



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**BEYAZ PEYNİRLERDE *Staphylococcus aureus* VARLIĞI
ENTEROTOKSİN VE ANTİMİKROBİYAL
DİRENÇ GENLERİNİN BELİRLENMESİ**

Veteriner Hekim Sümeyye Nur ARASOĞLU AYDOĞDU
BESİN HİJYENİ VE TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Rabia Mehtap TUNCAY

VAN-2023

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BEYAZ PEYNİRLERDE *Staphylococcus aureus* VARLIĞI
ENTEROTOKSİN VE ANTİMİKROBİYAL
DİRENÇ GENLERİNİN BELİRLENMESİ**

Veteriner Hekim Sümeyye Nur ARASOĞLU AYDOĞDU
BESİN HİJYENİ VE TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Rabia Mehtap TUNCAY

VAN-2023

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TYL-2021-9501 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ETİK BEYAN

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Beyaz Peynirlerde *Staphylococcus aureus* Varlığı Enterotoksin ve Antimikrobial Direnç Genlerinin Belirlenmesi” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Sümeyye Nur ARASOĞLU AYDOĞDU

Tarih: 23/01/2023

İmza:

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın başlangıcından sonuçlanmasına kadar olan bütün aşamalarında bilgisi, tecrübesi, tavsiyesi ve fedakârlığıyla desteğini esirgemeyen, her zaman bana yol gösteren, teşvik eden, yapıcı, anlayışlı ve hoşgörülü davranan çok kıymetli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Rabia Mehtap TUNCAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Besin Hijyeni ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı hocalarım Sayın Prof. Dr. Yakup Can SANCAK, Sayın Prof. Dr. Emrullah SAĞUN, Sayın Prof. Dr. Kamil EKİCİ, Rahmetli Prof. Dr. Özgür İŞLEYİCİ, Sayın Dr. Öğr. Tuncer ÇAKMAK'a ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. İsmail Hakkı EKİN'e, yüksek lisans eğitimimdeki katkıları ve tez çalışmam boyunca desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim. Ayrıca bu çalışmaya TYL-2021-9501 nolu proje ile destek veren Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına teşekkür ederim.

Bu tezi, hayatımın her anında ve her koşulda, sevgi, bilgi, tecrübe ve destekleri ile hep yanımda olan, çok kıymetli anneme ve babama, çalışmamın her aşamasında büyük bir özveriyle destek olan ve her daim yanımda olan sevgili eşim Yunus Emre AYDOĞDU ve canım kızım İpek Hüma AYDOĞDU'ya ithaf ediyorum.

ÖZET

Arasoğlu Aydoğdu S.N. Beyaz Peynirlerde *Staphylococcus aureus* Varlığı Enterotoksin ve Antimikrobiyal Direnç Genlerinin Belirlenmesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2023. Bu çalışma, 2021 yılı Şubat-Mart ayları arasında Van ilinde satışa sunulan 50 adet paketli ve 50 adet açıkta (paketsiz) satılan olmak üzere, toplam 100 adet beyaz peynir örneklerinde *S. aureus* kontaminasyonu ve elde edilen izolatlarda enterotoksin varlığı ile antibiyotik dirençlilik profillerini belirlemek amacıyla yapıldı. Ayrıca oksasiline ve vankomisine karşı dirençli olan suşlarda bu antibiyotiklere ait direnç genlerinin varlığı araştırıldı. Çalışmada, PCR analizleri sonunda 50 adet açıkta satılan paketsiz beyaz peynir örneğinin 16'sında (%32) ve 50 adet paketli beyaz peynir örneğinin 8'inde (%16) *S. aureus* pozitif olarak belirlendi. *S. aureus* pozitif 24 adet beyaz peynir örneğinin analizi sonucunda 46 adet *S. aureus* izolatu elde edildi. İzolatların eritromisine (%6.52), gentamisine (%10.87), kloramfenikole (%6.52), trimethoprim-sülfamethoxazole (%2.37), rifampisine (%15.21), tetrasikline (%28.26), cefoxitine (%43.47) ve penisilin G (%34.78) 'ye karşı dirençli olduğu saptandı. Çalışmada izolatların eritromisine (%93.48), gentamisine (%89.13), kloramfenikole (%93.48), trimethoprim-sülfamethoxazole (%97.83), rifampisine (%84.79), tetrasikline (%71.74), cefoxitin (%56.53) ve penisilin G (%65.22) 'ye duyarlı bulundu. Ayrıca elde edilen 46 *S. aureus* izolatının oksasiline ve vankomisin antibiyotik dirençlilikleri, minimal inhibisyon konsantrasyon (MIC) yöntemi ile incelenmiş olup, MIC değerlendirme sonuçlarına göre izolatların hiçbirisi oksasiline (%0) dirençli bulunamadı. İzolatların %47.82'sinin ise vankomisine karşı dirençli olduğu tespit edildi. Çalışmada kullanılan 10 antibiyotik çeşidinin 9 una karşı izolatlar direnç gösterdi. Direnç genlerinin de incelendiği çalışmada 46 adet *S. aureus* izolatından 3 tanesinin (%13.6) *mecA*, 6 tanesinin (%27.2) *mecC*, 1 tanesinin (% 2.17) hem *mecA* hem de *mecC* genini taşıdığı saptandı. Enterotoksin gen varlığının da incelenmesi sonucu 46 *S. aureus* suşundan 1'i paketli 1'i paketsiz beyaz peynir örneğine ait olmak üzere 2'sinde *sed* geni tespit edildi. Çalışmada elde edilen bulgular literatürde var olan değerlerle karşılaştırıldı. Yapılan analizler sonucunda piyasada satılan beyaz peynirlerde tespit edilen *S. aureus* varlığı, beyaz peynirlerin hijyenik kalitelerinin kötü olduğunun göstergesidir. Aynı zamanda bu izolatların antibiyotik dirençliliğinin yüksek olması ve bazılarında direnç geni varlığı, bu tür gıdalardan insanlara dirençli türlerin geçmesine ve beşeri hekimlikte hastalıkların tedavilerini zorlaştırmasına neden olmaktadır. Bu durum günümüzde ve gelecekte büyük bir halk sağlığı problemine yol açabilir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnç geni, Beyaz peynir, Enterotoksin, *S. aureus*.

ABSTRACT

Arasoglu Aydogdu S.N. Presence of *Staphylococcus aureus* in White Cheese, Determination of Enterotoxin and Antimicrobial Resistance Genes, Van Yüzüncü Yıl University, Institute of Health Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Food Hygiene and Technology, Master's Thesis, Van, 2023. This study was carried out in order to determine the *S. aureus* contamination and the presence of enterotoxins in the obtained isolates and antibiotic resistance profiles in a total of 100 white cheese samples, 50 of which were packaged and 50 of which were sold unpackaged, sold in the province of Van between February and March 2021. In addition, the presence of resistance genes for these antibiotics was investigated in strains resistant to oxacillin and vancomycin. In the study, *S. aureus* was determined positive in 16 (32%) of 50 unpackaged white cheese samples and 8 (16%) of 50 packaged white cheese samples as a result of PCR analysis. 46 *S. aureus* isolates were obtained as a result of the analysis of 24 *S. aureus*-positive white cheese samples. The isolates were found to be resistant to erythromycin (6.52%), gentamicin (10.87%), chloramphenicol (6.52%), trimethoprim-sulfamethoxazole (2.37%), rifampicin (15.21%), tetracycline (28.26%), ceftiofur (43.47%), and penicillin G (34.78%). In the study, the isolates were found to be sensitive to erythromycin (93.48%), gentamicin (89.13%), chloramphenicol (93.48%), trimethoprim-sulfamethoxazole (97.83%), rifampicin (84.79%), tetracycline (71.74%), ceftiofur (56.53%), and penicillin G (65.22%). In addition, oxacillin and vancomycin antibiotic resistances of 46 *S. aureus* isolates were examined by minimal inhibition concentration (MIC) method, and none of the isolates were found resistant to oxacillin (0%) according to the MIC evaluation results. It was found out that 47.82% of the isolates were resistant to vancomycin. The isolates showed resistance to 9 of the 10 antibiotic types used in the study. The resistance genes were also examined in this study, it was found that 3 (13.6%) of 46 *S. aureus* isolates carried *mecA*, 6 (27.2%) *mecC*, and 1 (2.17%) carried both *mecA* and *mecC* genes. The resistance genes were also examined in this study, it was that 3 (13.6%) of the isolates found to be resistant to vancomycin carried the *mecA* gene while 6 of them (27.2%) carried the *mecC* gene. As a result of the examination of the presence of enterotoxin gene, *sed* gene was detected in 2 of 46 *S. aureus* strains, one of them was packaged and the other one was unpackaged white cheese. The findings obtained in the study were compared with the values available in the literature. Our analyses showed that the presence of *S. aureus* detected in the white cheeses sold in the market indicates that the hygienic quality of the white cheeses is poor. At the same time, the high antibiotic resistance of these isolates and the presence of resistance genes in some of them cause the transmission of resistant strains to humans from such foods and complicate the treatment of diseases in human medicine. This may cause a major public health problem today and in the future.

Keywords: Antibiotic resistance gene, White cheese, Enterotoxin, *S. aureus*.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
TABLolar LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Beyaz Peynir	3
2.2. Beyaz Peynirin Üretimi	4
2.3. Beyaz Peynirin Beslenmedeki Yeri, Önemi ve Sağlığa Etkileri	6
2.4. Beyaz Peynirin Mikrobiyolojik Özellikleri	8
2.5. <i>S. aureus</i> 'un Tarihçesi	8
2.6. <i>S. aureus</i> 'un Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri	10
2.7. <i>S. aureus</i> 'un Gelişimini ve Enterotoksin Oluşumunu Etkileyen Faktörler	12
2.7.1. Isının etkisi	12
2.7.2. pH'nın etkisi	12
2.7.3. Su aktivitesi (a_w) ve tuz konsantrasyonunun etkisi	13
3. STAFİLOKOKAL TOKSİNLER	14
3.1. Sitolitik toksinler	14
3.1.1. Alfa toksin	14
3.1.2. Beta toksin	14
3.1.3. Gama toksin	14
3.1.4. Delta toksin	15
3.1.5. Panton-valentine lökositidin	15
3.2. Süperantijenler (SAGs)	15
3.2.1. Toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1)	15

3.2.2. Stafilokokal enterotoksinler	16
3.3. <i>S. aureus</i> 'un Antibiyotik Dirençliliği	21
3.4. <i>S. aureus</i> 'tan İleri Gelen Enfeksiyonlar ve Patojenite	29
3.5. <i>S. aureus</i> 'un Hayvanlarda Bulunuşu	31
3.6. <i>S. aureus</i> 'un İnsanlarda Bulunuşu	31
3.7. <i>S. aureus</i> 'un Gıdalarda Bulunuşu	32
3.7.1. <i>S. aureus</i> 'un süt ve süt ürünlerinde bulunuşu	32
3.8. Peynirlerde <i>S. aureus</i> Enterotoksinlerinden Kaynaklı Meydana Gelen Gıda Zehirlenmeleri	38
4. GEREÇ VE YÖNTEM	41
4.1. Gereç	41
4.1.1. Beyaz peynir örnekleri	41
4.1.2. Referans suşlar	41
4.2. Yöntem	41
4.2.1. Kültür yöntemiyle <i>S. aureus</i> izolasyonu ve identifikasyonu	41
4.2.2. PCR yöntemi ile <i>S. aureus</i> identifikasyonu	46
4.2.3. Antibiyotik dirençliliğinin belirlenmesi	47
4.2.4. Antibiyotik dirençliliğinin genotipik karakterizasyonu	50
4.2.5. Stafilokokal enterotoksin genlerinin belirlenmesi	52
5. BULGULAR	53
5.1. Beyaz Peynir Örneklerinde <i>S. aureus</i> Miktarı	53
5.2. Beyaz Peynir Örneklerinden Elde Edilen <i>S. aureus</i> İzolatlarının Enterotoksin Gen Varlığı	54
5.3. Beyaz Peynir Örneklerinden İzole Edilen <i>S. aureus</i> İzolatlarında Antibiyotik Direnç Genlerinin Varlığı	55
5.4. Beyaz Peynir Örneklerinden İzole Edilen <i>S. aureus</i> İzolatlarının Antibiyotik Dirençlilikleri	56
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	59
KAYNAKLAR	67
ÖZGEÇMİŞ	81
EKLER	82
EK 1. Etik Kurul Çalışma Onay Belgesi.....	82
EK 2. Tez Orijinallik Raporu	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

a_w	: Su aktivitesi
EDTA	: Etilen diamin tetraasetik asit
EFSA	: European Food Safety Authority
EN ISO	: Avrupa Normları-Uluslararası Standardizasyon Teşkilatı
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EU-RL	: Avrupa Birliği Referans Laboratuvarı
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Point
IDF	: Uluslararası Beslenme Federasyonunun
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokok
kob	: Koloni oluşturan birim
KPS	: Koagülaz Pozitif Stafilokok
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
MHC	: Majör Histo-Uyumluluk Kompleksi
MIC	: Minimal Inhibitory Concentration
MRSA	: Metisiline Dirençli <i>S. aureus</i>
MSSA	: Metisiline Duyarlı <i>S. aureus</i>
NCCLS	: National Committee for Clinical Laboratory Standards
PBP	: Penisilin Bağlayan Proteinin
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PI	: Patojenite Adaları
SCC	: Stafilokokal Kaset Kromozomu
SE	: Stafilokokal Enterotoksin
SGZ	: Stafilokok Gıda Zehirlenmesi
TCR	: T-Hücresi Reseptörleri
TSA	: Tryptone Soy Agar
TSS	Toksik Şok Sendromu
VRSA	: Vankomycin Dirençli <i>S. aureus</i>

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Beyaz peynir üretimi akış şeması	5
Şekil 2.	Baird-Parker agarda siyah renkli <i>S.aureus</i> kolonileri	42
Şekil 3.	Koagulaz pozitif ve negatif test sonuçları	43
Şekil 4.	Dnase pozitif ve negatif test sonuçları	44
Şekil 5.	Mannitol pozitif ve negatif test sonuçları	45
Şekil 6.	Dirençli suşların antibiyogram sonuçları	48
Şekil 7.	Dirençli suşların antibiyogram sonuçları	49
Şekil 8.	M: Marker (100 bp); 1-5: <i>S. aureus</i> izolatları (1318 bp); 6-7: Enterotoksin geni <i>sed</i> (263 bp); 8-9: Metisilin direnç geni (<i>mecA</i>) (314 bp); 11-12: metisilin direnç geni (<i>mecC</i>) (138 bp)	55
Şekil 9.	Beyaz peynir örneklerinden izole edilen <i>S. aureus</i> izolatlarının antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık düzeyleri	58

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Peynirlerin sınıflandırılması	7
Tablo 2.	Beyaz peynirin 100 g 'ının besin değerleri ve günlük ihtiyacı karşılama oranları	8
Tablo 3.	<i>S. aureus</i> 'un çoğalmasını ve enterotoksin üretimini etkileyen parametreler	12
Tablo 4.	Stafilokokal enterotoksinlerin ve TSST-1 in genel özellikleri	17
Tablo 5.	Türk gıda kodeksi mikrobiyolojik kriterler yönetmeliği, gıda güvenilirliği	34
Tablo 6.	Dünya'da yıllara göre peynir kaynaklı stafilokokal enterotoksinlerin neden olduğu bazı salgınlar.	40
Tablo 7.	Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin diskleri ve değerlendirme ölçütleri	48
Tablo 8.	Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin minimal inhibisyon konsantrasyonu (MIC)	49
Tablo 9.	PCR çalışmasında kullanılan oligonükleotid dizinleri	50
Tablo 10.	Antibiyotik direnç ve enterotoksin gen varlığı için uygulanan PCR protokolü	51
Tablo 11.	Peynir örneklerindeki <i>S. aureus</i> sayısı ve enterotoksin varlığı	53
Tablo 12.	Peynir örneklerinden izole edilen <i>S. aureus</i> dağılımı	54
Tablo 13.	Beyaz peynir örneklerinden elde edilen <i>S. aureus</i> izolatlarının antibiyotik dirençlilikleri	56
Tablo 14.	Peynir örneklerinden izole edilen <i>S. aureus</i> izolatlarının antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık düzeyleri	58

1. GİRİŞ

Bütün canlılar hayatlarını devam ettirmek, büyümek ve üremek için beslenmek zorundadır. Sağlıklı yaşamın en temel basamağı yeterli ve dengeli beslenmektir. Memelilerde beslenme anne karnında başlar. Yeni doğanın ilk gıdası olan süt, yavrunun ihtiyaç duyduğu tüm besin maddelerini içermektedir. Bu nedenle süt uzun zamandan beri doğanın nihai gıdası olarak kabul edilmektedir; ayrıca koruyucu maddeler, enzimler ve büyüme faktörleri açısından da zengin bir kaynaktır (Tamime, 2009).

Türk Gıda Kodeksinde beyaz peynir; hammaddenin peynir mayası kullanılarak pıhtılaştırılması ile elde edilen telemenin, tekniğine uygun olarak işlenmesiyle üretilen, üretim aşamalarındaki farklılıklara göre taze veya olgunlaştırılmış olarak tanımlanabilen, çeşidine özgü karakteristik özellikler gösteren salamuralı peynir olarak tanımlanmıştır (TGK, 2015). Kalsiyum ve fosfor mineralleri bakımından daha zengin olan peynir yüzyıllardır tüm toplumların beslenmesinde önemli bir yere sahip olmuştur. Aynı zamanda peynirin sindiriminin kolay olması ve bileşiminde çok kaliteli proteinleri barındırması, çeşitli vitaminler (A, D, E, K, B2) ile birlikte çeşitli mineralleri içermesi nedeniyle, peynirin sevilerek tüketilen bir süt ürünü olmasını sağlamıştır (Öksüztepe ve ark., 2013).

Peynirler gerek hammaddesi olan sütten kaynaklı gerekse sonradan meydana gelen bulaşmalardan kaynaklı olarak patojen mikroorganizmalar taşıyabilir (Çağlar ve ark., 1996). Peynirler, zengin besin öğeleri, pH'sı ve su aktivitesi değerleriyle mikroorganizmaların gelişimi için ideal bir ortama sahiptir (Aguilar ve ark., 2016). Peynirlerde bulunan patojen mikroorganizmalardan biri olan *Staphylococcus aureus* kontaminasyonu, ana kaynak olan hayvanın derisinden, memesinden ve mastitisli hayvanlardan sağılan sütlerden bulaşabilir. Kontaminasyonun ikincil kaynağı, yeterli hijyen kurallarının uygulanmadığı işletmelerde sağım makineleri, sütün depolandığı tanklar, pastörizasyondan sonra sütün işleme aşamalarında kullanılan aletler, ekipmanlar (süt teknesi, teleme bezi, teleme bıçağı, kalıplar, vb.) ve çalışan personellerden bulaşabilir (Abunna ve ark., 2016).

Staphylococcaceae familyasının bir üyesi olan *S. aureus* gıda kaynaklı zehirlenmelerin veya enfeksiyonların görülmesine neden olarak dünya çapında ekonomik

olarak en önemli gıda kaynaklı problemlerden birini oluşturmaktadır (El-Jakee ve ark., 2013). En sık zehirlenme nedeni *S. aureus*'un ürettiği enterotoksinlerden kaynaklanmaktadır ve bu durum halk sağlığı açısından en önemli problemlerdendir (Balaban ve Rasooly, 2000; Le Loir ve ark., 2003).

Bu çalışmada Van ilinde piyasada tüketime sunulan beyaz peynirlerde bulunan *S. aureus* varlığı, gıda hijyeni ve halk sağlığı açısından risk oluşturan enterotoksin varlığının tespit edilerek bu izolatların identifikasyonu ile antimikrobiyal dirençlerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyaz Peynir

Yaygın inanışa göre peynirin, yaklaşık 8000 yıl önce ‘Bereketli Hilal’ olarak bilinen Türkiye’nin güneyindeki Akdeniz kıyıları ile Fırat ve Dicle arasındaki (Mezopotamya) bölgede ortaya çıktığına inanılır (Fox ve ark., 2004).

Peynirin, sütün koyun midesinden yapılmış bir tulum içerisinde taşınırken pıhtılaşması sonucu oluştuğu görüşü benimsenmiştir. Ayrıca yaygın olan görüşlerden birisi de özellikle sıcak bölgelerde sütün laktik asit fermentasyonu sonucu ekşimesi ve pıhtılaşmasıyla peynirin oluştuğu yönündedir (Anonim, 2007). Bunun yanında peynirin Orta Asya’da göçebe Türk Boyları tarafından üretildiği ve Asyalı gezginlerin peynircilik sanatını Avrupa’ya götürdüklerine de inanılmaktadır (Ünsal, 1997).

Sütün peynir mayası (doğal veya yapay), veya sağlığa zararsız organik asitlerle (limon suyu, sirke v.b.) pıhtılaştırılarak, dünyanın veya ülkelerin çeşitli bölgelerinde farklı yöntemlerle işlenerek, süzülme, tuzlama ve şekillendirme aşamalarından geçirilerek üretilen, besin değeri oldukça yüksek olan fermente süt ürününün adı “peynir”dir. Toplamların gelenekleri ve damak tatları doğrultusunda, üretilen peynirin lezzetini ve pazar payını artırmak için, peynir üretiminin çeşitli aşamalarında tat verici ve aromatik yağ içeren maddeler katılabilir. Peynirler taze veya çeşidine göre belirlenen süre ve şartlarda olgunlaştırıldıktan sonra tüketime sunulur (Yetişmeyen, 1997).

Bütün dünyadaki peynir işletmelerinde kullanılan süt miktarı, yıllık üretimin üçte birine yakındır. Peynir dünyada en yaygın ve en çok kullanılan süt ürünüdür. Dünyada kaç çeşit peynir üretildiği hakkında kesin bir bilgi yoktur. Bununla birlikte, 1000 – 4000 arasında olduğunu belirten farklı görüşler vardır (Elmalı ve Uylaşer, 2012). Uluslararası Beslenme Federasyonunun (IDF) peynir çeşitlerinin belirlenmesi ve tanımlanması için yaptığı çalışmalarda, 500’den fazla peynir çeşidini tanımlamıştır. Bu sayı yöre koşullarına, özellikle kültürel alışkanlıklardan gelen farklı üretim aşamalarıyla yapılan çeşitli yöresel peynirleri kapsamamaktadır (Fox ve ark., 2004).

Ülkemizde, farklı kaynaklarda 50-130 arasında peynir çeşidi üretildiği belirtilmektedir (Kırmacı ve ark., 2015; Sancak ve ark., 2018). Veri rakamlarındaki

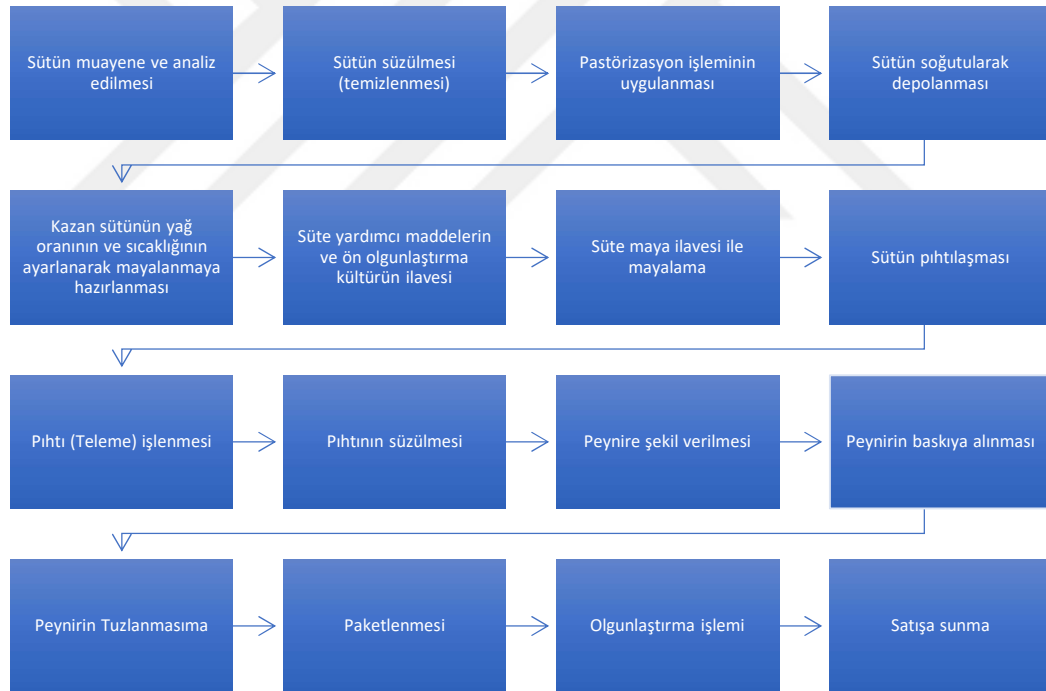
değişkenlik, bazı peynir çeşitlerinin bölgelere göre, üretim aşamalarının ve adlandırılmasının farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Şehirler arasındaki nüfus göçü, memleketinden farklı şehirlerde çalışma ve öğrencilik v.s. nedeniyle, geleneksel peynirlere olan talep yurt gelinde yaygınlaşmıştır. Bu nedenle Otlu peynir, Çeçil peyniri, Tel peyniri, Dil peyniri, Örgü peyniri, Hellim peyniri, Mihaliç peyniri ve Lor peyniri gibi yöresel peynirlerin ticari olarak üretimi yapılmaktadır ve bilinirliği her geçen gün artmaktadır (Kamber, 2015; Soran, 2018). Ancak üretimi yapılan peynirlerden sadece Beyaz peynir, Kaşar peynir ve Tulum peyniri ulusal ve ekonomik değere sahiptir (Kamber, 2015; Kiraz, 2018).

2.2. Beyaz Peynirin Üretimi

Beyaz peynir Türk Gıda kodeksinde ‘Hammaddenin peynir mayası kullanılarak pıhtılaştırılması ile elde edilen telemenin, tekniğine uygun işlenmesiyle üretilen, üretim aşamalarındaki farklılıklara göre taze veya olgunlaştırılmış olarak tanımlanabilen ve çeşidine özgü karakteristik özellikler gösteren salamuralı peynir olarak tanımlanmıştır (TGK, 2015). Beyaz peynir ülkemizde en çok bilinen, tercih edilen ve tüketilen peynir çeşididir. Çoğunlukla Trakya, Marmara ve Akdeniz bölgesi büyük bir üretim kesrine sahip olmakla birlikte, yurt genelinde üretimi yapılmaktadır. Kırklareli, Ezine ve Biga beyaz peynirleri en çok bilinen beyaz peynir çeşitleridir. Bu peynirler yurt içinde ve yurt dışında beğenilerek tüketilmektedir (Koçak ve Gürsel, 1992; Demirci ve Şimşek, 1997; Koçak ve ark., 2005).

Beyaz peynir yapımında, peynire işlenecek süt seçildikten sonra sütün inkübasyon ve mayalanma kontrolleri yapılır. Kontrollerden geçen süt filtrelerden süzülerek, separatörler yardımıyla temizlenir. Ardından yağ ve protein oranı istenen standartlara göre ayarlanır. Homojenizasyon işleminden sonra patojen mikroorganizmalardan arındırmak için, 30 dakika 63 °C veya 15 saniye 72 °C ısıtma işlemi tabi tutularak pastörize edilir. Pastörizasyon işleminden sonra çeşitli kültürlerin ilavesi ile ön olgunlaştırma sağlanan süte 30-35 °C’de maya ilavesi yapılarak pıhtılaştırılır. Pıhtının (teleme) kesilmesi peynirin kalitesini ve randımanını etkilediğinden, parçalama büyüklüğünün 1-5 mm arasında olması istenir. Peynir altı suyunun berrak ve saman sarısı renkte olması, telemenin uygun bir şekilde parçalandığının göstergesidir. Peynir yapımında uygulanan

tekniklerden biri, teleme kesildikten sonra yavaş bir şekilde ısıtılarak mayanın etkisinin artırılarak telemedeki suyun daha hızlı ayrılmasının sağlanmasıdır. Daha sonra teleme kalıplanır, preslenir ve tuzlanır (%14-20) ve 4-12 saat bekletilir. Tuzlama işlemi, peynire arzu edilen tadı kazandırmak ve asitliğini düzenlemek için yapılır. Ayrıca kabuk tekstürünü sağlayarak, peynirin konserve olmasını ve olgunlaşma sürecinde flora çeşitliliğine etki eder. Uygun büyüklükte kesilen peynir kalıpları tenekelere yerleştirildikten sonra birkaç gün dinlendirilir. Daha sonra teneke kaplara yeterli miktarda tuzlu su (salamura) ilave edilerek kapakları kapatılır. 8-12 °C de 30-90 gün sonra olgunlaştırılan peynirler, kendilerine özgü renk, tat, koku, sertlik, v.b. özellikleri kazanırlar (Koçak ve Gürsel, 1992; Demirci ve Şimşek, 1997; Koçak ve ark., 2005). Peynir üretim sürecinin şematik görünümü Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. Beyaz peynir üretimi akış şeması (Hayaloğlu, 2016)

Ayrıca peynire işlenecek sütü seçerken; sütün karakteristik fiziksel ve kimyasal özelliklerini göstererek yeterli mineral maddeye sahip olmasına, mikroorganizma

miktarının düşük olmasına, protein oranının yüksek olmasına, kan, antibiyotik ve temizlik madde artıkları gibi inhibitör maddeleri içermemesine dikkat edilmelidir (Hayaloğlu, 2016).

2.3. Beyaz Peynirin Beslenmedeki Yeri, Önemi ve Sağlığa Etkileri

Bütün insanların büyüme, gelişme, hücrelerini yenilenme ve onarımı ile enfeksiyonlarla mücadele için proteine ihtiyacı vardır. Vücudumuzun protein ihtiyacı yaşa, kiloya, cinsiyete, çevre şartlarına, kadınların hamile veya emzirme evresine, fiziksel aktivite çeşidine ve yoğunluğuna bağlıdır. Buna göre ortalama bir insanın günlük protein ihtiyacı, kilo başına 1 gramdır ve bu kişi başına yaklaşık 50-70 g proteine karşılık gelir. Bitkisel protein kaynakları tüm esansiyel amino asitleri içermediğinden, hayvansal protein kaynaklarına ihtiyacımız vardır ve peynir bunların çoğunu karşılamaktadır. Peynir çeşidine ve kişiye bağlı olmak üzere, 100 gram peynir günlük protein ihtiyacının %35-60'ını karşılar (Pekcan ve ark., 2015).

Peynirlerin yapısında yağ (%0 – 45), proteinler, mineral maddeler (çoğunlukla Ca ve F), yağda veya suda eriyen vitaminler (öncelikle A, D, E, K, B2) olmak üzere, çeşitli mineral ve vitaminler yoğun olarak bulunur. Ayrıca peynirler yüksek besleyici değerlerinden dolayı dengeli beslenmede çok büyük öneme sahiptirler ve lezzetli oldukları için zevkle tüketilen temel gıdalardandır (Ayar ve ark., 2006; Cambaztepe, 2006; Çakmakçı, 2008).

Peynirler sütün çeşidine, olgunlaştırma yöntemlerine, pıhtılaştırma yöntemine, yapılarına ve yağlılık oranlarına göre farklılık gösterir ve bu özelliklerine göre sınıflandırılırlar. Peynirlerin sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir (Özdemir, 2018).

Tablo 1: Peynirlerin sınıflandırılması (Özdemir, 2018).

Peynirin Kıvamına Göre	Yumuşak peynirler	Sert peynirler	
Olgunlaşma Durumuna Göre	Olgunlaşmamış peynirler	Yarı olgunlaşmış peynirler	Tam olgunlaşmış peynirler
Sütün Çeşidine Göre	Keçi sütü peynirleri	Koyun sütü peynirleri	İnek sütü peynirleri
Yağlılık Durumuna Göre	Yağsız peynirler	Yarım yağlı peynirler	Tam yağlı peynirler

Tam yağlı peynirin (kuru maddede %40-50 yağ içerir) olgunlaşması sürecinde aroma gelişimi, yağın bileşenlerine parçalanmasıyla sağlandığından, peynirdeki yağ oranı arttıkça aroması ve lezzeti de artar. Sütün kaynağı, peynirin üretim tekniği ve olgunlaşma şartları, peynirlerin aroma çeşitliliğine neden olur. Peynirdeki kolesterol miktarı çok düşük olduğundan (peynirin çeşidine bağlı olarak 10-100 mg/100 g ve kişinin toplam kolesterol alımındaki payı yaklaşık %3-4) çok sağlıklı bir besin kaynağıdır (Fox ve ark., 2004).

Peynir üretim sürecinde sütteki laktozun çok büyük kesri peynir altı suyuna geçtiği için peynirin laktoz konsantrasyonu ya çok küçük (1-3 g/1000 g) ya da sıfırdır (olgunlaşırken laktoz laktik aside dönüşür). Bu nedenle peynir diabetikler ve laktoz malabsorbsiyonu olanların güvenle tüketebilecekleri önemli bir gıdadır (Demirgöl ve Demirgöl, 2019).

Peynir çeşitlerine göre içeriği farklılık göstermekle birlikte, Tablo 2’de 100 g peynirde bulunan besin değerleri ve günlük ihtiyacı karşılama oranları gösterilmiştir (Cumhur, 2008).

Tablo 2. Beyaz peynirin 100 g'ının besin değerleri ve günlük ihtiyaı karşılama oranları (Cumhur, 2008).

Besin Değeri	100 Gramda	% Günlük Değer
Kalori	309 kcal	15.4
Karbonhidrat	8.2 g	2.7
Lif	0.0	0.0
Protein	16.1 g	32.2
Yağ	23.6 g	36.2
Kolesterol	53.0 mg	17.7
A Vitamini	228.0 IU	4.6
C Vitamini	0.0 mg	0.0
Potasyum	103.0 mg	2.9
Kalsiyum	422.0 mg	42.2
Demir	0.3 mg	1.7

Peynirin enerji değeri ve yağda cznen vitamin konsantrasyonu, içerdiği yağ miktarıyla yakından ilişkilidir. Tam yağlı peynir yüksek kalorili, besleyici ve A vitamini bakımından zengin bir gıdadır. 100 gramı 420 kcal enerji içerir ve günlük enerji ihtiyacının yaklaşık %20 sini karşılar (Kılıç ve ark., 2004).

2.4. Beyaz Peynirin Mikrobiyolojik zellikleri

Peynir retiminde kullanılan sütlerde *S. aureus*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Brucella spp.* ve *Mycobacterium tuberculosis* gibi patojen mikroorganizmaların bulunabileceği tespit edilmiştir. Beyaz peynir üretiminde kullanılan sütlerin pastrizasyonunun yeterli olmayışı, üretim ve olgunlaşma sürecindeki kontaminasyonlar, peynirin mikroflora gelişimini ve kalitesini olumsuz etkiler. Ülkemizde satışa sunulan peynirlerin bir kısmının mikrofloralarının ve karakteristik özelliklerinin değiştiği, buna bağlı olarak ürün kalitesinin düştüğü grlmştir. Bu peynirlerin tüketilmesi cşitli hastalıklara ve zehirlenmelere neden olabilmektedir (Kaynar, 2011).

2.5. *S. aureus*'un Tarihçesi

1874'te Billroth gibi cerrahlar bazı yara enfeksiyonları etkenlerini *Coccobacteriaseptica* olarak adlandırmıştır. Stafilokoklar ilk kez 1878 yılında Robert Koch tarafından tanımlanmıştır. Bu mikroorganizmalar ilk kez 1880 yılında Pasteur

tarafından sıvı besiyerinde üretmişlerdir. Eş zamanlı olarak İskoçyalı cerrah Alexander Ogston *Staphylococcus* benzeri mikroorganizmaları yara enfeksiyonlarıyla yakından ilişkilendirmiş ve “*Staphylococcus*” terimini ilk öneren kişi olmuştur (Adams ve Moss, 2008; Becker ve ark., 2014).

1884 yılında, farklı mikroorganizmaların apsellerden geri kazanılabileceğini gösteren Alman bir cerrah olan Rosenbach, “Mikrokok” olarak adlandırılan farklı türlere ve özellikle de patojenik açıdan *Staphylococcus*’a en eski referans yapanlardan biridir. Bunları “*S. pyogenesaureus*” ve “*S. pyogenesalbus*” olarak adlandırmıştır. Buna karşılık, 1891’de ABD’li patolog Welch, *S. epidermidis*’u aseptik yaralarda da bulunan insan epidermidisinin neredeyse sabit bir kolonizörü olarak tanımlamıştır (Becker ve ark., 2014).

Stafilokoklar, 1900’lerin başında geçici olarak *Aurococcus* (hastalıklı dokularla ilişkili *Aurococcus aureus* dahil) ve *Albococcus* (*S. epidermidis*’in *Albococcus epidermidis* olarak ilk geçerli taksonomik tanımı dahil) iki türe bölünmüş ve böylece patojenik stafilokok çeşitleri arasında ayırım yapılmıştır (Becker ve ark., 2014).

1940 yılında R.W. Fairbrother, stafilokok türleri için önemli bir ayırt edici ilke olarak koagülaz üretimini ortaya koymuştur. Ancak, Fairbrother “*S. epidermidis*” yerine koagülaz negatif ve pozitif stafilokokları ayırmak için “*S. saprophyticus*” adını önermiştir. Daha sonra, 1951’de Shaw ve ark. “*S. saprophyticus*” terimini daha geniş bir anlamda kullanmışlardır; bununla birlikte, başlangıçta araştırmacılar tarafından tanımlanan bu tip suşlara *S. saprophyticus subsp. Saprophyticus* olarak adlandırılmaktadır. Staphylococci ve micrococci, anaerobik koşullar altında glikozu fermente etme kabiliyeti ile ayırt edilebilir. *S. saprophyticus* anaerobik bir ortamda glikozu çok yavaş fermente ettiğinden, Bergey Determinatif Bakteriyoloji Kılavuzunda belirtildiği gibi 1974’te yeniden sınıflandırılmasına kadar *Micrococcus*’lar 3 alt gruba ayrılmıştır. 1970’lerde ise 10 adet stafilokok türü (örn., *S. haemolyticus*, *S. hominis* ve *S. intermedius*) tanımlanmıştır (Becker ve ark., 2014).

Stafilokoklar ve gıda kaynaklı hastalıklar arasındaki ilişki ilk kez 1914 yılında araştırmacıların, kontamine süt içmenin kusmaya ve ishale neden olduğu kanısına vardıkları zaman bulunmuştur. 1930 yılında GM Dack ve arkadaşları, kontamine keklerden izole edilen “sarı hemolitik Stafilokok” kültürlerinden oluşturulan sıvıları gönüllü olarak tüketmişler ve bunun kusma, karın krampları ve ishale neden olduğunu belirlemişlerdir. Altın görünüm, bakteri adının etimolojik köküdür: Yunanca’daki stafilo (üzüm salkımı) ve “aureus”tan türetilmiş adı Latince’de “altın” anlamına gelmektedir (Montville ve ark., 2012).

2.6. *S. aureus*’un Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri

S. spp. önceki yıllarda yapılan klasifikasyona göre *Micrococcaceae* familyasında yer almasına rağmen, yeni klasifikasyona göre *Bacilli* sınıfında *Bacillales* takımında *Staphylococcaceae* familyasında yer almaktadır. *Staphylococcaceae* familyasının *Staphylococcus* soyu içinde yer alan *S. aureus*, sıcak kanlı hayvanların ve insanların mukokutan öz membranlarının ortak kolonizörleri olarak ortaya çıkan, ortalama 0.5 ile 1.5 µm çaplı, çiftler, dörtgenler veya daha sık olarak düzensiz kümeler veya “üzüm demetleri” şeklinde gruplanan Gram pozitif koklardır. Koloniler genellikle beyaz ve kenarları normaldir. Hareketsiz, sporsuz ve çoğu tür fermentatif metabolizmalı fakültatif anaerop mikroorganizmalardır. a_w 0.86 ve pH 4.81’in üstünde ve 7-48 °C sıcaklık aralığında optimum 35-40 °C’de büyüyebilir, katalaz pozitif ve oksidaz negatif, genellikle kapsülsüz veya sınırlı miktarda kapsüle sahiptirler. Katalaz enzimini ürettiği için hidrojen peroksidi (H_2O_2) su ve oksijene dönüştürebilir, bu da katalaz testini stafilokokları enterokoklardan ve streptokoklardan ayırmak için önemli kılar. Beslenme gereksinimleri değişkendir. Çoğu türler organik bir azot kaynağı, yani bazı amino asitler ve B grubu vitaminlere ihtiyaç duyar. Diğer türler ise, tek bir substrat azot kaynağı olarak $(NH_4)_2SO_4$ ile büyüyebilir. Bazı türler anaerobik büyüme için urasil ($C_4H_4N_2O_2$) ve/veya fermente edilebilir bir karbonhidrat kaynağına ihtiyaç duyabilir. Fırsatçı patojenler olarak kabul edilirler. Stafilokok enfeksiyonları genellikle akut ve piyojeniktir. Isıya dayanıklı bir endonükleaz üretme kabiliyeti ile. *S. aureus* öncelikle koagülaz pozitifdir (KPS), diğer *Staphylococcus* türlerinin çoğu koagülaz negatiftir (KNS). Bununla birlikte, *S. aureus* suşlarının çoğunluğu KPS iken, bazıları atipik olabilir ve koagülaz enzimi üretmez. Koagülaz pozitif *S. aureus* subsp. *aureus* (*S. aureus*), *S. pseudintermedius* ve koagülaz

değişken *S. hyicus* evcil hayvanların önemli patojenleridir. *S. intermedius* 'un daha önce köpeklerin ve kedilerin ana stafilocok patojeni olduğu düşünülüyordu, ancak şimdi bu konakçılardan izole edilen *S. intermedius* suşlarının *S. pseudintermedius* türüne ait olduğu düşünülmektedir. Koagülaz üretimi patojenite ile ilişkilidir. Her ne kadar koagülaz negatif stafilocoklar genellikle düşük virülansa sahip olsa da bazıları bazen hayvanlarda ve insanlarda hastalığa neden olur. Bununla birlikte, genç domuzlarda eksüdatif epidermitin nedeni olan *S. hyicus*, izolatların sadece %24 ile %56'sı koagülaz üreten izolatlar olduğu için koagülaz negatif olarak kabul edilir. Koagülaz negatif stafilocoklar, kommensal olarak çevrede ortaya çıkar. Hayvanların ve insanların normal mikroflorasının önemli bir bileşeni olarak kabul edilirler ve bazen fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar (Kloos ve Bannerman, 1994; Lowy, 1998; Schleiferve Bell, 2009; Hennekinne ve ark., 2010; Hennekinne ve ark., 2012; Bennett ve ark., 2013; Markey ve ark., 2013; Quinn ve ark., 2014).

Koagülaz pozitif stafilocok türleri özellikle de *S. aureus* gıda kaynaklı stafilocok salgınlarında en yaygın olan mikroorganizmadır (Hennekinne ve ark., 2010; Bennett ve ark., 2013).

S. aureus Beta-galaktosidaz testi ve mannitol ve maltozun fermantasyonu, bu türü *S. pseudintermedius* 'tan ayırmak için kullanılabilir. *S. aureus* türleri, toksinler, epidermolitik toksin, toksik şok sendromu toksini, pirojenik ekzotoksin, eksoenzimler (koagülaz ve termostabil nükleaz) ve stafilocokal enterotoksinler (SE) gibi bir dizi hücre dışı bileşik üretir. Stafilocok toksinlerinden özellikle de toksik şok sendromu (TSS) ve stafilocok gıda zehirlenmesine neden olan toksinler insanlar için önemlidir. *S. aureus* için doğal rezervuarlar, insanların ve hayvanların deri ve mukoza zarlarıdır. Birçok stafilocok türü belirli hayvan türlerinde hayata uyum sağlamıştır. Bunun aksine *S. aureus* ise çoğu deniz ve kara memelisinde bulunur. Normal cilt mikroflorasının bir üyesi olarak bulunabilir veya enfeksiyon ve hastalık ile ilişkili olabilir. İnsan nüfusunun % 30-50'si *S. aureus* taşıyıcılarıdır; en sık kolonize olan vücut bölgeleri burun delikleri, boğaz, saç ve ellerdir. Bu organizma sağlıklı evcil ve gıda hayvanlarından da izole edilebilir, ayrıca hastalık, özellikle mastitis ile ilişkili olabilir. *S. aureus* suşları, insan veya hayvan kökenlerine göre biyotipler olarak sınıflandırılmıştır: Biyokimyasal özelliklere göre altı farklı biyotip (insan, β -hemolitik olmayan insan, kuş, sığır, küçükbaş ve spesifik

olmayan) tanımlanmıştır (Montville ve ark., 2012; Markey ve ark., 2013; Quinn ve ark., 2014).

2.7. *S. aureus*'un Gelişimini ve Enterotoksin Oluşumunu Etkileyen Faktörler

2.7.1. Isının etkisi

Mezofil olmasına rağmen bazı *S. aureus* suşları 6.7 °C düşük sıcaklığa kadar çoğalabilir. Genel olarak büyüme 7 °C – 47.8 °C aralığında gerçekleşir ve enterotoksinler 10 °C-46 °C arasında, optimum 40 °C ile 45 °C arasında üretilir (Jay ve ark., 2005).

Enterotoksinlerin ideal olarak 35 °C- 40 °C arasında üretildiğini belirten kaynaklarda mevcuttur (Adams ve Moss, 2008).

2.7.2. pH'nın etkisi

S. aureus'un çoğalması sırasıyla pH 4.0 ve 9.8-10.0 minimum ve maksimum sınırlarında, diğer tüm parametrelerin optimum seviyelerde olma derecesine bağlı olarak optimum 6-7 pH değerlerinde gerçekleşir. Stafilokoklar çoğu gıdada 5.5-6.6 pH değerleri arasında toksin üretirken, pH değeri 5.0'dan küçük ve pH'ı 9.0 'dan büyük değere sahip ortamlarda genelde toksin oluşturamadıkları görülmüştür (Tablo 3) (Jay ve ark., 2005; Erol, 2007; Adams ve Moss, 2008).

Tablo 3. *S. aureus*'un çoğalmasını ve enterotoksin üretimini etkileyen parametreler (Adams ve Moss, 2008, Anonim 2022).

Parametre	Çoğalma		Enterotoxin Üretimi	
	İdeal	Aralık	İdeal	Aralık
Sıcaklık (°C)	35 – 37	7 – 48	35- 40	10 – 45
pH	6.0 – 7.0	4.0 – 9.8	Ent. A. 5.3 – 6.8 Diğerleri 6- 7	4.8 – 9.0
Su aktivitesi a_w	0.98- < 0.99	0.83- > 0.99	> 0.99	0.86- > 0.99
NaCl (%)	0.5 – 4.0	0 – 20	0.5	0 – 20
Atmosfer	Aerobik	Aerobik- Anaerobik	Aerobik	Aerobik- Anaerobik
Redox potansiyeli E_h	> +200 mV	< -200 ile > +200 mV	> + 200 mV	<-100 ile >+200 mV

2.7.3. Su aktivitesi (a_w) ve tuz konsantrasyonunun etkisi

S. aureus %7-10 oranında tuz içeren ortamlarda çoğalabilmektedir. *S. aureus*'un bazı suşları ortamın tuz miktarının %20'ye kadar artırıldığı şartlarda bile yaşayabilmektedirler. Toksin oluşturabilmeleri için ortamdaki tuz miktarının %10 'dan küçük olması gerekir. Ozmotolerant özellikte olan *S. aureus*, minimum 0.83 ve 0.86 a_w değerlerinde gelişebilen ve toksin oluşturabilen en önemli patojen bakterilerden biridir. *S. aureus*, nem miktarının çok az olduğu zor çevre şartlarında bile, yaşamını uzun süre muhafaza eden, sporsuz patojen bakteridir (Erol, 2007; Adams ve Moss, 2008).



3. STAFİLOKOKAL TOKSİNLER

3.1. Sitolitik Toksinler

3.1.1. Alfa toksin

Hem bakteri kromozomu hem de bir plazmit üzerinde kodlanabilen alfa toksin, insanlarda hastalığa neden olan çoğu *S. aureus* suşu tarafından üretilen 33 000 Da'lık bir polipeptittir. Alfa toksin, kan damarlarındaki düz kas hücrelerinin çalışmasını bozar ve eritrositler, lökositler, hepatositler ve trombositler dahil olmak üzere birçok hücre tipi için toksiktir. Alfa toksin hücre yüzeyine bağlanır ve 1 ila 2 nm'lik bir gözenek oluşturur. Ozmotik şişmeye ve hücre parçalanmasına yol açan K^+ 'nın hızlı akışına ve Na^+ , Ca^{2+} ve diğer küçük moleküllerin akışına izin verir. Alfa toksinin stafilocokal hastalıklarda doku hasarının en önemli sebebi olduğu düşünülmektedir (Murray ve ark., 2016).

3.1.2. Beta toksin

Beta toksin 35 000 Da molekül kütleye sahip, *S. aureus* suşu tarafından üretilen, ısıya duyarlı bir protein olup, koyun, tavşan ve insan eritrositleri üzerinde çok daha etkili olan ve sıklıkla Sfingomiyelinaz C olarak da adlandırılmaktadır. Bu enzim, sfingomyelin ve lizofosfatidilkolin için bir özgülüğe sahiptir ve eritrositler, fibroblastlar, lökositler ve makrofajlar dahil olmak üzere çeşitli hücreler için toksiktir. Duyarlı hücrelerde membran fosfolipidlerinin hücre yüzeyinde açığa çıkan sfingomyelin konsantrasyonuyla orantılı olarak hidrolizini katalize eder. Bunun, türlerin toksine duyarlılığındaki farklılıklardan sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Eritrositler üzerindeki etki öncelikle düşük sıcaklıklarda ortaya çıkar, dolayısıyla bu toksin diğer hemolizinlerden daha az etkili olabilir (Murray ve ark., 2016).

3.1.3. Gama toksin

32 kDa molekül ağırlığına sahip ve neredeyse tüm *S. aureus* suşları tarafından üretilen, lökotoksik ve hemolitik etki gösteren bir polipeptittir. Hem vücudun savunma sistemi hücrelerini (nötrofil ve makrofajları) etkileyebilir hem de birçok memelinin (insan dahil) eritrositlerini hemolize edebilir (Dinges ve ark., 2000; Huseby ve ark., 2007).

3.1.4. Delta toksin

Delta toksini, hemen hemen tüm *S. aureus* suşları ve diğer stafilocoklar (örn. *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*) tarafından üretilen 3000 Da'lık bir polipeptittir. Toksin, eritrositleri, birçok memeli ve insan eritrosit hücrelerini ve hücre içi organelerin zar yapılarını etkileyen geniş bir sitolitik aktiviteye sahiptir (Murray ve ark., 2016).

3.1.5. Panton-valentine lökosidin

İki polipeptit zincirinden oluşan iki bileşenli bir toksindir. PV lökosidin toksini lökotoksiktir ancak hemolitik aktiviteye sahip değildir. Tüm *S. aureus* suşlarının yalnızca % 2'si PVL sentezleyebilir. Güçlü dermonekrotik lezyonların izolasyonu ile elde edilen suşların % 90'ında bu toksine rastlanılmaktadır (Dinges ve ark., 2000).

3.2. Süperantijenler (SAGs)

S. aureus ve *Staphylococcus* cinsinin farklı türlerdeki birçok patojen bakteri tarafından üretilen moleküler ağırlıkları 19000-30000 Da arasında değişen glikolize edilmemiş, ekzoprotein sınıfına dahil olan ve bağışıklık sistemini uyaran bir ekzotoksin grubudur (Xu ve McCormick, 2012; Spaulding ve ark., 2013).

S. aureus tarafından geç logaritmik fazda en yüksek düzeyde sentezlenirler. Bu toksinleri kodlayan genler bakteriyofajlar, plazmidler ya da heterolog genetik elementler ile taşınmaktadır (Seo ve Bohach, 2007).

S. aureus' un major olarak salınan süperantijenlerine Toksik şok Sendromu Toksini-1 (TSST-1) ve F serotipi hariç A'dan Q'ya kadar enterotoksin (SE) serotiplerini içerir (Orwin ve ark., 2003).

3.2.1. Toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1)

S. aureus' ların yaklaşık %20'si tarafından üretilen TSST-1, 22000 Da ağırlığında, ısıya ve proteolize oldukça dirençli, kromozom aracılı bir ekzotoksindir (Murray ve ark., 2016). Toksik Şok Sendromu (TSS) akut bir hastalıktır. Bu hastalık yüksek ateş, hipotansiyon, diffuz eritematöz döküntü ve çoklu organ yetmezliğiyle karakterize olduğu bilinmekle beraber, Toksik şok sendrom, doğum sonrası meydana gelen enfeksiyonlar,

çeşitli yaralar, zatürreler, yumuşak doku enfeksiyonları ve enfekte yanıklar ile de ilişkilidir (Silversides ve ark., 2010).

3.2.2. Stafilokokal enterotoksinler

Stafilokokal enterotoksinler, enterotoksijenik stafilokok türleri tarafından sentezlenen, suda çözünebilen, tek zincirli, ağırlıkları 28000- 35000 Da arasında değişen, ısıya oldukça dirençli, sindirim ve sinir sistemi üzerine etki ederek gıda kaynaklı intoksikasyonlara sebep olan globuler ve heterojenik protein gruplarıdır (Sharma ve ark., 2000; Küplülü ve ark., 2002; Jay ve ark., 2005).

Stafilokokların sebep olduğu besin zehirlenmeleri, enterotoksijenik özellikli stafilokokların besinlerde 10^5 kob/g ya da daha fazla miktarlarda bulunması sonucu sentezlenen enterotoksinin, ağız yoluyla alınmasıyla oluşur. Enterotoksijenik stafilokoklardan en önemli tür *S. aureus*'tur. *S. aureus* haricinde *S. epidermidis*, *S. hyicus* ve *S. intermedius* türleri de enterotoksin üretebilir (Erol ve ark., 2004; EFSA ve ECDC, 2019).

Enterotoksinler ısıya oldukça dirençlidirler, gıdalarda bulunan enterotoksinlerin pastörizasyon, pişirme ve diğer ısı uygulamalarıyla bütünüyle inaktive edilemedikleri bildirilmektedir. SEB'ye pH 7.3'te uygulanan 60 °C'de 16 saat ısı işleminden sonra SEB'nin biyolojik aktivitesini hala koruduğu tespit edilmiştir. SEC'ye 60 °C'de 30 dakika boyunca ısı işlemine maruz bırakıldığında, serolojik reaksiyonlarında herhangi bir değişiklik olmamıştır. SEA'nın 80 °C'de 3 dakika veya 100 °C'de 1 dakika ısıtılması, serolojik reaksiyon verme kapasitesini kaybetmesine neden olmuştur. Aktif durumlarında enterotoksinler, tripsin, kimotripsin, rennin ve papain gibi proteolitik enzimlere karşı dirençlidir ancak yaklaşık 2 pH'ta pepsine duyarlıdır (Erol ve ark., 2004; Jay ve ark., 2005).

SE'ler serolojik olarak 5 temel tipten oluşan (SEA, SEB, SEC (SEC1, SEC2, SEC3), SED, SEE) ısıya oldukça dirençli enterotoksinlerin içinde bulunduğu bir gruptur. Son yıllarda yapılan araştırmalarda yeni SE tiplerinin de varlığı (SEG, SEH, SEI, SEJ, SEK, SEL, SEM, SEN ve SEO, SER, SEU) tespit edilmiştir. Yeni tespit edilen bu enterotoksinlerin besin zehirlenmelerinde etkin işlevlerinin olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır (Tablo 4) (Erol ve ark., 2004; Thomas ve ark., 2007).

Tablo 4. Stafilokokal enterotoksinlerin ve TSST-1 in genel özellikleri (Thomas ve ark., 2007).

Toksin	Moleküler kütle (Da)	Kristal yapı bilinirliği	pI	Emetik aktivite	Nasal izolatlarda tespiti (%)
TSST-1	22049	Evet	7.2	Hayır	12
SEA	27100	Evet	6.8–7.3	Evet	10
SEB	28336	Evet	8.6	Evet	18
SEC	27496	Evet	7	Evet	7
SED	26900	Evet	7.2	Evet	9
SEE	26425	Hayır	8.5	Evet	0
SEG	27042	Hayır	8.4	Evet	53
SHE	25145	Evet	5.7	Evet	5
SEI	24928	Hayır	8.7	Zayıf	49
SEJ	28500	Hayır	8.8	Evet	10
SE/K	26000	Hayır	7–7.5	Veri yok	9
SE/L	26000	Hayır	8.2	Hayır	7
SE/M	24800	Hayır	6	Veri yok	44
SE/N	26100	Hayır	6.2	Veri yok	52
SE/O	26700	Hayır	5.8	Veri yok	43
SE/P	27000	Hayır	6.6	Veri yok	27
SE/Q	25000	Hayır	6.7	Veri yok	7
SE/R	27000	Hayır	8.6	Veri yok	9
SE/U	27100	Hayır	6.2	Veri yok	Veri yok

Stafilokokal enterotoksinler (SE) besin zehirlenmelerinin dışında, artritise, toksik şok benzeri sendroma, otoimmün hastalıklara ve alerjik reaksiyonların kaynağı olabilir. Ayrıca SE’lerin özel olmayan T hücre çoğalımını uyaran süperantijen özellikleri de vardır (Erol ve ark., 2004).

Klasik olarak adlandırılan enterotoksinler SEA, SEB, SEC, SED, stafilokokal gıda zehirlenmesi (SGZ) vakalarının %90’ından fazlasına neden olur. Süt ve süt ürünleri

enterotoksik stafilokok kaynağı olabilirler (Orwin ve ark., 2001; Asao ve ark., 2003; Boynukara ve ark., 2008).

Bunların dışında bir de yeni tanımlanmış SE-benzeri (Sel) enterotoksin sekansları tanımlanmıştır. Bunlar da SelJ, SelK, SelL, SelM, SelN, SelO, SelP, SelQ, SelU, SelU2, SelV ve SelX olarak adlandırılmaktadır. Bu Sel'lerin emetik aktivite sergilediği henüz doğrulanmamıştır (Jarraud ve ark., 2001; Orwin ve ark., 2001; Orwin ve ark., 2002; Letertre, 2003; Orwin ve ark., 2003; Ferry ve ark., 2005; Omoe ve ark., 2005; Thomas ve ark., 2007; Seo ve Bohach 2007; Ono ve ark., 2008; Hennekinne ve ark., 2010; Wilson ve ark., 2011).

Stafilokokal enterotoksin A (SEA)

Toksin içeren stafilokokal besin zehirlenmelerinde en sık görüleni Stafilokokal enterotoksin A (SEA)'dır. SEA (*entA*) geni, ılıman bakteriyofajda taşınır (Holmberg ve Blake, 1984; Betley ve Mekalanos, 1985; Murray 2016; Borst ve Betley, 1994). *EntA* dönüştürücü fajdan DNA'nın hibridizasyon analizi, karşılıklı çaprazlama yoluyla entegre edildiğini ve *entA* geninin faj bağlantı kısmının yakınında olduğunu gösterir. Üç farklı izoelektrik noktaya sahip üç SEA izoformu vardır. Yukarıda belirtildiği gibi, olgun SEA, diğer enterotoksinlerde bulunan aynı genel yapı olan, 13 varil ve 13 kavrama motifinden oluşan bir monomerik iki alanlı proteindir (Schad ve ark., 1995). SEA, MHC sınıf II bağlanması yer alan bir Zn koordinasyon alanına sahiptir. SEA, büyümenin orta üstel fazından ifade edilmiştir, ancak maksimum ifade için fonksiyonel bir agr gerektiren *seb*, *sec* ve *sed*'den farklı olarak, aksesuar gen regülatörü agr tarafından düzenlenmemiştir (Tremaine ve ark., 1993; Balaban ve Rasooly, 2000).

Stafilokokal enterotoksin B (SEB)

SEB üretimini regüle eden *entB* geninin kodlama kısmı ortalama 900 nükleotide sahiptir. SEB prekürsör proteinleri 267 aminoasitten (31400 Da) oluşur ve 27 amino asitten oluşan N-terminal sinyal peptidi içerir. *S. aureus*'un besin zehirlenmelerine sebep olan *entB* geni kromozomal olmasına rağmen diğer bakteri suşlarında geni 750 kilobaz (kb)'lık bir plazmid taşır (Shalita ve ark., 1977; Balaban ve Rasooly, 2000).

Stafilokokal enterotoksin C (SEC)

SEC'nin antijenik olan ve birbirlerine benzemeyen, SEC1, SEC2 ve SEC3 olarak adlandırılan üç alt tipi vardır. Tüm SEC'ler 801 baz çifti ile 27 rezidürlük bir sinyal peptid içerir. SEC3 ile SEC1 arasında %98 oranında bir nükleotid sekans benzerliği vardır. SEC3 ile SEC2 arasında 4 ve SEC3 ile SEC1 arasında 9 aminoasitlik fark olduğu belirlenmiştir. Alt tipler kimyasal ve serolojik olarak ilişkilidir fakat birbirleriyle tam olarak benzerlik göstermemektedirler (Balaban ve Rasooly, 2000; Can, 2011).

Stafilokokal enterotoksin D (SED)

Besin zehirlenmelerinden sorumlu olan ikinci sıradaki toksindir. SED'yi kodlayan entD geni 27.6- kb'lık penisilinaz plazmidi üzerinde yer alır, 30 aminoasitlik sinyal peptidini oluşturan 258 aminoasitlik prekürsör proteini kodlar (Jay ve ark., 2005; Seo ve Bohach, 2007). 228 aminoasitlik olgun polipeptit yapısı 26360 Da moleküler ağırlığına sahiptir. SED'nin dizilimi diğer SE'lere çok benzerdir. Ortamda Zn^{+2} bulunuyorsa SED süperantijeni MHC sınıf II moleküllerine yüksek düzeyde çekim uygular (Zhang ve ark., 1998; Balaban ve Rasooly, 2000).

Stafilokokal enterotoksin E (SEE)

entE geni 771 baz çifti içerir ve 26 000 Da moleküler ağırlığa sahip olan proteini kodlar. DNA dizimlerinin araştırılması sonucunda SEE, SED ve SEA'nın birbirlerine benzediğini, SEE'nin , SEA'ya %84 oranında dizilim benzerliğine sahiptir (Balaban ve Rasooly, 2000; Erol ve ark., 2004)

Stafilokokal enterotoksin F (SEF)

Önceleri SEF olarak adlandırılan ve sonradan enterotoksin sınıfından çıkarılan (Bergdoll ve Schlievert, 1984; Erol, 2007) toksik şoka neden olan TSST-1 de dahil olmak üzere SE'ler, T-hücre reseptörlerinde belirgin V β elemanı taşıyan T-lenfositleri uyarak, aşırı çoğalma ve kontrolsüz sitokin salınımına yol açarak toksik şok tablosu oluşturabilirler (McCormick ve ark., 2001).

Stafilokokal enterotoksin G (SEG)

entG geni 777 nükleotid içerir, 27 042 Da moleköl ağırlığındadır ve 258 aminoasitlik öncü proteinini kodlar. SEB ve SEC'ye çok benzeyen toksindir (Balaban ve Rasooly, 2000).

Stafilokokal enterotoksin H (SEH)

27 300 Da moleköl ağırlığına sahip bir enterotoksindir. Önceki SE'ler ile yapı benzerliği vardır. SEA'dan daha küçük potansiyele sahiptir. İnsan T hücreleri içerisinde çok aşırı bölünme aktivitesi göstermektedir ve MHC sınıf II molekölüne bağlanma ilgisi aşırıdır (Balaban ve Rasooly, 2000; Seo ve Bohach, 2007).

Stafilokokal enterotoksin I (SEI)

24 928 Da moleköl ağırlığına sahip bir enterotoksindir ve 729 nükleotid içerir. Öteki SE'lere çok az benzemektedir (Munson ve ark., 1998). entI geni 242 aminoasitlik öncü proteini kodlar ve 218 aminoasite sahip toksin oluşur (Balaban ve Rasooly, 2000).

Stafilokokal enterotoksin J (SEJ)

28 500 Da moleköl ağırlığına ve 269 aminoasite sahip bir enterotoksin olan SEJ'yi SED'yi kodlayan plazmidin açık bir okuma bölgesinin kodladığı tespit edilmiştir. SED ve SEJ'nin açık okuma bölgeleri birbirlerinin zıt yönlerde kopyası olduğu ve 895 nükleotid içeren genler arası bir bölgeyle ayrıldığı tespit edilmiştir. PCR uygulamaları sonucunda, entJ etkeninin SED'yi kodlayan bütün plazmidlerde bulunabileceğini düşündürmektedir (Zhang ve ark., 1998; Seo ve Bohach, 2007).

Stafilokokal enterotoksin K (SEK)

SEK 26 000 Da moleköl ağırlığına sahip, izoelektrik noktası 7.0-7.5 olan son zamanlarda keşfedilen yeni bir enterotoksindir (Park ve ark., 2006).

3.3. *S. aureus*'un Antibiyotik Dirençliliği

Antibiyotikler doğal veya sentetik olarak elde edilen, bakteriler tarafından sentezlenen nükleik asit, protein ve hücre duvarı ile onların metabolik yollarını inhibe eden, antibakteriyel ajanlardır (Kısa ve ark., 2021). Etki derecelerine göre iki farklı gruba ayrılan antibiyotikler, bakteriyostatikler ve bakterisitlerdir. Bakteriyostatikler bakterilerin gelişimini veya üremesini engeller. Bakterisitler ise bakteriler üzerinde ağır tahribatlar yaparak ölmesine neden olurlar. *S. aureus* etkeninin neden olduğu enfeksiyon hastalarının tedavisi için her iki gruptan da antibiyotikler kullanılır (Murray, 2016). Antibiyotikler tüm canlı türlerinde, enfeksiyöz hastalıkların tedavisi, hastalıklardan koruma ve büyümeyi hızlandırmak için kullanılır. Antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı sonucu yan etki risklerinde artış ve patojenlerde daha yüksek oranda antimikrobiyal direnç sorunlarını ortaya çıkarmaktadır (Cizman, 2003).

Antibiyotiklerin bakterilere tesir etme yöntemine; hücre duvarı sentezini engelleyenler (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, aptomisin, monobaktamlar, glikopeptidler), protein sentezini engelleyenler (tetrasiklinler, aminoglikozitler, oksazolidononlar, streptograminler, ketolidler, makrolidler, linkozamidler), DNA sentezini engelleyenler (florokinolonlar), folik asit sentezinin rekabetçi inhibisyonu (sülfonamidler, trimetoprim), RNA sentezini engelleyenler (rifampisin) ve diğerleri (metronidazol) olarak sınıflandırılabilir (Levy ve Marshall, 2004).

Bakterilerde antimikrobiyal direnç üç yolla gerçekleşir. Bunlar doğal direnç, kazanılmış direnç ve çapraz dirençtir. Doğal direnç; bakterilerde antimikrobiyallerin etki ettiği yapıların bulunmaması veya antimikrobiyalın bakteri üzerindeki hedefine ulaşamamasından kaynaklanır. Doğal direnç genleri bakteriler arasında vertikal yolla aktarılır. Kazanılmış direnç; bakteri DNA'sında meydana gelen mutasyonlarla veya plazmid, transpozon ve integronlarla taşınan direnç genlerinin, diğer bakterilerden transformasyon, transdüksiyon veya konjugasyon yoluyla oluşan dirençtir. Bakteriler arasında kazanılmış direnç genleri horizontal yolla aktarılır. Çapraz direnç belli antimikrobiyallere karşı dirençli bakterilerin, çalışma mekanizması aynı ya da benzer olan başka antimikrobiyallere karşı da dirençli olmasıdır (Yüce, 2001; Kaya ve ark., 2007; Founou ve ark., 2016).

1940'ların başlarında penisilin G ilk kez piyasaya sürüldüğünde, hemen hemen tüm *S. aureus* suşları penisilin G'ye duyarlıydı, ancak 1944'te penisiline dirençli *S. aureus*'un ilk raporları ortaya çıktı ve bugün neredeyse tüm *S. aureus* suşları doğal penisiline dirençlidir. *S. aureus* türleri penisilinlerin beta laktam halkasını hidrolize edebilen bir enzim olan beta-laktamazı (penisilinaz) üreterek penisilinlere karşı direnç kazanmışlardır. Metisilin ve diğer penisilinaza dirençli penisilinler, penisiline dirençli *S. aureus*'un neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek için geliştirildi ve başlangıçta başarılı oldu. Ancak 1968'de ABD de ilk metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) raporu yayınlanmıştır. Son yıllarda toplumda ve hastanelerde MRSA ile çok sık karşılaşmaktadır. MRSA izolatları betalaktam grubu antibiyotiklerin haricinde makrolid, linkozamid ve aminoglikozitler gibi diğer antibiyotiklere de çoklu direnç göstermektedir (Rice, 2006).

MRSA suşlarının genotipinin belirlenmesinde, penisilin bağlayan proteinin (PBP) sentezini kodlayan *mecA* geni potansiyel biyomarker olarak kullanılmaktadır. *mecA* geni, hareketli bir genetik eleman olan Stafilokokal Kaset Kromozom *mec* (SCC*mec*) üzerinde bulunur. Aynı zamanda bu eleman farklı antibiyotiklere karşı direnç gelişimini kodlayan plasmid ve transpozonlarla tümleşik bulunabilmektedir (Sundsford ve ark., 2004).

Mobil genetik eleman olan SCC*mec*, *mec* gen kompleksinden (*mecA* geni ve regülatörleri) ve rekombinaz genlerinden (*ccrA*, *ccrB*, *ccrC*) oluşur. *mecA* geni ve bunu düzenleyen *mecI* ve *mecR1* genleri ile beraber *mecA* gen bileşimini (*mecI-mecR1-mecA*) oluşturur (Sundsford ve ark., 2004).

Metisilin direncinin fenotipik olarak ekspresyonu farklılık gösterir. Bazı *S. aureus* suşlarının *mecA* geni taşımalarına rağmen, metisiline karşı fenotipik olarak duyarlılığı tespit edilmiştir. Bu suşlarda *mecI*'nin *mecA* transkripsiyonunu baskılamasından kaynaklı ve çoğu β -laktam antibiyotiğin *mecR1*'i aktive edememesinden metisiline duyarlılığın oluştuğunu belirtmişlerdir (Lowy, 2003; Lee, 2006).

MRSA'lar aminoglikozitler, makrolidler, kloramfenikol, tetrasiklin ve florokinolonlar dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanların çoğuna da sıklıkla dirençlidir (Lee, 2003).

ABD’de bulunan hastanelerin yoğun bakım birimlerinden izole edilen *S. aureus* suşlarının %50’si metisiline karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir. MRSA yaygınlığı Avrupa ülkelerinde %40’ları geçmektedir (Furuya ve Lowy, 2006). Giderek daha ciddi bir hal alan bu sorun, çoklu antibiyotik dirençliliği gösteren MRSA’lardan kaynaklanan hastalıkların tedavi edilmesini zorlaştırarak tedavi masraflarının artmasına da neden olmaktadır (Stefani ve Varaldo, 2003; Woodford, 2005; Sadiq ve ark., 2020).

MRSA tedavisinde vankomisin yaygın şekilde kullanılması sonucu stafilkoklar bir glikopeptid olan vankomisine direnç kazanmışlardır. Glikopeptidler peptidoglikan prekürsörün pentapeptidinin C terminalinde D-ala-D-ala bölgesine bağlanarak transglikolizasyon ve transpeptidasyona engel olurlar. Bugüne kadar ilk olarak Japonya’da 1996 yılında izole edilen vankomisine orta düzeyde dirençli bir *S. aureus* ve ABD’den üç vankomisin orta derece dirençli ve dirençli *S. aureus* klinik izolatu bildirilmiştir (Appelbaum, 2006). Bu izolatlarda, vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* suşundan plazmidle aktarılan *vanA* geni tespit edilmiştir. Glikopeptid direnci Enterokoklarda D-ala-D-ala yerine modifiye prekürsörler sentezlemesinden kaynaklanır (Lowy, 1998).

S. aureus’un farklı mekanizmalarla antibiyotiklere karşı kolayca ve hızlıca direnç geliştirebildiğinden, günümüzde ve yakın gelecekte halk sağlığı açısından çok ciddi potansiyel tehlike oluşturmaktadır (Jevons ve ark., 1963).

Antimikrobiyal direnç, karmaşık bir küresel halk sağlığı sorunudur. Mevcut antimikrobiyal ilaçlara dirençli hale gelen bulaşıcı organizmaların ortaya çıkışını ve yayılmasını tamamen kontrol altına almak için tek veya basit bir strateji yeterli olmayacaktır. Antimikrobiyal direncin gelişimi mikroorganizmalarda doğal bir fenomendir. İnsanlarda ve hayvanlarda antimikrobiyal ajanların kullanımı ve/veya yanlış kullanımı nedeniyle uygulanan seçici baskı ile hızlanır. Etkisiz hale gelen antimikrobiyallerin yerini alacak yenilerinin olmaması, mevcut ilaçların etkinliğini koruma ihtiyacına ek bir aciliyet getirmektedir (WHO, 2014).

Andre ve ark. (2007) Brezilya’da gıda işleyicilerinden (92), çiğ süttten (24) ve Minas Frescal peynirinden (24) olmak üzere toplam 140 numune üzerinde yapmış oldukları çalışmada 73 *S. aureus* izolatu elde etmişlerdir. Bu izolatların 20 tanesinin, 17

tane peynir numunesine ait olduğunu tespit etmişlerdir. Peynir izolatlarından izole edilen *S. aureus*'ların 1 (%5) eritromisine, 5 (%25) tanesi tetrasikline, 1(%5) tanesi oksasiline ve 12(%60) tanesini peniciline karşı dirençli bulmuşlardır.

Normanno ve ark. (2007) 1634 et, süt ve süt ürünleri üzerinde yapmış oldukları çalışmada 993 et ürünü örneğinin 100'ünün (%10) ve 641 süt ve süt ürünleri örneğinin 109'unun (%17) *S. aureus* ile kontamine olduğunu; süt ve süt ürünlerindeki kontaminasyon oranının, et ürünlerine göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Elde ettikleri 209 izolatın 125 tanesinin SE sentezleyebildiğini tespit etmişlerdir. Bu 125 izolata uygulanan antimikrobiyal direnç testlerine göre elde edilen 86/125 (%68.8) suş, test edilen antibiyotiklerden en az birine karşı antimikrobiyal direnç özellikleri gösterdiğini ancak hiçbir suşun vankomisin ve teikoplanine dirençli olmadığını tespit etmişlerdir.

Bendahou ve ark. (2008) Kuzey Fas'ta yapmış oldukları çalışmalarında süt ve süt ürünlerinden elde ettikleri *S. aureus* izolatlarının penisiline (%50), tetrasiklin (%25), oksasilin (%15), eritromisine (%10) dirençli olduğunu tespit etmiştir. Bu ürünlerin kalitesini artırmak için sağım ve üretim sırasında hijyenik koşulları iyileştirerek sıhhi önlemlerin gerekli olduğu sonucuna varmışlardır.

Spanu ve ark. (2010) altı farklı mandıradan alınan çiğ koyun sütü peynirinde yapmış oldukları çalışmalarında 36 *S. aureus* izole etmişlerdir. Bu *S. aureus* izolatlarının ampisilin (%36.1), penisilin (%33.3), tetrasiklin (%11.1) ve kloksasiline (%2.8) oranlarında dirençli olarak tespit etmişlerdir.

Can (2011), Nisan 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında Ankara'da farklı marketlerin reyollarında açıkta satışa sunulan toplam 200 peynir örneğinde yapmış olduğu çalışmada yapılan analizler sonucunda, incelemiş olduğu 200 peynir örneğinin 12'sinde (%6) minimum 2.72, maksimum 5.41 ve ortalama olarak 4.31 log kob/g düzeyinde *S. aureus* saptanmıştır. İzolatlar metisiline 2 (%16.6), oksasiline 2(%16.6), ampisiline 6(%50), klindamisine 1(%8.3), eritromisine 1(%8.3) ve tetrasikline 1(%8.3) tane olmak üzere dirençli olduğunu tespit etmiştir.

Özpınar (2011), 100 adet tulum peyniri üzerinde yapmış olduğu çalışmada elde etmiş olduğu 61 *S. aureus* izolatının hiçbirinde *vanA* geni tespit edememiştir. Yapılan

moleküler analizler sonucu *S. aureus* izolatlarının 10'unda (%16.39) *mecA* geni varlığı belirlemiştir. Test edilen 61 (%96.82) *S. aureus* izolatının 9'unda (%14.75) oksasiline, 8'inde (%13.11) sefoksitin, 4'ünde (%6.55) amoksisilin-klavulonik asit ve 28'inde (%45.90) penisilin dirençliliği olduğunu tespit etmiştir.

Yücel ve Anıl (2011), peynir örneklerinden elde ettikleri izolatların penisiline (%14), gentamisine (% 5), eritromisine (%3.7), ampisiline (%3.7), metisiline (%11.3), tetrasikline (%11.3) ve trimethoprim sulfametoksazole (%1.2) dirençli olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuçta antibiyotik kullanımının ve MRSA'nın sıkı ve düzenli takip edilmesini önermişlerdir.

Can ve Çelik (2012), toplum 200 adet paketsiz peynir üzerinde yaptıkları çalışmada 19 (%9,5) tane peynir örneğinin koagülaz pozitif Stafilokok içerdiğini bu peynirlerden 12 tanesinde *S. aureus* olduğunu tespit etmişlerdir. 12 peynir örneğinde tespit edilen *S. aureus*'da 2'sini (%16.6) *mecA* pozitif olarak bulduklarını bildirmişlerdir.

Gücükoğlu ve ark. (2012) 64 adet açıkta satılan beyaz peynir numunesi üzerinde yaptıkları çalışmada peynirlerin 24 adedinde koagülaz pozitif *staphylococcus* saptamışlardır. Pozitif numunelerden elde edilen 120 izolattan 52 adet *S. aureus* tanımlanmıştır. Bu izolatların hiçbirinin vankomisine dirençli (VRSA) olmadığını, 6'sının (%11.5) metisiline dirençli (MRSA) olduğunu, 46'sının ise (% 88.5) metisiline duyarlı (MSSA) olduğunu tespit etmişlerdir. İzole edilen MRSA suşlarından 4'ünün (%67) eritromisine, 3'ünün (%50) klindamisine dirençli iken, MSSA suşlarının 17'si (%37) eritromisine, 7'si (%15.2) klindamisine direnç gösterdiğini tespit etmişlerdir. Metisilin direnci olsun ya da olmasın tüm izolatların 21'inin (%40.4) eritromisine dirençli olduğunu saptamışlardır. Bunların dışında tüm izolatların 10'unun (%19.2) hem eritromisine hem de klindamisine direnç gösterdiğini ve 7'sinde (%13.5) ise indüklenbilir klindamisin direnci olduğunu tespit etmişlerdir.

Arefi ve ark. (2014) toplam 100 adet İran beyaz peyniri ve feta peyniri örneğinde yapmış oldukları çalışmada izole edilen *S. aureus*'lardan %8 MRSA olduğunu belirtmişlerdir.

Paterson ve ark. (2014) İngiltere de bulunan 465 süt çiftliğinden almış oldukları örneklerden 10 çiftlikte *mecC* MRSA tespit etmişlerdir. Ancak İskoçya'da örneklenen 625 çiftlikte MRSA saptanmadığını bildirmişlerdir.

Bulajic ve ark. (2017) 71 adet çiğ süt peyniri üzerinde yapmış oldukları araştırmada peynirden elde edilen *Staphylococcus* izolatlarından hiçbirinde *mecA* ve *mecC* geni tespit edemediklerini bildirmişlerdir.

Giacinti ve ark. (2017) İtalya'da yapmış oldukları çalışmada 286 çiftliğe ait 286 süt örneğinden 2 örnekte sırasıyla *mecA* ve *mecC* genlerini taşıyan iki metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatı tespit ettiklerini (prevalans %0.7) bildirmişlerdir.

Obaidat ve ark. (2017) 117 çiftlikten alınan süt örnekleri üzerinde yapmış oldukları çalışmada süt numunelerinin %26'sını *mecA* MRSA pozitif olarak bulmuşlardır. Bu numunelerin hiçbirinde *mecC* geni tespit edememişlerdir. Ayrıca neredeyse tüm izolatlar penisilin, oksasilin ve sefoksitine karşı direnç gösterirken, çoğu izolatın gentamisin (%86), klindamisin (%86), rifampisin (%80.2), neomisin (%79.1), fusidik asit (%79.1), eritromisin (%75.6), tetrasiklin (%75.6) ve siprofloksasin (%70.9) dirençli olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan, izolatların daha düşük bir yüzdesi mupirosin, sülfametoksazol-trimetoprim, linezolid ve kloramfenikole sırasıyla %41.9, %30.2, %20.9 ve %15.1 dirençli bulunmuştur. Sonuç olarak, bu çalışmada çoklu ilaca dirençli *mecA* pozitif *S. aureus* prevalansının yüksek olması, çoklu ilaca dirençli *mecA* pozitif *S. aureus*'un yayılmasını önlemek amacıyla çiğ süt ve süt ürünleri üretiminde katı hijyen önlemlerine ihtiyaç olduğunu ifade etmişlerdir.

Johler ve ark. (2018) İtalya'da 276 numune üzerinde yapmış oldukları çalışmada 102 *S. aureus* pozitif olarak tespit etmişlerdir. İzole ettikleri suşların hiçbirinde *mecA* ve *mecC* genini taşıyan hiçbir *S. aureus* izolatı bulamamalarına rağmen izolatların %55'inin en az bir enterotoksin geni taşıdığını bildirmişlerdir.

Haque ve ark. (2018) süt ve süt ürünlerinden oluşan toplam 72 numune üzerinde yapmış oldukları çalışmada tüm numunelerde *Staphylococcus spp.* bulunduğunu ve 57 izolatın koagülaz pozitif *S. aureus* olduğunu tespit etmişlerdir. 57 patojenik izolatın antimikrobiyal duyarlılık paternini, piyasada bulunan 10 antimikrobiyal ilacı kullanarak disk difüzyon testi ile belirlemişler ve izolatların çoğunluğunun (%79.16) üçten fazla

antimikrobiyal ajana direnç gösterdiğini bulmuşlardır. 57 izolattan 14'ünün (%24.56) hem metisilin hem de oksasiline direnç gösterdiğini, ayrıca vankomisine karşı orta derecede dirençli olduğunu tespit ederek, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarının identifikasyonu için 14 tane hem metisiline hem de oksasiline dirençli izolatta *mecA* ve *mecC* geninin moleküler olarak saptanması ile 8 izolatta (%57) *mecA* geni pozitif bulmuşlardır. Test edilen örneklerin hiçbirinde *mecC* geni pozitif olarak bulamadıklarını bildirmişlerdir.

Papadopoulos ve ark. (2018) 387 süt ürününde yapmış oldukları çalışmada 212'sinde (%57.8) *S. aureus* pozitif bulmuşlardır. 11 örneğin (%3) *mecA* genini taşıyan MRSA ile kontamine olduğunu ancak MRSA izolatlarının hiçbirinin *mecC* geni taşımadığını tespit etmişlerdir.

Titouche ve ark. (2019) yapmış oldukları çalışmada elde ettikleri *S. aureus* izolatlarında en yüksek direnç oranlarının penisilin G (%91.3) ve tetrasikline (%47.8) karşı olduğunu, tüm izolatların gentamisin, amikasin, kloramfenikol, sülfametoksazol/trimetoprim ve novobiyosine duyarlı olduğunu, ancak izolatların sefoksitin/oksasilin (%15.9), ofloksasin/norfloksasin (%15.9), eritromisin (%2.9), spiramisin (%1.4), linkomisin/klindamisin (%1.4), tobramisin (%2.9), ve kanamisin (%1.4) oranlarında dirençli olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, gıda ürünlerinin mikrobiyal güvenliğini ve kalitesini sağlamak için iyi üretim uygulamalarının ve tehlike analizi ve kritik kontrol noktası (HACCP) sistemlerinin uygulanmasının çok önemli olduğunu belirtmişlerdir.

Kayılı (2020), Türkiye'nin çeşitli illerinden almış olduğu 384 peynir numunesi üzerinde yapmış olduğu çalışmada moleküler tanımlama sonucunda 85 adet *S. aureus* izolatı bulmuştur. *S. aureus* suşlarının toplam 21 antibiyotiğe karşı gösterdiği dirençlilik oranlarını sırasıyla; penisilin G'ye %85 (72 suş), ampisiline %73 (62 suş), oksasiline %64 (54 suş), sefoksitine %52 (44 suş), klindamisin %51 (43 suş), gentamisin %32 (27 suş), streptomisin %28 (24 suş), kanamisin %28 (24 suş), eritromisin %22 (19 suş), rifampisin %21 (18 suş), vankomisine %19 (16 suş), sefazoline %15 (13 suş), netilmisin %9 (8 suş), enrofloksasin %6 (5 suş), tetrasikline %6 (5 suş), siprofloksasin %5 (4 suş), azitromisin %2 (2 suş), trimetoprim %2 (2 suş) ve norfloksasin %2 (2 suş)

olarak belirlemiştir. Suşlardan hiçbirinde doksisisiklin ve kloramfenikole karşı direnç saptanmadığını belirtmiştir.

Alghizzi ve ark. (2021) toplam 100 adet çiğ süt ve peynir örneği üzerinde yaptıkları çalışmada numunelerin %70'inin *S. aureus* ile kontamine olduğunu ve bunların %72.9'unu MRSA olarak tanımlamışlardır. MRSA izolatlarının %9.8'i, en yaygın SCCmec tipi olan SCCmec tip II (%80) ile *mecA* genlerini içerdiğini bildirmişlerdir. Elde edilen tüm MRSA izolatlarını incelemişler ve hiçbirinde *mecC* genine rastlamamışlardır.

Cai ve ark. (2021) Çin'de 399 adet Kazak peyniri örneğinde yapmış oldukları çalışmada 56 numunede *S. aureus* pozitif tespit etmişlerdir. Ayrıca pozitif örneklerden 62 *S. aureus* suşu izole edildiğini belirtmişlerdir. %29(18/62) *sec*, %25.8 (16/62) *sea*, %9.8 (7/62) *see*, %8 *sed* ve %3.2 *seb* enterotoksin geni tespit etmişlerdir. Metisiline dirençli 13 *S. aureus* suşu (%21) tanımlamışlardır. *S. aureus* izolatları arasında *mecA* (%16.1) direnç geni tespit etmişlerdir. En çok *sec* geni (%29, 18/62) tespit etmişlerdir ve bunu *see* (%25.8, 16/62), *see* + *sec* (%25.8,16/62), (%11.3, 7/62), *sed* geninin izlediğini (%6.5, 4/62); *sea* + *see* (%4.8, 3/62), *seb* + *sed* + *see* ve *sea* + *sec* + *sed* genlerinin her ikisinin de 62 izolattan 1'inde (%1.6) saptandığını belirtmişlerdir. Yaptıkları bu çalışmada, izolatların %69.4'ünün (43/62) penisiline, ardından %27.4'ünün (17/62) eritromisine, %24.2'sinin (15/62) klindamisine, %22,6'sının (14/62) tetrasikline dirençli bulunmuşlardır ve %17,7'sinin (11/62) siprofloksasine, ayrıca *S. aureus* izolatlarının 7'sinin (%11,3) oksasiline dirençli olduğu saptamışlardır.

Lemma ve ark. (2021) 255 süt ürününün numunesinde yaptıkları çalışmada süttten 43 (%24.6), yoğurttan 7 (%17.5) ve süzme peynirden 2 (%5) *S. aureus* izole etmişlerdir. 12 antimikrobiyale karşı duyarlılığını araştırdıkları 52 *S. aureus* izolatından 49'unu (%94.2) ampisiline, 42'sini (%80.8) amoksisilin-klavulanik aside dirençli bulmuşlardır. İzolatların 20'si (%38.5) sefoksitine duyarlılığına göre metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) olarak değerlendirmişlerdir. Ancak bu izolatlardan sadece birinde (%5) *mecA* genini pozitif tespit etmişler ve hiçbirinde *mecC* genini pozitif olarak tespit etmediklerini bildirmişlerdir.

Prabakusuma ve ark. (2021) yaptıkları çalışmadan elde etmiş oldukları *S. aureus* izolatlarında eritromisin, trimethoprim-sülfametoksazol ve penisiline karşı %34.78 ile %100 arasında değişen yüksek direnç düzeyi bulmuşlardır. Buna karşılık oksasilin,

klindamisin, sefoksitin ve tetrasikline karşı %21.74 oranında nispeten daha düşük bir direnç saptamışlardır. Ayrıca izolatların hiçbirinin siprofloksasin, vankomisin, kloramfenikol, gentamisin ve daptomisine direnç göstermediğini (%0) tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, AMR'nin gıda zincirlerinde yayılmasını ve ortaya çıkışını değerlendirmek için bir patojen izleme programı (PEM) yürütülmesi gerektiğini ve bu bağlamda HACCP ve/veya diğer gıda güvenliği risk değerlendirmelerinin, potansiyel tehlikeleri önlemek amacıyla her zaman teşvik edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Taban ve ark. (2021) çiğ süt ve geleneksel süt ürünlerinden oluşan toplam 285 adet numune üzerinde yapmış oldukları çalışmada 2 farklı pastacı kremasında *mecC* geni, başka bir pastacı kremasında ise hem *mecA* hem de *mecC* geni tespit etmişlerdir.

Güngören ve ark. (2022) beyaz peynir örneklerinde yapmış oldukları çalışmada elde ettikleri *S. aureus* izolatlarından hiçbirinin vankomisine dirençli olmadığını, %11.5'inin metisiline dirençli (MRSA) olduğunu ayrıca izole edilen MRSA suşlarının %67'si eritromisine ve %50'sinin klindamisine dirençli olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmada peynirlerde MRSA yaygınlığını azaltmak ve minimum yapmak için sağlıklı hayvan sütlerinin üretimde kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir. Ayrıca süt sağımından başlayarak, ürünün tüketiciye ulaşmaya kadar sanitasyon kurallarına sıkıca bağlı kalınması, açıkta ve denetimsiz ürün satılmaması gerektiğini vurgulamışlardır.

Antibiyotiklerin çok ve bilinçsiz kullanılması, direnç gösteren bakteri popülasyonlarını artırmaktadır. Antibiyotiğe dirençli patojen suşlar enfeksiyonların tedavisini zorlaştırarak halk sağlığı açısından önemli ölçüde tehlike oluşturmaktadır (Enright ve ark., 2000; Demirtürk ve Demirdal, 2004; Dzidic ve ark., 2008; Osman ve ark., 2017).

3.4. *S. aureus*'tan İleri Gelen Enfeksiyonlar ve Patojenite

S. aureus, toksin üretimi yoluyla veya dokuya doğrudan invazyon ve yıkım yoluyla hastalığa neden olur. Bazı stafilokokal hastalıkların klinik belirtilerinin neredeyse tamamı toksin aktivitesinin sonucudur (SGZ, SST-1, v.b.). Diğer hastalıkları ise apse oluşumuna ve doku yıkımına yol açan organizmaların çoğalmasından kaynaklanır. Bu hastalıklara örnek olarak da osteomyelit, endokardit, pnömoni, v.b. verilebilir (Murray, 2016).

S. aureus tarafından sentezlenen patojeniteden sorumlu virulens faktörleri; fagositik aktiviteyi engelleyen yüzey elemanları (kapsül, protein A), konak dokuyu invazyonunu sağlayan yüzey proteinleri, hücre membranına zarar veren toksinler (hemolizinler, lökotoksin, lökosidin), dokularda yayılmasını sağlayan invazinler (lökositin, kinazlar, hyaluronidaz), konak dokuyu deformasyona uğratarak semptomlar oluşturan ekzotoksinler, antibiyotik dirençliliği, fagositlerde hayatta kalmasını sağlayan biyokimyasal faktörler (karotenoidler, Katalaz üretimi), Immunolojik faktörler (Protein A, koagulaz, clumping faktör) olarak tanımlanabilir (Todar, 2005; Bhatia ve Zahoor, 2007).

En yaygın gıda kaynaklı hastalıklardan biri olan stafilokokal gıda zehirlenmeleri, toksik miktarlarda stafilokokal enterotoksin içeren gıdaların tüketiminden kaynaklanmaktadır (Balaban ve Rasooly, 2000; Le Loir ve ark., 2003; Argudín ve ark., 2010; Hennekinne ve ark., 2012). *S. aureus* seviyesi genellikle 10^5 kob/gr olduğunda enterotoksin üretimi başlar ve intoksikasyona neden olur. Çok hassas kişilerde, 100-200 ng enterotoksin alımı, sindirimden 1-7 saat sonra semptomların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. SE'ler güçlü nörotoksinlerdir. Bulantı, kusma, abdominal kramp ve ishal yaygın semptomlar arasında yer almaktadır. SE'ler karın iç organlarında bulunan reseptör hücrelerini uyararak, beynin istifra merkezine iletilen sinyaller ile kusma tepkisini başlatırlar. Gastrointestinal semptomların oluşmasında yangısal mediyatörler (lökotrien, histamin) etkili olur. Semptomların başlangıcı, toksine karşı bireysel duyarlılığa, gıdalardan alınan toksin miktarına ve gıdayı tüketen kişinin genel sağlık durumuna bağlı olarak genellikle hızlıdır ve birçok durumda akut seyretmektedir. İyileşme genel olarak tedaviye gerek duymaksızın 1-3 günde meydana gelmektedir (Bennet, 2005; Tang ve ark., 2011; Bennett ve ark., 2013).

Stafilokokal gıda zehirlenmeleri çok nadir olarak ölümle sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte bağışıklık sistemi baskılananlar, yaşlılar, hamileler, küçük çocuklar ve bebekler için ölümcül olabilmektedir (Bergdoll, 1983; Sutherland ve Varnam, 2002).

3.5. *S. aureus*'un Hayvanlarda Bulunuşu

S. aureus hayvanların derisinde, üst solunum, alt ürogenital ve sindirim sisteminde kommensal olarak da bulunabilen ve *Staphylococcus* cinsi içerisinde yer alan en önemli türdür (Garipçin ve Şeker, 2013).

S. aureus hayvanlarda mastitis, artritis, otitis, epidermitis ve üriner sistem enfeksiyonları gibi enfeksiyonlara neden olabilir. Semptom göstermeyen hayvanlar sağlıklı kabul edilir (Ünal ve İstanbulluoğlu, 2009).

3.6. *S. aureus*'un İnsanlarda Bulunuşu

Stafilokok türleri hava, toz, su, gıda, insanlar, hayvanlar ve çevresel yüzeylerde bulunabilen susuz ortamda uzun süre hayatta kalabilen, çok dirençli ve çok yönlü insan patojenlerinden biridir (Seo ve Bohach, 2007; Hennekinne ve ark., 2010; Bennett ve ark., 2013).

S. aureus ve koagülaz negatif stafilokoklar yutak, sindirim, üriner ve üreme sistemlerinde bulunur. Özellikle yenidoğanların göbek bağı, deri ve perineal bölgesinde *S. aureus* kolonileriyle sıklıkla karşılaşmaktadır. Sağlıklı yetişkinlerin yaklaşık %15'i nazofarenste kalıcı *S. aureus* taşıyıcılarıdır. Stafilokoklar deride ve nazofarenkste bulunduğundan, bakteri yayılımı yaygındır ve hastane kaynaklı birçok enfeksiyonun kaynağını oluşturmaktadır (Murray, 2016).

S. aureus insanlarda, gıda zehirlenmeleri, toksik şok sendromu, haşlanmış deri sendromu, hastane enfeksiyonları, eklem yangısı, kalp kapağı iltihabı, kemik iltihabı, folikül yangısı, gözün şeffaf tabakasının iltihabı, zatürre ve idrar yolları enfeksiyonları gibi enfeksiyonlara neden olurlar (Ünal ve İstanbulluoğlu, 2009).

Stafilokoklar yüksek sıcaklıklara, antiseptik solüsyonlar ve dezenfektanlara duyarlıdır. Ancak organizmalar kuru yüzeylerde uzun süre yaşayabilir. Organizmalar, doğrudan temas yoluyla veya fomitlerle temas yoluyla (örneğin, kontamine giysiler, yatak çarşafı) duyarlı bir kişiye aktarılabilir. Bu nedenle stafilokokların bulaşmasını önlemek amacıyla kişisel temizliğe gereken önem verilmelidir (Murray, 2016).

3.7. *S. aureus*'un Gıdalarda Bulunuşu

S. aureus; havada, toprakta, çevresel yüzeylerde, dışkı ve dışkı ile kontamine suda, böceklerde ve gıda hazırlarken kullanılan alet ekipmanların üzerinde bulunur. Yayılımın ana rezervuarı insanlardır. İnsanlar doğal taşıyıcılardır ve stafilokokları diğer insanlara ve yiyeceklere yayarlar. *S. aureus* doğrudan temasla, deri parçalarıyla veya insanlar öksürdüğünde veya hapşırdığında solunum damlacıkları yoluyla yayılır. Stafilokokal gıda zehirlenmelerinin çoğu, hazırlama sırasında insanlar tarafından kontamine olmuş gıdalardan kaynaklanmaktadır (Erol, 2007; Uğur, 2011).

Bir başka kontaminasyon kaynağı hayvanlardır. Hayvanların deri, tüy ve mukozalarında bulunan *S. aureus* elde edilen hayvansal ürünleri kontamine edebilmektedir. Örneğin büyükbaş, küçükbaş ve kanatlı kesimhanelerinde deri yüzülmesi ve tüylerin yolunması esnasında kontaminasyonunun engellenmesi zor olmaktadır. Ayrıca kesimhanelerde çalışan personel kaynaklı kontaminasyonlarda gerçekleşebilmektedir (Erol, 2007). Süt ve süt ürünlerinin *S. aureus* ile kontaminasyonun en önemli sebebini, mastitisli ineklerden sağılan sütler ve bu sütlerin normal sütlerle karıştırılması oluşturmaktadır. Sağım esnasında gerekli hijyen koşullarına uyulmaması (alet ve ekipman temizliği, sağım yapan personel hijyeni vb.) kontaminasyon riskini artırmaktadır (Uğur, 2011).

3.7.1. *S. aureus*'un süt ve süt ürünlerinde bulunuşu

İnsanların çiftlik hayvanlarını evcilleştirdiği zamandan günümüze kadar süt ve süt ürünleri günlük diyetimizin çok önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve gelecekte de böyle olacağı öngörülmektedir (Jakobsen ve ark., 2011). Süt ve fermente süt ürünleri nin besin değerinin yüksek oluşu nedeniyle çeşitli mikro organizmaların ve *S. aureus*'un gelişmesi ve çoğalması için çok uygun bir ortam oluşturlar. Çiğ sütte doğal olarak bulunan *S. aureus*, pastörizasyonun yetersiz olması durumunda pastörize süt ve süt ürünlerinde bulunabilir. Ayrıca *S. aureus* kontaminasyonu işleme tesislerinde kullanılan ekipmanlar ve çalışan personellerden kaynaklanabilir. *S. aureus* sütlere sağıldıkları hayvanlardan bulaşabilmektedir. Enteropatojenik *S. aureus* suşlarının önemli bir kaynağını mastitisli hayvanlardan sağılan sütler oluşturmaktadır. *S. aureus* kaynaklı gıda zehirlenmelerinin

genellikle peynir ve süt tozu gibi süt ürünlerinden kaynaklanmaktadır. Sütte *S. aureus* kontaminasyonunun olması ve uygun olmayan muhafaza koşullarında ($> 7^{\circ}\text{C}$) bekletilmesi, bakterinin hızla çoğalarak toksin sentezlemesine neden olmaktadır. Enterotoksin bulunan gıdalara uygulanan pişirme, pastörizasyon gibi ısıl işlemler toksin eliminasyonunda yetersiz kalmaktadır. Bu da stafilokokal gıda zehirlenmelerine neden olmaktadır (Erol, 2007).

Ülkemizde fermente süt ürünü olarak en çok üretilen beyaz, tulum ve kaşar peyniri olmakla beraber yöresel peynirlerde dahil olmak üzere pek çok peynir çeşidi üretilmektedir. Tüm dünyada yüzlerce çeşidi bulunan ve sevilerek tüketilen peynirin mikrobiyolojik kalitesi ok önemlidir. Peynirde bulunan mikroorganizmalar gıda zehirlenmelerine yol aabileceği gibi peynirin yapısında da istenmeyen değişimlere neden olabilmektedir. Peynirin üretiminden tüketimine kadar olan her aşamasında, hijyen kurallarına uyulmasının, peynirin mikrobiyolojik kalitesi üzerinde pozitif yönde etkili olduğu belirlenmiştir (Kaynar, 2011).

İçeriğinde yüksek miktarlarda *S. aureus* ihtiva eden sütlerin pastörize edilmeden peynir yapılması veya sütün pastörizasyon sonrası kontaminasyonu, starter kültür aktivitesinin zayıf olması, uygun olmayan depolama koşulları, personel ve üretim tesislerinin denetim yetersizliği, kalite kontrolünün yapılmaması ve aıktan satış yapılan yerlerde hijyen yoksunluğu, peynirlerde SE'lerden kaynaklı gıda zehirlenmelerinin oluşmasına neden olmaktadır. Uygun koşullar altında, peynir teknesindeki sütte *S. aureus*'un yeterli gelişimi ve enterotoksin üretilmesi, birkaç saat içinde balar. Peynir yapılacak sütte, *S. aureus* miktarının yüksek olması, bu bakterinin üretim sırasında inhibitör etkisi gösteren faktörlere direnç geliştirmesini kolaylaştırır. Ancak sütte bulunan rekabetçi mikroorganizma sayısının fazla olması *S. aureus*'un inhibisyonunu kolaylaştırmaktadır (Küçükçetin ve Milci, 2008; Kaynar, 2011).

Tablo 5. Türk gıda kodeksi mikrobiyolojik kriterler yönetmeliği, gıda güvenilirliği kriterleri (TGK, 2011)

Gıda	Mikroorganizmalar/ Toksinler	Numune alma planı ⁽¹⁾		Limitler (kob/g-ml)		Referans metot ⁽²⁾
		n	c	m	M	
Süt, süt ürünleri ve süt bazlı ürünler						
Tereyağı ve sürülebilir süt ürünleri ve sade yağ	Koagülaz pozitif stafilocoklar	5	2	10 ²	10 ³	EN/ISO 6888-1 veya 2
Kaymak	Koagülaz pozitif stafilocoklar	5	2	10 ²	10 ³	EN/ISO 6888-1 veya 2
Süttozu ve krema tozu, dondurma için toz karışımlar, peyniraltı suyu tozu, yayıkaltı suyu tozu ve süt bazlı toz ürünler, kazein ve kazeinat	Koagülaz pozitif stafilocoklar	5	2	10 ²	10 ³	EN/ISO 6888-1 veya 2
Peynir (eritme peynir hariç diğer tüm peynirler)	Koagülaz pozitif stafilocoklar	5	2	10 ²	10 ³	EN/ISO 6888-1 veya 2
Eritme peynirler ve eritme peynir ürünleri	Stafilocokal enterotoksinler	5	0	25 g'da bulunmamalı		

Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği'ne göre eritme peyniri hariç diğer tüm peynirler için, EN/ISO 6888-1 veya EN/ISO 6888-2 yöntemi kullanılarak yapılan analiz sonucunda 5 örnekten yalnızca 2 adedinin en çok 10² -10³ kob/g seviyesinde koagülaz pozitif stafilocok içermesine izin verilebileceği, ancak 1 örneğin bile 10³ kob/g'dan fazla koagülaz pozitif stafilocok içermesi durumunda ürünün tüketiminin uygun olmadığı belirtilmektedir. Aynı tebliğe göre eritme peynirler ve peynir ürünlerinin 25 gramının SE içermemesi gerektiği belirtilmektedir. Bununla birlikte, Ocak 2006 tarihinden itibaren yürürlükte olan EC 2073/2005 sayılı yasa gereğince de 1 gramında 10⁵ kob'den fazla *S. aureus* içeren peynir örnekleri, enterotoksin üretme yetenekleri açısından test edilmelidir (TGK, 2011).

Pastörizasyon işlemi (72-74 °C, 15 sn) sonucunda *S. aureus* etkisiz hale getirilebilse de SE'ler, kaynama sıcaklığından (100.15- 100.17 °C) daha yüksek sıcaklıklarda, fermentasyon koşullarında ve peynirlerin olgunlaştırılması sürecinde, genellikle biyolojik aktivitelerini korumaktadırlar (Balaban ve Rasooly, 2000; Asao ve ark., 2003; Morandi ve ark., 2007; Rall ve ark., 2008; Rahimi, 2013). Bunlara ek olarak

SE'ler üç ana sindirim sistemi enzimine (pepsin, tripsin, kimotripsin) ve düşük pH değerlerine dirençlidirler (Cremonesi ve ark., 2007; Akineden ve ark., 2008; das Does ve ark., 2013; Rahimi, 2013). SE'ler, gıdalarla birlikte 20 ng ile 1 µg arası gibi çok küçük miktarlarda tüketilse bile intoksikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle çiğ süttten yapılan peynirler ve sanitasyon kurallarına uymayan işletmelerde üretilen peynirlerin, stafilokokal intoksikasyon riskini artırdığı, insan sağlığını tehlikeye attığı, tedavi masrafları ve işgücü kaybı gibi büyük ekonomik kayıplara neden olduğu bilinmektedir (Santos ve ark., 1981; de Buyser, 2001; Jorgensen ve ark., 2005; Normanno ve ark., 2005; Ertas ve ark., 2010).

Peynirlerde yüksek miktarlarda *S. aureus* tespit edilmesi, üretim esnasında hijyen kurallarına yeterince uyulmadığı ve enterotoksin içermesi olasılığının fazla olduğu anlamına gelmektedir. Ayrıca peynirlerde *S. aureus* sayısının küçük miktarda saptanmış olması, içerisinde SE bulunma riskini azaltmamaktadır. Kontamine olmuş çiğ sütte *S. aureus*'un sentezlediği enterotoksinler, peynir üretimi sürecinde standart olarak uygulanan yöntemler ile inaktif durum sağlanamamaktadır. *S. aureus* saptanmayan peynirler SE'ler içerebilir ve intoksikasyonlara sebep olabilir (Todar, 2005).

Peynir üretiminde pastörizasyondan sonra peynir telemesine veya diğer aşamalarına direkt veya indirekt olarak temas eden personellerin hijyen yetersizliği ya da kullanılan alet ekipmanların temiz olmaması sonucu kontamine olan peynirlerin rekabetçi mikrofloranın baskılanması ve muhafaza koşullarının kötü olmasıyla stafilokoklar hızlı gelişir ve enterotoksin oluşturarak stafilokokal intoksikasyonlara neden olabilmektedirler (de Buyser ve ark., 2001; Normanno ve ark., 2005).

Sert ve Kıvanç (1984), Erzurum ilinde yapmış oldukları bir çalışmada olgunlaştırılmadan satışa sunulan 30 peynir örneğini incelemişler ve bu örneklerin 18'inde (%60) 6.0×10^1 - 1.3×10^3 kob/g düzeyinde *S. aureus* patojeni saptadıklarını bildirmişlerdir.

Ergün ve ark. (1992) Van ilinde satışa sunulan 25 adet Van otlı peynir örneğinde yapmış oldukları bir çalışmada, bu peynir örneklerinin 21'inde (%84) 1.0×10^5 kob/g düzeyinden daha yüksek oranda *S. aureus* patojeni saptadıklarını bildirmişlerdir.

Sağun ve ark. (1992) Van ili kahvaltı salonlarında tüketilen süt ve ürünlerinin mikrobiyolojik ve kimyasal özelliklerini araştırmak için 10 tane beyaz peynir, 10 tanede otlu peynir incelemişler. Beyaz peynirlerin 2'sinde (%20) $0.64 \pm 1.37 \log_{10}$ kob/g, otlu peynirlerin 3'ünde (%30) $0.99 \pm 1.72 \log_{10}$ kob/g, cacıkların 3'ünde (%30) $0.89 \pm 1.47 \log_{10}$ kob/g ve kaymakların 2'sinde (%20) $0.73 \pm 1.66 \log_{10}$ kob/g düzeyinde *S. aureus* patojeni saptadıklarını bildirmişlerdir.

Uraz ve Gündoğan (1998), 132 adet beyaz peynir örneğindeki *S. aureus* varlığını taze iken ve 70 günlük olgunlaşma işlemi sürecinde de araştırarak, sonuçları karşılaştırmıştır. İzole edilen *S. aureus* miktarının ilk haftalarda değişmediğini fakat sonraki haftalarda *S. aureus* seviyesinde düşme meydana geldiğini gözlemlemiştir. Olgunlaşmanın en az 6. haftasına kadar *S. aureus*'un canlılığını sürdürebildiğini saptamıştır.

Bolat (2006), Ankara ilinde yapmış olduğu bir çalışmada satışa sunulan 75 adet beyaz peynir örneğini incelemiş ve bu peynirlerde 37 farklı patojen mikroorganizma izole ettiğini belirtmiş ve bu patojenlerin %34'ünün *S. aureus* olduğunu bildirmiştir.

Bostan ve ark. (2006) İstanbul ilinde farklı satış yerlerinden temin ettikleri 30 adet beyaz peynir örneği üzerine yapmış oldukları bir çalışmada, $10-9.2 \times 10^3$ kob/g oranında *S. aureus* varlığı belirlemişler ancak SE toksinini saptayamamışlardır.

Şengül (2006), Erzurum ilinde farklı satış yerlerinden temin ettikleri 15 adet civil peynir örneği üzerine yapmış olduğu bir çalışmada, ortalama 4.1×10^4 kob/g düzeyinde *S. aureus* patojeni saptadığını bildirmiştir. Bu düzeyde *S. aureus* patojeninin bulunmasını civil peynir üretiminin çoğunlukla çiğ süttten yapılmasına ve bekletilmeden taze olarak tüketilmesinden dolayı olduğunu vurgulamıştır.

Tekinşen ve Özdemir (2006), Van ve Hakkâri illerinde satış yerlerinden temin ettikleri 50 adet Van otlu peynir örneği üzerine yapmış oldukları bir çalışmada, peynir örneklerinin tamamında 2.48-7.15 log kob/g gibi oldukça yüksek oranda *S. aureus* varlığını saptamışlar, çalışmada kullanılan peynir örneklerinin %54'ünde ise 5.0×10^5 kob/g gibi daha yüksek oranda *S. aureus* olduğunu saptamışlardır.

Önganer ve Kırbağ (2009), Diyarbakır ilinde yapmış oldukları bir çalışmada ambalajsız olarak satışa sunulan 30 adet çökelek örneğini incelemişler. Yapılan çalışma neticesinde çökelek örneklerinde *S. aureus* varlığının en az $6 \times 10^6 \log_{10}$ kob/g, en çok da $10.28 \times 10^6 \log_{10}$ kob/g olduğunu saptamışlardır.

Ertaş ve ark. (2010) 100 adet koyun peyniri üzerinde yaptıkları çalışmada 60 adet peynirde *S. aureus* pozitif bulmuşlardır. Bu numunelerden 300 adet izolat elde etmişler ve bu izolatlardan 5 (%1.6) izolatta *see*, 2 (%0.6) izolatta *seb* ve 1 (%0.3) izolatta *sed* geni saptamışlardır.

Yücel ve Anıl (2011), 90 peynir örneğinin 16'sında (%20.2) *S. aureus* izolatı elde etmişler, peynirlerden elde edilen 79 koagülaz pozitif izolatın 9'unda (%11.3) fenotipik olarak metisilin direnci saptamışlardır.

Bingöl ve ark. (2012) İstanbul ilinde satışa sunulan peynir çeşitlerinden (Örgü, Civil, Mihaliç, Hellim, Tulum ve beyaz peynir) 25'er adet olmak üzere toplamda 150 adet peynir örneğini incelemişler. Yapılan çalışma neticesinde örgü peynirlerin 5'inde (%20), civil peynirlerin 4'ünde (%16), mihaliç peynirlerin 7'sinde (%28), hellim peynirlerin 3'ünde (%12), tulum peynirlerin 8'inde (%32) ve beyaz peynirlerin 13'ünde (%52) *S. aureus* varlığını saptamışlardır.

Can ve Çelik (2012), Ankara ilinde satışa sunulan 100 adet beyaz peynir ve 100 adet de tulum peynir örneğini incelemişler. Beyaz peynirlerin %5'inde *S. aureus* varlığını $3.98 \log$ kob/g düzeyinde olduğunu, tulum peynirlerin ise %7'sinde *S. aureus* varlığını $4.55 \log$ kob/g düzeyinde bulduklarını, tüm peynirlerde ise %6'sında *S. aureus* varlığını $4.31 \log$ kob/g düzeyinde olduğunu bildirmişlerdir.

Gücükoğlu ve ark. (2012) Samsun ilinde farklı satış yerlerinden temin edilen 32 adet beyaz peynir, 10 adet kaşar peyniri, 10 adet tereyağı, 10 adet dondurma ve 60 adet çiğ süt olmak üzere toplamda 122 örnek üzerine yaptıkları çalışmada, beyaz peynirlerin 12'sinde (%37.5), kaşar peynirlerin 3'ünde (%30), tereyağlarının 3'ünde (%30), dondurmaların 1'inde (%10) ve çiğ sütlerin 45'inde (%75) *S. aureus* varlığını saptamışlar.

Ektik (2015), Balıkesir ilinde semt pazarları ve diğer satış noktalarından temin ettiği 40 beyaz, 10 kaşar, 15 tulum, 12 mihaliç, 10 sepet ve 13 lor peyniri olmak üzere

toplamda 100 peynir örneği üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada, sepet, tulum ve beyaz peynirlerin her birinden 1'er tanesinde *S. aureus* varlığını tespit ettiğini bildirmiştir.

Demir ve ark. (2018) Elâzığ ilinde satışa sunulan 100 adet Şavak tulum peyniri üzerine yaptıkları bir çalışmada, peynirlerin %18'inde *S. aureus* varlığını tespit etmişler ve kontaminasyon oranının 1.42 log kob/g olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan bu çalışmalara bakıldığında, birçok örnekte yasal limit değerlerinin üzerinde *S. aureus* varlığı tespit edildiği görülmektedir.

3.8. Peynirlerde *S. aureus* Enterotoksinlerinden Kaynaklı Meydana Gelen Gıda Zehirlenmeleri

Vaughan ve Sternberg 1844 yılında ABD'nin Michigan eyaletinde staflokokal gıda kaynaklı salgını tanımlamışlar. Gıda kaynaklı salgına stafilokokla kontamine olmuş peynirlerden kaynaklandığını belirtmişler. Bu salgın gıda kaynaklı ilk stafilokokal zehirlenme olarak kayıtlara geçmiş ve ilerleyen yıllarda yapılan çalışmalara referans olduğu bildirilmiştir. Peynirlerden kaynaklanan stafilokokal gıda zehirlenmeleri bu vakalarda yerini almış ve birçok ülkede buna benzer salgınlar olduğu bildirilmiştir (Hennekinne ve ark., 2012).

Avrupa Ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde gıda kaynaklı intoksikasyonlar kayıt altında tutulmakta ve kayıtlı veriler istatistiksel olarak yayımlanmaktadır. AB'de ise Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority - EFSA) ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC) tarafından ABD'de ise Hastalık Kontrol ve Engelleme Merkezi (The Centers for Disease Control and Prevention - CDC) tarafından bu veriler raporlaştırılarak yayımlanmaktadır.

EFSA ve ECDC'nin gıdaların neden oldukları intoksikasyon raporuna göre AB'de 2018 yılı ve 2019 yılında en çok hastaneye yatış oranına göre stafilokokal intoksikasyonlar 7. sırada yer almaktadır (EFSA ve ECDC, 2019; EFSA ve ECDC, 2021).

EFSA ve ECDC tarafından 2020 yılında yayımlanan rapora göre gıdaların neden oldukları intoksikasyon raporu incelendiğinde stafilocokal intoksikasyonlar ile ilgili bir veriye rastlanılmamıştır (EFSA ve ECDC, 2021).

AB’de EC 2073/2005 sayılı yönetmelikte gıdalardaki stafilocokal enterotoksinlerin limitleri bildirilmiştir. Romanya, Slovakya ve Slovenya AB’ye raporlama yapan ülkeler arasında yer almaktadır. 2018 yılında bu 3 ülkeden alınan 815 gıda örneği incelenmiştir. Üretimi Romanya’da yapılan koyun sütü peynirlerinden 4’ünde stafilocokal enterotoksin olduğu bildirilmiştir (EFSA ve ECDC, 2019).

Romanya’da inek sütlerinden 2019 yılında üretilen peynirlerin 3’ünde stafilocokal enterotoksin tespit edilmiştir (EFSA ve ECDC, 2021).

AB’ye üye olan ülkelere olan Romanya, Estonya, Hırvatistan ve İspanya’dan 2020 yılında alınan 723 adet gıda numunesinde stafilocokal enterotoksin varlığı incelenmiş olup İspanya’da üretilen keçi peynirlerinden 1’inde stafilocokal enterotoksin bulunduğu bildirilmiştir (EFSA ve ECDC, 2021). Ayrıca Tablo 6’da dünyanın çeşitli ülkelerinde farklı yıllarda meydana gelen peynir kaynaklı stafilocokal enterotoksinlerden kaynaklanan salgınlar yer almaktadır.

Türk Gıda Kodeksi (TGK) Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği’nde koagülaz pozitif stafilocokların ve stafilocokal enterotoksinlerin gıdalarda bulunma limitleri belirtilmektedir (TGK, 2011). Ancak ülkemizde süt ve süt ürünlerinde bulunan *S. aureus* ve enterotoksinlerinden kaynaklanan zehirlenmeler ile ilgili resmi raporlar bulunmamakla birlikte; ülkemizde üretilen süt ve süt ürünlerinde *S. aureus* ve enterotoksinlerin tespiti için yapılan birçok çalışma mevcuttur.

Tablo 6. Dünya’da yıllara göre peynir kaynaklı stafilokokal enterotoksinlerin neden olduğu bazı salgınlar (De Buyser ve ark., 2001; Asao ve ark. 2003; K  rouanton ve ark. 2007).

Yıl	��lke	Vaka Sayısı	Gıda T��r��	SE Tipi	S��t Tipi	Referans
1980	Kanada	62	Peynir pıhtısı	SEA, SEC	Belirtilmemiş	Todd ve ark., 1981
1981	ABD	16	Peynir	Belirtilmemiş	Past��rize	Altekruse ve ark., 1998
1983	��ngiltere	2	Peynir	Belirtilmemiş	Past��rize	Barrett, 1986
1983	Fransa	20	Koyun peyniri	SEA, SED	��iğ	De Buyser ve ark., 1985
1984	��sko��ya	27	Ke��i peyniri	Belirtilmemiş	��iğ	Bone ve ark., 1989
1985	��sko��ya	2	Ke��i peyniri	SEA	Past��rize	Sharp, 1989
1987	��srail	3	Ke��i peyniri	SEB	��iğ	Gross ve ark., 1988
1988	��ngiltere	155	Stilton peyniri	Belirtilmemiş	Past��rize edilmemiş	Maguire ve ark., 1991
1994	Brezilya	7	Peynir	SEH	Belirtilmemiş	Pereira, 1996
1997	Fransa	140	Peynir	Belirtilmemiş	��iğ	K��rouanton ve ark., 2007
1998	Fransa	62	Peynir	Belirtilmemiş	��iğ	K��rouanton ve ark., 2007
1998	Fransa	37	Yarı-sert peynir	Belirlenememiş	��iğ	K��rouanton ve ark., 2007
2001	Fransa	4	Yumuşak peynir	SEA	Belirtilmemiş	K��rouanton ve ark., 2007
2001	Fransa	46	Yarı-sert peynir	SED	��iğ	K��rouanton ve ark., 2007
2002	Fransa	104	Peynir	SEA	��iğ	K��rouanton ve ark., 2007
2009	Fransa	23	Peynir	SEE	Past��rize edilmemiş	Ostyn et al. (2010)
2014	��svi��re	14	Yumuşak peynir	SEA, SED	��iğ	Johler ve ark., 2015

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Gereç

4.1.1. Beyaz peynir örnekleri

Araştırmada; 2021 yılı Şubat ve Mart aylarında, Van ilinde satışa sunulan 50 adet açık, 50 adet paketli toplam 100 adet beyaz peynir örneği, steril cam kavanozlara aseptik koşullarda en az 200 gr olacak şekilde alınarak, +4 °C’de soğuk zinciri sağlayabilen kaplarda laboratuvara getirilerek en kısa sürede analiz edildi.

4.1.2. Referans suşlar

Çalışmada, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı kültür koleksiyonundan temin edilen *S. aureus* (ATCC® 25923) ve Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Gıda Hijyeni Anabilim Dalından temin edilen *sea*, *seb*, *sec* ve *sed* suşları referans olarak kullanıldı.

4.2. Yöntem

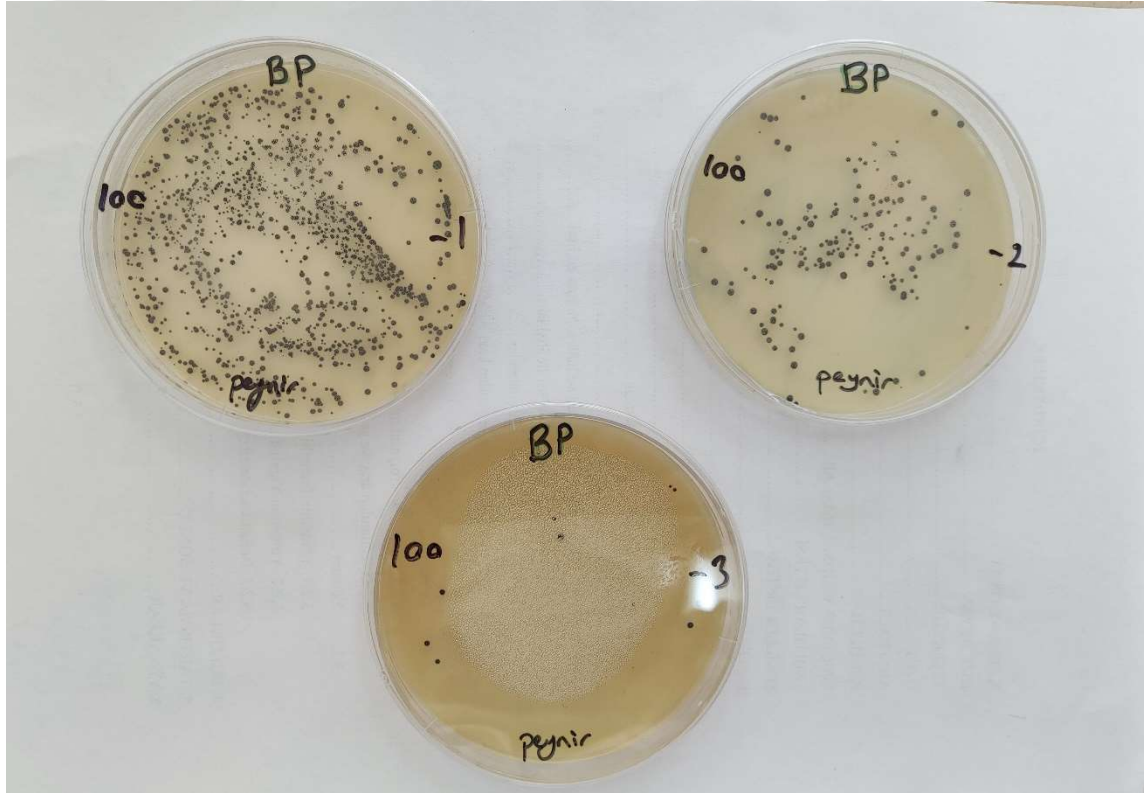
4.2.1. Kültür yöntemiyle *S. aureus* izolasyonu ve identifikasyonu

Çalışmada, *S. aureus* aranması için TS 6582-1 EN ISO 6888-1 ve TS 6582-2 EN ISO 6888-2 standardı kullanıldı (TS 2001). Bu doğrultuda, aseptik koşullarda alınan ve soğuk zincirde laboratuvara getirilen örneklerden, cam kavanozlar içinde steril bıçaklarla ufalanan peynir örnekleri 10 g alınıp, üzerine 90 ml %2’lik sodyum sitrat ilave edilerek Stomacher’de homojenize edildi. 1:10 şeklindeki seyreltilmiş homojenizattan %0.1’lik peptonlu su ile 10^9 ’a kadar dilüsyonlar hazırlandı ve ekim yapıldı (Kurt ve ark., 1993; Roberts ve Greenwood, 2003).

Egg Yolk Tellürit (Oxoid SR54) ilave edilmiş Baird-Parker Agar (Oxoid CM275)’a yayma plak yöntemiyle ekim yapıldı. Petriler 37 °C’de 24-48 saat aerobik şartlarda inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 1–3 mm çapında, parlak, siyah renkli (tellürit reaksiyonu), etrafı hale (yumurta sarısı veya lesitinaz reaksiyonu) ile çevrili koloniler (tipik) ve etrafı halesiz koloniler (atipik) *S. aureus* olarak değerlendirildi.

Bunların içinden katalaz testi pozitif sonuç veren 5 tipik ve/veya atipik koloni seçilerek Tryptone Soy Agar (TSA) (Oxoid CM0131)'a geçiş yapıldı. Daha sonra şüpheli kolonilerden Brain Hard Infüzyon Broth'a öze ile geçilerek ve 37°C'de 18-24 saat zenginleştirilerek, EDTA koagulaz plazma ile tüpte koagulaz testi yapıldı. Bunu takiben koagulaz testi pozitif olan koloniler Gram boyama, katalaz test, DNase aktivitesi ve anaerob mannitol fermentasyon testi yönünden analiz edilip test sonuçları pozitif olan koloniler *S. aureus* olarak değerlendirildi (Bridson, 1998; TS, 2001; Lancette ve Bennett, 2001; ISO, 2003).

Yapılan bu testlerde pozitif veya şüpheli sonuç veren mikroorganizmalar standart PCR tekniği kullanılarak doğrulandı.



Şekil 2. Baird-Parker agarda siyah renkli *S. aureus* kolonileri.

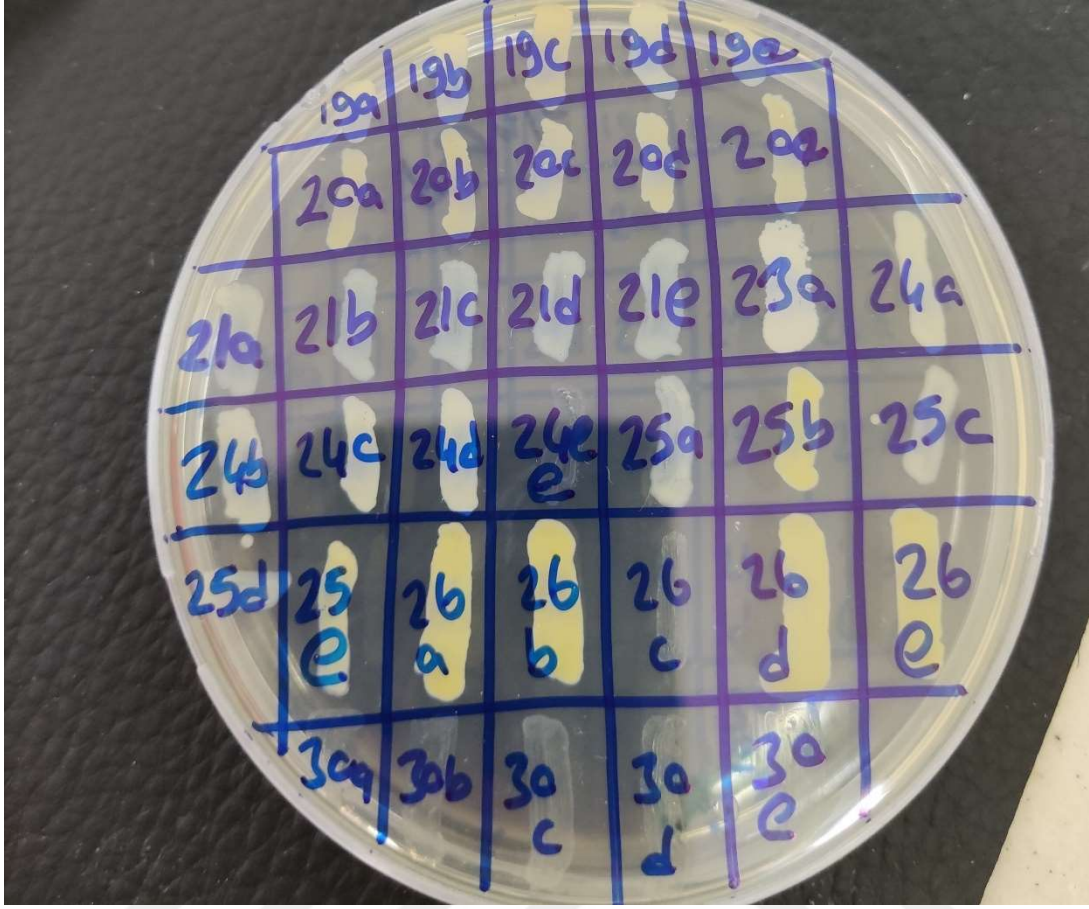
Koagulaz testi: Şüpheli koloniler Brain Heart Infusion Broth (Oxoid, CM0225) bulunan tüplerde süspanse edildikten sonra 37 °C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. Liyofilize EDTA'lı tavşan plazması (Lyophilized Coagulase Rabbit Plasma with EDTA, Oxoid, R21060) 5 ml steril distile su ile sulandırıldıktan sonra, steril koagulasyon tüplerine 0.5'er ml konularak paylaştırıldı ve üzerine kültür süspansiyonundan 0.3 ml

ilave edilip, 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. 4 ila 6 saat boyunca 30 dk aralıklarla tüplerde koagulasyon kontrol edildi ve koagulasyon gözlenmeyen tüpler 24 saat tekrar inkübasyona bırakıldı. Testin sonucunda koagulasyonun olmadığı, kültür süspansiyonunun başlangıcındaki gibi homojen olan tüpler negatif, belirgin pıhtı oluşumu gözlenen tüpler ise pozitif olarak değerlendirildi (TS, 2001; Roberts ve Greenwood, 2003).



Şekil 3. Koagulaz pozitif ve negatif test sonuçları.

Dnase Testi: Şüpheli kültürlerinden bir öze dolusu alınarak Dnase Agar’a (Oxoid, CM0321) çizme plak yöntemi ile ekim yapıldı ve plaklar 37 °C’de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda Dnase Agar’da üreyen kolonilerin üzeri 1N HCl asit ile kaplandı ve birkaç dakika içinde kolonilerin etrafında berrak bir zonun oluşması pozitif, opak bir alanın oluşması ise negatif olarak değerlendirildi.

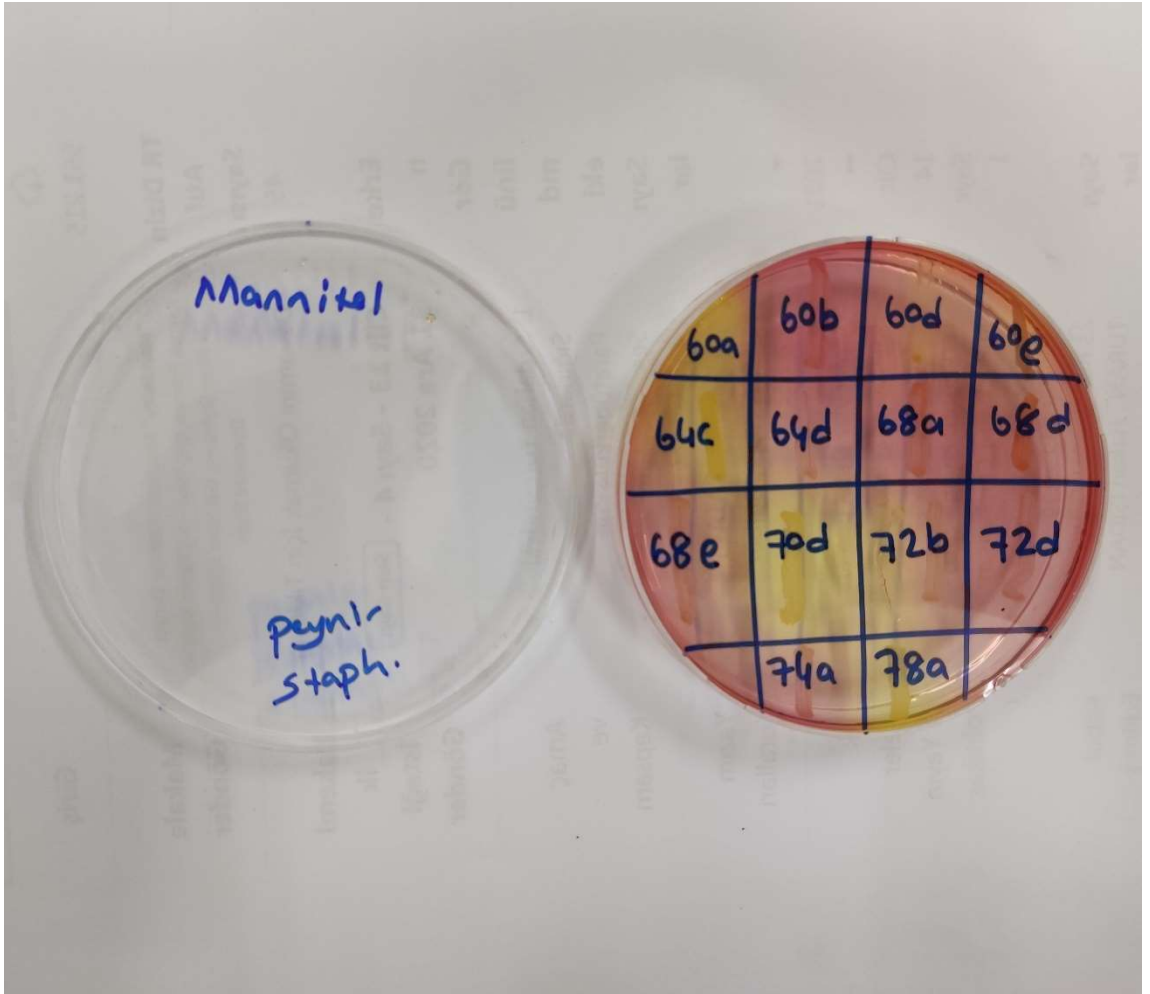


Şekil 4. Dnase pozitif ve negatif test sonuçları.

Gram Boyama: Lam üzerine 1 damla FTS damlatıldıktan ve öze ucu ile taze kültürden alınan şüpheli mikroorganizma homojenize edildikten sonra kurumaya bırakıldı. Daha sonra 3- 4 kez alevden geçirilerek preparat fikse edildi ve soğumaya bırakıldı. Hazırlanan preparat kristal viyoletil kaplandı ve 3 dk bekletildikten sonra bol distile su ile yıkandıktan sonra üzeri lugol çözeltisi ile kaplandı ve 3 dk bekletildi. Lugol akıtıldıktan sonra distile su ile yıkandı. Preparat üzerine %96'lık etil alkol yayıldı ve 10–15 saniye bekletildi. Hemen distile su ile yıkandıktan sonra, preparat sulu fuksin ile kaplandı ve 30 saniye bekletildikten sonra distile su ile yıkandı. Kurutma kâğıdı arasında kurutulduktan sonra mikroskopta immersiyon yağı damlatılarak incelendi ve kümeler halinde Gram pozitif koklar *S. aureus* olarak değerlendirildi (Roberts ve Greenwood, 2003).

Katalaz Testi: Tryptone Soya Agar (TSA)'da üreyen kolonilerden bir öze dolusu alınarak ve 1ml %3'lük H₂O₂ damlatıldı. Hava kabarcığı oluşan koloniler katalaz pozitif olarak değerlendirildi (Temiz, 1994).

Mannitol Testi: Broth kültürlerinden bir öze dolusu alınarak Mannitol Salt Agar'a (Chapman Medium) (Oxoid, CM0085) çizme yöntemi ile ekim yapıldı ve 37 °C'de 24-48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda sarı renkte kolonilerin gelişmesi pozitif pigmentasyon olarak değerlendirildi (Lancette ve Bennett, 2001).



Şekil 5. Mannitol pozitif ve negatif test sonuçları.

Yapılan klasik testler sonucu *S. aureus* olarak değerlendirilen *S. aureus* izolatları standart PCR tekniği kullanılarak doğrulandı.

4.2.2. PCR yöntemi ile *S. aureus* identifikasyonu

DNA ekstraksiyonu

Beyaz peynirlerden izole edilen *S. aureus* kolonilerinden DNA ekstraksiyonu amacıyla ticari kit (Hibrogen, MG-BGDNA-01, Türkiye) kullanıldı. Üretici firmanın önerisi doğrultusunda, yaklaşık 2 ml bakteri kültürü eppendorf tüpüne aktarıldı ve hücreleri çöktürmek için 12.000 rpm’de 2 dk santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra süpernatant atıldı ve pelet 500 µl LB1 tamponu içerisinde çözündürüldü. Sonra 2 µl RNaz A (20 mg/ml) eklendi ve vortekslendi. Bakterileri etkin bir şekilde liziz edebilmek için homojen bir karışım oluşturmak çok önemlidir. Daha sonra 45 µl Proteinaz K (20 mg/ml) ve 20 µl Lizozim (50 mg/ml) eklenerek 37 °C de 30 dakika inkübe edildi. Sonraki aşamada 175 µl LB2 Tamponu eklenerek tüp birkaç saniye vortekste karıştırıldıktan sonra 50 °C de 20 dakika inkübasyona bırakıldı. Bu süre sonunda tüp 10 saniye vortekslendi ve önceden dengeye getirilmiş olan filtreli tüpün üzerine eklendi. Ardından 10000 rpm’ de 3 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpüne biriken sıvı atıldı. Sonraki aşamada 500 µl BDY Tamponu filtreli tüpe eklendi ve 12000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilerek toplama tüpüne biriken sıvı atıldı. Bu aşama bir kez daha tekrarlandıktan sonra, filtreli tüpün membranının kuruması için, hiçbir sıvı eklemenden 12000 rpm’de 3 dakika santrifüj edilerek, toplama tüpüne biriken sıvı atıldı. Son aşamada filtreli tüp 1.5 ml’lik mikrosantrifüj tüpüne alınarak direkt membran üzerine 40-100 µl BDE Tamponu eklenerek oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildikten sonra 12000 rpm’de 2 dakika santrifüj edilerek, Pürifiye edilmiş DNA elde edildi ve -20 °C de muhafaza edildi.

Amplifikasyon

S. aureus olarak tanımlanan bakterileri doğrulamak için Riffon ve ark. (2001)’nın geliştirdiği metoddaki primer çifti (5’-GGACGACATTAGACGAATCA-3’; 5’-CGGGCACCTATTTCTATCT-3’, 1318 bp) kullanılarak doğrulandı. Bu amaçla PCR karışımının hazırlanması için 10 µL mastermix (A.B.T™ 2X PCR Mastermix, Türkiye), 1.5 µL (10 µM) primerler ve 5 µL genomik DNA ilave edilerek toplam hacim PCR suyu ile 25 µL’ye tamamlandı. Hazırlanan karışım ön denatürasyon için 94 °C’de 5 dk bekletildikten sonra, toplam 35 siklus amplifikasyon işlemi 94 °C 60 sn denatürasyon, 51 °C 60 sn bağlanma ve 72 °C 60 sn uzama protokolü ile 72 °C’de 10 dk final uzaması

uygulandı. Pozitif kontrol olarak *S. aureus* ATCC® 25923 ve negatif kontrol olarak PCR suyu kullanıldı.

Agaroz Jel Elektroforez

PCR işlemi sonucunda elde edilen amplikonların jel elektroforezi için gel-red (abm, Safe View Classic™ G108) ile boyanmış %1.5'lik agaroz jel (Bioshop, TAE Buffer 50X Liquid Concentrate) yatay (horizontal) tankta (Thermo Scientific, OwlR EasyCast™ B1) hazırlandı. Agaroz jel polimerize olduktan sonra tanka 1X TAE buffer eklenerek ve daha sonra her bir örneğe ait 5 µl amplikon, 1 µl boya (vivantis, Loading Dye 6X) ile karıştırılıp kuyucuklara yerleştirildi. Sırasıyla DNA Marker (abm, 100 bp Opti-DNA Marker), pozitif kontrol (ATCC 25923, 29213), örnekler ait amplikonlar ve negatif kontrol (DNA yerine PCR suyu ilave edildi) jeldeki kuyucuklara yüklenerek 70 volt elektrik akımında (Hoefer Scientific PS 500X power) 90 dk süreyle elektroforez işlemine tabi tutuldu. Bu işlem sonunda, DNA Marker yardımıyla elde edilen spesifik DNA ve pozitif kontrol bantları jel görüntüleme cihazında (Genesis®) görüntülendi. PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforezi neticesinde belirlenen uzunluktaki bantlar pozitif olarak kabul edildi.

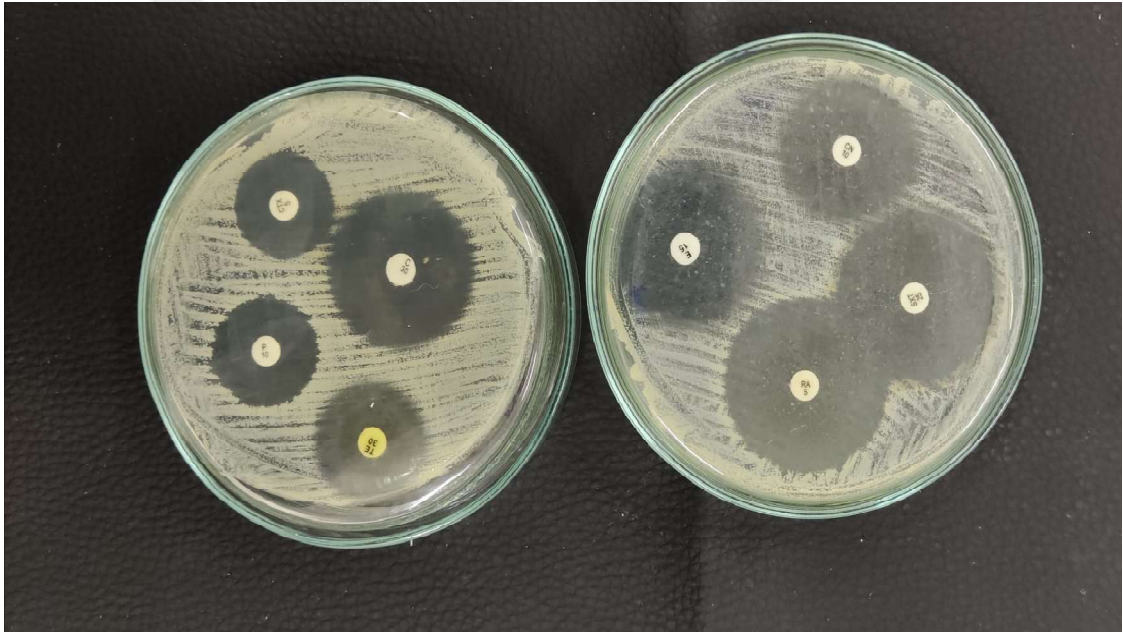
4.2.3. Antibiyotik dirençliliğinin belirlenmesi

Elde edilen izolatların antibiyotik dirençlilikleri, EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) tarafından bildirilen disk difüzyon yöntemi esas alınarak belirlendi. Bu amaçla, eritromisin, gentamicin, kloromfenikol, metisilin, oksasiline, penisiline G, tetrasiklin, vankomisin e-test stripleri kullanıldı. EUCAST'ın önerisi doğrultusunda metisilin duyarlılığının değerlendirilmesi için oksasiline kullanıldı (Tablo 7)(NCCLS, 2018; EUCAST, 2021).

Tablo 7. Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin diskleri ve değerlendirme ölçütleri (EUCAST, 2021).

Antibiyotik disk	Dozu (µg)	Değerlendirme (mm)	
		S≥	R<
Eritromisin (C)	15	21	18
Gentamicin (G)	10	18	18
Kloramfenikol(C)	30	18	18
Rifampisin (RD)	5	23	23
Trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT)	1.25-23.75	17	14
Tetrasiklin (TE)	30	22	19
Cefoxitin (CTX)	30	22	22
Penisilin G (P)	1 Unit	26	26

S: Duyarlı R: Dirençli



Şekil 6. Dirençli suşların antibiyogram sonuçları.

Elde edilen enterotoksin izolatlarının Oksasilin ve Vankomisin antibiyotik dirençlilikleri, minimal inhibisyon konsantrasyonu (MIC) esas alınarak belirlendi (Tablo 8) (NCCLS, 2018; EUCAST, 2021).

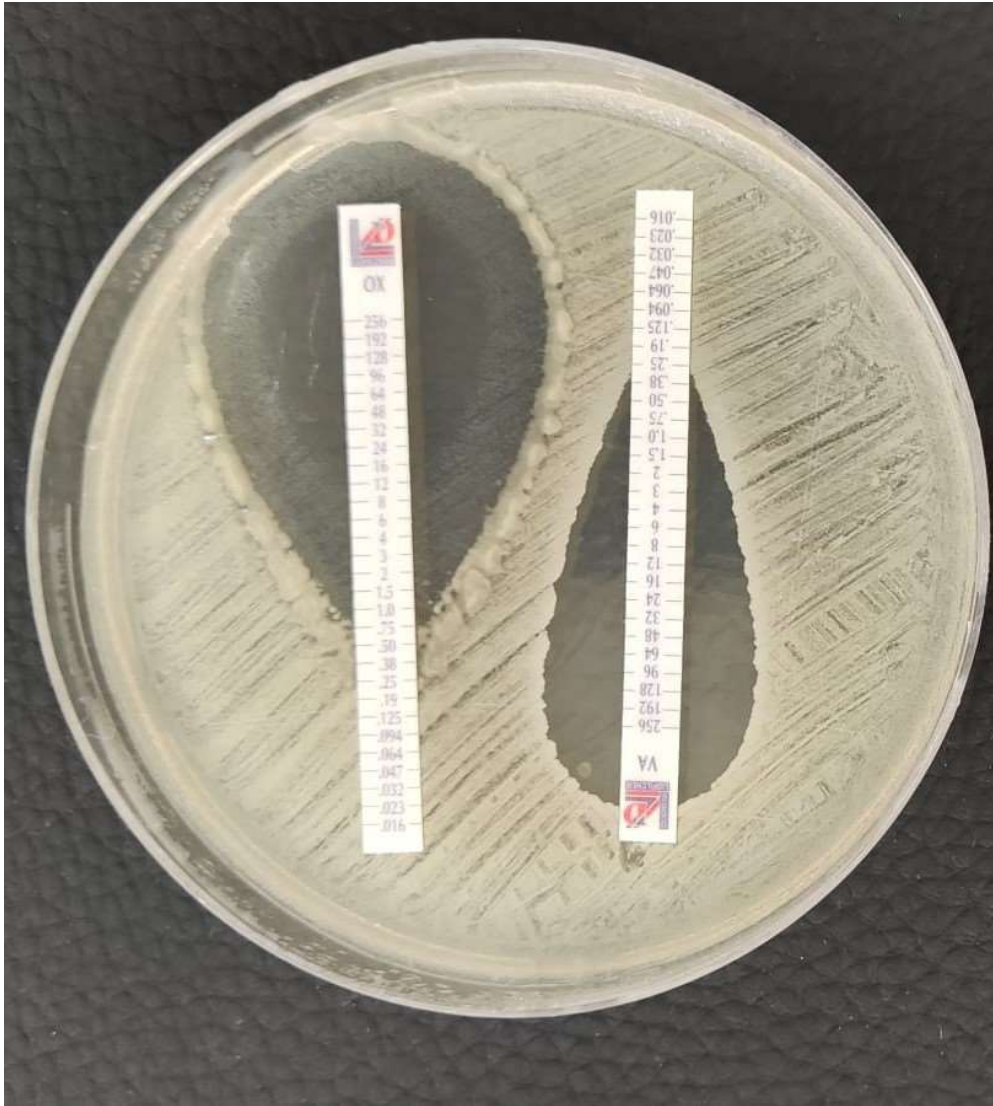
Tablo 8. Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin minimal inhibisyon konsantrasyonu (MIC).

Antibiyotik disk	Değerlendirme (mm)	
	S	R
Oksasilin (OX)*	≤ 2	≥ 4
Vankomisin (V)**	≤ 2	> 2

S: Duyarlı R: Dirençli

* NCCLS, 2018'e göre değerlendirildi

** EUCAST, 2021'e göre değerlendirildi



Şekil 7. Dirençli suşların antibiyogram sonuçları.

4.2.4. Antibiyotik dirençliliğinin genotipik karakterizasyonu

Amplifikasyon

S. aureus izolatlarının tamamında metisilin (*mecA* ve *mecC*) ile vankomisin (*vanA*) direnç genlerinin varlığı incelendi. Bu amaçla, *mecA* geni için Çiftçi ve ark. (2009)'nın, *mecC* geni için Monecke ve ark. (2013), *vanA* geni için ise Saha ve ark. (2008)'nin geliştirdikleri spesifik primer çiftleri kullanıldı (Tablo 9).

Tablo 9. PCR çalışmasında kullanılan oligonükleotid dizinleri.

	Gen	Primer Dizileri	Amplikon (bp)	Referans
Oxacillin	<i>mecA</i> -1 <i>mecA</i> -2	5'-CCTAGTAAAGCTCCGGAA-3' 5'-CTAGTCCATTCCGTCCA-3'	314	Çiftçi ve ark. (2009)
	<i>mecC</i> -1 <i>mecC</i> -2	5'-TGTTGTAGCAATGTTACAC-3' 5'-CAAGCACTTAATATCAACGC-3'	138	Monecke ve ark., 2013
Glycopeptides	<i>vanA</i> -1 <i>vanA</i> -2	5'-ATGAATAGAATAAAAGTTGC-3' 5'-TCACCCCTTTAACGCTAATA-3'	1032	Saha ve ark., 2008
Enterotoksin genleri	<i>sea</i> -1 <i>sea</i> -2	5'-ATTAACCGAAGGTTCTGTAGA-3' 5'-TTGCGTAAAAAGTCTGAATT -3'	582	Shanehbandi ve ark., 2014
	<i>seb</i> -1 <i>seb</i> -2	5'-CCTAAACCAGATGAGTTGCAC-3' 5'-CAGGCATCATGTCATACCAAA-3'	592	Wongboot ve ark., 2013
	<i>sec</i> -1 <i>sec</i> -2	5'-AGATGAAGTAGTTGATGTGTATGG-3' 5'-CTTCACACTTTTAGAATCAACCG-3'	454	Wongboot ve ark., 2013
	<i>sed</i> -1 <i>sed</i> -2	5'-GCTTGTACATATGGAGGTGTCA-3' 5'-GACCCATCAGAAGAATCAAAC-3'	263	Wongboot ve ark., 2013
	<i>see</i> -1 <i>see</i> -2	5'-AGGTTTTTTCACAGGTCATCC -3' 5'-CTTTTTTTTCTTCGGTCAATC-3'	209	Mehrotra ve ark., 2000
	<i>seg</i> -1 <i>seg</i> -2	5'-AATTATGTGAATGCTCAACCCGATC -3' 5'AAACTTATATGGAACAAAAGGTACTAGTTC-3'	642	Jarraud ve ark., 1999
	<i>seh</i> -1 <i>seh</i> -2	5'-CACATCATATGCGAAAGCAGA-3' 5'-CCTTTTAAATCATAAATGTCGAATGA-3'	567	Srinivasan ve ark., 2006
	<i>sej</i> -1 <i>sej</i> -2	5'-CATCAGAACTGTTGTTCCGCTAG-3' 5'-CTGAATTTTACCATCAAAGGTAC-3'	142	Monday ve ark., 1999

PCR karışımının hazırlanması için 10 µL mastermix (A.B.T™ 2X PCR Mastermix, Türkiye), her bir primerden 1.5 µL (10 µM) ve 5 µL genomik DNA ilave edilerek toplam hacim PCR suyu ile 25 µL'ye tamamlandı. Yapılan analizlerde uygulanan PCR protokolü Tablo 10'da sunuldu.

Tablo 10. Antibiyotik direnç ve enterotoksin gen varlığı için uygulanan PCR protokolü.

	Gen	Ön Denatürasyon (°C/dk)	Amplifikasyon (35 Siklus) (denatürasyon/bağlanma/uzama)	Final Uzaması (°C/dk)
Metisilin (Oksasilin)	<i>mecA</i>	95 °C/10 dk	95 °C, 45 sn/48 °C, 45 sn/72 °C, 45 sn	72 °C/5 dk
	<i>mecC</i>	95 °C/10 dk	95 °C, 45 sn/48 °C, 45 sn/72 °C, 45 sn	72 °C/5 dk
Vankomisin	<i>vanA</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/46 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk
Enterotoksin	<i>sea-1</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/56 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk
	<i>sea-2</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/56 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk
	<i>seb-1</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/51 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk
	<i>seb-2</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/51 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk
	<i>sec-1</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/52 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk
	<i>sec-2</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/52 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk
	<i>sed-1</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/52 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk
	<i>sed-2</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/52 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk
	<i>see-1</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/48.5 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk
	<i>see-2</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/48.5 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk
	<i>seg-1</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/55 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk
	<i>seg-2</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/55 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk
	<i>seh-1</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/50 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk
	<i>seh-2</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/50 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk
	<i>sej-1</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/53 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk
	<i>sej-2</i>	94 °C/10 dk	94 °C, 60 sn/53 °C, 60 sn/72 °C, 60 sn	72 °C/10 dk

Agaroz jel elektroforez

PCR işlemi sonucunda elde edilen ampliconlar önceden anlatıldığı şekilde 90 dk süreyle elektroforez işlemine tabi tutulmuştur. Elektroforez sonucunda *mecA* 314 bp, *mecC* 1352 bp, *vanA* 1032 bp olan ampliconlar pozitif olarak değerlendirildi.

4.2.5. Stafilocokal enterotoksin genlerinin belirlenmesi

S. aureus izolatlarında enterotoksin genlerini (*sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *seg*, *seh*, *sej*) belirlemek için Tablo 9’da belirtilen araştırmacıların geliştirdikleri spesifik primer çiftleri kullanıldı. PCR karışımının hazırlanması için 10 µL mastermix (A.B.T™ 2X PCR Mastermix, Türkiye), her bir primerden 1.5 µL (10 µM) ve 5 µL genomik DNA ilave edilerek toplam hacim PCR suyu ile 25 µL’ye tamamlandı. Yapılan analizlerde Tablo 10’da sunulan PCR protokolü uygulandı. Ardından agaroz jel elektroforez yapılarak uygun yerlerde bant veren ampliconlar pozitif olarak tespit edildi.

İstatistiksel analizler

İstatistiksel analiz için Pearson ki-kare ve Bağımsız örneklem T testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için yanılma düzeyi $p < 0,05$ olarak seçilmiştir (SPSS, 2013).

5. BULGULAR

Bu çalışmada, 2021 yılı Şubat-Mart ayları arasında Van ilinde satışa sunulan 50 adet paketli ve 50 adet açıkta satılan (paketsiz) olmak üzere toplam 100 adet beyaz peynir örneği incelendi. Örneklerdeki *S. aureus* varlığı klasik kültür yöntemiyle belirlendikten sonra PCR yöntemiyle doğrulandı. Ayrıca *S. aureus* olarak izole edilen suşların serotip identifikasyonu için PCR yöntemi kullanıldı. İzole edilen suşların 10 farklı antibiyotiğe karşı dirençlilik durumları disk difüzyon ve minimal inhibisyon konsantrasyonu (MIC) yöntemiyle belirlendi.

5.1. Beyaz Peynir Örneklerinde *S. aureus* Miktarı

2021 yılı Şubat-Mart ayları arasında Van ilinde satışa sunulan 50 adet paketli ve 50 adet açıkta satılan (paketsiz) olmak üzere incelenen toplam 100 adet beyaz peynir örneğinde 8 paketli, 16 paketsiz olmak üzere toplam 24 adet peynir örneğinde *S. aureus* pozitif tespit edildi. Beyaz peynir örneklerinde *S. aureus* sayısı ortalama 2.79 ± 0.26 log kob/gr olarak tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11. Peynir örneklerindeki *S. aureus* sayısı ve enterotoksin varlığı.

Numune No	Paketli/Paketsiz	Enterotoksin Geni Varlığı	Log kob/gr	n	Min	Max	Mean	Std. Hata
1	Paketli	-	2.66	8	1.30	4.67	2.68	0.38
11		-	2.08					
26		-	3.20					
38		sed pozitif	4.67					
37		-	1.60					
36		-	1.30					
33		-	3.17					
87		-	2.78					
17	Paketsiz	-	1.60	16	1.30	4.95	2.85	0.34
7		-	3.11					
12		-	4.59					
97		-	2.38					
20		-	3.33					
10		-	4.77					
13		-	4.74					
24		-	3.96					
14		-	1.30					
16		sed pozitif	1.30					
93		-	2.30					
92		-	2.30					
100		-	4.95					
81		-	1.60					
84		-	2.08					
74		-	1.30					
			Toplam	24	1.30	4.95	2.79	0.26

Yapılan analizler sonucunda paketli ve paketsiz beyaz peynir örneklerinde bir farklılık olsa da ürünler arasında ve bakteri sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenemedi.

Yapılan çalışmada Van ilinde bulunan market, bakkal ve mandıralardan paketli ve açıkta paketsiz olarak satılan toplam 100 adet (n=100) beyaz peynir örneğinin 24'ünde (%24) *S. aureus* bulundu. Sonuçların örneklere göre dağılımı incelendiğinde; 50 adet paketli beyaz peynir örneğinin 8'inde (%16), 50 adet açıkta satılan paketsiz beyaz peynir örneğinin 16'sında (%32) *S. aureus* pozitif olarak belirlendi (Tablo 12). *S. aureus* pozitif 24 adet beyaz peynir örneğinin analizi sonucunda 46 adet *S. aureus* izolatu elde edildi.

Tablo 12. Peynir örneklerinden izole edilen *S. aureus* dağılımı.

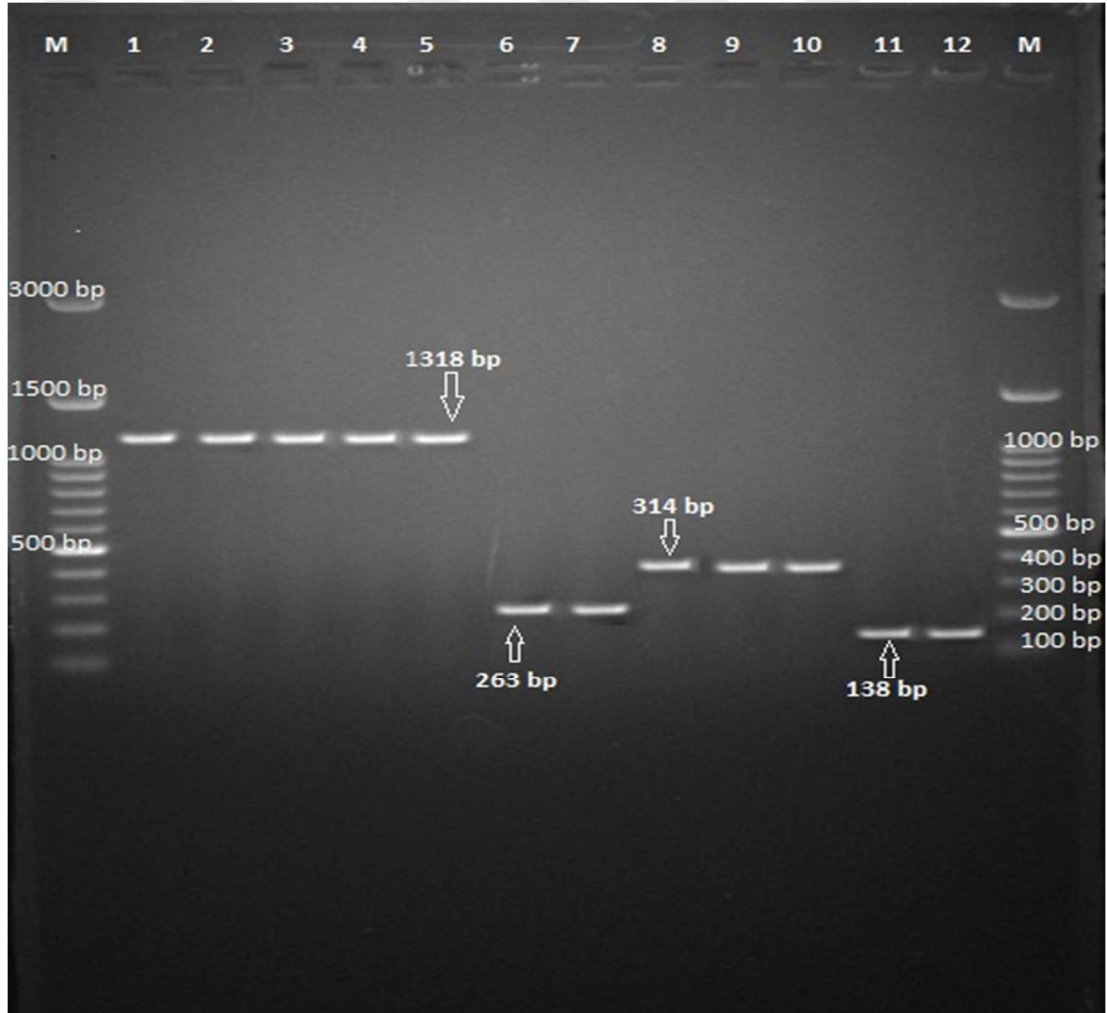
	<i>S. aureus</i>		Total (n)
	Var	Yok	
Paketli (%)	8 (16)	42 (84)	50 (100)
Paketsiz (%)	16 (32)	34 (68)	50 (100)
Total (%)	24 (24)	76 (76)	100 (100)

5.2. Beyaz Peynir Örneklerinden Elde Edilen *S. aureus* İzolatlarının Enterotoksin Gen Varlığı

24 adet beyaz peynir örneklerinden elde edilen toplam 46 *S. aureus* izolatu PCR yöntemi kullanılarak *sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *seg*, *seh* ve *sej* enterotoksin gen varlığına bakıldı. 46 suştan 1'i paketli ve 1'i paketsiz beyaz peynir örneğine ait olmak üzere 2'sinde *sed* genine rastlandı (Tablo 11).

5.3. Beyaz Peynir Örneklerinden İzole Edilen *S. aureus* İzolatlarında Antibiyotik Direnç Genlerinin Varlığı

Yapılan çalışmada 24 beyaz peynir örneğinden elde edilen toplam 46 *S. aureus* izolatının metisilin ve vankomisin antibiyotik dirençlilikleri, minimal inhibisyon konsantrasyon (MIC) yöntemi ile incelendi. Bu izolatlardan 22'sinin (%47.83) vankomisine dirençli olduğu fenotipik belirlendi ve genotipik olarak hiçbirinde *vanA* genine rastlanmadı. Ayrıca fenotipik olarak oksasiline dirençli olmayan tüm suşlar genotipik olarak incelendiğinde 3'ünün (%6.52) *mecA*, 6'sının (%13.04) *mecC* genini, 1'inin (%2.17) ise hem *mecA* hem de *mecC* genini taşıdığı PCR ile tespit edildi (Şekil 8).



Şekil 8. M: Marker (100 bp); 1-5: *S. aureus* izolatları (1318 bp); 6-7: Enterotoksin geni *sed* (263 bp); 8-9: Metisilin direnç geni (*mecA*) (314 bp); 11-12: metisilin direnç geni (*mecC*) (138 bp).

5.4. Beyaz Peynir Örneklerinden Elde Edilen *S. aureus* İzolatlarının Antibiyotik Dirençlilikleri

Yapılan çalışmada disk difüzyon yöntemi ile yapılan antibiyogram testi sonucu ile beyaz peynir örneklerinden elde edilen 46 adet *S. aureus* izolatının antibiyotik dirençlilikleri incelendi. Elde edilen sonuçlar Tablo 13'te verildi.

Tablo 13. Beyaz peynir örneklerinden elde edilen *S. aureus* izolatlarının antibiyotik dirençlilikleri.

İZOLATLAR		ANTİBİYOTİKLER										DİRENÇ GENLERİ	
		E	CN	C	SXT	RA	TE	CTX	P	OX	V	<i>mecA</i>	<i>mecC</i>
	İzolat 1	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	-	+
	İzolat 2	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	-	-
	İzolat 3	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	-	-
	İzolat 4	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S	-	-
	İzolat 5	R	R	R	S	R	R	R	R	S	R	+	-
	İzolat 6	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-
	İzolat 7	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-	-
	İzolat 8	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-
	İzolat 9	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-	-
	İzolat 10	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-	-
	İzolat 11	S	S	S	S	S	S	R	R	S	R	-	+
	İzolat 12	S	S	S	S	R	R	R	R	S	R	-	-
	İzolat 13	S	R	S	S	R	S	R	R	S	S	-	-
	İzolat 14	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-	-
	İzolat 15	S	S	S	S	R	S	R	R	S	R	-	-
	İzolat 16	S	S	S	S	S	R	R	R	S	R	-	-
	İzolat 17	S	S	S	S	S	R	R	R	S	R	-	+
	İzolat 18	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-
	İzolat 19	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-	-
	İzolat 20	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-	-
	İzolat 21	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	-	+
	İzolat 22	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	-	-
	İzolat 23	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	+	-
	İzolat 24	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-
	İzolat 25	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-
	İzolat 26	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	+	+
	İzolat 27	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	-	+
	İzolat 28	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-
	İzolat 29	R	R	R	S	R	R	R	R	S	S	-	-
	İzolat 30	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-

Tablo 13'ün devamı arka sayfadadır.

Tablo 13 (devamı). Beyaz peynir örneklerinden elde edilen *S. aureus* İzolatlarının antibiyotik dirençlilikleri.

		ANTİBİYOTİKLER										DİRENÇ GENLERİ	
		E	CN	C	SXT	RA	TE	CTX	P	OX	V	mecA	mecC
İZOLATLAR	İzolat 31	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-	-
	İzolat 32	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-	-
	İzolat 33	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	+	-
	İzolat 34	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-
	İzolat 35	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S	-	-
	İzolat 36	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R	-	-
	İzolat 37	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S	-	-
	İzolat 38	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R	-	-
	İzolat 39	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	-	-
	İzolat 40	S	S	S	S	S	R	S	S	S	R	-	-
	İzolat 41	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	-	+
	İzolat 42	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R	-	-
	İzolat 43	S	R	S	S	R	R	R	R	S	R	-	-
	İzolat 44	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-
	İzolat 45	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-	-
	İzolat 46	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-

R: Resistant, S: Susceptible

E: Eritromisin, CN: Gentamisin, C: Kloramfenikol, SXT: Trimethoprim-sülfamethoxazole,

RA: Rifampisin, TE: Tetrasiklin, CTX: Cefoxitin, P: Penisilin G, OX:Oksasilin, V:Vankomisin

EUCAST'a (2021) göre bu çalışmada 24 beyaz peynir örneğinden elde edilen toplam 46 *S. aureus* izolatının 3'ünün (%6.52) eritromisine, 5'inin (%10.87) gentamisine, 3'ünün (%6.52) kloramfenikole, 1'inin (%2.17) trimethoprim-sülfamethoxazole, 7'sinin (%15.21) rifampisine, 13'ünün (%28.26) tetrasikline, 20'sinin (%43.47) cefoxitine ve 16'sının (%34.78) penisilin G'ye karşı dirençli olduğu saptandı. 46 *S. aureus* izolatının, çalışmada kullanılan 8 antibiyotik çeşidinin tamamına karşı direnç gösterdiği tespit edildi. Çalışmada izolatların 43'ü (%93.48) eritromisine, 41'i (%89.13) gentamisine, 43'ü (%93.48) kloramfenikole, 45'i (%97.83) trimethoprim-sülfamethoxazole, 39'u (%84.79) rifampisine, 33'ü (%71.74) tetrasikline, 26'sı (%56.53) cefoxitine ve 30'u (%65.22) penisilin G'ye duyarlı olduğu bulundu. İzolatların 16'sı (%34.78) en az iki antibiyotiğe karşı dirençli bulundu (Tablo 13).

Bu çalışmada 24 beyaz peynir örneğinden elde edilen toplam 46 *S. aureus* izolatının 11'inin (%23.91) 10 antibiyotikten hiçbirine karşı direnç göstermediği, 13'ünün (%28.26) 1 antibiyotiğe, 12'sinin (%26.08) 2 antibiyotiğe, 1'inin (%2.17) 3 antibiyotiğe, 4'ünün (%8.69) 4 antibiyotiğe, 1'inin (%2.17) 5 antibiyotiğe, 1'inin (%2.17)

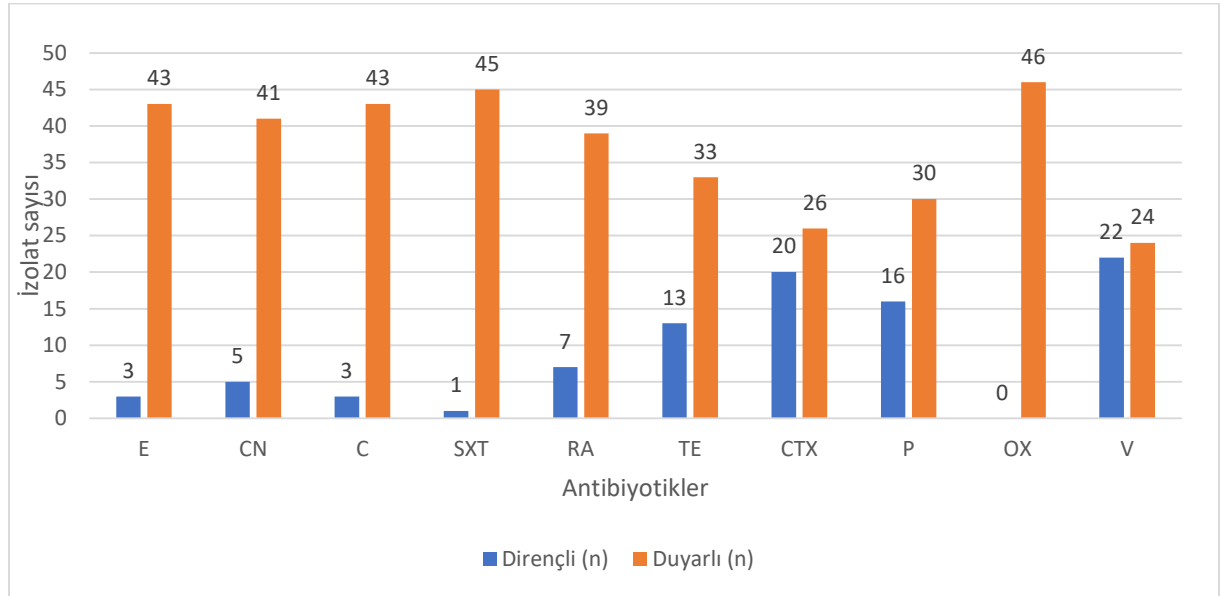
6 antibiyotiğe, 1'inin (%2.17) 7 antibiyotiğe ve 2'sinin (%4.34) 8 antibiyotiğe dirençli olduğu tespit edildi (Tablo 14 ve Şekil 9).

Tablo 14. Peynir örneklerinden izole edilen *S. aureus* izolatlarının antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık düzeyleri.

Antibiyotikler	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)
Eritromisin	3 (6.52)	43 (93.48)
Gentamisin	5 (10.87)	41 (89.13)
Kloramfenikol	3 (6.52)	43 (93.48)
Trimethoprim-sülfamethoxazole	1 (2.17)	45 (97.83)
Rifampisin	7 (15.21)	39 (84.79)
Tetrasiklin	13 (28.26)	33 (71.74)
Cefoxitin	20 (43.47)	26 (56.53)
Penisilin G	16 (34.78)	30 (65.22)
Oksasilin	0 (0)	46 (100)
Vankomisin	22 (47.82)	24 (52.18)

n: pozitif izolat sayısı

Ayrıca 24 beyaz peynir örneğinden elde edilen toplam 46 *S. aureus* izolatının oksasilin ve vankomisin antibiyotik dirençlilikleri, minimal inhibisyon konsantrasyon (MIC) yöntemi ile incelendi. MIC değerlendirme sonuçlarına göre izolatların hiçbirisi oksasiline dirençli bulunamadı. İzolatların 22'sinin (%47.82) ise vankomisine karşı dirençli olduğu tespit edildi.



Şekil 9. Beyaz peynir örneklerinden izole edilen *S. aureus* izolatlarının antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık düzeyleri.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Stafilokok türleri yaşamımızın içinde olan ve daima temas halinde olduğumuz hava, su, gıdalar, insanlar, hayvanlar ve çevresel yüzeylerde bulunabilen, susuz ortamda uzun süre yaşamını sürdürebilen, çok dirençli ve çok yönlü insan patojenlerinden biridir (Seo ve Bohach, 2007; Hennekinne ve ark., 2010; Bennett ve ark., 2013).

S. aureus, gıda zehirlenmesi, toksik şok sendromu ve haşlanmış cilt sendromu gibi toksin aracılı hastalıklara neden olma yeteneğine sahip olmanın yanı sıra (Marrack ve Kappler, 1990; Dinges ve ark., 2000; Omoe ve ark., 2002), toplumdaki pnömoni, postoperatif yara enfeksiyonları, endokardit ve bakteriyemi gibi enfeksiyonların ve hastane enfeksiyonlarının ana nedenidir (Lowy, 1998; Lindsay ve Holden, 2004). Ayrıca *S. aureus* en yaygın gıda kaynaklı hastalıklardan biri olarak bilinen stafilokok gıda zehirlenmesinin (SGZ) nedensel bir ajanıdır (Hennekinne ve ark., 2012). En sık zehirlenme *S. aureus*'un ürettiği enterotoksinlerden kaynaklanmaktadır (Balaban ve Rasooly, 2000). Gıda zehirlenmesi salgınlarının çoğunluğuna stafilokok enterotoksin tip A (SEA) neden olmaktadır (Balaban ve Rasooly, 2000; Le Loir ve ark., 2003). *S. aureus* kaynaklı gıda zehirlenmeleri dünya çapında ekonomik olarak en önemli gıda kaynaklı problemlerden biridir (El-Jakee ve ark., 2013).

Bu çalışmada, 2021 yılı Şubat-Mart ayları arasında Van ilinde market ve şarküterilerde satışa sunulan 100 adet (50 paketli ve 50 paketsiz) beyaz peynir örneği incelendi. Numunelerdeki *S. aureus* varlığı klasik kültür yöntemiyle belirlendikten sonra PCR yöntemiyle doğrulandı ve *S. aureus* olarak izole edilen suşların serotip identifikasyonu için de aynı yöntem (PCR) kullanıldı. Analiz sonucuna göre beyaz peynirlerdeki *S. aureus* sayısı 1.30-4.95 log kob/gr, ortalama 2.79 ± 0.26 log kob/gr olarak tespit edildi. Elde edilen bu değer; Bostan ve ark. (2006), Can (2011) ile Koçak'ın (2014) belirttiği değerden düşük, Sağun ve ark. (2001) ile Gödek ve ark.'nın (2021) belirttiği değerden ise yüksek bulundu. Tez çalışmasında örneklerin %24'ü *S. aureus* içermekteydi. Bu oranın Bolat (2006), Yücel ve Anıl (2011), Gücükoğlu ve ark. (2012) ve Kayılı'nın (2020) belirlediği orandan yüksek, Bingöl ve ark. (2012), Haque ve ark. (2018), Alghizzi ve Shani (2021) ile Güngören ve ark.'nın (2022) belirlediği orandan düşük olarak tespit edilmiştir. Çalışmalar arasında sayılarda ve oranlarda farklı *S. aureus* bulunması; peynir

yapımında kullanılan sütün mikrobiyal kalitesi, kullanılan sütün pastörizasyonuna dikkat edilip edilmemesi, peynir üretim aşamalarındaki farklı uygulamalar ve üretim süresi, peynirin olgunlaştırılıp olgunlaştırılmadığı, yeterli ve/veya yetersiz sanitasyon, üretim ve satış yerlerindeki personelin ve kullanılan alet-ekipman hijyeni ve incelenen numune sayısı gibi faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmada peynir numunelerinin %10'u Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği'nde belirtilen limitlerin (10^2 - 10^3 kob/gr) üzerinde olduğu, bunlardan %6'sının paketli, %14'ünün ise paketsiz peynirler olduğu belirlendi (Tablo 11).

Enterotoksijenik özelliğe sahip stafilocokların, en önemli türü *S. aureus*'tur. Besinlerde 10^5 kob/g ya da daha yüksek miktarlara ulaşması sonucu sentezlenen bir ekzotoksin olan enterotoksinin, ağız yoluyla alınması sonucu gıda zehirlenmeleri oluşmaktadır (Erol ve ark., 2004, EFSA).

Stafilokokal gıda zehirlenme (SGZ) vakalarının %90'ından fazlasına klasik olarak adlandırılan SEA, SEB, SEC ve SED enterotoksinleri neden olur. Süt ve süt ürünleri enterotoksik stafilocok kaynağı olabilirler (Orwin ve ark., 2001; Asao ve ark., 2003; Boynukara ve ark., 2008).

Çalışmamızda 1'i paketli 3'ü paketsiz toplam 4 (%4) peynir örneğinin enterotoksin oluşturma limitine (5 log kob/gr) (Tablo 11) yaklaştığı görülmüştür. Bu peynirlerde depolama, muhafaza ve hijyen koşullarına uyulmadığı takdirde enterotoksin oluşabileceği ve halk sağlığını tehlikeye atabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda 24 peynir örneğinden *S. aureus* tespit edildi. Bunlardan 46 adet *S. aureus* izolatu elde edildi. Bu izolatlarda *sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *seg*, *seh* ve *sej* enterotoksin genleri arandı. İzolatlardan 1 paketli 1 paketsiz beyaz peynir örneği olmak üzere, 2'sinde (%2) *sed* geni tespit edildi. Bu gene sahip izolatlarda uygun sayı ve koşullarda SED enterotoksininin oluşması söz konusu olduğundan tüketiminin riskli olabileceği kanaatine varıldı. Tez çalışmamızda *sed* geni ile ilgili elde ettiğimiz sonuç Ertaş ve ark. (2010), Gücükoğlu ve ark.'nın (2012) çalışmaları ile benzerdir.

EUCAST'a (2021) göre bu çalışmada 24 beyaz peynir örneğinden elde edilen toplam 46 *S. aureus* izolatının 3'ünün (%6.52) eritromisine, 5'inin (%10.87) gentamisine, 3'ünün (%6.52) kloramfenikole, 1'inin (%2.17) trimethoprim-sülfamethoxazole, 7'sinin (%15.21) rifampisine, 13'ünün (%28.26) tetrasikline, 20'sinin (%43.47) cefoxitine ve 16'sının (%34.78) penisilin G'ye karşı dirençli olduğu saptandı. Çalışmada kullanılan 8 antibiyotik çeşidinin tamamına karşı izolatlar direnç göstermiştir (Tablo 13).

Yapılan çalışmada incelenen izolatlarının 3'ünün (%6.52) eritromisine karşı dirençli olduğu ve bu değerin Bendahou ve ark. (2008) (%10), Can (2011) (%50), Zayda ve ark. (2020) (%12), Kayılı (2020) (%22), Cai ve ark. (2021) (%27.4), Prabakusuma ve ark. (2021) (%34.78) ile Güngören ve ark.'nın (2022) (%40.4) yaptıkları çalışmalardan daha küçük; Andre' ve ark. (2007) (%5), Spanu ve ark. (2010) (hiçbiri dirençli değil), Yücel ve Anıl (2011) (%3.7) ve Titouche ve ark.'nın (2019) (%2.9) yaptıkları çalışmalardan daha yüksek olduğu tespit edildi.

Bu çalışmada incelenen *S. aureus* izolatlarının 5'inin (%10.87) gentamisine dirençli olduğu bulundu. Bu değer, Zayda ve ark. (2020) (%36) ile Kayılı (2020) 'nın (%32) yaptıkları çalışmadaki orandan daha küçük, Andre' ve ark. (2007) (hiçbiri dirençli değil), Bendahou ve ark. (2008) (%5), Can (2011) (hiçbiri dirençli değil), Yücel ve Anıl (2011) (%5), Titouche ve ark. (2019) (hiçbiri dirençli değil) ile Prabakusuma ve ark.'nın (2021) (hiçbiri dirençli değil) nin yaptıkları çalışmalardan daha büyük olarak belirlendi.

Yapılan çalışmada incelenen izolatlarının 3'ünün (%6.52) kloramfenikole karşı dirençli olduğu bu oranın ise Bendahou ve ark.'nın (2008) (%5) sonuçlarıyla benzer; Titouche ve ark. (2019) (hiçbiri dirençli değil) ile Kayılı (2020)'nin yaptığı çalışmada belirlediği değerden yüksek bulundu.

Çalışmada, *S. aureus* izolatlarının 1'inin (%2.17) Trimethoprim-sülfamethoxazole dirençli olduğu tespit edildi. Bu değer Bendahou ve ark. (2008) (hiçbiri dirençli değil), Yücel ve Anıl (2011) (%1.2) ve Titouche ve ark. (2019) (hiçbiri dirençli değil), Cai ve ark.'nın (2021) (%3.2) çalışmalarındaki orandan büyük, Prabakusuma ve ark.'nın (2021) (%34.78) çalışmalarındaki orandan küçük olarak tespit edildi.

Çalışmada, *S. aureus* izolatlarının 7'sinin (%15.21) rifampisine dirençli olduğu, bu oranın Kayılı (2020) (%21) ile ve Cai ve ark. 'nın (2021) (%16.1) çalışmalarından daha düşük, Bendahou ve ark.'nın (2008) çalışmasından daha büyük olduğu belirlendi.

Tez çalışmasında elde edilen bu oran *S. aureus* izolatlarının 13 tanesinin (%28.26) tetrasikline dirençli bulundu. Bu değer, Andre' ve ark. (2007) (%25), Bendahou ve ark. (2008) (%25), Spanu ve ark. (2010) (%11.1), Can (2011) (%25), Yücel ve Anıl (2011) (%11.3), Kayılı (2020) (%6), Prabakusuma ve ark. (2021) (%21.74) ile Cai ve ark. (2021) (%22.6) yaptıkları çalışmalarda elde ettikleri orandan daha büyük, Titouche ve ark.'nın (2019) (%47.8) yaptıkları çalışmadan ise küçük olarak tespit edildi.

Bu çalışmada *S. aureus* izolatlarının 20'sinin (%43.47) cefoxitine dirençli olduğu, bu değer Özpınar (2011) (%13.11), Titouche ve ark. (2019) (%15.9) ile Prabakusuma ve ark.'nın (2021) (%21.74)'nın çalışmalarındaki değerlerden büyük, Zayda ve ark. 'nın (2020) (%64) yaptıkları çalışmasından daha küçük olduğu belirlendi.

Çalışmada, *S. aureus* izolatlarının 16'sının (%34.78) penisilin G'ye dirençli olduğu bu değer, Titouche ve ark. (2019) (%91.3) ile Kayılı'nın (2020) (%85)'nin yaptığı çalışmalardan daha küçük olduğu belirlendi.

Çalışmada, incelenen *S. aureus* izolatlarının tamamı (%100) oksasiline karşı duyarlı olarak tespit edildi. Bu sonuç, Spanu ve ark.'nın (2010) (hiçbiri dirençli değil) 'nın çalışmalarıyla benzer, Andre' ve ark. (2007) (%5), Bendahou ve ark.(2008) (%15), Can (2011) (%16.6), Özpınar (2011) (%14.75), Titouche ve ark. (2019) (%15.9), Zayda ve ark.(2020) (%60), Kayılı (2020) (%64), Cai ve ark. (2021) (%11.3) ile Prabakusuma ve ark.'nın (2021) (%21.74)'nin yaptığı çalışma sonuçlarından daha büyük orana sahiptir.

Çalışmada, izolatların 22'sinin (%47.82) vankomisine dirençli olduğu belirlendi. Bu oran, Kayılı (2020) (%19)'nin ile Cai ve ark. (2021) (%1.6) belirlediği orandan daha büyük, . Normanno ve ark. (2007), Andre' ve ark. (2007), Bendahou ve ark. (2008) , Spanu ve ark. (2010), Can (2011), Özpınar (2011), Zayda ve ark.(2020), Prabakusuma ve ark. (2021) ile Güngören ve ark.'nın (2022)'nin çalışmalarında belirlediği orandan daha büyük tespit edildi.

Çalışmada izolatların 16'sı (%34.78) iki veya daha fazla antibiyotiğe dirençli bulunmuştur. Bu değer Normanno ve ark. (2007) (%68.8), Kayılı (2020) (%75.29) ile

Can'ın (2011) (%58.33) çalışmalarında belirlediği çoklu antibiyotik dirençliliği oranından daha düşüktür.

Çalışmamızda elde edilen antibiyotik duyarlılık ve dirençlilik değerleri ile diğer çalışmalardaki arasındaki farklılıkların, *S. aureus* izolatlarının serotip farklılıklarından, coğrafi konum farklılıklarından, peynir yapımında kullanılan sütün elde edildiği hayvanın hastalık geçmişi, kontrolsüz ve uygun olmayan dozlarda antibiyotik kullanımından kaynaklanmış olabileceği kanaatindeyiz.

Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları 1941'den beri bilinmektedir. Günümüzde MRSA, hastanelerde ve toplumda oldukça yaygın bulunmaktadır. MRSA izolatlarının betalaktam grubu antibiyotikler dışında linkozamid, makrolid ve aminoglikozitler gibi diğer antibiyotiklere karşı çoklu direnç göstermektedir (Rice, 2006).

Yapılan çalışmalarda bazı *S. aureus* suşlarının *mecA* geni taşımalarına rağmen, metisiline karşı fenotipik olarak duyarlı oldukları görülmüştür. Bu suşlarda *mecI*'nin *mecA* transkripsiyonunu baskılamasından kaynaklanan ve çoğu β -laktam antibiyotiğinin *mecR1*'i aktive edememesinden dolayı metisiline duyarlılığın oluştuğu tespit edilmiştir (Lowy, 2003; Lee, 2006).

Metisilin duyarlılığını belirleyen oksasilin ve sefoksitin gibi testlerle pozitif sonuç veren, *mecA* genine sahip olmayan *S. aureus* izolatları, fenotipik olarak direnç gösterebilirler. Bunun muhtemel sebepleri arasında *mecA* homoloğu olan *mecC* geni ile β -laktam direnci sağlayan diğer faktörler gösterilebilir. Bu faktörler arasında, beta laktamazın aşırı üretimi ve penisilin bağlayan proteinlerin (PBP) yapısında meydana gelen mutasyonlar bulunmaktadır. (Garcia ve ark., 2011; Petersen ve ark., 2013).

Bu tez çalışmasında 46 izolattan 3'ünde (%6.52) *mecA* geni belirlendi (Tablo 13).Yapılan bazı çalışmalar *S. aureus* izolatlarından *mecA* geni tespit edemediklerini (Huber ve ark., 2010; Bulajic ve ark., 2017), bazı çalışmalarda (Mirzaei ve ark., 2011; Giacinti ve ark., 2017) daha düşük, bazı çalışmalarda (Can, 2011; Özpınar, 2011; Obaidat ve ark., 2017) ise daha yüksek oranda *mecA* geni tespit etmişlerdir.

2011 yılında hayvan ve insan enfeksiyonundan izole edilen *S. aureus*'ta *mecC* geni tespit edilmiştir. *mecA* homoloğu olan *mecC* genini taşıyan izolatlar seyrek olarak

saptanır ve başlıca Avrupa ülkelerinde rapor edilmiştir. Duyarlılık testi çalışmaları, *mecC* geninin MRSA'nın tipik olarak sefoksitine dirençli ancak oksasiline duyarlı olarak tespit edildiğini göstermiştir. Bu nedenle, sefoksitin *mecC* geni taşıyan MRSA izolatlarının saptanması için önemli bir test olduğu bildirilmektedir (Palavecino, 2020).

Tez çalışmasında izolatların 6'sının (%13.04) *mecC* geni taşıdığı belirlendi (Tablo 13). Bazı araştırmacılar (Papadopoulos ve ark., 2018; Bulajic ve ark., 2017; Obaidat ve ark., 2017; Johler ve ark., 2018; Haque ve ark., 2018; Alghizzi ve ark., 2021; Lemma ve ark., 2021) *S. aureus* izolatlarında *mecC* genini tespit edemediklerini, bazıları (Paterson ve ark., 2014; Giacinti ve ark., 2017; Taban ve ark., 2021) çalışmamızdaki orandan daha düşük oranda *mecC* geni tespit ettiklerini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda 1 izolatta (%2.17) hem *mecA* geni hem de *mecC* geni tespit edilmiştir. Bu oran Taban ve ark.'nın (2021) çalışması ile benzerdir.

Bu çalışmada elde edilen MRSA değerleri ve tespit edilen direnç genleri ve sayısı ile diğer çalışmalarda arasındaki farklılıkların, *S. aureus* izolatlarının serotip farklılıklarından, numune kaynaklarının hastalık geçmişi, beslenmesi, yetiştirme bölgesi ve çevresel farklılıklardan, kontrolsüz ve uygun olmayan dozlarda antibiyotik kullanımından kaynaklanmış olabileceği kanaatine varıldı.

Yapılan çalışmada *mecA* ve *mecC* genleri fenotipik olarak oksasiline duyarlı izolatlarda tespit edildi.

Vankomisin, ciddi MRSA enfeksiyonları için standart tedavi olarak kabul edilir (Li ve ark., 2011). Aynı zamanda MRSA enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan seçilmiş özel bir antibiyotiktir, bu nedenle vankomisine dirençli *S. aureus*'un (VRSA) ortaya çıkması, çoklu antibiyotiğe dirençli *S. aureus* ile enfekte hastaların tedavilerindeki uygulamalar için ciddi endişeler oluşturmaktadır (Spanu ve ark., 2014).

Çalışmada izolatların %43.83'ü fenotipik olarak vankomisine dirençli olmasına rağmen hiçbir izolat *vanA* geni taşımamaktaydı. Özpınar'ın (2011) yaptığı çalışma sonucu elde edilen sonuçlar çalışmamız ile benzerdir. Ayrıca Cai ve ark. (2021) izolatlarında *vanA* geni tespit etmiş olsalar bile izolatların vankomisine fenotipik olarak dirençli olmadığını bildirmişlerdir.

Fenotipik antibiyotik dirençliliği olan izolatlarda aynı antibiyotiğe ait direnç genlerine rastlanılmaması ampisilin, tetrasiklin, sülfametoksazole ait farklı direnç mekanizmalarının (integron, plazmid ve transpozon gibi) olduğunu düşündürmektedir.

S. aureus metisiline karşı homojen ve heterojen direnç gösterir. Homojen direnç, *mecA* genine sahip olan *S. aureus*'larda bu genin aktif olması durumudur ve antibiyotik testlerinde fenotipik direnç gösterir. *mecA* geni eksprese olmayan heterojen dirençli *S. aureus* suşları, antibiyotik testlerinde dirençli olması gerekirken duyarlı olarak saptanmaktadır (Çiftçi ve ark., 2009; Doğan ve ark., 2018). Bu durum göz önünde bulundurulduğunda gıda hayvanlarına antibiyotik uygulanırken sadece fenotipik analizin yeterli olmadığı aynı zamanda direnç genlerinin varlığına da bakılması gerektiği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak;

Yaptığımız bu çalışmada, 2021 yılı Şubat ve Mart aylarında Van ilinde satışa sunulan toplam 100 adet (50 adet paketli ve 50 adet paketsiz açıkta satılan) beyaz peynir örneği incelendi. Örneklerde *S. aureus* varlığı klasik kültür yöntemiyle belirlendikten sonra PCR yöntemiyle doğrulandı. Ayrıca *S. aureus* olarak izole edilen suşların serotip identifikasyonu için PCR yöntemi kullanıldı. İzole edilen suşların 10 farklı antibiyotiğe karşı dirençlilik durumları, disk difüzyon ve minimal inhibisyon konsantrasyonu MIC yöntemiyle belirlendi ve sonuçlar literatürdeki verilerle karşılaştırılarak tartışıldı. Sonuç olarak:

- Süt veren hayvanlarda meme sağlığına ve sağım hijyenine özen gösterilmeli, süt ürünleri üretiminde pastörize süt kullanımı ve pastörizasyon sonrası kontaminasyonun önlenmesi gerekmektedir.
- Peynirle işlenecek süt ile temas edecek alet ve ekipmanın temizlik ve dezenfeksiyonu etkin ve sürekli bir şekilde yapılmalıdır.
- İşleme tesislerinde çalışan personellere hijyen eğitimi verilmelidir.
- Personel hijyenine yönelik sürekli, etkin, titiz ve denetlenebilir uygulamalar yapılmalı, ellerin temizlik ve dezenfeksiyonuna dikkat edilmeli, gerektiği yerde eldiven, bone ve ağız maskesi kullanımına özen gösterilmeli, çalışanların çıplak elle gıdalara temas etmesi ve yaralı eller ile çalışmaları önlenmelidir.

- *S. aureus* kaynaklı intoksikasyonları önlemek amacıyla gıda teknolojisindeki uygulanan ısı işlemleri, soğutma, uygun koşullarda muhafaza gibi işlemlerle stafilocokların gıdalarda çoğalması ve toksin oluşturması önlenmelidir.
- Süt işleme tesislerinde işletmenin hava kalitesi kontrol edilebilir olmalıdır.
- Halk sağlığı açısından antibiyotik dirençliliğini azaltmak amacıyla peynire işlenecek sütün antibiyotikli olup olmadığı kontrol edilmelidir.
- Antibiyotik direnç gelişiminin engellenmesi amacıyla üretici ve tüketiciler bilgilendirilmeli ve beşerî hekimlikte tedavi amacıyla kullanılan preparatlar hayvanlarda kullanılmamalıdır. Ayrıca antibiyotiklerin bilinçsiz kullanımının önüne geçilerek kalıntı izleme programları düzenli olarak uygulanmalıdır.
- Gıda işletmelerinde tehlike analizleri (HACCP), iyi üretim ve hijyen uygulamalarına (GMP) yönelik gıda güvenliği sistemlerinin etkin ve kontrollü uygulanması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abunna F, Abriham T, Gizaw F, Beyene T, Feyisa A, Ayana D, et al. *Staphylococcus*: isolation, identification and antimicrobial resistance in dairy cattle farms, municipal abattoir and personnel in and around Asella, Ethiopia. *J Vet Sci Technol*. 2016;7(383):2.
- Adams MR, Moss MO. *Food microbiol*. Third edition. North Yorkshire/ U.K: The Royal Society of Chemistry. 2008.
- Aguilar CEG, Rossi Junior OD, Vidal AMC, Ribeiro LF, Rossi GAM. Microbial quality of industrial and retail market grated parmesan cheese in the State of São Paulo, Brazil. *Ciência Rural*. 2016;46:2257-2263.
- Akineden Ö, Hassan AA, Schneider E, Usleber E. Enterotoxigenic properties of *Staphylococcus aureus* isolated from goats' milk cheese. *Int J Food Microbiol*. 2008;124(2):211-216.
- Al-Ashmawy MA, Sallam KI, Abd-Elghany SM, Elhadidy M, Tamura T. Prevalence, molecular characterization, and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from milk and dairy products. *Foodborn Pathogen Dis*. 2016;13(3):156-162.
- Alghizzi M, Shami A. The prevalence of *Staphylococcus aureus* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in milk and dairy products in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi J Biological Sci*. 2021;28(12):7098-7104.
- André MCD, Campos MRH, Borges LJ, Kipnis A, Pimenta FC, Serafini AB. Comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from food handlers, raw bovine milk and Minas Frescal cheese by antibiogram and pulsed-field gel electrophoresis following Smal digestion. *Food Control*. 2008;19(2):200-207.
- Anonim 2022. <https://www.fsai.ie/search-results.html?searchString=aureus>.
- Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:16-23.
- Arefi F, Mohsenzadeh M, Razmyar J. Isolation, antimicrobial susceptibility and *mecA* gene analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Iranian white cheeses. *Iranian J Vet Res*. 2014;15(2):127-131.
- Argudín AM, Mendoza MC, Rodicio MR. Food Poisoning and *Staphylococcus aureus* Enterotoxins. *Toxins*. 2010;2:1751-1773.
- Asao T, Kumeda Y, Kawai T, Shibata T, Oda H, Haruki K, et al. 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*. 2003;130:33-40.
- Ayar A, Akın N, Sert D. Bazı peynir çeşitlerinin mineral kompozisyonu ve beslenme yönünden önemi. *Türkiye*. 2006;9:24-26.
- Balaban N, Rasooly A. Staphylococcal enterotoxins. *Int J Food Microbiol*. 2000;61:1-10.
- Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(4):870-926.

- Bendahou A, Lebbadi M, Ennane L, Essadqui FZ, Abid M. Characterization of *Staphylococcus* species isolated from raw milk and milk products (lben and jben) in North Morocco. J Infect Develop Count. 2008;2(03):218-225.
- Bennett RW, Lancette GA. *Staphylococcus aureus* ve staphylococcal enterotoxins. In: Downes, FP and Ito, K., Eds., Compendium of Methods for the Microbiological Examination of Foods, 4 Edition, APHA, Washington DC. 2001;387-403.
- Bennett RW, Hait JM, Tallent SM. *Staphylococcus aureus*. Labbé RG, García S. editors. Guide to foodborne pathogens. Second Edition. India: Wiley-Blackwell. 2013.
- Bergdoll M, Schlievert P. Toxic shock syndrome toxin. The Lancet. 1984;324(8404):691.
- Bergdoll MS. Enterotoxins. Staphylococci and Staphylococcal Infections. 1983; 559.
- Betley MJ, Mekalanos JJ. Nucleotide sequence of the type A staphylococcal enterotoxin gene. J Bacteriol. 1988;170(1):34-41.
- Betley MJ, Mekalanos JJ. Staphylococcal enterotoxin A is encoded by phage. Sci. 1985;229(4709):185-187.
- Bhatia A, Zahoor S. *Staphylococcus aureus* enterotoxins: A review. J Clin Diagnost Res. 2007;1(2):188-197.
- Bingöl EB, Çetin Ö, Colak H, Hampikyan H. Presence of enterotoxin and verotoxin in Turkish cheeses sold in İstanbul. Turkish J Vet Anim Sci. 2012;36(4):424-432.
- Bingöl KK, Toğay SÖ. Urfa peynirlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında enterotoksin üretim potansiyeli ve metisilin dirençliliği. Akademik Gıda. 2017;15(1):29-35.
- Bolat S. Ankara Yöresinde Tüketime Sunulan Beyaz Peynirlerde Salmonella ve Bazı Patojen Bakterilerin Bulunma Sıklığı ve Proteolitik Aktiviteleri. [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2006.
- Borst DW, Betley MJ. Phage-associated differences in staphylococcal enterotoxin A gene (sea) expression correlate with sea allele class. Infect Immun. 1994;62(1):113-118.
- Bostan K, Çetin Ö, Büyükcinal S, Ergün Ö. Pişirmeye hazır köfte ve beyaz turşu peynirinde *Staphylococcus aureus* ve stafilokokal enterotoksinlerin varlığı. İstanbul Üniv Vet Fak Derg. 2006;32(3):31-39.
- Boynukara B, Gulhan T, Alisarli M, Gurturk K, Solmaz H. Classical enterotoxigenic characteristics of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine subclinical mastitis in Van, Turkey. Int J Food Microbiol. 2008;125(2):209-211.
- Bridson EY. The oxid manual (8th ed.). Basingstoke: Oxoid Ltd. 1998.
- Bulajic S, Colovic S, Misic D, Djordjevic J, Savic-Radovanovic R, Asanin J, et al. Enterotoxin production and antimicrobial susceptibility in Staphylococci isolated from traditional raw milk cheeses in Serbia. J Env Sci Health. 2017;52(12):864-870.
- Cai H, Kou X, Ji H, Wang X, Wang H, Zhang Y, et al. Prevalence and characteristics of *Staphylococcus aureus* isolated from Kazak cheese in Xinjiang, China. Food Control. 2021;123:107759.

- Cambaztepe F. Farklı Şekillerde Muhafaza Edilen Civil Peynirlerinde Proteoliz ve Bazı Mikrobiyolojik, Fiziksel, Kimyasal ve Duyusal Özelliklerin Tespiti [Yüksek lisans tezi]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2006.
- Can HY, Celik TH. Detection of enterotoxigenic and antimicrobial resistant *Staphylococcus aureus* in Turkish cheeses. Food Control. 2012;24(1-2):100-103.
- Can HY. Farklı Tip Peynirlerde *Staphylococcus aureus*'un Enterotoksin Oluşturma Yeteneği ile Antibiyotik Direncinin Belirlenmesi [Doktora Tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2011.
- Çizman M. The use and resistance to antibiotics in the community. Int J Antimic Agent. 2003;21(4):297-307.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria, VET08, 4th Edition, 2018, USA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, M100S, 26th Edition, 2010, USA.
- Cremonesi P, Perez G, Pisoni G, Moroni P, Morandi S, Luzzana M, et al. Detection of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* isolates in raw milk cheese. Lett App Microbiol. 2007;45(6):586-591.
- Cumhur Ö. Peynir benzeri bir üründe farklı protein kaynaklarının yapısal özelliklere etkilerinin belirlenmesi [Yüksek lisans tezi]. İstanbul: İstanbul Teknik Üniversitesi; 2008.
- Çakmakçı S. Peynirde olgunlaşma. Development. 2008;46:128-135.
- Çiftçi İH, Altındış M, Çetinkaya Z, Aşık G, Aktepe OC. Klinik örneklerden izole edilen stafilkoklarda *mecA* varlığının araştırılması. Kocatepe Tıp Derg. 2009;10(1):17-20.
- das Does MT, Dias RS, Arcuri EF, da Nobrega JE, Ferreira CLDF. Enterotoxigenic potential of *Staphylococcus aureus* isolated from Artisan Minas cheese from the Serra da Canastra-MG, Brazil. Food Sci Technol. 2013;33(2):271-275.
- de Buyser ML, Dufour B, Maire M, Lafarge V. Implication of milk and milk products in food-borne diseases in France and in different industrialised countries. Int J Food Microbiol. 2001;67:1-17.
- Demir P, Erkan S, Öksüztepe G. Elazığ'da satılan şavak tulum peynirlerinin mikrobiyolojik kalitesi. Harran Üniv Vet Fak Derg. 2018;7(1):15-20.
- Demirci M, Simsek O. Süt İşleme Teknolojisi, Hasad Yayıncılık Ltd. Şti. Rebel Ofset, İstanbul. 1997;246.
- Demirgöl F, Demirgöl R. Laktoz intoleransın prevalansı, teşhisi ve laktozsuz beslenme tavsiyeleri. Food Health. 2019;5(4):281-290.
- Demirsıkan S, Tuncer Y. Tulum Peynirinde *Staphylococcus aureus* yaygınlığı ve antibiyotik direnç profillerinin ve direnç genlerinin belirlenmesi. Mühendislik Bil Tas Derg. 2021;9(3):822-832.
- Demirtürk N, Demirdal T. Antibiyotiklerde direnç sorunu. Kocatepe Tıp Derg. 2004;5(2).
- Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Rev. 2000;13(1):16-34.

- Doğan B, Palaz M, İzgür M. Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* ve Önemi. Etlik Vet Mikrobiyol Derg. 2018;29(2):157-161.
- Dzidic S, Suskovic J, Kos B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects. Food Technol Biotechnol. 2008;46(1):11-21.
- Ektik N. Balıkesir İlinde Süt ve Süt Ürünlerindeki Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*' un Prevalansı ve Antibiyotik Dirençliliği. [Yüksek lisans tezi]. Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi; 2015.
- El-Jakee JK, Aref NE, Gomaa A, El-Hariri MD, Galal HM, Omar SA, et al. Emerging of coagulase negative staphylococci as a cause of mastitis in dairy animals: An Environmental Hazard. Int J Vet Sci Med. 2013;1-5.
- Elmalı G, Uylaşer V. Geleneksel gıdalardan çeşil peynirinin üretimi ve özellikleri. Uludağ Üniv Ziraat Fak Derg. 2012;26(1):83-92.
- Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol. 2000;38:1008-1015.
- Ergün Ö, Bostan K, Sağun E. Van otlu peynirlerinde mikrobiyolojik kalite ve küf florası. YYU Vet Fak Derg. 1992;3(1):53-59.
- Erol İ, İşeri Ö. Stafilokokal enterotoksinler. Ankara Üniv Vet Fak Derg. 2004;51(3):239-249.
- Erol İ. Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. Ankara: Pozitif Matbaacılık. Bölüm: *Staphylococcus aureus*. 2007;135-144.
- Ertas N, Gönülalan Z, Yıldırım Y, Kum E. Detection of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in sheep cheese and dairy desserts by multiplex PCR technique Int J Food Microbiol. 2010;142(1-2):74-77.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 11.0, valid from 2021-01-01 [Internet]. 2021 [Erişim Tarihi 01 Ocak 2021]. Erişim adresi: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v11.0_Breakpoint_Tables.pdf
- European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control (EFSA and ECDC). The European Union one health 2018 zoonoses report. EFSA J. 2019;17(12):5926.
- European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control (EFSA and ECDC). The European Union one health 2019 zoonoses report. EFSA J. 2021;1(2):6406.
- European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control (EFSA and ECDC). The European Union one health 2020 zoonoses report. EFSA J. 2021;19(12):6971.
- Ferry T, Thomas D, Genestier AL, Bes M, Lina G., Vandenesch F, Etienne J. Comparative prevalence of superantigen genes in *Staphylococcus aureus* isolates causing sepsis with and without septic shock. Clin Infect Dis. 2005;41(6):771-777.

- Founou LL, Founou RC, Essack SY. Antibiotic resistance in the food chain: a developing country-perspective. *Front Microbiol.* 2016;7:1881.
- Fox PF, Mcsweeney PLH. Cheese: An overview. Pages: 1-19. In: *Cheese Chemistry, Physics and Microbiology, Third Edition, Volume 1, General Aspects.* Elsevier Academic Press, London. ISBN 0-1226-3652-X. Edited by Patrick F Fox, Paul L H McSweeney, Timothy M Cogan and Timothy P Guinee. 2004.
- Fox PF. General and Historical Aspects Milk Proteins. Fox PF, McWeeney PLH. *Advanced Dairy Chemistry. Volume 1. Third Edition. Part A,* Springer Verlag Publish. New York. 2003.
- Furuya EY, Lowy FD. Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting. *Nature Rev Microbiol.* 2006;4(1):36-45.
- García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H, Webb CR, Brown DF, Curran MD, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(8):595-603.
- Garipçin M, Şeker E. İnsanlarda ve Hayvanlarda Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) Enfeksiyonları. *Elektronik Mikrobiyol Derg.* 2013;11(1):44-66.
- Giacinti G, Carfora V, Caprioli A, Sagrafoli D, Marri N, Giangolini G, et al. Prevalence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying *mecA* or *mecC* and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in dairy sheep farms in central Italy. *J Dairy Sci.* 2017;100(10):7857-7863.
- Gödek Z, Mustafa N, Semerci AB, Tunç K. Sakarya ilindeki halk pazarlarında açıkta satılan beyaz peynirlerin mikrobiyal kalitelerinin belirlenmesi. *ALKÜ Fen Bil Derg.* 2021;3(1):44-49.
- Gücükoğlu A, Onur Kevenk T, Uyanık T, Çadirci Ö, Terzi G, Alisharli M. Detection of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* in raw milk and dairy products by multiplex PCR. *J Food Sci.* 2012;77(11):M620-M623.
- Güngören A, Demircioğlu A, Saytekin AM. Beyaz peynir örneklerinden *Staphylococcus aureus* suşlarının izolasyonu, makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLSB) direnç fenotipleriyle, metisilin ve vankomisin duyarlılıklarının belirlenmesi. *Harran Üniv Vet Fak Derg.* 2022;11(1):1-1.
- Haque ZF, Sabuj AAM, Mahmud MM, Pondit A, Islam MA, Saha S. Characterization of *Staphylococcus aureus* from milk and dairy products sold in some local markets of Mymensingh district of Bangladesh. *J Nutr.* 2018;8(6):1000743.
- Hennekinne JA, De Buyser ML, Dragacci S. *Staphylococcus aureus* and its food poisoning toxins: characterization and outbreak investigation. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36(4):815-836.
- Hennekinne JA, Ostyn A, Guillier F, Herbin S, Prufer AL, Dragacci S. How should staphylococcal food poisoning outbreaks be characterized. *Toxins.* 2010;2(8):2106-2116.
- Holmberg SD, Blake PA. Staphylococcal food poisoning in the United States: new facts and old misconceptions. *Jama.* 1984;251(4):487-489.

- Huang IY, Hughes JL, Bergdoll MS. Complete amino acid sequence of staphylococcal enterotoxin A. J Biol Chem. 1987;262(15):7006-7013.
- Huber H, Koller S, Giezendanner N, Stephan R, Zweifel C. Prevalence and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans in contact with farm animals, in livestock and in food of animal origin, Switzerland, 2009. Euro Surveill. 2010;15:19542.
- Huseby M, Shi K, Brown CK, Digré J, Mengistu F, Seo KS, et al. Structure and Biological Activities of Beta Toxin from *Staphylococcus aureus*. J. Bacteriol. 2007;189(23):8719-8726.
- Jakobsen RA, Heggebø R, Sunde EB, Skjervheim M. *Staphylococcus aureus* and *Listeria monocytogenes* in Norwegian raw milk cheese production. Food Microbiol. 2011;28(3):492-496.
- Jarraud S, Peyrat MA, Lim A, Tristan A, Bes M, Mougé C, et al. egc, a highly prevalent operon of enterotoxin gene, forms a putative nursery of superantigens in *Staphylococcus aureus*. J Immun. 2001;166(1):669-677.
- Jay JM, Loessner MJ, Golden DA. Modern Food Microbiology. Seventy Edition. USA: Springer; 2005.
- Jevons MP, Coe AW, Parker MT. Methicillin resistance in staphylococci. Lancet. 1963;904-7.
- Jöhler S, Macori G, Bellio A, Acutis PL, Gallina S, Decastelli L. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolated along the raw milk cheese production process in artisan dairies in Italy. Journal of dairy science. 2018;101(4):2915-2920.
- Jørgensen HJ, Mørk T, Høgåsen HR, Rørvik LM. Enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* in bulk milk in Norway. J App Microbiol. 2005;99(1):158-166.
- Jørgensen HJ, Mørk T, Rørvik LM. The occurrence of *Staphylococcus aureus* on a farm with small-scale production of raw milk cheese. J Dairy Sci. 2005;88(11):3810-3817.
- Kamber U. Traditional Turkey cheeses and their classification. Van Vet J. 2015;26(3):161-171.
- Kanaan MHG, AL-Shammary AHA. Detection of methicillin or multidrug resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in locally produced raw milk and soft cheese in Baghdad markets. Iraqi J Vet Med. 2013;37(2):226-231.
- Kaya S, Çetin E, Arıkan S, Tetik T, Kespiç H, Yaşar S. Tavuklardan izole edilen *E. coli*, klebsiella ve enterokoklarda antibiyotik duyarlılık durumları. SDÜ Tıp Fak Derg. 2007;14(2):24-27.
- Kayılı E. Beyaz peynirlerde koagülaz pozitif *Staphylococcus aureus* varlığının araştırılması ve antibiyotik dirençlilik düzeyinin belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2020.
- Kaynar P. Ülkemiz peynirleri üzerine mikrobiyolojik araştırmalar. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2011;41(1):1-8.
- Kérouanton A, Hennekinne JA, Letertre C, Petit L, Chesneau O, Brisabois A, et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* strains associated with food poisoning outbreaks in France. Int J Food Microbiol. 2007;115(3):369-375.

- Kılıç S, Uysal H, Kavas G, Akbulut N, Kesenkas H. Türk taze keçi peynirinin üretimi ve bazı özellikleri. Pak J Biol Sci. 2004;7(6):1037-1039.
- Kırmacı HA, Hayaloğlu AA, Özer HB, Atasoy AF, Levent O. Effects of wild-type starter culture (artisanal strains) on volatile profile of urfa cheese made from ewe milk. Int J Food Propert. 2015;18(9):1915-1929.
- Kiraz Ş. Çorum Yöresinde Üretilen Geleneksel Kargı Tulum Peynirlerinin Bazı Bileşim Özelliklerinin Belirlenmesi [Yüksek lisans tezi]. Çorum: Hitit Üniversitesi; 2018.
- Kloos WE, Bannerman TL. Update on Clinical Significance of Coagulase-Negative Staphylococci. Clin Microbiol Rev. 1994;7(1):117-140.
- Koçak C, Aydemir S, Seydim ZB. Levels of proteolysis in important types of Turkish cheeses. Gıda. 2005;30(6):395-398.
- Koçak C, Gürsel A. New aspects in Tulum cheese technology. In Proceedings of the Fifth Egyptian Conference for Dairy Sci Technol. 1992;15-23.
- Koçak P. Aydın İlindeki Mandıralarda Üretilip Satışa Sunulan Beyaz, Tulum, Kaşar ve Lor Peynirlerinin Mikrobiyolojik Kalitesinin Araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi; 2014.
- Kurt A, Cakmakci S, Caglar A. Süt ve mamülleri muayene ve analiz metotları rehberi. Atatürk Univ Ziraat Fak Yay. 1993;(18):1-238.
- Küçükçetin A, Milci S. *Staphylococcus aureus* ile kontamine olan peynirlerden kaynaklanan gıda zehirlenmeleri. Gıda Derg. 2008;33(3):129-135.
- Küplülü Ö. Pastörize sütlerde ELISA tekniği ile stafilokokal enterotoksin varlığının belirlenmesi. Turkish J Vet Anim Sci. 2002;26(3):631-637.
- Le Loir Y, Baron F, Gautier M. *Staphylococcus aureus* and food poisoning. Gen Moleculer Res. 2003;2(1):63-76.
- Lee HJ. Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from cattle and chicken, and analyses of their *mecA*, *mecR1* and *mecI* genes. Vet Microbiol. 2006;114:155-159.
- Lee JH. Methicillin (oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from major food animals and their potential transmission to humans. Appl Environ Microbiol. 2003;69(11):6489-6494.
- Lemma F, Alemayehu H, Stringer A, Eguale T. Prevalence and antimicrobial susceptibility profile of *Staphylococcus aureus* in milk and traditionally processed dairy products in Addis Ababa, Ethiopia. BioMed Res Int. 2021.
- Letertre C, Perelle S, Dilasser F, Fach P. A strategy based on 5' nuclease multiplex PCR to detect enterotoxin genes sea to sej of *Staphylococcus aureus*. Molecul Cellular Prob. 2003;17(5):227-235.
- Letertre C, Perelle S, Dilasser F, Fach P. Identification of a new putative enterotoxin SEU encoded by the egc cluster of *Staphylococcus aureus*. J Appl Microbiol. 2003;95(1):38-43.
- Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Natur Med. 2004;10(12):122-129.

- Li H, Zhang T, Huang J, Zhou Y, Zhu J, Wu B. Factors associated with the outcome of life-threatening necrotizing pneumonia due to community-acquired *Staphylococcus aureus* in adult and adolescent patients. *Res.* 2011;81(6):448-460.
- Lindsay JA, Holden MT. *Staphylococcus aureus*: superbug, super genome? *Trend Microbiol.* 2004;12(8):378-385.
- Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest.* 2003;111(9):1265-1273.
- Lowy FD. *Staphylococcus aureus* Infections. *The New England Journal of Medicine.* 1998;339(8):520-532.
- Markey B, Leonard F, Archambault M, Cullinane A, Maguire D. *Clin Vet Microbiol.* Second edition. China: Mosby Elsevier; 2013. Section 2: Bacteriol; 105-121.
- Marrack P, Kappler J. The Staphylococcal Enterotoxins and Their Relatives. *Sci.* 1990;248:705-711.
- McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annual Reviews in Microbiology.* 2001;55(1):77-104.
- Mirzaei H, Tofighi A, Sarabi HK, Farajli M. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in raw milk and dairy products in Sarab by culture and PCR techniques. *J Anim Vet Advanc.* 2011;10(23):3107-3111.
- Monecke S, Gavier-Widen D, Mattsson R, Rangstrup-Christensen L, Lazaris A, Coleman, DC ve ark. Detection of *mecC*-positive *Staphylococcus aureus* (CC130-MRSA-XI) in diseased European hedgehogs (*Erinaceus europaeus*) in Sweden. *PloS one.* 2013;8(6):e66166.
- Montville TJ. Biosafety challenges for the food microbiology laboratory. *J Food Safe.* 2012;32(2):184-188.
- Morandi S, Brasca M, Lodi R, Cremonesi P, Castiglioni B. Detection of classical enterotoxins and identification of enterotoxin genes in *Staphylococcus aureus* from milk and dairy products. *Vet Microbiol.* 2007;124(1-2):66-72.
- Munson SH, Tremaine MT, Betley MJ, Welch RA. Identification and characterization of staphylococcal enterotoxin types G and I from *Staphylococcus aureus*. *Infet Immun.* 1998;66(7):3337-3348.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA . *Med Microbiol.* 8th ed. Canada: Elsevier; Cahapter 18, *Staphylococcus* and related gram-positive cocci; 2016;170-182.
- Normanno G, Firinu A, Virgilio S, Mula G, Dambrosio A, Poggiu A, et al. Coagulase-positive Staphylococci and *Staphylococcus aureus* in food products marketed in Italy. *Int J Food Microbiol.* 2005;98:73-79.
- Normanno G, La Salandra G, Dambrosio A, Quaglia NC, Corrente M, Parisi A, et al. Occurrence, characterization and antimicrobial resistance of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* isolated from meat and dairy products. *Int J Food Microbiol.* 2007;115(3):290-296.
- Obaidat MM, Bani Salman AE, Roess AA. High prevalence and antimicrobial resistance of *mecA Staphylococcus aureus* in dairy cattle, sheep, and goat bulk tank milk in Jordan. *Tropic Anim Health Product.* 2018;50(2):405-412.

- Omoe K, Hu DL, Takahashi-Omoe H, Nakane A, Shinagawa K. Comprehensive analysis of classical and newly described staphylococcal superantigenic toxin genes in *Staphylococcus aureus* isolates. FEMS Microbiol Lett. 2005;246(2):191-198.
- Omoe K, Ishikawa M, Shimoda Y, Hu DL, Ueda S, Shinagawa K. Detection of *seg*, *seh*, and *sei* genes in *Staphylococcus aureus* isolates and determination of the enterotoxin productivities of *Staphylococcus aureus* isolates harboring *seg*, *seh*, or *sei* genes. J Clin Microbiol. 2002;40(3):857-862.
- Ono HK, Omoe K, Imanishi KI, Iwakabe Y, Hu DL, Kato H, et al. Identification and characterization of two novel staphylococcal enterotoxins, types S and T. Infect Immun. 2008;76(11):4999-5005.
- Orwin PM, Fitzgerald JR, Leung DY, Gutierrez JA, Bohach GA, Schlievert PM. Characterization of *Staphylococcus aureus* enterotoxin L. Infect Immun. 2003;71(5):2916-2919.
- Orwin PM, Leung DY, Donahue HL, Novick RP, Schlievert PM. Biochemical and biological properties of staphylococcal enterotoxin K. Infect Immun. 2001;69(1):360-366.
- Orwin PM, Leung DY, Tripp TJ, Bohach GA, Earhart CA, Ohlendorf DH ve ark. Characterization of a novel staphylococcal enterotoxin-like superantigen, a member of the group V subfamily of pyrogenic toxins. Biochem. 2002;41(47):14033-14040.
- Osman K, Alvarez-Ordóñez A, Ruiz L, Badr J, ElHofy F, Al-Maary KS, et al. Antimicrobial resistance and virulence characterization of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci from imported beef meat. Annal Clin Microbiol Antimic. 2017;16(1):1-10.
- Ostyn A, De Buyser ML, Guillier F, Groult J, Félix B, Salah S, et al. First evidence of a food poisoning outbreak due to staphylococcal enterotoxin type E, France, 2009. Eurosurveillance. 2010;1-4.
- Öksüztepe G, Karatepe P, Özçelik M, İncili GK. Tulum peyniri ve taze beyaz peynirlerin mineral madde ve ağır metal içerikleri. Fırat Üniv Sağ Bil Vet Derg. 2013;27(2):93-97.
- Önganer AN, Kırbağ S. Diyarbakır'da taze olarak tüketilen çökelek peynirlerinin mikrobiyolojik kalitesi. Erciyes Üniv Fen Bil Ens Fen Bil Derg. 2009;25(1):24-33.
- Özer B, Hayaloğlu AA. Giriş. Özer B, Hayaloğlu AA, editörler. Peynir Biliminin Temelleri. 2. Baskı. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık; 2021.
- Özpınar N. Erzincan Tulum Peynirinden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* İzolatlarında Antibiyotik Direncinin ve Biyofilm Oluşturma Özelliğinin Fenotipik ve Genotipik Olarak Belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi] Kayseri: Erciyes Üniversitesi; 2011.
- Palavecino EL. Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Aspects of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. Yinduo Ji editor. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Protocols Cutting-Edge Technologies and Advancements. Third edition. U.S.A.: Humana Pres; 2020.
- Papadopoulos P, Papadopoulos T, Angelidis AS, Boukouvala E, Zdragas A, Papa A, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* and of methicillin-resistant *Staphylococcus*

- aureus* (MRSA) along the production chain of dairy products in north-western Greece. Food Microbiol. 2018;69:43-50.
- Park B, Iwase T, Liu GY. Intranasal application of *S. epidermidis* prevents colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in mice. PloS one. 2011;6(10):e25880.
- Park YH, Lee SU, Ferens WA, Samuels S, Davis WC, Fox LK, et al. Unique features of bovine lymphocytes exposed to a staphylococcal enterotoxin. J Vet Sci. 2006;7:233-239.
- Paterson GK, Morgan FJE, Harrison EM, Peacock SJ, Parkhill J, Zadoks R, et al. Prevalence and properties of *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in bovine bulk tank milk in Great Britain. J Antimicrob Chem. 2014;69(3):598-602.
- Pekcan AG. Sürdürülebilir beslenme ve beslenme örüntüsü: bitkisel kaynaklı beslenme. Beslenme ve Diyet Derg. 2019;47(2):1-10.
- Petersen A, Stegger M, Heltberg O, Christensen J, Zeuthen A, Knudsen LK, et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the novel *mecC* gene in Denmark corroborates a zoonotic reservoir with transmission to humans. Clin Microbiol Infect. 2013;19(1):E16-E22.
- Quinn RA, Lim YW, Maughan H, Conrad D, Rohwer F, Whiteson KL. Biogeochemical forces shape the composition and physiology of polymicrobial communities in the cystic fibrosis lung. MBio. 2014;5(2).
- Rahimi E. Enterotoxigenicity of *Staphylococcus aureus* isolated from traditional and commercial dairy products marketed in Iran. Brazilian J Microbiol. 2013;44(2):393-399.
- Rall VLM, Vieira FP, Rall R, Vieitis RL, Fernandes JRA, Candeias JMG, et al. PCR detection of staphylococcal enterotoxin genes in *Staphylococcus aureus* strains isolated from raw and pasteurized milk. Vet Microbiol. 2008;132(3-4):408-413.
- Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. American J Infect Control. 2006;34(5):11-19.
- Roberts D, Greenwood M. Practical Food Microbiology, 3rd edn. Oxford; UK: Blackwell. 2003
- Sadiq A, Samad M, Basharat N, Ali S, Saad Z, Khan AN, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Slaughter Houses and Meat Shops in Capital Territory of Pakistan During 2018–2019. Front Microbiol. 2020;11:577707.
- Sağun E, Sancak H, Durmaz H. Van'da kahvaltı salonlarında tüketime sunulan süt ürünlerinin mikrobiyolojik ve kimyasal kaliteleri üzerine bir araştırma. YYU Vet Fak Derg. 2001;12(1-2):108-112.
- Saha B, Singh AK, Ghosh A, Bal M. Identification and characterization of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Kolkata (South Asia). J Med Microbiol. 2008;57(1):72-79.
- Sancak H, İşleyici Ö, Tuncay RM, Sancak YC. Geleneksel olarak üretilen Bitlis tulum peyniri ve kimyasal kalite nitelikleri. Bitlis Eren Üniv Fen Bil Derg. 2018;7(2):380-389.
- Santos ECD, Genigeorgis C, Farver TB. Prevalence of *Staphylococcus aureus* in raw and pasteurized milk used for commercial manufacturing of Brazilian Minas cheese. J Food Protect. 1981;44(3):172-176.

- Schad EM, Zaitseva I, Zaitsev VN, Dohlsten M, Kalland T, Schlievert PM, et al. Crystal structure of the superantigen staphylococcal enterotoxin type A. *The EMBO J*. 1995;14(14):3292-3301.
- Schleifer KH, Bell JA. Family VIII. Staphylococcaceae fam. nov. In William B. Whitman ed. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology Second Edition Volume 3 The Firmicutes*. Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer, 2009: 392-401.
- Seo KS, Bohach GA. *Staphylococcus aureus*. Doyle MP, Beuchat LR editors. *Food Microbiology Fundamentals and Frontiers*. Third Edition. Washington, D.C., Usa: Asm Press; 2007.
- Sert S, Kıvanç M. Erzurum piyasasında taze olarak tüketime sunulan beyaz peynirlerin kaliteleri üzerinde bir araştırma. *Ankara Üniv Ziraat Derg*. 1984;15:79-89.
- Shalita Z, Hertman I, Sarid S. Isolation and characterization of a plasmid involved with enterotoxin B production in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*. 1977;129(1):317-325.
- Sharma NK, Rees CE, Dodd CE. Development of a single-reaction multiplex PCR toxin typing assay for *Staphylococcus aureus* strains. *Appl Environ Microbiol*. 2000;66(4):1347-1353.
- Silversides JA, Lappin E, Ferguson AJ. Staphylococcal toxic shock syndrome: mechanisms and management. *Current Infect Dis Report*. 2010;12(5):392-400.
- Soran GŞ, Çelik Ş. Telemesi haşlanan geleneksel peynirlerimizin üretimine uygun doğal starter kültür geliştirilmesi. *Harran Üniv Mühendislik Derg*. 2018;3(1):15-19.
- Spanu V, Scarano C, Cossu F, Pala C, Spanu C, De Santis EP. Antibiotic resistance traits and molecular subtyping of *Staphylococcus aureus* isolated from raw sheep milk cheese. *J Food Sci*. 2014;79(10):2066-2071.
- Spanu V, Virdis S, Scarano C, Cossu F, De Santis EPL, Cosseddu AM. Antibiotic resistance assessment in *Staphylococcus aureus* strains isolated from raw sheep's milk cheese. *Vet Res Comm*. 2010;34(1):87-90.
- Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler PL, Horswill AR, Leung DY, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):422-447.
- Sri Prabakusuma A, Zhu J, Shi Y, Ma Q, Zhao Q, Yang Z, et al. Prevalence and antimicrobial resistance profiling of *Staphylococcus aureus* isolated from traditional cheese in Yunnan, China. *Biotech*. 2021;312(1):1-15.
- Stefani S, Varaldo PE. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9(12):1179-1186.
- Sundsford A, Simonsen GS, Haldorsen BC, Haaheim H, Hjelmevoll SO, Littauer PIA, et al. Genetic methods for detection of antimicrobial resistance. *Apmis*. 2004;112(11-12):815-837.
- Sutherland J, Varnam A. Enterotoxin-producing *Staphylococcus*, *Shigella*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas* and *Plesiomonas*. Blackburn CdeW, McClure PJ, editors. *Foodborne pathogens Hazards risk analysis and control*. Washington DC. Usa: Crc Press; 2002.

Şengül M. Geleneksel bir Türk peynir olan Civil peynirinin mikrobiyolojik karakterizasyonu: mikrobiyolojik kalite, izolasyonu ve özgün Lactobacillinin tanımlanması. World J Microbiol Biotechnol. 2006;22(6):613-618.

Taban BM, Hassankhani A, Aytac SA. Investigation of mecA-and mecC-positive *Staphylococcus aureus* from raw milk and traditional artisanal dairy foods. Int J Food Prop. 2021;24(1):954-964.

Tamime AY. Milk Processing and Quality Management. UK: WILEY Blackwell; 2017.

Tang J, Tang C, Chen J, Du Y, Yang XN, Wang C, et al. Phenotypic characterization and prevalence of enterotoxin genes in *Staphylococcus aureus* isolates from outbreaks of illness in Chengdu City. Foodborne Pathogen Dis. 2011;8(12):1317-1320.

Tang X, Sun R, Hong S, Hu G, Yang Y. Repeated intranasal instillation with staphylococcal enterotoxin B induces nasal allergic inflammation in guinea pigs. American J Rhinol All. 2011;25(3):176-181.

Tekinşen KK, Özdemir Z. Prevalence of foodborne pathogens in Turkish Van otlu (Herb) cheese. Food Control. 2006;17(9):707-711.

Temiz A. General Microbiol App Techniq.1994.

Tereyağı [İnternet]. 2013 [Erişim Tarihi 12 Haziran 2022]. Erişim adresi: http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Tereyağı.pdf.

Thomas D, Chou S, Dauwalder O, Lina G. Diversity in *Staphylococcus aureus* enterotoxins. In Superantigens and Superallergens. Karger Publishers. 2007;93:24-41.

Titouche Y, Hakem A, Houali K, Meheut T, Vingadassalon N, Ruiz-Ripa L, et al. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST8 in raw milk and traditional dairy products in the Tizi Ouzou area of Algeria. J Dairy Sci. 2019;102(8):6876-6884.

Todar K. (2005). *Staphylococcus aureus*. [İnternet] 2020 [Erişim Tarihi: 27.01.2021] Erişim adresi: http://textbookofbacteriology.net/staph_5.html.

Tremaine MT, Brockman DK, Betley MJ. Staphylococcal enterotoxin A gene (sea) expression is not affected by the accessory gene regulator (agr). Infect Immun. 1993;61(1):356-359.

Türk Gıda Kodeksi (TGK). Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği [İnternet]. 2011 [Erişim Tarihi: 20 MART 2021]. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/12/20111229M3-6.htm>

Türk Gıda Kodeksi (TGK). Peynir Tebliği [İnternet]. 2015 [Erişim Tarihi: 20 MART 2021]. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/02/20150208-16.htm>

Türk Standartları Enstitüsü (TSE). Gıda ve Hayvan Yemlerinin Mikrobiyolojisi-Koagülaz-Pozitif Stafilokokların (*Staphylococcus aureus* ve diğer türler) Sayımı için Yatay Metot- Bölüm 1: Baird-Parker Agar Besiyeri Kullanarak ISO 6888-1, TS EN ISO 6582-1. Türk Standartları Enstitüsü, Ankara; 2001.

Türk Standartları Enstitüsü (TSE). Gıda ve Hayvan Yemlerinin Mikrobiyolojisi-Koagülaz- Pozitif- Stafilokokların (*Staphylococcus aureus* ve diğer türler) Sayımı İçin Yatay Metot- Bölüm 2: Tavşan Fibrinojeni Agar Besiyeri Kullanarak ISO 6888-2, TS EN ISO 6582-2. Türk Standartları Enstitüsü, Ankara; 2001.

Uraz G, Gündogan N. *Staphylococcus aureus*'ların 70 günlük olgunlaşma periyodunda beyaz peynirlerden izolasyonları ve canlı kalma sürelerinin değerlendirilmesi. Gazi Üniv Fen Bil Derg. 1998;11:167-172.

Ünal N, İstanbulluoğlu E. İnsan ve sığır kökenli *Staphylococcus aureus* izolatlarının fenotipik ve genotipik özelliklerinin araştırılması. Ankara Üniv Vet Fak Derg. 2009;56:119-126.

Ünsal A. Süt uyuyunca. Yapı Kredi Kültür Sanat Yayınları, İstanbul 1997.

Wilson J, Elgohari S, Livermore DM, Cookson B, Johnson A, Lamagni T, et al. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004-2008. Clin Microbiol Infect. 2011;17(3):451-458.

Woodford N. Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of Gram-positive cocci. Clinical Microbiology and Infection. 2005;11:2-21.

World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance. France:WHO;2014.

Xu SX, McCormick JK. Staphylococcal superantigens in colonization and disease. Front Cellular Infect Microbiol. 2012;2:52.

Yetişmeyen A. Süt Teknolojisi. A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayınları, Yayın No:1482 Ankara. 1995;229.

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

Yücel N, Anıl Y. Çiğ süt ve peynir örneklerinden *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocokların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılığı. Türk Hij Den Biyol Derg. 2011;68(2):73-78.

Zayda MG, Masuda Y, Hammad AM, Honjoh KI, Elbagory AM, Miyamoto T. Molecular characterisation of methicillin-resistant (MRSA) and methicillin-susceptible (MSSA) *Staphylococcus aureus* isolated from bovine subclinical mastitis and Egyptian raw milk cheese. Int Dairy J. 2020;104:104646.

Zhang S, Iandolo JJ, Stewart GC. The enterotoxin D plasmid of *Staphylococcus aureus* encodes a second enterotoxin determinant (sej). FEMS Microbiol Lett. 1998;168:227-233.

Ek 2. Tez Orjinallik Raporu



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



G19 –TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tez Başlığı / Konusu	Beyaz Peynirlerde <i>Staphylococcus aureus</i> Varlığı Enterotoksin ve Antimikrobiyal Direnç Genlerinin Belirlenmesi			
İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları				
Kapak sayfası	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
7	2	44	8	61
İntihal taraması yapılan program		Taramanın yapıldığı tarih	Benzerlik oranı %	
Turnitin		09 /02 / 2023	% 17	
*Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:				
- Kabul ve onay sayfası hariç, - Gereç ve yöntemler hariç, - Teşekkür hariç, - Kaynakça hariç, - İçindekiler hariç, - Alıntılar hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - Tezden çıkan yayınlar hariç, - 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)				
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına ilişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim. Gereğini bilgilerinize arz ederim. Sümeyye Nur ARASOĞLU AYDOĞDU İmza				

Öğrencinin Adı Soyadı	Sümeyye Nur ARASOĞLU AYDOĞDU
Anabilim Dalı	Besin Hijyeni ve Teknolojisi
Öğrenci No	18930001025
Programı	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora

DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Dr. Öğr. Üyesi Rabia Mehtap TUNCAY	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR (Unvan, Ad Soyad, İmza)
---	---