

STAPHYLOCOCCUS AUREUS'UN ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİĞİ VE HALK SAĞLIĞI AÇISINDAN ÖNEMİ

Erdi Şen¹, Haydar Özdemir^{2*}

ÖZET

Dünyada antibiyotiklerin bulunmasına bağlı olarak, infeksiyon hastalıklarının tedavisinde yeni bir dönem açılmış olmasına karşın, zaman içerisinde değişik nedenlere bağlı olarak bakteriler tarafından bu antibiyotiklere direnç gelişmiştir. Günümüzün önemli halk sağlığı sorunlarından olan antibiyotik dirençliliği, yeni kuşak antibiyotiklerin kullanımını zorunlu hale getirmiştir. Mikroorganizmalarda oluşan değişik antibiyotik dirençliliği, bugün hastane kaynaklı infeksiyonlar olarak adlandırılan yeni sağlık problemlerini de beraberinde getirmiştir. Nitekim bu kapsamda, özellikle *S. aureus*'un metisiline dirençli suşları (MRSA) uzun zamandan beri bu infeksiyonların ortaya çıkışında önemli rol oynayarak, birçok hastanın ölümüne neden olmuştur. *S. aureus*'un bu suşları (MRSA) bugün hala hastanelerde önemini korumaya devam etmekte ve tedavide önemli güçlükler neden olmaktadır. Bu makale, *Staphylococcus aureus*'da gözlenen değişik antibiyotik dirençliliği, direnç mekanizmaları ile gıda orijinli *S. aureus* izolatlarında saptanan antibiyotik dirençlilikleri hakkında bilgi vermek amacıyla hazırlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik dirençliliği, *S. aureus*, MRSA.

GİRİŞ

Dünya genelinde artış gösteren antibiyotik dirençliliğinin, genelde yoğun antibiyotik kullanımından kaynaklandığı rapor edilmiştir. Avrupa'da her yıl tahminen yaklaşık 25.000 kişinin antibiyotiklere direnç geliştirmiş bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar nedeniyle öldükleri bildirilmiştir. Benzer şekilde ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nde (US Centers for Disease Control and Prevention) 2013 yılında yayınladığı raporda, yılda en az 2 milyon insanın antibiyotiğe dirençli bakterilerle infekte olduğu ve bu kişilerden 23.000'nin bu nedenle öldüğü belirtilmiştir (1, 2).

Dünyada her yıl yaklaşık 100.000-200.000 ton aralığında antibiyotik üretilmekte ve bunların çoğu da veteriner hekimlik, bitki koruma ve tarım sektöründe kullanılmaktadır (2). Özellikle veteriner hekimlikte antibiyotik kullanımı, antibiyotik dirençliliğinin yayılmasında önemli rol oynamaktadır.

¹ Veteriner Hekim. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi, ² Prof. Dr. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı. *Yazışmalardan sorumlu yazarın e-posta adresi: hozdemir@veterinary.ankara.edu.tr

Antibiyotikler çiftlik hayvanlarında, pet hayvanlarında ve balık yetiştiriciliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca penisilin, sefalosporin ve diğer beta laktam grubu antibiyotikler çiftlik hayvanlarında büyümeyi desteklemek amacıyla kullanılmaktadır (3). Antibiyotiklerin özellikle çiftlik hayvanlarında tedavi ve büyümeyi artırmak amacıyla kullanılması halk sağlığı açısından önemli bir risk oluşturmaktadır. Bakterilerde gelişen antibiyotik dirençliliği değişik gıdalar, direnç gelişmiş gıda patojenleri ve direncin diğer mikroorganizmalara transferiyle yayılabilmektedir (4). Antibiyotiklere direnç kazanmış bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda, hastalar tedaviye cevap vermediğinden vakaların çoğu ölümle sonuçlanmaktadır. Ayrıca dirençli bakteriler hastaların hastanede kalma süreleri ve tedavi giderlerinin artmasına neden olmaktadır (5, 6).

STAPHYLOCOCCUS AUREUS'UN ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİĞİ

S. aureus, 1880'li yıllarda keşfedilen insan ve hayvanların deri, üst solunum sistemi, alt ürogenital sistem ve sindirim sistemi mukozalarında kommensal olarak bulunabilen *Staphylococcus* cinsi içinde yer alan patojen mikroorganizmalardandır. *S. aureus* hafif deri infeksiyonlarından, pnömoni ve menenjit gibi yaşamı tehdit eden hastalıklara kadar farklı yelpazedeki hastalıklardan sorumlu çok yönlü bir patojendir (7, 8, 9). *S. aureus* sıklıkla süt hayvanlarında subklinik mastitise neden olup, süt ve süt ürünlerinde kontaminasyonlara neden olmaktadır. Ürettiği farklı tipdeki ısıya dirençli enterotoksinleriyle gıda zehirlenmelerinde önemli rol oynarlar. Gıda kaynaklı hastalıklar arasında dünyada üçüncü sırada rapor edilmişlerdir (10, 11). *S. aureus* hastane kaynaklı infeksiyonların en önemli etkenlerindedir. Etken hızla çoklu antibiyotik direnci kazanarak nozokomial ve toplumla ilişkili infeksiyonlara neden olur. *S. aureus* bu özelliği nedeniyle halk sağlığı açısından önemli rol oynamaktadır (12, 13).

Antibiyotik dirençliliği terimi, belirli bir antibiyotiğin klinik infeksiyonda etkisiz olmasını ifade etmektedir. Patojenik bakterilerde antibiyotik dirençliliği mikrobiyolojik ya da klinik olarak tanımlanabilmektedir. Mikrobiyolojik direnç, laboratuvar testlerinde eşik değerin tespit edilmesiyle ortaya konabilmektedir. Klinik direnç ise, teröpotik yetersizliğin ihtimali ile ilişkili antimikrobiyal aktivitenin seviyesidir. Klinik direnci belirleyen testin eşik değeri, infeksiyon alanı ya da ilacın dozu gibi klinik ortamın durumu ile değişmektedir. *In vitro* olarak da antibiyotik dirençliliği, organizmalara karşı antibiyotiğin minimal bakterisit konsantrasyonu (MBC) ve minimal inhibisyon konsantrasyonunun (MIC) uygun laboratuvar koşulları altında ölçülmesi ile tanımlanmaktadır (14, 15).

Çoklu antibiyotik direnci terimi ile ilgili olarak gerek Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control) gerekse ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (US Centers for Disease Prevention and Control) tarafından karşılaştırılabilir verilerin rapor edilmesi ve çeşitli antimikrobiyal direnç profillerinin derecelendirilmesinin kolaylaştırılması için, uluslararası bir terminoloji yayınlamıştır. Bu kullanılan sisteme göre, çoklu antibiyotik direnci, bir mikroorganizmanın üç ya da daha fazla antimikrobiyal sınıfından en az bir ajana karşı direnç göstermesi olarak tanımlanmıştır. Hastane kaynaklı *S. aureus*'un beta laktam antibiyotiklere, makrolidlere, florokinolonlara ve aminoglikozidlere karşı gösterdiği direnç çoklu antibiyotik dirence örnektir (16).

Antimikrobiyal direncin gelişmesinde başta antimikrobiyal ajanların kullanım dozları ve sınıfı olmak üzere, dirençli mikroorganizmalarla çapraz infeksiyon sıklığı, toplum davranışları, sosyal yapı ve yetersiz sürveyans gibi temel etkenler rol oynamaktadır (17, 18).

Intrinsik (doğal) direnç

Klasik olarak intrinsik direnç, etkili hedefin eksikliği ya da bir veya birkaç ilaca karşı geçirgenliğin azaltılmasına dayanmaktadır. Ayrıca β -laktamaz gibi ya da aminoglikozidleri inaktive eden enzim gibi, antibiyotikleri inaktive eden enzimlerin kromozomal olarak kodlanması, çoklu ilaç direnci efflux pompası ve hedef koruyucu etkenler antibiyotiğin etkisini gidererek intrinsik dirence katkıda bulunmaktadır (19).

S. aureus'da kromozomal olarak *mecA* geni tarafından kodlanan penisilin bağlayan protein (*PBP2a*) sonucu gelişen direnç, metisilin dahil tüm β -laktam antibiyotiklere karşı dirençli olması ve *S. aureus*'dan antibiyotiği inaktive eden enzim olan *beta laktamaz* enziminin, fazla salınması intrinsik dirence örnektir (20, 14).

Kazanılmış direnç

Kazanılmış direnç, antibiyotik tarafından hedeflenen genlerin mutasyonu ve plazmid, bakteriyofaj, transpozon ve diğer taşınabilir genetik materyallerin horizontal transferi ile gerçekleşmektedir. Genel olarak bu değişim, bakteriyofaj aracılığıyla transdüksiyon, plazmid ve konjugatif transpozonlar ile konjugasyon, diğer ölen organizmaların DNA'sı, plazmid, kromozomal DNA'nın kromozomuyla birleşme ile transformasyon işlemleri ile sonuçlanmaktadır (21).

Genetik değişim mekanizmaları ile birlikte mutasyon ve seleksiyon, antibakteriyel ajanların bakteri ortamlarına girip birçok bakteri türüne hızlı şekilde adapte olmasına kolaylık sağlamaktadır. Bazı durumlarda sadece mutasyon, organizmalar üzerinde klinik olarak yüksek seviyede direncin görülmesinde yeterlidir. *S. aureus*'da yüksek seviyede rifampine karşı direnç buna örnektir (5). Stafilokoklarda eritromisine karşı *eritromisin ribozomal metilaz* enzimi üretilerek direnç oluşturulmaktadır. Ayrıca, *S. aureus*'da florokinolonların efflux pompası sayısı artırılarak, bakteri hücrelerinden atılımı da kazanılmış dirence bir örnektir (5). *S. aureus* populasyonu arasında horizontal gen transferi yoluyla direnç genlerinin yayılması, suşların daha dirençli ve daha virulent olmasına neden olmaktadır. Horizontal gen transferinde transdüksiyon ve transformasyon, stafilokoklar için seyrek direnç kazandıran yollardır. *S. aureus* populasyonlarında horizontal gen transferi ile direnç genlerinin ve virülensin yayılmasında başlıca faktör plazmidlerdir (22, 23). *S. aureus*, horizontal gen transferi ile *Staphylococcus epidermis*'ten direnç genleri alabilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, transdüksiyon yoluyla *S. aureus* ile *S. epidermis* arasında gentamisin direnci transferi olduğu tanımlanmıştır. Tetrasiklin direnci ile ilgili nonkonjugatif plazmidin *Enterococcus faecalis*'ten *S. aureus*'a aktarıldığı bilinmektedir (24).

Taşınabilir genetik elemanlar

Taşınabilir genetik elemanlar, genomlar dahilinde mobilize olmasına izin verilen faktörleri kodlayan DNA'dan ayrı parçalardır. Taşınabilir genetik elemanlar, *S. aureus*'da bakteriyofaj, patojenite adaları (SaPI), plazmidler, transpozonlar ve stafilokokal kaset kromozomları (SCC) başlıca taşınabilir genetik elemanlardır. Taşınabilir genetik elemanların çoğu, sık görülen horizontal transferin ve rekombinasyonun kanıtı olduğunu göstermektedir (25).

Bakteriyofajlar, enterotoksin A gibi bilinen toksinleri, Panton-Valentine l kosidin (PV-*luk*), komplement inhibitör proteini (*scin*), kemotaksi inhibitör proteini (*chip*) ve stafilokinazı kodlayabilmektedir. Bazı bakteriyofajlar, transdüksiyon fajları olarak da bilinmektedir ve *S. aureus* suşları arasında DNA'nın horizontal transferinde önemli rol oynamaktadır. Örneđin, *PVL* genleri en çok *USA300* gibi toplumsal kaynaklı (CA-MRSA; TK-MRSA) suşlarında bulunmaktadır. Ancak *PVL* genleri TK-MRSA ile sınırlı değildir, hastalardan izole edilen MSSA suşlarının çoğunluğunda bulunmaktadır (25, 12).

Plazmidler kendini replike edebilen kromozom dıŐı DNA'lardır. Organizmanın direnç kazanmasında plazmidlerin iki rolü vardır. Bunlardan birincisi, plazmidler organizma için faydalı olan çoklu antibiyotik direnç genleri kazandırabilir. Diđerleri ise, plazmidler organizmaya kullanması için ek genetik materyal vermektedir. Plazmidler, organizmanın direnç kazanmasında mutasyondan daha etkilidir. Plazmidler antimikrobiyal direnç genlerini taşımanın yanısıra biyositlerin direnç genlerini ve toksin genlerini de taşımaktadır. Aminoglikozidler,  -laktam antibiyotikleri ve makrolidleri kapsayan antimikrobiyal ajanların direnç genleri, *S. aureus* plazmidleri tarafından taşınmaktadır (23, 22). *S. aureus*'da plazmidler genellikle iki tiptir. K uk halka plazmidler *pT181* gibi sadece bir ya da iki direnç geni kodlamaktadırlar. Daha büyük plazmidler, teta mekanizması ile kopya edilir ve integronlar ve k uk plazmidlerle bütünleŐmiŐ olduğundan dolayı penisilinaz, ağır metaller, deterjanlar, trimetoprim ve aminoglikozidler içeren direnç genlerinin kombinasyonunu taşıyabilmektedir (25).

Restriksiyon- modifikasyon (R-M) sistemleri, bakteriler arasında plazmidlerin yayılmasını engellemektedir. *S. aureus*'da iki sistem tanımlanmıştır. Tip III R-M sistemi, diğer bakteri türlerinden kaynaklanan yabancı DNA'lara karşı bakterileri korumaktadır. Tip I R-M sistemi ise, farklı *S. aureus* soylarının izolatlarından kaynaklanan DNA'lara karşı bakterileri korumaktadır (22).

Transpozonlar, nispeten daha k uk olan direnç genlerini kodlayan ve SCC, plazmid ya da kromozomla bütün halinde bulunan taşınabilir genetik elemanlardır. Bunlar plazmid ve kromozomlar arasında hareket eden DNA sekansları olup, *Tn552* transpozonu *penisilinaz* için *bla* genini, *Tn554* transpozonu ise eritromisin ve spektinomisin direnç genlerini taşımaktadır. Diğer transpozonlar daha büyüktür ve nispeten daha seyrek; ama tetrasiklin, trimetoprim ya da aminoglikozid direnç genlerini kodlayabilirler. *TetM* geni birçok bakteride bulunmaktadır ve çoğunlukla *Tn916* ve *Tn1545* gibi konjugatif transpozonlarla taşınmaktadır. Yüksek seviyede vankomisin direnç için genlerin *vanA* kümesi, enterokoklardan transfer edilen transpozonlarda kodlanmıŐtır (25).

Stafilokokal Kaset Kromozomları ise, *S. aureus*'da daima *orfX* geni ile *attC* alanı ikilisi olan nonreplikatif DNA'nın büyük parçalarıdır. Birçođu *mecA* genini taşıyarak, metisilin direncini kodlamaktadır (SCC*mec*). SCC ayrıca k uk transpozonlarda ya da bütünleŐmiŐ k uk plazmidlerde olabilen diğer direnç genlerini de taşımaktadır (25).

STAPHYLOCOCCUS AUREUS'UN DİRENÇ GELİŞTİRDİĞİ ANTİBİYOTİKLER BETA LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ

Beta laktam grubu antibiyotikler (penisilin ve metisilinler), hücre duvarına etkili en yaygın kullanılan ajanlardır. Ayrıca *S. aureus* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin en önemli elemanlarından (23). *S. aureus*'un beta laktamlara dirençli hale gelmesi, *blaZ* geni tarafından kodlanan beta laktamazın enzimatik inaktivasyonu veya *mecA* ve *mecC* genlerinin ürünleri yoluyla hedef alanın, yer değiştirmesine bağlı olarak oluşmaktadır (26). Gerçek direnç, genellikle A sınıfı *beta laktamaz*'lar nedeniyle penisilinlerin beta laktam halkasının açılıp inaktive edilmesiyle gerçekleşmektedir. *Beta laktamaz* direnç genleri olan *blaZ*, *blaI*, *blaR1*, *Tn552* transpozonu üzerinde tanımlanmıştır. Direnç genleri, plazmid üzerinde olmasının yanı sıra kromozomal DNA'da da saptanmıştır (23, 26). Bu grubun en önemli antimikrobiyel ajanları arasında penisilin ve metisilinler yer almaktadır.

Penisilin direnci

Beta laktam grubundan olan penisilinler ilk antibiyotiklerden biridir. Penisilinler, *Penicillium chrysogenum* türü küflerden üretilmiş olup, piyasaya sürülmelerinden kısa süre sonra *S. aureus* suşları tarafından direnç gelişmiştir. *S. aureus* izolatlarının 1946 yıllarında yaklaşık % 6'sı *beta laktamaz* üretmekteyken bu oran 1948'de % 50'lere, 1957'de ise % 80'lere kadar yükselmiştir. Günümüzde ise bu oran % 90'dan fazladır (27, 28, 29, 30).

Penisiline karşı stafilokokal direnç *blaZ* geni aracılığıyla olmaktadır. Bu gen *beta laktamaz*'ı kodlamaktadır. *Beta laktamaz* genelde, stafilokokların beta laktam antibiyotiklerine maruz kaldığında sentezlenip, beta laktam halkası hidrolize olur. *blaZ* geni, birbirine komşu antireseptör *blazR1* ve reseptör *blaI* düzenleyici genlerinin kontrolü altındadır (30).

Metisilin direnci

Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), Avrupa, Amerika, Kuzey Afrika, Ortadoğu ülkeleri ve Orta Asya'da en yaygın antibiyotik dirençli patojen olarak tanımlanmaktadır. Metisilin 1959 yılında penisilin dirençli *S. aureus*'un neden olduğu infeksiyonların tedavisi için üretilmiştir. Danimarka'da 1967 ile 1971 yılları arasında yaklaşık % 15 *S. aureus* izolatında metisilin direnci yanında penisilin, tetrasiklin, streptomisin ve nadiren de eritromisin direnci görülmüştür. Avrupa'da 1970-1980 yılları arasında MRSA sayısında azalma olmasına karşın, aynı yıllarda ABD, İrlanda ve İngiltere'de artış göstermesiyle endişenin tekrarlanmasına neden olmuştur (31, 32).

Günümüzde tüm dünyada nozokomiyal infeksiyonların en önemli etkenleri başında MRSA gelmektedir. İntravenöz katater ile ilgili infeksiyonlar, suni solunum cihazı ile ilgili pnömoniler ve cerrahi yara infeksiyonları ABD gibi endüstrileşmiş ülkelerde görülen MRSA'nın neden olduğu en yaygın nozokomiyal infeksiyonlardır. Ayrıca son zamanlarda MRSA'ya bağlı infektif endokardit büyük endişe olmaya başlamıştır (33). ABD'de 2005 yılında yaklaşık 478.000 hospitalizasyon vakasının *S. aureus* infeksiyonlarıyla ilişkili olduğu, Avrupa'da ise 2010 yılında 150.000'den fazla insanın, MRSA'nın neden olduğu hastalıklardan dolayı hospitalize olduğu belirtilmektedir (34). Metisiline direnç mekanizması 1981 yılında penisilin bağlayan proteinin (*PBP*) azalmış afinitesinin tespit edilmesiyle ortaya çıkmıştır. Peptidoglikanın çapraz bağlanmasını engelleyen ve hücre duvarı biosentezi için gerekli olan PBP'e beta

laktam antibiyotikleri bağlanmaktadır. MRSA'da beta laktamlara direnç, taşınabilir genetik eleman olan stafilokokal kaset kromozomu (*SCCmec*) kazanılmasıyla görülmektedir. *PBP*'nin değiştirilmesiyle oluşan *PBP2a/PBP2'* *mecA* geni tarafından kodlanmaktadır. *mecA* geni de *SCCmec* tarafından taşınmaktadır ve beta laktam antibiyotiklere afinite azalmaktadır. Sonuç olarak, beta laktam antibiyotiklerin farklı inhibitör seviyelerinin varlığında bile MRSA'da hücre duvarı sentezi devam etmektedir (35).

Aminoglikozid direnci

Aminoglikozidler 1944 yılında üretilmesine karşın; 1950'li yıllarda *S. aureus*'un aminoglikozid dirençli suşları tespit edilmiştir. Gentamisin, tobramisin ve netilmisin stafilokoklara karşı kullanılan en aktif aminoglikozidlerdir. Aminoglikozidler hücre duvarına etkili ajan olarak da kullanılmaktadır (28, 23, 36).

S. aureus'un aminoglikozidlere karşı birçok direnç mekanizması vardır. Aminoglikozidlere karşı görülen en yaygın direnç, enzimatik modifikasyondur. Birçok metisilin dirençli suş aminoglikozidi modifiye eden enzim üretmektedir. Böylece aminoglikozidler etkisini kaybederek direnç oluşmaktadır. Enzimatik modifikasyon, *fosfotransferaz*'lar (APH), *asetiltransferaz*'lar (AAC) ya da *nükleotidiltransferaz*'lar (ANT) tarafından katalize edilerek O-fosforilasyon, N-asetilasyon ya da O-nükleotidilasyon ile meydana gelmektedir. Çok sayıda aminoglikozid modifiye eden genler aminoglikozid üreten bakterilerden kaynaklanmaktadır. Bu genler transpozonlarda ve taşınabilir elemanlarda tespit edilmiştir olup, Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler arasında geniş olarak yayılmıştır (37, 36).

Glikopeptid direnci

MRSA'nın yayılmasından sonra, glikopeptid grubundan vankomisin ve teikoplanin antibiyotikleri klinik olarak MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır.(28). Glikopeptidlerin tedavide kullanılmasını takiben, ortaya çıkan her iki antibiyotiğe karşı gelişen *S. aureus* dirençliliği "GISA" ifadesiyle, teikoplanine duyarlı olup, vankomisine orta seviyede dirençli olan suşlar içinse "VISA" ifadesi kullanılmaya başlanmıştır (38). *S. aureus*'un ilk suşu olan *Mu50* vankomisine duyarlılığın azalması ile Japonya'da rapor edilmiştir. Bu izolatta vankomisinin MIC değeri 8mg/l'dir. Ayrıca teikoplanine olan duyarlılığı da azalmaktadır (MIC 16mg/l). Glikopeptid ajanları Gram pozitif bakterilere karşı hücre duvarında peptidoglikan prekürsörünün pentapeptid zincir alanındaki D-alanil-Dalanin grubu terminaliyle etkileşime girererek aktif olmaktadır. Dolayısıyla, peptidoglikanın polimerizasyonu engellenmektedir (38, 39).

Vankomisin direnci

Vankomisin, metisilin dirençli stafilokokların neden olduğu infeksiyonların tedavisi için kullanılan ilaç seçeneklerinden biridir. Vankomisine dirençli *S. aureus* suşlarının ortaya çıkışı, 1988'de vankomisine dirençli enterokokların (VRE) saptanmasından sonra beklenmekteydi, ancak 2002 yılında ABD'nde görülen ilk klinik infeksiyona kadar rapor edilmemiştir. VRSA büyük olasılıkla bakteriler arası genetik materyalin değişimi nedeniyle, direnç kazanmasıyla VISA'ya göre farklı biçimde meydana geldiği düşünülmüştür. ABD'nde ortaya çıkan ilk olayda belirlenen izolatta *vanA* geninin kazanımı VRE suşlarından *Tn1546* transpozonu ile transferi sonucu meydana gelmektedir. Transpozon daha sonrasında, bu VRSA izolatında çoklu direnç gösteren konjugatif plazmid dahilinde barınmaktadır. Vankomisine direnç, D-alanil-D-alanin yerine D-alanil-D-laktat sentezlenmesi sonucu gelişmektedir (38).

Teikoplanin direnci

Stafilokoklarda teikoplanin direnci vankomisin direncinden önce gelmektedir. Teikoplanin direnci, vankomisine direnç kazanımının önceki adımı olarak açıklanabilmektedir. Her iki antibiyotik de mürein monomerinin D-alanil-D-alanin rezidüsüne bağlanarak antimikrobiyel aktivitesini göstermektedir. Gerçek şu ki, tüm VRSA suşları MIC değeri ≥ 8 mg/L olarak tanımlanan teikoplanin direncine sahiptir. Hücre duvarı kalınlığı da teikoplanin direncine katkı sağlamaktadır ve hücre duvarı kalınlığı azaldığında direnç de azalmaktadır. Teikoplanin, transpeptidasyonu engellemede vankomisinden daha etkili olmaktadır. Vankomisin ise transglikozilasyonun engellenmesinde daha etkili olmaktadır (40, 41).

Kinolon direnci

Florokinolonlar ilk olarak 1980'li yıllarda, Gram negatif bakteriyel infeksiyonların tedavisi amacıyla üretilmiştir. Ancak, Gram pozitif bakteriyel spektrumunda sahip olması nedeniyle, ayrıca pnömokokal ve stafilokokal infeksiyonların tedavisinde de kullanılmaktadır. Kinolon direnci, metisilin dirençli suşlar arasında daha belirgin olmak üzere, *S. aureus* suşları arasında hızla meydana gelmiştir. Sonuç olarak, antistafilokokal ajan olarak florokinolonların kullanımı önemli ölçüde azalmıştır (30). Florokinolonlar, translasyon ve transkripsiyon için gerekli olan DNA'nın çözülmesini engeller. Florokinolon direnci kromozomal mutasyon sonucu ya da efflux pompasının harekete geçmesi ile kazanılmıştır. Yüksek bakteriyel yoğunluk, dirençli alt popülasyonların muhtemelen önceden de var olması ve bazen de çevrede meydana gelen sınırlı kinolon konsantrasyonlarının stafilokokal infeksiyon alanlarında elde edilmesi sonucu dirençli mutantlar gelişmektedir (23, 30). *S. aureus*'ta ikinci kinolon direnç mekanizması ise *NorA* çoklu ilaç direnci efflux pompasının indüksiyonudur. *S. aureus*'da bu pompada artmış ifade düşük seviyede kinolon direncine yol açabilir. Çoklu ilaç taşıyıcısı *NorA* sadece norfloksasin direnci değil; ayrıca beta laktamlara, kloramfenikole ve tetrasiklinlere karşı da dirence neden olur (30, 37).

Tetrasiklin ve Kloramfenikol direnci

Tetrasiklinler, 1950 yılında keşfedilmiş bakteriyostatik etkili, toprak kökenli olan birçok *Streptomyces* türünden elde edilen, bakteri protein sentezini inhibe eden antibiyotik grubudur. Tetrasiklinler, protein sentezini ribozomun 30S alt ünitesine bağlanarak engellemektedirler (42, 23, 27).

Tetrasiklin direncinin genel olarak artması ve yayılması aktarılabılır plazmidler, transpozonlar ve integronlar ile desteklenmektedir. *S. aureus*'ta, taşınabilir *tet* geninin kodladığı iki farklı türde tetrasiklin direnç proteinleri ile iki farklı tipte direnç mekanizmaları oluşturmaktadır. Bunlardan birincisi, aktif efflux pompası mekanizmasıdır. Bu direnç *tet* geninin kodladığı yaklaşık 46kDa ağırlığında olan ve sırasıyla 459 ve 458 aminoasitten meydana gelen *tetK* ve *tetL* proteinleri ile oluşmaktadır. Bu proteinlerin varlığında tetrasiklinler efflux pompası yoluyla enerji kullanılarak hücre dışına atılmaktadırlar. Yakın zamanda tanımlanan kromozomal olarak kodlanan *tet38* efflux pompası, *S. aureus*'da tetrasiklin direncine katılmaktadır. *Tet38*, *MgrA* geni tarafından düzenlenmektedir (42, 26, 37). Diğer bir mekanizma ise sitoplazmada meydana gelen *tetM* ve *tetO* proteinlerinin oluşturduğu ribozomal korunmadır. *tetM* geni *Tn1545* ya da *Tn916* enterokokal orjinli konjuktif transpozonlarda yaygın olarak bulunmaktadır.

Bu proteinler ribozoma bağlanarak yapısını değiştirip tetrasiklinlerin bağlanmasını engellemektedirler. Bu direnç türü minosiklinler de dahil olmak üzere tüm tetrasiklinleri kapsamaktadır (42, 26).

S. aureus suşlarının kloramfenikole dirençli hale gelmesi, genellikle antibiyotiğin *kloramfenikol asetiltransferaz (cat)* enzimi tarafından inaktivasyonu ile olmaktadır. *Cat* genleri yaygın olarak plazmidte bulunmaktadır. *Cat* genleri tarafından kloramfenikolün iki hidroksil grubunun asetilasyonu sonucu, kloramfenikol ribozoma bağlanamamaktadır (42, 23, 27).

Makrolid, Linkozamid ve Streptogramin direnci

Bu grupta bulunan antibiyotikler kısaca MLS (Makrolid, Linkozamid, Streptogramin) antibiyotikleri olarak da bilinirler. Bunlar etkilerini bakteri hücresinin 50S ribozomal alt ünitesini hedef alıp, bu bölgede protein sentezini inhibe ederek gösterirler. Penisiline aşırı duyarlı hastalar için, MLS antibiyotikleri stafilokokal infeksiyonların tedavisinde alternatif oluştururlar. Klinik olarak MLS antibiyotiklerine karşı en sık rastlanan direnç, *metiltransferaz* enzimi tarafından rRNA'nın metilasyonu ya da dimetilasyonu sonucu oluşmaktadır. Bir diğer direnç tipi ise *msrA* geni ile ilgilidir. Bu direnç tipinde antibiyotikler, aktif efflux pompası ile bakteri dışına atılarak, hücre içi konsantrasyonu korunmaktadır. Böylece MLS antibiyotikleri ribozoma bağlanmak için gerekli seviyeye ulaşamamaktadır (28, 37). Makrolid direnci, 23S rRNA'nın nükleotid sekansındaki spesifik adeninin metilasyonu sonucu oluşmaktadır. Bu direnç en çok plazmid ya da kormozomlarda bulunan *ermA*, *ermB*, *ermC* genleri tarafından kontrol edilmektedir (42, 27, 28).

Linkozamidlerin yapısı makrolidlere göre farklı olmasına rağmen, antibakteriyel mekanizması çok benzerdir. Direnç, değiştirilmiş ribozomal hedefe bağlı olarak ya da plazmid kaynaklı *nükleotidiltransferaz*'ın antimikrobiyal inaktivasyonu sonucu gelişebilmektedir (23). Bu gruptaki diğer antibiyotiklerden olan streptograminler, bakteri hücrelerinde ribozomun 50S alt ünitesine bağlanarak, bakteriyel peptid sentezini geri dönüşümsüz bir şekilde engelleyen bakterisit etkili antibiyotiklerdir. Bu antibiyotiklere karşı *S. aureus* tarafından geliştiren direncin, *erm* genlerinin neden olduğu ribozomdaki hedef bölgenin değiştirilmesi ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Bu antibiyotiklere karşı oluşan direnç Avrupa'da saptanmış olup, Türkiye'de ise oranın % 0-5 arasında olduğu belirtilmiştir (42, 43, 23).

Trimetoprim-Sülfametoksazol direnci

Trimetoprim ilk kez İngiltere'de 1962 yılında kullanılmaya başlanmış, bunu takiben 1968 yılından itibaren ise sülfametoksazol ile birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Trimetoprim ve sülfametoksazol, timidin, pürin, DNA ve bazı aminoasitlerin üretilmesi için gerekli olan tetrahidrofolat sentezini inhibe ederek etkilerini gösterirler. Sülfonamid direnci, *dihidropteroat sentetaz* enziminin değişimi ya da para-benzoik asidin fazla üretimine bağlı olarak oluşmaktadır (23). Trimetoprime karşı oluşan direnç ise, *dihidrofolat* enziminin fazla üretilmesi, *dihidrofolat redüktaz* enzimi için yapısal genlerin mutasyonu ve *dihidrofolat redüktaz* enziminde direnci kodlayan *dfr* genlerinin kazanılması ile gelişmektedir. *dfrA* geni *Tn4003* transpozonu ile ilişkili olup stafilokoklar arasında en yaygın bulunan genidir. Trimetoprim lokal olarak kullanıldığında hızlı dirence neden olmaktadır. Buna ilişkin 1992 yılındaki yayınlanan raporlara göre, MRSA izolatlarının % 28'inin trimetoprime, % 35'inin ise sülfonamide karşı dirençli olduğunu ortaya koymaktadır (23).

Linezolid direnci

Linezolid, oksazolinidon grubunda yer alan gram pozitif infeksiyonların tedavisinde kullanılan sentetik bir antimikrobiyal ajandır. Linezolid, 50S ribozomal alt ünitesinin 23S ribozomal RNA'sına bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Etki mekanizmasının farklılığından dolayı diğer protein sentez inhibitörleriyle arasında çapraz direnç görülmemektedir (44, 43). Hastane ve toplumsal kaynaklı MRSA suşlarını da içeren *S. aureus* suşları arasında, linezolid direnci pek yaygın değildir. Ancak, MRSA infeksiyonlu hastalarda linezolid ile tedavi boyunca direnç geliştiği rapor edilmiştir. ABD ve diğer ülkelerde, *S. aureus* izolatlarında Linezolid direncinin MIC değeri \square % 0.1 olarak belirlenmiştir. Direnç, *S. aureus*'un esas olarak 23S rRNA geninin mutasyonu ile ilişkilidir. MRSA izolatları arasında linezolidde en yaygın direnç mekanizması 23S rRNA'daki beşinci alanın merkez düğümündeki spesifik nükleotid değişimidir. En çok *G2576T*, *T2500A* ve *G2447T* mutasyonlarına rastlanılmaktadır. Ayrıca ribozomal proteinlerde (L3 ve L4) meydana gelen değişikliklerde dirence neden olabilmektedir (44, 37, 45, 43)

Daptomisin direnci

Daptomisin, *Streptomyces roseosporus*'dan elde edilen, MRSA'yı da içeren Gram pozitif koklara karşı bakterisidal etki gösteren, siklik lipopeptid yapısında bir ilaçtır. Daptomisin ayrıca VRE'ye karşı da etkilidir (46, 44, 43). *S. aureus* izolatları arasında daptomisine direnç halen seyrek bulunmaktadır. Amerika ve Kanada'da yapılan bir çalışmada *S. aureus* izolatları arasında daptomisine direnç oranının % 0.01 düzeyinde bulunduğu belirtilmiştir (43, 44). Ayrıca araştırmacılar, hücre duvarı kalınlığı ile daptomisin ve vankomisin direnci arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Bazı çalışmalarda VISA izolatlarında daptomisin direncinin saptanması ve *mprF* geninde mutasyon görülmemesi nedeniyle iki direncin ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Vankomisine bağlı olarak hücre duvarında meydana gelen kalınlaşma sonucunda daptomisinin hücreye difüzyonunda azalma olabileceği fikri ileri sürülmüştür (46, 43).

DEĞİŞİK HAYVANSAL GIDALARDAN İZOLE EDİLEN *Staphylococcus aureus* İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİK PROFİLLERİ

S. aureus önemli bir gıda patojeni olup, uygun koşullarda değişik gıdalarda üreyerek oluşturdukları farklı tipde ısıya dirençli enterotoksinleri ile gıda intoksikasyonlarına neden olurlar. *S. aureus* insanlarda özellikle burun boşluğunun müköz membranları, deri ve yaralarında, hayvanlarda ise yine burun boşluğunun müköz membranları ile derinin florasında bulunurlar. Gıdaların *S. aureus* ile kontaminasyonunda özellikle gıda işletmelerinde çalışan personel önemli derecede rol oynar (47, 10). Gıda orijinli ilk MRSA salgını 1995 yılında Hollanda'da görülmüş olup, etkilenen 21 hastadan 5'i ölmüştür. Bu olayı izleyen ilerleyen dönemlerde de benzer vakalar ortaya çıkmıştır (48).

Birçok hayvan türünde *S. aureus* kolonize olabilmektedir. Özellikle domuz ve domuz çiftliklerinde MRSA ile kolonizasyona sık olarak rastlanılmaktadır. Ayrıca MRSA pozitif hayvanların mezbahalarda kesimi sırasında MRSA ile çevrenin ve karkasın kontaminasyonu mümkün olmaktadır. Ayrıca MRSA suşları kanatlı eti ve ürünleriyle, süt ve süt ürünlerinde saptanmaktadır (49). Dünya genelinde yapılan birçok çalışmada et ve et ürünleriyle, süt ve süt ürünlerinde belirli düzeyde MRSA izolatları belirlenmiştir.

Yine bazı vakalarda, MRSA izolatlarının hastane kaynaklı ya da toplumsal kaynaklı infeksiyonlarda önemli derecede rol oynadığı ortaya konmuştur (34).

Et ve et ürünlerinden izole edilen dirençli *S. aureus* suşları

Çiftlik hayvanlarında MRSA izolatları özellikle son yıllarda önem kazanmış olup, kasaplık hayvanlarda MRSA izolatlarının saptanmasına bağlı olarak, MRSA'nın varlığına ilişkin sorunların artmasına neden olmuştur (50). Et, hayvanlardan insanlara direnç genlerinin transferinde önemli bir vektördür. Gıdalarda antibiyotik kalıntıları, dirençli gıda kaynaklı patojenlerin transferi ya da orjinal gıda mikroflorasının dirençli kısımlarının alınımı ve patojenik mikroorganizmalara direncin transferi yoluyla, direnç genlerinin transferi meydana gelmektedir (51).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, sığır karkaslarından alınan örneklerden elde edilen toplam 22 *S. aureus* izolatın % 72.7'si (16/22) ampisiline, % 54.5'i (12/22) tetrasikline, % 40.9'u (9/22) eritromisine ve % 22.7'sinin de (5/22) trimetoprim-sülfametoksazol'e yüksek oranda dirençli olduğu saptanmıştır. Bu antibiyotikleri oksasilin (4/22), sefoksitin (3/22), kloramfenikol (2/22) ve gentamisin (1/22) izlemiştir. Ayrıca izolatların tamamı vankomisine duyarlı bulunmuştur. Buna ek olarak 16 izolat en az iki, 9 izolat en az üç, 6 izolat da en az dört farklı antibiyotiğe dirençli ya da orta düzeyde dirençli olarak saptanmıştır (52). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada ise 90 dana/kuzu eti (kıyma ve küçük parça) ve 60 tavuk örneği ile (iç organ ve karkas) yapılan bir çalışmada, suşların % 87.5'i basitrasine, % 67.5'i metisiline, % 53.8'i penisilin G'ye ve % 7.5'i ise eritromisine karşı dirençli bulunmuştur. Metisilin direnci en fazla % 76.4 ile tavuk karkaslarında, penisilin G'ye karşı direnç de en fazla % 71.4 ile dana kıymasına ait izolatlarda görülmüştür (47).

Almanya'da yapılan bir çalışmada 24 taze tavuk eti, 19 tavuk eti ürünü, 22 taze hindi eti ve 21 hindi eti ürünü olmak üzere toplam 86 örnekten 32'si MRSA pozitif olarak bulunmuştur. Pozitif örneklerin 6'sı taze tavuk etinden, 4'ü tavuk eti ürününden, 11'i taze hindi etinden ve 11'i ise hindi eti ürününden oluşmaktadır. Ayrıca MRSA pozitif örneklerin % 96'sı tetrasikline direnç, % 87.5'i MLSB antibiyotiklerine karşı direnç, % 75'i ise trimetoprime karşı direnç görülmüştür (50). Hollanda'da yapılan bir çalışmada sığır, domuz, koyun/kuzu, hindi ve av hayvanlarının etlerinden alınan 2217 et örneğinden 264'ünde (% 11.9) MRSA izole edilmiş olup, örnekler arasında en yüksek kontaminasyonun tavuk, hindi ve sığır eti örneklerinde olduğu belirtilmiştir (49).

İran'da paketlenmiş hamburger etleri örnekleriyle yapılan bir çalışmada, 256 hamburger örneğinin 64'ünde *S. aureus* izole edilmiştir. *S. aureus* izole edilen 64 suşun 57'sinde (% 89) metisiline direnç görülmektedir. Eritromisine % 20.3, penisilin G'ye % 18.1, sefazoline % 15.6, siprofloksasine % 14, vankomisine % 26.6 oranında direnç görülmüştür (53).

ABD'de 2002 yılında toplum kaynaklı MRSA salgını meydana gelmiştir. Marketten alınan domuz barbeküsünün ve lahana salatasının 3 kişi tarafından tüketilmesinin ardından 3-4 saat sonra bu kişilerde bulantı, kusma ve mide krampları meydana gelmiştir. Market personeli, hasta bireyler ve şüpheli gıdalardan alınan örneklerden 12 *S. aureus* izolatı elde edilmiştir. İzolatların 5'inin metisiline dirençli olduğu tespit edilmiştir. Salgının sebebinin ise market personeli olduğu anlaşılmıştır. Market personeli, domuz barbeküsünü ve lahana salatasını hazırlayan kişi olduğu ve kontaminasyon öncesi stafilokokal infeksiyondan ölen akrabasını hastanede ziyaret ettiği saptanmıştır (54).

Yine ABD'nde 2008 yılında yapılan bir çalışmada, incelenen 120 adet çiğ et (90 domuz eti, 30 sığır eti) örneğinden izole edilen 121 *S. aureus* izolatından 22'si MRSA pozitif olarak tespit edilmiş olup, kontaminasyonun domuz etlerinde % 5.6, sığır etlerinde ise % 3.3 düzeyinde olduğu belirtilmiştir (55). Benzer şekilde, 2009-2010 yılları arasında ABD'nin Detroit Şehrinde yapılan başka bir çalışmada ise incelenen et örneklerinden (156 sığır eti, 76 piliç eti ve 57 hindi eti) izole edilen 65 adet *S. aureus* izolatından 6'sının MRSA pozitif olduğu saptanmıştır (56).

Kore'de 2003 ile 2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada, çeşitli gıdalardan 165 adet *S. aureus* izolatı elde edilmiştir. Bu izolatların 124'ü sığır, domuz ve tavuk etlerinden, 12'si balık ürünlerinden ve 29'u ise dondurulmuş işlenmiş gıdalar, kurutulmuş deniz ürünleri, dilimlenmiş çiğ balık ve tüketime hazır gıdalardan izole edilmiştir. İzolatların 150'sinde (% 90) en az bir antibiyotiğe karşı direnç olduğu tespit edilmiştir. İzolatların 33'ü ise en az üç antibiyotik sınıfına karşı dirençli bulunmuştur. İzolatlarda en fazla penisilin (% 72.7) ve ampisilin (% 72.7) gibi beta laktam antibiyotiklerine karşı direnç gözlemlenmesine karşın, vankomisin ve rifamisine karşı direnç görülmemiştir. Ayrıca izolatlardan 4'ü oksasilin ve sefoksitine karşı dirençli bulunmuş ve *mecA* geni saptanmıştır (4). Yine Kore'de yapılan başka bir çalışmada ise (De Boer ve ark., 2009) kesimhane ve piyasadan alınan 930 et örneğinden, 2'sinde (tavuk eti) MRSA izole edilmesine karşın, sığır ve domuz eti örneklerinde MRSA bulunmadığı belirtilmiştir (49). Hong Kong'da yapılan çalışmada ise (Boost ve ark., 2013), marketlerden alınan taze ve donmuş 1400 et örneği MRSA yönünden incelenmiştir. Sonuç olarak, domuz etinde 355 örnekten 78'i, piliç etinde 455 örnekten 31'i ve sığır etinde 380 örnekten 17'si MRSA yönünden pozitif bulunmuştur (57).

Süt ve süt ürünlerinden izole edilen dirençli *S. aureus* suşları

Çiğ süt ve süt ürünlerinin *S. aureus* ile kontaminasyonu, gıda zincirinin farklı aşamalarında meydana gelmektedir. Hayvan derisi, mukozal yüzeyler, infekte meme, sağım ekipmanları, sağım yapan kişinin elleri ve çevre çiftlikteki sütün temel kontaminasyon kaynaklarıdır (58).

Peynir üretim aşaması sırasında, laktik asit bakterilerinin aktivitesi sonucu *S. aureus* inhibe olmamış ve süt kısa zamanda uygun koşullarda soğutulmamışsa, *S. aureus* gelişebilmektedir. Çiğ peynir sütünde *S. aureus* kontaminasyonunun maksimum seviyesi üretimden ilk birkaç saat sonra gözlemlenmektedir (58).

İtalya'da yapılan bir çalışmada, farklı süt işletmelerinden alınan süt örneklerinden izole edilen *S. aureus* suşlarından tümünün oksasiline, sefoperazona ve sefalotine karşı duyarlı olmasına rağmen, 4 süt işletmesine ait örneklerdeki 19 suş, ampisiline ve penisiline karşı dirençli bulunmuştur. Ayrıca 21 suшта *tetM* geni tanımlanmasına rağmen, 6 suшта tetrasikline dirençli bulunmuştur.

Ayrıca tüm seçili *S. aureus* suşları eritromisin ve vankomisine dirençli olmadığı gibi, *vanAB* ve *erm* geni ile metisilin direncini kodlayan *mecA* genine rastlanılmamıştır (58). İtalya'da yapılan başka bir çalışmada ise değişik süt ve süt ürünlerinden izole edilen 160 *S. aureus* suşundan 6'sında (4'ü inek sütü, 1'i mozzarella peyniri ve 1'i pecorino peyniri) *mecA* geni pozitif olarak tespit edilmiştir (48).

İran'da yapılan çalışmada ise (çiğ inek sütü, çiğ koyun sütü, geleneksel peynir ve keş peyniri) izole edilen *S. aureus* suşlarından 53'ü (% 16.2) metisiline dirençli bulunurken (MRSA), izolatların % 56.1'i tetrasikline, % 47.3'ü penisiline, % 11.9'u linkomisine, % 11.3'ü klindamisine, % 7.9'u eritromisine, % 5.8'i streptomisine, % 5.5'i sefoksitine, % 4'ü kanamisine, % 3.7'si kloramfenikole, % 2.1'i ise gentamisine dirençli bulunmuştur. Ayrıca çalışmada, tüm *S. aureus* izolatlarının siprofloksasine, kinupristin-dalfopristine, tobramisine ve tripetoprim-sülfametoksazole duyarlı olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar çiğ inek sütü, geleneksel peynir, keş peyniri ve çiğ koyun peyniri örneklerinden izole edilen *S. aureus* izolatlarından sırasıyla % 15.4, 14.3, 9.75 ve 8.1'inin çoklu antibiyotik direncine sahip olduğunu belirtmişlerdir (59).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada çiğ süt, pastörize süt ve dondurmadan elde edilen 180 örnekten 110'unda *S. aureus* izolatı tanımlanmıştır. Suşların % 99'u basitrasine, % 97.2'si metisiline, % 96.3'ü ise penisilin G'ye, % 7.2'si de eritromisine dirençli olarak saptanmıştır (60).

Brezilya'da buffalo, sığır, koyun, keçiden elde edilen süt örnekleriyle yapılan bir çalışmada, 30 izolat arasından 10 izolat penisiline dirençli, 2 izolat klindamisine orta seviyede dirençli, 2 izolat ise eritromisine yine orta seviyede dirençli olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada 20 izolat ise tüm mikrobiyal ajanlara karşı duyarlı bulunmuştur (61).

Süt ve süt ürünlerinde antibiyotiklere dirençli *S. aureus* izolatlarının varlığı, toplumsal sağlık sorunları oluşturabilmektedir. İtalya'da yapılan çalışmalar sonucunda, hayvansal orjinli gıdalarda *S. aureus*'un sıklıkla izole edildiği bildirilmiştir. Aynı şekilde, hayvansal orjinli gıdalarda düşük sayıda MRSA izolatlarının varlığı, özellikle immün sistemi baskılanmış olan tüketicilerde risk oluşturmaktadır. İmmün sistemi baskılanmış bireylerde, spesifik ya da nonspesifik immün yanıt bariyer olarak görev yapmadığında, MRSA ile kontamine gıdaların alınımı ile mide-bağırsak kanalında kolonizasyonu bazen ölümcül hastalıklara neden olabilmektedir (48).

SONUÇ

Antibiyotiklerin tarım, hayvancılık ve tıp alanlarında yoğun olarak kullanılmasının sonucunda antibiyotik direnç tanımı ortaya çıkmıştır. Antibiyotiklerin özellikle gıda üretimi amacıyla yetiştirilen hayvanlarda tedavi ve büyüme artışı sağlamak amacıyla kullanılması da halk sağlığı açısından önemli bir risk oluşturmaktadır. Bu hayvanlardan elde edilen gıdalar, toplumda antibiyotik direncin yayılmasında önemli rol oynamaktadır.

Antibiyotik direnci, hastalarda tedavinin başarısız olmasına, aynı zamanda mortalitenin artmasına da neden olabilmektedir. Ayrıca hastaların hastanede kalış süresinin uzamasına, buna ek olarak da, ciddi derecede ekonomik kayıplara sebep olabilmektedir. Nozokomiyal infeksiyonların en önemli etkenlerinden biri olan *S. aureus*, hızlıca kazandığı çoklu antibiyotik direnci sayesinde toplumla ilişkili ciddi infeksiyonlara da yol açabilmektedir. Dünya çapında artan antibiyotik dirençliliğinin önüne geçebilmek için çeşitli stratejiler geliştirilmelidir. Küresel boyutta antibiyotik kullanımı kontrol altına alınmalı tarımda, infekte hayvanların tedavisinde antibiyotikler kontrollü kullanılmalı ve hayvanlarda büyüme artışı amacıyla kullanılmamalıdır.

Antibiyotik direnç genlerinin ve dirençli suşların yayılmasının azaltılması için bulaşma yollarının önüne geçilmelidir. Ayrıca, enfeksiyonu önlemek için teknikler geliştirilerek antibiyotiğe olan ihtiyacın azalması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Rudholm, N. 2002. Economic implications of antibiotic resistance in a global economy. *Journal of Health Economics*. 21: 1071- 1083.
2. Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., Zaidi, A. K. M., Wertheim, H. F. M., Sumpradit, N., Vlieghe, E., Hara, G. L., Gould, I. M., Goossens, H., Greko, C., So, A. D., Bigdeli, M., Tomson, G., Woodhouse, W., Ombaka, E., Peralta, A. Q., Qamar, F. N., Mir, F., Kariuki, S., Bhutta, Z. A., Coates, A., Bergstrom, R., Wright, G. D., Brown, E. D., Cars, O. 2013. Antibiotic resistance - the need for global solutions. *The Lancet Infectious Disease*. 13: 1057- 1098.
3. Mishra, R. P. N., Oviedo-Orta, E., Prachi, P., Rappuoli, R., Bagnoli, F. 2012. Vaccines and antibiotic resistance. *Current Opinion in Microbiology*. 15: 596- 602.
4. Rhee, C. H., Woo, G. J. 2010. Emergence and characterization of foodborne methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea. *Journal of Food Protection*. 73 (12): 2285- 2290.
5. Tenover, F. C. 2006. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *American Journal of Infection Control*. 34 (5): 3- 10.
6. Paphitou, N. I. 2013. Antimicrobial resistance: action to combat the rising microbial challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 42S: 25- 28.
7. Deurenberg, R. H., Stobberingh E. E. 2008. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infection, Genetics and Evolution*. 8: 747- 763.
8. Şeker, E., Garipçin, M. 2013. İnsanlarda ve Hayvanlarda Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) İnfeksiyonları. *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi TR*. 11 (1): 44- 60.
9. Sasidharan, S., Prema, B., Yoga, L. L. 2011. Antimicrobial drug resistance of *Staphylococcus aureus* in dairy products. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 130- 132.
10. Normanno, G., La Salandra, G., Dambrosio, A., Quaglia, N.C., Corrente, M., Parisi, A., Santagada, G., Firinu, A., Crisetti, E., Celano, G. V. 2007a. Occurrence, characterization and antimicrobial resistance of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* isolated from meat and dairy products. *International Journal of Food Microbiology*. 115: 290- 296.
11. Stapleton, P. D., Taylor, P. W. 2002. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: mechanisms and modulation. *Science Progress*. 85 (1): 57- 72.
12. Grumann, D., Nubel, U., Broker, B. M. 2014. *Staphylococcus aureus* toxins—their functions and genetics. *Infection, Genetics and Evolution*. 21: 583- 592.
13. Eyraud, A., Tattevin, P., Chabelskaya, S., Felden, B. 2014. A small RNA controls a protein regulator involved in antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Nucleic Acid Research*. 1- 14
14. Scott, G. 2009. Antibiotic resistance. *Medicine*. 37 (10): 551- 556.

15. Macgovan, A., Macnaughton, E. 2013. Antibiotic resistance. *Medicine*. 41 (11): 642- 648.
16. Theuretzbacher, U. 2013. Global antibacterial resistance: The never-ending story. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 1: 63- 69.
17. Aksoy, D. Y., Tanrıöver, M. D., Ünal, S. 2007. Antimicrobial resistance: Preventable or inevitable? Problem of the era from two perspectives. Ed: Gould, I. M., van der Meer, J. W. *Antibiotic Policies: Fighting Resistance*. Springer Verlag. p: 113- 133.
18. Cizman, M. 2003. The use and resistance to antibiotics in the community. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 21: 297- 307.
19. Martínez, J. L., Rojo, F. 2011. Metabolic regulation of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*. 35 (5): 768- 789.
20. Karabiber, N., Karahan, M. 1995. *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direncinin saptanmasında agar tarama (screen) ve disk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 29: 20- 25.
21. Alekshun, M. N., Levy, S. B. 2007. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*. 128 (6): 1037- 1050.
22. Mccarthy, A. J., Lindsay, J. A. 2012. The distribution of plasmids that carry virulence and resistance genes in *Staphylococcus aureus* is lineage associated. *BMC Microbiology*. 12 (1): 104.
23. Smith, T. L., Jarvis, W. R. 1999. Antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*. *Microbes and Infection*. 1 (10): 795- 805.
24. Forbes, B. A., Schaberg, D. R. 1983. Transfer of resistance plasmids from *Staphylococcus epidermidis* to *Staphylococcus aureus*: evidence for conjugative exchange of resistance. *Journal of Bacteriology*. 153 (2): 627- 634.
25. Lindsay, J. A. 2010. Genomic variation and evolution of *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Medical Microbiology*. 300 (2): 98- 103.
26. Wendlandt, S., Feßler, A. T., Monecke, S., Ehricht, R., Schwarz, S., Kadlec, K. 2013. The diversity of antimicrobial resistance genes among staphylococci of animal origin. *International Journal of Medical Microbiology*. 303 (6): 338- 349.
27. Fluit, A. C., Visser, M. R., Schmitz, F. J. 2001. Molecular detection of antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. 14 (4): 836- 871.
28. Schito, G. C. 2006. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection*. 12 (s1): 3- 8.
29. Livermore, D. M. 2000. Antibiotic resistance in staphylococci. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 16: 3- 10.
30. Lowy, F. D. 2003. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Investigation*. 111 (9): 1265.
31. Ippolito, G., Leone, S., Lauria, F. N., Nicastrì, E., Wenzel, R. P. 2010. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *International Journal of Infectious Diseases*. 14: S7- S11.

32. Grundmann, H., Aires-De-Sousa, M., Boyce, J., Tiemersma, E. 2006. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *The Lancet*. 368 (9538): 874- 885.
33. Uhlemann, A. C., Otto, M., Lowy, F. D., Deleo, F. R. 2014. Evolution of community-and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infection, Genetics and Evolution*. 21: 563- 574.
34. Doyle, M. E., Hartmann, F. A., Lee Wong, A. C. 2012. Methicillin-resistant staphylococci: implications for our food supply?. *Animal Health Research Reviews*. 13 (02): 157- 180.
35. Paterson, G. K., Harrison, E. M., Holmes, M. A. 2014. The emergence of mecC methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology*. 22 (1): 42- 47.
36. Chambers, H. F. 1997. Methicillin resistance in staphylococci: Molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clinical Microbiology Reviews*. 10 (4): 781- 791.
37. Mccallum, N., Berger-Bächli, B., Senn, M. M. 2010. Regulation of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Medical Microbiology*. 300 (2): 118- 129.
38. Appelbaum, P. C. 2007. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *International Journal of Antimicrobial Agents*. 30 (5): 398- 408.
39. Chadwick, P. R., Wooster, S. L. 2000. Glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Infection*. 40 (3): 211- 217.
40. Hiramatsu, K. 1998. Vancomycin resistance in staphylococci. *Drug Resistance Updates*. 1 (2): 135- 150.
41. Hiramatsu, K. 2001. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 (3): 147- 155.
42. Sköld, O. 2011. Antibiotics and antibiotic resistance. John Wiley and Sons Inc. Canada.
43. Sancak, B. 2011. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 45 (3): 565- 576.
44. Stryjewski, M. E., Corey, G. R. 2009. New treatments for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Current Opinion in Critical Care*. 15 (5): 403- 412.
45. Nannini, E., Murray, B. E., Arias, C. A. 2010. Resistance or decreased susceptibility to glycopeptides, daptomycin, and linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Current Opinion in Pharmacology*. 10 (5): 516- 521.
46. Enoch, D. A., Bygott, J. M., Daly, M. L., Karas, J. A. 2007. Daptomycin. *Journal of Infection*. 55 (3): 205- 213.
47. Gündogan, N., Çıtak, 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*. 807- 810.
48. Normanno, G., Corrente, M., La Salandra, G., Dambrosio, A., Quaglia, N. C., Parisi, A., Greco, G., Bellacicco, A. L., Virgilio, C., Celano, G. V. 2007b. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in foods of animal origin product in Italy. *International Journal of Food Microbiology*. 117 (2): 219- 222.

49. De Boer, E., Zwartkruis-Nahuis, J. T. M., Wit, B., Huijsdens, X. W., De Neeling, A. J., Bosch, T., Van Oosterom, R.A.A., Vila, A., Heuvelink, A. E. 2009. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. *International Journal of Food Microbiology*. 134 (1): 52- 56.
50. Feßler, A. T., Kadlec, K., Hassel, M., Hauschild, T., Eidam, C., Ehricht, R., Monecke, S., Schwarz, S. 2011. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from food and food products of poultry origin in Germany. *Applied and Environmental Microbiology*. 77 (20): 7151- 7157.
51. Pesavento, G., Ducci, B., Comodo, N., Nostro, A. L. 2007. Antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolated from raw meat: A research for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Food Control*. 18 (3): 196- 200.
52. Keyvan, E. 2014. Sığır karkaslarında *Staphylococcus aureus*'un varlığı, karakterizasyonu ve antimikrobiyal dirençliliğin belirlenmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara.
53. Shahraz, F., Dadkhah, H., Khaksar, R., Mahmoudzadeh, M., Hosseini, H., Kamran, M., Bourke, P. 2012. Analysis of antibiotic resistance patterns and detection of *mecA* gene in *Staphylococcus aureus* isolated from packaged hamburger. *Meat Science*. 90 (3): 759- 763.
54. Jones, T. F., Kellum, M. E., Porter, S. S., Bell, M., Schaffner, W. 2002. An outbreak of community-acquired foodborne illness caused by methicillin-resistant. *Emerging Infectious Diseases*. 8 (1): 83.
55. Pu, S., Han, F., Ge, B. 2009. Isolation and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from Louisiana retail meats. *Applied and Environmental Microbiology*. 75 (1): 265- 267.
56. Bhargava, K., Wang, X., Donabedian, S., Zervos, M., Da Rocha, L., Zhang, Y. 2011. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in retail meat, Detroit, Michigan, USA. *Emerging Infectious Diseases*. 17 (6): 1135.
57. Boost, M. V., Wong, A., Ho, J., O'Donoghue, M. 2013. Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from retail meats in Hong Kong. *Foodborne Pathogens and Disease*. 10 (8): 705- 710.
58. Spanu, V., Spanu, C., Viridis, S., Cossu, F., Scarano, C., De Santis, E. P. L. 2012. Virulence factors and genetic variability of *Staphylococcus aureus* strains isolated from raw sheep's milk cheese. *International Journal of Food Microbiology*. 153 (1): 53- 57.
59. Jamali, H., Paydar, M., Radmehr, B., Ismail, S., Dadrasnia, A. 2015. Prevalence and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from raw milk and dairy products. *Food Control*. 54: 383- 388.
60. Gündoğan, N., Çıtak, S., Turan, E. 2006. Slime production, DNase activity and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from raw milk, pasteurised milk and ice cream samples. *Food Control*. 17 (5): 389- 392.
61. Aires-De-Sousa, M., Parente, C. E., Vieira-Da-Motta, O., Bonna, I. C., Silva, D. A., De Lencastre, H. 2007. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolates from buffalo, bovine, ovine, and caprine milk samples collected in Rio de Janeiro State, Brazil. *Applied and Environmental Microbiology*. 73 (12): 3845- 3849.