ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BEYAZ PEYNİRLERDE KOAGÜLAZ POZİTİF *Staphylococcus aureus* VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİK DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ

Emine KAYILI

GIDA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

ANKARA
2020

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BEYAZ PEYNİRLERDE KOAGÜLAZ POZİTİF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİK DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ

Emine KAYILI

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Pınar ŞANLIBABA

Bu çalışmada Türkiye'nin farklı illerinden toplam 384 adet beyaz peynir temin edilmiş olup, bu örneklerde *Staphylococcus aureus* varlığının araştırılması amaçlanmıştır. 276 peynir örneğinde tipik koloni varlığı tespit edilmiştir. Biyokimyasal ve moleküler çalışmalar sonucunda 85 adet izolat, *S. aureus* olarak tanımlanmıştır. *S. aureus* olarak tanımlanan suşlarda, ayrıca bu suşa özgü olarak tanımlanan *nuc* gen bölgesi varlığı araştırılmış ve 85 suşun hepsinde bu gen bölgesinin varlığı belirlenmiştir. Tez çalışması kapsamında beyaz peynirlerden *S. aureus* izole etme oranımız %22,14 olarak saptanmıştır. 85 *S. aureus* suşunun 21 farklı antibiyotiğe karşı dirençlilik düzeyleri disk difüzyon yöntemi kullanılarak saptanmıştır. *S. aureus* suşlarının dirençlilik oranları penisilin G'ye %85, ampisiline %73, oksasiline %64, sefoksitine %52, klindamisine %51, gentamisine %32, streptomisine %28, kanamisine %28, eritromisine %22, rifampisine %21, vankomisine %19, sefazoline %15, netilmisine %9, enrofloksasine %6, tetrasikline %6, siprofloksasine %5, azitromisine %2, trimetoprime %2 ve norfloksasine %2 olarak belirlenmiştir. Doksisiklin ve kloramfenikole dirençlilik saptanmamıştır. Çoklu antibiyotik dirençlilik oranı ise %75,29 olarak hesaplanmıştır.

Haziran 2020, 159 sayfa

Anahtar Kelimeler: *Staphylococcus aureus*, beyaz peynir, antibiyotik dirençlilik, prevalans

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION OF COAGULASE POSITIVE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IN WHITE CHEESE AND DETERMINATION OF THEIR ANTIBIOTIC RESISTANCE

Emine KAYILI

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Food Engineering

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Pınar ŞANLIBABA

In this study, a total of 384 white cheese samples were collected from various cities in Turkey, and it was aimed to research of the presence of *Staphylococcus aureus*. Typical colonies were identified in 276 cheese samples. As a result of biochemical and molecular analyses, 85 isolates were determined as *S. aureus*. In addition, the presence of *nuc* gene region was also identified specially for this strain, and all 85 strains had this gene. The prevalence of *S. aureus* from white cheese was found to be 22.14%. Resistance levels of 85 *S. aureus* strains to 21 different antibiotics were deterimined using disc diffusion method. Resistance rates of *S. aureus* strains were 85% to penicillin G, 73% to ampicillin, 64% to oxacillin, 52% to cefoxitin, 51% to clindamycin, 32% to gentamicin, 28% to streptomycin, 28% to kanamycin, 22% to erythromycin, 21% to rifampicin, 19% to vancomycin, 15% to cephazolin, 9% to netilmicin, 6% to enrofloxacin, 6% to tetracycline, 5% to ciprofloxacin, 2% to azithromycin, 2% to trimethoprim, and 2% to norfloxacin. Doxycycline and chloramphenicol resistance was not detected. The multiple antibiotic resistance level was 75.29%.

June 2020, 159 pages

Key Words: *Staphylococcus aureus*, white cheese, antibiotic resistance, prevalence

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin her aşamasında katkılarını ve desteğini esirgemeyen, değerli bilgilerinden yararlandığım danışman hocam Sayın Doç. Dr. Pınar ŞANLIBABA'ya,

Bilgi ile tecrübeleri ile beni yönlendiren ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Filiz ÖZÇELİK'e

Çalışmalarım sırasında yardımını esirgemeyen laboratuvar arkadaşlarım Esra ŞENTÜRK, Hacer ASLAN CANBERİ ve Simge AKTOP'a,

Gıda Mühendisliği Bölümü 4. Sınıf lisans öğrencilerinden Tuğba TUNÇ, Ayşe Nur AKPINAR, Sema ER ve Merve ARIKAN'a,

Hayatım boyunca maddi ve manevi destekleriyle beni yalnız bırakmayan, her zaman yanımda olan anneme, babama, eşime ve canım oğlum Çağan Ege'ye,

sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu yüksek lisans çalışması "Beyaz Peynirlerde Koagülaz Pozitif *Staphylococcus aureus* Varlığının Araştırılması ve Antibiyotik Dirençlilik Düzeyinin Belirlenmesi" başlıklı ve 19L0443011 nolu Lisans Üstü Tez Projesi (Yüksek Lisans) kapsamında Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Emine KAYILI
Ankara, Haziran 2020

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI
ETİK ..... **i**
ÖZET ..... **ii**
ABSTRACT ..... **iii**
TEŞEKKÜR ..... **iv**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **viii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **x**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **xi**
1. GİRİŞ **1**
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ **3**
2.1 *Staphylococcus* spp. Suşlarının Genel Özellikleri **3**
2.2 *Staphylococcus aureus*'un Genel Özellikleri **5**
2.3 *Staphylococcus aureus*'un Virulans Faktörleri **8**
2.3.1 Yapısal bileşenler **9**
2.3.1.1 Hücre duvarı **9**
2.3.2 Enzimler **9**
2.3.2.1 Katalaz enzimi **10**
2.3.2.2 Koagülaz enzimi **10**
2.3.2.3 Hiyalüronidaz enzimi **10**
2.3.2.4 Stafilokinaz (Fibrinolizin) enzimi **11**
2.3.2.5 Lipaz **11**
2.3.2.6 Deoksiribonükleaz (DNaz) enzimi **11**
2.3.2.7 Beta-laktamaz (Penisilinaz) enzimi **11**
2.3.3 Toksinler **11**
2.3.3.1 Sitolitik toksinler (Hemolizinler) **12**
2.3.3.2 Lökosidinler **13**
2.3.3.3 Epidermolitik toksin (Eksfoliyatif toksin) **13**
2.3.4 Biyofilm oluşturma **14**
2.4 Gıdalarda *Staphylococcus aureus* Riski **15**
2.5 Peynirlerde *Staphylococcus aureus* Riski **17**

2.6 Antibiyotik Dirençlilik 28
2.7 Antibiyotiklerin Sınıflandırılması 29
2.7.1 β – Laktam grubu antibiyotikler 30
2.7.2 Tetrasiklin grubu antibiyotikler 32
2.7.3 Makrolit, linkozamit ve streptogramin grubu antibiyotikler 33
2.7.4 Aminoglikozit grubu antibiyotikler 35
2.7.5 Sülfonamit ve trimetoprim grubu antibiyotikler 36
2.7.6 Kinolon ve florokinolon grubu antibiyotikler 37
2.7.7 Oksazolidinon grubu antibiyotikler 38
2.7.8 Glikopeptit grubu antibiyotikler 38
2.7.9 Amfenikol grubu antibiyotikler 39
2.7.10 Ansamisin grubu antibiyotikler 40
2.8 *Staphylococcus aureus* Suşlarında Antibiyotik Dirençlilik 40
3. MATERYAL VE METOT 49
3.1 Materyal 49
3.1.1 Gıda örnekleri 49
3.1.2 Referans bakteriler 49
3.1.3 Çalışmada kullanılan besiyerleri ve kimyasallar 49
3.1.4 Antibiyotik diskleri 52
3.1.5 Stok kültürlerin hazırlanması 53
3.2 Yöntem 54
3.2.1 Örneklerin analize hazırlanması 54
3.2.2 Örneklerin *Staphylococcus aureus* varlığı bakımından analiz edilmesi 54
3.2.3 İzolatların biyokimyasal olarak tanımlanması 54
3.2.3.1 Gram boyama testi 55
3.2.3.2 Katalaz testi 55
3.2.3.3 %10 NaCI'de gelişme 55
3.2.3.4 Oksidaz testi 55
3.2.3.5 DNaz testi 56
3.2.3.6 Koagülaz testi 56
3.2.3.7 Hemoliz testi 56
3.2.4 *Staphylococcus* spp. izolatlarının stok kültürlerinin hazırlanması 57

3.2.5 *Staphylococcus aureus* izolatlarının moleküler tanımlanması 57
3.2.5.1 *Staphylococcus aureus* izolatlarının 16S rRNA dizi analizi ile moleküler düzeyde tanımlanmaları 57
3.2.5.1.1 Genomik DNA izolasyonu 57
3.2.5.1.2 DNA konsantrasyonlarının belirlenmesi 58
3.2.5.1.3 Toplam genomik DNA örneklerinin jel elektroforez yöntemiyle görüntülenmesi 59
3.2.5.1.4 16S rRNA gen bölgesinin polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılması ... 60
3.2.5.2 *Staphylococcus aureus* suşlarında *nuc* gen bölgesi varlığının belirlenmesi . 62
3.2.5.2.1 *Staphylococcus aureus* suşlarında *nuc* gen bölgesinin polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılması..... 62
3.2.6 Antibiyotik dirençlilik düzeylerinin saptanması 63
3.2.7 İstatistiksel analizler 63
4. BULGULAR ve TARTIŞMA 64
4.1 Beyaz Peynirlerden *Staphylococcus aureus* İzolasyonu 64
4.2 *Staphylococcus aureus* İzolatlarının Tanımlanması 79
4.2.1 Morfolojik ve biyokimyasal testler 79
4.2.2 *Staphylococcus aureus* izolatlarının 16S rRNA dizi analizi ile moleküler tanımlanması 92
4.2.3 *Staphylococcus aureus* suşlarında *nuc* gen bölgesi varlığının belirlenmesi .. 104
4.3 *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibiyotik Dirençlilik Düzeyleri 104
5. SONUÇ 122
KAYNAKLAR 125
ÖZGEÇMİŞ 145

SİMGELER DİZİNİ

pH	Asitlik Değeri
β	Beta
dk	Dakika
h	Saat
s	Saniye
gr	Gram
kob	Koloni Oluşturan Birim
µm	Mikrometre
mL	Mililitre
L	Litre
mm	Milimetre
%	Yüzde
^{o}C	Santigrat Derece
N	Normal
α	Alfa
γ	Gama
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
~	Yaklaşık
kb	Kilobaz
R	Dirençli
I	Hassas
S	Yarı hassas
+	Pozitif
-	Negatif
mg	Miligram
V	Volt
nm	Nanometre
UV	Ultraviyole
C	Sitozin
T	Timin
A	Adenin
G	Guanin
rpm	Revolutions Per Minute (Dakikada Devir Sayısı)
kDa	Kilodalton

Kısaltmalar

ATCC	Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu (American Type Culture Collection)
NaCI	Sodyum klorür
H_2O_2	Hidrojen peroksit
NCBI	Biyoteknoloji Bilgi Merkezi (National Center For Biotechnology Information)
DNA	Deoksiribonükleik asit
rRNA	Ribozomal ribonükleik asit
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
BLAST	Basic Local Alingment Search Tool
CLSI	Clinical Laboratory Standarts Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
RNaz	Ribonükleaz
RNA	Ribonükleik Asit
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
dNTP	Deoksinükleotidtrifostat Karışımı
ETEC	Enterotoksijenik *Escherichia coli*
MRSA	Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*
PVL	Panton Valentine Lökosidin
TSST	Toksik Şok Sendrom Toksini
TSS	Toksik Şok Sendromu
SE	Stafilokokkal Enterotoksin
SFP	Stafilokokkal Gıda Zehirlenmesi
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi)
EFSA	European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CPS	Koagülaz Pozitif Stafilokok
MSSA	Metisiline Duyarlı *Staphylococcus aureus*
PBP	Penisilin Bağlayıcı Protein
VRE	Vankomisine Dirençli Enterokoklar
VISA	Vankomisine yarı dirençli *Staphylococcus aureus*
VRSA	Vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus*
MDR	Çoklu Antibiyotik Direnci (Multiple Drug Resistance)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Etki mekanizmalarına göre antibiyotiklerin sınıflandırılması 30
Şekil 4.1 Muhtemel *S. aureus* suşlarının Baird Parker agardaki koloni morfolojisi (a) . 78
Şekil 4.2 Muhtemel *S. aureus* suşlarının Baird Parker agardaki koloni morfolojisi (b) . 78
Şekil 4.3 Stafilokoklarda α – hemolitik yapı..... 90
Şekil 4.4 Stafilokoklarda β – hemolitik yapı..... 90
Şekil 4.5 Stafilokoklarda γ – hemolitik yapı..... 91
Şekil 4.6 Stafilokokların %10 NaCI ortamında gelişim durumları..... 91
Şekil 4.7 Bazı *S. aureus* suşlarının PZR ile çoğaltılan 16S rRNA fragmentleri..... 93
Şekil 4.8 *S. aureus* E10 suşunun disk difüzyon yöntemi ile tanımlanan antibiyotik duyarlılığı 105
Şekil 4.9 *S. aureus* E43 suşunun disk difüzyon yöntemi ile tanımlanan antibiyotik duyarlılığı 105
Şekil 4.10 *S. aureus* E298 suşunun disk difüzyon yöntemi ile tanımlanan antibiyotik duyarlılığı 106
Şekil 4.11 *S. aureus* E342 suşunun disk difüzyon yöntemi ile tanımlanan antibiyotik duyarlılığı 106

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 *Staphylococcus* spp. cinsine ait türler 3
Çizelge 2.2 Stafilokok türlerinin biyokimyasal özellikleri 6
Çizelge 2.3 Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği Gıda Güvenliği Kriterleri 18
Çizelge 2.4 Süt ve süt ürünlerine ilişkin dünyadaki gıda zehirlenme vakaları 20
Çizelge 3.1 Kültürel çalışmalar için kullanılan besiyerleri, katkılar ve kimyasallar 50
Çizelge 3.2 Moleküler çalışmalar için kullanılan malzemeler 51
Çizelge 3.3 Antibiyotik dirençlilik testlerinde kullanılan antibiyotik diskleri 52
Çizelge 3.4 Çalışmada kullanılan antibiyotik diskleri ve konsantrasyonları 53
Çizelge 3.5 Lizis tamponu 58
Çizelge 3.6 Lizozim çözeltisi 58
Çizelge 3.7 DNA ladder marker çözeltisi 59
Çizelge 3.8 Tris-asetat tamponu (1X)(TEB) 60
Çizelge 3.9 16S rRNA gen bölgesine ait primer çifti dizisi 60
Çizelge 3.10 PZR karışım içeriği 61
Çizelge 3.11 PZR koşulu 61
Çizelge 3.12 *nuc* gen bölgesine ait primer çifti dizisi 62
Çizelge 4.1 Tez çalışmasında kullanılan peynir örnekleri ve Baird Parker agardaki muhtemel koloni varlığı 64
Çizelge 4.2 İzolatların gram boyama ve katalaz test sonuçları 79
Çizelge 4.3 İzolatların biyokimyasal test sonuçları 84
Çizelge 4.4 *Staphylococcus aureus* suşlarının 16S rRNA dizi analizi sonuçlarına göre gerçekleştirilen tanısı 94
Çizelge 4.5 *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençlilik düzeyleri (E10-E59 suşları) 107
Çizelge 4.6 *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençlilik düzeyleri (E60-E134 suşları) 108
Çizelge 4.7 *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençlilik düzeyleri (E142-E283 suşları) 109
Çizelge 4.8 *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençlilik düzeyleri

(E295-E358 suşları)..... 110
Çizelge 4.9 *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençlilik düzeyleri (E363-E383 suşları)..... 111
Çizelge 4.10 *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençlilik düzeyleri..... 112
Çizelge 4.11 Antibiyotikler bazında *Staphylococcus aureus* suşlarının dirençlilik düzeyleri 117

1. GİRİŞ

Staphylococcus aureus; doğada yaygın olarak bulunan, hayvanlarda ve insanlarda gıda zehirlenmelerine sebep olan, gıda ve klinik mikrobiyoloji açısından önemli patojen mikroorganizmalardan biridir. *S. aureus* fırsatçı bir patojen olup, insanların burun mukozasında ve bazı dokularında bulunmaktadır. Sağlıklı insanların yaklaşık %30'unun bu bakteriyi taşıdığı bilinmektedir. *S. aureus* toprak, hava, su, içme suyu, kanatlı eti, kırmızı et ve süt ürünlerinden de sıklıkla izole edilebilen bir patojendir.

Stafilokokkal gıda zehirlenmeleri, dünya genelinde en yaygın olarak görülen zehirlenme türüdür. Bu zehirlenmeler kontamine gıdalarda oluşan bir ya da birden fazla stafilokokkal enterotoksinin sindirim sistemine karışmasıyla mümkün olmaktadır. Stafilokokkal gıda zehirlenmelerine çoğunlukla, *S. aureus* suşları neden olmaktadır.

Süt ve süt ürünleri içerdiği zengin besin öğeleri sayesinde başta stafilokoklar olmak üzere, birçok mikroorganizmanın gelişebilmesi için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Süt ve süt ürünlerinin mikrobiyolojik kalitesi aşağıda belirtilen faktörlere bağlı olarak değişebilir.

1. Sağım hayvanının sağlığı,
2. Süte sağıldıktan sonra uygulanacak olan teknolojik işlemlerin her bir aşaması (Bu aşamaların her biri kontaminasyon kaynağı olabilir. Bu süreçlerde alınacak hijyenik önlemlere mutlaka uyulmalıdır).

Süt endüstrisinde ise; sığır mastitis hastalığı, çiğ süt, çalışan personel, üretim süreci, ortam koşulları ve üretim sonrası koşullar *S. aureus* ile kontaminasyona neden olabilir. *S. aureus* sığırlarda mastitis hastalığının en önemli sebeplerinden biri olup, sütü kontamine edebilmektedir ve bu kontaminasyon sonucunda *S. aureus* sütte belli bir sayıya ulaştığında gıda kaynaklı zehirlenmelere yol açan stafilokokkal enterotoksinler oluşturabilmektedir. Bu enterotoksinler kısa süreli sıcaklık uygulamaları ile yok edilemediğinden, ciddi halk sağlığı sorunlarına yol açabilmektedir. Bu sebeple özellikle çiğ sütten yapılan peynirler *S. aureus* varlığı bakımından önemli bir tehdit oluşturmaktadır.

S. aureus toplumda ve sağlık alanında invaziv enfeksiyonlara da neden olabilmektedir. Bu bakteri infeksiyonu, oldukça iyi huylu enfeksiyonlardan potansiyel olarak hayatı tehdit eden enfeksiyonlara kadar geniş bir klinik sendrom yelpazesine sahiptir. Ayrıca birçok ülkede artan sağlık harcamalarının en önemli nedenlerinden birisi olarak rapor edilmektedir. Hastalık oluşturma riski, metisilin dirençli *S. aureus*'un (Methicillin Resistance *Staphylococcus aureus*: MRSA) neden olduğu enfeksiyonların ortaya çıkmasından da kaynaklanabilmektedir.

Antibiyotikler diğer alanlarda olduğu gibi tarım ve hayvancılıkta da yıllardır birçok farklı amaç için kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin aşırı ve kontrolsüz kullanımı sonucunda, bakterilerde antibiyotik dirençliliği gelişebilmektedir. Özellikle stafilokoklarda görülen çoklu antibiyotik dirençliliği, önemli sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Örneğin hayvancılıkta *S. aureus* suşlarının neden olduğu mastitisin tedavisi için kullanılan antibiyotiklerin, aşırı ve yanlış kullanımı sonucunda *S. aureus*'ta antibiyotiklere karşı direnç gelişebilmektedir. Bu sebeple uygulanan tedavilerde bakterinin direnç profilinin belirlenmesi, tedavide daha iyi sonuçlar alınmasına ve tedavi maliyetlerinin azalmasına sebep olabilmektedir. Aynı şekilde gıdaların mikrobiyolojik kalitelerinin belirlenmesinde patojen bakterilerin varlığı ve antibiyotik dirençliliklerinin belirlenmesi halk sağlığı açısından oldukça önem taşımaktadır. Bu sebeple son yıllarda gıdalardan izole edilen *S. aureus*'un antibiyotik dirençlilik düzeylerinin belirlenmesi ile ilgili çalışmalar giderek artan bir öneme sahip olmuştur.

Bu tez çalışmasında Türkiye genelinden temin edilen beyaz peynirlerde koagülaz pozitif *S. aureus* varlığının araştırılması, izole edilen koagülaz pozitif *S. aureus* suşlarının biyokimyasal ve moleküler düzeyde tanımlamasının yapılması ve bu suşların antibiyotik dirençlilik düzeylerinin fenotipik olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 *Staphylococcus* spp. Suşlarının Genel Özellikleri

"*Staphylococci*" terimi; kok morfolojisinde, Gram (+), tür ve suşlarının durumuna bağlı olarak hücre çapları yaklaşık 0,5 ile 1,5 µm arasında değişen küçük bir grubu tanımlamaktadır (Seo ve Bohach 2013, Ektik 2015, Othman vd. 2018, Liv vd. 2019). Stafilokoklar katalaz pozitif, oksidaz negatif, hareket yeteneği olmayan, kapsülsüz ve sporsuz bakterilerden oluşmaktadır (Bhatia ve Zahoor 2007, Gaerste-Diaz vd. 2018, Cihanoğlu 2018, Cheng vd. 2019). Stafikokların sınıflandırılmasında birçok şema bulunmaktadır. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology'ye göre *Staphylococci, Micrococcaceae* familyasında gösterilmekte olup, bu sınıfta *Micrococcus, Staphylococcus, Stomatococcus* ve *Planococcus* bulunmaktadır (Seo ve Bohach 2013). Ancak günümüzde moleküler yöntemlerden elde edilen veriler doğrultusunda, *Staphylococcus* spp. suşları *Bacilli* sınıfında *Bacillales* takımında ve *Staphylococcaceae* familyası içerisinde yeniden sınıflandırılmıştır. *Staphylococcus* cinsine ait tanımlaması yapılmış güncel 57 tür belirlenmiştir (Anonymous 2020) (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1 *Staphylococcus* spp. cinsine ait türler

Tür adı	**Kaynak**
Staphylococcus agnetis	Taponen vd. 2012
Staphylococcus argensis	Hess ve Gallert 2015
Staphylococcus argenteus	Tong vd. 2015
Staphylococcus arlettae	Schleifer vd. 1985
Staphylococcus aureus	Rosenbach 1884
Staphylococcus auricularis	Kloos ve Schleifer 1983
Staphylococcus caeli	MacFadyen vd. 2019a
Staphylococcus capitis	Kloos ve Schleifer 1975
Staphylococcus caprae	Devriese vd. 1983, Kawamura vd. 1998
Staphylococcus carnosus	Schleifer ve Fischer 1982
Staphylococcus chromogenes	Devriese vd 1978, Hajek vd. 1986

Çizelge 2.1 *Staphylococcus* spp. cinsine ait türler (devam)

Tür adı	**Kaynak**
Staphylococcus cohnii	Schleifer ve Kloos 1975
Staphylococcus condimenti	Probst vd. 1998
Staphylococcus cornubiensis	Murray vd. 2018
Staphylococcus delphini	Varaldo vd. 1988
Staphylococcus devriesei	Supre vd. 2010
Staphylococcus edaphicus	Pantucek vd. 2018
Staphylococcus epidermidis	Winslow ve Winslow 1908 Evans 1916
Staphylococcus equorum	Schleifer vd. 1985 Jeong vd. 2013
Staphylococcus faecalis	-
Staphylococcus felis	Igimi vd. 1989
Staphylococcus fleurettii	Vernozy-Rozand vd. 2000
Staphylococcus gallinarum	Devriese vd. 1983
Staphylococcus haemolyticus	Schleifer ve Kloos 1975
Staphylococcus hominis	Kloos ve Schleifer 1975 Kloos vd. 1998
Staphylococcus hyicus	Sompolinsky 1953 Devriese vd. 1978
Staphylococcus intermedius	Hajek 1976
Staphylococcus kloosii	Schleifer vd. 1985
Staphylococcus leei	Jin vd. 2004
Staphylococcus lentus	Kloos vd. 1976 Schleifer vd. 1983
Staphylococcus lugdunensis	Freney vd. 1988
Staphylococcus lutrae	Foster vd. 1997
Staphylococcus lyticans	-
Staphylococcus massiliensis	Al Masalma vd. 2010
Staphylococcus microti	Novakova vd. 2010
Staphylococcus nepalensis	Spergser vd. 2003
Staphylococcus pasteuri	Chesneau vd. 1993
Staphylococcus petrasii	Pantucek vd. 2013 De Bel vd. 2014
Staphylococcus pettenkoferi	Trulzsch vd. 2007
Staphylococcus muscae	Hajek vd. 1992

Çizelge 2.1 *Staphylococcus* spp. cinsine ait türler (devam)

Tür adı	**Kaynak**
Staphylococcus piscifermentans	Tanasupawat vd. 1992
Staphylococcus pseudintermedius	Devriese vd. 2005
Staphylococcus pseudolugdunensis	Tang vd. 2008
Staphylococcus pseudoxylosus	MacFadyen vd. 2019b
Staphylococcus rostri	Riesen ve Perreten 2010
Staphylococcus saccharolyticus	Kilpper-Balz ve Schleifer 1984
Staphylococcus saprophyticus	Shaw vd. 1951
Staphylococcus schleiferi	Freney vd. 1988
Staphylococcus schweitzeri	Tong vd. 2015
Staphylococcus sciuri	Kloos vd. 1976 Svec vd. 2016
Staphylococcus simiae	Pantucek vd. 2005
Staphylococcus simulans	Kloos ve Schleifer 1975
Staphylococcus stepanovicii	Hauschild vd. 2010
Staphylococcus succinus	Lambert vd. 1998
Staphylococcus vitulinus	Webster vd. 1994 Svec vd. 2004
Staphylococcus warneri	Kloos ve Schleifer 1975
Staphylococcus xylosus	Kloos ve Schleifer 1975

Yeni türlerin, alt türlerin ve toksinlerin keşfiyle, bu sınıflandırma şeması da sıklıkla yenilenmektedir (Seo ve Bohach 2013).

2.2 *Staphylococcus aureus*'un Genel Özellikleri

İnsanlarda hastalık yapma özelliğiyle ön plana çıkarak, dünyanın birçok ülkesinde gıda kaynaklı enfeksiyonların en yaygın nedenlerinden biri olarak *S. aureus* görülmektedir (Bhatia ve Zahoor 2007, Wang vd. 2017, Alaa Eldin vd. 2018, Wu vd. 2018, Keyvan 2019, Wu vd. 2019).

S. aureus ilk kez 1884 yılında Alman cerrah Anton F. J. Rosenbach tarafından izole edilmiştir. Rosenbach, *S. aureus* ve *S. albus* suşlarını izole etmiş, suşların isimlerini ise oluşturdukları kolonilerin renklerine göre tanımlamıştır (Ektik 2015). En bilinen

stafilokok türlerinin biyokimyasal özellikleri Çizelge 2.2'de özetlenmiştir (Seo ve Bohach 2013).

Çizelge 2.2 Stafilokok türlerinin biyokimyasal özellikleri

Özellik	***S.aureus***	***S.chromogenes***	***S.hyicus***	***S.intermedius***	***S.epidermidis***	***S.saprophyicus***
Koagülaz	+	-	+	+	-	-
Isıya duyarlı nükleaz	+	-	+	+	+/-	-
Clumping faktör	+	-	-	+	-	-
Sarı pigment	+	+	-	-	-	+/-
Hemolitik aktivite	+	-	-	+	+/-	-
Fosfataz	+	+	+	+	+/-	-
Lysostaphin	Hassas	Hassas	Hassas	Hassas	Hassas	
Hiyalüronidaz	+	-	+	-	+/-	
Mannitol fermantasyonu	+	+/-	-	+/-	-	+/-
Novobiosin direnci	-	-	-	-	-	+

S. aureus'un ilk izole edildiği yıllarda bu bakteri ile kontamine olmuş hastaların yaklaşık %82'si ölmekteydi (Oliveira vd. 2018). 1928 yılında Alexander Fleming'in penisilini bulması ve bu antibiyotiğin klinik uygulamalarında elde edilen başarı oranı, bu bakteri ile enfekte olmuş insanların ölüm oranını önemli ölçüde azaltmıştır. Ancak 1944 yılında Kirby tarafından stafilokokların penisilinaz aktivitesi gösterdiği anlaşılmış ve 1940'lı yılların başlarında, yaklaşık %25'inin hastane kaynaklı olduğu anlaşılan penisiline dirençli suşlar tanımlanmıştır (Cihanoğlu 2018, Oliveira vd. 2018). Penisiline dirençli suşların ortaya çıkması nedeniyle, 1960 yılların başında penisilinaz (β-laktamaz) enzimine dirençli metisilin ve oksasilin geliştirilmiş ancak bu çözüm de kısa süreli olmuş ve 1961 yılında metisilin dirençli *S. aureus* suşu (MRSA) ortaya çıkmıştır. İlk MRSA suşu İngiltere'de izole edilmiş ve "COL izolatı" olarak tanımlanmıştır (Sancak 2011, Oliveira vd. 2018).

S. aureus, hem insanları hem de hayvanları enfekte edebilen önemli bir zoonotik patojendir. Hava, su ve doğada yaygın olarak bulunur; aynı zamanda insan mikrobiyotasının normal bir parçasıdır. Dünya nüfusunun kabaca %30'unun burun boşluğunda kolonize olabilmektedir. *S. aureus* fırsatçı bir mikroorganizma olduğundan, taşıyıcılar sıklıkla hastalık belirtisi göstermezler. *S. aureus*'un, doku ve cilt enfeksiyonları, pnömoni, sepsis, mastit, artrit ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi çeşitli bulaşıcı hastalıklardan sorumlu olduğu bilinmektedir (Ferreira vd. 2016, Buchan vd. 2019, Li vd. 2019).

S. aureus; Firmicutes şubesinin, spor oluşturmayan, fakültatif anaerob ve Gram pozitif bir üyesidir. Bu sınıfın üyeleri, katalaz pozitif ve oksidaz negatif özellikleri ile, hücre duvarı yapısı bakımından farklılık gösteren *Streptococcus* spp. türlerinden ayırt edilebilmektedir (Baran vd. 2017, Castro vd. 2018). *S. aureus* türü 0,5-1,5 μm çapında bir boyuta ulaşan ve üzüm benzeri hücre kümelerinin düzensiz üç boyutlu bir demetinde büyüyen, pürüzsüz, dışbükey, parlak, dairesel koloniler oluşturmaktadır. Stafilokoklar yüksek tuz konsantrasyonlarına ve ısıya karşı oldukça dayanıklıdırlar. Bu mikroorganizmalar %10'a kadar olan tuz oranlarında gelişebilmektedirler. Ayrıca optimum gelişme sıcaklıkları 37°C olmasına rağmen, bazı türleri 6-7°C'lerde dahi gelişebilmektedirler (Medveďová ve Valík 2012, Senan vd. 2016, Baran vd. 2017). *S. aureus* bir ozmotolerant bakteri olup, düşük su aktivitelerinde uzun süre hayatta kalabilmektedir. Ancak vejetatif gelişim için, ortamda en az 0,86 su aktivitesine gereksinim duymaktadır (Senan vd. 2016, Can vd. 2017, Castro vd. 2018, Grispoldi vd. 2018, Öztürk ve Gündüz 2018). Bununla birlikte, *S. aureus* zayıf bir rekabet yeteneğine sahiptir. Bu nedenle, başlangıçta ortamda düşük konsantrasyonda bulunuyorlarsa, çok iyi gelişim gösteremezler. Bu bakterinin gelişimi, karışık kültürlerdeki diğer mikroorganizmalar (özellikle laktik asit bakterileri) tarafından kolayca bastırılmaktadır (Can vd. 2017).

S. aureus kanlı agar besiyerinde iyi gelişme yeteneği gösterir ve hemoliz meydana getirir (Özpınar 2011, Öztürk ve Gündüz 2018). Ayrıca lesitinaz aktivitesine sahip olması nedeniyle Baird Parker agarda etrafında şeffaf zon oluşturan tipik siyah koloniler oluşturur (Tiryaki 2018). *S. aureus* civa, polimiksin, neomisin ve tellürit gibi bazı

kimyasallara da oldukça dirençlidir. Bu sebeple bu kimyasallar, besiyerlerinde selektif ajan olarak kullanılmaktadır (Keyvan 2014, Wang vd. 2018).

S. aureus koagülaz pozitif özellik göstermektedir. Koagülaz testi plazmayı pıhtılaştırma yeteneğini gösterir ve iki farklı yöntemle tespit edilebilmektedir. Birçok *S. aureus* türü serbest ve bağlı (clumping factor) olmak üzere iki farklı enzime sahiptir. İlk yöntem stafilokokların kültür ortamına sentezledikleri serbest koagülazın araştırıldığı tüp testi, ikinci yöntem ise bağlı koagülazın araştırıldığı lam testidir. *S. aureus* dışında *S. intermedius, S. hyicus, S. lutrae, S. lugdunensis, S. delphini* ve *S. schleiferi*'de koagülaz pozitif özellik gösteren diğer türlerdir (Yılmaz 2019, Samanta ve Bandyopadhyay 2020).

S. aureus suşlarının çoğu glikoz, laktoz, maltoz ve mannitolden asit üretmektedir (Castro vd. 2018). *S. aureus*'un identifikasyonunda mannitolu fermente etme özelliğinden de faydalanılmaktadır. *S. aureus* mannitol salt agarda gelişir ve mannitol fermantasyonu yaparak sarı renkli koloniler oluşturur (Yılmaz 2019).

2.3 *Staphylococcus aureus*'un Virulans Faktörleri

S. aureus'un doğal savunma mekanizması olarak çok çeşitli direnç mekanizmaları ve virulans faktörleri bulunmaktadır. Stafilokoklar içinde virulans özelliği en fazla olan tür *S. aureus*'tur (Seo ve Bohach 2013, Dehkordi vd. 2017, Achek vd. 2018, Liv vd. 2019, Yılmaz 2019).

Hücre dışı polimerler, enterotoksinler, hemolizin, hidrolitik enzimler ve konağın bağışıklık sistemini bozabilecek yapısal bileşenler üretme yeteneği gibi çeşitli özellikler stafilokoklardaki virülansa katkıda bulunmaktadır (Resende vd. 2018). Hemolizinler, lökosidinler, eksfoliyatif toksinler, enterotoksinler ve konakçı hücreleri yok eden ve konakçı bağışıklık savunma mekanizmalarını atlayan toksin şok sendromu toksini-1 (TSST-1) dâhil olmak üzere çoklu hücre dışı toksinleri eksprese etme kabiliyeti, *S. aureus*'un bir patojen olarak başarısına katkıda bulunmaktadır (Campbell vd. 2018).

2.3.1 Yapısal bileşenler

2.3.1.1 Hücre duvarı

Stafilokokların hücre duvarı peptidoglukan, teikoik asit ve yüzey proteinleri olmak üzere üç bileşenden oluşmaktadır (Samanta ve Bandyopadhyay 2020). Peptidoglukan ise stafilokokkal hücre duvarının esas yapısını oluşturmaktadır (%50). Ayrıca β-1,4 bağları ile bağlanan N-asetil glukozamin ve N-asetil muramik asit alt ünitelerinden oluşan polisakkaritleri içermektedir. Bu peptidoglukan zincirleri hücre duvarının sertliğini sağlar, şeklini belirler ve onu lizizden korur. Hücre duvarının kütlece %40'ını oluşturan bir diğer hücre duvarı bileşeni ise, teikoik asittir. Bu yapı fosfat içeren bir grup polimerden oluşmaktadır. Teikoik asit hücre yüzeyine negatif yük vererek, metal iyonlarının lokalizasyonunda ve kazanımında önemli bir rol oynar. Bu iki bileşen dışında hücre duvarının kalan %10'ununu, yüzey proteinleri ve ekzoproteinlerin karışımı oluşturmaktadır (Oliveira vd. 2018). Bu proteinlerden en önemlisi protein A'dır ve *S. aureus* suşlarının %90-98'inde bulunabilmektedir (Duyuk 2015). Protein A'nın en önemli özelliği bazı immunoglubinlerin Fc reseptörlerine bağlanarak bakteriyi fagositozdan korumasıdır (Muratoğlu 2010, Liu 2015). Hücre duvarı ayrıca adhezyon için önemli olan laminin, kollagen, fibronektin ve fibrinojen gibi reseptörleri içerir ve bu reseptörler teikoik asitle birleşerek stafilokokların konağa bağlanmasını sağlar (Duyuk 2015). *S. aureus'*un virülans faktörlerinden olan yüzey proteinleri, peptidoglikana kovalent olarak bağlanır ve bu nedenle yüzey proteinleri olarak adlandırılırlar (Jan-Roblero vd. 2017). Ayrıca çoğu *S. aureus* izolatında polisakkarit yapısında bir mikrokapsül bulunmaktadır. Bu kapsül bakteriyi fagozitozdan korumakta ve konağa tutunmasını kolaylaştırmaktadır (Doğan 2014).

2.3.2 Enzimler

*S. aureus'*un hemen hemen tüm suşları nükleaz, proteaz, lipaz, hiyalüronidaz ve kollajenaz dahil olmak üzere enzimler ve ekzotoksinler gibi bir grup ekzoprotein salgılamaktadır. Bu proteinlerin ana işlevi, lokal konakçı dokuyu bakteriyel büyüme için gerekli besin maddelerine dönüştürmektir (Bien vd. 2011).

Koagülaz, katalaz, hiyalüronidaz, lipaz, ısıya dayanıklı nükleaz ve stafilokinaz gibi enzimlerin rolü; hücre yapısını bozmak, hücre lipitleri ile hiyalüronik asidi parçalamak ve fibrinojeni fibrine dönüştürmektir. Tüm bu mekanizmalar *S. aureus*'un gelişimini teşvik etmekte olup, aşağıda bu mekanizmalar kısaca özetlenmiştir (Medveďová ve Valík 2012).

1. Lökositleri, yağ bezlerini ve deri altı dokularını etkilemek,
2. Enfeksiyonun yayılmasını arttırmak
3. β-laktam grubu antibiyotiklerin etkisini inaktive etmek

2.3.2.1 Katalaz enzimi

Stafilokokların çoğu oksijen varlığında hayatta kalmak için katalaz enzimi salgılamaktadır. Çünkü oksijen, sıralı bir kimyasal reaksiyonla hidrojen peroksit üreten süperoksit radikalleri üretebilmektedir. Katalaz enzimi ise, toksik hidrojen peroksiti (H_2O_2) su ve oksijene parçalayarak, fagositler tarafından öldürülmeye karşı direnç kazandırmaktadır (Dalkılıç 2016, Samanta ve Bandyopadhyay 2020).

2.3.2.2 Koagülaz enzimi

Koagülaz, fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlayan bir plazma pıhtılaştırma proteinidir. Serbest ve bağlı koagülaz olmak üzere iki farklı şekilde bulunmaktadır. *S. aureus* bu tabaka sayesinde fagositoza karşı korunmaktadır (Özpınar 2011, Liu 2015).

2.3.2.3 Hiyalüronidaz enzimi

Bu enzim yayılma faktörü olarak da bilinmektedir. *S. aureus* suşlarının %90'ı tarafından salgılanan bu enzim sayesinde, konakçı bağ dokusunda bulunan hiyalüronik asit hidrolize edilir ve böylece bakterinin dokulara yerleşmesi ve dokular arasında yayılması kolaylaşmaktadır (Liu 2015, Dalkılıç 2016).

2.3.2.4 Stafilokinaz (Fibrinolizin) enzimi

Stafilokoklar tarafından salgılanan stafilokinazlar, plazmadaki plazminojeni aktive eder ve plazmine (fibrinolizin) dönüştürürler. Plazmin ise fibrin pıhtılarını eriterek, bakterinin dokulara yayılmasını kolaylaştırır (Liu 2015).

2.3.2.5 Lipaz

S. aureus suşlarının tamamında ve koagülaz negatif stafilokokların yaklaşık 1/3'ünde bulunmaktadır. Lipaz enzimi yağları hidrolize etmekte ve stafilokokların yağ oranı yüksek ortamlarda gelişmesine olanak tanımaktadır (Doğan 2014, Yılmaz 2019).

2.3.2.6 Deoksiribonükleaz (DNaz) enzimi

DNaz enzimi nükleik asitleri parçalayan, endo ve ekzo nükleaz aktivitesi olan fosfodiesterazlardır (Doğan 2014). *S. aureus*'u diğer stafilokok türlerinden ayırt etmek için, deoksiribonükleaz testinden de faydalanılmaktadır (Ataol 2011).

2.3.2.7 Beta-laktamaz (Penisilinaz) enzimi

Beta-laktamaz enzimi, beta laktam grubu antibiyotiklerdeki hidroksil grubunu parçalar ve etkisiz hale getirir. Böylelikle penisilin ve sefalosporinler gibi beta laktam grubu antibiyotiklere karşı, bakterinin direnç geliştirmesine sebep olur (Sköld 2011).

2.3.3 Toksinler

S. aureus; stafilokokkal enterotoksinler, toksik şok sendrom toksini (TSST) ve hemolizin gibi çeşitli virülans faktörlerini kodlayan genlerin varlığına bağlı olarak insanlarda ve hayvanlarda çeşitli hastalıklara yol açma potansiyeline sahiptir (Castro vd. 2020).

2.3.3.1 Sitolitik toksinler (Hemolizinler)

S. aureus sitolitik aktiviteye sahip ekzotoksinler üretir. Sitolitik toksinler plazma zarında gözenekler oluşturur ve böylece hücre içeriğinin sızmasına ve hedef hücrenin parçalanmasına neden olur. *S. aureus* α-hemolizin, β-hemolizin, γ-hemolizin, lökosidin ve Panton-Valentine Lökosidin (PVL) gibi birçok sitolitik toksin salgılamaktadır (Bien vd. 2011).

hla geni tarafından kodlanan α-hemolizin *S. aureus*'un en karakteristik virülans faktörüdür. Krauss ve Clairmont tarafından 1990 yılında ilk defa tanımlanmıştır. Gözenek oluşturucu olarak tanımlanan ilk bakteriyel ekzotoksindir. Kanlı agarda gelişen *S. aureus* kolonilerinin etrafında tam hemoliz oluşumundan sorumludur. α-hemolizin, *S. aureus* klinik izolatlarının çoğunluğu tarafından salgılanır ve eritrositler, lökositler (monositler, makrofajlar ve polimorfonükleer hücreler), trombositler, epitel hücreler ve fibroblastlar dahil olmak üzere birçok insan ve hayvan hücresini parçalayabilir. Ayrıca α-hemolizin potansiyel nörotoksiktir (Muratoğlu 2010, Bien vd. 2011, Al-Mebairik vd. 2016). Beta hemolizin (β toksin) ise, "Sfingomiyelinaz C" olarak da bilinir. Bazı *S. aureus* suşları, *hlb* geni tarafından kodlanan 35 kDa ağırlığında bir toksin olan β-hemolizin salgılamaktadır. β- hemolizin monositler, eritrositler, nötrofiller ve lenfositler (özellikle çoğalan T hücreleri) için sitotoksiktir. α-toksinle birlikte sfingomiyeline etki ederek eritrositleri parçalar. Glenny ve Stevens tarafından 1935 yılında tanımlanmıştır. Sığır ve koyun eritrositlerine karşı güçlü litik etki gösterirler. Sığır mastitis vakalarından izole edilen suşların çoğu tarafından sentezlenmektedir (Muratoğlu 2010, Al-Mebairik vd. 2016). Gama hemolizin (γ toksin), ilk defa 1938 yılında Smith ve Price tarafından tanımlanmış olup, Wadstron tarafından elde edilmiştir. Lökosidinle birlikte çalışan iki tamamlayıcı proteindir. Bir arada çalışarak duyarlı membranlara zarar verirler. İnsan, tavşan ve koyun eritrositleri üzerine oldukça etkilidirler. γ -hemolizinler, *hlgA, hlgB* ve *hlgC* genleri tarafından kodlanan iki bileşenli toksinlerdir. *S. aureus*'un γ -toksinlerinin, TSST-1 ile birlikte toksik şok sendromu (TSS) patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür, çünkü bu hemolizin toksik şok sendromu (TSS) izolatları arasında çok sık bulunmaktadır (Özpınar 2011, Al-Mebairik vd. 2016). Delta hemolizin (delta toksin), Williams ve Harper tarafından 1947 yılında tanımlanmıştır (Özpınar 2011). Delta-

hemolizin, *hld* geni tarafından kodlanan küçük bir hidrofobik ve bir hidrofilik uçtan oluşan bir peptittir. Hemolitik aktivitesini açıklamak için üç farklı mekanizma önerilmiştir. Bunlardan biri, delta-hemolizinin hücre yüzeyine bağlanması ve trans-membran gözenekleri oluşturmak üzere toplanmasıdır. Bir diğeri ise, hücre yüzeyine bağlanır ve membran eğriliğini etkiler. Böylece plazma zarının stabilitesini bozar. Üçüncü mekanizmada ise, yüksek konsantrasyonda zarı çözündürmek için deterjan gibi davranır. Bu toksin *S. aureus* izolatlarının %97'si tarafından üretilmekte ve insan eritrositlerini, nötrofilleri ve çeşitli memeli hücrelerini parçalayabilmektedir (Al-Mebairik vd. 2016).

2.3.3.2 Lökosidinler

Lökosidinler *S. aureus* enfeksiyonlarının hayati bir parçasıdır (Buchan vd. 2019). Stafilokokları fagositoza karşı korumaktadırlar. Bu sebeple önemli bir virulans faktörüdür. Slow (S) ve Fast (F) olmak üzere birbirleri ile sinerjik etki yapan iki komponentten oluşmaktadır. Litik etki gösterebilmesi için iki komponentin bir arada olması gerekmektedir. *S. aureus'*un en önemli toksini Panton-Valentine Lökosidin (PVL)'dir (Doğan 2014, Yılmaz 2019). PVL, *S. aureus* tarafından üretilen birkaç hücre dışı sitotoksinden biridir. Toksin ilk olarak Van de Velde (1894) tarafından tanımlanmıştır, ancak sadece 1932'de Panton ve Valentine tarafından lökosidin cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu ile ilişkilendirilebilmiştir (Bien vd. 2011).

2.3.3.3 Epidermolitik toksin (Eksfoliyatif toksin)

Bazı *S. aureus* ve *S. hyicus* suşları tarafından üretilmektedir. Kimyasal ve immünolojik özellikleri bakımından Eksfoliyatif toksin A (*eta*) ve Eksfoliyatif toksin B (*etb*) olmak üzere iki ayrı proteinden oluşmaktadır (Samanta ve Bandyopadhyay 2020). Eksfoliyatif toksin A (*eta*) ısıya dirençli ve kromozomal kökenli olup, Eksfoliyatif toksin B (*etb*) ısıya duyarlı ve plazmit kökenlidir. Bazı *S. aureus* suşları tarafından salgılanmakta olup, yenidoğanlarda sıkça rastlanan "Haşlanmış Deri Sendromu"na (Scaled Skin Syndrome) sebep olmaktadır (Liu 2015, Dalkılıç 2016).

S. aureus dünya çapında önemli bir gıda kaynaklı patojendir. Bazı suşlarının stafilokokkal enterotoksin (SE) ürettiği ve bu toksinlerin gıdalarda sıkça görüldüğü bilinmektedir (Gonzalez vd. 2017). SE'leri içeren gıdaların tüketimi sonucunda stafilokokal gıda zehirlenmesi (SFP) salgınları görülmektedir (Peeters vd. 2016, Baran vd. 2017, Gonzalez vd. 2017, Rodrigues vd. 2017, Haskell vd. 2018). Enterotoksinler suda çözünür, *S. aureus* tarafından üretilen proteolitik enzimlere ve ısıya karşı ise dirençlidirler. Moleküler kütlesi 25-35 kDa olan ve 236 ila 296 aminoasitten oluşan enterotoksinler, 100°C'de 10 dk'ya kadar ısıl işleme dayanabilme özelliği gösteren polipeptit yapısında toksinlerdir. Ayrıca bu enterotoksinler genellikle pastörizasyon sıcaklığı ya da diğer ısıl işlemlere karşı da dirençlidirler (Medveďová ve Valík 2012, Gonzalez vd. 2017, Grispoldi vd. 2018).

Günümüzde antijenik yapılarına göre 23 farklı SE tanımlanmıştır. Literatürde tanımlanan 23 SE'den sadece 5'inin (SEA, SEB, SEC, SED ve SEE) moleküler düzeyde tanımlaması yapılabilmiştir (Grispoldi vd. 2018). Klasik enterotoksinler; faj (SEA), kromozom (SEB ve SEC) veya plazmitler (SED) üzerinde kodlanır. Son zamanlarda, *S. aureus'*ta yeni tür enterotoksinler ve enterotoksin benzeri yapılar (SEG-SEV) tanımlanmıştr. Ayrıca çoğu suş, bir veya daha fazla enterotoksin üretebilme özelliğine sahiptir (Medveďová ve Valík 2012, Spanu vd. 2012, Bulajic vd. 2017).

Stafilokokkal enterotoksinlerin A ve D türleri gıda zehirlenmelerinde en sık karşılaşılan türleridir. F türü "Toksik Şok Sendromu" olarak adlandırılmaktayken, B türü ise genellikle hastane enfeksiyonlarına sebep olmaktadır (Muratoğlu 2010, Özpınar 2011, Cihanoğlu 2018).

2.3.4 Biyofilm oluşturma

S. aureus'un başlıca virülans faktörlerinden birisi de, hayatta kalma ve yayılmaya karşı direnci destekleyen biyofilm oluşturma yeteneğidir. Biyofilm %40 karbonhidrat, %27 protein içeren amorf kapsül yapısında bir madde olup, bakterinin hücresel dokularda ve abiyotik yüzeylerde kolonizasyonuna katkıda bulunmaktadır. Biyofilm yapısı bakteriye konakçı bağışıklık sisteminin ve antimikrobiyel ajanların etkilerine karşı koruyucu bir

bariyer oluşturmaktadır (Doğan 2014, Jan-Roblero vd. 2017, Castro vd. 2020). Biyofilm üretimi, stafilokoklarda, özellikle hem biyolojik dokuda hem de cansız yüzeylerde kalıcılığını önemli ölçüde etkileyen bir özellik olarak vurgulanmaktadır (Resende vd. 2018). Yapışma özelliği sebebiyle "slime" olarak da adlandırılabilmektedir. Stafilokoklarda biyofilm üretimi birçok mekanizmayı içermektedir. Biyofilm tabakası 2 adımda oluşmaktadır. İlk aşamada *S. aureus* suşları bakteri dokularına tutunmakta ve ikinci aşamada ise bakteriler diğer bakterilere tutunarak çok tabakalı biyofilm oluşturmaktadır (Yüksekdağ ve Baltacı 2013, Jan-Roblero vd. 2017, Oliveira vd. 2018, Castro vd. 2020). Ayrıca mastitis hastalığının *S. aureus* ve diğer stafilokokların oluşturdukları biyofilm tabakası sebebiyle oluştuğu, pek çok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (Yüksekdağ ve Baltacı 2013, Rola vd. 2016, Abulreesh vd. 2017, Bulajic vd. 2017, Shahin vd. 2018).

2.4 Gıdalarda *Staphylococcus aureus* Riski

Stafilokoklar doğada yaygın olarak bulunan önemli bir gıda patojenidir. Genel olarak yaşam alanları insanlarda burun mukozası, intestinal ve üriner kanallardır. Hava, toprak, içme suları ve lağım suları ile birlikte ayrıca et, süt ve kanatlı etleri gibi gıdalardan da izole edilmektedirler (İnal 2014). *S. aureus*, fırsatçı bir patojen olup, sağım hayvanlarında mastitisin yaygın bir bakteriyel nedenidir. İnsanlarda ise, gıda kaynaklı zehirlenmenin en önemli kaynaklarından birisini oluşturmaktadır (D'Amico ve Donnely 2011, Grispoldi vd. 2018).

S. aureus büyükbaş hayvanların memelerinin iç kısmında biyofilm oluşturarak bağışıklık sisteminin çalışmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Çiğ sütün bakteriyle kontamine olması ise; sadece mastitis yoluyla olmamakta, aynı zamanda çalışan personel, çevre, su, gıda içerikleri ve ekipmanlar da kontaminasyona sebep olabilmektedir. Ayrıca süt ve süt ürünlerinin en önemli bulaşma kaynağı ekipmanların yeterince temizlenmemesi ve sanitasyonunun uygun bir şekilde yapılmamasından kaynaklanmaktadır. Bu sebeple gıdalarda ve kullanılan ekipmanlarda bu bakteriye veya enterotoksinine rastlanması zayıf sanitasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (İnal 2014, Bravo vd. 2019).

Stafilokokkal kontaminasyon kaynakları oldukça değişken olmakla birlikte, en önemli kontaminasyon kaynağı insandır. Gıdalara bulaşma ise, genellikle gıdaların tüketime hazırlanması aşamasında gerçekleşmektedir. *S. aureus* kontaminasyonu gıda personeli, et kıyma makineleri, bıçaklar, saklama kapları ve kesme tahtaları gibi gıda işlemesinde kullanılan alet ve ekipmanlar aracılığıyla da olabilmektedir (Seo ve Bohach 2013). 700'den fazla gıda kaynaklı salgın üzerinde yapılan bir araştırma sonucunda, gıda zehirlenmeleri ile ilişkili olan durumlar aşağıda belirtilmiştir (Seo ve Bohach 2013).

1. Pişirilmiş gıdanın hızlı soğutulmaması veya yetersiz soğutulması,
2. Gıdaların tüketiminden çok daha öncesinden hazırlanması,
3. Kişisel hijyen kurallarına yeterince uyulmaması (örneğin, ellerin gerektiği gibi yıkanmaması veya üretimde kullanılan alet ve ekipmanların yeterince etkin bir şekilde temizlenmemesi),
4. Gıdaların pişirilmesi sırasında uygulanan ısıl işlemin yetersiz olması, pişirilmesi veya gıdaların yeniden ısıtılması sırasında gerektiği kadar ısıl işlem uygulanmaması,
5. Gıda proseslerinde kullanılan ısınma plakalarının uzun süreli kullanımı veya bu plakaların kontrolünün düzenli yapılmaması.

*S. aureus'*un neden olduğu gıda zehirlenmeleri, dünya genelinde yaygın olarak görülmekte olup, diğer gıda zehirlenme vakalarının yaklaşık 1/3'ünü oluşturduğu düşünülmektedir (Muratoğlu 2010, Aslan 2012). ABD'de Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (CDC- Centers for Disease Control and Prevention) her yıl 240 bin stafilokokkal gıda zehirlenmesi vakasının meydana geldiğini ve bu vakalardan 1000 tanesinin hastaneye yatma ve 6'sının ise ölümle sonuçlandığını beyan etmektedir (Anonymous 2011). Ayrıca ABD'de stafilokokkal gıda zehirlenmelerinin gıda kaynaklı hastalıklar içindeki payının %14 olduğu beyan edilmektedir. *S. aureus*'un neden olduğu gıda zehirlenmelerinin, bağırsak duvarında bulunan spesifik, emetik reseptörler üzerinde etkili olan SE üretimi ile ilgili olduğu bilinmektedir (Seo ve Bohach 2013, Grispoldi vd. 2018). EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi-European Food Safety Authority) 2015 yılında 434 tescilli stafilokokkal gıda zehirlenmesi salgınını bildirmiştir. Bu rakamların bakteriyel toksinlerin neden olduğu gıda kaynaklı zehirlenme vakalarının yarısından fazlasına eşit olduğu da beyan edilmiştir (Anonymous 2016).

2011-2016 yılları arasında Çin'de stafilokokkal gıda zehirlenmelerinin, *Vibrio parahaemolyticus* ve *Salmonella* kaynaklı gıda zehirlenme vakalarından sonra en sık görülen üçüncü salgın olduğu bildirilmiştir. Bu yıllar arasında görülen 314 stafilokokkal gıda zehirlenmesi sonucunda, toplamda 5196 kişinin hastalandığı ve 1 kişinin ise öldüğü belirtilmiştir (Chen ve Xie 2019).

2.5 Peynirlerde *Staphylococcus aureus* Riski

Süt karbonhidrat, protein, yağ, mineral ve vitamin gibi gıdanın tüm temel bileşenlerini içeren besleyici bir gıda maddesidir. Süt, içerdiği su ve besin maddeleri sebebiyle stafilokoklar da dâhil olmak üzere birçok mikroorganizmanın gelişimi için elverişli bir ortam sağlamaktadır (Baran vd. 2017). *S. aureus* süt endüstrisinde üretimin hemen hemen her aşamasında kontaminasyon kaynağı olabilir. Kontaminasyon kaynakları arasında çalışan personel, fabrika ortamı, hammadde (çiğ süt) ve sığır mastitis hastalığı sayılabilir. Kontaminasyon sonucunda *S. aureus* sütte belirli bir sayıya ulaştığı zaman enterotoksin üretebilmektedir (Dittmann vd. 2017). Çiğ sütten yapılan peynirler, daha güçlü ve daha zengin bir lezzet yoğunluğuna sahip oldukları için, tüketiciler tarafından pastörize sütten yapılan peynirlere kıyasla daha fazla tercih edilmektedir (Baran vd. 2017). Bu nedenle süt ve süt ürünleri stafilokokkal gıda zehirlenmeleri ile ilişkilendirilen en önemli gıda maddeleridir (Cretenet vd. 2011).

Peynir yapım sürecinde önemli bir rol oynayan starter kültür, pıhtılaşma oranı ve peyniraltı suyu oluşumu, tuzlama ve tuzlu su koşulları, olgunlaşma koşulları gibi faktörlerin *S. aureus* gelişimi ve stafilokokkal enterotoksin oluşumu üzerinde farklı etkileri bulunmaktadır (Baran vd. 2017). Türkiye'deki peynirlerin mikrobiyolojik değerleri Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliğinde belirlenmiştir (Anonim 2011) (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3 Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği Gıda Güvenliği Kriterleri

Gıda	**Mikroorganizmalar/ toksinler/ metabolitler**	**Numune alma planı**		**Limitler**	
		n	**c**	**m**	**M**
1.1. Süt, süt ürünleri ve süt bazlı ürünler					
1.1.5. Peynir (eritme peynir hariç diğer tüm peynirler)	Koagülaz pozitif stafilokoklar	5	2	10^2 kob/g	10^3 kob/g
	Salmonella	5	0	0/25 g-mL	
	L. monocytogenes	5	0	0/25 g-mL	
1.1.6. Eritme peynirler ve eritme peynir ürünleri	Stafilokokkal enterotoksinler	5	0	25 g'da bulunmamalı	
	E. coli	5	0	$<10^1$	
	L. monocytogenes	5	0	0/25 g-mL	

n: Numune sayısı;
c: m ile M limiti arasında değere sahip olmasına izin verilen numune sayısı

Enterotoksin üreticisi *S. aureus* suşları, çiğ sütten üretilen peynirlerde görülen ana mikrobiyolojik tehlikelerden birisi olarak kabul edilir. Özellikle peynir yapımının erken aşamalarında yeterli pıhtı oluşumu sağlanamazsa, ortamdaki *S. aureus* sayısı enterotoksin üretimi için gereken minumum sayı olan 10^5 kob/g'dan daha yüksek kritik yoğunluğa ulaşabilir (Bulajic vd. 2017).

İlk stafilokokkal gıda zehirlenmesinin, 1884 yılında ABD'de Michigan eyaletinde kaşar peynirlerin sebep olduğu büyük bir salgından dolayı olduğu rapor edilmiştir (Cretenet vd. 2011). Bu salgını takiben birkaç yıl sonra, 1914'te Barber, mastitisli sütün oda sıcaklığında bırakıldığında stafilokokların zehirli bir madde ürettiğini ve bu sütün tüketiminin bir gıda zehirlenmesine sebep olduğunu göstermiştir (Cretenet vd. 2011, Othman vd. 2018). Ayrıca ABD'de 1975-1982 yılları arasında gerçekleşen stafilokokkal gıda zehirlenmelerinin %36'sının kırmızı et, %12,3'ünün salata, %11,3'ünün kanatlı eti, %5,1'inin pastacılık ürünleri, %1,4'ünün ise süt ürünleri ile deniz ürünleri tüketimi sonrasında görüldüğü bildirilmiştir (Bhatia ve Zahoor 2007).

19. yüzyılın başından itibaren peynir ve çiğ süt gibi süt ürünleri, stafilokokkal gıda zehirlenmelerinin en önemli kaynağı olarak gösterilmiştir. ABD'de 1930'ların sonlarında stafilokokkal gıda zehirlenme vakalarının en önemli nedeninin sütten kaynaklandığı belirlenmiştir. Bu oran 1940, 1950 ve 1960 yıllarında ise sırasıyla %26, %50 ve %30 olarak raporlanmıştır. Bu süt kaynaklı zehirlenmelerin çiğ süt, pastörize süt, peynir, dondurma, tereyağı ve yağsız süt tozu gibi çeşitli süt ürünlerini içerdiği bildirilmiştir. Sütün pastörizasyonu ve süt işletmelerindeki hijyen koşullarındaki iyileştirmelerle birlikte; ABD, İngiltere ve diğer endüstrileşmiş ülkelerde süt ve süt ürünleri kaynaklı salgınlar önemli ölçüde azalmıştır (Mostert ve Jooste 2002). Fransa'da 1999-2000 yılları arasındaki stafilokokkal gıda zehirlenmelerinin %32'sinin süt ürünlerinden özellikle de çiğ sütten üretilen peynirden kaynaklandığı rapor edilmiştir (Bhatia ve Zahoor 2007). 1994-2006 yılları arasında İsviçre'de, koagülaz pozitif stafilokokların, *Campylobacter* ve *Salmonella*'nın ardından gıda kaynaklı mikrobiyel salgınların üçüncü nedeni olduğu belirlenmiştir. Ayrıca salgınların çoğunun yöresel olarak üretilen peynirlerin tüketimi sonucu oluştuğu tespit edilmiştir (Baumgartner vd. 2014). İngiltere'de 1969 ile 1990 yılları arasında görülen stafilokokkal gıda zehirlenmelerinin %53'ünün et ürünleri, %22'sinin kanatlı eti, %8'inin süt ve süt ürünleri, %7'sinin deniz ürünleri ve %3,5'inin ise yumurtadan kaynaklandığı rapor edilmiştir (Bhatia ve Zahoor 2007). Avrupa'daki peynirlerin yaklaşık %10'u insan sağlığına ciddi bir potansiyel tehdit oluşturan çiğ sütten üretilmektedir. Burunlarında veya ellerinde enterotoksin üreticisi *S. aureus* taşıyan peynir üreticilerinin, fiziksel temas veya solunum sekresyonları yoluyla gıda kontaminasyonlarının ana kaynakları olduğu düşünülmektedir (Rola vd. 2016).

2013 yılında yayınlanan EFSA raporuna göre, Avrupa Birliği'nde stafilokok toksinlerinin neden olduğu toplam 386 gıda kaynaklı salgın tespit edilmiştir. Bu salgınların çoğu ise, pastörize edilmemiş sütten üretilen peynir tüketiminin yaygın olduğu Fransa'da kaydedilmiştir (Rola vd. 2016, Bulajic vd. 2017). Çizelge 2.4'te yıllar bazında dünyada gözlemlenen süt ve süt ürünlerine ilişkin gıda zehirlenme vakaları özetlenmeye çalışılmıştır (Cretenet vd. 2011).

Çizelge 2.4 Süt ve süt ürünlerine ilişkin dünyadaki gıda zehirlenme vakaları

Ülke	Yıl	Vaka Sayısı	Gıda Türü	Süt türü	Kaynak
ABD	1884	Belirtilmemiş	Peynir	Belirtilmemiş	Bergdoll 1979
ABD	1958	200	Peynir	Çiğ süt	Johnson vd. 1990b
ABD	1965	Belirtilmemiş	Peynir	Belirtilmemiş	Zehren ve Zehren 1968
Kanada	1977	12	Peynir	Belirtilmemiş	Johnson vd. 1990b
Kanada	1980	62	Lor Peyniri	Belirtilmemiş	Todd 1981a
ABD	1981	16	Peynir	Pastörize	Altekruse vd. 1998
İngiltere	1983	2	Peynir	Pastörize	Barrett 1986
Fransa	1983	20	Peynir	Çiğ süt	De Buyser vd. 1985
İskoçya	1984	27	Peynir	Çiğ süt	Bone vd. 1989
İskoçya	1985	2	Keçi sütü	Pastörize edilmemiş	Sharp 1989
ABD	1985	860	Çikolatalı süt	Pastörize	Evenson vd. 1988
İsrail	1987	3	Keçi sütü	Çiğ süt	Gross vd. 1988
İngiltere	1988	155	Peynir	Pastörize edilmemiş	Maguire vd. 1991
Brezilya	1994	7	Peynir	Belirtilmemiş	Pereira vd. 1996
Fransa	1997	140	Peynir	Çiğ süt	Kerouanton vd. 2007
Fransa	1998	62	Peynir	Çiğ süt	Kerouanton vd. 2007
Fransa	1998	37	Yarı sert peynir	Çiğ süt	Kerouanton vd. 2007
Japonya	2000	13420	Süt tozu	Belirtilmemiş	Asao vd. 2003 Ikeda vd. 2005

Çizelge 2.4 Süt ve süt ürünlerine ilişkin dünyadaki gıda zehirlenme vakaları (devam)

Ülke	Yıl	Vaka Sayısı	Gıda Türü	Süt türü	Kaynak
Fransa	2001	4	Yumuşak peynir	Belirtilmemiş	Kerouanton vd. 2007
Fransa	2001	46	Yarı sert peynir	Çiğ süt	Kerouanton vd. 2007
Fransa	2002	104	Koyun peyniri	Çiğ süt	Kerouanton vd. 2007
Fransa	2009	23	Peynir	Pastörize edilmemiş	Ostyn vd. 2010

Lübnan'da yer alan Beka vadisinden 2004 yılı Ağustos ve Aralık ayları arasında rastgele toplanan baladi, şankleş ve kişk peynirleri *S. aureus* ve *S. saprophyticus* varlığı açısından incelenmiştir. Çalışmada 83'ü kişk, 45'i baladi ve 36'sı şankleş peyniri olmak üzere 164 örnek toplanmıştır. İncelen 164 örnekten toplamda 321 koloninin *Staphylococcus* spp. olduğu belirlenmiştir. Moleküler çalışmalar sonrasında; 29 izolat *S. aureus* ve 17 izolat ise *S. saprophyticus* olarak değerlendirilmiştir (Zouhairi vd. 2010).

Malezya'da 2007 yılında Eylül ve Kasım ayları arasında yapılan bir çalışmada, süt ürünleri fabrikalarından ve marketlerden toplanan 50 örnek (12 çiğ inek sütü, 13 pastörize süt, 13 keçi sütü, 6 yoğurt ve 6 peynir örneği) *S. aureus* varlığı bakımından incelenmiştir. İncelenen 50 örneğin 5'inde *S. aureus* olduğu belirtilmiştir (Sasidharan vd. 2011).

2008 yılında Brezilya'da peynir üreten bir fabrikada yapılan bir çalışmada; personel, çiğ süt ve peynir örneklerinden alınan 140 numunenin 73 tanesinin S. *aureus*'la kontamine olduğu belirlenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde en önemli *S. aureus* kontaminasyon kaynağının çiğ süt olduğu görülmüştür (Andre vd. 2008).

İran'da 300 adet çiğ süt, pastörize süt ve dondurma örneği ile yapılan araştırmada, çiğ süt örneklerinin %50'sinin (50 adet), pastörize süt örneklerinin %2'sinin (2 adet), ve

dondurma örneklerinin %26'sının (26 adet) *S. aureus*'la kontamine olduğu tespit edilmiştir. Sırasıyla 45, 1 ve 23 izolatın ise *nuc* geni taşıdığı ve 20 izolatın da dirençli *mecA* geni içerdiği saptanmıştır (Mirzaei vd. 2012).

2013 yılında benzer şekilde İran'da yapılan başka bir çalışmada ise, farklı yerlerden temin edilen 100 adet beyaz peynir ve feta peyniri, *S. aureus* varlığı bakımından incelenmiştir. Yapılan çalışmanın sonucunda örneklerin %25'inden *S. aureus* izole edilmiştir (Arefi vd. 2014).

Polonya'nın Olsztyn bölgesindeki yerel pazarlardan ve çeşitli perakende hazır gıda ürünlerinden (peynirler, kurutulmuş etler, sosisler, tütsülenmiş balıklar, salatalar) elde edilen 858 örneğin stafilokok varlığı bakımından taraması yapılmıştır. İzole edilen suşların 113'ünün stafilokok olduğu tespit edilmiştir. PCR amplifikasyonuna göre 55'inin *S. aureus*, 23'ünün *S. xylosus*, 6'sının *S. saprophyticus*, 4'ünün *S. epidermidis* ve 25'inin diğer *Staphylococcus* spp. olduğu belirlenmiştir (Chajecka-Wierzchowska vd. 2014).

Azerbaycan'da yapılan bir çalışmada ise, kırsal kesimde faaliyet gösteren yerel üreticilerin ürettiği peynir örneklerinden tipik 120 adet *S. aureus* izolatı izole edilmiştir. Yapılan fenotipik ve moleküler testlerde 110 suşun koagülaz pozitif stafilokok olduğu belirlenmiştir. 110 izolatın 16'sının ise *S. aureus* olduğu moleküler çalışmalarla kanıtlanmıştır (Shanehbandi vd. 2014).

İran'ın Mazandaran Eyaletindeki çiğ süt (inek ve koyun) ve süt ürünlerinde (geleneksel peynir ve kaşk) *S. aureus*'un yaygınlığını belirlemek amacıyla, Ocak 2006 ve Aralık 2013 tarihleri arasında bir çalışma yapılmıştır. Perakende marketlerden 1930'u çiğ süt ve 720'si süt ürünü (450 geleneksel peynir, 270 kaşk peyniri) olmak üzere toplam 2650 numune satın alınmıştır. 2650 örneğin 328'inin (%12,4) *S. aureus*'la kontamine olduğu belirlenmiş olup, bunların 162'si (%15,7) çiğ inek sütü, 86'sı (%9,6) çiğ koyun sütü, 49'u (%10,9) geleneksel peynir ve 31'i de (%11,5) kaşk peynirinden izole edilmiştir (Jamali vd. 2015).

Aralık 2011-2012 yılları arasında Dakka şehrinin farklı alanlarından ve süpermarketlerden toplanan 40 çiğ süt ve 40 peynir örneği *S. aureus* varlığı bakımından incelenmiştir. İncelenen 80 örnekten 9'u çiğ süt ve 8'i peynir olmak üzere toplam 17 örneğin *S. aureus*'la kontamine olduğu belirlenmiştir (Nusrat vd. 2015).

2011-2013 yılları arasında Polonya'daki dokuz süt çiftliğinden toplanan çiğ süt, yarı mamul ürün ve beyaz peynir örneklerinden oluşan 244 örnek incelenmek üzere alınmıştır. 244 örneğin 122'sinin (%50) *S. aureus*'la kontamine olduğu tespit edilmiştir (Rola vd. 2016).

Mısır'da yapılan bir çalışmada da, çiğ süt ve süt ürünlerinde MRSA prevalansı araştırılmıştır. Bu amaçla farklı perakende satış mağazalarından ve süpermarketlerden toplam 200 örnek (çiğ süt, Damietta peyniri, Kareish peyniri, dondurma ve yoğurt) toplanmıştır. Damietta peyniri, Kareish peyniri, dondurma ve yoğurt örneklerinde, Avrupa Ekonomik Topluluğu gıda mevzuatına göre *S. aureus* için belirlenen 100 kob/g maksimum sınırın aşıldığı tespit edilmiştir. Eşzamanlı amplifikasyon *nuc, coa* ve *mecA* gen varlıkları araştırılan örneklerin toplam %53'ünün (106/200) MSRA pozitif olduğu doğrulanmıştır. MRSA pozitif örneklerin %75'i çiğ süt, %65'i Damietta peyniri, %40'ı Kareish peyniri, %50'si dondurma ve %35'i yoğurttan izole edilmiştir (Al-Ashmawy vd. 2016).

Minas fresk peynirlerinde *S. aureus* kontaminasyon düzeyini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, 2012 yılı Haziran ve Ağustos ayları içerisinde perakende satış yerleri ve süpermarketlerden 56 yerel ve 10 endüstriyel Minas freskal peynir örneği alınmıştır. Yapılan analizler sonucu 10 endüstriyel Minas freskal peynir örneğinden 2'sinin (%20) ve yerel minas freskal peynirlerinin 27'sinin (%48,2) Brezilya mevzuatına göre maksimum yasal sınır olarak belirlenen sınırlardan daha yüksek sayıda koagülaz pozitif stafilokok içerdiği rapor edilmiştir (Ferreira vd. 2016).

Güney İtalya'da 2008-2014 yılları arasında toplam 3760 süt örneği ve süt ürünleri (yıllık ortalama 537 numune), çeşitli süt işletmelerinden toplanmış ve *S. aureus'*un tespiti için incelenmiştir. 3760 süt ve süt örneğinden, toplam 484 adet *S. aureus* (%12,9) suşu izole

edilmiştir. *S. aureus* suşlarının 40'ının (%8,3) ise MRSA olduğu belirlenmiştir (Basanisi vd. 2017).

Belgrad'daki yerel pazarlardan (n=28) ve Sırbistan'ın güneyinde bulunan yerel peynir üreten Sjenica Pester platosundan Sjenica peyniri (n=7), Zlatar Dağı yaylaları Nova Varos bölgesinden Zlatar peyniri (n=18) ve Branicevo bölgesindeki Homolje Dağlarının bulunduğu Zagubica bölgesinden Homolje peyniri (n=18) olmak üzere 71 adet çiğ sütten üretilmiş peynir numunesi toplanmıştır. Numunelerin Baird Parker agara ekimi yapılmış olup, muhtemel koloniler toplanarak toplamda 94 izolat elde edilmiştir. Analizler sonucunda yirmi yedi (%38,03) peynir örneğinin, Avrupa Birliği ve Sırp mevzuatı tarafından belirlenen limit olan 10^5 kob/g yasal sınırının üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Tanımlanan toplam 94 izolatın 47'si (%50) stafilokok olup, bunların 36'sının (%76,6) *S. aureus* olduğu belirlenmiştir. Geri kalan izolatların (%50) ise stafilokok olmadığı tespit edilmiştir (Bulajic vd. 2017).

Brezilya'da beş süt işletmesinde 8 ay boyunca *S. aureus* oluşumunun belirlenmesi amacıyla, 421 örnek toplanmıştır. 421 örneğin 31'inin (%7,4) *S. aureus* olduğu tespit edilmiştir (Dittmann vd. 2017).

Brezilya'da küçük ölçekli süt ve süt ürünleri işleyen 3 fabrikada benzer bir çalışma yapılmıştır. Toplanan 64 örnekten 33 tanesinin *S. aureus*'la kontamine olduğu ve kontamine olan örneklerin %82'sinin tüketime hazır peynirler olduğu belirlenmiştir. Bu üç fabrikanın *S. aureus* ile kontaminasyon oranları sırasıyla %60,8, %21 ve %68,2'dir (Alves vd. 2018).

Meksika'da yapılan bir çalışmada yerel çiftliklerden çiğ inek sütü (282 numune), çiğ inek sütünden üretilmiş peynir (46 numune), tavuk eti (19 numune), kıyılmış domuz eti (48 numune), yerel pazar ve süpermarketlerden temin edilen kıyma dana eti (45 numune) olmak üzere 440 adet hayvansal kökenli gıda örneği toplanmıştır. Örnekler *S. aureus*, MRSA ve metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok varlığı açısından değerlendirilmiştir. Yapılan testler sonucunda 440 numunenin 90'ının (%20,5) metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve 10'unun da (%2,3) metisilin dirençli koagülaz

negatif stafilokoklar ile kontamine olduğu belirlenmiştir. MRSA suşuna ise rastlanmamıştır (Gaerste-Diaz vd. 2018).

Kore'de yerel çiftliklerde üretilen peynirlerden izole edilen gıda kaynaklı patojenlerin patojenitesini ve antimikrobiyel direncini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada, 18 *Bacillus cereus*, iki *Escherichia coli* ve yedi *S. aureus* dâhil olmak üzere 27 izolat, virülans ve toksin genlerini saptamak için moleküler testlere tabi tutulmuştur. 7 *S. aureus* izolatından 3'ünde (%42,9) metisilin direnci ile ilişkili *mecA* geni tespit edilmiştir (Jang vd. 2018).

Brezilya'da yapılan bir başka çalışmada ise, 7 farklı endüstriyel markalı Minas peynirinden 35 örnek alınmıştır. Peynir markası başına 22 ile 47 arasında örnek olmak üzere 208 suş izole edilmiştir. İzolatların %7,2'si *S. haemolyticus*, %4,3'ü *S. aureus* ve %2,9'u ise *S. epidermidis* olarak tanımlanmıştır (Resende vd. 2018).

Koalho peynirinin mikrobiyolojik kalitesini değerlendirmek amacıyla Brezilya'da 2013 yılı ocak ve mayıs ayları arasında yapılan bir çalışmada, 3 küçük ölçekli fabrikadan haftalık olarak 40 süt ve 30 koalho peyniri örneği alınarak incelenmiştir. Birinci fabrikadan 10 çiğ süt, 10 pastörize süt ve 10 peynir örneği, ikinci ve üçüncü fabrikadan ise 10 çiğ süt ve 10 peynir örneği alınarak toplam 70 örnek incelemeye tabi tutulmuştur. 40 süt örneğinin 11'inde (%27,5) ve 30 peynir örneğinin 22'sinde CPS tespit edilmiştir. Süt ve koalho peynirinden toplam 479 *Staphylococcus* spp. izole edilmiş olup, bunun 148'i (%30,9) CPS ve 109'u ise (%73,6) *S. aureus* olarak belirlenmiştir (Pereira vd. 2018).

Tunus'un farklı bölgelerinden geleneksel ve ticari 136 süt ürünü örneği *S. aureus* varlığı bakımından taraması yapılmak amacıyla toplanmıştır. Süt (inek, keçi ve deve) (n = 72), lben (n = 10), raib (n = 10), tereyağı (n = 10) ve peynir dâhil olmak üzere çeşitli geleneksel ve ticari süt ürünlerinden toplam 136 örnek rastgele seçilmiş olup, birkaç perakende mağazasından ve Tunus'un farklı kırsal bölgelerinden elde edilmiştir. Lben ve raib, Tunus'ta hem geleneksel hem de ticari ürün olarak satılan iki popüler süt ürünüdür. Örnekler 2016-2017 yılları arasında alınmış ve tüm numuneler toplandıkları

gün *S. aureus* varlığı açısından incelenmiştir. 136 örneğinin 26'sında (%19,2) *S. aureus* bulunmuştur ve tüm izolatların MSSA olduğu tespit edilmiştir. Keçi sütü hariç diğer tüm süt ürünleri *S. aureus* tarafından kontamine olmuştur. Peynir örnekleri, *S. aureus* kontaminasyonunun en yüksek prevalansını (15 örnekte 4; %26,7) göstermiştir. İnek sütü örneklerinin %24,6'sında (n = 14) ve lben örneklerinin %21,4'ünde (n = 3) *S. aureus* saptanmıştır. Diğer ürünlerde ise; ricotta'da %6,7, raibta %10, deve sütünde %16,7 ve tereyağı örneklerinde %20 arasında değişmekte olduğu görülmüştür (Gharsa vd. 2019).

Aralık 2016 ve Mayıs 2017 tarihleri arasında, Yunanistan'ın kuzey-orta ve kuzey-doğu bölgelerinde bulunan dört süt tesisinde *S. aureus* varlığını araştırmak amacıyla, 18'i çiğ süt, (9 sığır, 7 koyun ve 2 keçi), 74'ü önceden paketlenmiş yumuşak ve sert peynir, yoğurt ve tereyağı, 56'sı çalışanlardan alınan burun swab örneği ve 157'si ise ekipman yüzeylerinden (kapı kolları, hortumlar, peynir kesiciler, bıçaklar, kaşıklar, topuzlar, tanklar) alınan swab örnekleri olmak üzere 305 örnekten numune toplanmıştır. Numunelerin %22'sinin (67 adet) *S. aureus*'la kontamine olduğu belirlenmiştir. Kontamine olan numunelerin 7'sinin (%38,9) toplanan çiğ süt numunelerinden, 25'inin (%44,6) çalışanlardan alınan örneklerden, 33'ünün (%21) ekipmanlardan alınan örneklerden ve 2'sinin ise (%2,7) süt ürünlerinden alınan numunelerden oluştuğu tespit edilmiştir (Papadopoulos vd. 2019).

Castro vd. (2020), tarafından Brezilya'da yapılan bir çalışmada ise, yöresel minas peynirlerinin üretim aşamasında *S. aureus* varlığı araştırılmıştır. Çiğ sütten (n=14), minas peynirinden (n=42), endojen starter kültürden (n=5) ve 9 küçük peynir işletmesinde çalışan personelden (n=15) olmak üzere toplam 76 stafilokok izole edilmiştir. Yapılan tanımlayıcı testler sonucunda, 76 izolatın tamamının *S. aureus*'la kontamine olduğu tespit edilmiştir.

Ülkemizde de süt ve süt ürünlerinin *S. aureus* varlığı bakımından taramasının yapılmış olduğu çalışmalar aşağıda kısaca özetlenmiştir.

2011 yılında Ankara ilinde çeşitli satış yerlerinden elde edilen süt ve peynir örnekleri ile yapılan bir çalışmada, süt örneklerinin %35'inden, peynir örneklerinin ise %20,2'sinden *S. aureus* izole edilmiştir (Yücel ve Anıl 2011).

Urfa peynirlerinde *S. aureus*'un varlığını araştırmak ve enterotoksijenik potansiyelini karakterize etmek amacıyla Şanlıurfa ilindeki süpermarketler ve perakende satış yerlerinden temin edilen 127 peynir örneği incelenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda 127 peynir örneğinin 40 tanesinin (%31,5) *S. aureus*'la kontamine olduğu tespit edilmiştir (Kav vd. 2011).

Ankara'da yapılan başka bir çalışmada ise, 200 peynir örneğinden 12 tanesinin *S. aureus*'la kontamine olduğu belirlenmiştir (Can ve Çelik 2012).

2012 yılı Mart ve Temmuz ayları arasında, Ankara'da bulunan üç küçük süt işleme tesisinden çiğ süt (50 adet), Türk beyaz peynir (50 adet) ve dondurmadan (50 adet) oluşan toplam 150 örnek toplanmıştır. *S. aureus* çiğ sütlerin %56'sı (28 adet), peynirlerin %48'i (24 adet) ve dondurma örneklerinin %36'sından (18 adet) izole edilmiştir (Gündoğan ve Avcı 2014).

Hatay ilinde Agustos 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada da, toplam 160 örnek toplanmıştır. Örneklerin 50'sini çiğ süt, 50'sini peynir, 30'unu tavuk eti ve 30'unu da kıyma oluşturmuştur. Örneklerin 20'sinin (%12,5) *S. aureus*'la kontamine olduğu belirlenmiştir. 20 pozitif örnekten izole edilen toplam 40 izolatın *S. aureus* olduğu moleküler olarak doğrulanmıştır. 40 izolatın 25'i çiğ sütten, 4'ü peynirden ve 11'i ise tavuk etinden izole edilmiştir (Can vd. 2017).

İstanbul ve Şanlıurfa'daki halk pazarı ve marketlerde satışa sunulan Urfa peyniri örnekleri kullanılarak yapılan bir çalışmada ise, analiz edilen toplam 52 adet Urfa peyniri örneğinin 48'inde (%92) ortalama 4,48±1,76 log kob/g düzeyinde *S. aureus* tespit edilmiştir (Bingöl ve Toğay 2017).

Kasım 2012 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında Samsun'da farklı süt çiftliklerinden ve küçük işletme sahiplerinden her ay 30 ila 35 örnek incelenerek toplam 200 örnek (100 manda çiğ süt, 50 manda pıhtılaşmış krema ve 50 çiğ sütten üretilen manda peynir örneği) *S. aureus* varlığı bakımından analiz edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda 200 numunenin 56'sında (%28) *S. aureus* varlığı belirlenmiştir. Bunların 30'unu (%30) çiğ süt, 9'unu (%18) pıhtılaşmış krema ve 17'sini ise (%34) peynir oluşturmuştur (Saka ve Gulel 2018).

İzmir, Manisa ve Aydın şehirlerindeki yerel pazarlardan satın alınan 31 ambalajsız peynir örneğinden toplam 207 izolat elde edilmiştir. İzolatların yalnızca 3'ünün *S. aureus* olduğu belirlenmiştir (Kadiroğlu vd. 2019).

2.6 Antibiyotik Dirençlilik

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonlara karşı savaşmak için en yaygın ve etkili silahlardır (Catalán-Matamoros vd. 2019). Antibiyotiklerin keşfi ile yaklaşık 60 yıldan fazla süredir, antibiyotikler antimikrobiyel ajan olarak bakterilerin kontrolünde kullanılmaktadır. Ancak antibiyotiklerin aşırı veya kontrolsüz kullanımı nedeniyle gelişen antibiyotik dirençlilik durumu günümüzde küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Terentjeva vd. 2019, Zang 2019). Uzun süreli antibiyotiklere maruz kalmak, bakterilerin biyokimyasal ve fizyolojik olarak olumsuz çevre koşullarında yaşamını sürdürmesini ve adapte olmasını sağlamıştır (Yüce 2001, Abriouel vd. 2017).

Antimikrobiyel ajanlara karşı direnç, doğal direnç ve kazanılmış direnç olmak üzere iki başlık altında sınıflandırılabilir (Yüce 2001).

Doğal Direnç: İçsel direnç, birincil veya doğuştan gelen direnç olarak da bilinmektedir. Doğal direnç bakterinin bir antimikrobiyel maddeye veya ajana duyarsızlığı olarak değerlendirilmekte olup, genellikle antimikrobiyel ajanın bakterinin hedef yapısını taşımaması veya ulaşamaması durumu olarak bilinmektedir. Örnek olarak hücre duvarı bulunmayan bakterilerin β-laktam grubu antibiyotiklere ve glikopeptidlere direnç

göstermesi ya da *Mycoplasma* suşları gibi Gram negatif bakterilerin vankomisin direnci göstermesi verilebilmektedir (Van Duijkeren vd. 2018).

Kazanılmış Direnç: Doğal direnç cinse ya da türe özgü iken, kazanılmış direnç suşa özgüdür. Yabancı direnç geninin kazanılması ya da kromozomal hedef genlerinin mutasyonal modifikasyonu ile olabilmektedir. Bu direnç mekanizması 3 farklı şekilde gerçekleşebilir (Van Duijkeren vd. 2018):

1. Antimikrobiyellerin kimyasal modifikasyonu veya parçalanması sonucu enzimlerin inaktivasyonu,
2. Antimikrobiyellerin artan akış veya azalan giriş sebebiyle hücre içi birikiminin azalması,
3. Mutasyon, kimyasal modifikasyon ya da hedef bölgesinin korunması sebebiyle hücresel bağlanma bölgesinde meydana gelen değişiklikler.

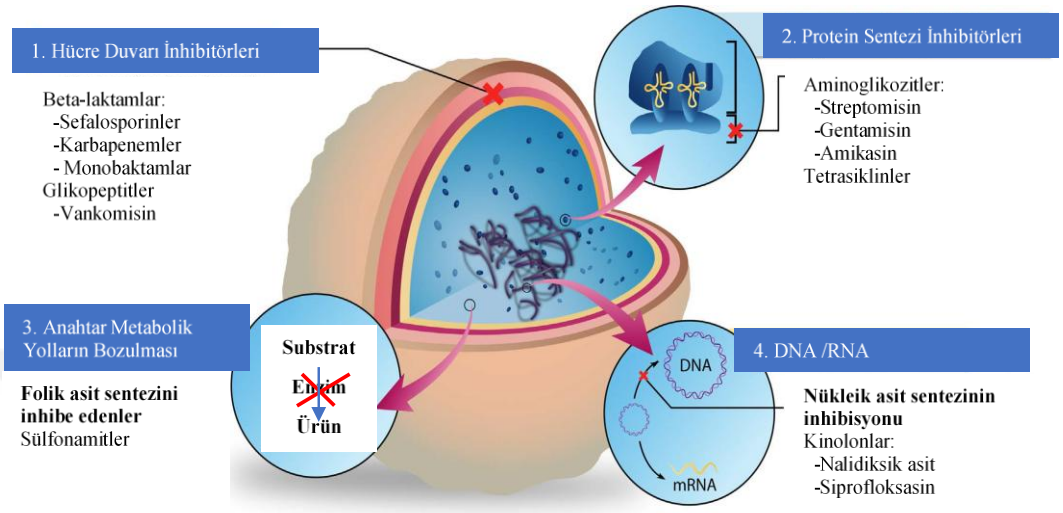
Linkomisin, aminoglikozit, eritromisin ve streptomisine karşı direncin bu şekilde oluştuğu düşünülmektedir (Yüce 2001).

2.7 Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

Antibiyotikler; bakteri, küf ve bitkiler tarafından sentezlenebilen ya da yarı sentetik veya sentetik olarak üretilebilen, bazı mikroorganizmaların gelişimlerini engelleyen veya inhibe eden maddelerdir (Erdoğan ve Korukluoğlu 2018). Patojenik bakterilere karşı potansiyel kemoterapötik ajanlar olarak antibiyotiklerin keşfi, 1928'de ilk antibiyotik olan “penisilin” i keşfeden Sir Alexander Fleming tarafından yapılmıştır. O zamandan beri birçok antibiyotik keşfedilmiştir (Abriouel vd. 2017).

Günümüzde 10 antibiyotik sınıfı tanımlanmış olup, birçok antibiyotik sentetik kökene sahiptir (Vikesland vd. 2019). Spesifikasyonlar antibiyotikten antibiyotiğe değişmekle birlikte, antibiyotikler genellikle birkaç iyi tanımlanmış mekanizmadan birisi aracılığıyla, bakteriyel hedefleri etkisiz hale getirmektedir (Şekil 2.1). Bunlar, hücre duvarı sentezinin inhibisyonu (örneğin Beta-laktamlar, glikopeptitler), anahtar

metabolik yolların bozulması (örneğin sülfonamitler), protein sentezinin inhibisyonu (örneğin tetrasiklinler, aminoglikozitler), nükleik asit sentezinin inhibisyonu (örneğin florokinolonlar) şeklinde özetlenebilir (Simoes vd. 2018).



Şekil 2.1 Etki mekanizmalarına göre antibiyotiklerin sınıflandırılması

2.7.1 β -Laktam grubu antibiyotikler

β-laktam grubu antibiyotikler, hücre duvarı biyosentezine spesifik olarak müdahale eden antibiyotik sınıfları arasındadır (Simoes vd. 2018). Bu antibiyotik sınıfının üyeleri, oldukça reaktif olan 3-karbon ve 1-azot halkasından oluşan dört üyeli beta-laktam halkası içermektedir (Sköld 2011, Etebu ve Arikekpar 2016). Beta-laktam grubu antibiyotiklerin en önemli temsilcileri arasında Penisilinler, Sefalosporinler, Monobaktamlar ve Karbapenemler bulunmaktadır (Etebu ve Arikekpar 2016).

Penisilin, Alexander Fleming tarafından keşfedilen ilk antibiyotiktir. Penisilin sınıfının üyeleri arasında Penisilin G, Penisilin V, Oksasilin (dikloksasilin), Metisilin, Nafsilin, Ampisilin, Amoksisilin, Karbenisilin, Piperasilin, Mezlosilin ve Ticarsilin bulunmaktadır (Etebu ve Arikekpar 2016). Penisilinin klinik olarak uygulanmaya başlamasından sadece birkaç yıl sonra, *S. aureus* bir plazmit geni tarafından kodlanan β-laktamazın neden olduğu direnç geliştirmiş ve böylelikle penisilini etkisiz hale

getirebilen dirençli suşlar yaygınlaşmıştır (Nikaido 2009, Davies ve Davies 2010). 1959 yılında β-laktamaz enzimine dayanıklı yarı sentetik bir antibiyotik olan metisilin bulunmuştur. Ancak metisilinin keşfinden kısa bir süre sonra bilinen ilk MRSA izolatı 1961'de bir İngiliz hastanesinde tanımlanmış ve "COL" izolatı olarak adlandırılmıştır (Sancak 2011, Rennie 2012, Oliveira vd. 2018). Daha sonra ampisilin, karbenisilin ve amoksisilin gibi bazı antibiyotikler, farklı yan zincirlerle yarı sentetik olarak geliştirilmiştir (Etebu ve Arikekpar 2016).

Sefalosporinlerin bilinen ilk üyesi 1945 yılında *Cephalosporium acremonium* mantarından izole edilmiştir. Bu antibiyotik grubunun üyeleri, yapısal ve etki tarzı olarak penisiline benzemektedir (Etebu ve Arikekpar 2016). Sefalosporinler, dört üyeli beta-laktam halkasına bağlı altı üyeli, heterosiklik, kükürt içeren bir halka (dihidrotiazin) alarak penisilinden farklılaşmıştır. İlk başarılı yarı sentetik sefalosporin sefaloridin olup bunu diğer sefalosporinler izlemişir (Sköld 2011). Sefalosporinler en sık reçete edilen ve uygulanan antibiyotik gruplarındandır (Etebu ve Arikekpar 2016).

Monobaktamlar *Chromobacterium violaceum* bakterisinden elde edilmiştir (Etebu ve Arikekpar 2016). Monobaktamlarda dört üyeli antibakteriyel beta-laktam yapısı tek başınadır ve penisilinler ve sefalosporinlerde olduğu gibi başka bir heterosiklik halkaya kaynaşmamıştır. Antibakteriyel etkiye sahip en basit beta-laktamdır (Sköld 2011). Aztreonam, dar bir aktivite spektrumuna sahip, yarı sentetik, piyasada bulunan tek monobaktam antibiyotiktir (Etebu ve Arikekpar 2016). Gram negatif bakteriler üzerinde iyi bir etkisi vardır (Sköld 2011).

Karbapenemler, çok sayıda patojene karşı olağanüstü geniş bir aktivite spektrumu ile enfeksiyonlarda etkinliği kanıtlanmış bakterisidal etkili antimikrobiyel ajanlardır. Bu antibiyotikler, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı en etkili antimikrobiyel ajanlar olup, çeşitli enfeksiyonları tedavi etmek için klinik olarak kullanılmaktadırlar (Silva vd. 2020). *Streptomyces cattleya*'dan izole edilen ilk karbapenemin tiyenamisin olduğu kabul edilmektedir. Tiyenamisinler etkili antibakteriyellerdir ve geniş bir antibakteriyel spektrum gösterirler. Ayrıca, betalaktamazlara karşı oldukça dirençlidirler (Sköld 2011). Çok sayıda başka karbapenem de tanımlanmıştır (Etebu ve Arikekpar

2016). 1980'lerden bu yana, imipenem, meropenem ve doripenem dahil karbapenem antibiyotikler, birçok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonuna karşı kullanılmaktadır (Silva vd. 2020).

Beta-laktam grubu antibiyotiklere direnç; esas olarak beta-laktamazlar yoluyla Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanma yeteneğinin azalmasına bağlıdır. Beta-laktamazlar yoluyla inaktivasyon en yaygın görülen direnç şeklidir ve çok çeşitli beta-laktamazlar bulunmaktadır (Van Duijkeren vd. 2018).

β-laktam grubu antibiyotiklerin enzimatik inaktivasyonu, β-laktam halkasındaki amino bağının β-laktamazlar tarafından parçalanmasına dayanmaktadır (Van Duijkeren vd. 2018). Bakteri β-laktam halkasındaki amino bağlarını parçalayan ve böylece β-laktam grubu antibiyotiklerin bakteriyel hücre duvarı sentezine müdahale etme yeteneğini inaktive eden bir β-laktamaz enzimi üretmektedir (Sköld 2011). β-laktam grubu antibiyotikler, penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP) katalize ettiği peptit bağı oluşum reaksiyonunu inhibe ederek, peptidoglukan birimlerinin çapraz bağlanmasını engellemekte, kendilerini bu PBP'lerin enzimlerine bağlayabilmektedir. Bu şekilde lizise ve hücre ölümüne neden olan peptidoglukan sentezine müdahale edilmekte ve yeni oluşturulan hücre duvarını kararsız hale getirmektedir (Sköld 2011, Etebu ve Arikekpar 2016, Simoes vd. 2018).

2.7.2 Tetrasiklin grubu antibiyotikler

Tetrasiklinler etkin antibakteriyel etkileri, geniş etkinlik spektrumları, hafif ve yönetilebilir yan etkileri ve düşük maliyetleri nedeniyle hem insanlarda hem de hayvanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Sköld 2011).

Tarihsel olarak, tetrasiklin grubu antibiyotik sınıfının üyeleri sentez yöntemine göre farklı nesiller halinde gruplandırılmaktadır. Biyosentez ile elde edilenlerin birincil nesil olduğu söylenmekle beraber, üyeleri arasında Tetrasiklin, Klortetesiklin, Oksitetrasiklin

ve Demeklosiklin bulunmaktadır. Doksisiklin, Limesiklin, Meklosiklin, Metasiklin, Minosiklin ve Rolitetrasiklin gibi üyeler, yarı sentezin türevleri oldukları için ikincil nesil, Tigesiklin gibi toplam sentezden elde edilenlerin ise üçüncül nesil olduğu düşünülmektedir (Etebu ve Arikekpar 2016). Tigesiklin bu yeni nesil antibiyotik sınıfının ilk üyesidir ve tetrasiklin (30 S ribozom-inhibitörleri) tarafından sergilenenlere benzer bir etki mekanizması sunmakla beraber, bakteri akışına bağlı direnç mekanizmalarından kaçınmak için tasarlanmıştır (Simoes vd. 2018).

S. aureus'un tetrasikline direnci *tetA* (K) ve *tetA* (L) yoluyla aktif akış ve *tetA* (M) ile ribozomal koruma olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir (Pekana ve Green 2018). Tetrasiklin grubu antibiyotikler, aminoasil tRNA'nın ribozom A bölgesine bağlanmasını önleyen 30S ribozomal alt birimine bağlanarak hücre büyümesini ve protein sentezini inhibe etmektedir (Das ve Patra 2017). *S. aureus* suşlarındaki tetrasiklin akışına, yaygın olarak pT181 plazmidi tarafından taşınan *tetA* (K) aracılık etmektedir (Pekana ve Green 2018).

2.7.3 Makrolit, linkozamit ve streptogramin grubu antibiyotikler

Makrolitler, linkozamitler ve streptograminler, yapısal olarak çok farklı olmakla birlikte, benzer etki mekanizmalarına ve direnç mekanizmalarına sahip olmaları sebebiyle birlikte sınıflandırılmaktadırlar (Sköld 2011). Ayrıca 50S ribozomal alt biriminde üst üste binen bağlanma yerlerini paylaşırlar ve bir dizi direnç geni bu antibiyotiklerin birden fazla sınıfına direnç kazandırmaktadır (Van Duijkeren vd. 2018). MLS_B grubu olarak da adlandırılmaktadırlar (Sköld 2011). Bu grupta bulunan antibiyotikler bakteri hücresinin 50S ribozomal alt ünitesini hedefleyip protein sentezini inhibe ederek, etkilerini göstermektedirler (Şen ve Özdemir 2016). Ayrıca kazanılmış direnç mekanizmaları arasında aktif dışa atım pompaları veya antibiyotikleri inaktive eden çeşitli genler bulunmaktadır (Van Duijkeren vd. 2018). Makrolit, linkozamit ve streptogramin (MLS_B) grubu antibiyotikler penisiline duyarlı hastalar için alternatif olarak stafilokokkal enfeksiyonların tedavilerinde kullanılmaktadırlar (Uzun vd. 2014, Şen ve Özdemir 2016).

Makrolitler, 14 (eritromisin), 15 (azitromisin) veya 16 üyeli (spiramisin) makrosiklik lakton halkası ile bu halkaya bağlı şekerlerden meydana gelmektedir (Güneşer 2009). İlk makrolit olan eritromisin, 1952 yılında J. M. McGuire tarafından izole edilmiştir (Etebu ve Arikekpar 2016). Yaklaşık 60 yıl önce klinik kullanımına başlanan eritromisin Gram pozitif koklara karşı iyi aktivite gösterirken, *Campylobacter* spp. gibi bazı Gram negatif bakterilere karşı da aktiviteye sahiptir (Van Duijkeren vd. 2018). Ayrıca *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu peptik ülserin kombinasyon tedavisinin standart bir bileşenidir (Sköld 2011).

Linkozamitlerin antibakteriyel spektrumu Gram pozitif kokları, anaerobik bakterileri ve bazı atipik bakterileri içermektedir. *Enterobacteriaceae, Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. ise linkozamitlere duyarlı değildir. Linkozamitlerin ilk üyesi Linkomisin, 1962 yılında *Streptomyces lincolnensis* subsp. *lincolnensis*'in fermantasyonundan izole edilmiştir (Kwon 2017). Heterosiklik, beş üyeli, azot içeren bir halkaya bir amit bağı içinde bir amino şekeri olan oldukça basit bir kimyasal yapıya sahiptir (Sköld 2011). Linkozamitler yapısal olarak makrolitlerden farklı olmasına rağmen, antibakteriyel etkisi oldukça benzerdir. Bakteriyel ribozomun hedef bölgesinin değiştirilmesi veya plazmit kaynaklı nükleotidiltransferazın inaktive olması sonucu direnç gelişmektedir (Şen ve Özdemir 2016). İnsan ribozomları yapısal olarak bakteriyel muadillerinden farklı olduğundan, linkozamitler insanlarda protein sentezine müdahale edemez (Das ve Patra 2017). Antibakteriyel spektrumu genişletmek ve antibakteriyel aktiviteyi arttırmak için yarı sentez yoluyla linkomisin'den klindamisin gibi çok sayıda analog hazırlanmıştır (Sköld 2011, Kwon 2017).

Streptograminler kendi aralarında ve farklı *Streptomyces* türlerindeki kökenlerine göre değişmektedir, ancak çift olarak benzer bir yapıya, etki mekanizmasına ve antibakteriyel spektrumlara sahiptirler. Çeşitli streptogramin üreten *Streptomyces* türlerinde çok farklı yapılara sahip A ve B olmak üzere iki form halinde bulunurlar (Sköld 2011). A grubu bileşikleri, en iyi bilinen virginiamisin M1, pristinamisin IIA, pristinamisin IIB ve dalfopristin (bir pristinamisin IIB türevi) olan çoklu doymamış siklik peptotitlerdir. B grubu bileşikleri ise ana bileşikler olarak virginiamisin S ve pristinamisin IA, IB ve IC ile siklik hekzadepsipeptidlerdir (Soriano 2010). İki bileşen, sırasıyla makrosiklik

laktonlar ve peptitlerdir. Bu iki bileşen, mikrobiyolojik düzeyde sinerjistik olarak etki eder (Kwon 2017).

Streptogramin sınıfı antibiyotikler, makrolitler ve linkozamitler gibi 50S ribozomal alt birimine bağlanarak ve protein sentezinin inhibisyonuna yol açarak antibakteriyel aktiviteyi sağlar (Das ve Patra 2017). Son 20 yılda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin yeni genlerin kazanımıyla MLS grubu antibiyotiklere karşı dirençli hale gelebileceğini göstermektedir (Van Duijkeren vd. 2018).

2.7.4 Aminoglikozit grubu antibiyotikler

Aminoglikozit grubu antibiyotikler, genellikle glikozidik bağlarla bağlanan 3-amino şeker bileşikleridir ve geniş spektrumludur (Etebu ve Arikekpar 2016, Van Duijkeren vd. 2018). Aminoglikozit grubunun antibakteriyel etkisi, ilacın bakteriyel ribozomun 30S birimine seçici bir şekilde bağlanması sonucu bakteriyel protein sentezinin inhibe edilmesi ile oluşur (Sköld 2011).

Bu antibiyotik sınıfının üyeleri arasında keşfedilen ilk ilaç, 1943'te *Streptomyces griseus*'tan izole edilen streptomisindir. Streptomisin, insanlar arasında tüberkülozun sebebi olan *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı büyük ölçüde kullanılmıştır. (Sköld 2011, Etebu ve Arikekpar 2016). Ancak toksik yan etkileri sebebiyle yeni antibiyotik ajanlar geliştirilmiştir (Kirst ve Allen 2007). Kanamisin, neomisin, paromomisin, streptomisin, tobramisin gibi ajanlar *Streptomyces* spp.'den türetilirken, gentamisin *Micromonospora*'dan türetilmiş doğal aminoglikozitlerdir. Amikasin ise kanamisinden türetilen yarı sentetik bir aminoglikozittir (Leggett 2017). Aerobik Gram negatif basillere ve bazı Gram pozitif bakterilere karşı etkilidirler (Etebu ve Arikekpar 2016). Ayrıca, β-laktam grubu antibiyotiklerle kimyasal olarak etkileşime girebilmektedirler (Leggett 2017).

2.7.5 Sülfonamit ve trimetoprim grubu antibiyotikler

Sülfonamitler, bilinen en eski antibakteriyel ajan gruplarından biridir (Maddison vd. 2008). Sülfonamitlerin bakteriler üzerindeki seçici etkisi, tüm canlı hücrelerin önemli koenzimi olan folik asit oluşumu üzerindeki inhibe edici etkilerinden kaynaklanmaktadır. Spesifik olarak, sülfonamitlerin para aminobenzoik aside yapısal benzerliği ile folik asidin bakteriyel oluşumuna müdahale ettiği gösterilmiştir (Sköld 2011).

Sülfonamitler gibi bazı antibiyotikler folik asit yapısını taklit ederek bakteriyel enzimlere rekabetçi bağlanmasına izin vermektedir. Bu şekilde DNA, RNA ve proteinlerin üretilmesinde gerekli tetrahidrofolat sentezini inhibe etmekte ve bakteri proliferasyonunun bozulmasına yol açmaktadır (Şen ve Özdemir 2016, Simoes vd. 2018).

Sülfonamitler tüm dünyada bakteriyel enfeksiyonlara karşı ucuz ve etkili ilaçlar olarak yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Ancak günümüzde sülfonamitlerin kullanımı, daha verimli antibakteriyel ilaçların varlığı, birçok patojenin bu gruba karşı direnç göstermesi ve allerjik yan etkilerin gelişmesi sebebiyle oldukça sınırlıdır (Sköld 2011, Dasenaki ve Thomaidis 2017).

Sülfonamitler para aminobenzoik asidin yapısal analoglarını temsil ederken ve dihidropteroik asit sentaz enzimini (DHPS) inhibe ederken trimetoprim, dihidrofolat redüktaz enzimini (DHFR) inhibe etmektedir (Van Duijkeren vd. 2018). Bu nedenle kombinasyon sinerjik aktiviteye sahiptir (Maddison vd. 2008). 1962 yılında trimetoprim ilk kez İngiltere'de kullanıma başlanmıştır. 1968 yılı itibariyle de sülfametoksazol ile birlikte kullanıma girmiştir (Şen ve Özdemir 2016). Sülfonamitler tek başlarına bakteriyostatiktir; bununla birlikte, trimetoprim ile birleştiklerinde bakterisidal etkili olabilmektedirler (Maddison vd. 2008, Van Bambeke vd. 2017).

2.7.6 Kinolon ve florokinolon grubu antibiyotikler

Kinolonlar, yaygın olarak kullanılan ve sentetik antimikrobiyellerden oluşan bir sınıftır. Kinolon sınıfı antibiyotiklerin ilk üyesi olan nalidiksik asit, 1962'de klorokin sentezinin bir yan ürünü olarak tanımlanmıştır (Hooper ve Jacoby 2015). 1960'ların başlarındaki keşfinden bu yana, nalidiksik asit ana yapısında çeşitli değişiklikler yapılmış ve antibakteriyel tedavide en önemli ilaç gruplarından biri haline gelen bir dizi sentetik türev üretilmiştir (Sköld 2011, Etebu ve Arikekpar 2016). 1986'da norfloksasin ve 1987'de siprofloksasinin keşfi ile Gram negatif bakterilere karşı önemli ölçüde kuvvet sergileyen florokinolon sınıfı olarak bilinen birçok üyenin gelişmesi sağlanmıştır (Hooper ve Jacoby 2015). Florokinolonların Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı oldukça geniş etkileri bulunmakla birlikte, çoklu ilaç dirençli tüberküloz ve tüberküloz olmayan *Mycobacteriaceae* enfeksiyonlarının tedavisinde önemli rol oynamaktadır (Watkins vd. 2019). Daha sonra levofloksasin ve moksifloksasin gibi diğer florokinolonlar, Gram pozitif bakterilere karşı arttırılmış aktivite ile geliştirilmiştir (Hooper ve Jacoby 2015).

Nalidiksik asit ve diğer birinci kuşak kinolonlar, toksisiteleri nedeniyle günümüzde nadiren kullanılmaktadır. İkincil (siprofloksasin), üçüncül (levofloksasin) ve dördüncül (gemifloksasin) nesil kinolon antibiyotikleri, kimyasal yapılarına göre ve bu ilaçların bakterileri öldürme nitelikleri açısından sınıflandırılabilmektedir (Kohanski vd. 2010).

Kinolonlar ve florokinolonlar, bakteriyel DNA replikasyonunun güçlü inhibitörleridir (Van Duijkeren vd. 2018). Bazı antibiyotikler, replikasyon veya transkripsiyon süreçlerini inhibe ederek nükleik asit sentezine müdahale etme kapasitesine sahiptir. Nükleik asit sentezini inhibe eden antibiyotikler genellikle bakterilerin topoizomeraz II ve topoizomeraz IV ve RNA polimeraz aktivitesini hedefleyerek mRNA üretimini önlemektedirler. Sentetik antimikrobiyel ilaçların kinolon grubu, hedeflerini (DNA giraz ve topoizomeraz IV) bakteri kromozomunu parçalayan enzimlere dönüştürerek etki etmektedir (Simoes vd. 2018).

2.7.7 Oksazolidinon grubu antibiyotikler

Oksazolidinonlar, Gram pozitif bakterilere karşı oldukça aktif, sentetik bir antibiyotik sınıfıdır (Van Duijkeren vd. 2018). Oksazolidinonun etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da, protein sentezine müdahale ettikleri bildirilmektedir (Etebu ve Arikekpar 2016). Oksazolidinon grubu antibiyotiklerin farkı, protein sentezini ribozom üzerinde etkili olan diğer antibiyotiklerden daha erken bir aşamada inhibe etmesidir. Oksazolidinonlar, fonksiyonel bir 70S başlatma kompleksinin oluşumunu engelleyerek, bakteriyel protein sentezini önlemektedir (Watkins vd. 2019).

Linezolit, oksazolidinon grubunun ilk sentetik antimikrobiyel ajanıdır (Etebu ve Arikekpar 2016). Günümüzde bu grupta bulunan linezolit ve tedizolit klinik olarak kullanılmaktadır. MRSA, vankomisine dirençli enterokoklar ve penisiline dirençli *S. pneumoniae*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için son çare antimikrobiyel ajanlar olarak kabul edilmektedirler (Van Duijkeren vd. 2018).

2.7.8 Glikopeptit grubu antibiyotikler

Glikopeptidler, merkezi polisiklik yapıya bağlı büyük sakkarit kısımları dahil olmak üzere çeşitli yan zincir ikameleriyle üç halkaya bağlı çoklu peptitlerden oluşan büyük, karmaşık bir yapıya sahiptir (Sauberan ve Bradley 2018). Glikopeptit grubu antibiyotikler de β-laktam grubu antibiyotikler gibi homeostatik hücre duvarı biyosentezindeki spesifik adımlara müdahale eden antibiyotik sınıfları arasındadır. β-laktamlar, PBP olarak da bilinen transpeptidazlarla katalize edilen peptit bağı oluşum reaksiyonunu inhibe ederek peptidoglukan birimlerinin çapraz bağlanmasını bloke ederler. Glikopeptitler ise peptidoglukan birimindeki amino asitlere (d-alanil-d-alanin) yeni birimlerin eklenmesini önleyerek, transglikozilaz ve transpeptidaz aktivitesini bloke etmek suretiyle peptidoglukan sentezini inhibe etmektedirler (Kohanski vd. 2010, Sykes ve Papich 2014). Ancak nihai etki, hücre duvarı kararsızlığı ve bakteriyel hücrelerin lizisi β-laktamlarla aynıdır (Sköld 2011). Glikopeptit grubu antibiyotikler öncelikle hücre duvarı yapısının hücre zarının dışında meydana geldiği Gram pozitif organizmalara karşı daha aktiftir (Sauberan ve Bradley 2018).

Vankomisin ve teikoplanin bu antibiyotik grubunda bulunmaktadır. Teikoplanin *Actinoplanes teichomyceticus*'den elde edilirken, vankomisin ise *Streptomyces orientalis*'den elde edilmiştir (Sancak 2011). Vankomisinin klinik kullanımına 1958 yılında başlanmış olup, 40 yılı aşkın bir süredir uygulanmaktadır. (Sköld 2011, Groman 2015). Aktivite spektrumu β-laktamlara dirençli çoğu izolat dâhil olmak üzere çoğu aerobik ve anaerobik Gram pozitif organizma ile sınırlıdır (Groman 2015). Vankomisin, metisiline dirençli stafilokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için değerli bir ajandır (Sykes ve Papich 2014). Vankomisin, insanlarda MDR Gram pozitif patojenlere karşı son savunma olarak kabul edilmesine rağmen, 1980'lerin sonunda vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) ve *S. aureus* suşları dâhil olmak üzere vankomisine dirençli bakterilerde önemli bir artış görülmüştür (Groman 2015). Vankomisin direnci, bir transpozon üzerinde taşınan yedi gen (Tn1546) ile temsil edilmektedir (Sköld 2011).

Teikoplaninin yarılanma ömrü daha uzundur ve vankomisine göre 100 kat daha fazla lipofiliktir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ticari olarak kullanımı mevcut değildir, ancak Avrupa'da kullanılmaktadır (Maddison vd. 2008, Sykes ve Papich 2014).

Lipoglikopeptitler ise ajanlara ek özellikler kazandıran bir hidrofobik parçanın eklenmesi ile karakterize edilen yarı sentetik türevlerdir. Lipoglikopeptitler (telavansin, oritavansin), transglikozidazın daha güçlü inhibisyonunu sağlamaktadır (Van Bambeke vd. 2017).

2.7.9 Amfenikol grubu antibiyotikler

Kloramfenikol, florfenikol ve tiamfenikolün bulunduğu amfenikoller, fenilpropanoid yapıya sahip geniş spektrumlu antibiyotiklerdir (Dasenaki ve Thomaidis 2017). Kloramfenikol 1947'de *Streptomyces venezuelae*'den izole edilmiştir ve günümüzde sentetik olarak üretilmektedir (Sköld 2011).

Kloramfenikol, temel olarak bakteriyel ribozomların 50S alt birimine bağlanarak, aminoasil tRNA'nın 50S alt biriminin bağlanmasını engeller ve peptidiltransferaz

enzimini bloke ederler (Van Bambeke vd. 2017). Direnç genellikle plazmitlerde bulunan kloramfenikol asetiltransferaz (*cat*) enzimi tarafından inaktivasyonu ile oluşmaktadır (Maddison vd. 2008, Şen ve Özdemir 2016). Diğer ribozomal inhibitörler gibi kloramfenikol, Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, anaeroblar ve bazı riketsiyal patojenleri içeren geniş bir aktivite spektrumuna sahiptir (Sykes ve Papich 2014). Kloramfenikol ilk yaygın kullanımdan sonra, toksisite konusundaki endişeler ve spektrumda daha güvenli ve benzer görünen yeni antimikrobiyel ilaçların varlığı nedeniyle gelişmiş ülkelerde büyük ölçüde terk edilmiştir (Groman 2015).

2.7.10 Ansamisin grubu antibiyotikler

Ansamisinler, uzun bir zincirle bağlanan iki aromatik halkadan oluşan ve zarlardan kolayca yayılan lipofilik makrosiklik antibiyotiklerdir. Bu sınıfta ilk klinik olarak gelişen ve majör antibiyotik rifampisindir (Van Bambeke vd. 2017). Rifampisin ilk olarak 1950'lerde Gram pozitif bakteri olan *Streptomyces mediterranei*'den izole edilmiştir (Kohanski vd. 2010). Rifampisin, DNA'nın RNA'ya transkripsiyonunu katalize eden RNA polimerazı inhibe ederek etki göstermektedir. Rifampisinin geniş bir antibakteriyel spektrumu vardır, özellikle *Staphylococcus* spp. ve *Rhodococcus equi* gibi Gram pozitif bakterilere karşı oldukça etkilidir (Maddison vd. 2008). Rifampisine ve ilgili bileşiklere direnç RNA polimeraz enzimini kodlayan gen bölgesinde oluşan kromozomal mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (Doğan 2014, Dalkılıç 2016). Yüksek düzeyde dirence yol açan kromozomal mutasyon, çoğu bakteride kolayca gelişmektedir. Mutasyon oranı yüksek olduğundan, rifampisin her zaman başka bir antibakteriyel ilaç ile birlikte kullanılmalıdır (Maddison vd. 2008).

2.8 *Staphylococcus aureus* Suşlarında Antibiyotik Dirençlilik

Bir mikroorganizmanın antibiyotik varlığında çoğalma yeteneği, genellikle antibiyotik direnci olarak adlandırılmaktadır. Antibiyotiklerin keşfinden bu yana, direnç fenomeni insan ve hayvan sağlığı için sürekli bir tehdit oluşturmuştur (Andleeb vd. 2020). Çalışmalar, antimikrobiyel ajanların tarımda, hayvancılıkta ve insanların tedavisinde

uzun süreli ve yanlış kullanımının, birçok bakterinin farklı sınıflardaki çeşitli antibiyotiklere hızlı direnciyle sonuçlandığını bildirmiştir (Pekana ve Green 2018).

Mikroorganizmaların genetik yapısında bulunan genler, antibiyotiklere karşı direnci kodlamaktadır (Andleeb vd. 2020). Aminoglikozitler, makrolitler, glikopeptitler, florokinolonlar ve tetrasiklinler içeren çeşitli antimikrobiyel ajanlar için antibiyotik direncinin geliştiği gözlenmiştir. Örneğin *S. aureus* suşlarında, kanamisin ve streptomisin direncinden sorumlu *aphA3* ve *sat* genleri, gentamisin, tobramisin ve tetrasiklin direncinden sorumlu *accA-aphD* ve *tet* genleri, makrolit direncinden sorumlu *erm* genini içeren birçok antibiyotik direnç geni kodlanmaktadır (Pekana ve Green 2018).

S. aureus suşlarında ilk antibiyotik direnci 1930'lu yıllarda kullanımına başlanan sülfonamit grubu antibiyotiklerde gözlenmiş, ardından β-laktam grubu antibiyotiklere karşı direnç görülmüştür (Sancak 2011). *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokok suşlarının β-laktam grubu antimikrobiyellere kolayca direnç gösterebileceğine dair çok sayıda kanıt bulunmaktadır (Rennie 2012). β-laktamlara karşı en yaygın bakteri direnci, β-laktamın bakteriyel hücre duvarı sentezine müdahale etme yeteneğini inaktive eden bir β-laktamaz üretmesidir (Sköld 2011). Penisilin direnci, ajan keşfedildikten kısa bir süre sonra gözlenmiş, ayrıca β-laktamaz ya da penisilinaz üreten suşlar da hızla yaygınlaşmaya başlamıştır (Rennie 2012). Günümüzde *S. aureus* izolatlarının %90'ından fazlası, edinilmiş β-laktamaz nedeniyle penisiline karşı direnç göstermektedir (Sköld 2011).

S. aureus genel olarak, antibakteriyel ajanlara karşı dirençli bir bakteridir. Günümüzde yapılan çalışmalar sonucunda *S. aureus'*un penisilin, eritromisin, tetrasiklin, sefalosporin, metisilin, kloramfenikol, gentamisin gibi çoğu antibiyotiğe karşı direnç gösterdiği belirlenmiştir (Keyvan 2014, Yıkılmazsoy 2019). Aminoglikozit grubu antibiyotikler 1944 yılında kullanılmaya başlanmış ancak 1950'li yıllarda aminoglikozitlere dirençli *S. aureus* suşları tespit edilmiştir (Şen ve Özdemir 2016). *S. aureus*'un aminoglikozitlere karşı en yaygın direnç mekanizması, aminoglikozit

modifiye edici enzimlerdir. Bu enzimler, antibiyotiğin amino veya hidroksil gruplarını asetile veya fosforile ederek aminoglikozitleri inaktive etmektedir (Watkins vd. 2019).

Bazı toplum kökenli MRSA suşları ve klinik izolatlar dışında, çoğu stafilokok suşları β-laktamlara, tetrasiklinlere, makrolitlere, linkosamitlere ve kloramfenikole karşı duyarlıdır (Seo ve Bohach 2013).

Vankomisin 1956 yılında klinik kullanıma girmiş ve uzun yıllar MRSA kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır. Ancak vankomisinin yaygın bir şekilde kullanılması sonucunda vankomisine dirençli stafilokoklar ortaya çıkmıştır (Duyuk 2018, Van Duijkeren vd. 2018). 1997'de Japonya'da vankomisine yarı dirençli suşlar (VISA) izole edilmiş ve daha sonra diğer ülkelerden ek vakalar bildirilmiştir. 2002 yılında vankomisine tam direnç gösteren vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) suşları ilk kez Amerika Birleşik Devletleri'nde ve daha sonra diğer ülkelerde ortaya çıkmıştır. Vankomisin direncine, *vanA* geninin edinilmesi aracılık etmektedir. *vanA* geni enterokoklardan kaynaklanmaktadır ve vankomisinin bağlanmayacağı alternatif peptidoglukan üreten bir enzimi kodlamaktadır (Al-Mebairik vd. 2016).

İnsan ve hayvanların ortak bitki florasındaki çeşitli bakteri türleri, yayılma potansiyeli olan ilaç direnci için bir rezervuar görevi gören *cfr* genini barındırır. *cfr* geni dünya çapında linezolide dirençli *S. aureus* salgınları ile ilişkilendirilmiştir. *cfr* geninin *S. aureus* tarafından edinilmesi, ribozomal peptit-transferaz merkezindeki ilaç bağlanma bölgesini kapatarak, linezolit dahil olmak üzere birçok antibiyotiğe direnç kazandırmaktadır. Ancak *S. aureus* suşları arasında oksazolidinon direnci nadir olarak görülmektedir (Watkins vd. 2019).

Rifampin stafilokoklara, streptokoklara ve sadece birkaç Gram negatif organizmaya karşı aktivite göstermektedir. Ancak *S. aureus*'ta, bazıları çoklu baz ikameleri içeren rifampine dirençli en az 18 genotip karakterize edilmiştir (Sauberan ve Bradley 2018). Bu sebeple rifampinin tek başına kullanıldığında hızla ortaya çıkan rifampin direncinin ortaya çıkma riskini azaltmak için, diğer antimikrobiyellerle birlikte kullanılması önerilmektedir (Sykes ve Papich 2014).

Kuzey doğu Lübnan'da 2004 yılı Ağustos ve Aralık ayları arasında rastgele toplanan baladi, şankleş ve kişk peynirleri *S. aureus* ve *S. saprophyticus* varlığı açısından incelenmiştir. 164 örnekten toplamda 321 koloninin *Staphylococcus* spp. olduğu belirlenmiştir. Moleküler analizler sonrası 29 izolat *S. aureus*, 17 izolat *S. saprophyticus* olarak değerlendirilmiştir. Toplamda 46 stafilokok izolatının 45'inin (%97,8) bir ya da daha fazla antibiyotiğe dirençli olduğu tespit edilmiştir. *S. aureus* izolatlarının %61'inin klindamisin, metisilin, teikoplanin, vankomisin, oksasilin ve gentamisine dirençli olduğu belirlenmiştir. İzolatlar en yüksek direnci %93,5 ile oksasiline ve klindamisine göstermiş olup, %84,8 ile metisiline, %76,1 ile teikoplanine, %71,7 ile vankomisine ve %67,4 ile gentamisine direnç göstermişlerdir (Zouhairi vd. 2010).

Malezyada 2007 yılı Eylül ve Kasım ayları arasında yapılan bir başka çalışmada ise, süt ürünleri fabrikaları ve marketlerden toplanan 50 örneğin 5'inden *S. aureus* izole edilmiş ve bu 5 izolat metisilin, vankomisin, kanamisin, kloramfenikol ve tetrasiklin direnci açısından değerlendirilmiştir. 3 izolat tüm antibiyotiklere karşı duyarlı iken, 1 diğer izolat metisilin ve vankomisine karşı direnç göstermiştir. Son izolat ise tetrasikline karşı orta derecede direnç göstermiştir (Sasidharan vd. 2011).

Urfa peynirlerinde *S. aureus*'un varlığı araştırmak ve enterotoksijenik potansiyelini karakterize etmek amacıyla Şanlıurfa ilindeki süpermarketler ve perakende satış yerlerinden temin edilen 127 peynir örneği incelenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda 40 tanesinin (%31,5) *S. aureus'*la kontamine olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bütün *S. aureus* izolatlarının enrofloksasin, florfenikol ve oksetetrasiklin'e duyarlı olduğu ve penisilin G'ye önemli oranda (%60) direnç gösterdiği belirlenmiştir. İzolatların yarısının ampisiline dirençli olduğu da gözlenmiştir (Kav vd. 2011).

Polonya'nın Olsztyn şehrindeki yerel pazarlardan elde edilen çeşitli perakende hazır gıda ürünlerinden (peynirler, kurutulmuş etler, sosisler, tütsülenmiş balıklar, salatalar) elde edilen 858 örnekten stafilokoklar izole edilmiştir. PCR amplifikasyonuna göre 55 izolat *S. aureus*, 23 *S. xylosus*, 6 *S. saprophyticus*, 4 *S. epidermidis* ve 25 diğer *Staphylococcus* spp. olarak belirlenmiş ve tüm stafilokok izolatları 15 antibiyotiğe duyarlılıkları açısından incelenmiştir. Antibiyotik duyarlılıklarının tespiti amacıyla

yapılan disk difüzyon testine göre izolatların yarısından fazlasının (%54,9) test edilen en az bir antibiyotiğe; %35,4'ünün ise üçten fazla antibiyotiğe dirençli olduğu gözlemlenmiştir. İzolatların sefoksitine (%49,6), ardından klindamisin (%39,3), tigesiklin (%27,4), kinupristin-dalfopristin (%22,2), rifampin (%20,5), tetrasiklin (%17,9) ve eritromisine (%8,5) direnç gösterdiği belirlenmiştir (Chajecka-Wierzchowska vd. 2014).

Mart 2012 ile Temmuz 2012 arasında, Ankara'da üç küçük süt işleme tesisinden toplam 150 örnek toplanmış ve çiğ sütlerin %56'sı (28 suş), peynirlerin %48'i (24 suş) ve dondurma örneklerinin %36'sından (18 suş) *S. aureus* izole edilmiştir. *S. aureus* izolatlarının penisilin (%97,1), ampisilin (%92,6), tetrasiklin (%54,3), eritromisin (%45,7), gentamisin (%41,4) ve trimetoprim/sülfametoksazole (%30) dirençli olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde *S. aureus* izolatlarının tümünün sefotaksim, kloramfenikol ve siprofloksasine duyarlı olduğu görülmüştür (Gündoğan ve Avcı 2014).

İran'da Ocak 2006 Aralık 2013 tarihleri arasında toplanan 2650 örneğin 328'inin (%12,4) *S. aureus*'la kontamine olduğu belirlenmiştir. İzolatların 119'u (%36,3), 153'ü (%46,6) ve 42'si (%12,8) sırasıyla bir, iki ve ikiden fazla antimikrobiyel maddeye karşı direnç göstermiştir. *S. aureus* izolatlarının 53'ü (%16,2) MRSA olarak tanımlanmıştır. İzolatların %56,1'i tetrasiklin, %47,3'ü penisilin, %16,2'si oksasilin, %11,9'u linkomisin, %11,3'ü klindamisin, %7,9'u eritromisin, %5,8'i streptomisin, %5,5'i sefoksitin, %4'ü kanamisin, %3,7'si kloramfenikol ve %2,1'i ise gentamisine karşı dirençli olarak belirlenmiştir. Ayrıca yapılan testler, tüm *S. aureus* izolatlarının siprofloksasin, kinupristindalfopristin, tobramisin ve trimetoprim-sülfametoksazole duyarlılığını göstermiştir (Jamali vd. 2015).

2011-2013 yılları arasında Polonya'daki dokuz süt çiftliğinden çiğ süt, yarı mamul ve peynir örneklerinden alınan 244 örneğin 122'sinin (%50) *S. aureus*'la kontamine olduğu tespit edilmiştir. 122 izolatın 62'sinde (%50,8) penisiline, 7'sinde (%5,7) kloramfenikole, 5'inde (%4,1) tetrasikline, 1'inde (%0,8) sülfometoksazole, eritromisine ve streptomisine direnç gözlenmiştir. Penisiline dirençli 62 *S. aureus* izolatının ayrıca 9 tanesinin diğer antibiyotiklere de dirençli olduğu belirlenmiştir.

4’ünün kloramfenikole, 3’ünün tetrasikline, 1’inin sülfometoksazole ve bir diğerinin ise kloramfenikolle birlikte streptomisine dirençli olduğu tespit edilmiştir (Rola vd. 2016).

Mısır'da yapılan başka bir çalışmada ise; farklı perakende satış mağazalarından ve süpermarketlerden toplam 200 örnek (40 çiğ süt, Damietta peyniri, Kareish peyniri, dondurma ve yoğurt) toplanmıştır. İzole edilen *S. aureus* izolatlarının antimikrobiyel duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Bu amaçla penisilin, amoksisilin, tetrasiklin, streptomisin, koksasilin, rifampisin, kloramfenikol, netilmisin, siprofloksasin, amikasin, gentamisin, vankomisin ve sülfametoksazol/trimetoprim test edilmiştir. Eşzamanlı amplifikasyon *nuc, coa* ve *mecA* genleri ile test edilen örneklerin toplam %53'ü (106/200) MSRA pozitif olarak, 106 pozitif örnek arasından ise toplam 414 koloninin MRSA olduğu doğrulanmıştır. MRSA pozitif örneklerin %75’i çiğ süt, %65’i Damietta peyniri, %40’ı Kareish peyniri, %50’si dondurma ve %35’i yoğurttan izole edilmiştir. MRSA izolatları için antimikrobiyel duyarlılık testi sonuçlarına göre ise penisilin G, kloksasilin, tetrasiklin ve amoksisiline, direnç yüzdeleri sırasıyla %87,9, %75,9, %65,2 ve %55,6 olarak bulunmuştur. Vankomisine, sülfametoksazol/ trimetoprime, siprofloksasine, netilmisine ve gentamisine ise sırasıyla %76,3, %75,45, %70,1, %69,1 ve %63,3 oranlarında duyarlılık göstermiştir (Al-Ashmawy vd. 2016).

Brezilya’da 2012 yılı Haziran ve Ağustos ayları içerisinde perakende satış yerleri ve süpermarketlerden 56 yerel ve 10 endüstriyel Minas freskal peynir örneği alınmıştır. Yapılan analizler sonucu 10 endüstriyel Minas freskal peynir örneğinden 2'sinin (%20,0) ve yerel minas freskal peynirlerinin 27’sinin (%48,2) Brezilya mevzuatına göre maksimum yasal sınır olarak belirlenen sınırlardan daha yüksek sayıda koagülaz pozitif stafilokok içerdiğini göstermiştir. Ayrıca tüm *S. aureus* izolatlarının sefoksitin, trimetoprim/sülfametoksazol, rifampin ve eritromisine duyarlı olduğu belirlenmiştir. On iki (%41,4) izolatın, test edilen 9 antimikrobiyelin tümüne duyarlı olduğu görülmüştür. En yüksek direnç penisiline (%44,8) ve tetrasikline (%10,3) karşı bulunmuştur (Ferreira vd. 2016).

Belgrad'da 71 adet çiğ sütten üretilmiş peynir numunesi toplanmıştır. Toplamda 94 muhtemel koloniden 47'si (%50,00) stafilokok olarak tanımlanmış olup, bunların

36'sının (%76,60) *S. aureus* olduğu belirlenmiştir. Test edilen 36 *S. aureus* izolatının 15'inin (%41,70) en az bir antibiyotiğe dirençli olduğu belirlenmiştir. *S. aureus* izolatlarında en yaygın direnç fenotipi penisiline (%66,70), ardından sefoksitine direnç (%25,00) olmuştur. İzolatların küçük bir yüzdesi, linezolit ve trimetoprim-sülfametoksazole direnç gösterirken, kloramfenikol ve eritromisine karşı ise direnç gösterilmemiştir. Bu çalışmada gözlenen penisiline dirençli *S. aureus* prevalansı daha önceki bulgularla uyumlu bulunmuştur (Bulajic vd. 2017).

8 ay boyunca Brezilya'da beş süt işletmesinde *S. aureus* oluşumunun belirlenmesi amacıyla 421 örnek toplanmıştır. 421 örnekten 31'inin (%7,4) *S. aureus* olduğu tespit edilmiş olup, 31 örnekten 66 adet izolat elde edilmiştir. 66 izolatın hepsi trimetoprim-sülfametoksazol, kloramfenikol, sefoksitin ve basitrasine duyarlı bulunmuştur. İzolatların 16'sının (%24,2) bir veya daha fazla antibiyotiğe direnç gösterdiği belirlenmiştir. Dokuz izolatın (%13,6) ise iki ila dört antibiyotiğe direnç gösterdiği tespit edilmiştir. 66 izolatın ise hiçbiri metisiline direnç göstermemiştir (Dittmann vd. 2017).

Temmuz ve Eylül 2012 tarihleri arasında Niteroi şehrinde satılan farklı markalardan toplam 30 Minas Freskal peyniri örneği analiz edilmiştir. İzole edilen *S. aureus* suşları geniş bir antimikrobiyel direnç profili spektrumu sergilemiştir. *S. aureus'*un tüm izolatları penisiline, 21'i (%67,74) eritromisine, 12'si (%38,71) siprofloksasine, 4'ü (%12,9) klindamisine, 4'ü (%12,9) oksasiline ve sefoksitine, 2'si (%6,45) rifampisine, 1'i (%3,23) kloramfenikole ve 1'i (%3,23) tetrasikline dirençli bulunmuştur (Gonzalez vd. 2017).

Hatay ilinde Agustos 2014 ve Mayıs 2015 tarihleri arasında yapılan bir diğer çalışmada ise toplam 160 örnek toplanmıştır. Yapılan testler sonucunda örneklerin 20'sinin (%12,5) *S. aureus'*la kontamine olduğu belirlenmiştir. İzolatların antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek amacıyla 11 farklı antibiyotik ile dirençlilik testi yapılmıştır. Test sonucu tüm izolatların gentamisin, oksasilin ve vankomisine duyarlı oldukları belirlenmiştir. İzolatlar en yüksek direnci %95 ile penisiline ve %92,5 ile ampisiline göstermişlerdir. Ayrıca izolatların %30'u tetrasikline, %20'si eritromisine, %12,5'i ise

siprofloksasine direnç göstermiştir. %2,5 ile en düşük direnç kloramfenikol ve sefoksitine gösterilmiştir. 40 izolatın 39'unun en az bir antibiyotiğe direnç gösterdiği belirlenmiştir. Çiğ süt ve karra peynirlerin tamamının penisilin ve ampisiline dirençli olduğu tespit edilmiştir (Can vd. 2017).

Brezilya'da 2013 yılında yapılan bir çalışmada 3 küçük ölçekli fabrikadan haftalık olarak 40 süt, 30 koalho peyniri örneği alınarak incelenmiştir. Yapılan testler sonucunda 40 süt örneğinin 11'nde (%27,5) ve 30 peynir örneğinin 22'sinde (%73,3) koagülaz pozitif stafilokoklar tespit edilmiştir. Süt ve koalho peynirinden toplam 479 *Staphylococcus* spp. izole edilmiş olup, bunun 148'i (%30,9) koagülaz pozitif stafilokok, 109'u ise (%73,6) *S. aureus* olarak belirlenmiştir. İzolatların antibiyotik duyarlılıklarını belirleyen çalışma sonucunda ise; 68 izolatın eritromisine dirençli olduğu ve 20 izolatın da klindamisine dirençli olduğu tespit edilirken, süt örneklerinin %22,8'i ve koalho peynir örneklerinin %29'unda çoklu antibiyotik direnci bulunduğu belirlenmiştir. Ayrıca hiçbir izolat MRSA olarak değerlendirilmemiştir (Pereira vd. 2018).

Çiğ sütten üretilen peynirlerde *S. aureus* varlığı, stafilokokal enterotoksin oluşumu ve antimikrobiyel direnç durumunun belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada, toplam 106 taze beyaz peynir örneği incelenmiştir. Yapılan inceleme sonucunda 106 örnekten 25'i (%23,6) koagülaz pozitif stafilokok olarak bulunmuştur. *S. aureus* olarak tanımlanan izolatların %59,6'sı penisiline, %13,5'i eritromisine, %5,8'i tetrasikline ve sefoksitine, %3,8'i kanamisine dirençli bulunmuştur (Gürbüz vd. 2018).

Tunus'un farklı bölgelerinden geleneksel ve ticari 136 süt ürünleri örneği toplanmış ve tüm numuneler toplandıkları gün *S. aureus* varlığı açısından incelenmiştir. Analiz edilen 136 örnekten 26'sında (%19,2) *S. aureus* bulunmuştur ve tüm izolatların MSSA olduğu tespit edilmiştir. Antimikrobiyel duyarlılık analizleri sonucu izolatların penisiline %73,1, tetrasikline %23,1, kanamisine %19,2, amikasine %15,4 ve gentamisine %3,9 direnç gösterdiği belirlenmiştir (Gharsa vd. 2019).

İzmir, Manisa ve Aydın şehirlerindeki yerel pazarlardan satın alınan 31 ambalajsız peynir örneğinden toplam 207 suş izole edilmiş olup, bunlardan 3'ünün *S. aureus* olduğu belirlenmiştir. 3 izolat üzerinde 31 farklı antibiyotik ile dirençlilik testi yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda tüm izolatların amoksisilin, ampisilin, sefazolin, kloramfenikol, siprofloksasin, klindamisin, gentamisin, imipenem, kanamisin, levofloksasin, linezolit, ofloksasin, oksasilin, rifampisin, teikoplanin, tetrasiklin, tobramisin, trimetoprim-sülfametazol, vankomisin ve enrofloksasine duyarlı olduğu gözlenmiştir. Ayrıca izolatların 2'sinin penisilin G'ye dirençli olduğu, 1'inin ise fusidik asite orta düzeyde dirençli olduğu belirlenmiştir (Kadiroğlu vd. 2019).

Castro vd. (2020) tarafından Brezilya'da yapılan bir çalışmada ise yöresel minas peynirlerinin üretim aşamasında *S. aureus* varlığı, virülans faktörleri ve antibiyotik dirençliliği araştırılmıştır. Bu amaçla 76 stafilokok izole edilmiştir. Yapılan tanımlayıcı testler sonucunda 76 izolatın tamamının *S. aureus* olduğu tespit edilmiş, daha sonra antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesiyle ilgili analizler yapılmıştır. Yapılan incelemeler sonucunda tüm stafilokok izolatlarının sülfametoksazol-trimetoprim, sefoksitin, gentamisin, vankomisin ve kloramfenikole duyarlı olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte 4 stafilokok izolatının (%5,26) eritromisine, 21 izolatın tetrasikline (%27,63) ve 51 izolatın da (%67,11) penisiline dirençli olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca hiçbir stafilok izolatı antibiyotiklere karşı çoklu antibiyotik direnci göstermemiştir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Materyal

3.1.1 Gıda örnekleri

Tez çalışması kapsamında Türkiye'de farklı illerde yer alan pazar yeri, mandıra ve çeşitli gıda satış yerlerinden açıkta ve/veya kapalı olarak satışa sunulan beyaz peynir örnekleri temin edilmiştir. Açıkta satılan beyaz peynir örnekleri aseptik koşullara dikkat edilerek tek kullanımlık steril örnekleme kaplarında, ambalajlı ürünler ise kendi orijinal ambalajı içinde soğuk zincir korunarak Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Laboratuvarına ulaştırılmıştır. Analiz edilecek peynir örneklerine herhangi bir depolama işlemi uygulanmamış ve aynı gün içinde laboratuvarda izolasyon çalışmalarına başlanmıştır.

3.1.2 Referans bakteriler

Tez çalışmasında Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü kültür koleksiyonlarından temin edilen *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Escherichia coli* LMG3083 (ETEC) suşları kontrol amaçlı olarak kullanılmıştır.

3.1.3 Çalışmada kullanılan besiyerleri ve kimyasallar

Tez çalışması kapsamında izolasyon ve biyokimyasal analizler için kullanılan besiyerleri, katkılar ve kimyasallar Çizelge 3.1'de verilmiştir. Çizelge 3.2'de ise moleküler çalışmalar sırasında kullanılan katkılar ve kimyasallar listelenmiştir. Çizelge 3.3'te de tez çalışmasında kullanılan antibiyotik diskleri ve katalog numaraları yer almaktadır.

Çizelge 3.1 Kültürel çalışmalar için kullanılan besiyerleri, katkılar ve kimyasallar

BESİYERİ ADI	**KATALOG NUMARASI**	**FİRMA**
Ringer Tableti	1.15525.0001	MERCK
NaCl	1.06404.1000	MERCK
Baird Parker Agar	1.05406.0500	MERCK
Tryptic Soy Broth (TSB)	1.05459.0500	MERCK
Brain Heart Infusion (BHI) Broth	1.10493.0500	MERCK
Gram Boyama Seti	1.11885.0001	MERCK
Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	1.08597.2500	MERCK
Koyun Kanlı Agar	1905217	ORBAK
DNase Test Agar	1.10449.0500	MERCK
Koagülaz Test Kiti	1.13306.0001	MERCK
Egg Yolk Tellurite Emulsion	1.03785.0001	MERCK
Tryptic Soy Agar (TSA)	1.05458.0500	MERCK
Gliserol	1.04092.2500	MERCK
Etanol	1.00983.2511	MERCK
Bactident® Oxidase	1.13300.0001	MERCK
HCl	258148M	SİGMA
Sodyum Hidroksit (NaOH)	1.06462.1000	MERCK
Mueller Hinton Agar	1.105437.0500	MERCK

Çizelge 3.2 Moleküler çalışmalar için kullanılan malzemeler

KİMYASAL	**KATALOG NUMARASI**	**FİRMA**
GeneJET Genomic DNA Purification Kit	K0721	THERMO SCIENTIFIC
TBE Buffer (Tris-borate-EDTA) (10X)	B52	THERMO SCIENTIFIC
Tris-Hidroklorür	T5941-500G	SIGMA
Etidyum bromit	40042	BIOTIUM
16S Primer (Geri/R)	6121200641E08 189/212	CANNES BIOTECH.
16S Primer (İleri/F)	6121200641E07 188/212	CANNES BIOTECH.
nuc Primer (Geri/R)		CANNES BIOTECH.
nuc Primer (İleri/F)		CANNES BIOTECH.
6X DNA Loading Dye	R0611	THERMO SCIENTIFIC
Agaroz	A9539-100G	SIGMA
dNTP (100 mM)	359866	THERMO SCIENTIFIC
Etilendiaamintetraasetik asit (EDTA)	E5134-500G	SIGMA
Gene Ruler 1kb DNA Ladder	350148	THERMO SCIENTIFIC
Lizozim	89833	THERMO SCIENTIFIC
Taq DNA Polimeraz	346217	THERMO SCIENTIFIC
Triton® X-100	1086432500	MERCK
Tris (hidroksimetil aminometan)	1.08382.0500	MERCK
Tris-Hidroklorür	T5941-500G	SIGMA
Tris (hidroksimetil aminometan)	1.08382.0500	MERCK
Sodyum asetat	106268.1000	MERCK
RNaz A	00304866	THERMO SCIENTIFIC

Çizelge 3.3 Antibiyotik dirençlilik testlerinde kullanılan antibiyotik diskleri

ANTİBİYOTİK ADI	KATALOG NUMARASI	FİRMA
Penisilin G	CT0043B	OXOID
Oksasilin	CT0159B	OXOID
Ampisilin	CT0003B	OXOID
Vankomisin	CT0058B	OXOID
Azitromisin	CT0906B	OXOID
Eritromisin	CT0020B	OXOID
Streptomisin	CT0047B	OXOID
Gentamisin	CT0024B	OXOID
Netilmisin	CT0225B	OXOID
Kanamisin	CT0026B	OXOID
Rifampisin	CT0207B	OXOID
Doksisiklin	CT0018B	OXOID
Tetrasiklin	CT0054B	OXOID
Sefazolin	CT0011B	OXOID
Sefoksitin	CT0119B	OXOID
Klindamisin	CT0064B	OXOID
Kloramfenikol	CT0013B	OXOID
Trimetoprim	CT0076B	OXOID
Norfloksasin	CT0434B	OXOID
Enrofloksasin	CT0639B	OXOID
Siprofloksasin	CT0425B	OXOID

3.1.4 Antibiyotik diskleri

Antibiyotik duyarlılık testlerinde, toplam 21 adet antibiyotik disk kullanılmıştır. Tez çalışmasında kullanılan antibiyotikler ve disk konsantrasyonları ise Çizelge 3.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.4 Çalışmada kullanılan antibiyotik diskleri ve konsantrasyonları

ANTİBİYOTİK ADI	SEMBOL	GRUBU	DİSK KONSANTRASYONU (µg)
Penisilin G	P	Beta laktam	10
Oksasilin	OX	Beta laktam	1
Ampisilin	AMP	Beta laktam	10
Vankomisin	VA	Glikopeptit	30
Azitromisin	AZM	Makrolit	15
Eritromisin	E	Makrolit	15
Streptomisin	S	Aminoglikozit	10
Gentamisin	CN	Aminoglikozit	10
Netilmisin	NET	Aminoglikozit	30
Kanamisin	K	Aminoglikozit	30
Rifampisin	RD	Ansamisin	5
Doksisiklin	DO	Tetrasiklin	30
Tetrasiklin	TE	Tetrasiklin	30
Sefazolin	KZ	Sefalosporin	30
Sefoksitin	FOX	Sefalosporin	30
Klindamisin	DA	Linkozamit	2
Kloramfenikol	C	Amfenikol	30
Trimetoprim	W	Sülfonamit	5
Norfloksasin	NOR	Florokinolon	10
Enrofloksasin	ENR	Florokinolon	5
Siprofloksasin	CIP	Florokinolon	5

3.1.5 Stok kültürlerin hazırlanması

Tez çalışmasında kullanılan referans bakteriler ile beyaz peynir örneklerinden izole edilen *Staphylococcus* spp. izolatlarının, %20 steril gliserol içeren Brain Hearth Infusion (BHI) broth ve Tryptic Soya Broth (TSB) ortamlarında stok kültürleri hazırlanmıştır. Stok kültürler – 20°C'de muhafaza edilmiştir. Tez çalışması süresince

kültürler TSB ve/veya BHI broth ortamlarında, 37°C'de 18 h geliştirildikten sonra çalışma materyali olarak kullanılmıştır.

3.2 Yöntem

3.2.1 Örneklerin analize hazırlanması

Aseptik koşullara dikkat edilerek laboratuvara getirilen peynir örneklerinin, aynı gün içinde *S. aureus* varlığı bakımından taraması yapılmıştır. Öncelikli olarak peynir örnekleri steril kaplarda net ağırlıkları 10 gr olacak şekilde tartılmıştır. Stafilokok varlığını belirlemek amacıyla, 10 gr peynir örneği 90 mL 1/4 Ringer çözeltisi kullanılarak seyreltilmiş ve homojenize edilmiştir. Homojenizasyon işlemi uygulanan örnekler, oda sıcaklığında 10 dk inkübe edilmiş ve daha sonra 10^{-5}'e kadar seri dilüsyonları hazırlanmıştır. Dilüsyonların hazırlanmasında seyreltme sıvısı olarak %0,85'lik NaCl çözeltisi kullanılmıştır.

3.2.2 Örneklerin *Staphylococcus aureus* varlığı bakımından analiz edilmesi

Egg Yolk Tellurite emülsiyonu ilave edilmiş Baird Parker Agar besiyerine, her bir dilüsyondan ayrı ayrı olacak şekilde yayma kültürel ekim yöntemi kullanılarak ekimler yapılmıştır. 37°C'de 18-48 h inkübasyona bırakılan petrilerde siyah, konveks ve etrafında berrak zon oluşturan tipik koloniler, muhtemel stafilokok olarak değerlendirilmiştir. İzolatların saflaştırılması amacıyla her bir peynir örneğinde görülen tipik kolonilerden 3 adet alınarak, gram boyanma özellikleri ve biyokimyasal tanılarının gerçekleştirilmesi amacıyla BHI broth besiyerine aktarılmış ve tüpler 37°C'de 24-48 h inkübe edilmiştir.

3.2.3 İzolatların biyokimyasal olarak tanımlanması

İzolatların biyokimyasal olarak tanımlanmasında gram boyama testi, oksidaz testi, katalaz testi, %10 NaCl'de gelişme, DNaz testi, hemoliz testi ve koagülaz testleri uygulanmıştır.

3.2.3.1 Gram boyama testi

Gram boyama testi Temiz (2000) tarafından önerilen yönteme yapılmış olup, mikroskopta üzüm salkımı şeklinde kok morfolojisine sahip mor-menekşe renkli hücreler Gram (+) olarak kabul edilmiştir.

3.2.3.2 Katalaz testi

Baird Parker Agar besiyerinde 37°C'de gelişen muhtemel stafilokok kolonilerinden bir tanesi öze yardımıyla alınmış ve temiz bir lam üzerine aktarılmıştır. Koloninin üzerini kaplayacak şekilde %3'lük hidrojen peroksit (H_2O_2) çözeltisinden birkaç damla damlatılmış ve gaz çıkışı olup olmadığı kontrol edilmiştir. Kabarcıkların görülmesi halinde katalaz pozitif, kabarcık görülmeyen lamlar ise katalaz negatif olarak değerlendirilmiştir (Temiz 2000). *Staphylococcus aureus* ATCC6538 suşu, katalaz testlerinde pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

3.2.3.3 %10 NaCl'de gelişme

%10 tuz içeren BHI broth besiyeri hazırlanmış ve 18 h'lik muhtemel stafilokok kültüründen %1 oranında inokülasyon yapılmıştır. 37°C'de 24 h inkübasyona bırakılan tüplerde, bulanıklık oluşup oluşmadığı gözlemlenmiştir. İnkübasyon sonunda bulanıklık görülen tüpler pozitif olarak değerlendirilmiştir (Ferreira vd. 2016).

3.2.3.4 Oksidaz testi

BHI broth besiyerinde 37°C'de18 h geliştirilen kolonilerden steril öze yardımıyla bir koloni seçilmiştir. Oksidaz kitindeki (Bactident®Oxidase) test çubuklarının üzerine bir adet koloni inoküle edilmiştir. 20-60 s içerisinde test çubuklarında renk değişiminin gözlenmemesi negatif sonuç olarak değerlendirilmiştir (Akindolire vd. 2015).

3.2.3.5 DNaz testi

DNaz testi için öncelikle, kutu üzerinde hazırlama protokolüne uyulmak suretiyle DNaz agar hazırlanmıştır. BHI broth besiyerinde 37°C'de 18-24 h inkübasyona bırakılan sıvı kültürlerden öze yardımıyla alınarak, DNaz agar üzerine çizgi ekim yapılmıştır. Petriler 37°C'de 24 h inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda DNaz agarda gelişen koloniler üzerine önceden hazırlanmış olan 1N HCl asit çözeltisinden, kolonilerin üzerine kaplayacak miktarda petri kaplarına dökülmüştür. Kolonilerin etrafında oluşan berrak zon, testin pozitif olduğunu göstermiştir (Jeffries vd. 1957, Akindolire vd. 2015).

3.2.3.6 Koagülaz testi

Koagülaz test kiti kullanımına uygun şekilde açılmış ve 3 mL saf su ile sulandırılmıştır. Daha sonra koagülasyon tüplerine 0,3 mL'lik miktarlarda dağıtım yapılmıştır. Bu ortamların üzerine 37°C'de 24 h inkübasyona bırakılan sıvı kültürlerden 0,1 mL eklenmiştir. 37°C'de inkübasyona bırakılan tüplerde 1 h, 2 h, 4 h ve 24 h sonra pıhtı oluşum durumu kontrol edilmiştir. İnkübasyon süreleri sonunda pıhtı oluşumu veya pıhtı çözünmesi olup olmadığı gözlemlenmiştir. Pıhtı oluşumu görülen tüpler koagülaz (+), pıhtı oluşumu görülmeyen tüpler ise negatif olarak değerlendirilmiştir (Akindolire vd. 2015, Gonzalez vd. 2017).

3.2.3.7 Hemoliz testi

Muhtemel *S. aureus* izolatlarının hemolizin aktivitesinin belirlenmesi amacıyla, Valenzuela vd. (2009) tarafından önerilen yöntem kullanılmıştır. %5 (w/v) koyun kanı içeren TSA besiyerine muhtemel izolatlardan çizgi ekim şeklinde sürme işlemi uygulanmıştır. Kanlı agar ortamları 37°C'de 24-48 h inkübe edilmiş ve inkübasyon sonunda gelişen kolonilerin etrafındaki zonlar incelenmiştir. Kolonilerin etrafında gözlemlenen kenarları keskin hatlı olmayan, bulanık ve yeşilimsi zonlar α-hemolitik olarak tanımlanmıştır. Düzgün bir hatla çevrilmiş temiz ve berrak bir zon oluşumu ise β-hemolitik olarak isimlendirilmiştir. Kanlı agar üzerinde hemoliz oluşturmayan izolatlar ise γ-hemolitik olarak belirlenmiştir. Çalışmada referans bakteriler olarak

Escherichia coli LMG3083 (ETEC) ve *Staphylococcus aureus* ATCC6538 kullanılmıştır.

3.2.4 *Staphylococcus* spp. izolatlarının stok kültürlerinin hazırlanması

Gram (+), katalaz (+), oksidaz (-), %10 NaCl'de gelişme (+), DNAz (+) ve koagülaz (+) sonuç veren izolatlar muhtemel *S. aureus* olarak adlandırılmış ve bu izolatların stok kültürleri 3.1.5 nolu kısımda belirtildiği üzere hazırlanmıştır.

3.2.5 *Staphylococcus aureus* izolatlarının moleküler tanımlanması

3.2.5.1 *Staphylococcus aureus* izolatlarının 16S rRNA dizi analizi ile moleküler düzeyde tanımlanmaları

Beyaz peynir örneklerinden izole edilen ve öncelikli olarak biyokimyasal tanısı yapılan muhtemel *S. aureus* izolatlarının moleküler düzeyde tanımlanması için, 16S rRNA dizi analizi yapılmıştır. Moleküler tanımlama aşamaları; genomik DNA'nın izolasyonu, spesifik ileri ve geri primerler kullanılarak 16S rRNA gen bölgesinin çoğaltılması, baz dizilerinin hizmet alımı yoluyla belirlenmesi ve elde edilen bulguların NCBI veri tabanında bulunan mikroorganizmalara ait baz sıraları ile karşılaştırılması esasına dayanmaktadır.

3.2.5.1.1 Genomik DNA izolasyonu

S. aureus izolatlarının genomik DNA izolasyonunda, ticari olarak temin edilen GeneJET Genomic DNA Purification Kit protokolü takip edilmiştir. TSB besiyerinde 37°C' de 18 h 200 rpm çalkalama hızında geliştirilen kültürler, 1,5 mL'lik steril mikrosantrifüj tüplerine 1 mL ($2x10^9$ kob/mL) olacak şekilde aktarılmıştır. Kültür ortamı 5000 g'de 10 dk santrifüj edilmiş ve üst sıvı atılmıştır. Pelet 180 µL lizis tamponda çözülmüş (Çizelge 3.5) ve 37°C' de ~ 45 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon bitiminde 200 µL lizis solüsyonu (Çizelge 3.6) ve 20 µL Proteinaz K eklenerek karıştırılmıştır. 56°C'de ~ 30 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sırasında tüpler aralıklı

olarak karıştırılmıştır. Solüsyona 20 µL RNaz A eklenerek oda sıcaklığında 10 dk inkübe edilmiştir. Solüsyona 400 µL %50'lik etanol eklenmiş ve karıştırılarak süspansiyon kolona transfer edilmiştir. 6000 g'de 1 dk santrifüj sonrası alt kısım atılarak, kolon yeni toplama tüplerine aktarılmıştır. 500 µL Yıkama Solüsyonu I ilave edilmiş ve 8000 g'de 1 dk santrifüj edilmiştir. Alt sıvı atılarak kolona 500 µL Yıkama Solüsyonu II ilave edilmiş ve maksimum hızda 3 dk santrifüj edilmiştir. Alt sıvı atılarak kolon tekrar maksimum hızda 1 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası kolon yeni bir 1,5 mL mikrosantrifüj tüpüne aktarılmış ve 50 µL elüsyon tamponu ilave edilmiştir. 8000 g'de 1 dk santrifüj sonrası elde edilen DNA örnekleri -20 °C' de saklanmıştır.

Çizelge 3.5 Lizis tamponu

Tris- HCl	0,32 gr
EDTA	0,08 gr
Triton X-100	1,2 mL
Lizozim	20 mg/mL
Destile su	100 mL
pH: 8,0; kullanımdan hemen önce 20 mg/mLlizozim eklenmiştir.	

Çizelge 3.6 Lizozim çözeltisi

Lizozim	1 gr
Steril destile su	10 mL
Steril destile su ve lizozim tamamen karıştırılmış ve 45 µm'lik steril membran filtre ile filtrasyon işlemi uygulanmıştır.	

3.2.5.1.2 DNA konsantrasyonlarının belirlenmesi

İzolasyonu gerçekleştirilen DNA örneklerinin kalite ve miktar tayinleri spektrofotometrik olarak NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, USA) cihazı kullanılarak belirlenmiştir.

3.2.5.1.3 Toplam genomik DNA örneklerinin jel elektroforez yöntemiyle görüntülenmesi

Genomik DNA örneklerinin elektroforezi %0,7 agaroz içeren jellerde yapılmıştır. Agaroz jellerin hazırlanması için, 0,7 gr agaroz 100 mL 1X Tris-Asetat elektroforez tamponu (TEB) içine aktarılmıştır. Bu ortamın mikrodalga fırın yardımıyla tamamen çözünmesi sağlanmıştır. 45-50^{o}C'ye kadar soğuması beklenen agaroz çözeltisi, daha sonra elektroforez plakasına dökülmüştür. Akışkan haldeki agaroz çözeltisi donmadan hemen jel içine taraklar yerleştirilmiştir. Ortamın tamamen polimerize olabilmesi için, oda sıcaklığında 30-40 dk beklenmiş ve daha sonra elektroforez tankına yerleştirilerek jelin üzeri TBE tampon ile tamamen kapatılacak şekilde tank doldurulmuştur. Jelin zedelenmemesine özen gösterilerek taraklar ortamdan alınmıştır. DNA örneklerinden 10 µl alınarak 2 µL 6X yükleme boyası ile karıştırılmıştır. Bant büyüklüklerinin belirlenmesi amacı ile 1 kb DNA Marker'dan yararlanılmıştır. Agaroz jel üzerindeki kuyucuklara mikropipet yardımıyla 2µL DNA ladder marker (Çizelge 3.7) ve DNA ile yükleme boyası karışımları dağıtılmıştır. Elektroforez işlemi 100 V elektrik akımı altında 45-60 dk gerçekleştirilmiştir. Marker boyanın jel ortamını terk etmesi sonrasında, elektroforez cihazının elektrik akımı kesilmiş ve jel ortamdan alınmıştır. Elektroforez sonrası jeller 0,2 µg/mL etidyum bromit içeren TBE tampon (Çizelge 3.8) içinde 20-30 dk süre ile boyama işlemine tabi tutulmuştur (Macrina vd. 1982). Boyanan DNA bantları 366 nm dalga boyunda UV ışık altında translüminatör kullanılarak görüntülenmiş ve fotoğrafları Kodak Gel Logic 200 Imaging System kullanılarak çekilmiştir.

Çizelge 3.7 DNA ladder marker çözeltisi

DNA ladder	1 µL
6X DNA yükleme boyası	1 µL
Deiyonize su	4 µL

Çizelge 3.8 Tris-asetat tamponu (1X) (TEB)

Tris	4,84 gr
Sodyum Asetat	4,08 gr
EDTA	0,37 gr
Destile Su	1000 mL
pH	8,0 ±0,02

3.2.5.1.4 16S rRNA gen bölgesinin polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılması

S. aureus izolatlarında 16S rRNA gen bölgesinin polimeraz zincir amplifikasyonu (PZR) için, Techne TC-512 Thermal Cycler (England) cihazı kullanılmıştır. 16S rRNA gen bölgesinin çoğaltılmasında universal primer çiftleri kullanılmıştır (Çizelge 3.9) (Beasley ve Saris 2004).

Çizelge 3.9 16S rRNA gen bölgesine ait primer çifti dizisi

İleri (F)	5'-CCG TCA ATT CCT TTG AGT TT -3'
Geri (R)	3'-AGA GTT TGA TCC TGG CTC AG -5'

PZR denemelerinde Çizelge 3.10'da verilen PZR karışımı kullanılmıştır. 200 µL'lik PZR tüplerine, toplam hacim 50 µL olacak şekilde PZR karışımı eklenmiştir. Tüm bileşenler PZR tüpünde iyice karıştırıldıktan sonra, termal döngü cihazına yerleştirilmiştir. Çizelge 3.11'de belirtilen PZR protokolü takip edilmiştir (Blaiotta vd. 2002).

Çizelge 3.10 PZR karışım içeriği

Moleküler destile su	34,875 µL
Taq DNA polimeraz enzimi	0,125 µL
dNTP Mix, 2 mM	5 µL
16S ileri primer	1 µL
16S geri primer	1 µL
Genomik DNA	2 µL
PZR tamponu	5 µL
TOPLAM HACİM	50 µL

Çizelge 3.11 PZR koşulu

95 °C	3 dk	1 döngü	Başlangıç denatürasyonu
95 °C	30 sn	35 döngü	Zincirin açılması
57 °C	30 sn	35 döngü	Primerlerin bağlanması
72 °C	1 dk	35 döngü	Zincir uzaması
72 °C	10 dk	1 döngü	Son uzama

PZR ürünlerinin temizlenmesi amacıyla, PZR saflaştırma kiti kullanılmıştır. Pürifiye edilmiş 16S rRNA PZR fragmentlerinden 5 µL alınmış, 2 µL 6X yükleme boyası ile karıştırılmıştır. %0,7 agaroz içeren jelde 100 V elektrik akımı altında koşturulmuştur. PZR ürünlerinin çift yönlü DNA dizi analizi için hizmet alımı (Cannes Biyoteknoloji ve Danışmanlık/Ankara) yapılmıştır. Basic Local Alingment Search Tool (BLAST) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/web) programı kullanılarak, dizi analiz sonuçları değerlendirilmiştir. Bu programın çalışma prensibi National Center for Biotechnology Information (NCBI) veri tabanında bulunan 16S rRNA dizileriyle tez çalışmasında izole edilen suşlara ait dizilerin birbirine olan benzerliğinin karşılaştırılması esasına dayanmaktadır. Son olarak aranan dizi sırasının hangi mikroorganizmaya ait olabileceği benzerlik yüzdesiyle belirlenmiştir.

3.2.5.2 *Staphylococcus aureus* suşlarında *nuc* gen bölgesi varlığının belirlenmesi

16S rRNA dizi analizleri sonucunda *S. aureus* olarak tanımlanan suşlarda, ayrıca bu suşa özgü olarak tanımlanan termonükleaz aktivitesinden sorumlu *nuc* gen bölgesi varlığı araştırılmıştır.

3.2.5.2.1 *Staphylococcus aureus* suşlarında *nuc* gen bölgesinin polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılması

S. aureus suşlarında 279 baz çifti uzunluğunda *nuc* gen bölgesinin çoğaltılması için, Çizelge 3.12'de yer alan primer çifti kullanılmıştır (Gonzalez vd. 2017). Pozitif kontrol olarak *S. aureus* ATCC25923 kullanılmıştır.

Çizelge 3.12 *nuc* gen bölgesine ait primer çift dizisi

İleri (F)	5'- GCG ATT GAT GGT GAT ACG GTT -3'
Geri (R)	5'- AGC CAA GCC TTG ACG AAC TAA AGC - 3'

Çizelge 3.10'da belirtilen PZR karışımı ve Çizelge 3.11'da yer alan PZR koşulları, *nuc* gen bölgesinin PZR ile çoğaltılması amacıyla da takip edilmiştir. Pürifiye edilmiş *nuc* gen bölgesine ait PZR fragmentlerinden 5 µL alınmış ve 2 µL 6X DNA yükleme boyası ile karıştırılmıştır. Örnekler %0,7 oranında agaroz içeren jellerde 100 V elektrik akımında 50–60 dk süreyle koşturulmuştur. Fragmentlerin büyüklükleri, 1 kb DNA marker kullanılarak belirlenmiştir. Elektroforez işlemi ve jel görüntülerinin alınması işlemi Bölüm 3.2.4.1.3' de belirtildiği şekilde, *nuc* gen bölgesi içinde tekrarlanmıştır. *nuc* gen bölgesine ait spesifik bantların agaroz jelde görüntülenme durumuna göre, *S. aureus* suşlarının bu gen bölgesine sahip olup olmadığına karar verilmiştir.

3.2.6 Antibiyotik dirençlilik düzeylerinin saptanması

Moleküler tanımlaması yapılmış olan *S. aureus* suşlarının antibiyotik dirençlilik/duyarlılık düzeylerinin belirlenmesinde Bauer vd. (1966) tarafından önerilen antibiyotik disk difüzyon yöntemi modifiye edilerek kullanılmıştır. Test edilecek suşlar TSB ortamında 37°C'de 18 h geliştirildikten sonra, kültür süspansiyonunun yoğunluğu 0,5 McFarland ($1x10^6$ kob/mL) standardına uygun bulanıklıkta olacak şekilde ayarlanmıştır. 90 mL'lik Mueller Hinton Agar ortamları hazırlanmıştır. Agar çözeltileri dökme sıcaklığına gelince (yaklaşık 45°C), bu ortamlara ayrı ayrı hücre yoğunluğu $1x10^6$ kob/mL düzeyinde ayarlanmış kültür içeren 10 mL'lik TSB inoküle edilmiş ve homojen bir şekilde karışması sağlanmıştır. Hazırlanan bu ortamlar eşit miktarlarda 6 ayrı steril cam petri plağına dağıtılmıştır. Agar katılaştıktan sonra her plağa 3'er veya 4'er adet tez çalışması kapsamında test edilecek olan antibiyotik diskleri yerleştirilmiş ve 37°C'de 18 h süreyle inkübasyona bırakılmıştır. Tez çalışması kapsamında 21 farklı antibiyotik diski kullanılmıştır. Kullanılan ticari antibiyotik diskler ve konsantrasyonları Çizelge 3.4'de belirtilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda antibiyotik disklerinin etrafında oluşan zon çapları cetvel yardımıyla milimetrik olarak ölçülmüştür. Ölçülen zon çapları Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical Laboratory Standards Institute) (CLSI, 2017) tarafından bildirilen standartlardaki zon çaplarıyla karşılaştırılmıştır. *S. aureus* suşlarının denenen antibiyotiklere dirençli (R), yarı hassas (I) ve hassas (S) olarak değerlendirilmesi yapılmıştır.

3.2.7 İstatistiksel analizler

Test çalışması kapsamında yapılan bütün analizler, paralelli olarak yürütülmüştür. Elde edilen ölçümler iki yönlü varyans analizi (Two-way ANOVA) ile test edilmiştir. Varyans analizi sonucunda anlamlı bulunan faktörler için Post-Hoc (Tukey-HSD) testleri yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1 Beyaz Peynirlerden *Staphylococcus aureus* İzolasyonu

Tez çalışması kapsamında Türkiye'nin genelini kapsayacak şekilde farklı illerden temin edilen beyaz peynir örnekleri kullanılmıştır. *S. aureus* varlığı bakımından çeşitli mandıra, market ve pazar yerlerinde satışa sunulan açık ve/veya kapalı ambalajlardaki toplam 384 adet beyaz peynir örneğinin incelemesi yapılmıştır (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1 Tez çalışmasında kullanılan peynir örnekleri ve Baird Parker agardaki muhtemel koloni varlığı

Sıra No	İzolat No	Örnek Tipi	Örnek Alım Yeri	Muhtemel Koloni Varlığı
1	E1	Koyun Peyniri	Gölbaşı/Ankara	NEGATİF
2	E2	Keçi Peyniri	Bursa	NEGATİF
3	E3	İnek Peyniri	Bolu	NEGATİF
4	E4	Tulum Peyniri	Akyurt/Ankara	NEGATİF
5	E5	Tulum Peyniri	Akyurt/Ankara	NEGATİF
6	E6	Tulum Peyniri	İzmir	NEGATİF
7	E7	Tulum Peyniri	Konya	NEGATİF
8	E8	Tulum Peyniri	Konya	NEGATİF
9	E9	Salamura İnek Peyniri	Sivas	NEGATİF
10	E10	Tulum Peyniri	Sivas	POZİTİF
11	E11	Tulum Peyniri	Konya	NEGATİF
12	E12	Tulum Peyniri	Konya	NEGATİF
13	E13	Tulum Peyniri	Kayseri	NEGATİF
14	E14	Tulum Peyniri	Kayseri	NEGATİF
15	E15	Tulum Peyniri	Kalecik/Ankara	POZİTİF
16	E16	Tulum Peyniri	Manisa	POZİTİF
17	E17	Tulum Peyniri	Manisa	NEGATİF
18	E18	Tulum Peyniri	Denizli	NEGATİF

Çizelge 4.1 Tez çalışmasında kullanılan peynir örnekleri ve Baird Parker agardaki muhtemel koloni varlığı (devam)

Sıra No	İzolat No	Örnek Tipi	Örnek Alım Yeri	Muhtemel Koloni Varlığı
19	E19	İnek Peyniri	Çanakkale	NEGATİF
20	E20	Çörekotlu Keçi Peyniri	Çanakkale	NEGATİF
21	E21	Çörekotlu İnek Peyniri	Çanakkale	NEGATİF
22	E22	Tulum Peyniri	Sivas	NEGATİF
23	E23	Küp Peyniri	Giresun	NEGATİF
24	E24	Küp Peyniri	Giresun	NEGATİF
25	E25	Küp Peyniri	Çubuk/Ankara	NEGATİF
26	E26	Küp Peyniri	Çubuk/Ankara	NEGATİF
27	E27	Tulum Peyniri	Konya	NEGATİF
28	E28	Çörekotlu Tulum Peyniri	Kayseri	POZİTİF
29	E29	Tulum Peyniri	Burdur	POZİTİF
30	E30	İnek Peyniri	Burdur	POZİTİF
31	E31	İnek Peyniri	Bursa	POZİTİF
32	E32	Küp Peyniri	Bursa	POZİTİF
33	E33	Ezine Peyniri	Çanakkale	POZİTİF
34	E34	Tulum Peyniri	Akyurt /Ankara	POZİTİF
35	E35	Beyaz Peynir	Denizli	POZİTİF
36	E36	Beyaz Peynir	Denizli	POZİTİF
37	E37	Koyun Peyniri	Isparta	POZİTİF
38	E38	Beyaz Peynir	Bayburt	POZİTİF
39	E39	İnek Peyniri	Bayburt	NEGATİF
40	E40	Tuzsuz İnek Peyniri	Zonguldak	POZİTİF
41	E41	Beyaz Peynir	Sinop	POZİTİF
42	E42	Beyaz Peynir	Sinop	POZİTİF
43	E43	Tulum Peyniri	Adana	POZİTİF
44	E44	Tulum Peyniri	Erzurum	NEGATİF
45	E45	Beyaz Peynir	Malatya	NEGATİF
46	E46	Tulum Peyniri	Trabzon	POZİTİF

Çizelge 4.1 Tez çalışmasında kullanılan peynir örnekleri ve Baird Parker agardaki muhtemel koloni varlığı (devam)

Sıra No	İzolat No	Örnek Tipi	Örnek Alım Yeri	Muhtemel Koloni Varlığı
47	E47	Beyaz Peynir	Hatay	POZİTİF
48	E48	Beyaz Peynir	Uşak	POZİTİF
49	E49	Ezine Peyniri	Çanakkale	POZİTİF
50	E50	Ezine Peyniri	Çanakkale	POZİTİF
51	E51	Tulum Peyniri	Konya	NEGATİF
52	E52	Tulum Peyniri	Yozgat	POZİTİF
53	E53	Beyaz Peynir	Gölbaşı/Ankara	POZİTİF
54	E54	Beyaz Peynir	Gölbaşı/Ankara	POZİTİF
55	E55	Beyaz Peynir	Ulus/Ankara	POZİTİF
56	E56	Tulum Peyniri	Ulus/Ankara	POZİTİF
57	E57	Beyaz Peynir	Erzincan	POZİTİF
58	E58	Beyaz Peynir	Ulus/Ankara	POZİTİF
59	E59	Beyaz Peynir	Ulus/Ankara	POZİTİF
60	E60	Az Tuzlu Köy Peyniri	Konya	POZİTİF
61	E61	Sepet Peyniri	Balıkesir	POZİTİF
62	E62	Tulum Peyniri	Balıkesir	POZİTİF
63	E63	Tulum Peyniri	Erzincan	POZİTİF
64	E64	Tulum Peynir	Şanlıurfa	POZİTİF
65	E65	Beyaz Peynir	Şanlıurfa	POZİTİF
66	E66	Beyaz Peynir	Afyon	POZİTİF
67	E67	Beyaz Peynir	Konya	POZİTİF
68	E68	Kaymaklı Peynir	Amasya	NEGATİF
69	E69	Lor Peyniri	Konya	NEGATİF
70	E70	Koyun Peyniri	Şanlıurfa	NEGATİF
71	E71	Tulum Peyniri	Çubuk/Ankara	POZİTİF
72	E72	Tulum Peyniri	Çubuk/Ankara	NEGATİF
73	E73	Tulum Peyniri	Çubuk/Ankara	NEGATİF
74	E74	Tulum Peyniri	Çubuk/Ankara	POZİTİF
75	E75	Tulum Peyniri	Çubuk/Ankara	NEGATİF
76	E76	Tulum Peyniri	Çubuk/Ankara	POZİTİF

Çizelge 4.1 Tez çalışmasında kullanılan peynir örnekleri ve Baird Parker agardaki muhtemel koloni varlığı (devam)

Sıra No	İzolat No	Örnek Tipi	Örnek Alım Yeri	Muhtemel Koloni Varlığı
77	E77	Tulum Peyniri	Çubuk/Ankara	POZİTİF
78	E78	Tulum Peyniri	Ulus/Ankara	NEGATİF
79	E79	Tulum Peyniri	Polatlı/Ankara	POZİTİF
80	E80	Tulum Peyniri	Polatlı/Ankara	POZİTİF
81	E81	Tulum Peyniri	Polatlı/Ankara	NEGATİF
82	E82	Ev Yapımı İnek Peyniri	Polatlı/Ankara	POZİTİF
83	E83	Tulum Peyniri	Polatlı/Ankara	NEGATİF
84	E84	Tulum Peyniri	Afyon	NEGATİF
85	E85	Tulum Peyniri	Afyon	POZİTİF
86	E86	Tulum Peyniri	Afyon	NEGATİF
87	E87	Tulum Peyniri	Çankırı	NEGATİF
88	E88	Tulum Peyniri	Çankırı	NEGATİF
89	E89	Tulum Peyniri	Kayseri	NEGATİF
90	E90	Yaprak Tulum Peyniri	Ankara	NEGATİF
91	E91	Tulum Peyniri	Konya	NEGATİF
92	E92	Tulum Peyniri	Afyon	NEGATİF
93	E93	Beyaz Peynir	İzmir	NEGATİF
94	E94	Beyaz Peynir	Çanakkale	POZİTİF
95	E95	Beyaz Peynir	Çanakkale	POZİTİF
96	E96	Tulum Peynir	Çankırı	NEGATİF
97	E97	Eritme Peyniri	Ankara	POZİTİF
98	E98	Çeçil Peyniri	Sakarya	POZİTİF
99	E99	Çeçil Peyniri	Sakarya	POZİTİF
100	E100	Beyaz Peynir	Sakarya	POZİTİF
101	E101	Beyaz Peynir	Sakarya	POZİTİF
102	E102	Beyaz Peynir	Kocaeli	POZİTİF

Çizelge 4.1 Tez çalışmasında kullanılan peynir örnekleri ve Baird Parker agardaki muhtemel koloni varlığı (devam)

Sıra No	İzolat No	Örnek Tipi	Örnek Alım Yeri	Muhtemel Koloni Varlığı
103	E103	Tulum Peyniri	Erzincan	NEGATİF
104	E104	Hatay Peyniri	Hatay	POZİTİF
105	E105	Hatay Peyniri	Hatay	POZİTİF
106	E106	Keçi Peyniri	Mardin	POZİTİF
107	E107	Tulum Peyniri	Erzincan	NEGATİF
108	E108	Tulum Peyniri	Çanakkale	POZİTİF
109	E109	Cunda Sepet Peyniri	Balıkesir	POZİTİF
110	E110	Çökelek Peyniri	Çankırı	POZİTİF
111	E111	Çeçil Peyniri	Erzurum	POZİTİF
112	E112	Çeçil Peyniri	Erzurum	POZİTİF
113	E113	Çeçil Peyniri	Erzurum	POZİTİF
114	E114	Koyun Peyniri	Çanakkale	POZİTİF
115	E115	Koyun Peyniri	Çanakkale	POZİTİF
116	E116	Koyun Peyniri	Çanakkale	POZİTİF
117	E117	Keçi Peyniri	Çanakkale	POZİTİF
118	E118	Keçi Peyniri	Çanakkale	POZİTİF
119	E119	Keçi Peyniri	Çanakkale	POZİTİF
120	E120	Keçi Peyniri	Çanakkale	POZİTİF
121	E121	Koyun Peyniri	Balıkesir	NEGATİF
122	E122	Koyun Peyniri	Edirne	NEGATİF
123	E123	Keçi Peyniri	Edirne	NEGATİF
124	E124	Koyun Peyniri	Bursa	NEGATİF
125	E125	Keçi Peyniri	Bursa	NEGATİF
126	E126	Koyun Peyniri	Bursa	NEGATİF
127	E127	İnek Peyniri	Çanakkale	POZİTİF
128	E128	İnek Peyniri	Çanakkale	POZİTİF

Çizelge 4.1 Tez çalışmasında kullanılan peynir örnekleri ve Baird Parker agardaki muhtemel koloni varlığı (devam)

Sıra No	İzolat No	Örnek Tipi	Örnek Alım Yeri	Muhtemel Koloni Varlığı
129	E129	İnek Peyniri	Çanakkale	NEGATİF
130	E130	Koyun Peyniri	Çanakkale	NEGATİF
131	E131	Ezine Peyniri	Çanakkale	POZİTİF
132	E132	Ezine Peyniri	Çanakkale	POZİTİF
133	E133	Ezine Peyniri	Çanakkale	POZİTİF
134	E134	Ezine Peyniri	Çanakkale	POZİTİF
135	E135	Tulum Peyniri	Akyurt/Ankara	POZİTİF
136	E136	Tulum Peyniri	Akyurt/Ankara	NEGATİF
137	E137	İnek Peyniri	Akyurt/Ankara	POZİTİF
138	E138	İnek Peyniri	Akyurt/Ankara	POZİTİF
139	E139	İnek Peyniri	Ulus/Ankara	POZİTİF
140	E140	Tulum Peyniri	Mamak/Ankara	POZİTİF
141	E141	Tulum Peyniri	Mamak/Ankara	NEGATİF
142	E142	Tulum Peyniri	Erzincan	POZİTİF
143	E143	Tulum Peyniri	Konya	POZİTİF
144	E144	Tulum Peyniri	Konya	POZİTİF
145	E145	Beyaz Peyniri	Konya	POZİTİF
146	E146	Tulum Peynir	Şanlıurfa	POZİTİF
147	E147	Tulum Peynir	Şanlıurfa	POZİTİF
148	E148	Beyaz Peynir	Şanlıurfa	POZİTİF
149	E149	Lor Peyniri	Aksaray	POZİTİF
150	E150	Tulum Peyniri	Trabzon	NEGATİF
151	E151	Tulum Peyniri	Rize	POZİTİF
152	E152	Tulum Peyniri	Kastamonu	NEGATİF
153	E153	Tulum Peyniri	Kastamonu	POZİTİF
154	E154	Tulum Peyniri	Sıhhıye/Ankara	NEGATİF
155	E155	Tulum Peyniri	Sıhhıye/Ankara	POZİTİF

Çizelge 4.1 Tez çalışmasında kullanılan peynir örnekleri ve Baird Parker agardaki muhtemel koloni varlığı (devam)

Sıra No	İzolat No	Örnek Tipi	Örnek Alım Yeri	Muhtemel Koloni Varlığı
156	E156	Tulum Peyniri	Sıhhıye/Ankara	NEGATİF
157	E157	Salamura Köy Peyniri	Sincan/Ankara	POZİTİF
158	E158	Salamura Köy Peyniri	Sincan/Ankara	POZİTİF
159	E159	Salamura Köy Peyniri	Sincan/Ankara	POZİTİF
160	E160	Salamura Köy Peyniri	Sincan/Ankara	POZİTİF
161	E161	Salamura Köy Peyniri	Sincan/Ankara	POZİTİF
162	E162	Salamura Köy Peyniri	Sincan/Ankara	POZİTİF
163	E163	Salamura Köy Peyniri	Sincan/Ankara	POZİTİF
164	E164	Deri Tulum Peyniri	Afyon	POZİTİF
165	E165	Salamura Örgü Peynir	Burdur	POZİTİF
166	E166	Yağlı Lor Peyniri	Burdur	NEGATİF
167	E167	Çörekotlu Tulum Peyniri	İzmir	POZİTİF
168	E168	Tulum Peyniri	Erzincan	NEGATİF
169	E169	Basma Tulum Peyniri	Çankırı	NEGATİF
170	E170	Kaymaklı Tulum Peyniri	Çankırı	NEGATİF
171	E171	Basma Tulum Peyniri	Ulus/Ankara	POZİTİF
172	E172	Tulum Peyniri	Akyurt/Ankara	POZİTİF
173	E173	Tulum Peyniri	Eskişehir	NEGATİF
174	E174	Tulum Peyniri	Eskişehir	POZİTİF

Çizelge 4.1 Tez çalışmasında kullanılan peynir örnekleri ve Baird Parker agardaki muhtemel koloni varlığı (devam)

Sıra No	İzolat No	Örnek Tipi	Örnek Alım Yeri	Muhtemel Koloni Varlığı
175	E175	Beyaz Peyniri	Eskişehir	NEGATİF
176	E176	İnek Peyniri	Akyurt/Ankara	POZİTİF
177	E177	İnek Peyniri	Akyurt/Ankara	POZİTİF
178	E178	İnek Peyniri	Manisa	POZİTİF
179	E179	İnek Peyniri	Manisa	POZİTİF
180	E180	İnek Peyniri	Didim/Aydın	POZİTİF
181	E181	İnek Peyniri	Didim/Aydın	POZİTİF
182	E182	İnek Peyniri	İzmir	POZİTİF
183	E183	İnek Peyniri	İzmir	POZİTİF
184	E184	İnek Peyniri	İzmir	POZİTİF
185	E185	Çeçil Peyniri	Kastamonu	NEGATİF
186	E186	Beyaz Peynir	Kastamonu	POZİTİF
187	E187	Beyaz Peynir	Kastamonu	POZİTİF
188	E188	Beyaz Peyniri	Kastamonu	POZİTİF
189	E189	Beyaz Peyniri	Çankırı	POZİTİF
190	E190	Beyaz Peyniri	Çankırı	POZİTİF
191	E191	Beyaz Peyniri	Çorum	POZİTİF
192	E192	Beyaz Peyniri	Çorum	POZİTİF
193	E193	Beyaz Peyniri	Kastamonu	POZİTİF
194	E194	Beyaz Peyniri	Kastamonu	POZİTİF
195	E195	Beyaz Peyniri	Kastamonu	POZİTİF
196	E196	Beyaz Peyniri	İzmir	POZİTİF
197	E197	Beyaz Peyniri	İzmir	POZİTİF
198	E198	Beyaz Peyniri	Uşak	POZİTİF
199	E199	Tulum Peyniri	Uşak	NEGATİF
200	E200	Küflü Peynir	Ağrı	POZİTİF
201	E201	Küflü Peynir	Ağrı	POZİTİF
202	E202	Beyaz Peynir	Ağrı	POZİTİF
203	E203	Salamura Peyniri	Çankırı	POZİTİF
204	E204	Beyaz Peyniri	Kastamonu	NEGATİF
205	E205	Köy Peyniri	İzmir	POZİTİF
206	E206	Köy Peyniri	İzmir	POZİTİF

Çizelge 4.1 Tez çalışmasında kullanılan peynir örnekleri ve Baird Parker agardaki muhtemel koloni varlığı (devam)

Sıra No	İzolat No	Örnek Tipi	Örnek Alım Yeri	Muhtemel Koloni Varlığı
207	E207	Beyaz Peynir	İzmir	POZİTİF
208	E208	Beyaz Peynir	Muğla	POZİTİF
209	E209	Tulum Peyniri	Muğla	POZİTİF
210	E210	Tulum Peyniri	Muğla	POZİTİF
211	E211	Beyaz Peynir	Muğla	POZİTİF
212	E212	Beyaz Peynir	Muğla	POZİTİF
213	E213	Beyaz Peynir	Tunceli	POZİTİF
214	E214	Beyaz Peynir	Tunceli	POZİTİF
215	E215	Keçi Peyniri	Milas/Muğla	POZİTİF
216	E216	Keçi Peyniri	Milas/Muğla	POZİTİF
217	E217	Keçi Peyniri	Milas/Muğla	POZİTİF
218	E218	Keçi Peyniri	Milas/Muğla	POZİTİF
219	E219	Keçi Peyniri	Milas/Muğla	POZİTİF
220	E220	Keçi Peyniri	Milas/Muğla	POZİTİF
221	E221	Keçi Peyniri	Milas/Muğla	POZİTİF
222	E222	Keçi Peyniri	Milas/Muğla	POZİTİF
223	E223	Tulum Peyniri	Bergama/İzmir	POZİTİF
224	E224	Tulum Peyniri	Bergama/İzmir	POZİTİF
225	E225	Tulum Peyniri	İzmir	POZİTİF
226	E226	Tulum Peyniri	İzmir	POZİTİF
227	E227	Tulum Peyniri	İzmir	POZİTİF
228	E228	Köy Peyniri	Ödemiş/İzmir	POZİTİF
229	E229	Köy Peyniri	Ödemiş/İzmir	POZİTİF
230	E230	Köy Peyniri	Ödemiş/İzmir	POZİTİF
231	E231	Tulum Peyniri	Tire/İzmir	POZİTİF
232	E232	Keçi Peyniri	Aydın	NEGATİF
233	E233	Tulum Peyniri	Kırşehir	NEGATİF
234	E234	Tulum Peynir	Şanlıurfa	POZİTİF
235	E235	Tulum Peyniri	Yozgat	NEGATİF
236	E236	Beyaz Peynir	Kalecik/Ankara	NEGATİF
237	E237	Beyaz Peynir	Kalecik/Ankara	NEGATİF
238	E238	Çeçil Peyniri	Erzurum	NEGATİF
239	E239	Beyaz Peynir	Ankara	NEGATİF

Çizelge 4.1 Tez çalışmasında kullanılan peynir örnekleri ve Baird Parker agardaki muhtemel koloni varlığı (devam)

Sıra No	İzolat No	Örnek Tipi	Örnek Alım Yeri	Muhtemel Koloni Varlığı
240	E240	Beyaz Peynir	Hatay	NEGATİF
241	E241	Beyaz Peynir	Hatay	NEGATİF
242	E242	Beyaz Peynir	Hatay	NEGATİF
243	E243	Beyaz Peynir	Hatay	NEGATİF
244	E244	Tulum Peyniri	Sivas	NEGATİF
245	E245	Ezine Peyniri	Eskişehir	NEGATİF
246	E246	Beyaz Peynir	Eskişehir	NEGATİF
247	E247	Ezine Peyniri	Eskişehir	NEGATİF
248	E248	Çimçik Peynir	Kütahya	POZİTİF
249	E249	Çimçik Peynir	Kütahya	POZİTİF
250	E250	Tulum Peyniri	Kütahya	POZİTİF
215	E251	Tulum Peyniri	Kütahya	POZİTİF
252	E252	Beyaz Peynir	Kütahya	POZİTİF
253	E253	Çeçil Peynir	Balıkesir	NEGATİF
254	E254	Tulum Peyniri	Bursa	POZİTİF
255	E255	Tulum Peyniri	Bursa	POZİTİF
256	E256	Tulum Peyniri	Bursa	POZİTİF
257	E257	Beyaz Peynir	Bursa	POZİTİF
258	E258	Beyaz Peynir	Bursa	POZİTİF
259	E259	Beyaz Peynir	Bursa	POZİTİF
260	E260	Beyaz Peynir	Bursa	POZİTİF
261	E261	Beyaz Peynir	Bursa	POZİTİF
262	E262	Klasik Peynir	Bolu	NEGATİF
263	E263	Klasik Peynir	Bolu	NEGATİF
264	E264	Salamura Köy Peyniri	Erzincan	POZİTİF
265	E265	Salamura Köy Peyniri	Erzincan	POZİTİF
266	E266	Çökelek Peyniri	Erzincan	NEGATİF
267	E267	Çökelek Peyniri	Erzincan	NEGATİF
268	E268	Taze Köy Peyniri	Uşak	POZİTİF
269	E269	Köy Peyniri	Uşak	NEGATİF

Çizelge 4.1 Tez çalışmasında kullanılan peynir örnekleri ve Baird Parker agardaki muhtemel koloni varlığı (devam)

Sıra No	İzolat No	Örnek Tipi	Örnek Alım Yeri	Muhtemel Koloni Varlığı
270	E270	Tulum Peyniri	Erzincan	NEGATİF
271	E271	Köy Peyniri	Erzincan	NEGATİF
272	E272	Tulum Peyniri	Erzincan	NEGATİF
273	E273	Top Peynir	Bursa	NEGATİF
274	E274	Lor Peyniri	Konya	NEGATİF
275	E275	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
276	E276	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
277	E277	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
278	E278	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
279	E279	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
280	E280	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
281	E281	Kaşar Peyniri	Kars	NEGATİF
282	E282	Tulum Peyniri	Erzincan	NEGATİF
283	E283	Tulum Peyniri	Adana	POZİTİF
284	E284	Tulum Peyniri	Adana	POZİTİF
285	E285	Kahvaltı Peyniri	Adana	POZİTİF
286	E286	Kahvaltı Peyniri	Adana	POZİTİF
287	E287	Bülbül Peynir	Adana	NEGATİF
288	E288	Bidon Tulum	Adana	POZİTİF
289	E289	Lokumlu peynir	Adana	NEGATİF
290	E290	Lor Peyniri	Kurtuluş/Ankara	POZİTİF
291	E291	Lor Peyniri	Kurtuluş/Ankara	POZİTİF
292	E292	Tulum Peyniri	Kurtuluş/Ankara	POZİTİF
293	E293	Tulum Peyniri	Kurtuluş/Ankara	POZİTİF
294	E294	Beyaz Peynir	Kurtuluş/Ankara	POZİTİF
295	E295	Beyaz Peynir	Kurtuluş/Ankara	POZİTİF
296	E296	Ezine Peyniri	Ulus/Ankara	POZİTİF
297	E297	Ezine Peyniri	Ulus/Ankara	POZİTİF
298	E298	Tulum Peyniri	Tekirdağ	POZİTİF
299	E299	Beyaz Peynir	Tekirdağ	POZİTİF
300	E300	İnek Peyniri	Tekirdağ	NEGATİF

Çizelge 4.1 Tez çalışmasında kullanılan peynir örnekleri ve Baird Parker agardaki muhtemel koloni varlığı (devam)

Sıra No	İzolat No	Örnek Tipi	Örnek Alım Yeri	Muhtemel Koloni Varlığı
301	E301	Çörekotlu Tulum Peyniri	İstanbul	POZİTİF
302	E302	Koyun Peyniri	İstanbul	NEGATİF
303	E303	Koyun Peyniri	Adana	POZİTİF
304	E304	Koyun Peyniri	Adana	POZİTİF
305	E305	Tulum Peyniri	Adana	POZİTİF
306	E306	Beyaz Peynir	Bursa	NEGATİF
307	E307	Lor Peynir	Bursa	POZİTİF
308	E308	Lor Peynir	Bursa	POZİTİF
309	E309	Sepet Peynir	Bursa	POZİTİF
310	E310	Sepet Peynir	Bursa	POZİTİF
311	E311	Sepet Peynir	Bursa	POZİTİF
312	E312	Sepet Peynir	Bursa	POZİTİF
313	E313	Beyaz Peynir	Zonguldak	POZİTİF
314	E314	Beyaz Peynir	Zonguldak	POZİTİF
315	E315	Beyaz Peynir	Amasra	POZİTİF
316	E316	Beyaz Peynir	Amasra	POZİTİF
317	E317	Beyaz Peynir	Amasra	POZİTİF
318	E318	Beyaz Peynir	Kocaeli	POZİTİF
319	E319	Beyaz Peynir	Kocaeli	POZİTİF
320	E320	Beyaz Peynir	Kocaeli	POZİTİF
321	E321	Beyaz Peynir	Kocaeli	POZİTİF
322	E322	Ezine Peyniri	Bursa	POZİTİF
323	E323	Ezine Peyniri	Bursa	POZİTİF
324	E324	Ezine Peyniri	Kütahya	POZİTİF
325	E325	Ezine Peyniri	Kütahya	POZİTİF
326	E326	Ezine Peyniri	Kütahya	POZİTİF
327	E327	Lor Peyniri	Bursa	POZİTİF
328	E328	Lor Peyniri	Bursa	POZİTİF
329	E329	Lor Peyniri	Sakarya	POZİTİF
330	E330	Lor Peyniri	Sakarya	POZİTİF
331	E331	Lor Peyniri	Sakarya	POZİTİF
332	E332	Keçi Peyniri	Gümüşhane	NEGATİF

Çizelge 4.1 Tez çalışmasında kullanılan peynir örnekleri ve Baird Parker agardaki muhtemel koloni varlığı (devam)

Sıra No	İzolat No	Örnek Tipi	Örnek Alım Yeri	Muhtemel Koloni Varlığı
333	E333	Köy Peyniri	Trabzon	POZİTİF
334	E334	Köy Peyniri	Trabzon	POZİTİF
335	E335	Köy Peyniri	Trabzon	POZİTİF
336	E336	Tulum Peyniri	Sürmene/Trabzon	POZİTİF
337	E337	Lor Peyniri	Sürmene/Trabzon	POZİTİF
338	E338	Lor Peyniri	Sürmene/Trabzon	POZİTİF
339	E339	Lor Peyniri	Sürmene/Trabzon	POZİTİF
340	E340	Beyaz Peynir	Trabzon	POZİTİF
341	E341	Beyaz Peyniri	Trabzon	POZİTİF
342	E342	Beyaz Peynir	Trabzon	POZİTİF
343	E343	Beyaz Peynir	Antalya	POZİTİF
344	E344	Beyaz Peynir	Antalya	POZİTİF
345	E345	Beyaz Peynir	Antalya	POZİTİF
346	E346	Beyaz Peynir	Antalya	POZİTİF
347	E347	Beyaz Peynir	Antalya	POZİTİF
348	E348	Tulum Peyniri	Mersin	POZİTİF
349	E349	Beyaz Peynir	Mersin	POZİTİF
350	E350	Beyaz Peynir	Mersin	POZİTİF
351	E351	Beyaz Peynir	Mersin	POZİTİF
352	E352	Lor Peyniri	Trabzon	POZİTİF
353	E353	Lor Peyniri	Trabzon	POZİTİF
354	E354	Beyaz Peynir	Rize	POZİTİF
355	E355	Beyaz Peynir	Rize	POZİTİF
356	E356	Çökelek Peyniri	Trabzon	POZİTİF
357	E357	Çökelek Peyniri	Trabzon	POZİTİF
358	E358	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
359	E359	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
360	E360	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
361	E361	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
362	E362	Tulum Peyniri	Çankırı	POZİTİF
363	E363	Tulum Peyniri	Çankırı	POZİTİF
364	E364	Tulum Peyniri	Çankırı	POZİTİF
365	E365	Tulum Peyniri	Çankırı	POZİTİF

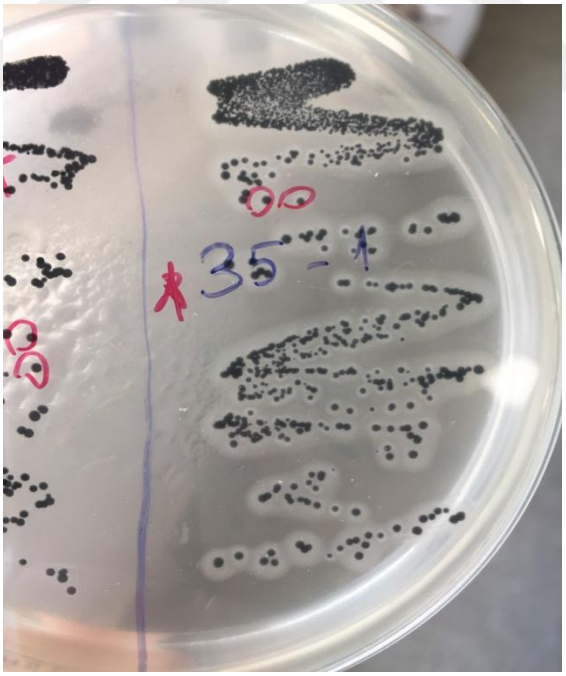
Çizelge 4.1 Tez çalışmasında kullanılan peynir örnekleri ve Baird Parker agardaki muhtemel koloni varlığı (devam)

Sıra No	İzolat No	Örnek Tipi	Örnek Alım Yeri	Muhtemel Koloni Varlığı
366	E366	Tulum Peyniri	Ankara	POZİTİF
367	E367	Tulum Peyniri	Ankara	POZİTİF
368	E368	Tulum Peyniri	Ankara	POZİTİF
369	E369	Çeçil Peyniri	Trabzon	POZİTİF
370	E370	Çeçil Peyniri	Trabzon	POZİTİF
371	E371	Çeçil Peyniri	Trabzon	POZİTİF
372	E372	Ezine Peyniri	Ankara	NEGATİF
373	E373	Ezine Peyniri	Ankara	NEGATİF
374	E374	Ezine Peyniri	Ankara	POZİTİF
375	E375	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
376	E376	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
377	E377	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
378	E378	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
379	E379	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
380	E380	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
381	E381	Beyaz Peynir	Ankara	POZİTİF
382	E382	Tulum Peyniri	Hatay	POZİTİF
383	E383	Tulum Peyniri	Hatay	POZİTİF
384	E384	Tulum Peyniri	Hatay	POZİTİF

Egg Yolk Tellurite emülsiyonu ilave edilmiş Baird Parker agar besiyerinde gözlemlenen siyah, konveks ve etrafında berrak zon oluşturan tipik koloniler tez çalışmamız kapsamında muhtemel stafilokok olarak değerlendirilmiştir (Çizelge 4.1, Şekil 4.1, Şekil 4.2). Peynir örneklerinden 276 (%71,88) tanesinde şüpheli koloni varlığı tespit edilirken, 108 (%28,12) tanesinde ise tespit edilememiştir. Tez çalışmasının bundan sonraki aşaması olan biyokimyasal tanımlama çalışmalarında kullanılmak üzere, 276 örnekten öze yardımıyla en az üç tane olacak şekilde koloni seçilmiştir.



Şekil 4.1 Muhtemel *S. aureus* suşlarının Baird Parker agardaki koloni morfolojisi (a)



Şekil 4.2 Muhtemel *S. aureus* suşlarının Baird Parker agardaki koloni morfolojisi (b)

4.2 *Staphylococcus aureus* İzolatlarının Tanımlanması

4.2.1 Morfolojik ve biyokimyasal testler

Tipik *S. aureus* koloni morfolojisi gösteren örneklerden alınan izolatlara öncelikli olarak gram boyama testi ve katalaz testi uygulanmıştır (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2 İzolatların gram boyama ve katalaz test sonuçları

İZOLAT NO	Gram Boyama	Katalaz
E10	+	+
E15	-	+
E16	-	+
E28	-	+
E29	+	-
E30	+	+
E31	-	+
E32	+	+
E33	+	+
E34	+	-
E35	+	-
E36	+	+
E37	+	+
E38	+	+
E40	+	-
E41	+	-
E42	+	-
E43	+	+
E46	+	+
E47	+	+
E48	+	+
E49	+	+
E50	+	+
E52	+	+
E53	+	+
E54	+	-
E55	+	-

İZOLAT NO	Gram Boyama	Katalaz
E56	+	+
E57	+	-
E58	+	+
E59	+	+
E60	+	+
E61	-	+
E62	+	+
E63	+	-
E64	+	-
E65	+	-
E66	-	+
E67	+	+
E71	-	-
E74	+	+
E76	+	-
E77	+	-
E79	+	-
E80	+	-
E82	+	+
E85	+	+
E94	+	-
E95	+	+
E97	-	+
E98	-	+
E99	+	+
E100	-	+
E101	+	+

Çizelge 4.2 İzolatların gram boyama ve katalaz test sonuçları (devam)

İZOLAT NO	Gram Boyama	Katalaz
E102	+	+
E104	+	+
E105	+	+
E106	+	-
E108	+	-
E109	-	-
E110	-	-
E111	+	+
E112	+	+
E113	+	+
E114	+	+
E115	+	-
E116	+	-
E117	+	+
E118	+	+
E119	+	-
E120	+	-
E127	+	+
E128	+	-
E131	+	+
E132	+	+
E133	+	+
E134	+	+
E135	+	-
E137	+	+
E138	-	+
E139	+	+
E140	-	+
E142	+	+
E143	+	+
E144	+	+
E145	+	+
E146	+	+
E147	+	+
E148	+	+
E149	+	+
E151	+	-

İZOLAT NO	Gram Boyama	Katalaz
E153	+	+
E155	+	-
E157	+	+
E158	+	-
E159	+	+
E160	+	+
E161	+	+
E162	+	+
E163	+	+
E164	+	+
E165	+	+
E167	+	+
E171	+	+
E172	+	+
E174	+	+
E176	+	+
E177	+	+
E178	+	+
E179	+	+
E180	+	+
E181	+	+
E182	+	+
E183	-	+
E184	+	+
E186	+	+
E187	+	+
E188	+	+
E189	+	+
E190	+	+
E191	+	+
E192	+	+
E193	+	+
E194	+	+
E195	-	-
E196	+	+
E197	-	+
E198	+	+

Çizelge 4.2 İzolatların gram boyama ve katalaz test sonuçları (devam)

İZOLAT NO	Gram Boyama	Katalaz
E200	-	+
E201	+	+
E202	+	+
E203	+	-
E205	+	+
E206	+	+
E207	+	+
E208	+	+
E209	-	+
E210	+	+
E211	+	+
E212	+	+
E213	+	+
E214	+	+
E215	+	+
E216	+	+
E217	+	+
E218	+	+
E219	+	+
E220	+	+
E221	+	+
E222	+	+
E223	+	-
E224	+	-
E225	+	-
E226	+	-
E227	+	-
E228	+	+
E229	+	+
E230	+	+
E231	+	-
E234	-	+
E248	+	+
E249	+	+
E250	+	+
E251	+	-

İZOLAT NO	Gram Boyama	Katalaz
E252	+	+
E254	+	+
E255	+	+
E256	+	+
E257	+	+
E258	+	+
E259	+	+
E260	+	+
E261	+	+
E264	-	+
E265	-	+
E268	+	+
E275	+	+
E276	+	+
E277	+	+
E278	+	+
E279	+	+
E280	+	+
E283	+	+
E284	+	-
E285	-	+
E286	-	+
E288	+	-
E290	+	-
E291	-	+
E292	+	+
E293	+	-
E294	+	+
E295	+	+
E296	+	-
E297	+	-
E298	+	+
E299	+	+
E301	+	+
E303	+	-
E304	+	-

Çizelge 4.2 İzolatların gram boyama ve katalaz test sonuçları (devam)

İZOLAT NO	Gram Boyama	Katalaz
E305	-	-
E307	-	+
E308	-	+
E309	+	+
E310	+	+
E311	+	+
E312	+	+
E313	+	+
E314	+	+
E315	+	+
E316	+	+
E317	+	+
E318	+	+
E319	+	+
E320	+	+
E321	+	+
E322	+	+
E323	+	+
E324	+	+
E325	+	+
E326	+	+
E327	+	+
E328	+	+
E329	+	+
E330	+	+
E331	+	+
E333	+	+
E334	+	+
E335	-	+
E336	+	+
E337	+	-
E338	+	+
E339	+	+
E340	+	+
E341	+	+
E342	+	+

İZOLAT NO	Gram Boyama	Katalaz
E343	-	+
E344	+	+
E345	+	+
E346	+	+
E347	+	+
E348	+	+
E349	+	+
E350	+	+
E351	+	+
E352	+	+
E353	+	+
E354	+	+
E355	-	+
E356	-	+
E357	-	+
E358	+	+
E359	+	+
E360	+	-
E361	+	-
E362	+	-
E363	+	+
E364	+	+
E365	+	+
E366	+	+
E367	+	+
E368	+	+
E369	+	+
E370	+	+
E371	+	+
E374	+	+
E375	+	+
E376	+	+
E377	+	+
E378	+	+
E379	+	+
E380	+	+

Çizelge 4.2 İzolatların gram boyama ve katalaz test sonuçları (devam)

İZOLAT NO	Gram Boyama	Katalaz
E381	+	+
E382	+	+

İZOLAT NO	Gram Boyama	Katalaz
E383	+	+
E384	+	+

Tez çalışmasının bundan sonraki aşamasına Gram (+) ve katalaz (+) özellik gösteren 195 izolat ile devam edilmiş olup; bu izolatlara oksidaz testi, %10 NaCl'de gelişme, DNaz testi, hemoliz testi ve koagülaz testi uygulanmıştır (Çizelge 4.3).

S. aureus Gram (+), katalaz (+), oksidaz (-), %10 NaCl'de gelişme (+), DNAz (+) ve koagülaz (+) gelişim özelliği gösteren suşlardır (Doğan 2014, Spanu vd. 2014, Ektik 2015, Gonzalez vd. 2017, Liu vd. 2017, Mehli vd. 2017, Castro vd. 2018, Massawe vd. 2019). Tez çalışmamızda bu kapsamda Gram (+) ve katalaz (+) özellik gösteren muhtemel 195 stafilokok izolatına, öncelikli olarak oksidaz testi uygulanmıştır. Bütün izolatlar oksidaz (-) özellik göstermiştir. İzolatlara sonraki aşamada hemoliz testi, %10 NaCl'de gelişme, koagülaz testi ve DNaz testleri uygulanmış olup, sonuçları Çizelge 4.3'te yer almaktadır. Hemoliz doğrulama testi sonuçlarına göre; 141 izolat α-hemolitik (Şekil 4.3), 1 izolat β-hemolitik (Şekil 4.4) ve 53 izolat ise γ-hemolitik (Şekil 4.5) yapı göstermiştir. %10 NaCI ortamında gelişim özellikleri incelendiğinde ise; 85 izolat gelişim gösterirken, 110 izolat ise gelişim göstermemiştir (Şekil 4.6). İzolatların 86'sı koagülaz (+) özellik gösterirken, 109'u ise koagülaz (-) özellik göstermiştir. Benzer şekilde 86 izolatın DNaz (+) özellikte olduğu saptanırken, 109 izolatın ise DNaz (-) özellikte olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.3 İzolatların biyokimyasal test sonuçları

İZOLAT NO	Hemoliz Testi	%10 NaCl'de Gelişme	Koagülaz Testi	DNaz
E10	α -hemolitik	+	+	+
E30	γ-hemolitik	+	+	+
E32	α -hemolitik	-	-	-
E33	α -hemolitik	+	+	+
E36	α -hemolitik	+	+	+
E37	α -hemolitik	+	+	+
E38	α -hemolitik	+	+	+
E43	α -hemolitik	+	+	+
E46	α -hemolitik	+	+	+
E47	α -hemolitik	+	+	+
E48	γ-hemolitik	+	+	+
E49	α -hemolitik	+	+	+
E50	α -hemolitik	+	+	+
E52	γ-hemolitik	+	+	+
E53	γ-hemolitik	+	+	+
E56	γ-hemolitik	+	+	+
E58	γ-hemolitik	+	+	+
E59	γ-hemolitik	+	+	+
E60	α -hemolitik	+	+	+
E62	α -hemolitik	+	+	+
E67	γ-hemolitik	-	-	-
E74	γ-hemolitik	+	+	+
E82	α -hemolitik	+	+	+
E85	α -hemolitik	-	-	-
E95	α -hemolitik	-	-	-
E99	α -hemolitik	+	+	+
E101	α -hemolitik	+	+	+
E102	α -hemolitik	+	+	+
E104	α -hemolitik	-	-	-
E105	α -hemolitik	-	-	-
E111	α -hemolitik	+	+	+
E112	α -hemolitik	+	+	+
E113	α -hemolitik	+	+	+
E114	α -hemolitik	+	+	+

Çizelge 4.3 İzolatların biyokimyasal test sonuçları (devam)

İZOLAT NO	Hemoliz Testi	%10 NaCl'de Gelişme	Koagülaz Testi	DNaz
E117	α -hemolitik	+	+	+
E118	α -hemolitik	-	-	-
E127	α -hemolitik	+	+	+
E131	α -hemolitik	+	+	+
E132	γ-hemolitik	+	+	+
E133	α -hemolitik	+	+	+
E134	α -hemolitik	+	+	+
E137	α -hemolitik	-	-	-
E139	α -hemolitik	-	-	-
E142	α -hemolitik	+	+	+
E143	α -hemolitik	+	+	+
E144	α -hemolitik	+	+	+
E145	α -hemolitik	-	-	-
E146	α -hemolitik	+	+	+
E147	α -hemolitik	-	-	-
E148	α -hemolitik	-	-	-
E149	β -hemolitik	+	+	+
E153	α -hemolitik	+	+	+
E157	γ-hemolitik	+	+	+
E159	α -hemolitik	-	-	-
E160	α -hemolitik	+	+	+
E161	γ-hemolitik	-	-	-
E162	γ-hemolitik	-	-	-
E163	γ-hemolitik	-	-	-
E164	γ-hemolitik	-	-	-
E165	α -hemolitik	-	-	-
E167	α -hemolitik	-	-	-
E171	α -hemolitik	-	-	-
E172	γ-hemolitik	-	-	-
E174	α -hemolitik	-	-	-
E176	γ-hemolitik	-	-	-
E177	α -hemolitik	-	-	-
E178	α -hemolitik	-	-	-
E179	α -hemolitik	-	-	-
E180	α -hemolitik	-	-	-
E181	γ-hemolitik	+	+	+

Çizelge 4.3 İzolatların biyokimyasal test sonuçları (devam)

İZOLAT NO	Hemoliz Testi	%10 NaCl'de Gelişme	Koagülaz Testi	DNaz
E182	γ-hemolitik	-	-	-
E184	α -hemolitik	-	-	-
E186	α -hemolitik	-	-	-
E187	γ-hemolitik	+	+	+
E188	γ-hemolitik	-	-	-
E189	γ-hemolitik	-	-	-
E190	γ-hemolitik	-	-	-
E191	α -hemolitik	-	-	-
E192	α -hemolitik	-	-	-
E193	α -hemolitik	-	-	-
E194	γ-hemolitik	-	-	-
E196	α -hemolitik	-	-	-
E198	γ-hemolitik	-	-	-
E201	α -hemolitik	+	+	+
E202	α -hemolitik	+	+	+
E205	α -hemolitik	-	-	-
E206	α -hemolitik	-	-	-
E207	α -hemolitik	-	-	-
E208	α -hemolitik	-	-	-
E210	γ-hemolitik	-	-	-
E211	α -hemolitik	-	-	-
E212	γ-hemolitik	-	-	-
E213	γ-hemolitik	-	-	-
E214	γ-hemolitik	-	-	-
E215	α -hemolitik	-	-	-
E216	α -hemolitik	-	-	-
E217	γ-hemolitik	-	-	-
E218	γ-hemolitik	-	-	-
E219	γ-hemolitik	-	-	-
E220	γ-hemolitik	-	-	-
E221	α -hemolitik	-	-	-
E222	α -hemolitik	-	-	-
E228	α -hemolitik	-	-	-
E229	α -hemolitik	-	-	-
E230	α -hemolitik	-	-	-
E248	α -hemolitik	-	-	-

Çizelge 4.3 İzolatların biyokimyasal test sonuçları (devam)

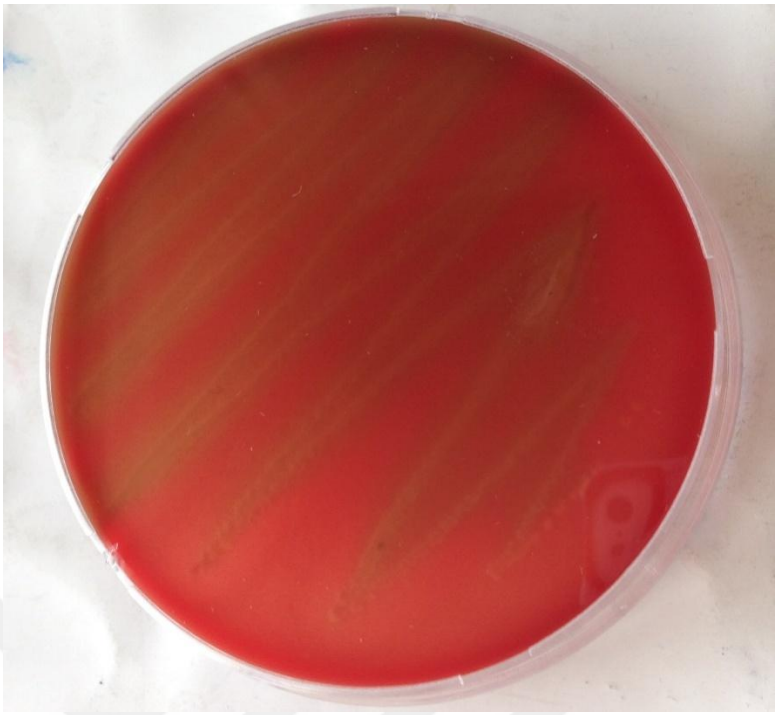
İZOLAT NO	Hemoliz Testi	%10 NaCl'de Gelişme	Koagülaz Testi	DNaz
E249	α -hemolitik	-	-	-
E250	α -hemolitik	-	-	-
E252	α -hemolitik	-	-	-
E254	α -hemolitik	+	+	+
E255	γ-hemolitik	-	-	-
E256	α -hemolitik	-	-	-
E257	α -hemolitik	+	+	+
E258	α -hemolitik	-	-	-
E259	α -hemolitik	-	-	-
E260	γ-hemolitik	-	-	-
E261	γ-hemolitik	-	-	-
E268	α -hemolitik	+	+	+
E275	α -hemolitik	+	+	+
E276	γ-hemolitik	-	-	-
E277	γ-hemolitik	-	-	-
E278	α -hemolitik	-	-	-
E279	α -hemolitik	-	-	-
E280	α -hemolitik	-	-	-
E283	α -hemolitik	+	+	+
E292	α -hemolitik	-	-	-
E294	α -hemolitik	-	-	-
E295	α -hemolitik	+	+	+
E298	α -hemolitik	+	+	+
E299	α -hemolitik	+	+	+
E301	α -hemolitik	+	+	+
E309	γ-hemolitik	-	-	-
E310	γ-hemolitik	-	-	-
E311	α -hemolitik	-	-	-
E312	α -hemolitik	-	-	-
E313	α -hemolitik	+	+	+
E314	α -hemolitik	-	-	-
E315	α -hemolitik	-	-	-
E316	α -hemolitik	+	+	+
E317	α -hemolitik	-	-	-
E318	α -hemolitik	-	-	-
E319	γ-hemolitik	-	-	-

Çizelge 4.3 İzolatların biyokimyasal test sonuçları (devam)

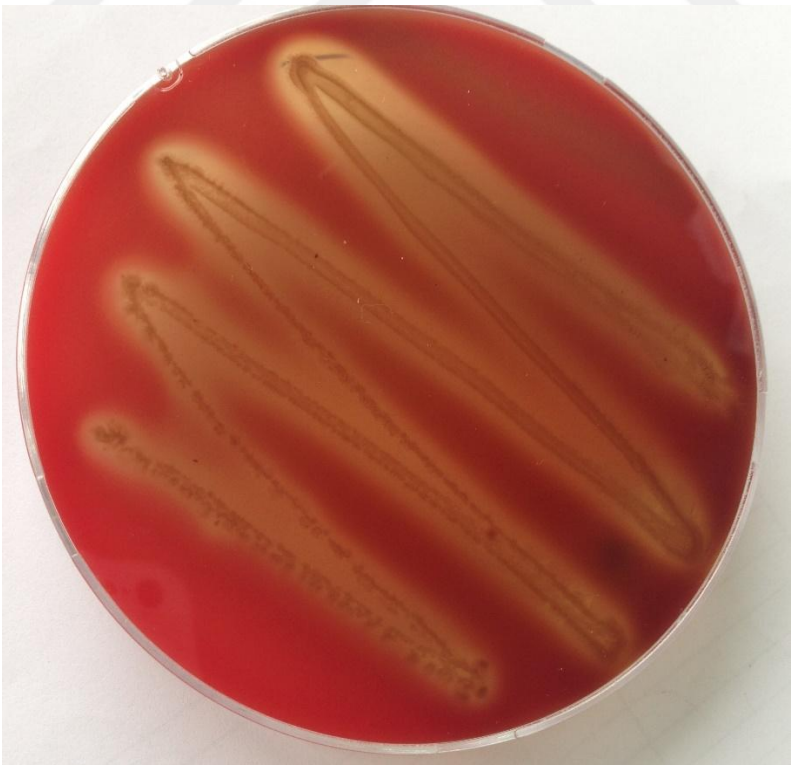
İZOLAT NO	Hemoliz Testi	%10 NaCl'de Gelişme	Koagülaz Testi	DNaz
E320	α -hemolitik	-	-	-
E321	α -hemolitik	-	-	-
E322	α -hemolitik	-	-	-
E323	α -hemolitik	-	-	-
E324	α -hemolitik	-	-	-
E325	α -hemolitik	-	-	-
E326	γ-hemolitik	-	-	-
E327	α -hemolitik	-	-	-
E328	α -hemolitik	-	-	-
E329	α -hemolitik	-	-	-
E330	α -hemolitik	-	-	-
E331	α -hemolitik	-	-	-
E333	α -hemolitik	-	-	-
E334	α -hemolitik	-	-	-
E336	γ-hemolitik	+	+	+
E338	α -hemolitik	+	+	+
E339	α -hemolitik	+	+	+
E340	α -hemolitik	-	-	-
E341	γ-hemolitik	-	-	-
E342	α -hemolitik	+	+	+
E344	γ-hemolitik	-	-	-
E345	α -hemolitik	-	-	-
E346	α -hemolitik	-	-	-
E347	α -hemolitik	-	-	-
E348	γ-hemolitik	+	+	+
E349	α -hemolitik	+	+	+
E350	α -hemolitik	+	+	+
E351	α -hemolitik	+	+	+
E352	α -hemolitik	+	+	+
E353	α -hemolitik	+	+	+
E354	α -hemolitik	-	-	-
E358	α -hemolitik	+	+	+
E359	α -hemolitik	-	-	-
E363	α -hemolitik	+	+	+
E364	α -hemolitik	+	+	+
E365	γ-hemolitik	+	+	+

Çizelge 4.3 İzolatların biyokimyasal test sonuçları (devam)

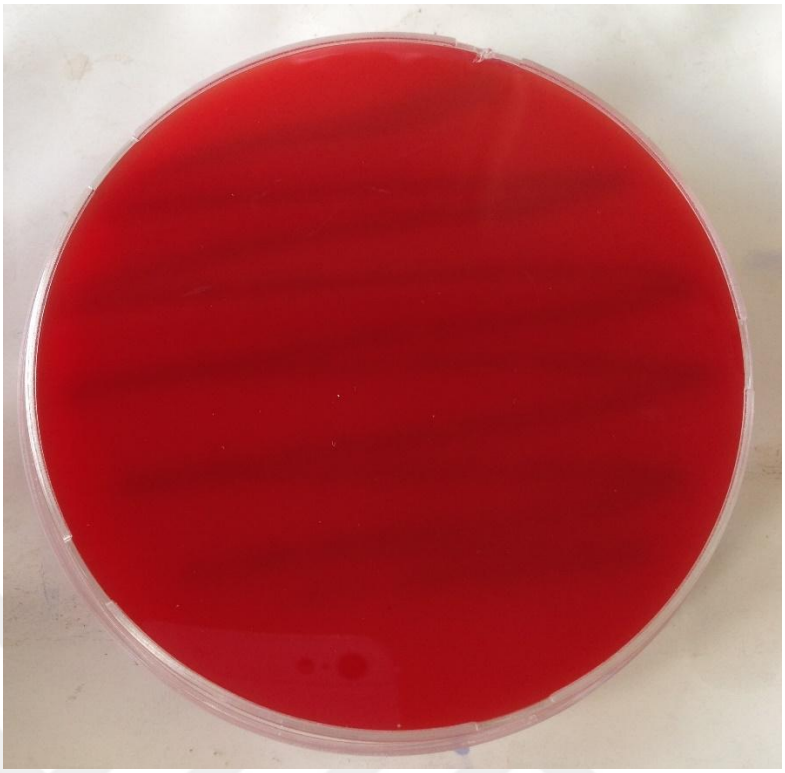
İZOLAT NO	Hemoliz Testi	%10 NaCl'de Gelişme	Koagülaz Testi	DNaz
E366	γ-hemolitik	+	+	+
E367	α -hemolitik	+	+	+
E368	α -hemolitik	+	+	+
E369	α -hemolitik	+	+	+
E370	α -hemolitik	+	+	+
E371	α -hemolitik	+	+	+
E374	α -hemolitik	+	+	+
E375	γ-hemolitik	-	+	+
E376	α -hemolitik	+	+	+
E377	γ-hemolitik	-	-	-
E378	γ-hemolitik	+	+	+
E379	α -hemolitik	+	+	+
E380	α -hemolitik	+	+	+
E381	α -hemolitik	+	+	+
E382	α -hemolitik	+	+	+
E383	γ-hemolitik	+	+	+
E384	γ-hemolitik	-	-	-



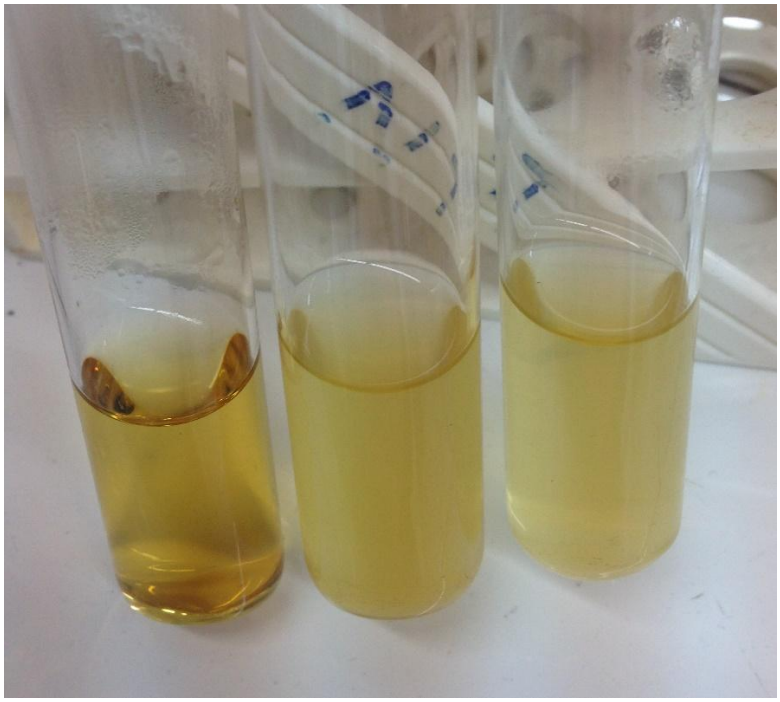
Şekil 4.3 Stafilokoklarda α-hemolitik yapı



Şekil 4.4 Stafilokoklarda β-hemolitik yapı



Şekil 4.5 Stafilokoklarda γ-hemolitik yapı



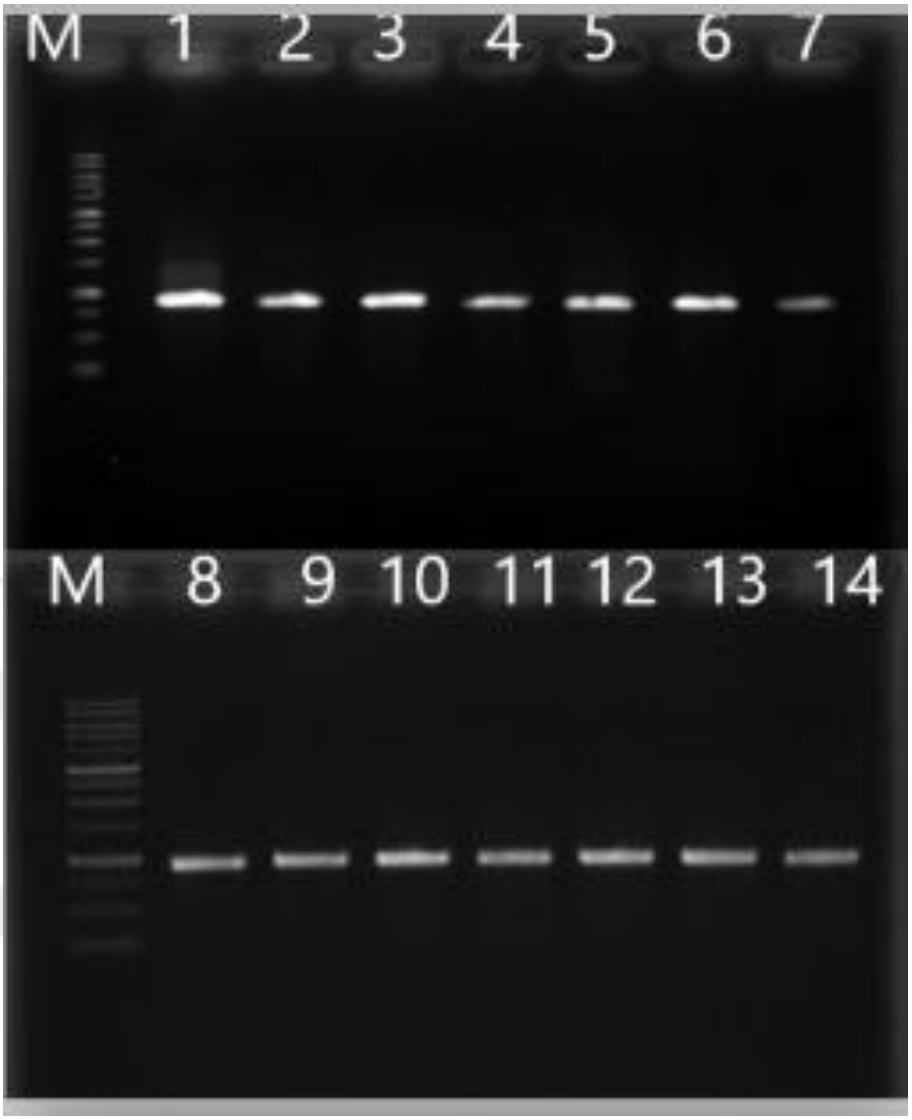
Şekil 4.6 Stafilokokların %10 NaCI ortamında gelişim durumları

4.2.2 *Staphylococcus aureus* izolatlarının 16S rRNA dizi analizi ile moleküler tanımlanması

Biyokimyasal tanımlamaya tabi tutulan 195 adet muhtemel *S. aureus* izolatına, aynı zamanda 16S rRNA dizi analizi ile moleküler tanımlama testi uygulanmıştır. İzolat numaraları aynı zamanda tez çalışmamız sırasında suş numarası olarak kullanılmıştır.

S. aureus suşlarının moleküler tanımlanmasında 16S rRNA dizi analizi yöntemi tercih edilmiştir. 16S rRNA bölgesinin PZR ile çoğaltılmasında; 16S ileri (5'-CCG TCA ATT CCT TTG AGT TT -3') ve 16S geri (3'-AGA GTT TGA TCC TGG CTC AG -5') üniversal primerleri kullanılmış, jel fotoğraflarının çekiminde ise jel görüntüleme sisteminden yararlanılmıştır (Şekil 4. 7). PZR ile çoğaltılan 16S rRNA gen bölgesinin çift yönlü DNA dizi analizi sonuçları BLAST programı kullanılarak NCBI veri tabanında bulunan ve *S. aureus* suşlarına ait daha önceden tanımlanmış olan 16S rRNA dizilerine benzerliği ile karşılaştırılmıştır (Çizelge 4.4).

Gram (+), katalaz (+), oksidaz (-), %10 NaCl'de gelişme (+), DNAz (+) ve koagülaz (+) gelişim özelliği gösteren 85 suş (E10, E30, E33, E36, E37, E38, E43, E46, E47, E48, E49, E50, E52, E53, E56, E58, E59, E60, E62, E74, E82, E99, E101, E102, E111, E112, E113, E114, E117, E127, E131, E132, E133, E134, E142, E143, E144, E146, E149, E153, E157, E160, E181, E187, E201, E202, E254, E257, E268, E275, E283, E295, E298, E299, E301, E313, E316, E336, E338, E339, E342, E348, E349, E350, E351, E352, E353, E358, E363, E364, E365, E366, E367, E368, E369, E370, E371, E374, E376, E378, E379, E380, E381, E382 ve E383), moleküler tanımlama testleri sonucunda *S. aureus* suşu olarak tanımlanmıştır (Çizelge 4.4).



Şekil 4.7 Bazı *S. aureus* suşlarının PZR ile çoğaltılan 16S rRNA fragmentleri

M O'Gene Ruler DNA marker (bç) 10000, 8000, 6000, 5000, 4000, 3500, 3000, 2500, 2000, 1500, 1000, 750, 500, 250

1 – 14 E10, E30, E33, E36, E37, E38, E43, E46, E47, E48, E49, E50, E52, E53

Çizelge 4.4 *Staphylococcus aureus* suşlarının 16S rRNA dizi analizi sonuçlarına göre gerçekleştirilen tanısı

Kod No	İleri (F)	Benzerlik Oranı %	Geri (R)	Benzerlik Oranı %	16S rRNA Dizisine Göre Yapılan Tanı	
E10	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	◄
E30	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	93,0	*S. aureus*	◄
E32	*E. faecalis*	96,0	*E. faecalis*	99,0	*E. faecalis*	
E33	*S. aureus*	94,0	*S. aureus*	94,0	*S. aureus*	◄
E36	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	◄
E37	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	◄
E38	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	◄
E43	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	◄
E46	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	◄
E47	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	◄
E48	*S. aureus*	94,0	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	◄
E49	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E50	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	◄
E52	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	◄
E53	*S. aureus*	89,0	*S. aureus*	92,0	*S. aureus*	◄
E56	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	◄
E58	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E59	*S. aureus*	92,0	*S. aureus*	89,0	*S. aureus*	◄
E60	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E62	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	◄
E67	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	92,0	*E. faecalis*	
E74	*S. aureus*	85,0	*S. aureus*	90,0	*S. aureus*	◄
E82	*S. aureus*	92,0	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	◄
E85	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	96,0	*E. faecalis*	

E: Enterococcus

S: Staphylococcus

Çizelge 4.4 *Staphylococcus aureus* suşlarının 16S rRNA dizi analizi sonuçlarına göre gerçekleştirilen tanısı (devam)

Kod No	**İleri (F)**	**Benzerlik Oranı %**	**Geri (R)**	**Benzerlik Oranı %**	**16S rRNA Dizisine Göre Yapılan Tanı**	
E95	*E. faecalis*	99,0	*E. faecalis*	98,0	*E. faecalis*	
E99	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	◄
E101	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	◄
E102	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	◄
E104	*E. faecium*	92,0	*E. faecium*	93,0	*E. faecium*	
E105	*E. faecium*	96,0	*E. faecium*	97,0	*E. faecium*	
E111	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	94,0	*S. aureus*	◄
E112	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	◄
E113	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	◄
E114	*S. aureus*	93,0	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	◄
E117	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E118	*Bacillus* sp.	94,0	*Bacillus* sp.	90,0	*Bacillus* sp.	
E127	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	◄
E131	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E132	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E133	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	◄
E134	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	90,0	*S. aureus*	◄
E137	*E. faecalis*	98,0	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	
E139	*E. faecalis*	98,0	*E. faecalis*	96,0	*E. faecalis*	
E142	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	◄
E143	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E144	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	◄
E145	*E. faecalis*	91,0	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	
E146	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	◄

E: Enterococcus

S: Staphylococcus

Çizelge 4.4 *Staphylococcus aureus* suşlarının 16S rRNA dizi analizi sonuçlarına göre gerçekleştirilen tanısı (devam)

Kod No	**İleri (F)**	**Benzerlik Oranı %**	**Geri (R)**	**Benzerlik Oranı %**	**16S rRNA Dizisine Göre Yapılan Tanı**	
E147	*S. simulans*	99,0	*S. simulans*	92,0	*S. simulans*	
E148	*S. simulans*	95,0	*S. simulans*	90,0	*S. simulans*	
E149	*S. aureus*	82,0	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	◄
E153	*S. aureus*	90,0	*S. aureus*	94,0	*S. aureus*	◄
E157	*S. aureus*	87,0	*S. aureus*	90,0	*S. aureus*	◄
E159	*S. pasteuri*	95,0	*S. pasteuri*	98,0	*S. pasteuri*	
E160	*S. aureus*	93,0	*S. aureus*	92,0	*S. aureus*	◄
E161	*S. pasteuri*	99,0	*S. pasteuri*	96,0	*S. pasteuri*	
E162	*S. pasteuri*	98,0	*S. pasteuri*	99,0	*S. pasteuri*	
E163	*E. faecalis*	98,0	*E. faecalis*	97,0	*E. faecalis*	
E164	*E. faecalis*	98,0	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	
E165	*E. faecalis*	99,0	*E. faecalis*	96,0	*E. faecalis*	
E167	*E. faecalis*	92,0	*E. faecalis*	97,0	*E. faecalis*	
E171	*M. caseolyticus*	97,0	*M. caseolyticus*	98,0	*M. caseolyticus*	
E172	*S. fleurettii*	97,0	*S. fleurettii*	99,0	*S. fleurettii*	
E174	*S. fleurettii*	99,0	*S. fleurettii*	99,0	*S. fleurettii*	
E176	*S. carnosus*	98,0	*S. carnosus*	97,0	*S. carnosus*	
E177	*E. faecalis*	97,0	*E. faecalis*	99,0	*E. faecalis*	
E178	*E. faecalis*	91,0	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	
E179	*S. simulans*	88,0	*S. simulans*	90,0	*S. simulans*	
E180	*E. faecalis*	92,0	*E. faecalis*	96,0	*E. faecalis*	
E181	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E182	*S. carnosus*	96,0	*S. carnosus*	98,0	*S. carnosus*	

E: Enterococcus *M: Macrococcus*

S: Staphylococcus

Çizelge 4.4 *Staphylococcus aureus* suşlarının 16S rRNA dizi analizi sonuçlarına göre gerçekleştirilen tanısı (devam)

Kod No	**İleri (F)**	**Benzerlik Oranı %**	**Geri (R)**	**Benzerlik Oranı %**	**16S rRNA Dizisine Göre Yapılan Tanı**	
E184	*S. carnosus*	99,0	*S. carnosus*	99,0	*S. carnosus*	
E186	*S. simulans*	99,0	*S. simulans*	99,0	*S. simulans*	
E187	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	◄
E188	*S. simulans*	97,0	*S. simulans*	98,0	*S. simulans*	
E189	*E. faecalis*	97,0	*E. faecalis*	98,0	*E. faecalis*	
E190	*S. fleurettii*	98,0	*S. fleurettii*	99,0	*S. fleurettii*	
E191	*S. fleurettii*	98,0	*S. fleurettii*	99,0	*S. fleurettii*	
E192	*S. fleurettii*	99,0	*S. fleurettii*	97,0	*S. fleurettii*	
E193	*E. faecalis*	99,0	*E. faecalis*	98,0	*E. faecalis*	
E194	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	96,0	*E. faecalis*	
E196	*S. simulans*	92,0	*S. simulans*	95,0	*S. simulans*	
E198	*S. fleurettii*	95,0	*S. fleurettii*	96,0	*S. fleurettii*	
E201	*S. aureus*	94,0	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	◄
E202	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E205	*E. faecalis*	87,0	*E. faecalis*	90,0	*E. faecalis*	
E206	*E. faecalis*	90,0	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	
E207	*E. faecalis*	90,0	*E. faecalis*	94,0	*E. faecalis*	
E208	*S. simulans*	92,0	*S. simulans*	96,0	*S. simulans*	
E210	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	99,0	*E. faecalis*	
E211	*S. fleurettii*	95,0	*S. fleurettii*	99,0	*S. fleurettii*	
E212	*S. carnosus*	96,0	*S. carnosus*	98,0	*S. carnosus*	
E213	*S. carnosus*	98,0	*S. carnosus*	98,0	*S. carnosus*	
E214	*S. simulans*	98,0	*S. simulans*	97,0	*S. simulans*	
E215	*S. simulans*	96,0	*S. simulans*	98,0	*S. simulans*	

E: Enterococcus

S: Staphylococcus

Çizelge 4.4 *Staphylococcus aureus* suşlarının 16S rRNA dizi analizi sonuçlarına göre gerçekleştirilen tanısı (devam)

Kod No	**İleri (F)**	**Benzerlik Oranı %**	**Geri (R)**	**Benzerlik Oranı %**	**16S rRNA Dizisine Göre Yapılan Tanı**	
E216	*E. faecalis*	96,0	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	
E217	*S. fleurettii*	98,0	*S. fleurettii*	99,0	*S. fleurettii*	
E218	*S. fleurettii*	97,0	*S. fleurettii*	99,0	*S. fleurettii*	
E219	*S. carnosus*	95,0	*S. carnosus*	96,0	*S. carnosus*	
E220	*E. faecalis*	82,0	*E. faecalis*	90,0	*E. faecalis*	
E221	*S. carnosus*	85,0	*S. carnosus*	90,0	*S. carnosus*	
E222	*S. carnosus*	90,0	*S. carnosus*	92,0	*S. carnosus*	
E228	*S. carnosus*	99,0	*S. carnosus*	98,0	*S. carnosus*	
E229	*S. carnosus*	98,0	*S. carnosus*	98,0	*S. carnosus*	
E230	*S. fleurettii*	99,0	*S. fleurettii*	98,0	*S. fleurettii*	
E248	*S. simulans*	95,0	*S. simulans*	98,0	*S. simulans*	
E249	*S. simulans*	96,0	*S. simulans*	98,0	*S. simulans*	
E250	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	97,0	*E. faecalis*	
E252	*S. carnosus*	96,0	*S. carnosus*	97,0	*S. carnosus*	
E254	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	◄
E255	*S. fleurettii*	98,0	*S. fleurettii*	99,0	*S. fleurettii*	
E256	*S. simulans*	99,0	*S. simulans*	99,0	*S. simulans*	
E257	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E258	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	97,0	*E. faecalis*	
E259	*E. faecalis*	96,0	*E. faecalis*	97,0	*E. faecalis*	
E260	*E. faecalis*	99,0	*E. faecalis*	98,0	*E. faecalis*	
E261	*E. faecalis*	99,0	*E. faecalis*	98,0	*E. faecalis*	
E268	*S. aureus*	94,0	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	◄
E275	*S. aureus*	93,0	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	◄

E: Enterococcus

S: Staphylococcus

Çizelge 4.4 *Staphylococcus aureus* suşlarının 16S rRNA dizi analizi sonuçlarına göre gerçekleştirilen tanısı (devam)

Kod No	**İleri (F)**	**Benzerlik Oranı %**	**Geri (R)**	**Benzerlik Oranı %**	**16S rRNA Dizisine Göre Yapılan Tanı**	
E276	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	96,0	*E. faecalis*	
E277	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	96,0	*E. faecalis*	
E278	*S. carnosus*	95,0	*S. carnosus*	97,0	*S. carnosus*	
E279	*E. faecalis*	96,0	*E. faecalis*	97,0	*E. faecalis*	
E280	*E. faecalis*	99,0	*E. faecalis*	99,0	*E. faecalis*	
E283	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E292	*S. fleurettii*	98,0	*S. fleurettii*	98,0	*S. fleurettii*	
E294	*E. faecium*	97,0	*E. faecium*	95,0	*E. faecium*	
E295	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	◄
E298	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	◄
E299	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	◄
E301	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	◄
E309	*E. faecium*	95,0	*E. faecium*	96,0	*E. faecium*	
E310	*E. faecium*	95,0	*E. faecium*	97,0	*E. faecium*	
E311	*S. simulans*	92,0	*S. simulans*	95,0	*S. simulans*	
E312	*E. faecium*	93,0	*E. faecium*	95,0	*E. faecium*	
E313	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E314	*E. faecium*	98,0	*E. faecium*	99,0	*E. faecium*	
E315	*S. carnosus*	98,0	*S. carnosus*	99,0	*S. carnosus*	
E316	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	◄
E317	*E. faecium*	96,0	*E. faecium*	98,0	*E. faecium*	
E318	*E. faecium*	95,0	*E. faecium*	97,0	*E. faecium*	
E319	*S. simulans*	95,0	*S. simulans*	97,0	*S. simulans*	
E320	*S. fleurettii*	97,0	*S. fleurettii*	98,0	*S. fleurettii*	

E: Enterococcus

S: Staphylococcus

Çizelge 4.4 *Staphylococcus aureus* suşlarının 16S rRNA dizi analizi sonuçlarına göre gerçekleştirilen tanısı (devam)

Kod No	**İleri (F)**	**Benzerlik Oranı %**	**Geri (R)**	**Benzerlik Oranı %**	**16S rRNA Dizisine Göre Yapılan Tanı**	
E321	*E. faecium*	97,0	*E. faecium*	98,0	*E. faecium*	
E322	*E. faecalis*	98,0	*E. faecalis*	99,0	*E. faecalis*	
E323	*E. faecalis*	98,0	*E. faecalis*	99,0	*E. faecalis*	
E324	*E. faecalis*	99,0	*E. faecalis*	99,0	*E. faecalis*	
E325	*S. simulans*	98,0	*S. simulans*	99,0	*S. simulans*	
E326	*E. faecalis*	99,0	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	
E327	*S. simulans*	96,0	*S. simulans*	95,0	*S. simulans*	
E328	*E. faecalis*	96,0	*E. faecalis*	94,0	*E. faecalis*	
E329	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	94,0	*E. faecalis*	
E330	*S. simulans*	95,0	*S. simulans*	97,0	*S. simulans*	
E331	*S. carnosus*	92,0	*S. carnosus*	95,0	*S. carnosus*	
E333	*E. faecalis*	92,0	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	
E334	*E. faecalis*	90,0	*E. faecalis*	92,0	*E. faecalis*	
E336	*S. aureus*	87,0	*S. aureus*	90,0	*S. aureus*	◄
E338	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	◄
E339	*S. aureus*	94,0	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	◄
E340	*S. simulans*	98,0	*S. simulans*	99,0	*S. simulans*	
E341	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	96,0	*E. faecalis*	
E342	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E344	*E. faecalis*	93,0	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	
E345	*E. faecalis*	97,0	*E. faecalis*	98,0	*E. faecalis*	
E346	*S. simulans*	98,0	*S. simulans*	99,0	*S. simulans*	
E347	*E. faecalis*	98,0	*E. faecalis*	99,0	*E. faecalis*	
E348	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄

E: Enterococcus

S: Staphylococcus

Çizelge 4.4 *Staphylococcus aureus* suşlarının 16S rRNA dizi analizi sonuçlarına göre gerçekleştirilen tanısı (devam)

Kod No	**İleri (F)**	**Benzerlik Oranı %**	**Geri (R)**	**Benzerlik Oranı %**	**16S rRNA Dizisine Göre Yapılan Tanı**	
E349	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E350	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	◄
E351	*S. aureus*	92,0	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	◄
E352	*S. aureus*	92,0	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	◄
E353	*S. aureus*	90,0	*S. aureus*	92,0	*S. aureus*	◄
E354	*S. simulans*	86,0	*S. simulans*	90,0	*S. simulans*	
E358	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	◄
E359	*E. faecalis*	93,0	*E. faecalis*	95,0	*E. faecalis*	
E363	*S. aureus*	92,0	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	◄
E364	*S. aureus*	90,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E365	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E366	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	◄
E367	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	◄
E368	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	◄
E369	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E370	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	◄
E371	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	◄
E374	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	◄
E375	*E. faecalis*	94,0	*E. faecalis*	96,0	*E. faecalis*	
E376	*S. aureus*	98,0	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	◄
E377	*E. faecalis*	98,0	*E. faecalis*	98,0	*E. faecalis*	
E378	*S. aureus*	99,0	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	◄
E379	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	97,0	*S. aureus*	◄
E380	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	96,0	*S. aureus*	

E: Enterococcus

S: Staphylococcus

Çizelge 4.4 *Staphylococcus aureus* suşlarının 16S rRNA dizi analizi sonuçlarına göre gerçekleştirilen tanısı (devam)

Kod No	İleri (F)	Benzerlik Oranı %	Geri (R)	Benzerlik Oranı %	16S rRNA Dizisine Göre Yapılan Tanı
E381	*S. aureus*	94,0	*S. aureus*	99,0	*S. aureus* ◄
E382	*S. aureus*	94,0	*S. aureus*	98,0	*S. aureus* ◄
E383	*S. aureus*	95,0	*S. aureus*	97,0	*S. aureus* ◄
E384	*S. simulans*	98,0	*S. simulans*	99,0	*S. simulans*

S: Staphylococcus

Çizelge 4.4'te de belirtildiği üzere, toplam 85 adet *S. aureus* suşu tanımlanmıştır. Ayrıca 47 adet *E. faecalis*, 21 adet *S. simulans*, 14 adet *S. carnosus*, 10 adet *E. faecium*, 13 adet *S. fleuretti*, 3 adet *S. pasteuri*, 1 adet *Bacillus* spp. ve 1 adet *Macrococcus caseolyticus* suşu tanımlanmıştır. Tez çalışmamızda biyokimyasal test sonuçlarının moleküler çalışmalar ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.

Çizelge 4.3 ile Çizelge 4.4 karşılaştırıldığı zaman; biyokimyasal testler sonucunda *S. aureus* olarak tanımlanan 85 adet suş, 16S rRNA dizi analizleri sonucunda da *S. aureus* olarak tanımlanmıştır. Tez çalışmamızda biyokimyasal test sonuçları ile 16S rRNA dizi analizleri sonucunun birbirini desteklediği görülmektedir.

Tez çalışmamız kapsamında incelenen 384 peynir örneğinden 276 tanesinde muhtemel *S. aureus* morfolojisi gözlemlenmiştir. Moleküler tanımlama sonucunda ise bu örneklerden sadece 85 tanesi *S. aureus* olarak tanımlanmıştır. Tez çalışması kapsamında *S. aureus* izole etme oranımız %22,14 (85/384) olarak saptanmıştır. Yurt dışında yapılan benzer çalışmalarda ise bu oran; İtalya'da %50 (Spanu vd. 2012), İran'da %25 (Arefi vd. 2014), Polonya'da %50 (Rola vd. 2016), Sırbistan'da %87,32 (Bulajic vd. 2017), Çin'de %27,7 (Liu vd. 2017), Norveç'te %45 (Mehli vd. 2017), Kore'de %25,93 (Jang vd. 2018) ve Brezilya'da ise %73,6 (Pereira vd. 2018) olarak saptanmıştır. Yurt dışında yapılan çalışmalar ile kıyaslandığı zaman, tez çalışmamızda elde ettiğimiz *S.*

aureus izole etme oranının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Benzer şekilde Malezya'da %10 (Sasidharan vd. 2011), Tanzanya'da %15 (Massawe vd. 2019) ve Tunus'ta ise %19,2 (Gharsa vd. 2019) olarak saptanan peynirlerden *S. aureus* izole etme oranı, çalışmamızdaki orana kıyasla daha düşük olduğu görülmektedir. *S. aureus* kontaminasyon oranlarının farklı olmasının sebeplerinin başında, peynir yapım aşamalarının ülkeden ülkeye farklılık göstermesi olarak düşünülmektedir.

Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda ise (Yücel ve Anıl 2011, Can ve Çelik 2012, Gündoğan ve Avcı 2014, Can vd. 2017), beyaz peynirlerden *S. aureus* izole etme oranı %9,5 ila %48 arasında değişmektedir. Tez çalışmamızda elde ettiğimiz bu oran, Türkiye'de yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Peynirlerde *S. aureus* kontaminasyonu peynir üretim aşamasındaki farklı noktalarda oluşabilir (Jang vd. 2018):

1) Üretimde kullanılan tuz,
2) Peynir paketleme materyali,
3) Kullanılan starter kültür kombinasyonu,
4) Olgunlaştırma odası,
5) Üretim ve paketleme aşamalarında çalışan personel,
6) Personel kıyafetleri,
7) Peynir kesim bıçağı,
8) Üretim ortamı (yerler, duvarlar ve kapı gibi)

Bunların dışında satış noktalarında da kontaminasyon oluşması söz konusu olabilir. Bu aşamada kontaminasyon kaynağı olabilecek aşamalar ise (Spanu vd. 2012);

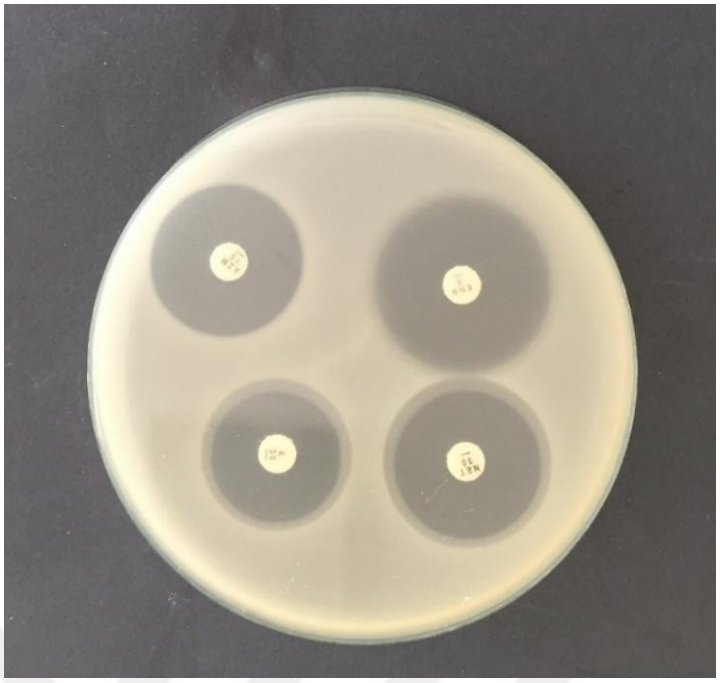
1) Peynirlerin paketlenmeden açıkta satılması,
2) Gıda satıcılarının hijyen kurallarına uymadan peynir ile temas etmesi,
3) Satış noktalarındaki düşük hijyen kuralları,
4) Peynirlerin gerek üretim alanında marketlere ulaştırılması aşamasında ve gerekse de satış aşamasında gerçekleşebilecek olan çapraz kontaminasyon riski.

4.2.3 *Staphylococcus aureus* suşlarında *nuc* gen bölgesi varlığının belirlenmesi

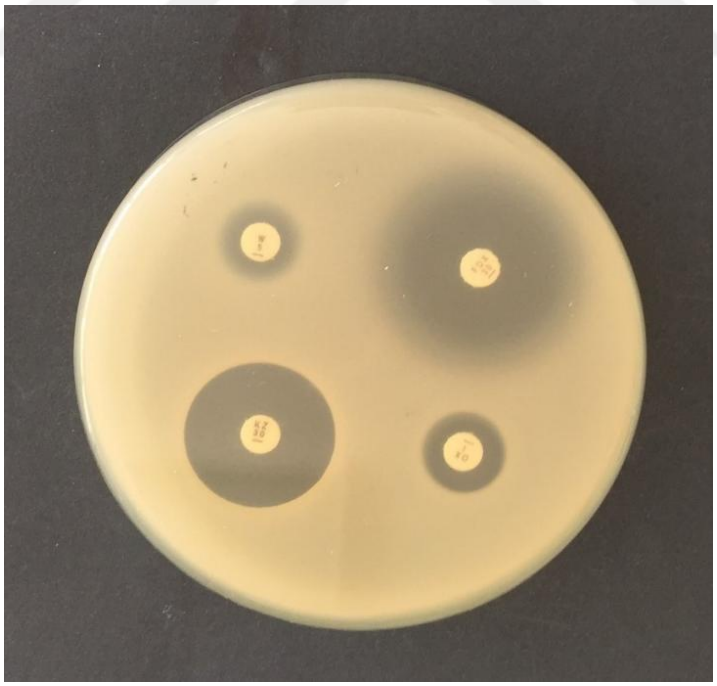
16S rRNA dizi analizleri sonucunda *S. aureus* olarak tanımlanan suşlarda, ayrıca bu suşa özgü olarak tanımlanan *nuc* gen bölgesi varlığı araştırılmıştır. *nuc* gen bölgesine ait primer çift dizisi kullanılmak suretiyle yapılan çalışmada, 85 *S. aureus* suşunun hepsinde bu gen bölgesinin varlığı belirlenmiştir. Böylelikle bu suşların *S. aureus* olduğu moleküler olarak bir kez daha kanıtlanmıştır.

4.3 *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibiyotik Dirençlilik Düzeyleri

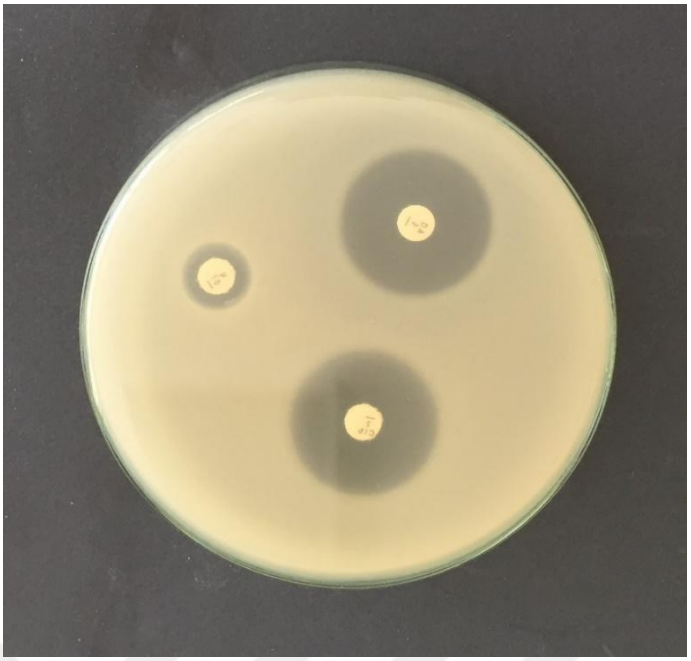
Moleküler olarak tanımlaması yapılmış olan 85 *S. aureus* suşunun antibiyotik dirençlilik düzeyleri Bauer vd. (1966)'nın önerdiği disk difüzyon yönteminin modifiye edilmiş hali uygulanmıştır. Suşların antibiyotik duyarlılık/dirençlilik düzeylerinin belirlenmesi amacıyla tez çalışmasında 21 farklı antibiyotik kullanılmıştır. Elde olunan zon çapları Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü'nün (CLSI- Clinical Laboratory Standards Institute) belirlediği zon çaplarıyla karşılaştırılmıştır (Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11). *S. aureus* suşlarının tez çalışmasında denenen antibiyotiklere karşı dirençli, yarı duyarlı veya duyarlı olarak değerlendirmesi yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık/dirençlilik testlerinde standart suş olarak *S. aureus* ATCC25923 kullanılmıştır. 85 adet *S. aureus* suşunun 21 farklı antibiyotiğe karşı oluşturduğu zon çapları (mm), suşların dirençlilik düzeyleri (%) ve antibiyotik dirençlilik yüzdeleri Çizelge 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10 ve 4.11'de verilmiştir. Antibiyotiklere karşı dirençli, yarı duyarlı veya duyarlı suşlar çizelgede farklı renklerle gösterilmiştir.



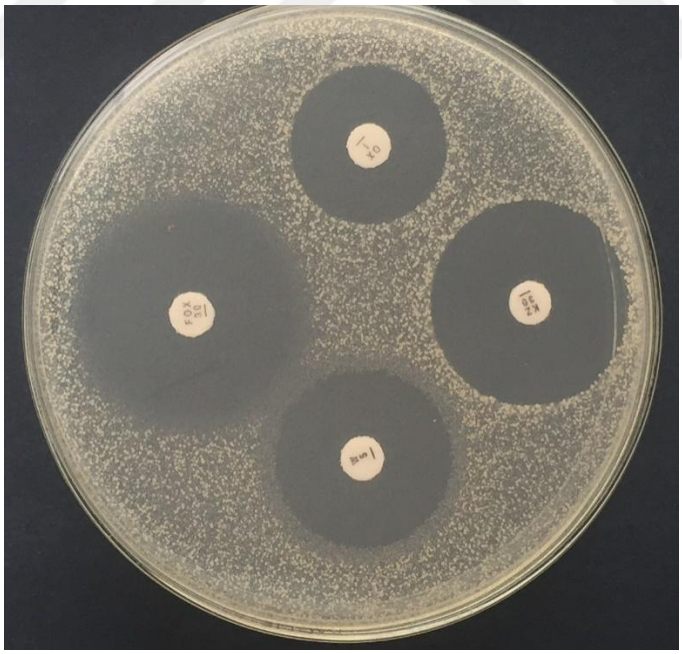
Şekil 4.8 *S. aureus* E10 suşunun disk difüzyon yöntemi ile tanımlanan antibiyotik duyarlılığı



Şekil 4.9 *S. aureus* E43 suşunun disk difüzyon yöntemi ile tanımlanan antibiyotik duyarlılığı



Şekil 4.10 *S. aureus* E298 suşunun disk difüzyon yöntemi ile tanımlanan antibiyotik duyarlılığı



Şekil 4.11 *S. aureus* E342 suşunun disk difüzyon yöntemi ile tanımlanan antibiyotik duyarlılığı

Çizelge 4.5 *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençlilik düzeyleri (E10-E59 suşları)

Antibiyotikler	**Suş No**																
	E10	**E30**	**E33**	**E36**	**E37**	**E38**	**E43**	**E46**	**E47**	**E48**	**E49**	**E50**	**E52**	**E53**	**E56**	**E58**	**E59**
SİPROFLOKSASİN	32	33	23	20	29	23	20	30	31	34	31	21	32	22	26	24	35
KLİNDAMİSİN	19	21	10	10	26	11	11	29	29	27	28	10	29	26	19	27	28
PENİSİLİN G	18	21	26	25	16	25	23	16	16	12	16	24	14	16	19	15	15
GENTAMİSİN	24	21	11	14	24	13	12	24	25	21	24	13	25	18	19	19	24
NORFLOKSASİN	31	32	20	20	27	22	16	30	33	33	29	20	27	20	25	23	35
ERİTROMİSİN	30	30	22	22	27	25	20	10	9	9	10	24	10	14	11	18	9
TETRASİKLİN	19	21	12	21	33	28	25	37	38	34	41	29	39	33	26	35	40
STREPTOMİSİN	17	19	11	12	18	14	12	16	15	14	16	13	18	14	15	14	15
AMPİSİLİN	20	24	30	30	18	30	24	16	16	12	17	30	14	18	21	18	16
KLORAMFENİKOL	27	28	25	20	28	23	18	29	28	27	30	23	27	26	27	23	27
DOKSİSİKLİN	26	28	18	18	33	25	27	36	39	34	36	28	34	32	28	31	38
RİFAMPİSİN	30	31	23	17	46	23	22	34	33	33	34	23	36	24	28	28	36
VANKOMİSİN	18	18	19	18	18	19	16	18	18	17	18	18	18	19	19	18	19
TRİMETOPRİM	28	32	25	22	25	24	20	28	27	25	28	26	25	24	24	25	27
SEFOKSİTİN	34	36	0	0	23	0	0	38	38	35	38	0	36	26	28	38	38
SEFAZOLİN	39	39	19	19	27	23	18	28	28	24	29	22	27	20	23	22	27
OKSASİLİN	27	27	0	0	18	0	0	22	21	18	22	11	22	16	12	25	20
AZİTROMİSİN	24	22	16	17	21	17	15	18	19	18	19	17	19	18	18	14	20
ENROFLOKSASİN	32	33	21	19	32	23	21	33	30	33	26	23	31	21	26	24	32
KANAMİSİN	27	25	14	12	24	17	14	24	24	20	24	15	26	18	17	15	23
NETİLMİSİN	28	27	15	14	28	19	15	27	27	24	28	17	29	19	20	19	26

Çizelge 4.6 *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençlilik düzeyleri (E60-E134 suşları)

Antibiyotikler	Suş No																
	E60	**E62**	**E74**	**E82**	**E99**	**E101**	**E102**	**E111**	**E112**	**E113**	**E114**	**E117**	**E127**	**E131**	**E132**	**E133**	**E134**
SİPROFLOKSASİN	30	23	31	29	21	29	30	19	17	14	11	32	17	30	35	31	20
KLİNDAMİSİN	25	10	22	28	10	0	29	11	0	21	0	31	20	27	34	26	10
PENİSİLİN G	19	25	16	17	21	8	16	19	16	17	12	34	17	44	52	20	19
GENTAMİSİN	24	13	20	24	12	20	23	10	10	12	12	29	12	17	28	21	11
NORFLOKSASİN	29	20	29	29	19	24	31	17	16	15	12	24	19	27	34	27	17
ERİTROMİSİN	30	23	9	10	19	12	10	21	19	17	14	19	14	23	33	17	22
TETRASİKLİN	29	29	34	38	17	28	37	15	13	24	11	34	23	33	40	29	23
STREPTOMİSİN	18	13	18	15	12	20	17	8	0	10	5	24	10	13	19	18	11
AMPİSİLİN	22	30	19	15	25	17	16	22	20	20	17	38	19	36	46	30	23
KLORAMFENİKOL	28	25	29	30	23	27	27	20	18	19	16	29	22	26	35	28	22
DOKSİSİKLİN	29	30	36	37	19	14	34	16	13	24	14	33	21	35	40	25	24
RİFAMPİSİN	26	23	36	36	21	9	33	12	14	18	12	41	14	28	41	20	21
VANKOMİSİN	19	18	20	19	17	0	18	14	15	20	17	19	17	19	23	10	16
TRİMETOPRİM	25	24	30	28	26	28	26	21	0	19	17	26	22	18	34	24	30
SEFOKSİTİN	37	0	33	38	0	14	37	0	0	15	13	35	15	36	41	23	5
SEFAZOLİN	38	21	30	28	22	12	27	17	14	10	0	38	16	41	47	28	16
OKSASİLİN	28	0	23	22	10	0	22	0	0	0	0	23	0	32	31	17	9
AZİTROMİSİN	19	17	19	19	14	23	19	17	16	16	18	16	18	20	27	24	19
ENROFLOKSASİN	32	22	31	31	23	25	29	19	15	15	12	31	14	32	33	30	21
KANAMİSİN	24	14	20	24	14	20	23	11	11	12	12	29	12	18	27	20	12
NETİLMİSİN	28	16	23	27	16	21	27	13	13	13	12	32	12	20	31	22	15

Çizelge 4.7 *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençlilik düzeyleri (E142-E283 suşları)

Antibiyotikler	Suş No																
	E142	**E143**	**E144**	**E146**	**E149**	**E153**	**E157**	**E160**	**E181**	**E187**	**E201**	**E202**	**E254**	**E257**	**E268**	**E275**	**E283**
SİPROFLOKSASİN	18	21	30	38	27	21	22	21	33	18	28	26	19	20	28	20	14
KLİNDAMİSİN	5	10	17	36	26	10	20	10	17	10	23	25	11	10	27	10	20
PENİSİLİN G	23	23	12	25	13	23	29	24	12	18	31	40	22	24	44	18	21
GENTAMİSİN	11	12	18	28	22	13	21	12	20	10	21	21	10	10	22	12	13
NORFLOKSASİN	16	19	27	36	24	19	22	21	31	16	25	25	19	17	23	18	15
ERİTROMİSİN	22	19	21	11	27	21	24	22	28	20	26	28	21	19	27	22	18
TETRASİKLİN	13	18	30	40	37	25	26	24	20	13	27	31	24	24	33	23	19
STREPTOMİSİN	0	11	17	19	16	12	16	10	18	9	16	18	10	9	14	10	10
AMPİSİLİN	26	25	15	22	12	22	29	27	17	24	32	36	29	29	38	22	21
KLORAMFENİKOL	21	22	26	31	23	18	24	22	27	22	28	26	21	21	29	21	17
DOKSİSİKLİN	14	18	21	38	34	23	25	26	26	15	29	29	24	25	31	24	21
RİFAMPİSİN	15	20	15	38	29	21	27	20	31	21	29	32	13	12	33	20	21
VANKOMİSİN	16	16	9	21	16	17	18	19	18	15	20	18	16	15	18	16	18
TRİMETOPRİM	16	27	23	29	12	16	16	24	29	21	19	19	26	25	21	29	21
SEFOKSİTİN	0	10	25	37	31	0	31	0	34	0	25	34	11	10	35	10	15
SEFAZOLİN	18	21	23	32	26	19	28	20	28	14	31	37	20	22	40	18	13
OKSASİLİN	0	11	13	24	15	0	22	0	20	0	23	25	11	0	29	10	0
AZİTROMİSİN	18	15	22	0	24	15	20	15	20	17	19	25	17	16	23	20	14
ENROFLOKSASİN	19	24	27	35	29	20	25	22	32	20	27	25	20	21	30	23	13
KANAMİSİN	11	15	19	28	24	15	20	13	25	12	18	23	11	12	23	14	11
NETİLMİSİN	14	17	21	32	28	15	20	14	25	14	17	25	13	13	26	16	12

Çizelge 4.8 *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençlilik düzeyleri (E295-E358 suşları)

Antibiyotikler	Suş No																
	E295	**E298**	**E299**	**E301**	**E313**	**E316**	**E336**	**E338**	**E339**	**E342**	**E348**	**E349**	**E350**	**E351**	**E352**	**E353**	**E358**
SİPROFLOKSASİN	21	15	19	23	26	22	39	26	26	32	23	26	27	36	22	28	18
KLİNDAMİSİN	11	24	10	11	21	16	28	12	26	30	23	25	0	4	10	0	11
PENİSİLİN G	24	12	18	27	25	23	40	22	41	51	26	41	0	0	23	0	18
GENTAMİSİN	13	24	11	15	14	19	33	19	20	30	20	20	19	21	12	19	8
NORFLOKSASİN	18	11	17	24	24	20	31	25	22	33	20	27	28	33	21	27	15
ERİTROMİSİN	20	26	22	25	22	23	45	16	24	32	23	25	11	11	21	17	19
TETRASİKLİN	25	26	22	32	27	31	37	25	28	41	30	31	26	30	25	29	22
STREPTOMİSİN	13	19	10	15	15	15	28	20	16	22	13	16	19	21	11	21	8
AMPİSİLİN	26	14	23	33	32	28	39	24	34	49	20	38	17	13	28	22	21
KLORAMFENİKOL	18	25	20	25	23	25	35	24	25	33	25	26	27	32	18	31	19
DOKSİSİKLİN	23	25	25	29	25	27	37	20	28	40	36	29	17	22	25	23	23
RİFAMPİSİN	22	34	19	25	25	25	36	20	30	43	22	27	8	10	18	13	17
VANKOMİSİN	16	17	15	19	16	15	29	9	19	21	14	19	7	0	18	8	14
TRİMETOPRİM	18	22	30	28	20	18	17	18	9	20	19	11	28	31	23	21	23
SEFOKSİTİN	0	24	0	0	27	27	39	22	31	46	38	33	17	22	0	17	0
SEFAZOLİN	19	25	17	24	27	28	37	23	36	48	42	38	14	21	20	19	12
OKSASİLİN	0	17	0	0	11	14	20	9	26	31	26	28	0	0	0	0	0
AZİTROMİSİN	15	21	18	21	18	18	41	19	19	25	18	19	19	25	16	21	19
ENROFLOKSASİN	21	17	20	24	24	23	38	26	26	32	25	27	23	30	22	26	19
KANAMİSİN	15	26	12	18	16	21	34	24	21	31	22	21	19	25	13	17	10
NETİLMİSİN	15	28	14	19	18	23	38	28	24	34	27	24	20	23	15	19	11

Çizelge 4.9 *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençlilik düzeyleri (E363-E383 suşları)

Antibiyotikler	Suş No																
	E363	**E364**	**E365**	**E366**	**E367**	**E368**	**E369**	**E370**	**E371**	**E374**	**E376**	**E378**	**E379**	**E380**	**E381**	**E382**	**E383**
SİPROFLOKSASİN	19	17	27	21	17	32	36	40	27	28	24	20	30	18	27	18	18
KLİNDAMİSİN	11	11	22	9	11	10	7	0	0	0	0	10	29	10	24	11	11
PENİSİLİN G	21	17	24	23	18	5	7	0	9	8	6	19	50	17	37	17	18
GENTAMİSİN	11	10	27	11	9	21	22	22	18	22	20	10	17	10	19	10	10
NORFLOKSASİN	18	17	21	17	16	32	35	36	29	29	28	16	26	17	26	16	18
ERİTROMİSİN	20	20	25	20	20	11	15	9	11	9	8	19	26	21	26	20	21
TETRASİKLİN	23	22	36	26	22	26	30	29	24	27	26	26	35	23	28	23	25
STREPTOMİSİN	0	9	21	9	8	19	19	19	18	17	19	12	16	12	15	11	10
AMPİSİLİN	27	22	26	28	20	18	18	17	17	17	18	21	49	22	36	22	22
KLORAMFENİKOL	18	22	28	20	20	31	30	30	27	27	27	23	28	24	28	22	22
DOKSİSİKLİN	23	25	32	24	24	21	17	17	15	16	16	25	36	23	30	26	27
RİFAMPİSİN	18	20	23	19	18	9	9	10	9	8	9	20	42	21	32	19	22
VANKOMİSİN	17	15	18	18	15	0	4	0	0	0	0	15	16	16	20	16	17
TRİMETOPRİM	19	25	23	21	26	30	30	32	28	29	28	13	11	18	14	25	25
SEFOKSİTİN	0	9	35	0	0	21	17	18	16	16	13	0	36	11	32	9	9
SEFAZOLİN	17	15	38	18	13	17	18	17	14	13	14	15	45	15	33	15	14
OKSASİLİN	0	0	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	16	28	0	0
AZİTROMİSİN	16	13	20	15	20	25	26	25	19	20	20	15	30	17	22	14	16
ENROFLOKSASİN	20	19	28	20	19	30	29	30	23	23	24	19	32	19	29	20	20
KANAMİSİN	12	10	32	12	9	23	21	22	20	20	23	10	26	11	19	11	10
NETİLMİSİN	14	11	34	14	11	24	27	26	22	22	26	12	25	13	23	14	12

DİRENÇLİ (R) YARI DUYARLI (S) DUYARLI (I)

Çizelge 4.10 *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençlilik düzeyleri

SUŞ NO	R		I		S	
	n	%	n	%	n	%
E10	2	9,52	1	4,76	18	85,71
E30	2	9,52	0	0,00	19	90,48
E33	7	33,33	4	19,05	10	47,62
E36	5	23,81	8	38,10	8	38,10
E37	2	9,52	0	0,00	19	90,48
E38	4	19,05	4	19,05	13	61,90
E43	6	28,57	7	33,33	8	38,10
E46	3	14,29	0	0,00	18	85,71
E47	3	14,29	0	0,00	18	85,71
E48	3	14,29	1	4,76	17	80,95
E49	3	14,29	0	0,00	18	85,71
E50	4	19,05	4	19,05	13	61,90
E52	3	14,29	0	0,00	18	85,71
E53	3	14,29	3	14,29	15	71,43
E56	4	19,05	2	9,52	15	71,43
E58	2	9,52	4	19,05	15	71,43
E59	3	14,29	0	0,00	18	85,71
E60	2	9,52	0	0,00	19	90,48
E62	4	19,05	5	23,81	12	57,14
E74	3	14,29	0	0,00	18	85,71
E82	3	14,29	0	0,00	18	85,71
E99	6	28,57	5	23,81	10	47,62
E101	9	42,86	1	4,76	11	52,38
E102	3	14,29	0	0,00	18	85,71
E111	10	47,62	7	33,33	4	19,05
E112	13	61,90	6	28,57	2	9,52
E113	10	47,62	5	23,81	6	28,57
E114	15	71,43	3	14,29	3	14,29
E117	0	0,00	2	9,52	19	90,48
E127	10	47,62	4	19,05	7	33,33
E131	0	0,00	1	4,76	20	95,24
E132	0	0,00	0	0,00	21	100,00
E133	3	14,29	1	4,76	17	80,95
E134	8	38,10	4	19,05	9	42,86

Çizelge 4.10 *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençlilik düzeyleri (devam)

SUŞ NO	R		I		S	
	n	%	n	%	n	%
E142	10	47,62	6	28,57	5	23,81
E143	7	33,33	4	19,05	10	47,62
E144	5	23,81	2	9,52	14	66,67
E146	4	19,05	0	0,00	17	80,95
E149	3	14,29	1	4,76	17	80,95
E153	5	23,81	6	28,57	10	47,62
E157	0	0,00	1	4,76	20	95,24
E160	8	38,10	4	19,05	9	42,86
E181	2	9,52	1	4,76	18	85,71
E187	10	47,62	7	33,33	4	19,05
E201	0	0,00	0	0,00	21	100,00
E202	0	0,00	0	0,00	21	100,00
E254	8	38,10	5	23,81	8	38,10
E257	8	38,10	5	23,81	8	38,10
E268	0	0,00	1	4,76	20	95,24
E275	7	33,33	3	14,29	11	52,38
E283	10	47,62	6	28,57	5	23,81
E295	5	23,81	6	28,57	10	47,62
E298	5	23,81	1	4,76	15	71,43
E299	8	38,10	6	28,57	7	33,33
E301	4	19,05	0	0,00	17	80,95
E313	2	9,52	3	14,29	16	76,19
E316	3	14,29	1	4,76	17	80,95
E336	0	0,00	0	0,00	21	100,00
E338	5	23,81	1	4,76	15	71,43
E339	1	4,76	0	0,00	20	95,24
E342	0	0,00	0	0,00	21	100,00
E348	3	14,29	1	4,76	17	80,95
E349	0	0,00	1	4,76	20	95,24
E350	9	42,86	0	0,00	12	57,14
E351	7	33,33	0	0,00	14	66,67
E352	8	38,10	4	19,05	9	42,86
E353	7	33,33	2	9,52	12	57,14
E358	11	52,38	5	23,81	5	23,81

Çizelge 4.10 *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençlilik düzeyleri (devam)

SUŞ NO	R		I		S	
	n	%	n	%	n	%
E363	8	38,10	7	33,33	6	28,57
E364	10	47,62	4	19,05	7	33,33
E365	2	9,52	0	0,00	19	90,48
E366	8	38,10	5	23,81	8	38,10
E367	10	47,62	5	23,81	6	28,57
E368	8	38,10	1	4,76	12	57,14
E369	7	33,33	1	4,76	13	61,90
E370	8	38,10	1	4,76	12	57,14
E371	9	42,86	1	4,76	11	52,38
E374	9	42,86	0	0,00	12	57,14
E376	9	42,86	0	0,00	12	57,14
E378	8	38,10	8	38,10	5	23,81
E379	0	0,00	1	4,76	20	95,24
E380	7	33,33	7	33,33	7	33,33
E381	0	0,00	1	4,76	20	95,24
E382	8	38,10	8	38,10	5	23,81
E383	10	47,62	4	19,05	7	33,33

Çizelge 4.10 incelendiği zaman, E112, E114 ve E358 suşlarının denenen 21 antibiyotiğe karşı %50'nin üzerinde dirençlilik gösterdiği saptanmıştır. E114 suşunun 15 antibiyotiğe karşı (%71,43), E112 suşunun 13 tane antibiyotiğe karşı (%61,90) ve E358 suşunun ise 11 antibiyotiğe karşı (%52,38) dirençlilik gösterdiği belirlenmiştir. Tez çalışmasında antibiyotik dirençlilik oranları saptanan diğer suşlar ise, %50'nin altında dirençlilik göstermiştir. E111, E113, E127, E142, E187, E283, E364, E367 ve E383 suşlarının 10 tane antibiyotiğe karşı (%47,62); E101, E350, E371, E374 ve E376 suşlarının 9 antibiyotiğe karşı (%42,86); E134, E160, E254, E257, E299, E352, E363, E366, E368, E370, E378 ve E382 suşlarının 8 antibiyotiğe karşı (%38,10); E33, E143, E275, E351, E353, E369 ve E380 suşlarının 7 antibiyotiğe karşı (%33,33); E43 ve E99 suşlarının 6 antibiyotiğe karşı (%28,57); E36, E144, E153, E295, E298 ve E338 suşlarının 5 antibiyotiğe karşı (%23,81); E38, E50, E56, E62, E146 ve E301 suşlarının 4 antibiyotiğe karşı (%19,05); E46, E47, E48, E49, E52, E53, E59, E74, E82, E102, E133, E149, E316 ve E348 suşlarının 3 antibiyotiğe karşı (%14,29); E10, E30, E37,

E58, E60, E181, E313 ve E365 suşlarının 2 antibiyotiğe karşı (%9,52); E339 suşunun 1 antibiyotiğe karşı (%4,76) dirençlilik gösterdikleri saptanmıştır. Buna karşın E117, E131, E132, E157, E201, E202, E268, E336, E342, E349, E379 ve E381 suşlarının ise denenen hiçbir antibiyotiğe karşı dirençlilik göstermediği saptanmıştır. Bu kapsamda tez çalışmasında izole edilen ve denenen antibiyotiklere karşı en yüksek dirençlilik oranlarını gösteren E112, E114 ve E358 suşları önem taşımaktadır. E132, E201, E202, E336 ve E342 suşları 21 antibiyotiğin hepsine karşı %100 duyarlılık göstermiştir.

Çoklu antibiyotik dirençlilik, suşların 3 ve üzerindeki antibiyotiğe karşı dirençlilik gösterme durumu olarak tanımlanmaktadır (Chajecka-Wierzchowska vd. 2017, Cheng vd. 2019). Bu kapsamda çalışmamızda E33, E36, E38, E43, E46, E47, E48, E49, E50, E52, E53, E56, E59, E62, E74, E82, E99, E101, E102, E111, E112, E113, E114, E127, E133, E134, E142, E143, E144, E146, E149, E153, E160, E187, E254, E257, E275, E283, E295, E298, E299, E301, E316, E338, E348, E350, E351, E352, E353, E358, E363, E364, E366, E367, E368, E369, E370, E371, E374, E376, E378, E380, E382 ve E383 suşları 3 ve üzerinde antibiyotiğe karşı dirençlilik göstermiştir. Tez çalışmamızda çoklu antibiyotik dirençlilik oranı ise, %75,29 olarak hesaplanmıştır.

Benzer şekilde 50 adet suş (E33, E36, E38, E43, E50, E56, E62, E99, E101, E111, E112, E113, E114, E127, E134, E142, E143, E144, E146, E153, E160, E187, E254, E257, E275, E283, E295, E298, E299, E301, E338, E350, E351, E352, E353, E358, E363, E364, E366, E367, E368, E369, E370, E371, E374, E376, E378, E380, E382 ve E383) 4 ve üzerinde antibiyotiğe karşı dirençlilik göstermiş olup, çoklu antibiyotik dirençlilik oranı ise, %58,82 olarak hesaplanmıştır. 44 adet suş (E33, E36, E43, E99, E101, E111, E112, E113, E114, E127, E134, E142, E143, E144, E153, E160, E187, E254, E257, E275, E283, E295, E298, E299, E338, E350, E351, E352, E353, E358, E363, E364, E366, E367, E368, E369, E370, E371, E374, E376, E378, E380, E382 ve E383) 5 ve üzerinde antibiyotiğe karşı dirençlilik göstermiş olup, çoklu antibiyotik dirençlilik oranı ise, %51,76 olarak hesaplanmıştır. 38 adet suş (E33, E43, E99, E101, E111, E1112, E113, E114, E127, E134, E142, E143, E160, E187, E254, E257, E275, E283, E299, E350, E351, E352, E353, E358, E363, E364, E366, E367, E368, E369, E370, E371, E374, E376, E378, E380, E382 ve E383) ise, 6 ve üzerinde antibiyotiğe

karşı dirençlilik göstermiş olup, çoklu antibiyotik dirençlilik oranı ise, %44,70 olarak hesaplanmıştır.

Tez çalışmamızda 3 ve üzerinde antibiyotiğe karşı dirençlilik gösterme oranı %75,29 olarak hesaplanmıştır. Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarla kıyaslandığı zaman (Yücel ve Anıl 2011, Can ve Çelik 2012, Gündoğan ve Avcı 2014, Can vd. 2017), bu oranın oldukça yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Dünyada yapılan benzer çalışmalarda çoklu antibiyotik dirençlilik oranları; Amerika Birleşik Devletleri'nde %66,67 (D'Amico ve Donnelly 2011), İran'da %21,74 (Arefi vd. 2014), Sırbistan'da ise %50 (Bulajic vd. 2017), Çin'de %61,1 (Liu vd. 2017), Brezilya'da %29 (Pereira vd. 2018) ve Tanzanya'da ise %57,1 (Massawe vd. 2019) olarak saptanmıştır. Bu farklı sonuçların nedeni olarak, bölgesel olarak antibiyotik kullanım oranlarının farklılık göstermesi söylenebilir.

S. aureus suşlarının toplam 21 antibiyotiğe karşı gösterdiği dirençlilik oranları sırasıyla; penisilin G'ye %85 (72 suş), ampisiline %73 (62 suş), oksasiline %64 (54 suş), sefoksitine %52 (44 suş), klindamisine %51 (43 suş), gentamisine %32 (27 suş), streptomisin %28 (24 suş), kanamisine %28 (24 suş), eritromisine %22 (19 suş), rifampisine %21 (18 suş), vankomisine %19 (16 suş), sefazoline %15 (13 suş), netilmisine %9 (8 suş), enrofloksasine %6 (5 suş), tetrasikline %6 (5 suş), siprofloksasine %5 (4 suş), azitromisine %2 (2 suş), trimetoprime %2 (2 suş) ve norfloksasine %2 (2 suş) olarak belirlenmiştir. Suşlardan hiçbirinde doksisiklin ve kloramfenikol'e karşı direnç saptanmamıştır (Çizelge 4.11).

S. aureus suşlarının toplam 21 antibiyotiğe karşı gösterdiği duyarlılık oranları sırasıyla; kloramfenikole %98 (83 suş), doksisikline %93 (79 suş), trimetoprime %92 (78 suş), tetrasikline %91 (77 suş), norfloksasine %86 (73 suş), vankomisine %81 (69 suş), netilmisine %74 (63 suş), sefazoline %72 (61 suş), siprofloksasine %72 (61 suş), rifampisine %68 (58 suş), azitromisine %66 (56 suş), enrofloksasine %64 (54 suş), gentamisine %59 (50 suş), kanamisine %55 (47 suş), streptomisine %53 (45 suş), sefoksitine %48 (41 suş), klindamisine %40 (34 suş), oksasiline %36 (31 suş),

eritromisine %31 (26 suş), ampisiline %27 (23 suş) ve penisilin G'ye %15 (13 suş) olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11 Antibiyotikler bazında *Staphylococcus aureus* suşlarının dirençlilik düzeyleri

ANTİBİYOTİKLER	R		I		S	
	n	%	n	%	n	%
NETİLMİSİN	8	9	14	16	63	74
KANAMİSİN	24	28	14	16	47	55
ENROFLOKSASİN	5	6	26	31	54	64
AZİTROMİSİN	2	2	27	32	56	66
OKSASİLİN	54	64	0	0	31	36
SEFAZOLİN	13	15	11	13	61	72
SEFOKSİTİN	44	52	0	0	41	48
TRİMETOPRİM	2	2	5	6	78	92
VANKOMİSİN	16	19	0	0	69	81
RİFAMPİSİN	18	21	9	11	58	68
DOKSİSİKLİN	0	0	6	7	79	93
KLORAMFENİKOL	0	0	2	2	83	98
AMPİSİLİN	62	73	0	0	23	27
STREPTOMİSİN	24	28	16	19	45	53
TETRASİKLİN	5	6	3	4	77	91
ERİTROMİSİN	19	22	40	47	26	31
NORFLOKSASİN	2	2	10	12	73	86
GENTAMİSİN	27	32	8	9	50	59
PENİSİLİN G	72	85	0	0	13	15
KLİNDAMİSİN	43	51	8	9	34	40
SİPROFLOKSASİN	4	5	20	24	61	72

S. aureus suşlarının %47'si (40 suş) eritromisine, %32'si (27 suş) azitromisine, %31'i (26 suş) enrofloksasine, %24'ü (20 suş) siprofloksasine, %19'u (16 suş) streptomisine, %16'sı (14 suş) netilmisine, %16'sı (14 suş) kanamisine, %13'ü (11 suş) sefazoline, %12'si (10 suş) norfloksasine, %11'i (9 suş) rifampisine, %9'u (8 suş) gentamisine, %9'u (8 suş) klindamisine, %7'si (6 suş) doksisikline, %6'sı (5 suş) trimetoprime, %4'ü (3 suş) tetrasikline ve %2'si (2 suş) kloramfenikole karşı orta düzeyde dirençli olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.11).

Penisilin, oksasilin ve ampisilin β-laktam antibiyotik grubunda yer almakta olup, bakteri hücre duvarının sentezini engelemektedir (Sköld 2011, Ali vd. 2017). Yakın zamanda dünyada *S. aureus* suşlarında β-laktam grubu antibiyotiklere karşı dirençlilik oranlarının artması endişe kaynağı olarak görülmektedir (Arefi vd. 2014). Tez çalışmamızda β-laktam antibiyotiklerine karşı direnç oranı diğer antibiyotiklere kıyasla da, daha yüksek oranda saptanmıştır. Penisilin G'ye karşı %85 ve ampisiline karşı ise %73 oranında dirençlilik saptanmıştır. Dirençlilik oranları kıyaslandığı zaman, penisilin G'ye karşı direncin daha fazla olduğu görülmektedir. Yüksek oranda saptanan penisilin G dirençlilik oranı; Can vd. (2017), Gonzalez vd. (2017), Dehkordi vd. (2017), Pereira vd. (2018) ve Gharsa vd. (2019) tarafından elde edilen veriler ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda aynı şekilde ampisilin direnç oranı, Spanu vd. (2014) ve Massawe vd. (2019) tarafından bildirilen oranlara kıyasla yüksek bulunmuştur. Yüksek oranda saptanan penisilin G ve ampisilin dirençlilik oranları β-laktamaz enzimi ile bağlantılıdır. Bu enzim β-laktam halkasına saldırarak, bu halkanın sentezlenmesini engellemektedir (Pereira vd. 2018). Tez çalışmamızda elde olunan oksasilin dirençlilik oranı (%64), bu orandan daha düşük oksasilin dirençlilik oranlarını saptadıklarını ifade eden literatür verilerini desteklememektedir (Gonzalez vd. 2017, Liu vd. 2017 ve Pereira vd. 2018). Tez çalışmamızda yüksek oranda elde olunan oksasilin dirençlilik düzeyi, hem insan hem de hayvan tedavisinde bu antibiyotiğin seyrek olarak kullanılması sebebiyle endişe yaratmaktadır. Ayrıca yüksek oksasilin dirençlilik oranının MRSA indikatörü olarak değerlendirilmesi de (Arefi vd. 2014), bir diğer endişe kaynağını oluşturmaktadır.

Doksisiklin ve tetrasiklin antibiyotikleri, Tetrasiklin grubu antibiyotiklerdendir. Bu grup antibiyotikler genel olarak ucuz olduklarından büyükbaş hayvanların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Jamal vd. 2017, Liu vd. 2017). Tez çalışmamızda tetrasiklin dirençlilik oranı %6 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde, tetrasiklin dirençlilik oranını Dehkordi vd. (2017) %100, Pereira vd. (2018) %17,4 ve Massawe vd. (2019) ise %19 olarak bulmuşlardır. Bu oranlar tez çalışmamızda saptanan tetrasiklin dirençlilik oranından oldukça yüksek değerlerdedir. Tez çalışmamızda doksisikline direnç tespit edilmemiştir. Tezde elde olunan verimizin aksine, Dehkordi vd. (2017) doksisiklin dirençlilik oranını %81,08 olarak bulmuşlardır.

Eritromisin ve azitromisin antibiyotikleri makrolit grubu üyeleridir. Mastitis tedavisinde yaygın olarak kullanılan makrolit grubu antibiyotikler, bakterilerde protein sentezini engellerler (Pereira vd. 2018). Eritromisin penisilin allerjisi bulunan hastalarda stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilmektedir. Azitromisin, eritromisinin kimyasal olarak modifiye edilmiş formudur (McCallum vd. 2010, Ali vd. 2017). Tez çalışmamızda eritromisin dirençlilik oranı %22 olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz verilerin aksine, Arefi vd. (2014) %44 ve Dehkordi vd. (2017) ise %100 eritromisin dirençlilik oranlarını rapor etmişlerdir. Azitromisin dirençlilik oranı ise, tez çalışmamızda %2 olarak saptanmıştır. Liu vd. (2017) azitromisin dirençlilik oranını, %35,2 gibi yüksek bir oranda bulmuşlardır. Bu sonuç tez çalışmamızda elde ettiğimiz azitromisin dirençlilik oranının oldukça üstünde bir değer olarak düşünülmektedir.

Glikopeptit antibiyotik grubu üyesi olan vankomisin, MRSA hastalığının tedavisinde kulllanılan bir antibiyotiktir. Vankomisin Gram (+) patojen bakterilere karşı yaygın olarak tercih edilmektedir (Peeters vd. 2016, Asses vd. 2017, Khan 2017). Vankomisin dirençli *S. aureus* suşları, ilk defa 2002 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde klinik örneklerden izole edilmiş olup, takip eden yıllarda ise dünya genelinde izole edilmeye başlanmıştır (Akindolire vd. 2015). Tez çalışmamızda vankomisin dirençlilik oranı %19 olarak saptanmıştır. Ancak tez çalışmamızdaki verinin aksine Arefi vd. (2014), Spanu vd. (2014), Massawe vd. (2019) ve Matallah vd. (2019) yaptıkları çalışmada vankomisin dirençlilik oranını saptayamamışlardır.

Linkozamit grubu antibiyotik olan klindamisin, vankomisine benzer şekilde MRSA hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (Khan 2017). Linkozamitler genellikle hayvan tedavisinde seçilen öncü antibiyotiklerdendir (Jamal vd. 2017). Tez çalışmamızda %51 oranında klindamisin dirençlilik oranı saptanmıştır. Çalışmamızda elde olunan verinin aksine, peynirlerden izole edilen *S. aureus* suşlarında klindamisin dirençlilik oranı %2,10 ve %35,2 değerleri arasında saptanmıştır (Bulajic vd. 2017, Gonzalez vd. 2017, Liu vd. 2017, Matallah vd. 2019). Yüksek oranda saptamış olduğumuz klindamisin dirençlilik oranı, hayvan tedavisinde kontrolsüz olarak klindamisin kullanımına bağlanabilir.

Streptomisin, gentamisin, netilmisin ve kanamisin aminoglikozit grubu antibiyotikler olup, bakterilerde protein sentezini inhibe etmektedir (Dehkordi vd. 2017). Tez çalışmamızda kanamisin dirençlilik oranı %28 olarak bulunmuş olup; bu oran Tan vd. (2014) (%0,68) ve Liu vd. (2017) (%14,8) tarafından rapor edilen oranlardan yüksek bulunurken, Dehkordi vd. (2017) (%43,24) ve Morshdy vd. (2018) (%100) tarafından rapor edilen oranlara kıyasla da düşük olarak saptanmıştır. Streptomisin özellikle büyük baş hayvanları tedavisinde tercih edilen bir antibiyotiktir (Asses vd. 2017). Tez çalışmamızda %28 oranında streptomisine karşı dirençlilik oranı saptanırken, gentamisin dirençlilik oranı ise %32 olarak bulunmuştur. Gentamisin dirençlilik oranları Tan vd. (2014), Gonzalez vd. (2017) ve Matallah vd. (2019) tarafından %0 olarak bulunmuştur. Bu oranlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz oranı desteklememektedir.

İlk kez 1947 yılında izole edilen ve tanımlanan kloramfenikol, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO: World Health Organization) temel ilaçlar listesinde yer almakta ve güvenilir antibiyotik olarak insan ve hayvan tedavisinde kullanılmaktadır (Khan 2017). Tez çalışmamızda kloramfenikol dirençlilik oranı saptanmamıştır. 2002 yılında ülkemizde hayvan tedavisinde kloramfenikol kullanımının yasaklanmış olması (Şanlıbaba ve Şentürk 2018) nedeniyle, kloramfenikol dirençliliğinin saptanamadığı düşünülmektedir.

Sefalosporin grubu üyeleri olan sefazolin ve sefoksitin antibiyotikleri, β-laktam grubu antibiyotikler içinde sınıflandırılmaktadır. Sefalosporin grubu antibiyotikler, ilk kez 1945 yılında keşfedilmiştir. Bu antibiyotikler β-laktam grubu diğer antibiyotiklerden kimyasal olarak farklı bir yapıya sahip olduğu için, penisilin allerjisi olan hastalarda alternatif tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır (Liu vd. 2017). Tez çalışmamızda sefazoline karşı direnç oranı %15 olarak saptanırken, sefoksitin dirençlilik oranı %52 olarak bulunmuştur. Chajecka-Wierzchowska vd. (2014) sefoksitine karşı %49,6 oranında dirençlilik saptarken; Bulajic vd. (2017) %25, Gonzales vd. (2017) %12,9 ve Gürbüz vd. (2018) ise %3,8 oranında saptamışlardır.

Tez çalışmamızda rifampisin dirençlilik oranı %21 olarak saptanmıştır. Rifampisin ilk kez 1965 yılında keşfedilmiş ve 1968 yılında ise ilk kez İtalya'da ticari olarak satışa

sunulmuştur. Rifampisin de kloramfenikol gibi WHO'nun temel ilaçlar listesinde yer almakta ve güvenilir antibiyotik olarak insan ve hayvan tedavisinde kullanılmaktadır (Khan 2017). Dehkordi vd. (2017) %35,13 oranında *S. aureus* suşlarında rifampisin dirençlilik oranını saptarken, bu oranı Gonzalez vd. (2017) %6,45 ve Bulajic vd. (2017) %11,1 olarak saptamışlardır.

Tez çalışmamızda netilmisine karşı %9, enrofloksasine karşı %6, siprofloksasine karşı %5, trimetoprime karşı %2 ve norfloksasine karşı ise %2 oranlarında düşük oranlarda dirençlilik saptanmıştır. Bu antibiyotiklere karşı düşük oranda gözlemlenen dirençlilik oranlarının en önemli sebebi, bu antibiyotiklerin yaygın olarak hayvan tedavisinde kullanılmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Literatürde bu antibiyotiklere karşı *S. aureus* suşlarının dirençlilik oranları, nadiren tartışılmıştır. Bu bakımdan tez çalışmamız, bundan sonra planlanacak ve yapılacak olan akademik çalışmalara veri sağlaması bakımından önem taşımaktadır.

Antibiyotik dirençlilik oranları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hem suş ve hem de antibiyotik türlerine ilişkin ortalamalar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $F=16,900$; $p<0,001$; Kısmi Eta-Kare=0,458 ve $F=43,107$; $p<0,001$; Kısmi Eta-Kare=0,336).

5. SONUÇ

Tez çalışması kapsamında Türkiye'de farklı illerde yer alan pazar yeri, mandıra ve çeşitli gıda satış yerlerinden açıkta ve/veya kapalı olarak satışa sunulan beyaz peynir örnekleri temin edilmiştir. Açıkta satılan beyaz peynir örnekleri aseptik koşullara dikkat edilerek tek kullanımlık steril örnekleme kaplarında, ambalajlı ürünler ise kendi orijinal ambalajı içinde soğuk zincir korunarak Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Laboratuvarına ulaştırılmıştır. Tez çalışması sonucunda aşağıda kısaca belirtilen sonuçlar dikkat çekici olarak değerlendirilmektedir.

1. Tez çalışması kapsamında Türkiye'nin genelini kapsayacak şekilde farklı illerden toplam 384 adet beyaz peynir örneğinin *S. aureus* varlığı bakımından incelemesi yapılmıştır.
2. Egg Yolk Tellurite emülsiyonu ilave edilmiş Baird Parker agar besiyerinde gözlemlenen siyah, konveks ve etrafında berrak zon oluşturan tipik koloniler tez çalışmamız kapsamında muhtemel stafilokok olarak değerlendirilmiştir. Peynir örneklerinden 276 (%71,88) tanesinde şüpheli koloni varlığı tespit edilirken, 108 (%28,12) tanesinde ise tespit edilememiştir. Tez çalışmasının bundan sonraki aşaması olan biyokimyasal tanımlama çalışmalarında kullanılmak üzere, 276 örnekten öze yardımıyla en az üç tane olacak şekilde koloni seçilmiştir.
3. Gr (+) ve katalaz (+) özellik gösteren 195 izolata oksidaz testi, %10 NaCl'de gelişme, DNaz testi, hemoliz testi ve koagülaz testi uygulanmıştır. Bütün izolatlar oksidaz (-) özellik göstermiştir. Hemoliz doğrulama testi sonuçlarına göre; 141 izolat α-hemolitik, 1 izolat β-hemolitik ve 53 izolat ise γ-hemolitik yapı göstermiştir. %10 NaCI ortamında gelişim özellikleri incelendiğinde ise; 85 izolat gelişim gösterirken, 110 izolat ise gelişim göstermemiştir. İzolatların 86'sı koagülaz (+) özellik gösterirken, 109'u ise koagülaz (-) özellik göstermiştir. Benzer şekilde 86 izolatın DNaz (+) özellikte olduğu saptanırken, 109 izolatın ise DNaz (-) özellikte olduğu belirlenmiştir.
4. Biyokimyasal tanımlamaya tabi tutulan 195 adet muhtemel *S. aureus* izolatına, aynı zamanda 16S rRNA dizi analizi ile moleküler tanımlama testi uygulanmıştır. Gram (+), katalaz (+), oksidaz (-), %10 NaCl'de gelişme (+), DNAz (+) ve

koagülaz (+) gelişim özelliği gösteren 85 suş (E10, E30, E33, E36, E37, E38, E43, E46, E47, E48, E49, E50, E52, E53, E56, E58, E59, E60, E62, E74, E82, E99, E101, E102, E111, E112, E113, E114, E117, E127, E131, E132, E133, E134, E142, E143, E144, E146, E149, E153, E157, E160, E181, E187, E201, E202, E254, E257, E268, E275, E283, E295, E298, E299, E301, E313, E316, E336, E338, E339, E342, E348, E349, E350, E351, E352, E353, E358, E363, E364, E365, E366, E367, E368, E369, E370, E371, E374, E376, E378, E379, E380, E381, E382 ve E383), moleküler tanımlama testleri sonucunda *S. aureus* suşu olarak tanımlanmıştır. 16S rRNA çalışmaları sonucunda ayrıca 47 adet *E. faecalis*, 21 adet *S. simulans*, 14 adet *S. carnosus*, 10 adet *E. faecium*, 13 adet *S. fleuretti*, 3 adet *S. pasteuri*, 1 adet *Bacillus* spp. ve 1 adet *Macrococcus caseolyticus* suşu tanımlanmıştır. Tez çalışmamızda biyokimyasal test sonuçlarının moleküler çalışmalar ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.

5. 16S rRNA dizi analizleri sonucunda *S. aureus* olarak tanımlanan suşlarda, ayrıca bu suşa özgü olarak tanımlanan *nuc* gen bölgesi varlığı araştırılmıştır. *nuc* gen bölgesine ait primer çift dizisi kullanılmak suretiyle yapılan çalışmada, 85 *S. aureus* suşunun hepsinde bu gen bölgesinin varlığı belirlenmiştir. Böylelikle bu suşların *S. aureus* olduğu moleküler olarak bir kez daha kanıtlanmıştır.
6. Tez çalışması kapsamında beyaz peynirlerden *S. aureus* izole etme oranımız %22,14 (85/384) olarak saptanmıştır. Bu oran ülkemizde yapılan benzer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.
7. Moleküler olarak tanımlaması yapılmış olan 85 *S. aureus* suşunun antibiyotik dirençlilik düzeyleri disk difüzyon yönteminin modifiye edilmiş hali uygulanarak saptanmıştır. Suşların antibiyotik duyarlılık/dirençlilik düzeylerinin belirlenmesi amacıyla tez çalışmasında 21 farklı antibiyotik kullanılmıştır. *S. aureus* suşlarının tez çalışmasında denenen antibiyotiklere karşı dirençli, yarı duyarlı veya duyarlı olarak değerlendirmesi yapılmıştır.
8. *S. aureus* suşlarının toplam 21 antibiyotiğe karşı gösterdiği dirençlilik oranları sırasıyla; penisilin G'ye %85 (72 suş), ampisiline %73 (62 suş), oksasiline %64 (54 suş), sefoksitine %52 (44 suş), klindamisine %51 (43 suş), gentamisine %32 (27 suş), streptomisin %28 (24 suş), kanamisine %28 (24 suş), eritromisine %22 (19 suş), rifampisine %21 (18 suş), vankomisine %19 (16 suş), sefazoline %15

(13 suş), netilmisine %9 (8 suş), enrofloksasine %6 (5 suş), tetrasikline %6 (5 suş), siprofloksasine %5 (4 suş), azitromisine %2 (2 suş), trimetoprime %2 (2 suş) ve norfloksasine %2 (2 suş) olarak belirlenmiştir.

9. Suşlardan hiçbirinde doksisiklin ve kloramfenikol'e karşı direnç saptanmamıştır.
10. Tez çalışmamızda 3 ve üzerinde antibiyotiğe karşı dirençlilik gösterme oranı %75,29 olarak hesaplanmıştır.
11. Türkiye kökenli peynirlerden izole edilen *S. aureus* suşlarında düşük oranda antibiyotik dirençlilik oranlarına rastlanırken, çoklu antibiyotik dirençlilik oranlarının yüksek bulunması tedirgin edici bir veri olarak görülmektedir. Bu kapsamda hayvancılıkta kontrolsüz antibiyotik kullanımı önlenmelidir.

KAYNAKLAR

Abriouel, H., Knapp, C.W., Galvez, A., Benomar, N. 2017. Antibiotic resistance profile of microbes from traditional fermented foods. Fermented Foods in Health and Disease Prevention, Chapter 29, 675-704.

Abulreesh, H.H., Organji, S.R., Osman, G.E.H., Elbanna, K., Almalki, M.H.K., Ahmad, I. 2017. Prevalece of antibiotic resistance and virulence factors encoding genes in clinical *Staphylococcus aureus* in Saudi Arabia. Clinical Epidemiology and Global Health, 5: 196-202.

Achek, R., Hotzel, H., Cantekin, Z., Nabi, I., Hamdi, T.M., Neubauer, H., El-Adawy, H. 2018. Emerging of antimicrobial reistance in staphylococci isolated from clinical and food samples in Algeria. BMC Research Notes, 11: 663.

Akindolire, M.A., Babalola, O.O., Ateba, C.N. 2015. Detection of Antibiotic Resistant *Staphylococcus aureus* from Milk: A Public Health Implication. International Journal of Environmental Research and Public Health, 12: 10254-10275.

Al Masalma, M., Raoult, D., Roux, V. 2010. *Staphylococcus massiliensis* sp. nov., isolated from a human brain abscess. International Journal of Systematic Evolutionary Microbiology, 60:1066-1072.

Alaa Eldin, M.A., Darwish, M.W.S., El-Dien, W.M.S., Khalifa, S.M. 2018. Prevalence of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Salmonella enteritidis* in meat products retailed in Zagazig city, Egypt. Slov. Vet. Res., 55 (Suppl 20): 295–301.

Al-Ashmawy, M.A., Sallam, K.I., Abd-Elghany, S.M., Elhadidy, M., Tamura, T. 2016. Prevalance, molecular characterization, and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from milk and dairy products. Foodborne Pathogens and Disease, 13(3): 7.

Ali, Y., Islam, A., Muzahid, N.H., Sikder, O.F., Hossain, A., Marzan, L.W. 2017. Characterization, prevalence and antibiogram study of *Staphylococcus aureus* in poultry. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 7(3): 253-256.

Al-Mebairik, N.F., El-Kersh, T.A., Al-Sheikh Y.A., Marie, M.A.M. 2016. A review of virulence factors, pathogenesis, and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Reviews in Medical Microbiology, 27: 50-56.

Altekruse, S.F., Swerdlow, D.L., Stern, N.J. 1998. *Campylobacter jejuni*. Vet. Clin. N. Am. Food Anim. Pract. 14:31–40.

Alves, V.F., Niño-Arias, F.C., Pitondo-Silva, A., Araújo Frazilio, D.d., Oliveira Gonçalves, L.d., Toubas, L.C., Sapateiro Torres, I.M., Oxaran, V., Dittmann, K.K., De Martinis, E.C.P. 2018. Molecular characterisation of

Staphylococcus aureus from some artisanal Brazilian dairies, International Dairy Journal, 85: 247-253.

Andleeb, S., Majid, M., Sardar, S. 2020. Environmental and public health effects of antibiotics and AMR/ARGs, In: Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes in the Environment. Hashmi, M.Z. (eds), Elsevier, 269-291, United Kingdom.

Andre, M.C.D.P.B., Campos, M.R.H., Borges, L.J., Kipnis, A., Pimenta, F.C., Serafini, A.B. 2008. Comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from food handlers, raw bovine milk and minas frescal cheese by antibiogram and pulsed-field gel electrophoresis following SmaI digestion. Food Control, 19:200-207.

Anonim, 2011. Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği.

Anonymous, 2011. https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/1/P1-1101_article, Erişim Tarihi: 18.03.2020.

Anonymous, 2016. https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2016.4634 Erişim Tarihi: 18.03.2020.

Anonymous, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=1279 - Erişim Tarihi: 27 Ocak 2020.

Arefi, F., Mohsenzadeh, M., Razmyar, J. 2014. Isolation, antimicrobial suspectibility and *mecA* gene analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Iranian White cheeses. Iranian Journal of Veterinary Research, 15(2): 127-131.

Asao T., Kumeda Y., Kawai T., Shibata T., Oda H., Haruki K., Nakazawa, H., Kozaki, S. 2003. An extensive outbreak of staphylococcal food poisoning due to low-fat milk in Japan: estimation of enterotoxin A in the incriminated milk and powdered skim milk. Epidemiol. Infect. 130 33–40.

Aslan Ö. 2012. Bazı gıdalardan izole edilen *Staphylococcus aureus*'ların enterotoksijenik özellikleri ve farklı antibiyotiklere duyarlılıklarının saptanması. Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, 34, Bursa.

Asses, L.M., Nedeljkovic, M., Dessen, A. 2017. New strategies for targetting and treatment of multi-drug resistant *Staphylococcus aureus*. Drug Resistance Updates. 31: 1-14.

Ataol, Ö. 2011. Gıda örneklerinden izole edilen *Staphylococcus*'larda biyofilm oluşumu ve antibiyotik dirençliliğin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, 146, Ankara.

Baran, A., Erdoğan, A., Turgut, T., Adıgüzel, M.C. 2017. A review on the presence *Staphylococcus aureus* in cheese. Türk Doğa ve Fen Dergisi, 6 (2):100-105.

Barrett 1986. Behavior as an outcome in nutrition research. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1986.tb07700.x

Basanisi, M.G., La Bella, G., Nobili, G., Franconieri, I., La Salandra, G. 2017. Genotyping of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from milk and dairy products in South Italy. Food Microbiology, 62: 141-146.

Bauer, A.W., Kirby, W., Sherris, J.C., Turck, M. 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am. J. Clin. Pathol. 45, 493–496.

Baumgartner, A., Niederhauser, I., Johler, S. 2014. Virulence and resistance gene profiles of *Staphylococcus aureus* strains isolated from ready-to-eat foods. Journal of Food Protection, 77 (7): 1232-1236.

Beasley, S.S., Saris, P.E.J. 2004. Nisin-Producing *Lactococcus lactis* Strains Isolated from Human Milk. Applied and Environmental Microbiology,70(8);5051-5053.

Bergdoll, M.S. 1979. Analytical methods for *Staphylococcus aureus.* International Journal of Food Microbiolgy, 10: 91-99.

Bhatia, A., Zahoor, S. 2007. *Staphylococcus aureus* enterotoxins: A review. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 1(2): 188-197.

Bien, J., Sokolova, O., Bozko, P. 2011. Characterization of virulence factors of *Staphylococcus aureus*: novel function of known virulence factors that are implicated in activation of airway epithelial proinflammatory response. Journal of Pathogens, 2011, 13p.

Bingöl, K.K., Toğay, S.Ö. 2017. Urfa peynirlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında enterotoksin üretim potansiyeli ve metisilin dirençliliği. Akademik Gıda, 15 (1): 29-35.

Blaiotta, G., Pepe, O., Mauiello, G., Villani, F., Andolfi, R. and Moschetti, G. 2002. 16S-23S rRNA-DNA intergenic spacer region polymorphismof *Lactococcus gavriae*, *Lactococcus raffinolactis* and *Lactococcus lactis* as revealed by PCR and nucleotide sequence analysis system. Applied and Environmental Microbiolology, 25; 520-527.

Bone, F.J., Bogie, D., Morgan-Jones, S.C. 1989. Staphylococcal food poisoning from sheep milk cheese. Epidemiol Infect, 103:449-458.

Bravo, M.L.M.C., Silva, N.C.C., Rodrigues, M.X., Silva, G.O.E., Porto, E., Sturion, G.L. 2019. Phenotypic and genotypic characterization of *Staphylococcus* spp. isolated from mastitis milk and cheese processing: Study of adherence and biofilm formation. Food Research International, (122): 450-460.

Buchan, K.D., Foster, S.J., Renshaw, S.A. 2019. *Staphylococcus aureus*: setting its sights on the human innate immune system. Microbiology, 165: 367-385.

Bulajic, S., Colovic, S., Misic, D., Djordjevic, J., Savic-Radovanovic, R., Asanin, J., Ledina, T. 2017. Enterotoxin production and antimicrobial susceptibility in Staphylococci isolated from traditional raw milk cheeses in Serbia. Journal of Environmental Science and Health, Part B, 52(12):864-870.

Campbell, A.J., Dotel, R., Blyth, C.C., Davis, J.S., Tong, S.Y.C., Bowen, A.C. 2018. Adjunctive protein synthesis inhibitör antibiotics for toxin suppression in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic appraisal. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 74:1-5.

Can, H.Y., Çelik, T.H. 2012. Detection of enterotoxigenic and antimicrobial resistant *S. aureus* in Turkish cheeses. Food Control, 24: 100-103.

Can, H.Y., Elmalı, M., Karagöz, A. 2017. Molecular typing and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains isolated from raw milk, cheese, minced meat and chicken meat samples. Korean Journal for Food Science of Animal Resources, 37 (2): 175-180.

Castro, R.D., Pedroso, S.H.S.P., Sandes, S.H.C., Silva, G.O., Luiz, K.C.M., Dias, R.S., Filho, R.A.T., Figueiredo, H.C.P., Santos, S.G., Nunes, A.C., Souza, M.R. 2020. Virulance factors and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the production process of Minas artisanal cheese from the region of Campo das Vertentes, Brazil. Journal of Dairy Science, 103 (3).

Castro, A., Silva, J., Teixeira, P. 2018. *Staphylococcus aureus*, a food pathogen: virulence factors and antibiotic resistance, In: Foodborne Diseases Handbook of Food Bioengineering. Holban, A.M., Grumezescu, A.M. (eds), Academic Press, 213-238, United Kingdom.

Catalán-Matamoros, D., Pariente, A., Elias-Perez, C. 2019. What we know about media communication on antibiotics and antimicrobial resistance: A systematic review of the scientific literatüre. Patient Education and Counseling, 102: 1427-1438.

Chajecka-Wierzchowska, W., Zadernowska, A., Laniewska-Trokenheim, L. 2017. *Staphylococcus aureus* from ready-to-eat food as a source of multiple antibiotic resistance genes. CBU International Conference on Innovations in Science and Education, 1108-1112.

Chajecka-Wierzchowska, W., Zadernowska, A., Nalepa, B., Sierpinska, M., Laniewska-Trokenheim, L. 2014. Retail Ready-to-Eat food as a potential vehicle for *Staphylococcus* spp. Harboring antibiotic resistance genes. Journal of Food Protection, 77 (6): 993-998.

Chen, Q., Xie, S. 2019. Genotypes, Enterotoxin gene profiles, and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* associated with foodborne outbreaks in Hangzhou, China. Toxins, 11 (307).

Cheng, J., Qu, W., Barkema, H.W., Nobrega, D.B., Gao, J., Liu, G., De Buck, J., Kastelic, J.P., Sun, H., Han, B. 2019. Antimicrobial resistance profiles of 5 common bovine mastitis pathogens in large Chinese dairy herds. Journal of Dairy Science, 102: 1-11.

Chesneau, O., Morvan, A., Grimont, F., Labischinski, H., El Solh, N. 1993. *Staphylococcus pasteuri* sp. nov., isolated from human, animal, and food specimens. International Journal of Systematic Bacteriology, 43(2): 237-244.

Cihanoğlu, N. 2018. *Staphylococcus aureus* suşlarının virulans faktörlerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 71 sayfa, İstanbul.

CLSI, 2017. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 27th Informational Supplement. CLSI document M100, Clinical and Laboratory Standards Institue, Wayne, PA. 2017.

Cretenet, M., Even, S., Le Loir, Y. 2011. Unveiling *Staphylococcus aureus* enterotoxin production in dairy products: a review of recent advances to face new challenges. Dairy Science & Technology, 91:127-150.

D'Amico, D.J., Donnelly, C.W. 2011. Characterization of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Raw Milk Utilized in Small-Scale Artisan Cheese Production. Journal of Food Protection, 74 (8): 1353-1358.

Dalkılıç, E. 2016. Klinik *Staphylococcus aureus* izolatlarında metisilin, makrolid-linkozamid-streptogramin B ve vankomisin direncinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 110 sayfa, İstanbul.

Das, B., Patra, S. 2017. Antimicrobials: meeting the challenges of antibiotic resistance through nanotechnology, In: Nanostructures For Antimicrobial Therapy: Nanostructures in Therapeutic Medicine Series. Ficai, A., Grumezescu, A.M. (eds), Elsevier, 1-22, United Kingdom.

Dasenaki, M.E., Thomaidis, N.S. 2017. Meat safety: II residues and contaminants, In: Lawrie's Meat Science, 8th Edition. Toldra, F. (eds), Woodhead Publishing, 553-583, United Kingdom.

Davies, J., Davies, D. 2010. Origin and evolution of antibiotic resistance. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 74 (3): 417-433.

De Bel, A., Svec, P., Petras, P., Sedlacek, I., Pantucek, R., Echahidi, F., Pierard, D., Vandamme, P. 2014. Reclassification of *Staphylococcus jettensis* De Bel et al. 2013 as *Staphylococcus petrasii* subsp. *jettensis* subsp. nov. and emended description of *Staphylococcus petrasii* Pantucek et al. 2013. International Journal of Systematic Evolutionary Microbiology, 64: 4198-4201.

De Buyser, M.L., Dilasser, F., Tache, J. 1985. Staphylokinase et hémolysines de *Staphylococcus aureus*: utilisation en vue de déterminer l'origine des souches isolées à partir des denrées alimentaires. Sciences des aliments 5, No. hors série IV, 119– 122.

Dehkordi, S.F., Gandomi, H., Basti, A.A., Misaghi, A., Rahimi, E. 2017. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from hospital food. Antimicrobial Resistance and Infection Control, 6:104.

Devriese, L.A., Hajek, V., Oeding, P., Meyer, S.A., Schleifer, K. H. 1978. *Staphylococcus hyicus* (Sompolinsky 1953) comb. nov. and *Staphylococcus hyicus* subsp. *chromogenes* subsp. nov. International Journal of Systematic Bacteriology, 28 (4): 482-490.

Devriese, L.A., Poutrel, B., Kilpper-Balz, R., Schleifer, K.H. 1983. *Staphylococcus gallinarum* and *Staphylococcus caprae*, two new species from animals. International Journal of Systematic Bacteriology, 33(3): 480-486.

Devriese, L.A., Vancanneyt, M., Baele, M., Vaneechoutte, M., De Graef, E., Snauwaert, C., Cleenwerck, I., Dawyndt, P., Swings, J., Decostere, A., Haesebrouck, F. 2005. *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species isolated from animals. International Journal of Systematic Evolutionary Microbiology, 55:1569-1573.

Dittmann, K.K., Chaul, L.T., Lee, S.H.I., Corassin, C.H., Oliveira, C.A.F., Martinis, E. C.P., Alves, V.F., Gram, L., Oxaran, V. 2017. *Staphylococcus aureus* in some brazilin dairy industries: changes of contamination and diversity. Frontiers in Microbiology, 2049: (8).

Doğan, S.Ş. 2014. Koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokokların glikopeptid antibiyotiklere duyarlılıklarının otomatize yöntem, disk difüzyon ve e-test yöntemleriyle araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 67 sayfa, Kahramanmaraş.

Duyuk, G. 2015. Çiğ sütlerde *Staphylococcus aureus* ve stafilokokal enterotoksin varlığının belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, 56 sayfa, Aydın.

Duyuk, M. 2018. Çiğ inek sütlerinde *Staphylococcus aureus* etkeninin izolasyonu, identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılığın belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 52 sayfa, Aydın.

Ektik, N. 2015. Balıkesir ilinde süt ve süt ürünlerindeki metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'un prevalansı ve antibiyotik dirençliliği. Yüksek

Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, 71, Balıkesir.

Erdoğan, Ç., Korukluoğlu, M. 2018. Antibiyotik dirençli *Staphylococcus aureus* ve gıda güvenliği açısından önemi. Gıda ve Yem Bilimi Teknoloji Dergisi, 19: 9-15.

Etebu, A., Arikekpar, I. 2016. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research, 4: 90-101.

Evans, A.C. 1916. The bacteria of milk freshly drawn from normal udders. J. Inf. Dis. 7 18:437-476.

Evenson, M.L., Bernstein, M.W., Bergoll, R. S. 1988. Estimation of human dose of staphylococcal enterotoxin A from a large outbreak of staphylococcal food poisoning involving chocolate milk. International Journal of Food Microbiology, 7:311-316.

Ferreira, M.A., Bernardo, L.G., Neves, L.S., Compos, M.H.R., Lamaro-Cardoso, J., Andre, M.C.P. 2016. Virulence profile and genetic variability of *Staphylococcus aureus* isolated from artisanal cheese. Journal of Dairy Science, 99:8589-8597.

Foster, G., Ross, H.M., Hutson, R.A., Collins, M.D. 1997. *Staphylococcus lutrae* sp. nov., a new coagulase-positive species isolated from otters. International Journal of Systematic Bacteriology, 47 (3): 724-726.

Freney, J., Brun, Y., Bes, M., Meugnier, H., Grimont, F., Grimont, P.A.D., Nervi, C., Fleurette, J. 1988. *Staphylococcus lugdunensis* sp. nov. and *Staphylococcus schleiferi* sp. nov., two species from human clinical specimens. International Journal of Systematic Bacteriology, 38 (2): 168-172.

Gaerste-Diaz, Y.C., Lozano-Zarain, P., Torres, C., Gonzalez, N.P.C., Rocha-Gracia, R.C. 2018. Genotyping of antimicrobial resistance and virulance in *Staphylococcus* isolated from food of animal origin in Mexico. Indian Journal of Microbiology, 58: 525-528.

Gharsa, H., Chairat, S., Chaouachi, M., Yahia, H.B., Boudabous, A., Slama, K.B. 2019. High Diversity of genetic lineages and virulence genes of *Staphylococcus aureus* isolated from dairy products in Tunusia. Annals of Microbiology, 69:73-78.

Gonzalez, A.G.M., Marques, L.M.P., Gomes, M.D.S.A., Beltrao, J.C.D.C., Pinheiro, M.G., Esper, L.M.R., Paula, G.R., Teixeira, L.A., Aguiar-Alves, F. 2017. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in minas frescal cheese: evaluation of classic enterotoxin genes, antimicrobial resistance and clonal diversity. FEMS Microbiology Letters, 364: fnx232.

Grispoldi, L., Massetti, L., Sechi, P., Lulietto, M.F., Ceccarelli, M. Karama, M., Popescu, P.A., Pandolfi, F., Cenci-Goga, B.T. 2018. Characterization of

enterotoxin producing *Staphylococcus aureus* isolated from mastitic cows. Journal of Dairy Science, 102: 1-7.

Groman R.P. 2015. Miscellaneous antibiotics, In: Small Animal Critical Care Medicine, Second Edition. Silverstein, D.C., Hopper, K. (eds), Saunders Elsevier, 944-949, Missouri.

Gross, E.M., Weizman, Z., Picard, E., Mates, A., Sheiman, R., Platzner, N., Wolff, A. 1988. Milkborne gastroenteritidis due to *Staphylococcus aureus* enterotoxin B from a goat with mastitis. Am. J. Trop. Med. Hyg. 39 (1); 103-104.

Gündoğan, N., Avcı, E. 2014. Occurence and antibiotic resistance of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Bacillus cereus* in raw milk and dairy products in Turkey. International Journal of Dairy Science, 67(4): 562-569.

Güneşer, D. 2009. Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarında makrolid grubu antibiyotiklere direnç mekanizmalarının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 55, İstanbul.

Gürbüz, S., Keskin, O., Gürbilek, S.E., Tel, O.Y., Yiğin, A., Demirci, M., Demir, C., Hassan, H. 2018. Presence of *Staphylococcus aureus*, staphylococcal enterotoxins and antimicrobial resistance in traditionally produced raw milk cheeses. Arch Lebensmittelhyg, 69: 171-176.

Hajek, V. 1976. *Staphylococcus intermedius*, a new species isolated from animals. International Journal Systematic Bacteriology, 26 (4):401-408.

Hajek, V., Devriese, L.A., Mordarski, M., Goodfellow, M., Pulverer, G., Varaldo, P.E. 1986. Elevation of *Staphylococcus hyicus* subsp. *chromogenes* (Devriese et al. 1978) to species status: *Staphylococcus chromogenes* (Devriese et al. 1978) comb. nov." Syst. Appl. Microbiol., 8:169-173.

Hajek, V., Ludwig, W., Schleifer, K.H., Springer, N., Zitzelsberger, W., Kroppenstedt, R.M., Kocur, M. 1992. *Staphylococcus muscae*, a new species isolated from flies. International Journal of Systematic Bacteriology, 42 (1): 97-101.

Haskell, K.J., Schriever, S.R., Fonoimoana, K.D., Haws, B., Hair, B.B., Wienclaw, T.M., Holmstead, J.G., Barboza, A.B., Berges, E.T., Heaton, M.J., Berges, B.K. 2018. Antibiotic resistance is lower in *Staphylococcus aureus* isolated from antibiotic-free raw meat as compared to conventional raw meat. PLoS ONE, 13(12): e0206712.

Hauschild, T., Stepanovic, S., Zakrzewska-Czerwinska, J. 2010. *Staphylococcus stepanovicii* sp. nov., a novel novobiocin-resistant oxidase-positive staphylococcal species isolated from wild small mammals. Systematic Applied Microbiology, 33(4): 183-187.

Hess, S., Gallert, C. 2015. *Staphylococcus argensis* sp. nov., a novel Staphylococcal species isolated from an aquatic environment. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 65: 2661-2665.

Hooper, D.C., Jacoby, G.A. 2015. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. Annals of the New York Academy of Sciences, 1354 (1), 12-31.

Igimi, S., Kawamura, S., Takahashi, E., Mitsuoka, T. 1989. *Staphylococcus felis*, a new species from clinical specimens from cats. International Journal of Systematic Bacteriology, 39 (4): 373-377.

Ikeda, T., Tamate, N., Yamaguchi, K., Makino, S.I. 2005. Mass outbreak of food poisoning disease caused by small amounts of Staphylococcal enterotoxins A and H. Applied and Environmental Microbiology, 71: 2793- 2795.

İnal, M. 2014. Farklı süre ve sıcaklıklarda muhafaza edilen çiğ sütlerde koagulaz pozitif *Staphylococcus* türlerinin dağılımı ve stafilokokal enterotoksin oluşumu. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, 97 sayfa, Konya.

Jamal, M., Shareef, M., Sajid, S. 2017. Lincomycin and tetracycline resistance in poultry. Matrix Science Pharma, 1(1): 33-38.

Jamali, H., Paydar, M., Radmehr, B., Ismail, S., Dadrasnia, A. 2015. Prevalance and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from raw milk and dairy products. Food Control, 54:383-388.

Jang, K., Lee, J., Lee, H., Kim, S., Ha, J., Choi, Y., Oh, H., Yoon, Y., Lee, S. 2018. Pathogenic Characteristics and Antibiotic Resistance of Bacterial Isolates from Farmstead Cheeses. Korean Journal for Food Science of Animal Resources, 38(1):203-208.

Jan-Roblero, J., García-Gómez, E., Rodríguez-Martínez, S., Cancino-Diaz, M.E., Cancino-Diaz, J.C. 2017. Surface proteins of *Staphylococcus aureus*, In: The Rise of Virulence and Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. Enany, S. (eds), IntechOpen, 169-185, London.

Jeffries, C.D., Holtman, D.F., Guse, D.G. 1957. Rapid method for determining the activity of microorganisms on nucleic acids. Journal of Bacteriology, 73; 590– 591.

Jeong, D.-W., Kim, H.-R., Han, S., Jeon, C.O., Lee, J.-H. 2013. A proposal to unify two subspecies of *Staphylococcus equorum*: *Staphylococcus equorum* subsp. *equorum* and *Staphylococcus equorum* subsp. *linens*. Antonie van Leeuwenhoek, 104:1049-1062.

Jin, M., Rosario, W., Watler, E., Calhoun, D.H. 2004. Development of a large-scale HPLC-based purification for the urease from *Staphylococcus leei* and determination of subunit structure. Protein Expresion and Purification, 34 (1):111-117.

Johnson, E.A., Nelson, J.H., Johnson, M. 1990. Microbiological safety of cheese made from heat treated milk, part II. Microbiology. Journal of Food Protection, 53:519-540.

Kadiroğlu, P., Korel, F., Ceylan, Ç. 2019. Identification of *Staphylococcus aureus* cheese isolates with respect to virulence properties, genetic relatedness and antibiotic resistance profiles. Food and Health, 5(3): 149-159.

Kav, K., Col, R., Ardıc, M. 2011. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolates from White-brined Urfa cheese. Journal of Food Production, 74(11): 1788-1796.

Kawamura, Y., Hou, X.G., Sultana, F., Hirose, K., Miyake, M., Shu, S.E., Ezaki, T. 1998. Distribution of *Staphylococcus* species among human clinical specimens and emended description of *Staphylococcus caprae*. Journal of Clinical Microbiology, 36 (7):2038-2042.

Kerouanton, A., Hennekinne, J.A., Letertre, C., Petit, L., Chesneau, O., Brisabois, A., De Buyser, M.L. 2007. Characterization of *Staphylococcus aureus* strains associated with food poisoning outbreaks in France. International Journal of Food Microbiology, 115: 369–375.

Keyvan, E. 2014. Sığır karkaslarında *Staphylococcus aureus*'un varlığı, karakterizasyonu ve antimikrobiyal dirençliliğin belirlenmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, 84 sayfa, Ankara.

Keyvan, E. 2019. Çiğ süt örneklerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* izolatlarında antibiyotik direnç özelliklerinin tespiti. Veteriner Hekimler Derneği Dergisi, 90:9-14.

Khan, M.F. 2017. Brief History of *Staphylococcus aureus*: A Focus to Antibiotic Resistance. E-Cronicon Microbiology, 5(2): 36-39.

Kilpper-Balz, R., Schleifer, K.H. 1984. Transfer of *Peptococcus saccharolyticus* Foubert and Douglas to the genus *Staphylococcus*: *Staphylococcus saccharolyticus* (Foubert and Douglas) comb. nov. Zentralblatt für Bakteriologie Mikrobiologie und Hygiene: I. Abt. Originale C: Allgemeine, angewandte und ökologische Mikrobiologie, 2 (4): 324-331.

Kirst, H.A., Allen, N.E. 2007. Aminoglycosides antibiotics, In: Comprehensive Medicinal Chemistry II, Second edition. Taylor, J.B., Triggle, D.J. (eds), Elsevier, 629-652, United Kingdom.

Kloos, W.E., Ballard, D.N., George, C.G., Webster, J.A., Hubner, R.J., Ludwig, W., Schleifer, K.H., Fiedler, F., Schubert, K. 1998. Delimiting the genus *Staphylococcus* through description of *Macrococcus caseolyticus* gen. nov., comb. nov. and *Macrococcus equipercicus* sp. nov., and *Macrococcus*

bovicus sp. no. and *Macrococcus carouselicus* sp. nov. Int J Syst Bacteriol.,48:859-877.

Kloos, W.E., Schleifer, K.H. 1975. Isolation and characterization of staphylococci from human skin. II. Descriptions of four new species: *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, and *Staphylococcus simulans*. International Journal of Systematic Bacteriology, 25 (1):62-79.

Kloos, W.E., Schleifer, K.H. 1983. *Staphylococcus auricularis* sp. nov.: an inhabitant of the human external ear. International Journal of Systematic Bacteriology, 33: 9-14.

Kloos, W.E., Schleifer, K.H., Smith, R.F. 1976. Characterization of *Staphylococcus sciuri* sp. nov. and its subspecies. International Journal of Systematic Bacteriology, 26 (1): 22-37.

Kohanski, M.A., Dwyer, D.J., Collins, J.J. 2010. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. Nature Reviews Microbiology, 8 (6): 423-435.

Kwon, J.H. 2017. Macrolides, ketolides, lincosamides and streptogramins, In: Infectious Diseases, Fourth Edition. Cohen, J., Powderly, W.G., Opal, S.M. (eds), Elsevier, (2) 1217-1229, United Kingdom.

Lambert, L.H., Cox, T., Mitchell, K., Rossello-Mora, R.A., Del Cueto, C., Dodge, D.E., Orkand, P., Cano, R.J. 1998. *Staphylococcus succinus* sp. nov., isolated from Dominican amber. International Journal of Systematic Bacteriology, 48:511-518.

Leggett, J.E. 2017. Aminoglycosides, In: Infectious Diseases, Fourth Edition. Cohen, J., Powderly, W.G., Opal, S.M. (eds), Elsevier, (2) 1233-1238, United Kingdom.

Li, Q., Li, Y., Tang, Y., Meng, C., Ingmer, H., Jiao, X. 2019. Prevalance and characterization of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus argenteus* in chicken from retail markets in China. Food Control, 96 :158-164.

Liu, D. 2015. Enterotoxin-producing *Staphylococcus aureus*, In: Molecular Medical Microbiology, Second Edition. Tang, Y.-W., Sussman, M., Liu, D., Poxton, I., Schwartzman, J. (eds), Academic Press, 979-995, London.

Liu, H., Li, S., Meng, L., Dong, L., Zhao, S., Lan, X., Wang, J., Zheng, N. 2017. Prevalence, antimicrobial susceptibility, and molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from dairy herds in northern China. Journal of Dairy Science, 100(11): 8796-8803.

Liv, Q., Sun, H., Yao, K., Cai, J., Ren, Y., Chi, Y. 2019. The prevalence, antibiotic resistance and biofilm formation of *Staphylococcus aureus* in bulk ready-to-eat foods. Biomolecules, 9, 524, 11p.

MacFadyen, A.C., Drigo, I., Harrison, E.M., Parkhill, J., Holmes, M.A., Paterson, G.K. 2019a. *Staphylococcus caeli* sp. nov., isolated from air sampling in an

industrial rabbit holding. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 69 (1): 82-86.

MacFadyen, A.C., Leroy, S., Harrison, E.M., Parkhill, J., Holmes, M.A., Paterson, G.K. 2019b. *Staphylococcus pseudoxylosus* sp. nov., isolated from bovine mastitis. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 69 (8): 2208-2213.

Macrina, F.L., Tobian, J.A., Jones, K.R., Evans, R.P., Clewell, D.B. 1982. A Cloning vector able to replicate in *Escherichia coli* and *Streptococcus sanguis*. Gene, 19: 345-353.

Maddison, J.E., Watson, A.D.J., Elliot, J. 2008. Antibacterial drugs, In: Small Animal Clinical Pharmacology, Second Edition. Maddison, J.E., Church, D.B., Page, S.W. (eds), Saunders Elsevier, 148-185, Philadelphia.

Maguire, H., Boyle, M., Lewis, M.J. 1991. A large outbreak of food poisoning of unknown aetiology associated with Stilton cheese. Epidemiology and Infection, 106: 497-505.

Massawe, H.F., Mdegela, R.H., Kurwijila, L.R. 2019. Antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolates from milk produced by smallholder dairy farmers in Mbeya Region, Tanzania. International Journal of One Health, 5:31-37.

Matallah, A.M., Bouayad, L., Boudjellaba, S., Mebkhout, F., Hamdi, T.M., Ramdani-Bouguessa, N. 2019. *Staphylococcus aureus* isolated from selected dairies of Algeria: Prevalence and susceptibility to antibiotics. Veterinary World, 12(2): 205-210.

McCallum, N., Berger-Bachi, B., Senn, M.M. 2010. Regulation of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. International Journal of Medical Microbiology, 300: 118-129.

Medveďová, A., Valík, L. 2012. *Staphylococcus aureus*: Characterisation and quantitative growth description in milk and artisanal raw milk cheese production, In: Structure and Function of Food Engineering. Eissa, A.A. (eds), IntechOpen, 71-102, London.

Mehli, L., Hoel, S., Thomassen, G.M.B., Jakobsen, A.N. 2017. The prevalance, genetic diversity and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* in milk, whey, and cheese from artisan farm dairies. International Dairy Journal, 65: 20-27.

Mirzaei, H., Farhoudi, H., Tavassoli, H., Farajli, M., Monadi, A. 2012. Presence and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in raw and pasteurized milk and ice cream in Tabriz by culture and PCR techniques. African Journal of Microbiology Research, 6 (32): 6224-6229.

Morshdy, A.E.M.A., Hussein, M.A., Tharwat, A.E., Fakhry, B.A. 2018. Prevalence of Enterotoxigenic and multi-Drug Resistant *Staphylococcus aureus* in Ready-

to-Eat Meat Sandwiches. Slovenian Veterinary Research, 55(Suppl 20): 367-374.

Mostert, J.F., Jooste, P.J. 2002. Quality control in the dairy industry, In: Dairy Microbiology Handbook the Microbiology of Milk and Milk Products, Third Edition. Robinson, R.K. (eds), John Wiley and Sons. Inc, 655-736, New York.

Muratoğlu, K. 2010. Gıdalardan izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının toksijenik özellikleri ve antibiyotiklere duyarlılıkları üzerine bir araştırma. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, 91 sayfa, İstanbul.

Murray, A.K., Lee, J., Bendall, R., Zhang, L., Sunde, M., Slettemeas, J.S., Gaze, W., Page, A. J., Vos. M. 2018. *Staphylococcus cornubiensis* sp. nov., a member of the *Staphylococcus intermedius* Group (SIG). International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 68:3404-3408.

Nikaido, H. 2009. Multidrug resistance in bacteria. Annual Review of Biochemistry, 78, 119-146.

Novakova, D., Pantucek, R., Hubalek, Z., Falsen, E., Busse, H.-J., Schumann, P., Sedlacek, I. 2010. *Staphylococcus microti* sp. nov., isolated from the common vole (Microtus arvalis). International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 60: 566-573.

Nusrat, J., Ifra, T.N., Mrityunjoy, A. 2015. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* within raw milk and cheese samples. International Food Research Journal, 22 (6): 2629-2633.

Oliveira, D., Borges, A., Simoes, M. 2018. *Staphylococcus aureus* toxins and their molecular activity in infection disease. Toxins, 10 (252): 19 p.

Ostyn, A., De Buyser, M.L., Guillier, F., Groult, J., Felix, B., Salah, S., Delmas, G., Hennekinne, J.A. 2010. First evidence of a food poisoning outbreak due to staphylococcal enterotoxin type E, France, 2009. Euro Surveill 15:1–4.

Othman, B.R., Kuan, C.H., Mohammed, A.S., Cheah, Y.K., Tan, C.W., New, C.Y., Thung, T.Z., Chang, W.S., Loo, Y.Y., Nakaguchi, Y., Nishibuchi, M., Radu, S. 2018. Occurence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in raw shellfish at retail markets in Malaysia and antibacterial efficacies of black seed (Nigella sativa) oil against MRSA. Food Control, 90:324-331.

Özpınar, N. 2011. Erzincan tulum peynirinden izole edilen *Staphylococcus aureus* izolatlarında antibiyotik direncinin ve biyofilm oluşturma özelliğinin fenotipik ve genotipik olarak belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 62 sayfa, Kayseri.

Öztürk, F., Gündüz, H. 2018. İzmir'de Satışa Sunulan Su Ürünlerinde Koagülaz Pozitif *Staphylococcus aureus*'un İnsidansı ve Antibiyotik Direnci. Gıda Dergisi, 43:313-320.

Pantucek, R., Sedlacek, I., Indrakova, A., Vrbovska, V., Maslanova, I., Kovarovic, V., Svec, P., Kralova, S., Kristofova, L., Keklakova, J., Petras, P., Doskar, J. 2018. *Staphylococcus edaphicus* sp. nov. isolated in Antarctica, harbors the mecC gene and genomic islands with a suspected role in adaptation to extreme environments. Applied and Environmental Microbiology, 84 (2).

Pantucek, R., Sedlacek, I., Petras, P., Koukalova, D., Svec, P., Stetina, V., Vancanneyt, M., Chrastinova, L., Vokurkova, J., Ruzickova, V., Doskar, J., Swings, J., Hajek, V. 2005. *Staphylococcus simia*e sp. nov., isolated from South American sqiurrel monkeys. International Journal of Systematic Evolutionary Microbiology, 55: 1953-1958.

Pantucek, R., Svec, P., Dajcs, J.J., Machova, I., Cernohlavkova, J., Sedo, O., Gelbicova, T., Maslanova, I., Doskar, J., Zdrahal, Z., Ruzickova, V., Sedlacek, I. 2013. *Staphylococcus petrasii* sp. nov. including *S. petrasii* subsp. *petrasii* subsp. nov. and *S. petrasii* subsp. *croceilyticus* subsp. nov., isolated from human clinical specimens and human ear infections. Systematic and Applied Microbiology, 36:90-95.

Papadopoulos, P., Papadopoulos, T., Angelidis, A.S., Kotzamanidis, C., Zdragas, A., Papa, A., Filioussis, G. 2019. Prevalence, antimicrobial susceptibility and characterization of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from dairy industries in north-central and North-eastern Greece. International Journal of Food Microbiology, 291: 35-41.

Peeters, O., Ferry, T., Ader, F., Boibieux, A., Braun, E., Bouaziz, A., Karsenty, J., Forestier, E., Laurent, F., Lustig, S., Chidiac, C., Valour, F. 2016. Teicoplanin-based antimicrobial therapy in *Staphylococcus aureus* bone and joint infection: tolerance, efficacy and experience with subcutaneous administration. BMC Infectious Diseases, 16:622.

Pekana, A., Green, E. 2018. Antimicrobial resistance profiles of *Staphylococcus aureus* isolated from meat carcasses and bovine milk in abattoirs and dairy farms of the eastern Cape, South Africa. International Journal of Environmental Research and Public Health, 15, 2223.

Pereira, M.L., Carmo, L.S.D., Santos, E.J.D., Pereira, J.L., Bergdoll, M.S. 1996. Enterotoxin H in Staphylococcal Food Poisoning. Journal of Food Protection, 59(5):559- 561.

Pereira, C.T.M., de Oliveira, D.S.V., Veloso, V.S., Silva, S.S.P., Santos, L.S., Neto, A.F.L., de Alcântara Oliveira, F.A., de Melo, M.C.N., dos Santos Soares, M.J. 2018. Microbiology quality, detection of enterotoxin genes and

antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from milk and Coalho cheese. Ciências Agrárias, Londrina, 39 (5): 1957-1968.

Probst, A.J., Hertel, C., Richter, L., Wassill, L., Ludwig, W., Hammes, W.P. 1998. *Staphylococcus condimenti* sp. nov., from soy sauce mash, and *Staphylococcus carnosus* (Schleifer and Fischer 1982) subsp. *utilis* subsp. nov. International Journal of Systematic Bacteriology 48: 651-658.

Rennie, R. P. 2012. Current and future challenges in the development of antimicrobial agents, In: Antibiotic resistance: Handbook of Experimental Pharmacology. Coates, A.R.M (eds), Springer, (211) 44-59, London.

Resende, J.A., Fontes, C.O., Ferreira-Machado, A. B., Nascimento, T.C., Silva, V.L., Diniz, C.G. 2018. Antimicrobial-resistance genetic markers in potentially pathogenic gram positive cocci isolated from Brazilian soft cheese. Journal of Food Science, 9p.

Riesen, A., Perreten, V. 2010. *Staphylococcus rostri* sp. nov., a haemolytic bacterium isolated from the nose of healthy pigs. International Journal of Systematic Evolutionary Microbiology, 60: 2042-2047.

Rodrigues, M.X., Silva, N.C.C., Trevillin, J.H., Cruzado, M.M.B., Mui, T.S., Duarte, F.R.S., Castillo, C.J.C., Canniatti, S.G., Porto, E. 2017. Molecular characterization and antibiotic resistance of *Staphylococcus* spp. isolated from cheese processing plants. Journal of Dairy Science, 100: 5167-5175.

Rola, J.G., Czubkowska, A., Korpysa-Dzirba, W., Osek, J. 2016. Occurence of *Staphylococcus aureus* on Farms with Small Scale Production of Raw milk Cheeses in Poland. Toxins, 8:62.

Rosenbach, A. 1884. *Staphylococcus aureus* Rosenbach. International Journal of Systematic Bacteriology, 30: 365.

Saka, E., Gulel, G. T. 2018. Detection of enterotoxin genes and methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from water buffalo milk and dairy products. Journal of Food Science, 7p.

Samanta, I., Bandyopadhyay, S. 2020. *Staphylococcus*, In: Antimicrobial Resistance in Agriculture Perspective, Policy and Mitigation. Samanta, I., Bandyopadhyay, S. (eds), Academic Press, 195-215, United Kingdom.

Sancak, B. 2011. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci. Mikrobiyol Bul, 45 (3): 565-576.

Sasidharan, S., Prema, B., Yoga Latha, L. 2011. Antimicrobial drug resistance of *Staphylococcus aureus* in dairy products. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 1(2): 130-132.

Sauberan, J.B., Bradley, J.S. 2018. Antimicrobial agents, In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th edition. Long, S.S., Prober, C.G., Fischer, M. (eds), Elsevier, 1499-1531, Philadelphia.

Schleifer, K.H., Fischer, U. 1982. Description of a New Species of the Genus *Staphylococcus: Staphylococcus carnosus*. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 32(2): 153-156.

Schleifer, K.H., Geyer, U., Kilpper-Balz, R., Devriese, L.A. 1983. Elevation of *Staphylococcus sciuri* subsp. *lentus* (Kloos et al.) to species status: *Staphylococcus lentus* (Kloos et al.) comb. nov. Systematic and Applied Microbiology, 4 (3):382-387.

Schleifer, K.H., Kilpper-Balz, R., Devriese, L.A. 1985. *Staphylococcus arlettae* sp. nov., *S. equorum* sp. nov. and *S. kloosii* sp. nov.: three new coagulase-negative, novobiocin-resistant species from animals. Systematic Applied Microbiology, 5 (4): 501-509.

Schleifer, K.H., Kloos, W.E. 1975. Isolation and characterization of staphylococci from human skin. I. Amended descriptions of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus saprophyticus*, and descriptions of three new species: *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus haemolyticus*, and *Staphylococcus xylosus*. International Journal of Systematic Bacteriology, 25 (1): 50-61.

Senan, S., Malik, R.K., Vij, S. 2016. Food and Industrial Microbiology. www.agrimoon.com. 11-12.

Seo, K.S., Bohach, G.A. 2013. *Staphylococcus aureus*, In: Food Microbiology Fundamentals and Frontiers, Fourth Edition. Doyle, M.P., Buchanan, R.L. (eds), ASM Press, 547-574, Washington DC.

Shahin, M., Moghim, S., Havaei, S.R., Ghanbari, F., Havaei, S.A. 2018. Determination of antimicrobial resistance patterns and molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients in a teaching hospital of Isfahan, Iran. Gene Reports, 12: 289-293.

Shanehbandi, D., Baradaran, B., Sadigh-Eteghad, S., Zarredar, H. 2014. Occurrence of methicillin resistant and enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* in traditional cheeses in north west of Iran. ISRN Microbiology, 129580, 5p.

Sharp, J.C.M. 1989. Milk-borne infection. J. Med. Microbiol. 29, 239-242.

Shaw, C., Stitt, J.M., Cowan, S. T. 1951. Staphylococci and their classification." Journal of General Microbiology, 5: 1010-1023.

Silva, A., Silva, V., Igrejas, G., Poeta, P. 2020. Carbapenems and *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and epidemiology, In: Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes in the Environment. Hashmi, M.Z. (eds), Elsevier, 253-268, United Kingdom.

Simoes, D., Miguel, S.P., Riberio, M.P., Coutinho, P., Mendonça, A.G., Correia, I. J. 2018. Recent advances on antimicrobial wound dressing. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 127:130-141.

Sköld, O. 2011. Antibiotics and antibiotic resistance. John Wiley & Sons Inc., 207, New Jersey.

Sompolinsky, D. 1953. De l'hpetigo Contagiosa Suis et du *Micrococcus hyicus* n. sp. Schweiz. Arch. Tierheilkd. 95:302-309.

Soriano, F. 2010. Streptogramins, In: Antibiotic and Chemotherapy, 9th edition. Finch, R.G., Greenwood, D., Norrby, S.R., Whitley, R.J. (eds), Saunders Elsevier, 334-336, United Kingdom.

Spanu, V., Scarano, C., Cossu, F., Pala, C., Spanu, C., De Santis, P.L. 2014. Antibiotic Resistance Traits and Molecular Subtyping of *Staphylococcus aureus* Isolated from Raw Sheep Milk Cheese. Journal of Food Science, 79 (10):M2066-2071.

Spanu, V., Spanu, C., Virdis, S., Cossu, F., Scarano, C., De Santis, E.P., 2012. Virulence factors and genetic variability of *Staphylococcus aureus* strains isolated from raw sheep's milk cheese. International Journal of Food Microbiology, 153(1-2): 53-57.

Spergser, J., Wieser, M., Taubel, M., Rossello-Mora, R.A., Rosengarten, R., Busse, H.J. 2003. *Staphylococcus nepalensis* sp. nov., isolated from goats of the Himalayan region. International Journal of Systematic Evolutionary Microbiology, 53:2007-2011.

Supre, K., De Vliegher, S., Cleenwerck, I., Engelbeen, K., Van Trappen, S., Piepers, S., Sampimon, O.C., Zadoks, R.N., De Vos, P., Haesbrouck, F. 2010. *Staphylococcus devriesei* sp. nov., isolated from teat apices and milk of dairy cows. International Journal of Systematic Evolutionary Microbiology, 60: 2739-2744.

Svec, P., Petras, P., Pantucek, R., Doskar, J., Sedlacek, I. 2016. High intraspecies heterogeneity within *Staphylococcus sciuri* and rejection of its classification into *S. sciuri* subsp. *sciuri*, *S. sciuri* subsp. *carnaticus* and *S. sciuri* subsp. *rodentium*. International Journal of Systematic Evolutionary Microbiology, 66:5181-5186.

Svec, P., Vancanneyt, M., Sedlacek, I., Engelbeen, K., Stetina, V., Swings, J., Petras, P. 2004. Reclassification of *Staphylococcus pulvereri* Zakrzewska-Czerwinska et al. 1995 as a later synonym of *Staphylococcus vitulinus* Webster et al. 1994. International Journal of Systematic Evolutionary Microbiology, 54: 2213-2215.

Sykes, J.E., Papich, M.G. 2014. Antibacterial drugs, In: Canine and Feline Infectious Diseases. Sykes, J.E. (eds), Saunders Elsevier, 66-86, Missouri.

Şanlıbaba, P., Şentürk, E. 2018. Prevalence, Characterization and Antibiotic Resistance of Enterococci from Traditional Cheeses in Turkey. International Journal of Food Properties, 21(1): 1955-1963.

Şen, E., Özdemir, H. 2016. *Staphylococcus aureus*'un antibiyotik dirençliliği ve halk sağlığı açısından önemi. Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi, 14 (1), 20-35.

Tan, S.L., Lee, H.Y., Mahyudin, N.A. 2014. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* isolated from food handler's hands. Food Control, 44: 203-207.

Tanasupawat, S., Hashimoto, Y., Ezaki, T., Kozaki, M., Komagata, K. 1992. *Staphylococcus pisciferm*entans sp. nov., from fermented fish in Thailand. International Journal of Systematic Bacteriology, 42 (4): 577-581.

Tang, Y.-W., Han, J., McCormac, M., Li, H., Stratton, C. 2008. *Staphylococcus pseudolugdunensis* sp. nov, a pyrrolidonyl-arylamidase/ornithine decarboxylase-positive bacterium isolated from blood cultures. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 60 (4): 351-359.

Taponen, S., Supre, K., Piessens, V., Van Coillie, E., De Vliegher, S., Koort, J.M.K. 2012. *Staphylococcus agnetis* sp. nov., a coagulase-variable species from bovine subclinical and mild clinical mastitis. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 62: 61-65.

Temiz, A. 2000. Gıdalarda İndikatör Mikroorganizmalar. Gıda Mikrobiyolojisi, Mengi Tan Basımevi, İzmir.

Terentjeva, M., Streikisa, M., Avsejenko, J., Trofimova, J., Kovalenko, K., Elferts, D., Berzins, A. 2019. Prevalence and antimicrobial resistance of *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp. and the major foodborne pathogens in Calves in Latvia. Foodborne Pathogens and Disease, 16 (1): 35-41.

Tiryaki, C. 2018. Toplu tüketim işletmelerinde tüketime hazır gıdalar ve ilgili personelde *S. aureus* prevalansı ile bazı virulens özelliklerin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, 76 sayfa, İstanbul.

Todd, J.K. 1981. Toxic shock syndrome-scientific uncertainty and the public media. Pediatrics, 67:921-923.

Tong, S.Y.C., Schaumburg, F., Ellington, M.J., Corander, J., Pichon, B., Leendertz, F., Bentley, S.D., Parkhill, J., Holt, D.C., Peters, G., Giffard, P.M. 2015. Novel staphylococcal species that form part of a *Staphylococcus aureus*-related complex: the non-pigmented *Staphylococcus argenteus* sp. nov. and the non-human primate-associated *Staphylococcus schweitzeri* sp. nov. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 65: 15-22.

Trulzsch, K., Grabein, B., Schumann, P., Mellmann, A., Antonenka, U., Heesemann, J., Becker, K. 2007. *Staphylococcus pettenkoferi* sp. nov., a novel coagulase-

negative staphylococcal species isolated from human clinical specimens. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 57:1543-1548.

Uzun, B., Güngör, S., Pektaş, B., Aksoy Gökmen, A., Yula, E., Koçal, F., Kaya, S. 2014. Klinik stafilokok izolatlarında makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direnç fenotipleri ve telitromisin etkinliğinin araştırılması. Mikrobiyol Bul, 48 (3), 469-476.

Valenzuela, A.S., Ben Omar, N., Abriouel, H., Lopez, R.L., Veljovic, K., Canamero, M.M., Kojic, M., Topisirovic, L., Galvez, A. 2009.Virulence factors, antibiotic resistance, and bacteriocins in enterococci from artisan foods of animal origin. Food Control, 20(4): 381-385.

Van Bambeke, F., Mingeot-Leclercq, M.-P., Glupczynski, Y., Tulkens, P.M. 2017. Mechanisms of action, In: Infectious Diseases, Fourth Edition. Cohen, J., Powderly, W.G., Opal, S.M. (eds), Elsevier, (2) 1162-1180, United Kingdom.

Van Duijkeren, E., Schink, A.K., Roberts, M.C., Wang, Y., Schwarz, S. 2018. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. Microbial Spectrum, 6 (1): 31p.

Varaldo, P.E., Kilpper-Balz, R., Biavasco, F., Satta, G., Schleifer, K.H. 1988. *Staphylococcus delphini* sp. nov., a coagulase-positive species isolated from dolphins. International Journal of Systematic Bacteriology, 38: 436-439.

Vernozy-Rozand, C., Mazuy, C., Meugnier, H., Bes, M., Lasne, Y., Fiedler, F., Etienne, J., Freney, J. 2000. *Staphylococcus fleurettii* sp. nov., isolated from goat's milk cheeses. International Journal of Sysematic Evolution Microbiology, 50: 1521-1527.

Vikesland, P., Garner, E., Gupta, S., Kang, S., Maile-Moskowitz, A., Zhu, N. 2019. Differential drivers of antimicrobial resistance across the World. Accounts of Chemical Research, 52: 916-924.

Wang, W., Baloch, Z., Jiang, T., Zhang, C., Peng, Z., Li, F., Fanning, S., Ma, A., Xu, J. 2017. Enterotoxigenicity and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from retail food in China. Frontiers in Microbiology, 8: 2256.

Wang, H., Wang, H., Bai, Y., Xu, X., Zhou, G. 2018. Pathogenicity and antibiotic resistance of coagulase negative staphylococci isolated from retailing chicken meat. LWT Food Science and Technology, 90: 152-156.

Watkins, R.R., Holubar, M., David, M.Z. 2019. Antimicrobial resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to newer antimicrobial agents. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 48p.

Webster, J.A., Bannerman, T.L., Hubner, R.J., Ballard, D.N., Cole, E.M., Bruce, J.L., Fiedler, F., Schubert, K., Kloos, W.E. 1994. Identification of the *Staphylococcus sciuri* species group with EcoRI fragments containing rRNA

sequences and description of *Staphylococcus vitulus* sp. nov. International Journal of Systematic Bacteriology, 44 (3): 454-460.

Winslow,-C.E.A., Winslow, A.R. 1908. Relationships of the Coccaceae. New York. pp. 1-300.

Wu, S., Huang, J., Wu, Q., Zhang, J., Zhang, F., Yang, X., Wu, H., Zeng, H., Chen, M., Ding, Y., Wang, J., Lei, T., Zhang, S., Xue, L. 2018. *Staphylococcus aureus* Isolated From Retail Meat and Meat Products in China: Incidence, Antibiotic Resistance and Genetic Diversity. Frontiers in Microbiology, 9:2767.

Wu, S., Huang, J., Zhang, F., Wu, Q., Zhang, J., Pang, R., Zeng, H., Yang, X., Chen, M., Wang, J., Dai, J., Xue, L., Lei, T., Wei, X. 2019. Prevalence and Characterization of Food-Related Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in China. Frontiers in Microbiology, 10:304.

Yıkılmazsoy, E. 2019. İzmir ili ve çevresindeki gıda firmalarında çalışan gıda elleyicilerinde nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, 44 sayfa, Manisa.

Yılmaz, M. 2019. Sığır mastitislerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin, vankomisin direnci ve panton-valentine lökosidin varlığının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 57 sayfa, Afyonkarahisar.

Yüce, A. 2001. Antimikrobik ilaçlara direnç kazanma mekanizmaları. Klimik Dergisi, 14 (2): 41-46.

Yücel, N., Anıl, Y. 2011. Çiğ süt ve peynir örneklerinden *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokokların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılığı. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 68 (2): 73-78.

Yüksekdağ, Z. N., Baltacı, N. 2013. *Staphylococcus aureus* türlerinde biyofilm ve biyofilm oluşumundan sorumlu genler. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 43 (3): 77-83.

Zang, B. 2019. Compherensive review on the anti-bacterial activity of 1,2,3-triazole hybrids. European Journal of Medicinal Chemistry, 168: 357-372.

Zehren, V.L., Zehren, V.F. 1968. Examination of large quantities of cheese for staphlococcal entorotoxin A. Journal of Dairy Science, 5: 635-645.

Zouhairi, O., Saleh, I., Alwan, N., Toufeili, I., Barbour, E., Harakeh, S. 2010. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus* species isolated from Lebanese dairy-based products. Eastern Mediterranean Health Journal, 16(12): 1221-1225.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Emine KAYILI

Doğum Yeri : Ankara

Doğum Tarihi : 01.01.1986

Medeni Hali : Evli

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu

Lise : Ankara Bahçelievler Cumhuriyet Lisesi (2004)

Lisans : Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü (2009)

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı (2020)