, B., Zhang, J., Yu, Y., & Jia, X. (2013). Antimicrobial resistance, presence of integrons and biofilm formation of Salmonella Pullorum isolates from Eastern China (1962-2010). Avian pathology: *journal of the W.V.P.A*, 42(3), 290–294. https://doi.org/10.1080/03079457.2013.788129

Greene, C. E. (2006). Salmonellosis. *Infectious Diseases of the Dog and Cat* (pp. 355-360). Saunders.

Grimont, P. A., & Weill, F. X. (2007). Antigenic formulae of the Salmonella serovars. WHO collaborating centre for reference and research on Salmonella, 9, 1-166. https://www.pasteur.fr/sites/default/files/veng_0.pdf

Groat, E. F., Williams, N. J., Pinchbeck, G., Warner, B., Simpson, A., & Schmidt, V. M. (2022). UK dogs eating raw meat diets have higher risk of Salmonella and antimicrobial-resistant Escherichia coli faecal carriage. *The Journal of small animal practice*, 63(6), 435–441. https://doi.org/10.1111/jsap.13488

Groisman, E. A., & Ochman, H. (1996). Pathogenicity islands: bacterial evolution in quantum leaps. *Cell*, 87(5), 791–794. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81985-6

Groisman, E. A., & Ochman, H. (1997). How Salmonella became a pathogen. *Trends in microbiology*, 5(9), 343–349. https://doi.org/10.1016/S0966-842X(97)01099-8

Grünberg, W. (2022). Salmonellosis in Animals. MSD. Erişim adresi: https://www.msdvetmanual.com/digestive-system/salmonellosis/salmonellosis-in-animals

Grześkowiak, Ł., Endo, A., Beasley, S., & Salminen, S. (2015). Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. *Anaerobe*, 34, 14–23. https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2015.04.002

Guibourdenche, M., Roggentin, P., Mikoleit, M., Fields, P. I., Bockemühl, J., Grimont, P. A., & Weill, F. X. (2010). Supplement 2003-2007 (No. 47) to the White-Kauffmann-Le Minor scheme. *Research in microbiology*, 161(1), 26–29. https://doi.org/10.1016/j.resmic.2009.10.002

Gunnarsson, A., Hurvell, B., Nordblom, B., Rutqvist, L., & Thal, E. (1974).

Salmonella isolated from animals and feedstuffs in Sweden over the period 1968-1972. *Nordisk veterinaermedicin*, 26(9), 499–517. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4608795/

Guo, D., Liu, B., Liu, F., Cao, B., Chen, M., Hao, X., Feng, L., & Wang, L. (2013). Development of a DNA microarray for molecular identification of all 46 Salmonella O serogroups. *Applied and environmental microbiology*, 79(11), 3392–3399. https://doi.org/10.1128/AEM.00225-13

Hackett, T., & Lappin, M. R. (2003). Prevalence of enteric pathogens in dogs of north-central Colorado. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39(1), 52–56. https://doi.org/10.5326/0390052

Hadimli, H. H., Pinarkara, Y., Sakmanoğlu, A., Sayın, Z., & Erganış, O. Uslu, A., & Al-Shattrawi, H. J. (2017). Serotypes of Salmonella isolated from feces of cattle, buffalo, and camel and sensitivities to antibiotics in Turkey. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 41(2), 193-198. https://doi.org/10.3906/vet-1604-67

Halkman A.K. (Ed). (2005). *Merck Gıda Mikrobiyolojisi Uygulamaları.* Ankara: Başak Matbaacılık Ltd. Şti. Erişim adresi: https://docplayer.biz.tr/17405257-2005-merck-gida-mikrobiyolojisi-uygulamalari-ed-a-k-halkman-basak-matbaacilik-ltd-sti-ankara-358-sayfa-adli-kitabin-05-bolumudur.html

Haraga, A., Ohlson, M. B., & Miller, S. I. (2008). Salmonellae interplay with host cells. Nature reviews. *Microbiology*, 6(1), 53–66. https://doi.org/10.1038/nrmicro1788

Hawkey, P. M., & Jones, A. M. (2009). The changing epidemiology of resistance. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 64 Suppl 1, i3–i10. https://doi.org/10.1093/jac/dkp256

Hawkey, P. M., & Livermore, D. M. (2012). Carbapenem antibiotics for serious infections. *British Medical Journal (BMJ)* (Clinical research ed.), 344, e3236. https://doi.org/10.1136/bmj.e3236

Health Protection Agency (HPA) 2007. Detection of Salmonella species. National Standard Method F 13 Issue 3. Erişim adresi: http://www.hpa-standardmethods.org.uk/pdf_sops.asp. Accessed 24th June, 2022.

Hein, I., Lehner, A., Rieck, P., Klein, K., Brandl, E., & Wagner, M. (2001). Comparison of different approaches to quantify Staphylococcus aureus cells by real-time quantitative PCR and application of this technique for examination of cheese. *Applied and environmental microbiology*, 67(7), 3122–3126. https://doi.org/10.1128/AEM.67.7.3122-3126.2001

Hellgren, J., Hästö, L. S., Wikström, C., Fernström, L. L., & Hansson, I. (2019). Occurrence of Salmonella, Campylobacter, Clostridium and Enterobacteriaceae in raw meat-based diets for dogs. *The Veterinary record*, 184(14), 442. https://doi.org/10.1136/vr.105199

Hensel M. (2000). Salmonella pathogenicity island 2. *Molecular microbiology*, 36(5), 1015–1023. https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.01935.x

Hensel, M., Shea, J. E., Raupach, B., Monack, D., Falkow, S., Gleeson, C., Kubo, T., & Holden, D. W. (1997). Functional analysis of ssaJ and the ssaK/U operon, 13 genes encoding components of the type III secretion apparatus of Salmonella Pathogenicity Island 2. *Molecular microbiology*, 24(1), 155–167. https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1997.3271699.x

Hensel, M., Shea, J. E., Waterman, S. R., Mundy, R., Nikolaus, T., Banks, G., … Holden, D. W. (1998). Genes encoding putative effector proteins of the type III secretion system of Salmonella pathogenicity island 2 are required for bacterial virulence and proliferation in macrophages. *Molecular microbiology*, 30(1), 163–174. https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.01047.x

Higginson, E. E., Simon, R., & Tennant, S. M. (2016). Animal Models for Salmonellosis: Applications in Vaccine Research. *Clinical and vaccine immunology*: CVI, 23(9), 746–756. https://doi.org/10.1128/CVI.00258-16

Hirvas, L., Koski, P., & Vaara, M. (1991). Identification and sequence analysis of the gene mutated in the conditionally lethal outer membrane permeability mutant SS-C of Salmonella typhimurium. *The European Molecular Biology Organization (EMBO) journal*, 10(4), 1017–1023. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1991.tb08036.x

Hitchcock, P. J., Leive, L., Mäkelä, P. H., Rietschel, E. T., Strittmatter, W., & Morrison, D. C. (1986). Lipopolysaccharide nomenclature--past, present, and future. *Journal of bacteriology*, 166(3), 699–705. https://doi.org/10.1128/jb.166.3.699-705.1986

Hodgson, K., & Darling, M. (2011). Pets in the family: practical approaches. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(5), 299–305. https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5695

Hoelzer, K., Moreno Switt, A. I., & Wiedmann, M. (2011). Animal contact as a source of human non-typhoidal salmonellosis. *Veterinary research*, 42(1), 34. https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-34

Hoorfar, J., Baggesen, D. L., & Porting, P. H. (1999). A PCR-based strategy for simple and rapid identification of rough presumptive Salmonella isolates. *Journal of microbiological methods*, 35(1), 77–84. https://doi.org/10.1016/s0167-7012(98)00108-0

Hu, L., Kopecko, D. J. (2003). Typhoid Salmonella. In M.D. Millotis, & J.W. Bier (Eds.), *International handbook of foodborne pathogens* (pp. 151–165). New York: Marcel Dekker. https://eddymercado.files.wordpress.com/2012/11/manual-internacional-de-contaminacic3b3n-patogc3a9nica-de-alimentos.pdf

Huang, D. B., & DuPont, H. L. (2005). Problem pathogens: extra-intestinal complications of Salmonella enterica serotype Typhi infection. *The Lancet. Infectious diseases*, 5(6), 341–348. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70138-9

Huehn, S., La Ragione, R. M., Anjum, M., Saunders, M., Woodward, M. J., Bunge, … Malorny, B. (2010). Virulotyping and antimicrobial resistance typing of Salmonella enterica serovars relevant to human health in Europe. *Foodborne pathogens and disease*, 7(5), 523–535. https://doi.org/10.1089/fpd.2009.0447

Humphries, A. D., Townsend, S. M., Kingsley, R. A., Nicholson, T. L., Tsolis, R. M., & Bäumler, A. J. (2001). Role of fimbriae as antigens and intestinal colonization factors of Salmonella serovars. *Federation of European Microbiological Societies* (*FEMS) microbiology letters*, 201(2), 121–125. https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2001.tb10744.x

Hung, C. C., Hung, M. N., Hsueh, P. R., Chang, S. Y., Chen, M. Y., Hsieh, S. M., …

Chang, S. C. (2007). Risk of recurrent nontyphoid Salmonella bacteremia in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy and an increasing trend of fluoroquinolone resistance. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious *Diseases Society of America*, 45(5), e60–e67. https://doi.org/10.1086/520681

Hühn, S. (2010). Development and validation of a DNA microarray for characterisation and typing of Salmonella isolates (Doctoral dissertation, Freie Universität Berlin). Erişim adresi: https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/9708/PhD_Thesis_Stephan_Huehn_ohne_CV.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Hyeon, J. Y., Chon, J. W., Choi, I. S., Park, C., Kim, D. E., & Seo, K. H. (2012). Development of RNA aptamers for detection of Salmonella Enteritidis. *Journal of microbiological methods*, 89(1), 79–82. https://doi.org/10.1016/j.mimet.2012.01.014

Ibrahim, G. M., & Morin, P. M. (2018). Salmonella Serotyping Using Whole Genome Sequencing. *Frontiers in microbiology*, 9, 2993. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02993

Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC). (2021). Zoonoses Associated with Cats. Erişim adresi: https://iacuc.wsu.edu/zoonoses-associated-with-cats/

International Organization for Standardization (ISO) (2002). International Standard, Microbiology of feed and animal feeding stuffs-horizontal method for the detection of Salmonella spp. Erişim adresi: https://webstore.ansi.org-ISO6579.pdf. Accessed 24th June, 2022.

International Organization for Standardization (ISO) (2002). ISO 6579: 2002. Microbiology of food and animal feeding stuffs–Horizontal method for the detection of Salmonella spp. Erişim adresi: https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:6579:ed-4:v1:en

International Organization for Standardization (ISO) (2022). ISO: ISO 6579-1:2017/Amd 1:2020. Erişim adresi: https://www.iso.org/standard/56712.html. Accessed 22nd June, 2022.

Iredell, J., Brown, J., & Tagg, K. (2016). Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ* (Clinical research ed.), 352, h6420. https://doi.org/10.1136/bmj.h6420

İncili, G. K., Koluman, A., Dikici, A., Kahraman, T., & Ünlü, A. T. (2018). Characterization of Salmonella isolated from organically reared poultry located in the same longitude with three distinct seasonal characteristics. *Journal of Food Safety*. Advance online publication. https://doi.org/10.1111/jfs.12588

İzgür M. (2002). Salmonella İnfeksiyonları. İzgür M, Akan M. Eds. *Kanatlı Hayvan Hastalıkları*. Medisan Yayınevi, Ankara. s. 41-53.

İzgür, M. (2006). *Salmonella İnfeksiyonları. Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastalıklar)*, İlke-Emek Yayınları, Ankara, 2006, 116-121.

İzgür, M. (2010). *Kanatlı Salmonella Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi*. Türkiye Klinikleri, 1(2), 61-78.

Jajere S. M. (2019). A review of Salmonella enterica with particular focus on the pathogenicity and virulence factors, host specificity and antimicrobial resistance including multidrug resistance. *Veterinary world*, 12(4), 504–

521. https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.504-521

Jajere, S. M., Onyilokwu, S. A., Adamu, N. B., Atsanda, N. N., Saidu, A. S., Adamu, S. G., & Mustapha, F. B. (2014). Prevalence of Salmonella Infection in Dogs in Maiduguri, Northeastern Nigeria. *International Journal of Microbiology*, 2014, 392548. https://doi.org/10.1155/2014/392548.

Jimenez-Trigos, E., Toquet, M., Barba, M., Gómez-Martín, Á., Quereda, J. J., & Bataller, E. (2022). Search of antimicrobial lactic acid bacteria from Salmonella-negative dogs. *BMC Veterinary Research*, 18, 12. https://doi.org/10.1186/s12917-021-03070-x

Joffe, D. J., & Schlesinger, D. P. (2002). Preliminary assessment of the risk of Salmonella infection in dogs fed raw chicken diets. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 43(6), 441–442.

Jordain, F. T., & Pattison, M. (1996). Poultry Disease: *In Poultry Disease* (4th ed., pp. 1-4). W.B. Saunders Company Ltd., London.

Kadry, M., Nader, S. M., Dorgham, S. M., & Kandil, M. M. (2019). Molecular diversity of the invA gene obtained from human and egg samples. Veterinary World, 12(7), 1033-1038. *doi:10.14202/vetworld.2019.1033-1038*

Kang, J., & Kim, M. G. (2020). Advancements in DNA-assisted Immunosensors. *BioChip Journal*, 14, 18-31. https://doi.org/10.1007/s13206-020-4103-9

Karaca, B., Akcelik, N., & Akcelik, M. (2012). Biofilm-producing abilities of Salmonella strains isolated from Turkey. *Biologia*. https://doi.org/10.2478/s11756-012-0138-2

Karaduman, A., Ozaslan, M., H Kilic, I., Bayil-Oguzkan, S., Kurt, B. S. & Erdogan, N. (2017). Identification by using MALDI-TOF mass spectrometry of lactic acid bacteria isolated from non-commercial yogurts in southern Anatolia, Turkey. *International Microbiology*, 20(1),25,30. https://doi.org/10.2436/20.1501.01.2 82.

Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., & Loscalzo, J. (2015). *Harrison's principles of internal medicine*. New York, NY, USA: McGraw Hill Professional

Keerthirathne, T. P., Ross, K., Fallowfield, H., & Whiley, H. (2016). A Review of Temperature, pH, and Other Factors that Influence the Survival of Salmonella in Mayonnaise and Other Raw Egg Products. *Pathogens* (Basel, Switzerland), 5(4), 63. https://doi.org/10.3390/pathogens5040063

Kępińska-Pacelik, J., & Biel, W. (2021). Microbiological Hazards in Dry Dog Chews and Feeds. *Animals*: *an open access journal from MDPI*, 11(3), 631. https://doi.org/10.3390/ani11030631

Khoo, C. H., Cheah, Y. K., Lee, L. H., Sim, J. H., Salleh, N. A., Sidik, S. M., … Sukardi, S. (2009). Virulotyping of Salmonella enterica subsp. enterica isolated from indigenous vegetables and poultry meat in Malaysia using multiplex-PCR. *Antonie van Leeuwenhoek*, 96(4), 441–457. https://doi.org/10.1007/s10482-009-9358-z

Kiflu, B., Alemayehu, H., Abdurahaman, M., Negash, Y. & Eguale, T. (2017). Salmonella serotypes and their antimicrobial susceptibility in apparently healthy dogs in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Veterinary Research*, 13:134. https://doi.org/10.1186/s12917-017-1055-y

Klingler, J. M., Stowe, R. P., Obenhuber, D. C., Groves, T. O., Mishra, S. K., &

Pierson, D. L. (1992). Evaluation of the Biolog automated microbial identification system. *Applied and environmental microbiology*, 58(6), 2089–2092. https://doi.org/10.1128/aem.58.6.2089-2092.1992

Knodler, L. A., Celli, J., Hardt, W. D., Vallance, B. A., Yip, C., & Finlay, B. B. (2002). Salmonella effectors within a single pathogenicity island are differentially expressed and translocated by separate type III secretion systems. *Molecular microbiology*, 43(5), 1089–1103. https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.02820.x

Kocabiyik, A. L., Cetin, C., & Dedicova, D. (2006). Detection of Salmonella spp. in stray dogs in Bursa Province, Turkey: first isolation of Salmonella Corvallis from dogs. Journal of veterinary medicine. B, *Infectious diseases and veterinary public health*, 53(4), 194–196. https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.2006.00932.x

Koehler, K. M., Lasky, T., Fein, S. B., Delong, S. M., Hawkins, M. A., Rabatsky-Ehr, T., Ray, S. M., Shiferaw, B., Swanson, E., & Vugia, D. J. (2006). Population-based incidence of infection with selected bacterial enteric pathogens in children younger than five years of age, 1996-1998. *The Pediatric infectious disease journal*, 25(2), 129–134. https://doi.org/10.1097/01.inf.0000199289.62733.d5

Koenig A. (2012). Gram-negative bacterial infection. In: Greene CE, editor. Infectious Diseases of the Dog and Cat (pp. 349–59). St Louis: Elsevier Saunders.

Kolbert, C. P., & Persing, D. H. (1999). Ribosomal DNA sequencing as a tool for identification of bacterial pathogens. *Current opinion in microbiology*, 2(3), 299–305. https://doi.org/10.1016/S1369-5274(99)80052-6

Kollef M. H. (2008). Update on the appropriate use of meropenem for the treatment of serious bacterial infections. *Clinical infectious diseases*: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 47 Suppl 1, S1–S2. https://doi.org/10.1086/590060

Krum, S. H., Stevens, D. R., & Hirsh, D. C. (1977). Salmonella arizonae bacteremia in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 170(1), 42–44. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/830630/

Kubori, T., Sukhan, A., Aizawa, S. I., & Galán, J. E. (2000). Molecular characterization and assembly of the needle complex of the Salmonella typhimurium type III protein secretion system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(18), 10225–10230. https://doi.org/10.1073/pnas.170128997

Kumar, R., Surendran, P. K., & Thampuran, N. (2008). Evaluation of culture, ELISA and PCR assays for the detection of Salmonella in seafood. *Letters in applied microbiology*, 46(2), 221–226. https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2007.02286.x

Kumar, S., Pattanaik, A. K., Sharma, S., Jadhav, S. E., Dutta, N., & Kumar, A. (2017). Probiotic Potential of a Lactobacillus Bacterium of Canine Faecal-Origin and Its Impact on Select Gut Health Indices and Immune Response of Dogs. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 9(3), 262–277. https://doi.org/10.1007/s12602-017-9256-z

Kumar, Y., Sharma, A., Sehgal, R., & Kumar, S. (2009). Distribution trends of Salmonella serovars in India (2001–2005). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(4), 390-394.

https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.09.009
L Plym, F., & Wierup, M. (2006). Salmonella contamination: a significant challenge to the global marketing of animal food products. *Revue scientifique et technique* (International Office of Epizootics), 25(2), 541–554. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17094696/
Lai, J., Wu, C., Wu, C., Qi, J., Wang, Y., Wang, H., Liu, Y., & Shen, J. (2014). Serotype distribution and antibiotic resistance of Salmonella in food-producing animals in Shandong province of China, 2009 and 2012. *International journal of food microbiology*, 180, 30–38. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2014.03.030
Law, J. W., Ab Mutalib, N. S., Chan, K. G., & Lee, L. H. (2015). Rapid methods for the detection of foodborne bacterial pathogens: principles, applications, advantages and limitations. *Frontiers in microbiology*, 5, 770. https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00770
Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., Zaidi, A. K., Wertheim, H. F., Sumpradit, N., ... & Cars, O. (2013). Antibiotic resistance—the need for global solutions. *The Lancet infectious diseases*, 13(12), 1057-1098. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9
Le Minor, L. (1992). The Genus Salmonella. In A. Balows, H. G. Truper, M. Dworkin, W. Harder, & K. H. Schleifer (Eds.), *A Handbook on the Biology of Bacteria: Ecophysiology, Isolation, Identification, Application* (pp. 2760-2774). Springer-Verlag.
Le Minor, L., Krieg, N. R., & Holt, J. G. (1984). Bergey's manual of systematic bacteriology. Eds NR Krieg, JG Holt. (pp. 447). Baltimore, Williams and Wilkins.
Leahy, A. M., Cummings, K. J., Rodriguez-Rivera, L. D., Rankin, S. C., & Hamer, S. A. (2016). Evaluation of Faecal Salmonella Shedding Among Dogs at Seven Animal Shelters across Texas. *Zoonoses and public health*, 63(7), 515–521. https://doi.org/10.1111/zph.12257
Lee, K. M., Runyon, M., Herrman, T. J., Phillips, R., & Hsieh, J. (2015). Review of Salmonella detection and identification methods: Aspects of rapid emergency response and food safety. *Food control*, 47, 264-276. https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.07.011
Lee, N., Kwon, K. Y., Oh, S. K., Chang, H. J., Chun, H. S., & Choi, S. W. (2014). A multiplex PCR assay for simultaneous detection of Escherichia coli O157:H7, Bacillus cereus, Vibrio parahaemolyticus, Salmonella spp., Listeria monocytogenes, and Staphylococcus aureus in Korean ready-to-eat food. *Foodborne pathogens and disease*, *11*(7), 574–580. https://doi.org/10.1089/fpd.2013.1638
Lefebvre, S. L., Reid-Smith, R., Boerlin, P., & Weese, J. S. (2008). Evaluation of the risks of shedding Salmonellae and other potential pathogens by therapy dogs fed raw diets in Ontario and Alberta. *Zoonoses and public health*, 55(8-10), 470–480. https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01145.x
Leonard F. (2014). Salmonella infection and carriage: the importance of dogs and their owners. *The Veterinary record*, 174(4), 92–93. https://doi.org/10.1136/vr.g367
Leonard, E. K., Pearl, D. L., Finley, R. L., Janecko, N., Peregrine, A. S., Reid-Smith, R. J., & Weese, J. S. (2011). Evaluation of pet-related management factors

and the risk of Salmonella spp. carriage in pet dogs from volunteer households in Ontario (2005-2006). *Zoonoses and public health*, 58(2), 140–149. https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2009.01320.x

Leung, K. Y., Siame, B. A., Snowball, H., & Mok, Y. K. (2011). Type VI secretion regulation: crosstalk and intracellular communication. *Current opinion in microbiology*, 14(1), 9–15. https://doi.org/10.1016/j.mib.2010.09.017

Levin, R. E. (2004). The application of real-time PCR to food and agricultural systems. A review. *Food Biotechnology*, 18(1), 97-133. https://doi.org/10.1081/FBT-120030386

Lhermie, G., La Ragione, R. M., Weese, J. S., Olsen, J. E., Christensen, J. P., & Guardabassi, L. (2020). Indications for the use of highest priority critically important antimicrobials in the veterinary sector. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 75(7), 1671–1680. https://doi.org/10.1093/jac/dkaa104

Li, Q., Cheng, W., Zhang, D., Yu, T., Yin, Y., Ju, H., & Chu, X. (2012a). Rapid and sensitive strategy for Salmonella detection using an InvA gene-based electrochemical DNA sensor. *International Journal of Electrochemical Science*, 7(1), 844-856. https://doi.org/10.1016/S1452-3981(23)13380-3

Li, X., Bethune, L. A., Jia, Y., Lovell, R. A., Proescholdt, T. A., Benz, S. A., Schell, T. C., Kaplan, G., & McChesney, D. G. (2012b). Surveillance of Salmonella prevalence in animal feeds and characterization of the Salmonella isolates by serotyping and antimicrobial susceptibility. *Foodborne pathogens and disease*, 9(8), 692–698. https://doi.org/10.1089/fpd.2011.1083

Li, X., Singh, N., Beshearse, E., Blanton, J. L., DeMent, J., & Havelaar, A. H. (2021). Spatial Epidemiology of Salmonellosis in Florida, 2009-2018. *Frontiers in public health*, 8, 603005. https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.603005

Lin, C. K., & Tsen, H. Y. (1996). Use of two 16S DNA targeted oligonucleotides as PCR primers for the specific detection of Salmonella in foods. *The Journal of applied bacteriology*, 80(6), 659–666. https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1996.tb03271.x

Lin, L., Zheng, Q., Lin, J., Yuk, H. G., & Guo, L. (2020). Immuno-and nucleic acid-based current technique for Salmonella detection in food. *European Food Research and Technology*, 246, 373-395. https://doi.org/10.1007/s00217-019-03423-9

Lockman, H. A., & Curtiss, R., 3rd (1992). Virulence of non-type 1-fimbriated and nonfimbriated nonflagellated Salmonella typhimurium mutants in murine typhoid fever. *Infection and immunity*, 60(2), 491–496. https://doi.org/10.1128/iai.60.2.491-496.1992

Lou, L., Zhang, P., Piao, R., & Wang, Y. (2019). Salmonella Pathogenicity Island 1 (SPI-1) and Its Complex Regulatory Network. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 9, 270. https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00270

Lowden, P., Wallis, C., Gee, N., & Hilton, A. (2015). Investigating the prevalence of Salmonella in dogs within the Midlands region of the United Kingdom. *BMC Veterinary Research*, 17(11), 239. https://doi.org/10.1186/s12917-015-0553-z.

Lu, Z., Mitchell, R. M., Smith, R. L., Karns, J. S., van Kessel, J. A., Wolfgang, D. R., Schukken, Y. H., & Grohn, Y. T. (2013). Invasion and transmission of Salmonella Kentucky in an adult dairy herd using approximate Bayesian

computation. *BMC veterinary research*, 9, 245. https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-245

Lüderitz, O., Staub, A. M., & Westphal, O. (1966). Immunochemistry of O and R antigens of Salmonella and related Enterobacteriaceae. *Bacteriological reviews*, 30(1), 192–255. https://doi.org/10.1128/br.30.1.192-255.1966

Maciorowski, K. G., Pillai, S. D., & Ricke, S. C. (2000). Efficacy of a commercial polymerase chain reaction-based assay for detection of Salmonella spp. in animal feeds. *Journal of applied microbiology*, 89(4), 710–718. https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2000.01171.x

Mahmoud, Dr. B. S. M. (Ed.). (2012). *Salmonella - A Dangerous Foodborne Pathogen*. InTech. https://doi.org/10.5772/1308

Makino, S., Kurazono, H., Chongsanguam, M., Hayashi, H., Cheun, H., Suzuki, S., & Shirahata, T. (1999). Establishment of the PCR system specific to Salmonella spp. and its application for the inspection of food and fecal samples. *The Journal of veterinary medical science*, 61(11), 1245–1247. https://doi.org/10.1292/jvms.61.1245

Malorny, B., Hoorfar, J., Bunge, C., & Helmuth, R. (2003). Multicenter validation of the analytical accuracy of Salmonella PCR: towards an international standard. *Applied and environmental microbiology*, 69(1), 290-296. https://doi.org/10.1128/AEM.69.1.290-296.2003

Mandal, P. K., Biswas, A. K., Choi, K., & Pal, U. K. (2011). Methods for rapid detection of foodborne pathogens: an overview. http://scialert.net/fulltext/?doi=ajft.2011.87.102&org=10.

Mangmee, S., Reamtong, O., Kalambaheti, T., Roytrakul, S., & Sonthayanon, P. (2020). MALDI-TOF mass spectrometry typing for predominant serovars of non-typhoidal Salmonella in a Thai broiler industry. *Food Control*, 113, 107188. https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107188

Mani, I., & Maguire, J. H. (2009). Small animal zoonoses and immuncompromised pet owners. *Topics in companion animal medicine*, 24(4), 164–174. https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.07.002

Marcus, S. L., Brumell, J. H., Pfeifer, C. G., & Finlay, B. B. (2000). Salmonella pathogenicity islands: big virulence in small packages. *Microbes and infection*, 2(2), 145–156. https://doi.org/10.1016/s1286-4579(00)00273-2

Markoulatos, P., Siafakas, N., & Moncany, M. (2002). Multiplex polymerase chain reaction: a practical approach. *Journal of clinical laboratory analysis*, 16(1), 47–51. https://doi.org/10.1002/jcla.2058

Marks, S. L., Rankin, S. C., Byrne, B. A., & Weese, J. S. (2011). Enteropathogenic bacteria in dogs and cats: diagnosis, epidemiology, treatment, and control. *Journal of veterinary internal medicine*, 25(6), 1195–1208. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00821.x

Maurer J. J. (2011). Rapid detection and limitations of molecular techniques. *Annual review of food science and technology*, 2, 259–279. https://doi.org/10.1146/annurev.food.080708.100730

McGavin, D., Carlton, W., & Zachary, J. (2001). *Thompson's special veterinary pathology*. Philadelphia: Mosby.

McQuiston, J. R., Fields, P. I., Tauxe, R. V., & Logsdon, J. M., Jr (2008). Do Salmonella carry spare tyres?. *Trends in microbiology*, 16(4), 142–148. https://doi.org/10.1016/j.tim.2008.01.009

McVey, D. S., Chengappa, M. M., Mosier, D. E., Stone, G. G., Oberst, R. D., Sylte, M. J., Gabbert, N. M., Kelly-Aehle, S. M., & Curtiss, R. (2002). Immunogenicity of chi4127 phoP- Salmonella enterica serovar Typhimurium in dogs. *Vaccine*, 20(11-12), 1618–1623. https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00516-3

Meletis G. (2016). Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Therapeutic advances in infectious disease*, 3(1), 15–21. https://doi.org/10.1177/2049936115621709

Milanov, D. S., Aleksić, N. R., Vidaković, S. S., Ljubojević, D. B., & Čabarkapa, I. S. (2019). Salmonella spp. in pet feed and risk it poses to humans. *Food & Feed Research*, 46(1), 579.84+616.98. https://doi.org/10.5937/FFR1901137MUDK636.

Milstein M. (1975). Salmonella dublin septicemia in a Scottish terrier recently imported from England. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 16(6), 179–180. Erişim adresi: https://d.docksci.com/salmonella-dublin-septicemia-in-a-scottish-terrier-recently-imported-from-englan_5e5033ed097c47b3648b45c5.html#google_vignette

Mistry, P. (2013). Salmonella in companion animals (Doctoral dissertation, Aston University). Erişim adresi: https://publications.aston.ac.uk/id/eprint/19380/

Molla, B., Alemayehu, D., & Salah, W. (2003). Sources and distribution of Salmonella serotypes isolated from food animals, slaughterhouse personnel and retail meat products in Ethiopia: 1997-2002. *Ethiopian Journal of Health Development*, 17(1), 63-70. https://doi.org/70. 10.4314/ejhd.v17i1.9782

Morley, P. S., Strohmeyer, R. A., Tankson, J. D., Hyatt, D. R., Dargatz, D. A., & Fedorka-Cray, P. J. (2006). Evaluation of the association between feeding raw meat and Salmonella enterica infections at a Greyhound breeding facility. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(10), 1524–1532. https://doi.org/10.2460/javma.228.10.1524

Morse, E. V., Duncan, M. A., Estep, D. A., Riggs, W. A., & Blackburn, B. O. (1976). Canine salmonellosis: A review and report of dog to child transmission of Salmonella enteritidis. *American journal of public health*, 66(1), 82–84. https://doi.org/10.2105/ajph.66.1.82

Mottawea, W., Duceppe, M. O., Dupras, A. A., Usongo, V., Jeukens, J., Freschi, L., … Ogunremi, D. (2018). Salmonella enterica Prophage Sequence Profiles Reflect Genome Diversity and Can Be Used for High Discrimination Subtyping. *Frontiers in microbiology*, *9*, 836. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00836

Murphy, C. P., Reid-Smith, R. J., Boerlin, P., Weese, J. S., Prescott, J. F., Janecko, N., & McEwen, S. A. (2012). Out-patient antimicrobial drug use in dogs and cats for new disease events from community companion animal practices in Ontario. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 53(3), 291–298. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3280785/

Murphy, C., Reid-Smith, R. J., Prescott, J. F., Bonnett, B. N., Poppe, C., Boerlin, P., Weese, J. S., Janecko, N., & McEwen, S. A. (2009). Occurrence of antimicrobial resistant bacteria in healthy dogs and cats presented to private veterinary hospitals in southern Ontario: A preliminary study. *The Canadian*

veterinary journal = La revue veterinaire canadienne, 50(10), 1047–1053. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2748285/

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

Nakano, M., Yamasaki, E., Ichinose, A., Shimohata, T., Takahashi, A., Akada, J. K., … Kurazono, H. (2012). Salmonella enterotoxin (Stn) regulates membrane composition and integrity. *Disease models & mechanisms*, 5(4), 515–521. https://doi.org/10.1242/dmm.009324

Nation P. N. (1984). Salmonella dublin Septicemia in Two Puppies. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 25(8), 324–326. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1790632/

National Health Service (NHS). (2011). Symptoms of food poisoning. Available on: http://www.nhs.uk/conditions/food-poisoning/pages/symptoms.aspx Accessed on 5, august, 2015

Nesa, M. K., Khan, M. S. R., & Alam, M. (2011). Isolation, identification and characterization of Salmonella serovars from diarrhoeic stool samples of human. https://doi.org/10.3329/bjvm.v9i1.11218

Nga, T. V., Karkey, A., Dongol, S., Thuy, H. N., Dunstan, S., Holt, K., … Baker, S. (2010). The sensitivity of real-time PCR amplification targeting invasive Salmonella serovars in biological specimens. *BMC infectious diseases*, 10, 125. https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-125

Nicolle, P., Vieu, J. F., & Diverneau, G. (1970). Lysotypie complémentaire des souches Vi-positives de Salmonella typhi, insensibles à toutes les préparations adaptées du phage Vi II de Craigie (groupe I+IV [Supplementary lysotyping of Vi-positive strains of Salmonella typhi, insensitive to all the adapted preparations of Craigie's Vi II phage (group I+IV)]. *Archives roumaines de pathologie experimentales et de microbiologie*, 29(4), 609–617. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5521117/

Nóbrega, D. B., & Brocchi, M. (2014). An overview of extended-spectrum beta-lactamases in veterinary medicine and their public health consequences. *Journal of infection in developing countries*, 8(8), 954–960. https://doi.org/10.3855/jidc.4704

Núñez Castro, K. M., Trasviña Muñoz, E., García, G. F., Herrera Ramírez, J. C., López Valencia, G., Medina Basulto, G. E., ... & Rentería Evangelista, T. B. (2019). Prevalence, risk factors, and identification of Salmonella spp. in stray dogs of northwest Mexico. *Austral journal of veterinary sciences*, 51(1), 37-40. http://dx.doi.org/10.4067/S0719-81322019000100107

O'Neill, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Erişim adresi: https://apo.org.au/node/63983

O'neill, J. I. M. (2014). Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Rev. Antimicrob. Resist. Erişim adresi: https://cir.nii.ac.jp/crid/1370857593729357568

Odumeru, J. A., & León-Velarde, C. G. (2012). Salmonella detection methods for food and food ingredients. Salmonella-A Dangerous Foodborne Pathogen Rijeka, Croatia: In Tec, 373-92. https://www.intechopen.com/chapters/26436

Ojo, O. E., & Adetosoye, A. I. (2009). Salmonella Typhimurium infection in

diarrhoeic and non-diarrhoiec dogs in Ibadan, Nigeria. *Veterinarski Arhiv*, 79(4), 371-377. https://hrcak.srce.hr/file/70513

Oliveira, S. D., Santos, L. R., Schuch, D. M., Silva, A. B., Salle, C. T., & Canal, C. W. (2002). Detection and identification of salmonellas from poultry-related samples by PCR. *Veterinary microbiology*, 87(1), 25–35. https://doi.org/10.1016/s0378-1135(02)00028-7

Oludairo, O. O., Kwaga, J. K. P., Kabir Junaid, Abdu, P. A., Gitanjali, A., Perrets Ann, Cibin Veronica, Lettini, A. A., & Aiyedun, J. O. (2022). A review of the International Organization for Standardization (ISO) guidelines for the detection of Salmonella from faeces. *Journal of Applied Veterinary Sciences*, 7(4), 14-22. https://doi.org/10.21608/JAVS.2022.146858.1158

Omiccioli, E., Amagliani, G., Brandi, G., & Magnani, M. (2009). A new platform for Real-Time PCR detection of Salmonella spp., Listeria monocytogenes and Escherichia coli O157 in milk. *Food microbiology*, 26(6), 615–622. https://doi.org/10.1016/j.fm.2009.04.008

Overgaauw, P. A. M., Vinke, C. M., Hagen, M. A. E. V., & Lipman, L. J. A. (2020). A One Health Perspective on the Human-Companion Animal Relationship with Emphasis on Zoonotic Aspects. I*nternational journal of environmental research and public health*, 17(11), 3789. https://doi.org/10.3390/ijerph17113789

Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A., & Bonomo, R. A. (2011). Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(11), 4943–4960. https://doi.org/10.1128/AAC.00296-11

Parkhill, J., Dougan, G., James, K. D., Thomson, N. R., Pickard, D., Wain, J., … Barrell, B. G. (2001). Complete genome sequence of a multiple drug resistant Salmonella enterica serovar Typhi CT18. *Nature*, 413(6858), 848–852. https://doi.org/10.1038/35101607

Patel, G., & Bonomo, R. A. (2011). Status report on carbapenemases: challenges and prospects. Expert review of anti-infective therapy, 9(5), 555–570. https://doi.org/10.1586/eri.11.28

Patel, J. R., Bhagwat, A. A., Sanglay, G. C., & Solomon, M. B. (2006). Rapid detection of Salmonella from hydrodynamic pressure-treated poultry using molecular beacon real-time PCR. *Food microbiology*, 23(1), 39–46. https://doi.org/10.1016/j.fm.2005.01.011

Pereira, J. M., Leme, L. M., Perdoncini, M. R. F. G., Valderrama, P., & Março, P. H. (2018). Fast discrimination of milk contaminated with Salmonella sp. via near-infrared spectroscopy. *Food analytical methods*, 11, 1878-1885. https://doi.org/10.1007/s12161-017-1090-0

Perez, J. M., Cavalli, P., Roure, C., Renac, R., Gille, Y., & Freydiere, A. M. (2003). Comparison of four chromogenic media and Hektoen agar for detection and presumptive identification of Salmonella strains in human stools. *Journal of clinical microbiology*, 41(3), 1130–1134. https://doi.org/10.1128/JCM.41.3.1130-1134.2003

Perrett, C. A., & Zhou, D. (2013). Salmonella type III effector SopB modulates host cell exocytosis. *Emerging microbes & infections*, 2(5), e32. https://doi.org/10.1038/emi.2013.31

Pfister, P., Hobbie, S., Vicens, Q., Böttger, E. C., & Westhof, E. (2003b). The molecular basis for A-site mutations conferring aminoglycoside resistance:

relationship between ribosomal susceptibility and X-ray crystal structures. Chembiochem: a European journal of chemical biology, 4(10), 1078–1088. https://doi.org/10.1002/cbic.200300657

Pfister, P., Risch, M., Brodersen, D. E., & Böttger, E. C. (2003a). Role of 16S rRNA Helix 44 in Ribosomal Resistance to Hygromycin B. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 47(5), 1496–1502. https://doi.org/10.1128/AAC.47.5.1496-1502.2003

Philbey, A. W., Brown, F. M., Mather, H. A., Coia, J. E., & Taylor, D. J. (2009). Salmonellosis in cats in the United Kingdom: 1955 to 2007. *The Veterinary record*, 164(4), 120–122. https://doi.org/10.1136/vr.164.4.120

Philbey, A. W., Mather, H. A., Gibbons, J. F., Thompson, H., Taylor, D. J., & Coia, J. E. (2014). Serovars, bacteriophage types and antimicrobial sensitivities associated with salmonellosis in dogs in the UK (1954-2012). *The Veterinary record*, 174(4), 94. https://doi.org/10.1136/vr.101864

Pickard, D., Wain, J., Baker, S., Line, A., Chohan, S., Fookes, M., … Dougan, G. (2003). Composition, acquisition, and distribution of the Vi exopolysaccharide-encoding Salmonella enterica pathogenicity island SPI-7. *Journal of bacteriology*, 185(17), 5055–5065. https://doi.org/10.1128/JB.185.17.5055-5065.2003

Pignato, S., Marino, A. M., Emanuele, M. C., Iannotta, V., Caracappa, S., & Giammanco, G. (1995). Evaluation of new culture media for rapid detection and isolation of salmonellae in foods. *Applied and environmental microbiology*, *61*(5), 1996–1999. https://doi.org/10.1128/aem.61.5.1996-1999.1995

Polpakdee, A., Angkititrakul, S., Suksawat, F., Sparagano, O., & Kanistanon, K. (2012). Epidemiology and antimicrobial resistance of Salmonella sp. isolated from dogs and cats in northeastern Thailand. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 11(5), 618-621. Erişim adresi: https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20123095818

Pomba, C., Rantala, M., Greko, C., Baptiste, K. E., Catry, B., van Duijkeren, E., … Törneke, K. (2017). Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 72(4), 957–968. https://doi.org/10.1093/jac/dkw481

Popoff, M. Y., & Le Minor, L. E. (2015). Salmonella. In Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria (pp. 389). John Wiley & Sons, Inc., in association with Bergey's Manual Trust. https://doi.org/10.1002/9781118960608.gbm01166

Prager, R., Fruth, A., & Tschäpe, H. (1995). Salmonella enterotoxin (stn) gene is prevalent among strains of Salmonella enterica, but not among Salmonella bongori and other Enterobacteriaceae. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 12(1), 47-50. https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1995.tb00173.x.

Public Health England (PHE) (2020). English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilisation and Resistance (ESPAUR) report 2017. Erişim adresi: https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20231002172235/https://www.gov.uk/government/publications/english-surveillance-programme-antimicrobial-utilisation-and-resistance-espaur-report

Pui, C. F., Wong, W. C., Chai, L. C., Nillian, E., Ghazali, F. M., Cheah, Y. K., ... & Radu, S. (2011). Simultaneous detection of Salmonella spp., Salmonella Typhi and Salmonella Typhimurium in sliced fruits using multiplex PCR. *Food Control*, 22(2), 337-342. https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2010.05.021

Queen, E. V., Marks, S. L., & Farver, T. B. (2012). Prevalence of selected bacterial and parasitic agents in feces from diarrheic and healthy control cats from Northern California. *Journal of veterinary internal medicine*, 26(1), 54–60. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00843.x

Rabsch W. (2007). Salmonella typhimurium phage typing for pathogens. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 394, 177–211. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-512-1_10

Rall, V. L. M., Rall, R., Aragon, L. C., & Silva, M. G. D. (2005). Evaluation of three enrichment broths and five plating media for Salmonella detection in poultry. *Brazilian Journal of Microbiology*, 36, 147-150. https://doi.org/10.1590/S1517-83822005000200009

Rasamsetti, S., Berrang, M., Cox, N. A., & Shariat, N. W. (2021). Selective pre-enrichment method to lessen time needed to recover Salmonella from commercial poultry processing samples. *Food microbiology*, 99, 103818. https://doi.org/10.1016/j.fm.2021.103818

Redwood, D. W., & Bell, D. A. (1983). Salmonella panama: isolation from aborted and newborn canine fetuses. *The Veterinary record*, *112*(15), 362. https://doi.org/10.1136/vr.112.15.362

Reeves, M. W., Evins, G. M., Heiba, A. A., Plikaytis, B. D., & Farmer, J. J., 3rd (1989). Clonal nature of Salmonella typhi and its genetic relatedness to other salmonellae as shown by multilocus enzyme electrophoresis, and proposal of Salmonella bongori comb. nov. *Journal of clinical microbiology*, 27(2), 313–320. https://doi.org/10.1128/jcm.27.2.313-320.1989

Reilly, G. A., Bailie, N. C., Morrow, W. T., McDowell, S. W., & Ellis, W. A. (1994). Feline stillbirths associated with mixed Salmonella typhimurium and leptospira infection. *The Veterinary record*, 135(25), 608. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7900252/

Reimschuessel, R., Grabenstein, M., Guag, J., Nemser, S. M., Song, K., Qiu, J., ... Okwumabua, O. (2017). Multilaboratory survey to evaluate Salmonella prevalence in diarrheic and non diarrheic dogs and cats in the United States between 2012 and 2014. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(5), 1350-1368. https://doi.org/10.1128/JCM.02332-16.

Rice, C. J., Ramachandran, V. K., Shearer, N., & Thompson, A. (2015). Transcriptional and Post-Transcriptional Modulation of SPI1 and SPI2 Expression by ppGpp, RpoS and DksA in Salmonella enterica sv Typhimurium. *PloS one*, 10(6), e0127523. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127523

Robertson, J. M. C., Grant, G., Allen-Vercoe, E., Woodward, M. J., Pusztai, A., & Flint, H. J. (2000). Adhesion of Salmonella enterica var Enteritidis strains lacking fimbriae and flagella to rat ileal explants cultured at the air interface or submerged in tissue culture medium. *Journal of medical microbiology*, 49(8), 691–696. https://doi.org/10.1099/0022-1317-49-8-691

Robinson, T. P., Bu, D. P., Carrique-Mas, J., Fèvre, E. M., Gilbert, M., Grace, D., ...

& Woolhouse, M. E. (2016). Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 110(7), 377-380. https://doi.org/10.1093/trstmh/trw048

Rodriguez, C. O., Jr, Moon, M. L., & Leib, M. S. (1993). Salmonella choleraesuis pneumonia in a cat without signs of gastrointestinal tract disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(6), 953–955. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8468222/

Rotger, R., & Casadesús, J. (1999). The virulence plasmids of Salmonella. *International microbiology: the official journal of the Spanish Society for Microbiology*, 2(3), 177–184. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10943411/

Rutland, B. E., Weese, J. S., Bolin, C., Au, J., & Malani, A. N. (2009). Human-to-dog transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Emerging infectious diseases*, 15(8), 1328–1330. https://doi.org/10.3201/eid1508.081635

Rychlik, I., Karasova, D., Sebkova, A., Volf, J., Sisak, F., Havlickova, H., … Nagy, B. (2009). Virulence potential of five major pathogenicity islands (SPI-1 to SPI-5) of Salmonella enterica serovar Enteritidis for chickens. *BMC microbiology*, 9, 268. https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-268

Sabshin, S. J., Levy, J. K., Tupler, T., Tucker, S. J., Greiner, E. C., & Leutenegger, C. M. (2012). Enteropathogens identified in cats entering a Florida animal shelter with normal feces or diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(3), 331–337. https://doi.org/10.2460/javma.241.3.331

Saif, Y. M., Barnes, H. J., Glisson, J. R., FadlyAM, M., & Swayne, D. E. (2003). *Diseases of poultry*. Iowa State University Press, 56.

Sakazakı, R., Namıoka, S., & Watanabe, S. (1959). The occurrence and distribution of Salmonella and Arizona in Japan. *The Japanese journal of experimental medicine*, 29(1), 15–35. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13653841/

Sakazaki, R., & Nakaya, R. (1964). *Epidemiological and ecological studies on salmonellae in Japan*. End Dis Bull Nagasaki Univ, 6(9).

Salehi, T. Z., Badouei, M. A., Madadgar, O., Ghiasi, S. R., & Tamai, I. A. (2013). Shepherd dogs as a common source for Salmonella enterica serovar Reading in Garmsar, Iran. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 37(1), 102-105. https://doi.org/10.3906/vet-1107-1

Salgado-Caxito, M., Benavides, J. A., Adell, A. D., Paes, A. C., & Moreno-Switt, A. I. (2021). Global prevalence and molecular characterization of extended-spectrum β-lactamase producing-Escherichia coli in dogs and cats - A scoping review and meta-analysis. *One health* (Amsterdam, Netherlands), 12, 100236. https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100236

Salih, W., & Yousif, A. A. (2018). Molecular detection of Salmonella typhimurium isolated from canine feces by pcr. *Adv Anim Vet Sci*, 6(12), 542-547. http://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2018/6.12.542.547

Oo, O., Jkp, K., Junaid, K., Pa, A., Ann, P., Veronica, C., ... & Jo, A. (2022). A review of the International Organization for Standardization (ISO) guidelines for the detection of Salmonella from faeces. Journal of Applied Veterinary Sciences, 7(4), 14-22. https://doi.org/10.21608/JAVS.2022.146858.1158

Salvetti, E., Torriani, S., Zheng, J., Lebeer, S., Gänzle, M. G., & Felis, G. E. (2022). Lactic acid bacteria: taxonomy and biodiversity.

https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818766-1.00050-7
Sanchez, S., Hofacre, C. L., Lee, M. D., Maurer, J. J., & Doyle, M. P. (2002). Animal sources of salmonellosis in humans. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(4), 492–497. https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.492
Santos, R. L., Tsolis, R. M., Bäumler, A. J., & Adams, L. G. (2003). Pathogenesis of Salmonella-induced enteritis. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 36(1), 3–12. https://doi.org/10.1590/s0100-879x2003000100002
Sareyyüpoğlu, B. (2010). Kanatlı Salmonella enfeksiyonlarının konvansiyonel ve moleküler yöntemlerle teşhisi. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Dergisi*, 1(2), 69-79.
Schaechter, M., & View From Here Group (2001). Escherichia coli and Salmonella 2000: the view from here. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*, 65(1), 119–130. https://doi.org/10.1128/MMBR.65.1.119-130.2001
Schmitt, K., Kuster, S. P., Zurfluh, K., Jud, R. S., Sykes, J. E., Stephan, R., & Willi, B. (2021). Transmission Chains of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae at the Companion Animal Veterinary Clinic-Household Interface. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 10(2), 171. https://doi.org/10.3390/antibiotics10020171
Schoeni, J. L., Glass, K. A., McDermott, J. L., & Wong, A. C. (1995). Growth and penetration of Salmonella enteritidis, Salmonella heidelberg and Salmonella typhimurium in eggs. *International journal of food microbiology*, 24(3), 385–396. https://doi.org/10.1016/0168-1605(94)00042-5
Scott, M. D., Melissa, K., & Chengappa, M. M. (2013). Veterinary Microbiology Textbook. In M.D. Scott (Eds.), *Enterobacteriaceae: Salmonella*. Wiley Blackwell, UK.
Seepersadsingh, N., Adesiyun, A. A., & Seebaransingh, R. (2004). Prevalence and antimicrobial resistance of Salmonella spp. in non-diarrhoeic dogs in Trinidad. Journal of veterinary medicine. B, *Infectious diseases and veterinary public health*, 51(7), 337–342. https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.2004.00785.x
Selamoğlu, H., & Halkman, A. K. (2017). Gıda Maddelerinde Salmonella Aranmasında Laktoz Broth Ve Tamponlanmış Peptonlu Su İle Önzenginleştirme Süresinin Karşılaştırılması. Gıda, 42(4), 457-467.
Seo, Y. W., Yoon, S. C., Park, B., Windham, W. R., & Lawrence, K. C. (2014). Development of Hyperspectral ImagingTechnique for Salmonella Enteritidisand Typhimurium on Agar Plates. *Applied engineering in agriculture*, 30(3), 495-506. https://elibrary.asabe.org/abstract.asp?aid=44931
Servin A. L. (2004). Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS microbiology reviews*, 28(4), 405–440. https://doi.org/10.1016/j.femsre.2004.01.003
Sévellec, Y., Vignaud, M. L., Granier, S. A., Lailler, R., Feurer, C., Le Hello, S., Mistou, M. Y., & Cadel-Six, S. (2018). Polyphyletic Nature of Salmonella enterica Serotype Derby and Lineage-Specific Host-Association Revealed by Genome-Wide Analysis. *Frontiers in microbiology*, 9, 891.

https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00891
Shea, J. E., Hensel, M., Gleeson, C., & Holden, D. W. (1996). Identification of a virulence locus encoding a second type III secretion system in Salmonella typhimurium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(6), 2593–2597. https://doi.org/10.1073/pnas.93.6.2593
Shivaramaiah, S., Pumford, N. R., Morgan, M. J., Wolfenden, R. E., Wolfenden, A. D., Torres-Rodríguez, A., Hargis, B. M., & Téllez, G. (2011). Evaluation of Bacillus species as potential candidates for direct-fed microbials in commercial poultry. *Poultry science*, 90(7), 1574–1580. https://doi.org/10.3382/ps.2010-00745
Singh, A. K., Bettasso, A. M., Bae, E., Rajwa, B., Dundar, M. M., Forster, M. D., Liu, L., Barrett, B., Lovchik, J., Robinson, J. P., Hirleman, E. D., & Bhunia, A. K. (2014). Laser optical sensor, a label-free on-plate Salmonella enterica colony detection tool. *mBio*, 5(1), e01019-13. https://doi.org/10.1128/mBio.01019-13
Singh, J., Batish, V. K., & Grover, S. (2009). A molecular beacon-based duplex real-time polymerase chain reaction assay for simultaneous detection of Escherichia coli O157:H7 and Listeria monocytogenes in milk and milk products. *Foodborne pathogens and disease*, 6(10), 1195–1201. https://doi.org/10.1089/fpd.2009.0310
Singhal, N., Kumar, M., Kanaujia, P. K., & Virdi, J. S. (2015). MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. *Frontiers in microbiology*, 6, 791. https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00791
Song, S. J., Lauber, C., Costello, E. K., Lozupone, C. A., Humphrey, G., Berg-Lyons, D., … Knight, R. (2013). Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *eLife*, 2, e00458. https://doi.org/10.7554/eLife.00458
Songer, J. G., Post, K. W., Ilgaz, A. A., Anğ, Ö., Özgür, N. Y., Ak, S., & İkiz, S. (2012). Veteriner hekimlik mikrobiyolojisi: hayvan hastalığı etkeni olan bakteriler ve mantarlar. Nobel Tıp Kitabevleri.
Sørensen, R. B. (2012). *Functional and phenotypic profiling of innate immunity during Salmonella infection*. (Doctoral dissertation, Technical University of Denmark). Erişim adresi: https://orbit.dtu.dk/en/publications/functional-and-phenotypic-profiling-of-innate-immunity-during-sal
Soumet, C., Ermel, G., Rose, N., Rose, V., Drouin, P., Salvat, G., & Colin, P. (1999). Evaluation of a multiplex PCR assay for simultaneous identification of Salmonella sp., Salmonella enteritidis and Salmonella typhimurium from environmental swabs of poultry houses. *Letters in applied microbiology*, 28(2), 113–117. https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.1999.00488.x
Spector M. P. (1998). The starvation-stress response (SSR) of Salmonella. *Advances in microbial physiology*, 40, 233–279. https://doi.org/10.1016/s0065-2911(08)60133-2
Srisanga, S., Angkititrakul, S., Sringam, P., Le Ho, P. T., Vo, A. T. T., & Chuanchuen, R. (2017). Phenotypic and genotypic antimicrobial resistance and virulence genes of Salmonella enterica isolated from pet dogs and cats. *Journal of Veterinary Science*, 18(3), 273-281.

https://doi.org/10.4142/jvs.2017.18.3.273
Steere-Williams J. (2016). Anne Hardy. Salmonella Infections, Networks of Knowledge, and Public Health in Britain, 1880–1975. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 71(3), 356–358. https://doi.org/10.1093/jhmas/jrv060
Stiver, S. L., Frazier, K. S., Mauel, M. J., & Styer, E. L. (2003). Septicemic salmonellosis in two cats fed a raw-meat diet. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39(6), 538–542. https://doi.org/10.5326/0390538
Strohmeyer, R. A., Morley, P. S., Hyatt, D. R., Dargatz, D. A., Scorza, A. V., & Lappin, M. R. (2006). Evaluation of bacterial and protozoal contamination of commercially available raw meat diets for dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(4), 537–542. https://doi.org/10.2460/javma.228.4.537
Stull, J. W., Peregrine, A. S., Sargeant, J. M., & Weese, J. S. (2013). Pet husbandry and infection control practices related to zoonotic disease risks in Ontario, Canada. *BMC public health*, 13, 520. https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-520
Suchodolski J. S. (2011). Intestinal microbiota of dogs and cats: a bigger world than we thought. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 41(2), 261–272. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.12.006
Sun, J., Yang, R. S., Zhang, Q., Feng, Y., Fang, L. X., Xia, J., Li, L., Lv, X. Y., … Liu, Y. H. (2016). Co-transfer of blaNDM-5 and mcr-1 by an IncX3-X4 hybrid plasmid in Escherichia coli. *Nature microbiology*, 1, 16176. https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.176
Sykes, J. E., & Greene, C. E. (2011). *Infectious diseases of the dog and cat.* Elsevier Health Sciences.
Tajkarimi, M. (2007). Salmonella spp. Calif. Dep. Food Agric, 1-8. https://www.cdfa.ca.gov/ahfss/Animal_Health/PHR250/2007/25007Sal.pdf
Tanaka, T., Arai, M., Ohtani, S., Uemura, S., Kuroiwa, T., Kim, S., & Kamomae, H. (2008). Influence of parity on follicular dynamics and resumption of ovarian cycle in postpartum dairy cows. *Animal reproduction science*, 108(1-2), 134–143. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2007.07.013
Tanaka, Y., Katsube, Y., & Imaizumi, K. (1976). Experimental carrier in dogs produced by oral administration of Salmonella typhimurium. Nihon juigaku zasshi. *The Japanese journal of veterinary science*, 38(6), 569–578. https://doi.org/10.1292/jvms1939.38.569
Teng, L., Feng, M., Liao, S., Zheng, Z., Jia, C., Zhou, X., … Yue, M. (2023). A Cross-Sectional Study of Companion Animal-Derived Multidrug-Resistant Escherichia coli in Hangzhou, China. *Microbiology spectrum*, 11(2), e0211322. Advance online publication. https://doi.org/10.1128/spectrum.02113-22
Teng, L., Liao, S., Zhou, X., Jia, C., Feng, M., Pan, H., … Yue, M. (2022). Prevalence and Genomic Investigation of Multidrug-Resistant Salmonella Isolates from Companion Animals in Hangzhou, China. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 11(5), 625. https://doi.org/10.3390/antibiotics11050625
The Center for Food Security and Public Health at Iowa State University (CFSPH).

(2013). Zoonotic Diseases of Companion Animals By Animal Species. Erişim adresi: https://www.cfsph.iastate.edu/Assets/zoonotic-diseases-companion-animals-by-species.pdf

Timbs, D. V., Durham, P. J., & Barnsley, D. G. (1974). Chronic cholecystitis in a dog infected with Salmonella typhimurium. *New Zealand veterinary journal*, 22(6), 100–102. https://doi.org/10.1080/00480169.1974.34142

Tiwari, H., & Kamat, R. S. (1986). Cross-reactions in cell-mediated immunity to Salmonella causing enteric fever. *Journal of medical microbiology*, 21(3), 233–237. https://doi.org/10.1099/00222615-21-3-233

Tortoli E. (2003). Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. *Clinical microbiology reviews*, 16(2), 319–354. https://doi.org/10.1128/CMR.16.2.319-354.2003

Tower, R. B., & Nokota, M. (2006). Pet companionship and depression: Results from a United States Internet sample. *Anthrozoös*, 19(1), 50-64. https://doi.org/10.2752/089279306785593874

Townsend, S. M., Kramer, N. E., Edwards, R., Baker, S., Hamlin, N., Simmonds, M., Stevens, K., Maloy, S., Parkhill, J., Dougan, G., & Bäumler, A. J. (2001). Salmonella enterica serovar Typhi possesses a unique repertoire of fimbrial gene sequences. *Infection and immunity*, 69(5), 2894–2901. https://doi.org/10.1128/IAI.69.5.2894-2901.2001

Töreci, K., Erdem, B., & Ongen, B. (2013). Türkiye'de 2011 yılı sonuna kadar izolasyonu bildirilen Salmonella serovarları [Salmonella serovars isolated in Turkey up to the end of year 2011]. *Mikrobiyoloji bulteni*, *47*(3), 442–460. https://doi.org/10.5578/mb.5564

Tsai, H. J., Huang, H. C., Lin, C. M., Lien, Y. Y., & Chou, C. H. (2007). Salmonellae and campylobacters in household and stray dogs in northern Taiwan. *Veterinary research communications*, 31(8), 931–939. https://doi.org/10.1007/s11259-007-0009-4

Turkish Food Codex (2018). Türk gıda kodeksi mikrobiyolojik kriterler yönetmeliğinde değişiklik yapılmasına dair yönetmelik (Regulation on amending the Turkish food codex microbiological criteria regulation). Retrieved on October, 9, 2018, No: 30560, Ankara from https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2018/10/20181009-2.htm

Usmael, B., Abraha, B., Alemu, S., Mummed, B., Hiko, A., & Abdurehman, A. (2022). Isolation, antimicrobial susceptibility patterns, and risk factors assessment of non-typhoidal Salmonella from apparently healthy and diarrheic dogs. *BMC veterinary research*, 18(1), 37. https://doi.org/10.1186/s12917-021-03135-x

Van Asten, A. J., & Van Dijk, J. E. (2005). Distribution of "classic" virulence factors among Salmonella spp. *FEMS immunology and medical microbiology*, 44(3), 251–259. https://doi.org/10.1016/j.femsim.2005.02.002

Van Asten, F. J., Hendriks, H. G., Koninkx, J. F., Van der Zeijst, B. A., & Gaastra, W. (2000). Inactivation of the flagellin gene of Salmonella enterica serotype enteritidis strongly reduces invasion into differentiated Caco-2 cells. *FEMS microbiology letters*, 185(2), 175–179. https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2000.tb09058.x

Van Duijkeren, E., Wolfhagen, M. J., Box, A. T., Heck, M. E., Wannet, W. J., & Fluit, A. C. (2004). Human-to-dog transmission of methicillin-resistant

Staphylococcus aureus. *Emerging infectious diseases*, 10(12), 2235–2237. https://doi.org/10.3201/eid1012.040387

Van Guilder, H. D., Vrana, K. E., & Freeman, W. M. (2008). Twenty-five years of quantitative PCR for gene expression analysis. *BioTechniques*, 44(5), 619–626. https://doi.org/10.2144/000112776

Van Immerseel, F., Pasmans, F., De Buck, J., Rychlik, I., Hradecka, H., Collard, J. M., Wildemauwe, C., Heyndrickx, M., Ducatelle, R., & Haesebrouck, F. (2004). Cats as a risk for transmission of antimicrobial drug-resistant Salmonella. *Emerging infectious diseases*, 10(12), 2169–2174. https://doi.org/10.3201/eid1012.040904

Velazquez-Meza, M. E., Galarde-López, M., Carrillo-Quiróz, B., & Alpuche-Aranda, C. M. (2022). Antimicrobial resistance: One Health approach. *Veterinary world*, 15(3), 743–749. https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.743-749

Velusamy, V., Arshak, K., Korostynska, O., Oliwa, K., & Adley, C. (2010). An overview of foodborne pathogen detection: in the perspective of biosensors. *Biotechnology advances*, 28(2), 232–254. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2009.12.004

Viegas, F. M., Ramos, C. P., Xavier, R. G. C., Lopes, E. O., Júnior, C. A. O., Bagno, R. M., Diniz, A. N., Lobato, F. C. F., & Silva, R. O. S. (2020). Fecal shedding of Salmonella spp., Clostridium perfringens, and Clostridioides difficile in dogs fed raw meat-based diets in Brazil and their owners' motivation. *PloS one*, 15(4), e0231275. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231275

VMD (2019). Veterinary Antimicrobial Resistance and Sales Surveillance 2018. Erişim adresi https://www.gov.uk/government/publications/veterinary-antimicrobial-resistance-and-sales-surveillance-2019

Voogt, N., Raes, M., Wannet, W. J., Henken, A. M., & van de Giessen, A. W. (2001). Comparison of selective enrichment media for the detection of Salmonella in poultry faeces. *Letters in applied microbiology*, 32(2), 89–92. https://doi.org/10.1046/j.1472-765x.2001.00865.x

Walther, B., Hermes, J., Cuny, C., Wieler, L. H., Vincze, S., Abou Elnaga, Y., … Lübke-Becker, A. (2012). Sharing more than friendship--nasal colonization with coagulase-positive staphylococci (CPS) and co-habitation aspects of dogs and their owners. *PloS one*, 7(4), e35197. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035197

Wang, M., Qazi, I. H., Wang, L., Zhou, G., & Han, H. (2020). Salmonella Virulence and Immune Escape. *Microorganisms*, 8(3), 407. https://doi.org/10.3390/microorganisms8030407

Watson, J.D. (2012). The Polymerase Chain Reaction. Springer Science & Business Media; Berlin/Heidelberg, Almanya. Erişim adresi: https://books.google.com.tr/books/about/The_Polymerase_Chain_Reaction.html?id=gjrTBwAAQBAJ&redir_esc=y

Watson, P. R., Galyov, E. E., Paulin, S. M., Jones, P. W., & Wallis, T. S. (1998). Mutation of invH, but not stn, reduces Salmonella-induced enteritis in cattle. *Infection and immunity*, 66(4), 1432–1438. https://doi.org/10.1128/IAI.66.4.1432-1438.1998

Wattiau, P., Boland, C., & Bertrand, S. (2011). Methodologies for Salmonella enterica subsp. enterica subtyping: gold standards and alternatives. *Applied and*

environmental microbiology, 77(22), 7877–7885. https://doi.org/10.1128/AEM.05527-11

Weber, A., Wachowitz, R., Weigl, U., & Schäfer-Schmidt, R. (1995). Nachweis von Salmonellen in Kotproben von Hunden und Katzen in Nordbayern im Zeitraum von 1975 bis 1994 [Occurrence of Salmonella in fecal samples of dogs and cats in northern Bavaria from 1975 to 1994]. *Berliner und Munchener tierarztliche Wochenschrift*, 108(11), 401–404. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8593130/

Weber, W. J. (1982). *Diseases transmitted by rats and mice: a companion book to Health hazards from pigeons, starlings, and English sparrows.* Thomson Publications

Weening, E. H., Barker, J. D., Laarakker, M. C., Humphries, A. D., Tsolis, R. M., & Bäumler, A. J. (2005). The Salmonella enterica serotype Typhimurium lpf, bcf, stb, stc, std, and sth fimbrial operons are required for intestinal persistence in mice. *Infection and immunity*, 73(6), 3358–3366. https://doi.org/10.1128/IAI.73.6.3358-3366.2005

Weese, J. S., & Fulford, M. B. (2011). *Companion Animal Zoonoses*. https://doi.org/10.1002/9780470958957.

Weese, J. S., & Rousseau, J. (2006). Survival of Salmonella Copenhagen in food bowls following contamination with experimentally inoculated raw meat: effects of time, cleaning, and disinfection. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, *47*(9), 887–889. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1555674/

Weese, J. S., Blondeau, J. M., Boothe, D., Breitschwerdt, E. B., Guardabassi, L., Hillier, A., … Sykes, J. E. (2011). Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats: antimicrobial guidelines working group of the international society for companion animal infectious diseases. *Veterinary medicine international*, 2011, 263768. https://doi.org/10.4061/2011/263768

Wei, L., Yang, C., Shao, W., Sun, T., Wang, J., Zhou, Z., … Pan, Z. (2020). Prevalence and drug resistance of Salmonella in dogs and cats in Xuzhou, China. *Journal of Veterinary Research*, 64(4), 263-268. https://doi.org/10.2478/jvetres-2020-0032

White, R., Atherly, T., Guard, B., Rossi, G., Wang, C., Mosher, C., … Jergens, A. E. (2017). Randomized, controlled trial evaluating the effect of multi-strain probiotic on the mucosal microbiota in canine idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut microbes*, 8(5), 451–466. https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1334754

Willis C. (2001). Isolation of Salmonella species from imported dog chews. The Veterinary record, 149(14), 426–427. https://doi.org/10.1136/vr.149.14.426

Woese, C. R. (1987). Bacterial evolution. *Microbiological reviews*, 51(2), 221. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC373105/.

Wolfenden, R. E., Pumford, N. R., Morgan, M. J., Shivaramaiah, S., Wolfenden, A. D., Pixley, C. M., … Hargis, B. M. (2011). Evaluation of selected direct-fed microbial candidates on live performance and Salmonella reduction in commercial turkey brooding houses. *Poultry science*, 90(11), 2627–2631. https://doi.org/10.3382/ps.2011-01360

Wong, K. K., McClelland, M., Stillwell, L. C., Sisk, E. C., Thurston, S. J., & Saffer,

J. D. (1998). Identification and sequence analysis of a 27-kilobase chromosomal fragment containing a Salmonella pathogenicity island located at 92 minutes on the chromosome map of Salmonella enterica serovar typhimurium LT2. *Infection and immunity*, 66(7), 3365–3371. https://doi.org/10.1128/IAI.66.7.3365-3371.1998

Wood, M. W., Jones, M. A., Watson, P. R., Hedges, S., Wallis, T. S., & Galyov, E. E. (1998). Identification of a pathogenicity island required for Salmonella enteropathogenicity. *Molecular microbiology*, 29(3), 883–891. https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00984.x

Woodford, N., Wareham, D. W., Guerra, B., & Teale, C. (2014). Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and non-Enterobacteriaceae from animals and the environment: an emerging public health risk of our own making?. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 69(2), 287–291. https://doi.org/10.1093/jac/dkt392

World Health Organization (WHO) (2003). *Global Salm-Surv: A Global Salmonella Surveillance and Laboratory Support Project of the WHO*. 4th edition. Editor Hendriksen, R.S., pp. 1-19.

World Health Organization (WHO) (2006). Progress report (2000-2005): building capacity for laboratory-based foodborne disease surveillance and outbreak detection and response. World Health Organization. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43424/9241594098_eng.pdf

World Health Organization (WHO) (2010). Laboratory protocol: Isolation of Salmonella spp. from food and animal faeces (5th ed.). WHO Global Foodborne Infections Network. https://antimicrobialresistance.dk/CustomerData/Files/Folders/6-pdf-protocols/63_18-05-isolation-of-salm-220610.pdf

World Health Organization (WHO) (2015). Typhoid Fever. https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/17-march-2015-uganda-en

World Health Organization (WHO) (2017a). Critically important antimicrobials for human medicine: ranking of antimicrobial agents for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use. World Health Organization. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255027/978?sequence=1

World Health Organization (WHO) (2017b). Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections including tuberculosis (WHO/EMP/IAU/2017.12). Geneva: World Health Organization. Retrieved May 17, 2019, from https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/PPLreport_2017_09_19.pdf?ua=1

World Health Organization (WHO). (2016). WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine: Ranking of Antimicrobial Agents for Risk Management of Antimicrobial Resistance Due to Non-Human Use (5th ed.). Geneva, Switzerland. http://www.who.int/https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255027/9789241512220-eng.pdf

World Organisation for Animal Health (OIE). (2010). Salmonellosis: Version adopted by the World Assembly of Delegates of the OIE in May 2010. Erişim adresi:

https://web.oie.int/downld/SC/2010/A_BSC_Sept2010.pdf
World Organisation for Animal Health (OIE). (2018). Terrestrial Manual. Chapter 3.9.8. Salmonellosis. Erişim adresi: https://www.woah.org/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/3.09.08_SALMONELLOSIS.pdf
World Organisation for Animal Health (WHO). (2022). Terrestrial Manual 2022. Salmonellosis. CHAPTER 3.10.7. https://www.woah.org/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/3.10.07_SALMONELLOSIS.pdf
Wray, C., & Wray, A. (Eds.). (2000). *Salmonella in Domestic Animals* (pp. 169-191). Wallingford: CABI Publishing. Wallingford, Oxon, UK.
Yang, S. M., Kim, E., Kim, D., Baek, J., Yoon, H., & Kim, H. Y. (2021). Rapid Detection of Salmonella Enteritidis, Typhimurium, and Thompson by Specific Peak Analysis Using Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Foods* (Basel, Switzerland), 10(5), 933. https://doi.org/10.3390/foods10050933
Yapicier, O. Ş., Kandir, E. H., & Öztürk, D. (2021). Antimicrobial Resistance of E. coli and Salmonella Isolated from Wild Birds in a Rehabilitation Center in Turkey. *Archives of Razi Institute*, 76(3), 313-319. https://doi.org/10.22092/ARI.2021.356322.1823
Yavari, L. (2012). *Antibiotic resistance in Salmonella enterica and the role of animal and animal food control*. (Doctoral dissertation, Umeå University). https://doi.org/10.13140/RG.2.1.1111.2803
Young, A. M., & Palmer, A. E. (2017). Methods to Illuminate the Role of Salmonella Effector Proteins during Infection: A Review. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 363. https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00363
Yue, M., Rankin, S. C., Blanchet, R. T., Nulton, J. D., Edwards, R. A., & Schifferli, D. M. (2012). Diversification of the Salmonella fimbriae: a model of macro- and microevolution. *PloS one*, 7(6), e38596. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038596
Zhang, N. (2013). *A Comparison of Salmonella enterica Serovars: Are Prevalence, Virulence and Responses to Environmental Conditions Serovar or Strain Dependent?* (Masters Theses, Umeå University). https://trace.tennessee.edu/utk_gradthes
Zhao, X., Lin, C. W., Wang, J., & Oh, D. H. (2014). Advances in rapid detection methods for foodborne pathogens. *Journal of microbiology and biotechnology*, 24(3), 297–312. https://doi.org/10.4014/jmb.1310.10013
Zhou, B., Xiao, J., Liu, S., Yang, J., Wang, Y., Nie, F., ... & Zhao, G. (2013). Simultaneous detection of six food-borne pathogens by multiplex PCR with a GeXP analyzer. *Food Control*, 32(1), 198-204. https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.11.044

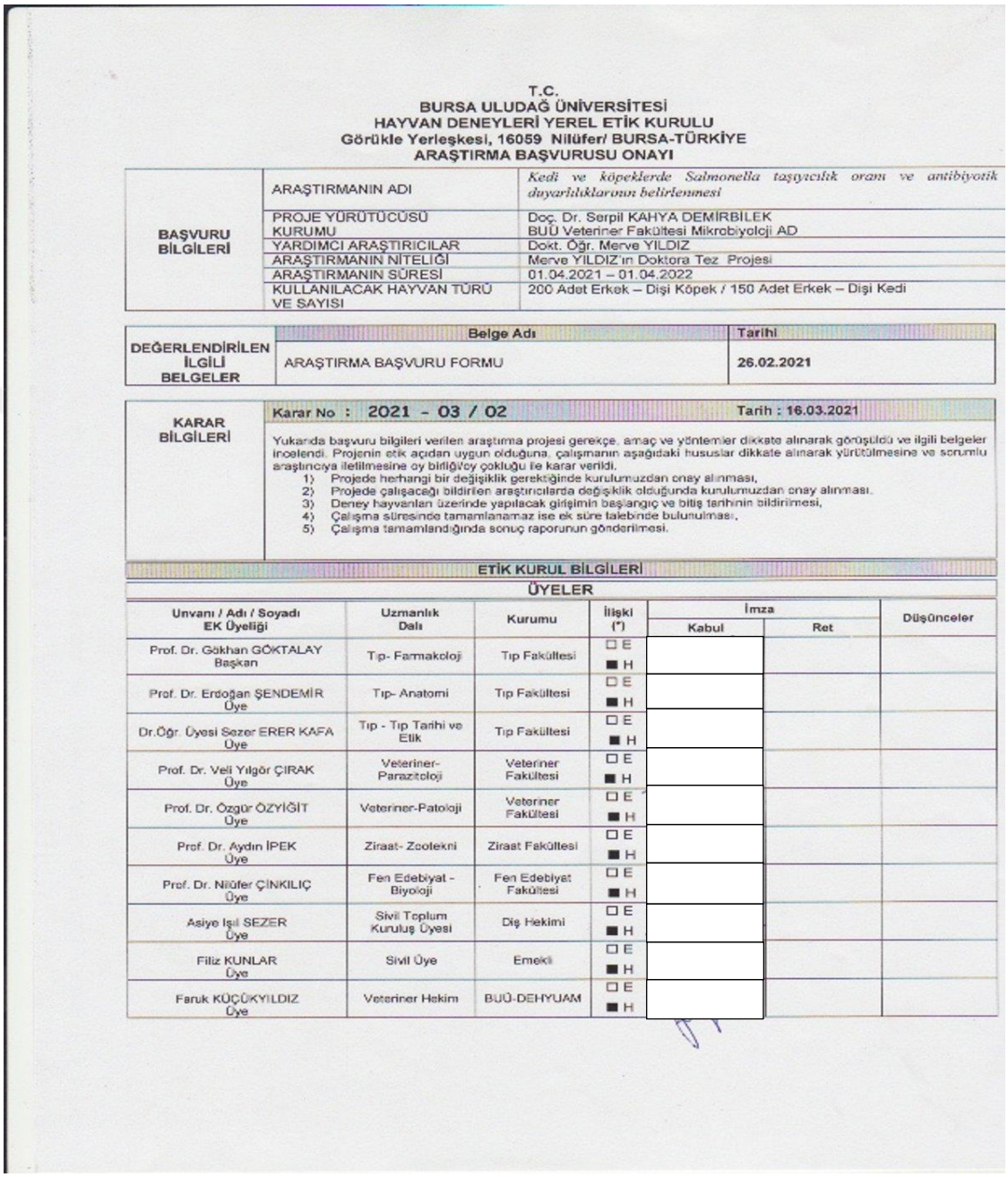
7. SİMGELER VE KISALTMALAR

AFLP : Amplifiye Fragment Uzunluk Polimorfizmi
AK : Amikasin
AMC : Amoksisilin-Klavulanat
AMP : Ampisilin
ATM : Aztreonam
BD : Becton, Dickinson ve Şirketi
C : Kloramfenikol
C/T : Seftolozan-Tazobaktam
CAZ : Seftazidim
CFP : Sefoperazon
CIP : Siprofloksasin
CLSI : Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
CN : Gentamisin
CPD : Sefpodozim
CRO : Seftriakson
CT : Kolistin
CTX : Sefotaksim
CXM : Sefuroksim
DO : Doksisiklin
GSBL : Geniş Spektrumlu Beta-Laktamazlar
ETP : Ertapenem
FDA : Gıda ve İlaç İdaresi
FEP : Sefepim
FFC : Florfenikol
FOX : Sefoksitin
g : gravite
IPM : İmipenem
ISCAID: Uluslararası Refakatçi Hayvan Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu
ISO : Uluslararası Standartlar Örgütü
K : Kanamisin
KIA : Kliger Demir Agar
KZ : Sefazolin
LAB : Laktik Asit Bakterileri
LEV : Levofloksasin
MDR : Çoklu İlaç Direnci
MEM : Meropenem
MİK : Minimum İnhibitör Konsantrasyon
mL : mililitre
mPCR : Çoklu PCR
MR/VP: Metil Kırmızı/Voges-Proskauer
NA : Nalidiksik Asit
OF : Ofloksasin
ONPG : Orto-Nitrofenil-β-galaktozit
PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
qPCR : Kantitatif PCR veya Gerçek Zamanlı PCR
RAPD-PCR: Rastgele Çoğaltılmış Polimorfik DNA-Polimeraz Zincir Reaksiyonu

rpm : devir/dakika
S3 : Bileşik Sülfonamidler
SAM : Ampisilin-Sulbaktam
SNP : Tek Nükleotid Polimorfizmi
SPI : Salmonella Patojenite Adası
SXT : Trimetoprim-Sülfametoksazol
T3SS : Tip III Salgı Sistemi
TE : Tetrasiklin
TOB : Tobramisin
TSI : Üçlü Şeker Demir
TZP : Piperasilin-Tazobaktam
VNTR : Değişken Sayıda Tandem Tekrar
WHO : Dünya Sağlık Örgütü
µg : mikrogram
µL : mikrolitre

8. EKLER

EK-1



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	*Kedi ve köpeklerde Salmonella taşıyıcılık oranı ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi*
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Doç. Dr. Serpil KAHYA DEMİRBİLEK BUÜ Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Dokt. Öğr. Merve YILDIZ
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Merve YILDIZ'ın Doktora Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01.04.2021 – 01.04.2022
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	200 Adet Erkek – Dişi Köpek / 150 Adet Erkek – Dişi Kedi

	Belge Adı	Tarihi
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	26.02.2021

KARAR BİLGİLERİ

Karar No : 2021 - 03 / 02 Tarih : 16.03.2021

Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırıcıya iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi.

1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması,
2) Projede çalışacağı bildirilen araştırıcılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması.
3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi,
4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması,
5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza: Kabul	İmza: Ret	Düşünceler
Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY Başkan	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	☐ E ■ H			
Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye	Tıp- Anatomi	Tıp Fakültesi	☐ E ■ H			
Dr.Öğr. Üyesi Sezer ERER KAFA Üye	Tıp - Tıp Tarihi ve Etik	Tıp Fakültesi	☐ E ■ H			
Prof. Dr. Veli Yılgör ÇIRAK Üye	Veteriner-Parazitoloji	Veteriner Fakültesi	☐ E ■ H			
Prof. Dr. Özgür ÖZYİĞİT Üye	Veteriner-Patoloji	Veteriner Fakültesi	☐ E ■ H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootekni	Ziraat Fakültesi	☐ E ■ H			
Prof. Dr. Nilüfer ÇİNKILIÇ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	☐ E ■ H			
Asiye Işıl SEZER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Diş Hekimi	☐ E ■ H			
Filiz KUNLAR Üye	Sivil Üye	Emekli	☐ E ■ H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	BUÜ-DEHYUAM	☐ E ■ H			

9. TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın hayata geçirilmesi ve tüm aşamalarında bana yol gösteren, desteğini eksik etmeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Serpil KAHYA DEMİRBİLEK'e, doktora eğititmim boyunca akademik gelişimimdeki desteklerinden dolayı hocalarım Prof. Dr. Mihriban ÜLGEN, Prof. Dr. Ayşin ŞEN, Prof. Dr. K. Tayfun CARLI ve Doç. Dr. Esra BÜYÜKCANGAZ'a, laboratuvar test malzemelerinin hazırlığındaki tüm yardımlarından dolayı Laborant Ayşe UYAR'a, tez çalışmam boyunca desteklerini hissettiğim Doç. Dr. Muhammed DUMAN'a, tez materyellerimin alımı sürecinde emeği geçen ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Musa Özgür ÖZYİĞİT, Dr. Emin ÜRKMEZ, Veteriner Hekim Zeynep M. EKİCİ, Veteriner Hekim Burak ÖZDEMİR, Veteriner Hekim Samet ÇEVİK ve Ceren YİĞİTOĞLU'na desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım. Bilişim konusundaki her türlü desteği ve emeği için M. Murat ÖZDEMİR'e gönülden teşekkür ederim. Son olarak beni dünyaya getiren annem Ulviye YILDIZ, babam Necip YILDIZ'a ve kardeşlerim Melike YILDIZ ve H. İbrahim YILDIZ'a sonsuz teşekkür ederim.

10. ÖZGEÇMİŞ

Lise eğitimini Denizli Kazım Kaynak Lisesi'nde tamamlamıştır. 2011 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne başlamış ve 2017 yılında mezun olmuştur. 2019 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'nda doktora eğitimine başlamıştır. Doktora sürecinde çeşitli hayvan türlerini kapsayan birçok akademik çalışmada bulunmuştur. Doktora eğitimi süresince ulusal ve uluslararası nitelikte kongrelere katılmış, BESD-BİR (2023), 6. Uluslararası Beyaz Et Kongresi'nde poster, VETEXPO-2022 Uluslararası Veteriner Bilimleri Kongresi'nde sunum gerçekleştirmiştir.