

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**GIDALARDAN İZOLE EDİLEN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
SUŞLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE KARŞI
DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI**

ÇAĞATAY ÇELİK

**DANIŞMAN
PROF.DR.HARUN AKSU**

**BESİN HİJYENİ VE TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI
BESİN HİJYENİ VE TEKNOLOJİSİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2010

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

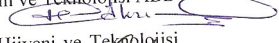
16 / 02 / 2010


Prof. Dr. Tamer Derricel
Enstitü Müdürü (Vekâli)

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : İ.Ü. Veteriner Fakültesi
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☒ Doktora ☐
Anabilim Dalı : Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Çağatay ÇELİK
Tez Başlığı : ""Gıdalardan İzole Edilen Staphylococcus Aureus Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Karşı Duyarlılıklarının Araştırılması""
Sınav Yeri : İ.Ü. Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 11 / 02 / 2010

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

1. Prof. Dr. Özer ERGÜN (Üye) İ.Ü. Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi ABD 
2. Prof. Dr. Mustafa HASÖKSÜZ (Üye) İ.Ü. Veteriner Fakültesi Viroloji ABD 
3. Prof. Dr. Harun AKSU (Danışman) İ.Ü. Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi ABD 
4. Prof. Dr. Gürhan ÇİFTÇİOĞLU (Üye) İ.Ü. Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi ABD 
5. Yard. Doç. Dr. Ömer ÇETİN (Üye) İ.Ü. Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi ABD 

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.



Çağatay ÇELİK

İTHAF

Kızıma ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamın yürütülmesindeki yardımları ile bana yol gösteren danışman hocam Sayın Prof.Dr.Harun AKSU'ya ve Prof.Dr.Gürhan ÇİFTÇİOĞLU'na, laboratuvar çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Araş.Gör.Emre GENÇAY, Uzman Biyolog Nalan IRMAK, Araş.Gör.Karlo MURATOĞLU, Araş.Gör.Ghassan İSSA, Araş.Gör.Dr. Tolga KAHRAMAN, Araş.Gör.Dr. Enver Barış BİNGÖL ve tez çalışmalarımda her zaman destek olan değerli eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	XI
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. <i>S. aureus</i> 'un Klasifikasyonu ve Özellikleri.....	5
2.2. <i>S.aureus</i> 'un Gelişimini Etkileyen Faktörler.....	6
2.2.1. Sıcaklık.....	6
2.2.2. pH.....	7
2.2.3. a_w Değeri ve Tuz Miktarı	7
2.3. <i>S.aureus</i> 'un Biyokimyasal ve Virülens Özellikleri	8
2.3.1. Hücre duvarı	9
2.3.2. Kapsül.....	9
2.3.3. Yüzey proteinleri	9
2.3.4. Toksinleri.....	10
2.3.4.1. Sitolitik Toksinler.....	10
2.3.4.2. Lökositidin	11
2.3.4.3. Enterotoksinler	11
2.3.4.4. Eksfoliyatif toksin (Eksfoliyatin).....	12
2.3.4.5. Toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1)	12
2.4. Gıdaların <i>S. aureus</i> ile Kontaminasyon Kaynakları	12
2.5. Stafilokokkal Enterotoksinler (SE).....	14
2.5.1. SE'lerin Özellikleri	14
2.5.2. Stafilokokkal Enterotoksin Kaynaklı Semptomlar	15
2.5.3. Stafilokokkal Enterotoksinlerin Çeşitleri	16

2.5.4. Stafilokokkal Enterotoksinlerin Teşhisi	17
2.6. Antibiyotik Dirençliliği	18
2.6.1. Günümüzde <i>S. aureus</i> Enfeksiyonlarında Kullanılan Başlıca Antibiyotikler ve Genel Özellikleri	20
2.6.1.1. Penisilinaza Dirençli Penisilinler (Antistafilokokal Penisilinler)	20
2.6.1.2. Beta Laktamaz İnhibitörlü Kombine Penisilinler	20
2.6.1.3. Sefalosporinler	21
2.6.1.4. Aminoglikozidler	21
2.6.1.5. Makrolidler	21
2.6.1.6. Kinolonlar	22
2.6.1.7. Trimetoprim-Sülfametoksazol (TMP-SMZ).....	22
2.6.1.8. Linkozamidler	22
2.6.1.9. Fusidik Asit.....	23
2.6.1.10. Karbapenemler	23
2.6.1.11. Streptograminler (Kinopristin/Dalfopristin)	23
2.6.1.12. Oksazolidinonlar (Linezolid-Eperozolid)	24
2.6.1.13. Rifampisin.....	24
2.6.1.14. Mupirosin.....	24
2.6.1.15. Glikopeptitler	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. GEREÇ.....	27
3.1.1. Örneklerin Toplanması.....	27
3.1.2. Kullanılan Malzemeler	27
3.1.2.1. Besiyerleri.....	27
3.1.2.2. Kullanılan Antibiyotik Diskleri ve Duyarlılık Durumları	27
3.2. YÖNTEM.....	29
3.2.1. Ekim ve Değerlendirme	29
3.2.2. Antibiyotik Dirençliliklerinin belirlenmesi	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	36
KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ	52

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. <i>S.aureus</i> 'un Kimyasal Özellikleri (Erol 2007).....	7
Tablo 2. SE'lerin saptanmasında kullanılan test kitleri (Erol 2007).....	17
Tablo 3. Toplum Kaynaklı MRSA'ların <i>S.aureus</i> antibiyotik duyarlılıkları aşağıda sunulmuştur (Antimicrobial Resistance in Gram-Positive Bacteria 2006).	25
Tablo 4. <i>S.aureus</i> İçin Kullanılan Antibiyotik ve Direnç Mekanizmaları (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2004).....	26
Tablo 5. Antibiyotik Diskleri ve Duyarlılık Durumları.....	28
Tablo 6. Araştırmada kullanılan izolat çeşitleri ve sayıları	30
Tablo 7. Tüm <i>S.aureus</i> Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Karşı Duyarlılık Durumu	32
Tablo 8. Çeşitli Gıdalardan İzole Edilen <i>S.aureus</i> Suşlarının Antibiyotiklere Karşı Duyarlılık Durumu	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. ABD’de 1982-2002 arası rapor edilen SGI’lerden etkilenen kişi sayıları. (CDC).	4
Şekil 2. 1993-1998 arası Avrupa ülkelerinden rapor edilen, etken teşhisi yapılabilmış gıda kaynaklı hastalık olgularında Stafilocokal Gıda Enfeksiyonlarının insidensi (WHO).	5
Şekil 3. Araştırmada kullanılan izolat çeşitleri ve sayıları	31
Şekil 4. Yufkadan izole edilen <i>S.aureus</i> suşuna uygulanan Disk –Difüzyon Yöntemi .	34
Şekil 5. Tereyağdan izole edilen <i>S.aureus</i> izolatına uygulanan Disk –Difüzyon Yöntemi	34
Şekil 6. Sığır Etinden izole edilen <i>S.aureus</i> izolatına uygulanan Disk –Difüzyon Yöntemi	35

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

a_w	Su Aktivitesi
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
D-değeri	Desimal İndirgenme Zamanı
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ELFA	Enzyme-Linked Fluorescence ImmunoSorbent Assay
FDA	Food and Drug Administration
GKH	Gıda Kaynaklı Hastalık
GMP	İyi Üretim Uygulamaları
HACCP	Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları
INCSSN	Uluslararası Stafilocokal Süperantijen İsimlendirme Komitesi
kDa	KiloDalton
mec A	Metisilin Direncini Kodlayan Gen Sekansı
MİD	Minimal İnfektif Doz
MRSA	Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
PBP	Penisilin Bağlayan Protein
PCR	Polymerase Zincir Reaksiyonu
RIA	RadioImmuno Assay
RPLA	Reverse Passive Latex Agglutination
SCC	Stafilokokal Kaset Kromozomu
SE	Stafilokokal Enterotoksin
SEI	Stafilokokal Enterotoksin Benzeri
SGİ	Stafilokokal Gıda İntoksikasyonu
TNase	Termostabil Nükleaz
vanA	Vankomisin Direncini Kodlayan Gen Sekansı
VISA	Vankomisin Orta Seviyede Dirençli <i>Staphylococcus</i>
VRSA	Vankomisine Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

ÇELİK Ç. (2010). Gıdalardan İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Karşı Duyarlılıklarının Araştırılması İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni ve Teknolojisi ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Gıda kaynaklı hastalıklar, dünya genelinde büyük bir endişe kaynağıdır. Bugün 250 çeşit gıda kaynaklı hastalık tanımlanmış olup bu hastalık salgınlarının üçte ikisi bakteriyel kaynaklı olarak bilinmektedir. Bu bakterilerin arasında öne çıkan *S.aureus*, özellikle hayvansal gıdaların tüketilmesi sonucu gastroenterit şekillenmesine sebep olur. *S.aureus*'larla oluşan enfeksiyonlarda en önemli sorunların başında, bu bakterilerin antibiyotiklere gösterdiği direnç gelmektedir. *S.aureus* suşlarına yeni geliştirilen antibiyotikler başlangıçta etkili bulunurken, düzensiz antibiyotik kullanımı sonucu bu antibiyotiklere çok kısa zamanda direnç gelişmektedir.

Bu çalışmada gıda örneklerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık özelliklerinin incelenmesi amaçlandı. 2008-2009 yılları içerisinde İstanbul bölgesinden temin edilen 870 gıdadan 92 *S.aureus* suşu izole edildi. Bu suşların penisilin, tetrasiklin, gentamisin, trimetoprim/sulfametoksazol, kloramfenikol, siprofloksasin, vankomisin ve metisiline duyarlılık özellikleri Kirby-Bauer disk difüzyon metodu ile araştırıldı. *S.aureus*'ların % 96.7'si metisiline duyarlı bulunurken tüm suşların penisiline %54.3, gentamisine %100, trimetoprim-sulfametoksazola %96.7, kloramfenikola %97.8, tetrasikline %71.1, siprofloksasine %91.3, vankomisine %100 duyarlı olduğu saptanmıştır. Stafilokok enfeksiyonlarında antibiyotik seçiminin duyarlılık testlerine göre yapılması ve gıda ham maddelerinin elde edilmesi, işlenmesi, taşınması ve satışı safhalarında oluşabilecek *S.aureus* kontaminasyon riskini azaltmaya yönelik tedbirlerin alınması halk sağlığı açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: *Staphylococcus aureus*, gıda , disk difüzyon yöntemi, in vitro antibiyotik duyarlılığı

ABSTRACT

ÇELİK, Ç.(2010). The Investigation On The Antibiotic Sensitivity Of *S.aureus* Strains Isolated From Food. İstanbul University, Institute of Health Science, Food Hygiene and Technology Department.Master Thesis. İstanbul.

Food-borne diseases are of major concern worldwide. Up to date, around 250 different food-borne diseases have been described, and it's known that causative agents of two thirds of food-borne disease outbreaks were bacteria. Among the predominant bacteria involved in these diseases, *S.aureus* is a leading cause of gastroenteritis resulting from the consumption of contaminated animal origin food. One of the most important problems about *S.aureus* infections is the antibiotic resistance of the bacteria. While the new generation antibiotics has been found effective on *S.aureus* at the beginning, bacteria develops antibiotic resistance in short time as a result of using unbalanced usage of antibiotics.

In this study it has been aimed to evaluate the antibiotic resistance of *S.aureus* strains, which have been isolated from food samples, to various antibiotics. 92 *S.aureus* strains were isolated from 870 foods in İstanbul between 2008-2009. Susceptibility of these strains against penicillin, tetracycline, gentamycin, trimethoprim/sulfamethoxazole, chloramphenicol, ciprofloxacin, vancomycin, oxacillin(methicillin) were searched by Kirby-Bauer Disk Diffusion method. It has been determined that 96.7 % of *S.aureus* strains were sensitive against methicillin. All of the strains were sensitive to penicillin, gentamicin, trimethoprim/sulfamethoxazole, chloramphenicol, tetracycline, ciprofloxacin, vancomycin in the rate of 54.3 %, 100 %, 96.7 %, 97.8 %, 71.1 %, 91.3 %, 100 %, respectively.

It has been discussed that sensitivity the selection of antibiotics for Staphylococcal infections should be decided according to the tests of antibiotic resistance and necessary measures should be employed in order to prevent *S.aureus* contaminations in the selection of raw material for food production, food manufacturing, handling, transport and marketing stages regarding public health.

Key Words: *Staphylococcus aureus*, food, disc diffusion method, in vitro antibiotic sensitivity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gıda kaynaklı hastalıklar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “gıda veya su tüketimine bağlı ya da bağlı olduğu sanılan, enfeksiyöz veya toksik tabiatlı hastalıklar” olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde 250’den fazla gıda kaynaklı hastalık tanımlanmış olup etiyolojik ajanlarına bağlı olmak kaydıyla genel olarak mide bulantısı, kusma ve ishal gibi değişken semptomlara neden olmaktadır. Hastalık sebeplerinin arasında, gıdaları kontamine eden patojenler veya bu patojenlerin toksinleri olabildiği kadar, gıdalara herhangi bir yolla bulaşmış zehirli kimyasallar veya zararlı maddeler de bulunabilmektedir. Gıda kaynaklı hastalık olgularının üçte ikisinin bakteriyel kaynaklardan ileri geldiği bildirilmektedir. Bu gıda kaynaklı hastalıklardan biri olan stafilokokal gıda intoksikasyonları farklı ülkelerde değişik sıralarda (2. veya 3.) yer almasına karşın, dünya genelinde ciddiyetini korumakta ve büyük kayıplara neden olmaktadır (Bergdoll 1989; Balaban ve Rasooly 2000).

Yirminci yüzyılda tıp biliminin elde ettiği en önemli kazanımlardan biri; ortalama insan yaşam süresinde belirgin artış olmasıdır. Küresel açıdan bakıldığında , 1955 yılında 48 olan ortalama yaşam süresi 1997 yılında 66’ya kadar yükselmiştir. Bu da yarım yüzyıla yakın bir sürede %38 artışa denk düşmektedir. Ortalama yaşam süresindeki bu artışın pek çok sebebi vardır, ancak başlıca sebeplerinden biri enfeksiyon hastalıklarına bağlı morbidite ve mortalitenin azalmasıdır. Enfeksiyon hastalıklarının azalması multifaktöriyel olmasına rağmen, üç ana faktör üzerinde durulabilir. Birinci faktör artmış sanitasyon ve hijyenik koşullar, ikinci faktör etkili aşılarda geliştirilmesi, üçüncü faktör ise 1930 ve 1940’lı yıllardan başlayarak güvenli ve etkili antimikrobiyal ajanların keşfi ve üretimidir. Bu başarılarla rağmen, enfeksiyon hastalıkları insanların karşılaştığı en önemli sağlık problemlerinden biri olmaya devam etmektedir. Tüm dünyada görülen ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü istatistiklerine göre, 1997 yılında dünyada her üç ölümden biri enfeksiyöz ya da paraziter sebeplerle oluşmuştur. Bu istatistiki sonuç çarpıcı olmasına rağmen, aslında enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölüm oranlarını gerçek değerlerinden az göstermektedir. Çünkü ölüme yol açan pek çok enfeksiyöz sebep, Dünya Sağlık Örgütü’nün enfeksiyöz ve parazitik hastalıklar kategorisine dahil edilmemiştir.

Enfeksiyon hastalıklarının kontrolü ve önlenmesi konusundaki kazanımlar dünyanın gelişmiş ve gelişmekte olan bölgelerinde eşit olarak oluşmamıştır. Enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerin ortalama %95'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Bu ülkelerde ölümlerin%43'ü, gelişmiş ülkelerde ise %1'i enfeksiyonla ilişkilidir (Ostroff ve Leduc 2000).

S.aureus kaynaklı enfeksiyonlarda en önemli sorunların başında, bu bakterilerin antibiyotiklere gösterdiği direnç gelmektedir. *S.aureus* suşlarına yeni geliştirilen antibiyotikler başlangıçta etkili bulunurken, düzensiz antibiyotik kullanımı sonucu bu antibiyotiklere çok kısa zamanda direnç gelişmektedir (Pegram 1981; Lewis 1983; Nev 1984).

Bu çalışmada çeşitli gıdalardan izole edilen *S.aureus* suşlarının antibiyotiklere karşı göstermiş oldukları duyarlılık seviyelerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

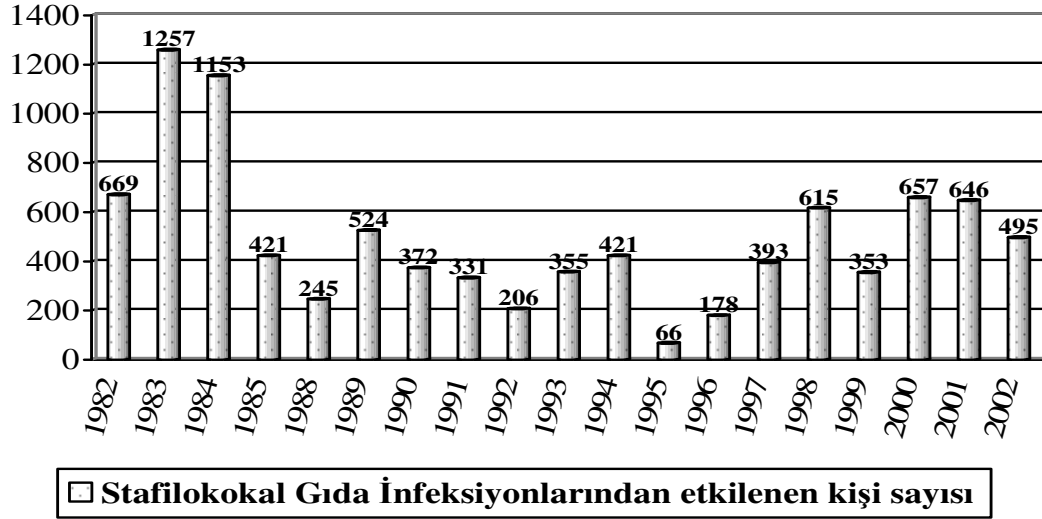
2. GENEL BİLGİLER

S. aureus toplum ve hastanelerdeki enfeksiyonların başlıca sebebidir. Genel nüfusun 3'te 1'i bu patojenin beraberinde getirdiği enfeksiyonlar sebebiyle süregelen riski taşımaktadır. Dünya genelinde, *S. aureus*'un antibiyotiklere karşı gittikçe artan direnci enfeksiyon tedavisini daha karmaşık hale getirmektedir (Springer ve ark. 2009).

Hastalık olgularının oldukça büyük bir çoğunluğunun bildirilmemesi, kayıt yetersizlikleri, hastalık şikayetiyle hastanelere başvuran hastalardan ve şüphelenilen gıdalardan etken veya toksin teşhisinin yapılamaması gibi nedenlere bağlı olarak gıda kaynaklı hastalıkların gerçek insidenslerini değerlendirmek oldukça güç olmaktadır. Bununla beraber hastalık insidensi ile ilgili çeşitli ülkelerde yapılan epidemiyoloji çalışmalarından, hastalığın önemi ile ilgili bilgi edinilebilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yılda ortalama 76 milyon Gıda Kaynaklı Hastalık vakası yaşanmaktadır. Bu vakaların 325 bini hastaneye yatırılmakta ve 5.200'ünde ölüm gerçekleşmektedir. Bütün bu olgularda, Gıda Kaynaklı Hastalıklara sebep olduğu bilinen ve identifiye edilebilen patojenler; yıllık olarak 14 milyon hastalığa, 60.000 hastane vakasında ve 1.800 ölüme sebebiyet vermektedirler. Bunlardan, 1753'ünde hospitalizasyona gereksinim duyulan ve 2'si ölümlle sonuçlanan 185.060 hastalık olgusu Stafilokokal Gıda İnfeksiyonları'na (SGİ) aittir (Mead ve ark. 1999). İngiltere'de 1980'den bu yana yıllık olarak bildirilen Stafilokokal Gıda İnfeksiyonları 189'u geçmemiştir. Fransa'da 2001-2003 yılları arasında bildirilen toplam 1787 gıda kaynaklı hastalıkların 173'ünde (%9.68) *S.aureus*'tan şüphelenilmiş ve 86'sında (%4.81) *S.aureus* belirlenmiştir (Delmas ve ark. 2005). ABD'de ise 1988'den 1992'ye kadar her yıl sırasıyla gıda kaynaklı hastalıklar olgularının; %1.8, %2.8, %2.4, %1.7 ve %1.5'inden *S. aureus* sorumlu tutulmuştur (Bean et al. 1997) ve Şekil-1'de, ABD'den 1982-2002 yılları arası rapor edilen SGİ'lerinden etkilenen kişi sayıları verilmiştir (Centers for Disease Control and Prevention). Yine aynı yıllarda, Avrupadan bildirilen olgularının %5.1'ine ve ayrıca İtalya'daki 233 salgının 4'üne (%1.71) *S.aureus*'un neden olduğu belirlenmiştir (Tirado ve Schimdt 2001). Stafilokokal Gıda İnfeksiyonları, İspanya'da 1993-1998 yılları arasında bildirilen gıda kaynaklı hastalıklarda, 228 salgın ile %4.1'ini oluşturarak *Salmonella* sp. kaynaklı gıda enfeksiyonlarından (1163 salgın, %21.1) sonra ikinci sırada yer almıştır.

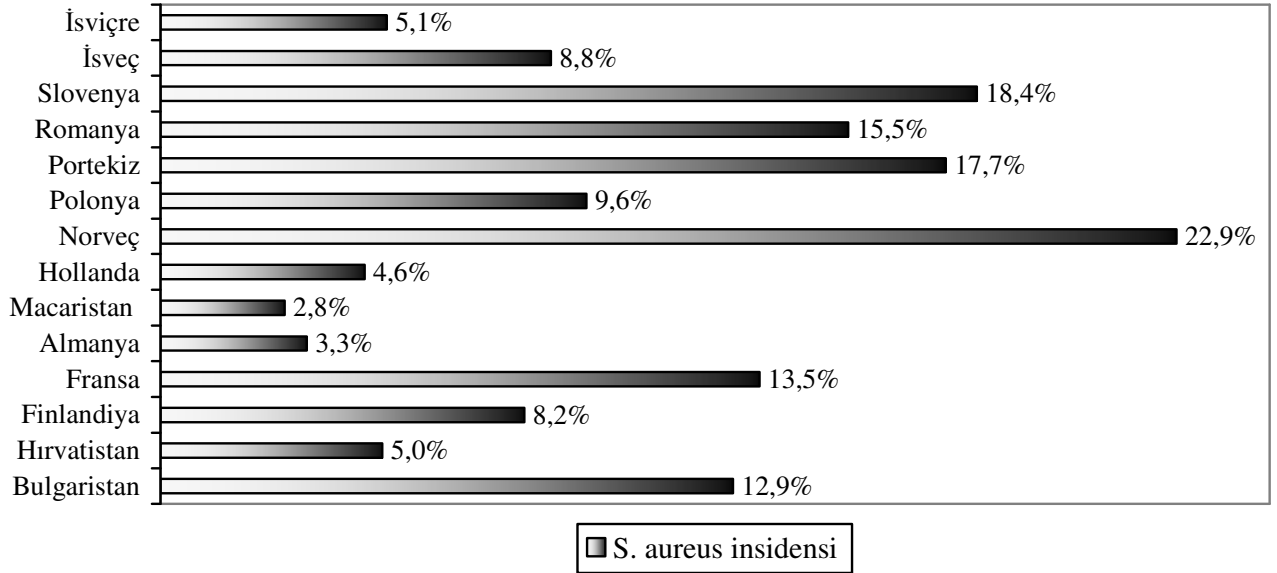
Şekil-2’de diğer Avrupa ülkelerinden 1993-1998 arası rapor edilen ve etkeni teşhis edilebilen Gıda Kaynaklı Hastalık olgularında, *S. aureus*’un neden olduğu infeksiyonların yüzdeleri verilmiştir (WHO 2000).

Şekil 1. ABD’de 1982-2002 arası rapor edilen SGI’lerden etkilenen kişi sayıları. (CDC).



Gıda Kaynaklı Hastalıklar; etkilenenlerin iş günlerinden veya üretkenliklerindeki azalmadan ileri gelen kayıplar, hastanelere başvuran hastaların tedavi masrafları, kullanılan ilaçların masrafları, gıda üreticilerinin sorumlulukları dahilinde geri topladıkları gıdaların imhası ile ortaya çıkan masraflar açısından ciddi ekonomik kayıplara ve sosyal yüke neden olmaktadır (Normanno ve ark. 2005). ABD’de, sadece Stafilokokal Gıda İnfeksiyonlarından yıllık olarak 1.5 milyar dolar zarara neden oldukları rapor edilmiştir (Su ve Wong 1997).

Şekil 2. 1993-1998 arası Avrupa ülkelerinden rapor edilen, etken teşhisi yapılabilmış gıda kaynaklı hastalık olgularında Stafilocokal Gıda İnfeksiyonlarının insidensi (WHO).



2.1. *S. aureus* 'un Klasifikasyonu ve Özellikleri

Staphylococcus ismi ilk defa 1881 yılında insan abselerinden izole ettiği organizmaları tanımlayan ve fareye enjekte edildiğinde piyojenik hastalıklara neden olduğunu gösteren İskoçyalı cerrah Alexander Ogston tarafından verilmiştir. İki yıl sonra Rosenbach , saf kültürdeki gelişimlerini pigmentasyon bazında tanımlayarak altın rengi koloni oluşturan suşlara *Staphylococcus aureus* adını vermiştir (Ünlütürk ve Turantaş 1988; Madigan ve ark. 2006).

Micrococcaceae familyası içerisinde ayrı bir soy olarak sınıflandırılan *S. aureus* günümüzde, *Staphylococcus* cinsinde yer almaktadır. Gram pozitif, 0,5-1,5 µm çapında, kapsülsüz, fakültatif anaerob, spor oluşturmayan, hareketsiz bir koktur. Şekil-3 de belirtildiği gibi sıvı besi yerlerinde üzüm benzeri kümeler şeklinde ürettiği için 'staph' (Yunanca üzüm), agarda altın rengi pigmentasyon göstermesi nedeniyle de 'aureus' olarak adlandırılmıştır.

S.aureus, bir çok ortamda rastlanabildiği gibi, memeli ve kanatlı hayvanların normal flora etkeni olarak burun mukozalarında, deri ve tüylerinde bulunmaktadır. Sağlıklı insanların %30-50'si etkeni, kommensal ve asemptomatik olarak, ağız-burun mukozalarında, deri, perineum ve vajinada taşıyabilmektedirler (Sandel ve McKillip 2004; Le Loir ve ark. 2003).

Stafilokoklar ortam şartlarına karşı oldukça dayanıklı mikroorganizmalar olup doğada çok yaygın olarak bulunurlar (Hacıbektaşoğlu ve ark. 1993). Bunun yanında insan ve hayvanlarda birçok hastalıkların etkeni olarak da önem taşırlar. Halen en sık karşılaşılan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, septik artrit, osteomyelit, infektif endokardit, bakteriyemi, mastit, menenjit gibi klinik bir çok tablonun etkenidirler (Gülbandılar 2006).

Gıdalarda, gıda işletmelerinde, kurumlara ait büyük mutfaklarda stafilokoklara rastlanmaması hijyen göstergesi olarak kabul edilir (Tunail 2000). Söz konusu bakteri eller vasıtasıyla derinin alt tabakalarına geçerek gözeneklerde ve kıl köklerinde çoğalır. Nasal stafilokoklar, taşıyıcılarla çevreye yayılarak tehlike oluştururlar. Taşıyıcı olan ve özellikle gıda sektöründe bizzat elleriyle gıda hazırlayanlar stafilokok besin zehirlenmelerinin önemli kaynağıdır. Ürettikleri toksinler gıda yoluyla vücuda girerek intoksikasyon oluştururlar (Gülbandılar 2006).

Stafilokokal gıda zehirlenmelerinin epidemiyolojisi kişiden kişiye taşınma ile karakterizedir. Sorumlu mikroorganizma genellikle yiyeceği hazırlayan kişiden izole edilebilir. Stafilokokal gıda zehirlenmesi bir enfeksiyondan çok gastrointestinal bir intoksikasyondur. *S. aureus*'un toksijenik suşları ile kontamine olmuş yiyeceklerin alınmasıyla meydana gelir. Enterotoksin yapan stafilokoklar çoğu kez patojen stafilokoklardır ve *S. aureus* kökenlerinin %50'den fazlası enterotoksijenik olup çoğu insanlardan özellikle burun ve el taşıyıcılarından kaynaklanır (Hacıbektaşoğlu ve ark. 1993).

2.2. *S.aureus*'un Gelişimini Etkileyen Faktörler

2.2.1. Sıcaklık

Mezofilik olan *S. aureus*, gelişme sıcaklığı olan 30°-37°C çok daha geniş bir sıcaklık aralığında gelişebilmektedir (7°-48.5°C) (Schmitt ve ark. 1990).

Toksin oluşumu ise 10°-46°C arasında gerçekleşebilmektedir (optimal: 40°-45°C). Uygulanan ısı işlemine stafilokokkal enterotoksinlerden çok daha duyarlı olan *S. aureus* için D₆₀ (D-değeri, Desimal indirgenme zamanı) ve D₇₀ değerleri sırasıyla 41.2 ve 3.5 saniyedir. Buna karşın etken donmuş muhafazaya (-20°C) yüksek dayanıklılık göstermektedir (Erol 2007).

2.2.2. pH

pH 4.2'den 9.3'e kadar olan pH'larda gelişebilen *S. aureus*, optimal olarak pH 7.0 ile 7.5 arasında üremektedir (Bergdoll 1989). Toksin sentezi ise genelde pH 5.0'in altında ve pH 9.0'un üstünde gerçekleşmemektedir (Erol 2007).

2.2.3. a_w Değeri ve Tuz Miktarı

Diğer gıda kaynaklı patojen mikroorganizmalara göre düşük su seviyelerine daha fazla dayanıklılık gösteren *S. aureus*, %20'ye varan tuz konsantrasyonlarında ve a_w değeri 0,83'te gelişebilmekte, %10'a kadar olan tuz konsantrasyonlarında ve a_w değeri 0.86'da toksin sentezi gerçekleştirebilmektedir (Erol 2007).

Tablo 1. *S.aureus*'un Kimyasal Özellikleri (Erol 2007).

Özellik	Üreme		Toksin Oluşturma	
	Optimum	Spektrum	Optimum	Spektrum
Sıcaklık (°C)	37	7 – 48.5	40 - 45	10 - 46
pH	7 – 7.5	4.2 – 9.3	6 - 7	5 - 9
aw değeri	0.98	0.83 - 0.99	0.98	0.86 - 0.99
% NaCl	0	0 - 20	0	0 - 10
Atmosfer	Aerob	Aerob - Anaerob	Aerob	Aerob - Anaerob

2.3. *S.aureus*'un Biyokimyasal ve Virülens Özellikleri

Katalaz, koagulaz, termonükleaz (TNase) ve hemolizine sahip olan *S. aureus* (Erol 2007), lizostafine duyarlıdır (Le Loir ve ark. 2003). Etken aerob koşullarda iyi üreyebilmesinin yanısıra, mannitol gibi şekerlerden gaz oluşturmaksızın asit oluşturarak da üreme gerçekleştirmektedir.

S.aureus'un sahip olduğu bazı enzimler, virülens özellikleri olarak değerlendirilmektedir. Sahip olduğu katalaz, toksik olan hidrojen peroksiti oksijen ve suya parçalamanın yanısıra, fagositik hücrelerin miyeloperoksidaz sistemince üretilen serbest radikalleri inaktive edebilmektedir (Kloos ve Banner 1999). *S. aureus*'ların % 95'i koagulaz pozitifdir ve iki tip koagulaza sahiplerdir. Serbest koagulaz ekstraselüler bir enzim olup, protrombin üzerinden fibrinojeni fibrine dönüştürerek etkenin fagositozdan korunmasını sağlamaktadır (Wisconsin-Madison Department of Bacteriology.2005). Diğeri ise bağlı koagulazdır ve hücre duvarının yüzeyine lokalize olmuştur. Bağlı koagulaz plazma fibrinojenlerinin α ve β zincirleri ile reaksiyona girerek fibrin oluşumuna neden olmaktadır. Etkenin hücre peptidoglikanının yapısında bulunan protein A, aynı zamanda gelişme esnasında ortama salınarak polimorf nükleer hücreler tarafından etkenin eliminasyonuna karşı koymaktadır. *S. aureus*'ların %98-100'ü tarafından salınan termostabil (kaynatmaya 30 dakika dayanıklı) (Erol 2007) bir nükleaz olan termonükleaz (TNase), konak hücrenin DNA ve RNA'sını hidrolize edebilmektedir.

S. aureus'ların sahip olduğu lipaz ve hyaluronidaz, konak dokusunda yayılma işleminde kullanılmaktadır. *S. aureus*'larca salınan hemolizinlerden; (i) α -hemolizin çeşitli hayvan eritrositlerini lize etmekte, (ii) β -hemolizin lipokarbohidrat sfingomyelin kompleksine etkiyen sfingomyelinaz görevi görmektedir ve (iii) δ -hemolizin farklı çeşit hücreleri lize edebilmektedir. Bütün bu virülens faktörlerinin yanısıra, *S. aureus*'un sahip olduğu ve stafilokokal gıda intoksikasyonlarını meydana getiren enterotoksinler oldukça önemlidirler (Sandel ve McKillip 2004).

S. aureus virülansı en yüksek olan stafilokok türüdür. Ancak infeksiyon olup olmaması mikroorganizmanın virülansı ile konak savunma sisteminin oluşturacakları

dengeye bağılıdır. Stafilocokların virölansında rol oynayan faktörler hücre duvar yapıları, kapsül, yüzey proteinleri, toksinleri ve enzimleridir (Tünger A. ve ark. 2004).

2.3.1. Hücre duvarı

Diğer Gram pozitif bakterilerde olduğu gibi stafilocokların da hücre duvarı kuru ağırlığının yaklaşık %50'sini peptidoglikan tabaka oluşturmaktadır. Bu tabaka insanda Gram negatif bakterilerin endotoksinlerine benzer aktivite gösterir. Yani makrofajlardan sitokin salınımını uyarır, komplemanın aktivasyonuna yol açar ve trombosit agregasyonuna neden olur. Ayrıca monositlerden interlökin-1 salınımını uyararak polimorfonükleer lökositlerin infeksiyon bölgesine toplanmalarına ve sonuçta apse oluşumuna da yol açar. Sadece Gram pozitif bakterilerde bulunan teikoik asit stafilocokların hücre duvarında da yer alır ve mukozalarda bulunan özgül reseptörleri ile birleşerek stafilocokların konağa adherensini sağlar (Tünger A. ve ark. 2004).

2.3.2. Kapsül

Birçok *S. aureus* kökeninde polisakkarid yapıda bir mikrokapsül bulunmaktadır. Bu ekzopolisakkarid bakteriyi fagositozdan korur ve konak hücrelerine ve özellikle de kateterler gibi yabancı cisimlere adherensini sağlar (Tünger A. ve ark. 2004).

2.3.3. Yüzey proteinleri

Protein A, elastin, kollajen, fibronektin bağlayan proteinler ve “clumping” faktör, kimyasal yapıları ve hücre duvarı yerleşimleri birbirlerine benzeyen stafilocoksik yüzey proteinleridir. Bu proteinler stafilocokların konak dokularında kolonize olmasında en önemli faktörlerdir. Bu proteinlerin prototipi olan protein A'nın en önemli özelliği, IgG3 dışındaki tüm IgG ve IgA2 ile bazı IgM'lerin Fc reseptörleri ile birleşebilmesidir. Bu nedenle protein A'nın antikomplemanter ve antifagositer etkinliği vardır (Tünger A. ve ark. 2004; Ustaçelebi 1999).

2.3.4. Toksinleri

S.aureus, konak hücre morfolojisini ve/veya fonksiyonunu etkileyen çok sayıda ekstraselüler toksin üretebilir. Bunlardan bir kısmı toksik etkilerini enzimatik aktivite ile gösterirken, diğerleri süperantijen özellikleri nedeniyle sitokin salınımını indükler. Ayrıca, bu toksinler sayesinde stafilokoklar yoğun inflamatuvar yanıt olan bölgelerde bile üremelerini sürdürebilirler (Ustaçelebi 1999).

2.3.4.1. Sitolitik Toksinler

Stafilokokların salgıladığı, eritrositler ve çeşitli hücreler üzerinde sitolitik, deney hayvanlarında öldürücü, nekrotik etkileri olan ekzotoksinlerdir. İyi antijen yapısındaki bu toksinlere karşı organizmada nötralizan antikorlar oluşmaktadır. Bu toksinler dört tiptir (Ustaçelebi 1999).

2.3.4.1.1. Alfatoksin

Bu toksin ilk kez Kraus ve Clairmont tarafından 1900 yılında tanımlanmıştır. *S. aureus* insan suşlarının ana hemolizindir. Hemolitik, dermonekrotik, lizozom parçalayıcı ve doku kültürlerinde sitolitik etkileri vardır. Tavşan eritrositleri için hemolitik aktivitesi en fazladır, insan eritrositlerine fazla bir etkisi yoktur. İnsan makrofajları ve trombositleri üzerine litik etkisi vardır, monositlere etkisizdir. Dolaşım, kas ve böbrek korteksi dokuları toksine karşı duyarlıdır, bu dokularda tahribat yapar (Ustaçelebi 1999).

2.3.4.1.2. Betatoksin

İlk kez 1935'te Glenny ve Stevens tarafından tanımlanmıştır. Stafilokok sfingomyelinazıdır. En iyi koyun, daha az olarak insan ve tavşan eritrositlerini eritir. Soğukta ve sfingomyelin üzerine etki ederek eritrositleri eritir (Ustaçelebi 1999).

2.3.4.1.3. Gamatoksin

1938'de Smith ve Price tarafından tanımlanmış, Möllby Wadström tarafından elde edilmiştir. İnsan, tavşan ve koyun eritrositleri duyarlıdır, at ve kuş eritrositleri dirençlidir.

Özellikle stafilokoklara bağlı kemik infeksiyonlarında kanda bu toksine karşı antikor düzeyinin yüksek bulunması, bu toksinin bu hastalıklarda etkili olduğunu düşündürmektedir(Ustaçelebi 1999).

2.3.4.1.4. Deltatoksin

Bu toksini 1947’de Williams ve Harper tanımlamıştır. İnsan, tavşan, koyun ve maymun eritrositlerini eritir. Biyolojik etkinliği geniş olup, eritrosit, lökosit, makrofaj, lenfosit ve trombositleri hasara uğratan bir proteindir. Bu sitolitik toksinlerden alfa ve delta toksin, insanlarda hastalık oluşturan *S. aureus* suşlarında en çok bulunanlardır. *S.aureus* suşlarının %95’inde bunlardan biri, %82’sinde her ikisi birlikte bulunur (Ustaçelebi 1999).

2.3.4.2. Lökosidin

S.aureus tarafından oluşturulan bu toksinin polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar üzerine litik etkisi vardır. Diğer hücreleri etkilemez. Toksin elektroforetik olarak birbirinden ayrı F (Fast) ve S (Slow) adında iki protein komponentinden oluşmuştur. Bu komponentlerden her biri iyi antijen yapısında olup herbirinden ayrı toksoid oluşturulur. Hücre zarında potasyum ve diğer katyonlara karşı geçirgenliği artırıcı gözeneklerin açılmasını sağlayarak etkili olurlar (Ustaçelebi 1999).

2.3.4.3. Enterotoksinler

Isıya dirençli, 100 °C’ye 30 dakika dayanabilen, polipeptit yapısında maddelerdir. Özellikle yüksek CO₂’li atmosfer ortamında karbonhidratlı ve proteinli besiyerlerinde üreyen stafilokoklar tarafından oluşturulurlar. Enterotoksinin A, B, C1, C2, D, E ve F şeklinde yedi immünolojik tipi vardır. *S. aureus* kökenlerinin %35-50’sinin bu toksinleri oluşturabildikleri saptanmıştır. A ve D besin zehirlenmelerinde, B ise hastane enfeksiyonlarında çok karşılaşılan bir toksindir. Özellikle burun veya nazofarenks portörlerinden oluşan gıda elleyicilerinin kontamine ettiği gıdalarla besin zehirlenmesi tablolarına yol açarlar. Besin zehirlenmelerinde tablo, stafilokok üremiş ve enterotoksin oluşmuş besinlerin yenmesini izleyen 2-6 saat içinde bulantı, kusma ve ishal ile başlar. Semptom ve bulgular genellikle 24 saat içinde düzelir. İyileşme tamdır. Enterotoksijenik stafilokok üremesine uygun ortam oluşturan besin maddeleri arasında jambon, patates,

salam, dondurulmuş tavuk, süt tozu, yağ, krema ve mayonez sayılabilir. Kusturucu etkileri mide ve barsaklardaki reseptörler aracılığıyla Nervus vagus ve sempatik sinirler yoluyla kusma merkezine iletilen uyarı ile oluşmaktadır. İshal oluşturmaları barsak lümeninden su absorpsiyonunun engellenmesi ve mukozadan barsak boşluğuna sıvı boşalmasının artması yoluyla olur (Bilgehan H. 2000).

2.3.4.4. Eksfoliyatif toksin (Eksfoliyatin)

Epidermolitik toksin olarak da bilinen bu toksin, stafilokok enfeksiyonlarının veziküler ve eksfoliyatif deri lezyonlarından sorumludur. Antijenik ve biyokimyasal yapıları bakımından en az iki farklı eksfoliyatin bulunduğu saptanmıştır. A tipi kromozomal, B tipi plazmide bağlı genlerce oluşturulur (Bilgehan H. 2000).

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

Toksik şok sendromunda yer alan stafilokokların çoğu faj-1 grubundan 29 ve 52 tiplerindendir. Bu özgül toksini salgılayan *S.aureus* suşlarının hastane kaynaklı olabileceği bildirilmektedir (Ustaçelebi 1999; Bilgehan 2000).

2.4. Gıdaların *S. aureus* ile Kontaminasyon Kaynakları

S. aureus; havada, tozda, toprakta, dışkı ve dışkı ile kontamine suda, çevresel yüzeylerde, insektlerde, gıda hazırlanışında kullanılan ekipmanların üzerinde bulunmaktadır. İnsanlar ve hayvanlar etkenin asıl rezervuarlarıdır. Gıdaların *S. aureus* ile kontaminasyon kaynaklarının başında, özellikle burun-boğaz boşluğu ve delikleri olmak kaydıyla, deri ve derideki apseli olabilen yaralarda, apselerde, sivilcelerde, ter bezleri ve kıl köklerinde etkenin kolonize olduğu rezervuar insanlar gelmektedir (Uğur ve ark. 2001).

İnsanlar direkt olarak temas ile, indirekt olarak dökülen deri parçaları ile veya solunum yolu kaynaklı olarak (aksırma, öksürme, vb.) hayvansal gıdaların; elde edilişi, transportu, işlenişi, hazırlanışı ya da muhafazası aşamalarının herhangi biri veya daha fazlasında kontaminasyona sebep olabilmektedirler (Jablonski ve Bohach 2001; Erol 2007; Le Loir ve ark. 2003). Gıdaların hazırlanışı esnasında kullanılan kesme tahtası, bıçaklar, et

parçalayıcısı, saklama kapları gibi ekipmanların yetersiz temizliği gıdaların etken ile bulaşmasına neden olarak, etkenin uygun koşullar altında gelişmesine ve toksin üretmesine imkan vermektedir.

Gıdaların pişirilme sonucu rekabetçi floralarını kaybetmelerini takiben çiğ gıdaya temasları veya insanlar tarafından rekontaminasyonu, *S. aureus*'un uygun sıcaklıkta kolaylıkla üremesine olanak sağlamaktadır.

Diğer bir kontaminasyon kaynağı hayvanlardır. Hayvanlar etkeni deri, tüy, mukozalarında taşıyarak elde edilen hayvansal ürünlerin kontaminasyonuna neden olabilmektedirler. Mezbahalarda kırmızı et elde edilirken, derinin yüzülmesi aşamasında karkasın kontaminasyonun önüne geçmek zor olmaktadır. Yine kanatlı mezbahalarında tüylerin yolunması aşamasında, karkaslar ve tüy yolma makinasının parmakçıkları arasında etken ile çapraz kontaminasyonlar şekillenmektedir. Bu parmakçıkların yetersiz temizliği *S. aureus*'un buralarda kolonize olarak devamlı kontaminasyon odağı şekillendirmesine ve takip eden karkaslarında kontamine olmasına neden olmaktadır. Et ürünlerinden bazı tür sucukların elde edilişinde starter kültür kullanılmaması ve olgunlaştırma esnasındaki teknolojik hatalar, etkenin üremesine zemin hazırlamaktadır (Erol 2007). Etlerin kemiklerden ayrılması aşamalarında çalışan personelin kontaminasyon şekillendirmesi, işlem gerçekleştirilinceye kadar oda sıcaklığında geçen sürede, *S. aureus*'un kolaylıkla üremesine neden olmaktadır (Uğur ve ark. 2001). Isı işlemi görmüş et veya ürünlerinden hazırlanmış sandviç (salamlı, sosisli, tavuklu) vb. tüketime hazır gıdaların, hazırlanmaları esnasında kontamine edilmeleri ve tüketilmeden önce uzun süre bekletilmeleri yine etkenin gelişerek toksin sentezlemesine fırsat tanımaktadır. Bu tür olgular özellikle havaların sıcak olduğu aylarda daha sık gözlenmektedir (Erol 2007).

Süt ve ürünleri Stafilocokal Gıda İntoksikasyonlarından sorumlu tutulan gıdalar arasındadır. Günümüzün süt işletmelerinin en sık karşılaştıkları sorun, klinik veya subklinik seyreden mastitislerdir ve mastitis etkenlerinin başında *S. aureus* gelmektedir. Subklinik mastitisli ineklerden elde edilen sütler ve bu sütlerin toplama tankında sağlıklı sütler ile karıştırılması ile kontaminasyon şekillenmektedir. Sağım hijyenine uyulmadan sağılarak (personel, sağım başlıkları vb. ekipman tarafından) kontamine olan sütler, sağıldıktan sonra derhal soğutulmayan sütler veya pastörizasyonu takiben çoğunlukla personel tarafından sekonder olarak kontamine olan sütler ve bunlardan işlenen ürünler Stafilocokal Gıda İntoksikasyonlarına neden olmaktadır (Erol 2007).

Yine fabrikalarda sütlerin past rizasyonlarını takiben *S.aureus* ile personel tarafından rekontamine edilmeleri, yıkımlanan refakatçi floranın yarışmacı özelliği noksanlığında, etkenin hızlı bir şekilde üreyerek ileri işlemeden (krema, peynir, yoğurt yapımı)  nce toksin üretmesine ve elde edilen süt ürünlerinin enterotoksijenik olmasına neden olmaktadır (Le Loir ve ark. 2003).

Yukarıda bahsi geçen herhangi bir sebep ile *S. aureus* kontaminasyonu şekillenmesini takiben uygun muhafaza koşullarının sağlanmaması (<7 C) etkenin gelişerek toksin sentezlemesine neden olmakta ve enterotoksin oluşumu sonrasında uygulanan pişirme, pastörizasyon vb. işlemler toksin eliminasyonunda yetersiz kalarak SGI'lere neden olmaktadır (Erol 2007).

Kore'de hayvansal gıdalar üzerinde 2001-2003 yılları arasında yapılan çalışmada 1.913 örnekten 421'inde *S.aureus* izole edilmiş ve bu izolatların 28 (%0.014) 'inde MRSA tespit edilmiştir (John 2003).

Slovakya'nın güneyinde bulunan çeşitli tarımsal işletmelerden toplanılan 75 adet subklinik ve klinik olarak hasta olarak belirlenen hayvandan alınmış çiğ süt  rneklelerini incelemiş ve bunlardan 32 (%42.6) 'sinde *S. aureus* izolatı tespit edilmiştir (Tkaikova 2003).

Kayseri ilindeki çiğ süt üretimi yapan işletmelerin süt toplama tanklarından, Aralık 2008 – Ocak 2009 ayları arasında alınan toplam 60 adet çiğ süt örneğinin 30 (%50) 'unda *S. aureus* tespit edilmiştir (Yılmaz 2009).

2.5. Stafilokokkal Enterotoksinler (SE)

2.5.1. SE'lerin  zellikleri

Stafilokokal enterotoksinler, enterotoksijenik *S. aureus*'lar tarafından ortama salınan; suda eriyebilen, serolojik çeşitliliğe sahip, pirojenik özelliği ile süperantijenik olan, 26-30 kDa moleküler ağırlında kısa ekzoproteinlerdir (Balaban ve Rasooly 2000).

Yüksek sıcaklığa dirençleri (100 C'de 30 dakika) ile gösterdikleri termostabilitenin yanısıra; pepsin, tripsin, renin, papain ve kimotripsin gibi proteolitik enzimlere karşı oldukça dayanıklıdırlar (Erol 2007).

2.5.2. Stafilokokkal Enterotoksin Kaynaklı Semptomlar

SE'ler, gıdalar ile alınmayı takiben yükselen mide pH'sından etkilenmeden geçip, etkinliklerini gastrointestinal kanalda göstererek başlıca, mide bulantısı, kramplar ve emezise neden olmaktadır. Bu semptomlara inflamasyon oluşup oluşmamasına göre diyare eşlik edebilmektedir (Erol 2007; Le Loir ve ark. 2003). Şekillenen sıvı kaybının yüksek olduğu durumlarda hipovolemik şok tablosu gözlenebilmektedir. Vücut sıcaklığı sıklıkla normalin altında olmasına karşın hafif yüksek ateşte izlenebilmektedir. Daha az olarak baş ağrısı, baş dönmesi ve halsizlik gibi belirtiler görülmektedir (Sutherland ve Varnam 2002).

Toksinlerin alınımını takiben 30 dakika ile 8 saat arasında semptomlar ortaya çıkmaktadır ve 24-48 saatte tam olarak iyileşme meydana gelmektedir (Le Loir ve ark. 2003). Semptomların başlama zamanı, şiddeti gibi özellikler; alınan toksin miktarına, tipine ve etkilenen bireyin duyarlılığına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Stafilokokal Gıda İntoksikasyonlar sonucu ölümler fazla olmamakla beraber hastalık; yaşlılar, hamileler, küçük çocuklar, bebekler, neonatlar, immünsüpresan tedavi görenler ve başka bir hastalık nedeniyle (HIV, alkol veya uyuşturucu bağımlılığı, vb.) immün sistemi baskılanmış bireyler için ölümcül olabilmektedir. SE'lerin SGİ'lerinin patogenezinde nasıl etkili oldukları tam olarak ortaya konmamış olmasına karşın, abdominal visseradaki toksinle aktive olan reseptörler tarafından yaratılan uyarımların nervus vagus ve sempatik afferent sinirler vasıtasıyla beyindeki kusma merkezini uyarabildikleri düşünülmektedir (Bergdoll 1983; Sutherland ve Varnam 2002).

Gıdalardaki enterotoksijenik *S. aureus* yükü $>10^6$ kob/g(ml)'ye ulaştığında, genellikle SGİ semptomlarına neden olacak yeterli miktarda (MİD: 0.1 µg) SE sentezlenmiş olmaktadır (Balaban ve Rasooly 2001; Le Loir ve ark. 2003; Aitichou ve ark. 2004). Hatta okul çağı çocuklarında SEA tarafından meydana gelen bir olguda hesaplanan 94-184 ng'lık toksinin, çocuklarda SGİ'ni semptomları ortaya çıkardığı bildirilmiştir (Sutherland ve Varnam 2002).

2.5.3. Stafilokokkal Enterotoksinlerin Çeşitleri

Günümüzde SE'lerin A, B, C (küçük epitop farklılıkları içeren antijenik subvariantları: C1, C2, C3, C_{ovine}, C_{bovine}, (Reiser ve ark.1984; Monday ve Bohach 1999), D, E gibi daha önceden tanımlanmış olan (Bergdoll ve ark. 1973) serolojik tiplerine ek olarak; G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R ve U tipleri identifiye edilmiş bulunmaktadır (Balaban ve Rasooly 2000; Dinges ve ark. 2000; Alouf ve Müller-Alouf 2003; Letertre ve ark. 2003; Mempel ve ark. 2003). Bütün SE'lerin süperantijen olduğu ve faj, plazmid ve patojenite adalarını kapsayan mobil genetik elemanlar tarafından kodlandığı bildirilmektedir (Alouf ve Müller-Alouf 2003; Mempel ve ark. 2003; Orwin ve ark. 2003).

Bu durum, SE kodlayan genlerin horizontal olarak aktarılabildiğini ve bir patojen olarak *S. aureus*'un evriminde önemli rolü olabileceği şeklinde yorumlanabilmektedir (Omoe ve ark. 2005). Önceden SEF olarak adlandırılan ve sonradan enterotoksin olarak sınıflandırılmaktan vazgeçilen (Erol 2007; Bergdoll ve Schlievert 1984), toksik şoka neden olan TSST-1 (Toxic Shock Syndrome Toxin-1) de dahil olmak üzere SE'ler, T-hücre reseptörlerinde belirgin V β elemanı taşıyan T-lenfositleri uyarak, aşırı proliferasyonlarına ve kontrolsüz sitokin salınımına yol açarak toksik şok tablosu meydana getirebilmektedirler (McCormick ve ark. 2001).

Yeni tiplendirilen SE'lerden sadece SEG, SEH, SEI maymunlara oral yolla uygulandıktan sonra emetik semptom oluşturmuştur. Bunun üzerine 2004 yılında Uluslararası Stafilokokal Süperantijen İsimlendirme Komitesi (INCSSN) emetik semptoma neden olmamış ve emetik özelliği denenmemiş SE'lerin SE-benzeri (SEI) toksin olarak isimlendirilmesini önermiştir (SEIJ, SEIK, SEIL, SEIM, SEIN, SEIO, SEIP, SEIQ, SEIR, SEIU) (Lina 2004). SGI'lerinden sorumlu en sıklıkla elde edilen enterotoksin SEA'dır (Erol 2007). Bunu SED ve SEB takip etmektedir (Balaban ve Rasooly 2000). A ve D tipi intoksikasyonlara sık rastlanmasının sebepleri arasında; bu toksinlerin asıl kaynaklarının insan olması ve toksinlerin eksponansiyel gelişme fazında (logaritmik üreme fazı) primer metabolit olarak üretilmesi yatmaktadır.

B ve C tipi toksinler sekonder olarak üretildiklerinden ancak eksponansiyel gelişme fazının sonlarında ve durağan fazın başlarında ortama salınmaktadırlar (Erol 2007; Sutherland ve Varnam 2002). Stafilokokal Gıda İntoksikasyonların %95'i klasik

enterotoksinlerden ileri gelmektedir . Kalan %5'lik kısmın ise sonradan tanımlanmış SE'ler tarafından meydana geldiği tahmin edilmektedir (Kwon ve ark. 2004).

2.5.4. Stafilokokkal Enterotoksinlerin Teşhisi

Stafilokokkal Gıda İntoksikasyonların teşhisi, genellikle takip eden maddelerin en az biri ile gerçekleştirilmektedir: (i) şüphelenilen gıdadan 10^5 kob/g(ml) *S. aureus* elde edilmesi, (ii) gıdalarda SE varlığının tespiti ve (iii) hem hastadan hem de gıdadan aynı faj tipi olan *S. aureus*'un izolasyonudur (Bryan ve ark. 1997).

Stafilokokkal Gıda İntoksikasyonların kesin teşhisi, gıdalarda SE'lerin saptanması ile yapılmaktadır (Erol 2007). Bunun için geliştirilmiş immünolojik yöntemlerin kitleri mevcuttur (Tablo-1). Günümüzde en sık kullanılmakta olan metotlar ELISA ve ELFA'dır (Morandi ve ark. 2007). Başka kullanılan metotlar arasında ekstraksiyon-konsantrasyon yöntemi, immünodifüzyon, RIA ve RPLA yer almaktadır (Letertre ve ark. 2003; Erol 2007). Bu metotlar; genellikle klasik SE'leri (SEA-E) saptayabilmektedir (Aiticho ve ark. 2004; Morandi ve ark. 2007; Letertre ve ark. 2003), saptama sınırları stafilokokkal intoksikasyon için gerekli olan miktardan daha yüksektir (Loncarevic ve ark. 2005), çapraz reaksiyonlar şekillenebilmektedir ve spesifiteleri DNA bazlı metotlardan düşüktür (Aiticho ve ark. 2004). Bu gibi nedenlerden ötürü PCR teknolojisi kullanılarak, SE'leri kodlayan DNA sekanslarının tespitine yönelik çalışmalar yapılmaktadır.

Tablo 2. SE'lerin saptanmasında kullanılan test kitleri (Erol 2007)

Kit	Tespit Yöntemi	Saptanan SE'ler	Toksin Tiplerini Ayırma	Duyarlılık (ng/ml)	Test Süresi (Saat)
RIDASCREEN	ELISA	A – E	+	0.2 – 0.75	3
SET-EIA	ELISA	A – D	+	0.1 – 1.0	20
TECRA	ELISA	A – E	-	1.0	4
TRANSIA	ELISA	A – E	-	0.2	1.5
RPLA	RPLA	A – D	+	0.5 – 1.0	20 – 24
VIDAS	ELFA	A – E	-	1.0	1.5

2.6. Antibiyotik Dirençliliği

Antibiyotik dirençliliğinin genel olarak; antibiyotiklerin, hayvan yetiştiriciliğinde yem katkı maddesi olarak büyüme ve gelişmeyi hızlandırmak amacıyla kullanılması, profilaksi ve terapötik amaçlarla insan ve hayvanlarda ayırım gözetmeksizin, bilinçsizce ve yüksek miktarda yanlış biçimde kullanılması sonucu ortaya çıktığı kabul görmüştür (Bertolatti ve Brien 2003; Yoneyama ve Katsumata 2006; Gündoğan ve ark. 2005, Barber ve ark. 2003).

Fleming'in 1928'de penisilini bulması ve takiben 1940'lı yıllarda penisilinin klinik tedavide kullanılmaya başlanmasıyla bir çok hayat kurtarılmıştır. Ancak penisilinin yanlış anlaşılıp mucize ilaç diye nitelendirilerek, virüslere bağlı soğuk algınlığı dahil bir çok hastalığın tedavisi için kullanılmaya çalışılmasıyla, klinik kullanımından kısa bir süre sonra penisiline dirençli *S. aureus* suşları izole edilmiştir. İlk kez 1946'da Londra'da, penisilinin oldukça sık kullanıldığı bir hastanede yapılan çalışmada, penisiline direnç gösteren stafilokok insidensi %14 bulunmuşken, 1950 yılına gelindiğinde yapılan çalışmada %59 oranında direnç ile karşılaşmıştır. β -laktamaz üretebilen penisilin G direncine sahip *S. aureus*, başlarda sadece hastanelerde kısıtlıyken zamanla oldukça etkili bir biçimde topluma yayılmıştır.

1960'ların başında geliştirilen β -laktamaza dirençli metisilinin üretiminin ardından, 1968'de metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları ortaya çıkmıştır. Günümüzde MRSA, hastanelerde ve toplumda oldukça yaygın bulunmaktadır (Rice 2006).

ABD'de yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *S. aureus*'ların % 50'si metisiline dirençlidir. MRSA prevalansı çeşitli Avrupa ülkelerinde % 40'ları aşabilmektedir (Furuya ve Lowy 2006). Metisilin direnci, metisiline ve yeni β -laktam grubu antibiyotiklere düşük affinite gösteren, penisilin bağlayan proteinin (PBP) sentezini kodlayan *mecA* geninin edinilmesi ile ortaya çıkmaktadır. *mecA* stafilokokal kaset kromozomu (SCC) olarak tanımlanan hareketli bir genetik elemanda bulunmaktadır ve bu elemana aynı zamanda başka antibiyotiklere karşı direnci kodlayan plasmid ve transpozonlar entegre olabilmektedir (Woodford 2005). Bu durum çoklu antibiyotik dirençliliği gösteren MRSA'lardan ileri gelen hastalıkların tedavisinin zor ve masraflı olmasına neden olmaktadır (Stefani ve Varaldo 2003). *mecA*'nın kaynağı bulunamamış olmasına karşın, homoloğu *S. sciuri*'de identifiye edilmiştir (Woodford 2005).

1990'ların başında piyasaya sürülen bir glikopeptid olan vankomisin ile MRSA tedavisinde etkili sonuçlar alınabilirken ilk kez 1996'da Japonya'daki bir hastanede vankomisine orta seviyede direnç gösteren *S. aureus* identifiye edilmiştir (Appelbaum 2006). Enterokoklarda bulunan *vanA* geninin MRSA'ya - *In vitro* olabilirliği de gösterilmiş olan (Bertolatti 2003) - horizontal aktarımı, VRSA suşların gelişmesine neden olmuştur (Rice 2006). Altmış yıllık süreçte görüldüğü üzere, *S. aureus* antibiyotiklere karşı direnç geliştirme potansiyeli oldukça yüksek olan bir bakteridir ve bu durum halk sağlığı yönünden ciddi öneme sahiptir. *S. aureus* kendini hedef alan yeni antimikrobiyel ilaçlara karşı başarıyla direnç geliştirmektedir. Örneğin metisilin 1960'larda kullanılmaya başlamasından hemen sonra ilk MRSA raporu gelmiştir (Jevons ve ark. 1963).

MRSA, Toplum Kaynaklı (CA-MRSA) ve Hastane kaynaklı (HA-MRSA) olabilmektedir. Hastaneler ve sağlık tesisleri dışında bulaşan MRSA'ya Toplum Kaynaklı MRSA denilmektedir. Bu MRSA'nın tanımında, bir sene içerisinde herhangi bir sağlık kuruluşuna gidilmemesine rağmen MRSA'nın kişiye bulaşmasıyla oluştuğu belirtilir. CA-MRSA vakaları deri lezyonları şeklinde gelişir. Toplu yaşam şartlarının yayılmasında önemli bir rol oynadığı görülmektedir.

Bu durum, çocuk bakım yerleri, mahkumlar, atletler, damar içi ilaç kullanıcıları ve acemi askerlerde görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki acemi erler arasında yapılan araştırmalar neticesinde, askeri tesislerde çalışan personelin burun mukozasında yerleşmiş CA-MRSA oranının %2.7 olduğu ve bunun genel populasyon oranından çok yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun sebebinin toplu yaşam yerlerindeki yakın temasın, kalabalığın, bulaşmış malzemelerin, zayıf hijyenin olduğu değerlendirilmiştir (Zinderman ve ark. 2004).

CA-MRSA ,kişisel bağlantılı MRSA (healthcare associated MRSA)'nın metisillin rezistans geni taşıyan ve stafilokokal kromozomal kaset(scc)olarak bilinen hareketli kromozomal elementin bir parçasından seçilmiştir (Ma ve ark. 2002).

Aydın yöresinde 2002-2006 yılları arasında toplanan sığır süt örneğinden 93 adet *S. aureus* izole edilmiş, bunlardan 16 (%17.3)'sinin MRSA olduğu belirlenmiştir (Türkyılmaz ve ark. 2009).

Kore'nin çeşitli vilayetlerinden 1999-2003 yılları arasında alınan 75. 335 sığır süt örneğinden 14 (%0.18) 'ünde MRSA tespit edilmiştir (Kwon ve ark.2005).

2.6.1. Günümüzde *S. aureus* Enfeksiyonlarında Kullanılan Başlıca Antibiyotikler ve Genel Özellikleri

2.6.1.1. Penisilinaza Dirençli Penisilinler (Antistafilokokal Penisilinler)

Metisilin, nafsilin ve izoksazolil penisilinler (kloksasilin, dikloksasilin, flukloksasilin ve oksasilin) bu grupta yer almaktadır. *S. aureus* izolatlarında penisilin direncinin ilk kez 1944 yılında bildirilmesinden sonra, ilk penisilinaza dirençli penisilin olan metisilin 1959 yılında kullanılmaya başlandı. Bu bileşikler *S. aureus* tarafından sentezlenen beta laktamazların hidrolizine dirençlidirler. Bu gruptaki penisilinlerin kullanımı stafilokok enfeksiyonlarının tedavisiyle sınırlıdır. Bu nedenle bu gruptaki penisilinlere “antistafilokokal penisilinler” de denmektedir. Ancak giderek artan oranda *S.aureus* suşlarında metisilin direnci bildirilmektedir. Metisiline dirençli stafilokoklar bu gurubun diğer üyelerine dirençli oldukları gibi, diğer tüm beta laktam antibiyotiklere de dirençlidirler. Hatta in vitro olarak diğer beta laktam antibiyotiklere duyarlı gözükseler bile, bu suşlar tüm beta laktamlara dirençli olarak rapor edilmelidir (Murreyve ark. 1994) .

Metisiline dirençli *S. aureus* suşlarının çoğu başta diğer beta laktam antibiyotikler olmak üzere, aminoglikozitlere ve tetrasikline de dirençli olmaktadır. Beta laktam antibiyotikler bakteri hücre duvarında yer alan penisilin bağlayıcı proteinleri (PBP) inhibe ederek etkilerini göstermektedir. Metisiline duyarlı ve dirençli stafilokoklar arasındaki temel fark PBP'lerdedir. Metisilin direnci PBP 2 ya da 2a denen proteinin varlığına bağlıdır. Bu protein duyarlı suşlarda bulunmamaktadır. Direncin nedeni olan 2a'yı kodlayan gen kromozomal DNA üzerinde “mec” olarak adlandırılan bölgededir. PBP'lerde oluşan değişikliklerle meydana gelen metisilin direnci, beta laktamlara genel direncin ifadesidir. Bu nedenle metisiline dirençli stafilokoklarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde beta laktam antibiyotikler önerilmemektedir (Witte 1999).

2.6.1.2. Beta Laktamaz İnhibitörlü Kombine Penisilinler

Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta laktamaz inhibitörleri ile ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin gibi penisilin türevlerinin kombinasyonu ile

beta laktamaz salgılayan bakterileri de etki spektrumuna alan ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ilaçlar genellikle stafilokok beta laktamazlarını inhibe ederler (Mutlu ve Öğenç 1999).

2.6.1.3. Sefalosporinler

Sefalosporinler ilk defa Giuseppe Brotzu tarafından Sardunya adasında *Cephalosporium acremonium* isimli fungustan 1940 yılında elde edilmiştir. Parenteral ve oral yolla kullanılabilen iki formları vardır. Parenteral sefalosporinler yapılarına ve antimikrobiyal etkinliklerine göre 1., 2., 3. ve 4. kuşak olmak üzere 4 gruba ayrılırlar. Birinci kuşak sefalosporinler, metisiline duyarlı stafilokoklara en etkili sefalosporinlerdir. Ancak hiçbir sefalosporin grubunun metisiline dirençli *S. aureus* üzerine etkinliği yoktur (Leblebicioğlu ve ark. 2003).

2.6.1.4. Aminoglikozidler

Aminoglikozidler *Streptomyces* ve *Micromonospora* cinsi toprak bakterilerinden elde edilen antibiyotiklerdir. Metisiline duyarlı stafilokoklara genellikle etkilidirler. Aminoglikozidler, Gram pozitif koklara bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde beta laktam antibiyotikler ve vankomisin gibi diğer bazı antibiyotiklerle sinerjik etkilerinden yararlanmak amacıyla kombine tedavide kullanılırlar. Stafilokoklara en etkili aminoglikozid grubu antibiyotikler; amikasin ve netilmisindir (Topçu ve ark. 2002).

2.6.1.5. Makrolidler

1952 yılında *Streptomyces erytreus*'tan elde edilen eritromisinle birlikte makrolid grubu antibiyotikler ilk kez gündeme gelmiştir. Metisiline duyarlı *S. aureus* suşlarının çoğu eritromisine duyarlı olmakla birlikte, tedavi sırasında direnç gelişme riski yüksektir. Metisiline dirençli *S. aureus* suşları ise genellikle eritromisine dirençlidir. Klaritromisinin metisiline duyarlı *S. aureus*'a etkinliği eritromisinden 2-4 kat daha fazla, azitromisinin ise eritromisinden 2-4 kat daha azdır. Eritromisine dirençli olan *S. aureus* suşları ise klaritromisin ve azitromisine de dirençlidir (Topçu ve ark. 2002).

Telitromisin, makrolidlerin ketolid alt gurubunda yer alan ilk antibiyotik olup eritromisinin semisentetik derivesidir. *S. aureus*'a karşı klaritromisin ve azitromisinden daha etkilidir (Leblebicioğlu ve ark. 2003).

2.6.1.6. Kinolonlar

Kinolonlar 1960'lı yıllardan beri bilinen eski bir antibiyotik grubudur. Bu grubun ilk üyesi antimalaryal bir ajan olan klorokinin saflaştırılması sırasında elde edilen bir ara üründen üretilen nalidiksik asittir. 1980'li yıllardan sonra geliştirilen florokinolonlar veya 4-kinolonlar adı verilen yeni kinolon türevleri nalidiksik aside göre daha geniş etkinliğe sahiptir. Klinik kullanıma giren ilk kinolon olan nalidiksik asit sadece Gram negatif enterik bakterilere etkilidir, *S. aureus* üzerine etkinliği yoktur. İkinci kuşak kinolonların da stafilokoklara etkinliği orta derecededir. Özellikle siprofloksasin ve ofloksasinin klinik kullanıma ilk girdiği yıllarda *S. aureus*'a karşı çok iyi etkinlik gözlenmiş ancak kısa sürede kinolon direnci gelişmiştir (Leblebicioğlu ve ark. 2003).

2.6.1.7. Trimetoprim-Sülfametoksazol (TMP-SMZ)

Sülfonamidler bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde sistemik olarak kullanılan ilk antibiyotiklerdir. Sülfametoksazol Türkiye'de sadece trimetoprimle kombine şekilde bulunmaktadır. TMP-SMZ kombinasyonu in vitro olarak *S. aureus* suşlarına karşı etkili idi. Ancak yaygın ve uygunsuz kullanımı sonucu son yıllarda bu kombinasyona karşı pek çok bakteride direnç gelişmiştir (Topçu ve ark. 2002).

2.6.1.8. Linkozamidler

Linkozamidler olarak anılan antibiyotikler; linkomisin ve klindamisinidir. Linkomisin 1962 yılında *Streptomyces lincolnensis*'ten elde edilmiştir. Antibakteriyel spektrumları Gram pozitif mikroorganizmalar ve anaerob mikroorganizmalarla sınırlıdır. Temel terapötik endikasyonları arasında; penisilin allerjisi olan kişilerin penisiline duyarlı enfeksiyonları, özellikle kemik ve eklemlerdeki stafilokok enfeksiyonları gelir. Stafilokokların neden olduğu yumuşak doku ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında

klindamisin alternatif ilaç olabilir. Klindamisin genellikle metisiline duyarlı *S. aureus*'a karşı etkin ancak metisiline dirençli suşlara karşı etkin değildir (Topçu ve ark. 2002).

2.6.1.9. Fusidik Asit

İlk olarak Danimarka'da geliştirilen fusidik asit, 1962 yılında Avrupa'da, 1998 yılında ise Türkiye'de kullanıma girmiştir. Penisilin ve metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarında glikopeptit antibiyotiklere oral kullanım kolaylığı ve maliyet açısından alternatif oluşturabilecek bir antibiyotiktir. Fusidik asit dar spektrumludur. Beta laktamlarla çapraz direnç göstermedikleri için metisiline dirençli kökenlerde güvenle kullanılabilirler. Özellikle metisiline dirençli *S. aureus* ve metisiline dirençli *S. epidermidis* suşlarına etkindir. MRSA suşlarıyla oluşan enfeksiyonların doğrudan veya ardışık tedavisinde tek başına ya da diğer antistafilokokal antibiyotiklerle birlikte kullanılabilmektedir (Topçu ve ark. 2002).

2.6.1.10. Karbapenemler

Karbapenemlerin iki üyesi; imipenem ve meropenemdir. Beta laktam antibiyotikler içinde en geniş etki spektrumuna sahip antibiyotiklerdir. Karbapenemlerin Gram pozitif aerob bakterilere etkinlikleri, penisilinler ve birinci kuşak sefalosporinler gibi oldukça fazladır. Metisiline duyarlı *S. aureus* suşlarına etkin, metisiline dirençli *S. aureus* suşlarına etkisizdirler. *S. aureus* dahil Gram pozitiflere etkinlik açısından imipenem meropeneme göre daha üstündür (Topçu ve ark. 2002).

2.6.1.11. Streptograminler (Kinopristin/Dalfopristin)

Streptomyces pristinaspiralis'ten köken alan streptograminler makrolid-linkozamid-streptogramin (MLS) ailesi içinde yer alan bir antibiyotik grubudur. Kinopristin/dalfopristin; iki farklı streptogramin bileşiğinin sinerjik etki gösteren semisentetik bir kombinasyonudur. Tek başına oldukça sınırlı bir antibakteriyel etkisi olan bu bileşikler birlikte sinerjistik etki oluşturmaları nedeniyle iyi bir antibakteriyel etkinlik gösterirler. Her ikisi de suda çözünen bu bileşiklerin %30 kinopristin - %70 dalfopristin şeklindeki kombine preparatı intravenöz formuyla klinik kullanıma giren ilk

streptogramindir. Dar spektrumlu bir antibiyotik kombinasyonudur. Temel etki spektrumu içinde Gram pozitif mikroorganizmalar yer almaktadır. Hem metisiline duyarlı, hem de dirençli *S. aureus* kökenlerine etkilidir (Leblebicioğlu ve ark. 2003).

2.6.1.12. Oksazolidinonlar (Linezolid-Eperozolid)

Linezolid ve eperozolidin üyeleri oldukları oksazolidinon grubunun antimikrobiyal özellikleri, antidepresan ilaçlar olan Mono Amin Oksidaz (MOA) inhibitörlerinin araştırmaları esnasında farkedilmiş ve daha sonra antibiyotik olarak geliştirilmişlerdir. Tamamen sentetik antibiyotiklerdir. Linezolid tüm önemli Gram pozitif bakterilere karşı mükemmel in vitro aktiviteye sahiptir. Hem metisiline duyarlı, hem de dirençli *S. aureus* suşlarına etkilidir (Leblebicioğlu ve ark. 2003).

2.6.1.13. Rifampisin

Rifampisin *Streptomyces mediterranei* 'den elde edilen rifamisinin semisentetik bir türevidir. Vankomisin ve diğer antistafilokokal ajanlarla kombine olarak metisiline duyarlı ve dirençli stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Kronik stafilokok osteomyelitinde vankomisin veya nafsilinle kombine olarak kullanıldığında tedavi başarısının arttırdığı bildirilmektedir (Leblebicioğlu ve ark. 2003).

2.6.1.14. Mupirosin

Mupirosin *Pseudomonas fluorescens*'in fermentasyonu ile elde edilen doğal bir antibiyotiktir. Primer ve sekonder deri enfeksiyonlarında etken olan stafilokoklara ve streptokokların çoğuna mükemmel in vitro etkinlik gösterir. Metisiline dirençli stafilokokların büyük bir kısmı mupirosine duyarlıdır. Mupirosin kalsiyum %2 nazal pomadının 5 gün, günde iki kez buruna uygulanmasının, metisiline dirençliler de dahil *S.aureus* nazal taşıyıcılığının eradikasyonunda etkili olduğu bildirilmektedir (Leblebicioğlu ve ark. 2003).

2.6.1.15. Glikopeptitler

Glikopeptitler dar spektrumlu antibiyotiklerdir. Bu grupta vankomisin, teikoplanin, daptomisin, ramoplanin, ristosetin ve aktinoidin bulunur. Son yıllarda stafilokoklar, enterokoklar ve piyogenik streptokokların dahil olduğu Gram pozitif bakteriler önemli nozokomiyal patojenler haline gelmiştir. Beta laktam antibiyotiklere dirençli stafilokoklar ve enterokoklardaki artış nedeniyle glikopeptit antibiyotikler klinikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Cornaglia 2004).

Glikopeptidler methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) veya methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCoNS) sebepli birçok enfeksiyonun tedavisinde anahtar rol oynamaktadır. Bu olay Amerika'da 2002 'de vanA genine sahip iki MRSA vakasının tespit edilmesine kadar bilinmiyordu. Bununla beraber vanA Vancomycin Resistans *S. aureus* (VRSA) vakasında yakın zamanlarda tekrar Amerika'da rapor edilmiştir (Cornaglia 2004).

Tablo 3. Toplum Kaynaklı MRSA'ların *S. aureus* antibiyotik duyarlılıkları aşağıda sunulmuştur (Antimicrobial Resistance in Gram-Positive Bacteria 2006).

<u>Antibakteriyel Ajan</u>	<u>İzolat , n (%)</u>		
	<u>Duyarlı</u>	<u>Dirençli</u>	<u>Orta Duyarlı</u>
Vancomycin	45 (100)	—	—
Rifampin	41 (91.1)	4 (8.9)	—
TMP-SMX	45 (100)	—	—
Tetracycline	45 (100)	—	—
Ciprofloxacin	29 (64.4)	7 (15.6)	9 (20.0)
Linezolid	45 (100)	—	—
Clindamycin	43 (95.6)	2 (4.4)	—
Erythromycin	9 (20)	36 (80)	—
Daptomycin	45 (100)	—	—

VRSA vakalarıyla beraber Glikopeptid İntermediade *S.aureus* (GISA) vakalarından endişelenilmektedir. İlk VRSA vakası 1997’de Japonya’da tespit edilmiştir. Bu izolatlar, National Committe for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS)’ e göre düşük seviyede vankomisin direnci (Tipik MIC 8-16 mg/L.; NCCLS’e göre intermediate)ve Teikoplanin hassasiyetinde azalma göstermiştir.26 Avrupa ülkesinden 1999-2004 yılları arasında toplanan 65 bin izolatta yapılan analizler sonucu sadece iki *S.aureus* izolatında vankomisin duyarlılığında azalma görülmüştür. Teikoplanine dirençli fakat vankomisine duyarlı *S.aureus* nadir olarak rapor edilmiştir (Cornaglia 2004).

Tablo 4. *S.aureus* İçin Kullanılan Antibiyotik ve Direnç Mekanizmaları (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2004).

<u>Antibiyotik</u>	<u>Asıl Direnç Mekanizması</u>
Penicilin	Penicilinase
Oxacillin	PBP2a
Vancomycin	Kalın Hücre Duvarı
Gentamycin	VanA
	Aminoglikozid modifiye enzimi
Ciprofloxacin	Topoisomerase mutasyonu
Tetracyclin	Efflux
Chloramphenicol	Acetyltransferase

S.aureus; kanatlı, sığır, koyun etleri ve bunlardan işlenmiş ürünlerde, süt ve süt ürünleri ile indirekt olarak deniz ürünlerinde bulunduğu için (Jablonski ve Bohach, 2001; Gündoğan ve ark. 2005; Normanno ve ark. 2007) gıda zinciri yoluyla insanlara bulaşabilmektedir. Bu durum hayvan kaynaklı olan stafilokokların sahip oldukları direnç genlerinin, insanlarda enfeksiyona neden olan stafilokoklara aktarılmasına neden olarak antibiyotiklerle tedavi şansını azaltmaktadır (Aarestrup ve ark. 2000). Ayrıca direnç genlerinin çevrede sirkülasyon halinde olması ve insan mikrobiyotasına aktarılma potansiyeli, halk sağlığını ciddi bir şekilde tehlikeye sokmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

3.1.1. Örneklerin Toplanması

Gereç olarak, Ocak 2008 – Ocak 2009 dönemleri arasında ,Marmara bölgesinden temin edilerek laboratuara getirilen çeşitli gıdalardan (kırmızı et,beyaz et ,süt ürünleri,yaş pastalar, tüketime hazır gıdalar ve diğer gıdalar) izole edilen *S. aureus*'lar kullanılmıştır. Toplam 92 izolat elde edilmiştir. Araştırmada kullanılan antibiyotik diskleri ve duyarlılık durumları Tablo 5’de verilmiştir.

3.1.2. Kullanılan Malzemeler

3.1.2.1. Besiyerleri

Baird Parker Agar (BPA, Oxoid CM 0961)

Mueller Hinton Agar (MHA, Merck 1.05437)

Brain Heart İnfusion Broth (BHIB, Merck 1.13825)

Gliserin (steril 121 °C ‘de 15 dk.)

Dry-Spot Staphytech Plus (Oxoid DR 0100)

Triptik Soy Broth (TSB, Merck)

3.1.2.2. Kullanılan Antibiyotik Diskleri ve Duyarlılık Durumları

Disk difüzyon işleminde Referans Suş olarak *S. aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır.Tablo 6’da kullanılan Antibiyotik disklerine ait zon çapları Clinical and Laboratory Standards Institue (2006)’ye göre verilmiştir.

Tablo 5. Antibiyotik Diskleri ve Duyarlılık Durumları

Antibiyotikler	Duyarlılık Durumu		
	Duyarlı (Zon Çapı, mm.)	Orta Duyarlı (Zon Çapı, mm.)	Dirençli (Zon Çapı, mm.)
Vankomisin,30 µg. (OXOID CT 058B)	≥ 15	–	–
Oksasilin,1µg (OXOID CT 0159B)	≥ 13	11-12	≤ 10
Penisilin G, 10U (OXOID CT 043B)	≥ 29	–	≤ 28
Siprofloksasin, 5µg (OXOID CT 0425B)	≥ 21	16-20	≤ 15
Gentamisin,10µg (OXOID CT 024B)	≥ 15	13-14	≤ 12
Tetrasiklin,30µg (OXOID CT 054B)	≥19	15-18	≤ 14
Kloramfenikol,30µg (OXOID CT 013B)	≥18	13-17	≤ 12
Trimetoprim/Sülfametaksazol, 23.75 µg (OXOID CT 052B)	≥ 16	11-15	≤ 10

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Ekim ve Değerlendirme

Suşlar TS 6582-2 EN ISO 6888-2 (2001) ve TS 6582-3 EN ISO 6888-3 (2004)'e göre izole ve identifiye edilmiştir. Gıda örnekleri, fizyolojik tuzlu su ile 1/10 oranında seyreltilerek homojenize edildikten sonra yumurta yolklu Baird-Parker Agar petrilere 0,1-0,5 ml. alınarak yüzeye yayma metoduyla ekim yapılmıştır. Ekimi yapılan petrilere 35-37°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılmıştır. *S.aureus*, 48 saat inkübasyon sonrasında yuvarlak, düzgün kenarlı konveks, gri/siyah renkli opak bir halka içinde ve etrafında şeffaf bir zon bulunan koloniler oluşmuştur. Daha sonra Dry Spot Staphtech Plus kullanılarak *S.aureus*'lar doğrulanmıştır (Weist ve ark. 2006). Dry Spot Staphtec kullanımı için önce kit üzerinde bulunan küçük daire içine bir damla tuzlu su damlatıldı, sonar bir öze yardımı ile petriden 3-5 tipik koloni alınarak tuzlu su ile homojen süspansiyon oluncaya kadar karıştırılmıştır. Bu karışım, reaksiyon halkası içine yayılmıştır. Kartı 20 saniye çevirdikten sonra normal ışık altında aglütinasyon oluşup oluşmadığına bakılmıştır. Aglütinasyon oluşan kitlerdeki suşların Koagülaz (+) *S.aureus* olduğu tespit edilmiştir.

Elde edilen suşlar disk difüzyonu yapılana kadar, 0,5ml steril gliserin ve 1 ml BHI Brot'da bir gecelik inkübasyon uygulanan eppendorf tüplerde -20 °C'de saklanmıştır.

3.2.2. Antibiyotik Dirençliliklerinin belirlenmesi

Antibiyotik dirençlilikleri disk diffüzyon yöntemi ile CLSI (önceki adıyla NCCLS) standartlarına göre yapılmıştır. (CLSI 2006) -20 °C'de saklanan *S.aureus* suşları BHI Brot (BHI, OXOID CM0225)' a transfer edildi ve 35 °C 'de 24 saat inkübe edildi. Daha sonra bir öze ile alınan suş 4-5 ml.TSB (OXOID CM0129)'ye transfer edildi. Brot, türbiditesi 0.5 McFarland oluncaya kadar 35 °C'de inkübe edildi. Süspansiyon, steril pamuk sıvap ile derinliği 4mm. olan MHA (OXOID CM0337)'ya inokule edildi. Agar yüzeyi kuruduktan sonra (yaklaşık 3-5 dakika) antibiyotik diskleri , merkezden merkeze mesafe 24 mm. den yakın olmayacak şekilde, yerleştirildi. 35 °C 'de 16-18 saat inkübe edildi. İnkübasyon işlemi sonunda tüm antibiyotik disklerindeki alanlar ölçüldü. Oluşan alanların ebatlarına göre suşların duyarlı , orta duyarlı veya dirençli oldukları tespit edildi.

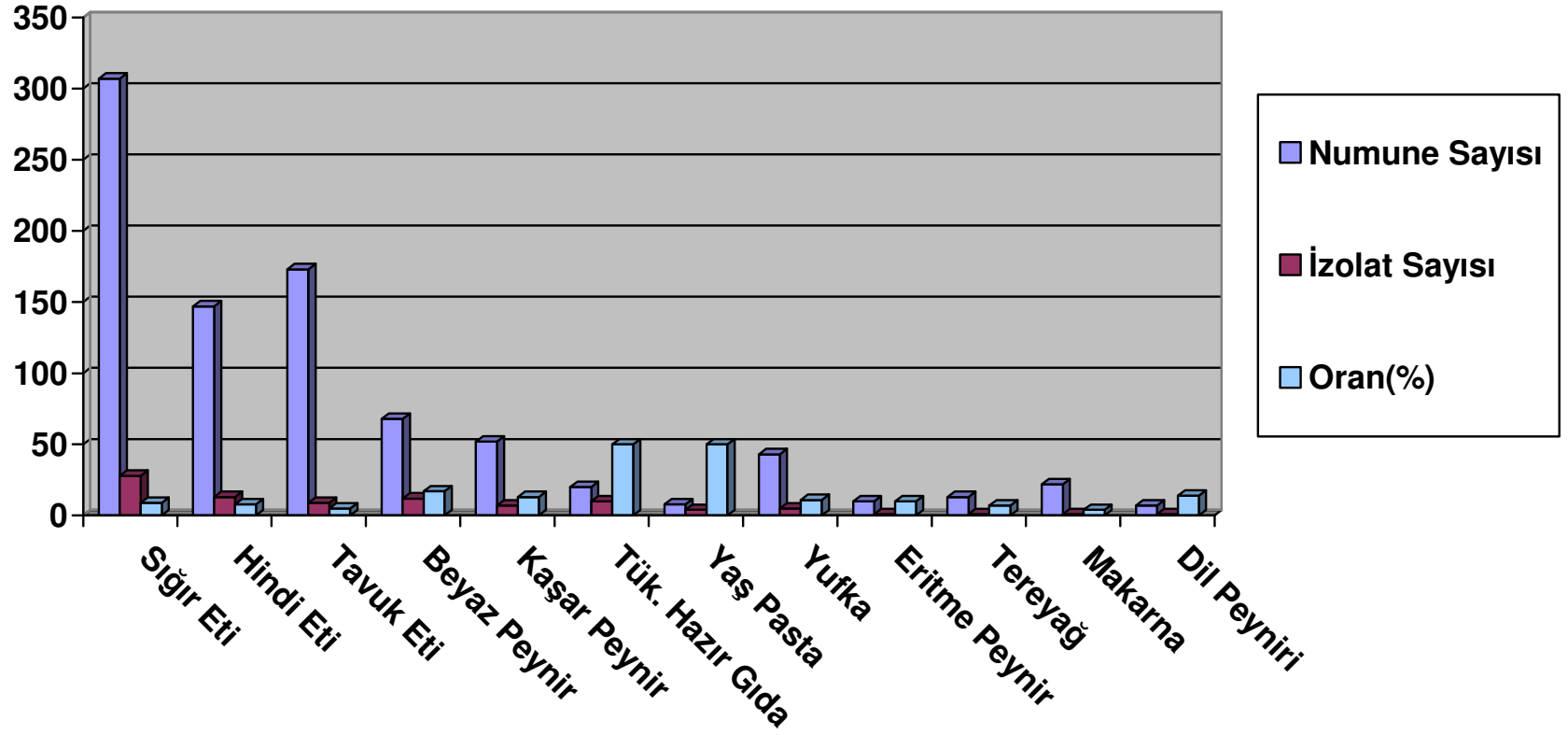
4. BULGULAR

S.aureus'ların izole edildikleri örneklerle göre dağılımı Tablo 6'da, tüm *S.aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık durumu Tablo 7'de, Çeşitli Gıdalardan İzole Edilen *S.aureus* Suşlarının Antibiyotiklere Karşı Duyarlılık Durumu Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 6. Araştırmada kullanılan izolat çeşitleri ve sayıları

Numune No	Numune Cinsi	Numune Sayısı	İzolat Sayısı	Oran(%)
1	Sığır Eti	307	28	9.1
2	Hindi Eti	147	13	8.8
3	Tavuk Eti	173	9	5.2
4	Beyaz Peynir	68	12	17
5	Kaşar Peynir	52	7	13
6	Tüketime Hazır Gıda	20	10	50
7	Yaş Pasta	8	4	50
8	Yufka	43	5	11
9	Eritme Peynir	10	1	10
10	Tereyağ	13	1	7.6
11	Makarna	22	1	4.5
12	Dil Peyniri	7	1	14
TOPLAM		870	92	11

Şekil 3. Araştırmada kullanılan izolat çeşitleri ve sayıları



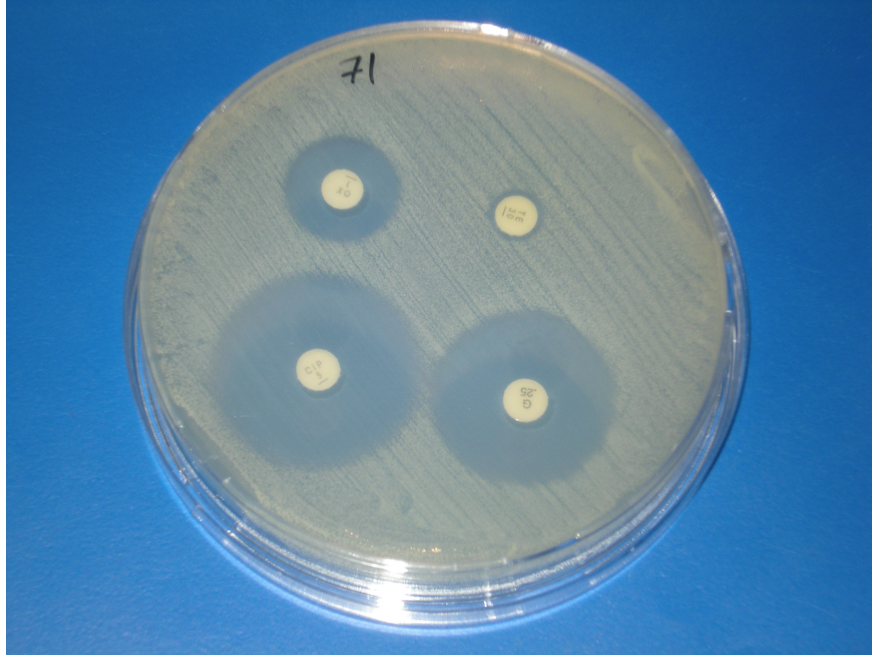
Tablo 7. Tüm *S.aureus* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Karşı Duyarlılık Durumu

Antibiyotik (n:92)	Dirençli(%)	Orta Duyarlı(%)	Duyarlı(%)
Vancomycin	0	0	100
Penicillin	45.6	0	54.3
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	1.2	2.1	96.7
Chloramphenicol	0	2.1	97.8
Tetracycline	27.1	1.2	71.7
Gentamycin	0	0	100
Ciprofloxacin	3.2	7.6	91.3
Oxacillin(Methicillin)	1.1	3.2	96.7

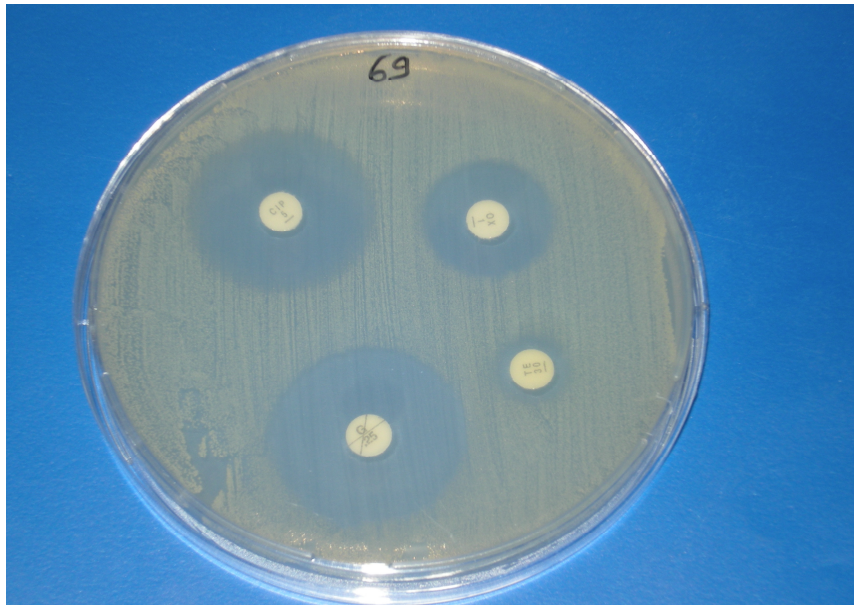
Tablo 8. Çeşitli Gıdalardan İzole Edilen *S.aureus* Suşlarının Antibiyotiklere Karşı Duyarlılık Durumu

Antibiyotikler ve Duyarlılık Durumları		İzolat Grupları					
		Sığır Eti	Tavuk / Hindi Eti	Süt Ürünleri	Yaş Pasta	Tüketime Hazır Gıdalar	Diğer Gıdalar
Penisilin	Duyarlı	12(% 42.8)	13(% 59.1)	18(% 81.8)	2(% 20)	6(% 60)	-(% 0.0)
	Orta Duyarlı	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)
	Dirençli	16(% 57.1)	9(% 40.9)	4 (18.2)	8(% 80)	4(% 40)	6(% 100)
Oksasilin	Duyarlı	28(% 100)	22(% 100)	21(% 95.5)	9(% 90)	10(% 100)	6(% 100)
	Orta Duyarlı	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	1(% 10)	-(% 0.0)	-(% 0.0)
	Dirençli	-(% 0.0)	-(% 0.0)	1(% 4.5)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)
Vankomisin	Duyarlı	28(% 100)	22(% 100)	22(% 100)	10(% 100)	10(% 100)	6(% 100)
	Orta Duyarlı	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)
	Dirençli	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)
Tetrasiklin	Duyarlı	11(% 39.2)	17(% 77.3)	21(% 95.5)	9(% 90)	9(% 90)	5(% 83.3)
	Orta Duyarlı	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)
	Dirençli	17(% 60.8)	5(% 22.7)	1(% 4.5)	1(% 10)	1(% 10)	1(% 16.7)
Trimetoprim / Sülfamataksazol	Duyarlı	27(% 96.5)	20(90.9)	22(% 100)	10(% 100)	10(% 100)	6(% 100)
	Orta Duyarlı	1(% 3.5)	1(% 4.5)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)
	Dirençli	-(% 0.0)	1(% 4.5)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)
Kloramfenikol	Duyarlı	28(% 100)	22(% 100)	21(% 95.5)	9(% 90)	10(% 100)	5(% 83.3)
	Orta Duyarlı	-(% 0.0)	-(% 0.0)	1(% 4.5)	1(% 10)	-(% 0.0)	1(% 16.7)
	Dirençli	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)
Gentamisin	Duyarlı	28(% 100)	22(% 100)	21(% 95.5)	10(% 100)	10(% 100)	6(% 100)
	Orta Duyarlı	-(% 0.0)	-(% 0.0)	1(% 4.5)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)
	Dirençli	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)
Siprofloksasin	Duyarlı	27(% 92.9)	18(% 81.8)	22(% 100)	10(% 100)	10(% 100)	5(% 83.3)
	Orta Duyarlı	1(% 7.1)	3(% 13.6)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	1(% 16.7)
	Dirençli	-(% 0.0)	1(% 4.6)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)	-(% 0.0)

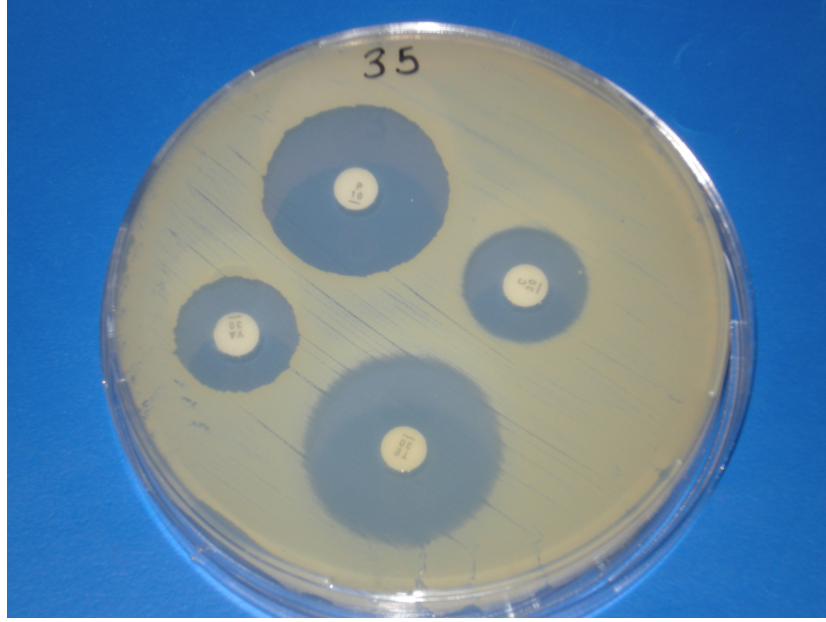
Şekil 4. Yufkadan izole edilen *S.aureus* suşuna uygulanan Disk –Difüzyon Yöntemi



Şekil 5. Tereyağdan izole edilen *S.aureus* izolatına uygulanan Disk –Difüzyon Yöntemi



Şekil 6. Sığır Etinden izole edilen *S.aureus* izolatına uygulanan Disk –Difüzyon Yöntemi



5. TARTIŞMA

Antibiyotiklere karşı hızla direnç kazanan stafilokoklara bağlı enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre antibiyotik seçimi önem kazanmaktadır. Antibiyotiklerin gelişim tarihi aynı zamanda *S.aureus*'lardaki hızlı direnç oluşumu ile birlikte görülür ki bu organizmalar yeni tip antimikrobiyel ajanlara belirgin şekilde adapte olurlar. Sonuçta, geleneksel antibiyotikler ve onların derivelerine karşı dirençli *S.aureus*'ların popülasyonu büyümektedir (Cornaglia 2004).

2003-2005 yılları arasında İtalya'da satışa sunulan 1634 et ve süt ürününden izole ettikleri 125 enterotoksijenik *S. aureus* suşunun ampisilin, gentamisin, tetrasiklin, eritromisin, enrofloksasin ve trimetoprim-sulfametaksazole karşı dirençlerini sırasıyla; %46.4 (58), %4.8 (6), %23.2 (29), %32 (40), %2.4 (3), %25.6 (32) şeklinde bulmuşken, 125 suşun %47.2 (55)'sinde çoklu antibiyotik direnci saptamışlardır (Normanno ve ark. 2007). Çalışmamızda sığır etinden izole edilen enterotoksijenik *S.aureus* suşlarının gentamisine % 100, tetrasikline % 35.7, trimetoprim sulfamethoxazole %96.5 duyarlı; tavuk ve hindi etinden izole edilen *S.aureus* suşlarının gentamisine % 100, tetrasikline %77.3, trimetoprim sulfamethoxazole %90.9 duyarlı ; süt ürünlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının gentamisine %95.5, tetrasikline % 95.5 , trimetoprim sulfamethoxazole % 100 duyarlı bulundu.

Mayıs 2003 ile Ocak 2004 arasında Ankara'daki çeşitli süpermarketlerden elde edilen et ve tavuk örneklerinden izole edilen 80 *S. aureus* suşunda metisilin,basitrasin, penisilin G ve eritromisin dirençleri sırasıyla; %67.5 (54), %87.5 (70), %53.8 (43) ve %7.5 (6) olarak bulunmuştur (Gündoğan ve ark.2005). Çalışmamızda ,sığır etinden izole edilen *S.aureus* suşlarının metisiline %100 ,penisiline %42.8 duyarlı; tavuk ve hindi etinden izole edilen *S.aureus* suşlarının metisiline %100, penisiline %59.1 duyarlı bulundu.Bu oranlar direnç aktarımı ile gelişebilecek risklerin nedenli büyük olabileceğini ortaya koymaktadır.

Tunceli ve Elazığ bölgesinde izole edilen İnsan kaynaklı 71 *S. aureus* suşunun Oksasilin'e (%76.1), Eritromisin'e (62.5), Siprofloksasin'e (%65.9), Vankomisin'e

(%100), Teikoplanin'e (%100), Kinopristin/dalfopristin'e (%100) duyarlı olduğu saptanmıştır (Doğanay ve Kizirgil 2007).

Bu çalışmada, çeşitli gıdalardan izole edilen tüm *S.aureus* suşlarının penisiline % 54.3, gentamisine % 100, trimetoprim-sulfametoksazola % 96.7, kloramfenikola % 97.8, tetrasikline % 71.1 , siprofloksasine % 91.3, vankomisine % 100, meticillin'e %96.7 duyarlı olduğu saptandı.

Neredeyse tüm *S.aureus* suşları 1940'ların başlarında yapılan çalışmalarda Penisilin G'ye duyarlıydılar; fakat 1944 'de Penisilin G dirençli *S.aureus* durumu ortaya çıkmıştır. Bugün neredeyse tüm *S.aureuslar* doğal penisilinler, aminopenisilinler ve antipseudomonal penisilinlere dirençlidirler (Louis 2006). Çalışmamızda izole edilen 92 *S.aureus* suşundan 42'sinin (%45.6) Penisilin G'ye dirençli olduğu saptandı.

Et ve tavuk örneklerinden izole ettikleri *S.aureus* izolatlarında antibiyotik direncini Kirby-Bauer yöntemiyle %67.5'unun metisiline, %87.5'unun basitrasine, %53.8'inin penisilin-G'ye ve %7.5' unun eritromisine dirençli olduğunu; tüm izolatların ise vankomisine duyarlı olduklarını belirtmişlerdir. Araştırmacılar, penisilin-G'ye olan direnci hayvan ve insanlarda tedavi amacıyla çok yaygın bu antibiyotiğin kullanılmasıyla ilgili olduğunu belirtmişlerdir (Gündoğan ve ark. 2005).

Çiğ etlerden izole ettikleri 42 *S. aureus* suşlarında tetrasikline karşı %8,3 direnç tespit ederken, vankomisine karşı direnç tespit etmediğini belirtmiştir (Pesavento ve ark.2007). Çalışmamızda sığır etinden izole edilen *S.aureus* suşlarının tetrasikline %35.7, vankomisine %100 ; tavuk ve hindi etinden izole edilen *S.aureus* suşlarının tetrasikline %77.3,vankomisine %100 duyarlı olduğu bulundu.İki çalışma arasındaki farklılığın bilinçsiz ilaç kullanımı nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Gıda örnekleri ile yapılan bir çalışmada 107 stafilokok suşunun penisilin direncini % 61.7 olarak bildirmişlerdir (Hadimli ve ark. 2001). Sunduğumuz çalışmada, 92 stafilokok suşunun penisilin direncini % 45.6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda ki benzerlik ülkemizde penisilin türevi antibiyotiklerin kullanımı doğrultusunda ortaya çıkmıştır.

Çin’de gıda ürünlerinde yapılan çalışmalarda %5.79 oranında *S.aureus* saptanmıştır.365 çiğ et örneğinin 39’unda (%10.7); pişirilmiş 384 ürünün 12’sinde (%3.1) ve 209 çiğ süt örneğinin 34’ünde (%16.3) *S.aureus* saptanmıştır.Bu *S.aureus*’ların %93.1 oranında penisiline;%49.4 oranında tetrasikline ve %37.9 oranında oxacilline dirençli olduğu saptanmıştır. Ayrıca izole edilen 87 *S.aureus* izolatının 69’unun multiple rezistans olduğu saptanmıştır (Chao 2007).

Bu çalışmada izole edilen 92 *S.aureus* suşundan 15’inde çoklu rezistans saptanmıştır.Bu *S.aureus*’ların %45.6 oranında penisiline , %27.1 oranında Tetrasikline dirençli olduğu saptandı.

Sağlıklı insanların %50’sinin *S. aureus* taşıyıcısı olması, gıdaların üretim hattında çalışan personel kaynaklı kontaminasyonların sık olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle kontaminasyonların engellenmesi için çalışan personelin; hijyen hakkında bilgilendirilmesi, ellerinin sıkça yıkanması ve dezenfeksiyonunun sağlanması, yaralı elle çalışmasının önüne geçilmesi, gerektiren durumlarda eldiven, bone, ağız maskesi kullanılması, çıplak elle gıdalar ile temasının ve gıdalara karşı aksırma-öksürmenin engellenmesi önemlidir. İneklerde meme sağlığına özen gösterilmeli, mastitisli ineklerden sağılan sütler, sağlıklı ineklerden elde edilen sütlere karıştırılmamalı ve işlenmemelidir. Sağım hijyenine uyulmalı ve elde edilen sütlerin hızla soğutulması sağlanmalı ve üretici bilinçlendirilmelidir. Sütlerin mutlaka pastörizasyonu gerçekleştirilmelidir. Üretim hattında kullanılan ekipmanlarda ve gıdalar ile temas edecek yüzeylerde etkenin bulunması, bu malzemelerin temizliğinin ve dezenfeksiyonunun etkin bir şekilde yapılmasını ve dezenfeksiyon testleri ile kontrol edilmesini gerektirmektedir. Proteince zengin ve duyarlı olan gıdaların hazırlık ve servis aşamaları dışında soğuk muhafaza edilmeleri ve yapılan soğutmanın hızlı ve etkin bir şekilde olması sağlanmalıdır. Pastörizasyon, UHT vb. ısı işlemi görmüş ürünlerin rekontaminasyonu engellenmelidir. Gıda işletmelerinde HACCP ve GMP uygulanarak üretim basamakları kontrol altında tutulmalıdır (Erol 2007; Uğur ve ark. 2001).

Halk sağlığının yerleşmesinde , direncin yıkılmasında hastane personelinin yeni katılımı, antimikrobiyel ilaç kullanımının etkin seçiminin önemli faktörler olduğu

bilinmektedir. Antimikrobiyel direncin yayılmasının kısıtlanması için, enfeksiyon kontrol ölçümleri bulunmaktadır. Dünya genelinde görülen multidrug-resistans *S.aureus*lar nedeniyle modern hastane çevrelerinde ciddi yıkımlara sebep olan hastalıklar oluşabilir. (Tiemersma ve ark. 2004).

S. aureus, kaynağı olarak insanda dahil olmak üzere her yerde bulunabilen bir bakteri olduğu için; gerek gıda üretiminde rol alan insanlar ve ekipmanlardan gerekse gıdanın üretildiği hayvanlardan ve çevreden kolaylıkla tüketime sunulan gıdalara bulaşabilmekte ve uygun muhafaza koşullarının yetersizliği sonucunda zehirlenmelere neden olmaktadır. Bu haliyle günümüzde, dünya çapında önemli bir gıda intoksikasyonu etkeni olarak, gıda kaynaklı zehirlenme olgularında ikinci veya üçüncü sıralarda yerini almaktadır. Diğer yandan çeşitli antibiyotiklere karşı direnç genlerine sahip olması, yeni üretilen (kuşak) antibiyotiklere karşı hızlı bir direnç geliştirmesi ve antibiyotik dirençlilik genlerini başka mikroorganizmalara aktarabilmesi, *S. aureus* tarafından meydana getirilen klinik enfeksiyonların tedavisinin güçleşmesine neden olmaktadır. *S. aureus* bu özellikleri ile, insanların patojen bakterilere karşı olan mücadelesini zorlaştırmakta ve insan sağlığına olan olumsuz etkileri sürekli olarak gelişmekte ve değişmektedir.

Hayatı tehdit eden nozokomiyal enfeksiyonlardan en sık izole edilen etkenlerin arasında yer alan başında gelen Stafilokoklar, antibiyotiklere karşı gittikçe artan dirençlilikleri sebebiyle gerek hastanelerde ve gerekse toplum kökenli enfeksiyonlarda büyük bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Özellikle direkt ve indirekt temas ile yayılmakta, daha seyrek olarak ta hava yolu ve kontamine eşyalar ile temas sonucu bulaşmaktadırlar. Hastane ortamında bakterinin enfekte kişiden sağlık personelinin elleri ve giysileri ile aktarılması önemli bir bulaşma yoludur. İnsan ve hayvanlarda sebep oldukları apse, sivilce ve enfekte yaralarda yerleşerek buralardan gıda maddelerine bulaşabilirler. Yetişkinlerde burun, *S. aureus*'un en yoğun bulunduğu bölgelerden biridir. Nazal taşıyıcılık oranı genel popülasyonda %10-40 arasında değişmektedir. Bu gibi kişiler kendileri ve başkaları için tehlike kaynağıdırlar. Kişilerin herhangi bir gıdanın hazırlanması, depolanması veya dağıtılmasında çalışması o gıdanın söz konusu mikroorganizmalarla bulaşma olasılığını arttırmakta, kontamine edilen gıdalar besin zehirlenmesine neden olmaktadır. *S. aureus* enfeksiyon ve besin

zehirlenmesi geliştirme riski açısından, gıdalar ile sürekli içli dışlı olan gıda elleyicilerinin özellikle burun patojen mikroorganizma taşıyıcılığının toplum için ne kadar büyük bir risk oluşturduğu ortadadır.

Sonuç olarak 870 gıda örneğinden (92) %10.5'inin *S.aureus* ile kontamine olduğu ve bunların (69) %75' inin antibiyotiklere dirençli olduğu tespit edilmiştir.Bu durumun halk sağlığı açısından önemli bir oran olması sebebiyle , gıdaların elde edilmesi, işlenmesi, taşınması ve satışı safhalarında oluşabilecek *S.aureus* kontaminasyon riski azaltılmalıdır.Bu maksatla gerek üretim aşamasında ve gerekse gıda satış yerlerinde çalışan personellerin kanunun da ön gördüğü üzere portör muayenelerinin yılda bir kez düzenli yapılması, personele verilecek eğitimler vasıtasıyla hijyen konusunda bilgilendirilmesi, üretim ve paketleme safhalarında koruyucu giysiler , maske ve eldiven kullanılması, süt ürünleri için meme sağlığına dikkat edilmesi, , kasaplık küçük ve büyükbaş hayvanlar ile özellikle kanatlı mezbahalarındaki kesim, parçalama ve etlerin ürünlere işlenmesi basamaklarında her türlü hijyenik ve teknolojik koşulların uygunluğu sağlanması, ürünlerin paketlenmesi safhasında rekontaminasyonun engellenmesi,işletmelerde HACCP gibi kombine sistemlerin uygulanması,satış safhasında ekipman ve personel hijyenine azami derecede uyulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Aarestrup, F.M., Agersø, Y., Ahrens, P., Jørgensen, J.C.Ø., Madsen, M., Jensen, L.B.(2000).Antimicrobial susceptibility and presence of resistance genes in staphylococci from poultry. *Veterinary Microbiology* 74, 353-364.

Aitichoua, M., Henkensb, R., Sultanac, A.M., Ulrichc, R.G., Ibrahimc, M.S.(2004). Detection of *Staphylococcus aureus* enterotoxin A and B genes with PCR-EIA and a hand-held electrochemical sensor. *Mol. and Cell. Prob.* 18, 373–377.

Alfonso J.Alanis (2005). Review Article Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? *Archives of Medical Research* 36, 697-705.

Alouf, J.E., Muller-Alouf, H.(2003). Staphylococcal and streptococcal superantigens: molecular, biological and clinical aspects. *Int. J. Med. Microbiol.* 292, 240–429.

Anonim (2006). CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Sixteenth Informational Supplement. Document M100-S16. 26 no 3. Wayne, Pennsylvania, USA.

Appelbaum, P.C.(2006). MRSA - the tip of the iceberg. *Clin Microbiol Infect.* 12 Suppl. 2, 3–10.

Balaban, N., Rasooly, A.(2001). Analytical chromatography for recovery of small amounts of staphylococcal enterotoxins from food. *Int. J. Food Microbiol.* 64, 33– 40.

Balaban, N., Rasooly, A.(2000). Staphylococcal enterotoxins. *Int J. Food Microbiol.* 61, 1–10.

Barber, D.A., Miller, G.Y., McNamara, P.E.(2003). Models of antimicrobial resistance and food-borne illness: examining assumptions and practical applications. *J. Food Protect.* 66, 700-709.

Bartoli, M., Zuccon, F., Pirino, T., Sias, S., Parisi, A., Quaglia, N.C., Celano, G.V. (2005). Coagulase-positive Staphylococci and *Staphylococcus aureus* in food products marketed in Italy. *International Journal of Food Microbiology.* 98, 73– 79.

Bean, N.H., Goulding, J.S., Matthew, T.D., Angulo, F.J.(1997). Surveillance for foodborne disease outbreaks—United States, 1988–1992. *J. Food Prot.* 60, 1265–1286.

Bergdoll, M.S.(1983). Enterotoxins. In: *Staphylococci and Staphylococcal Infections* (Easman, C.S.F., Adlam, C., eds.). Academic Press, London, UK, 559-598.

Bergdoll, M.S., Robbins, R.N., Weiss, K., Borja, C.R., Huang, Y., Chu, F.S.(1973). The staphylococcal enterotoxins: similarities. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 1, 390–396.

Bergdoll, M. S., Schlievert, P. M.(1984). Toxic shock syndrome toxin. *Lancet* , 691.

Bergdoll, M.S.(1989). *Staphylococcus aureus*. In *Foodborne Bacterial Pathogens* (Doyle, M.P., ed.). Marcel Dekker, Inc., New York, USA. 463-523.

Bertolatti, D., O'Brien, F.G.,(2003). Characterization Of Drug-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated From Poultry Processing Plants In Western Australia. *International Journal of Environmental Health Research*, 13, 43-54.

Bilgehan H. (2000). Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Fakülteler Kitabevi, İzmir, 239-268.

Bryan, F.L., Guzewich, J.J., Todd, E.C.D.(1997). Surveillance of foodborne disease II. Summary and presentation of descriptive data and epidemiologic patterns; their value and limitations. *J. Food Prot.* 60, 567–578.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention Erişim Tarihi:10.06.2009
<http://www.cdc.gov>.

CA-MRSA.Community Associated MRSA Erişim Tarihi:10.10.2009
<http://www.camrsa.ca/>

Chao,G.,Zhou,X.,Jiao,X.,Qian,X.,Xu, L.(2007).Prevalence and Antimicrobial Resistance of Foodborne Pathogens Isolated from Food Products In China.Foodborne Pathogens and Disease. (2007). 4(3), 277-284.

Clinical and Laboratory Standard Institute (2006). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement, CLSI Document Wayne, PA. M100,16.

Cornaglia,G., Hryniewicz,W., Jarlier,V., Kahlmeter,G., Mittermayer,H., Strathounski,L., Baquero,F.(2004). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2004). European recommendations for antimicrobial resistance surveillance .Clinical Microbiology and Infection, 10 , 4, 349–383.

David, M.L.(2007). The challenge of multiresistance International Journal of Antimicrobial Agents 29 Suppl.3, 1-7.

Delmas, G., Le Querrec, F., Weill, F.-X., Gallay, A., Espié, E., Haeghebaert, S.,Vaillant, V.(2005). Les Toxi-Infections Alimentaires, Surveillance nationale des Maladies Infectieuses (2001–2003). Institut de veille sanitaire, France.

Dinges, M.M., Orwin, P.M., Schlievert, M.(2000). Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. Clin. Microbiol. Rev. 13, 16–34.

Doğanay, V., Kizirgil, A. (2007). Kinopristin/ Dalfopristin ve Diğer Sekiz Antimikrobiyal Ajanın Gram Pozitif Koklar Üzerine in Vitro Etkinliği. *Fırat Ü. Sağ. Bilimleri Tıp Dergisi* 21, 3, 129-132.

Erol, İ. (2007). Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi, Pozitif Matbaacılık, Ankara, 135-144.

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, (2006) CMI, 12 (Suppl. 1), 3–8.

Erol, İ. (2007). Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi Kitabı. Pozitif Matbaacılık Ltd. Şti., Ankara.

Furuya, E.Y., Lowy, F.D. (2006). Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting. *Nature Microbiology* 4, 36-45.,

Gülbandılar, A. (2006). Kütahya Yöresinde Çeşitli Kaynaklardan Elde Edilen *S. aureus* İzolatlarının Karakterizasyonu Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi.

Gündoğan, N., Citak, S., Yücel, N., Devren, A. (2005). A note on the incidence and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from meat and chicken samples. *Meat Science* 69, 807-810.

Hacıbektaşoğlu, A., Eyigün, C. P. ve Özsoy, M.F. (1993). “Gıda elleycilerinde burun ve boğaz portörlüğü” *Mikrobiyoloji Bülteni*, 27, 62-70.

Hadimli, H.H., Ateş, M., Güler, L., Kav, K., Öncel, T. (2001). Mastitisli süt ineklerinden izole edilen stafilocokların β -laktamaz aktiviteleri ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Vet. Bil Derg.*, 17, 21–25.

Jablonski, L.M., & Bohach, G.A. (2001). *Staphylococcus aureus*. In: *Food Microbiology: Fundamentals and Frontiers*. (Doyle, M.P., Beuchat, L. R., Montville, T. J. eds.). Washington, DC: ASM Press, 2nd Edition, 411-434.

Lewis, M.S. (1983). Resistance to antimicrobial agents. In: Greenmood D, editor. Antimicrobial Chemotherapy London. Bailliere Tindall, 109.

Lina, G., Bohach, G.A., Nair, S.P., Hiramatsu, K., Jouvin-Marche, E., Mariuzza, R. (2004). Standard nomenclature for the superantigens expressed by *Staphylococcus*. J. Infect. Dis. 189, 2334 – 2336.

Loncarevic, S., Jørgensen, H.J., Løvseth, A., Mathisen, T., Rørvik, L.M. (2005). Diversity of *Staphylococcus aureus* enterotoxin types within single samples of raw milk and raw milk products. J. Appl. Microbiol. 98, 344–350.

Louis, B., Rice, M.D. (2006). Antimicrobial Resistance in Gram-Positive Bacteria. The American Journal of Medicine. 119 (6A), 11–19.

Ma, X. X. ve ark. (2002). Novel type of staphylococcal cassette chromosome *mec* identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Antimicrob. Agents Chemother. 46, 1147–1152.

Madigan, M.T. and Martinko, J.M. (2006). Brock Biology of Microorganisms, 11th Edition. Pearson Prentice Hall, Upper Saddle River.

McCormick, J.K., Yarwood, J.M. and Schlievert, P.M. (2001). Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. Annu. Rev. Microbiol. 55, 77–104.

Mead, P.S., Slutsker, L., Dietz, V., McCaig, L.F., Bresee, J.S., Shapiro, C., Griffin, P.M., Tauxe, R.V. (1999). Food-related illness and death in United States. Emerg. Infect. Dis. 5, 607–625.

Mempel, M., Lina, G., Hojka, M., Schnopp, C., Seidl, H.P., Schafer, T., Ring, J., Vandenesch, F., Abeck, D. (2003). High prevalence of superantigens associated with the *egc* locus in *Staphylococcus aureus* isolates from patients with atopic eczema. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 22, 306–309.

Monday, S.R., Bohach, G. (1999). Use of multiplex PCR to detect classical and new described pyrogenic toxin genes in Staphylococcal isolates. J. Clin. Microbiol. 37, 3411–3414.

Morandi, S., Brasca, M., Lodi, R., Cremonesi, P., Castiglioni, B. (2007). Detection of classical enterotoxins and identification of enterotoxin genes in *Staphylococcus aureus* from milk and dairy products. Vet. Microbiol.

Murray, P.R., Tenover, J.C., Tenover, M.C., Tenover, M.C., Tenover, M.C. (1994). Medical Microbiology, 2nd Ed., St.Louis, Missouri, Mosby-Year Book, Inc.6.

Mutlu, G., Ögenç, D. (1999). Mikroorganizmalarda Hücre Yapısı.Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi , Ankara ,7.

Nev, H.C. (1984) .Changing mechanisms of bacterial resistance. Am J Med 77, 11.

NCCLS (2002).National Committee for Clinical Laboratory Standards.Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data.Approved guideline. 39.

Normanno, G., Firinu, A., Virgilio, S., Mula, G., Dambrosio, A., Poggiu, A., Decastelli, L., Mioni, R., Scuota, S., Bolzoni, G., Di Giannatale, E., Salinetti, A.P., La Salandra, G.,

Normanno G., La Salandra, G., Dambrosio, A., Quaglia, N.C., Corrente, M., Parisi, A., Santagada, G., Firinu, A., Crisetti, E., Celano, G.V. (2007). Occurrence, characterization and antimicrobial resistance of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* isolated from meat and dairy products. International Journal of Food Microbiology 115, 290–296.

Omoe, K., Hu, D.L., Omoe, H.T., Nakane, A., Shinagawa, K. (2005). Comprehensive analysis of classical and newly described staphylococcal superantigenic toxin genes in *Staphylococcus aureus* isolates. FEMS Microbiology Letters 246, 191–198.

Orwin, O.M., Fitzgerald, J.R., Leung, D.Y., Gutierrez, J.A., Bohach, G.A., Schlievert, P.M. (2003). Characterization of *Staphylococcus aureus* enterotoxin L. Infect. Immun. 71, 2916– 2919.

Ostroff, S.M., Leduc, J.V., Global Epidemiology of Infectious Diseases. In: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (2000). Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 167-168.

Pesavento, G., Ducci, B., Comodo, N., Nostro, L.A. (2007). Antimicrobial Resistance Profile Of *Staphylococcus Aureus* Isolated From Raw Meat: A Research For Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA). Food Control. 18, 196-200.

Pegram SP. (1981), *Staphylococcus aureus*, antibiotic resistance. Am Fam Phys 24, 165.

Reiser, R.F., Robbins, R.N., Noleto, A.L., Khoe, G.P., Bergdoll, M.S. (1984). Identification, purification, and some physicochemical properties of staphylococcal enterotoxin C3. Infect. Immun. 45, 625– 630.

Rice, L.B., (2006). Antimicrobial Resistance in Gram-Positive Bacteria. The American Journal of Medicine. Vol 119 (6A), 11–19.

Sandel, M.K., McKillip, J.L. (2004). Virulence and recovery of *Staphylococcus aureus* relevant to the food industry using improvements on traditional approaches. Food Control. 15, 5–10.

Schmitt, M., Schuler-Schmid, U., Schmidt-Lorenz, W. (1990). Temperature limits of growth, TNase, and enterotoxin production of *Staphylococcus aureus* strains isolated from foods. Int. J. Food Microbiol. 11, 1-19.

Stefani, S., Varaldo, P.E. (2003). Epidemiology of methicillin-resistant *staphylococci* in Europe. Clin Microbiol Infect. 9, 1179-1186.

Su, Y.C., Wong, A.L. (1997). Current perspectives on detection of *Staphylococcal* Enterotoxins. J. Food Prot. 60, 195– 202.

Sutherland, J., Varnam, A. (2002). Enterotoxin-producing *Staphylococcus*. In: Foodborne pathogens: Hazards, risk analysis and control (Blackburn, C.deW., McClure, P.J., eds). CRC Press, Washington, DC, USA, 395-400.

Springer B, Orendi U, Much P, Höger G, Ruppitsch W, Krziwanek K, Metz-Gercek S, Mittermayer H. (2009). Wien Klin Wochenschr. 121(3-4), 86-90.

Tkaaikova,L., Tesfaye,A., Mikula, I. (2003). Detection of the Genes for *Staphylococcus aureus* Enterotoxin By PCR. ACTA VET. BRNO . 72, 627–630.

Tiemersma, E.W, Bronzwaer,S.L., Lyytikainen,O., Degener,J.E., Schrijenemakers,P., Bruinsma, N.,ve ark. (2004). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europa.(1999-2002). Emerg Infect Dis.10, 1627-34.

Tirado, C., Schimdt, K. (2001). Who surveillance programme for control of foodborne infections and intoxications: preliminary results and trends across greater Europe. J. Infect.43, 80– 84.

Todar's Online Textbook of Microbiology, *Staphylococcus*, (2005). Kenneth Todar University of Wisconsin-Madison Department of Bacteriology.

Ulaşım tarihi: 03.04.2009

<http://www.textbookofbacteriology.net/staph.html>.

Topçu, A.W., Söyletir ,G., Doğanay, M. (2002) İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 209-264.

TS 6582-2 EN ISO 6888-2 (2001). Gıda ve Hayvan Yemlerinin Mikrobiyolojisi-Koagülaz- Pozitif- Stafilocokların (*Staphylococcus aureus* ve diğer türler) Sayımı İçin Yatay Metot- Bölüm 2: Tavşan Fibrinojeni Agar Besiyeri Kullanarak)

TS 6582-3 EN ISO 6888-3 (2004). Gıda ve hayvan yemleri mikrobiyolojisi - Koagülaz- pozitif stafilocok sayımı için yatay yöntem (*Staphylococcus aureus* ve diğer türler) Bölüm 3: Belirleme ve düşük sayımlar için EMS tekniği

Turantaş, F. , Ünlütürk, A. (1988). Süt ve süt mamüllerinde *S. aureus* gelişmesi, termostabil deoksiribonükleaz ve enterotoksin üretimi. Gıda Sanayii dergisi, 1, 9-14.

Tünger, A., Ulusoy, S.,Usluer, G., Ünal, S. (2004). *Staphylococcus aureus*: Mikrobiyoloji, Patogenez ve Epidemiyoloji. Gram-Pozitif Bakteri Enfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi, 9-68.

Türkyılmaz,S.,Tekbıyık,S.,Oryansin E.,Bozdoğan,B. (2009).Molecular Epidemiology and Antimicrobial Resistance Mechanisms of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Bovine Milk.Zoonoses and Public Health.1-6.

Uğur, M., Nazlı, B., Bostan, K. (2001). Gıda Hijyeni, Teknik Yayınevi, 52-55.

Ustaçelebi, Ş. (1999). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı . Güneş Kitabevi, 339-346.

Waldvogel F. (2000). *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock). In: Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. New York, Churchill Livingstone, 2069-2092.

Weist, K.,Cimbel,A.-K,Lecke C.,Kampf, G.,Rüden, H.,Vanberg, R.P. (2006).Evaluation of six agglutination tests for *Staphylococcus aureus*.identification depending upon local prevalence of methicillin resistant *S.aureus* (MRSA) Journal of Medicine Microbiology 55, 283-290.

WHO (World Health Organisation), (2000). The 7th Report of the WHO Surveillance Programme for Control of Foodborne Infections and Intoxications in Europe.

Erişim tarihi: 28.05.2009

http://www.who.int/foodsafety/publications/foodborne_disease/dec2000/en/index.html

Witte, W. (1999). Antibiotic resistance in Gram Positive bacteria: epidemiological aspects. J. Antimicrob Chemother 44, 1-9.

Woodford, N. (2005). Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of Gram-positive cocci. Clin Microbiol Infect. 11 (3), 2–21.

Yakupoğulları, Y., Gündüz, A., Özcan, M., Dogukan, M., Seyrek, A., Yılmaz, M., (2006). *Staphylococcus aureus* Suşlarının Siprofloksasin, Ofloksasin, Levofloksasin ve Moksifloksasin Duyarlılıkları. Fırat Tıp Dergisi, 11(1), 45-47.

Yoneyama, H., Katsumata, R. (2006). Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development. Biosci. Biotechnol. Biochem. 70 (5), 1060-1075.

Zinderman, C.E. ve ark. (2004). Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among military recruits. Emerg. Infect. Dis. 10, 941–944.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	ÇAĞATAY	Soyadı	ÇELİK
Doğ.Yeri	ESKİŞEHİR	Doğ.Tar.	16.09.1979
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	26080011514
Email	vetcece@yahoo.com	Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	ANKARA ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ	2000
Lise	BORNOVA MUSTAFA KEMAL LİSESİ /İZMİR	1995

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	VET.HEKİM	KARA KUVVETLERİ KOMUTANLIĞI	2002-2010
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma *	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İNGİLİZCE	İYİ	ORTA	ORTA	70/-	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	51.797	53.553	55.309
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word	İyi
Exel	İyi