



Antibiyotik Dirençli *Staphylococcus aureus* ve Gıda Güvenliği Açısından Önemi

Antibiotic Resistant *Staphylococcus aureus* and Importance in Food Safety

Çağla ERDOĞAN¹, Mihriban KORUKLUOĞLU²

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü BURSA

² Prof. Dr., Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü BURSA,

Özet

Günümüzde gelişen teknoloji, artan talep ve azalan doğal kaynaklar nedeniyle kimyasal kullanımı zorunlu hale gelmektedir. Gıda güvenliği için kullanılan kimyasal maddelerin başında ise antibiyotikler yer almaktadır. Kullanılan antibiyotiklerin kimyasal yapıları, hedef hücreyi çeşitli yollardan etkilemektedir. Ancak zamanla mikroorganizmanın, yapısı ve etkisi farklı antibiyotiklere karşı dirençli hale gelmektedir. Özellikle antibiyotiklerin yaygın biçimde kullanıma girmesi sonucu *Staphylococcus aureus* suşlarında direnç artışı gözlemlenmektedir. Son zamanlarda β -laktam grubu antibiyotiklere karşı dirençli *S. aureus*'lar ve metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) dünyada önemli bir problem haline gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Staphylococcus aureus*, antibiyotik, metisilin direnci, β -laktam.

Abstract

Today, due to developing technology, increasing demand and decreasing natural resources, the use of chemicals is becoming mandatory. Antibiotics are at the head of chemicals used for food safety. The chemical structures of the antibiotics used affect the target cell in various ways. Over time, however, microorganism structure and effect become resistant to different antibiotics. Especially strong resistance has been observed in *Staphylococcus aureus* strains, which are the result of widespread use of antibiotics. Recently, antibiotic-resistant *S. aureus* and methicillin Resistant *S. aureus* (MRSA) in the β -lactam group have become a major problem in the world.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, antibiotics, metisilin resistant, β -laktam.

1. Giriş

Gıda güvenliği ve kalitesi açısından, biyolojik aktivitelerin kontrol altına alınması gerekmektedir. Gıda sanayinde, istenmeyen mikroorganizmalar ile enzimlerin inaktive edilmesi amacıyla birçok kimyasal madde kullanılmaktadır.

Kullanılan kimyasalların önemli bir kısmını ise antibiyotikler oluşturmaktadır. Kültür ortamında antibiyotiklerin asıl kullanım amacı, muhtemel hastalıklara karşı önlem alınması ve karşılaşılan enfeksiyonların tedavi edilmesi olarak bilinmektedir. Ancak antibiyotikler her zaman tedavi amacıyla da kullanılmamaktadır. Antimikrobiyel olan kimyasalların tedavi dışı kullanımları ile hedef mikroorganizmalar bu maddelere uzun süre düşük seviyelerde maruz kalmaktadır. Bunun sonucunda dirençli bakteri popülasyonlarında artış gözlemlenmektedir. Bu dirençli bakteriler arasında yer alan en önemli mikroorganizmalardan biri de *Staphylococcus aureus*'tur. Birçok gıdada bulunan bu mikroorganizmanın, günümüzde antibiyotiklere dirençli hale geldiği bilinmektedir.

2. Antibiyotikler ve Genel Özellikleri

Antibiyotikler küf, bakteri ve bitkiler tarafından üretilebilen ve bazı mikroorganizmalar üzerinde inhibe etki yapan, enfeksiyon etkenlerinden korunmada yararlanan, sentetik, yarı sentetik veya doğal yapılar şeklinde bulunan kimyasal madde olarak tanımlanabilmektedir (Aarestrup ve Jenser 2007).

Antimikrobiyel maddelerin penisilinin keşfi ile üretilmeye başlandığı bilinmektedir (Wright 2007). İlk kez İskoç bakteriyolog Alexander Fleming'in 1929'da gözlediği, 1940 yılında ise Chain ve Flarey'in *Penicillium notatum*'un salgılarından elde ettiği ve penisilin adını verdikleri ilacın birçok mikroorganizmaya öldürücü etkide bulunmasıyla bu alanda bir devrim gerçekleşmiştir. Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre; hücre duvarı sentezini engelleyen antibiyotikler, protein, DNA ve RNA sentezini engelleyen antibiyotikler ve membran geçirgenliğini engelleyen antibiyotikler olmak üzere gruplandırılmaktadır.

2.1. Hücre Duvarı Sentezini Engelleyen Antibiyotikler

Hücre duvarının parçalanmasına neden olan ve duvar polimerlerinin sentezini engelleyen maddeler, gelişmekte olan bakterileri ozmotik etkilere duyarlı hale getirerek, inhibe etmektedir. Hücre duvarı biyosentezi üzerine etki gösteren antibiyotikler arasında β -laktam grubu (penisilin, sefalosporinler) ve vankomisin bulunmaktadır. β -laktam grubu antibiyotikler, hücre duvarı biyosentezini engellemekte ve buradaki yapıların (peptidoglikogan) işlevlerinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Bu grup antibiyotiklerde, molekülün antimikrobiyel etkisinden sorumlu olan çekirdek bölgesinde β -laktam halkası bulunmaktadır. β -laktam grubu antibiyotikler, transpeptidaz gibi bakteri hücre duvarının sentezinde görev alan enzimler üzerinde olumsuz etki yaratması nedeni ile mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonlarda kullanılmaktadır. Bu gruptaki antibiyotikler, hücre duvarının sentezinde görev alan enzimlerin inhibisyonunun yanı sıra kimyasal yapılarına eklenen yan zincirlerde β -laktamaz enzimi aktivitesine karşı dirençli bileşik veya molekülleri içererek mikroorganizmalar üzerindeki olumsuz aktivitelerini artırmaktadırlar (Wilke ve ark. 2005).

β -laktam grubu antibiyotikler içerisinde yer alan penisilinler, *Penicillium notatum* ve *P. chrysogenum* başta olmak üzere çeşitli küf türlerinden elde edilmektedir. Hücre duvarının sentezini inhibe etmekte ve enzimlere bağlanarak çapraz protein bağları oluşturmaktadır. Oluşan enzimler penisilin bağlayıcı proteinler olarak bilinmekte olup, otolitik enzimlerle birlikte duyarlı bakterilerde hücre duvar yapısını zayıflatmakta ve sonuçta hücrelerin parçalanmasına neden olmaktadır (Miller 2002).

Doğal penisilinler daha çok aerobik ve Gram pozitif bakteriler (*Enterococcus*, *Streptococcus*) üzerine etkili olmaktadır. Ayrıca bazı β -laktamaz enzimi üretemeyen *Staphylococcus* türlerine karşı da etkin oldukları bilinmektedir. Sentetik penisilinlerin, ilk olarak penisilinaz enzimi üretebilen mikroorganizmaların ortaya çıkmasıyla birlikte geliştirildiği bilinmektedir. Bu grupta yer alan penisilinler yapılarında moleküle bağlı büyük yan zincir içermekte olup, *Staphylococcus*'ların penisilinaz enzimini üretebilme ve β -laktam halkasını değiştirebilme yeteneğini engellemektedir.

Metisilin, sentetik penisilinler içerisinde yer alan ve penisilinaz enzimine dirençli penisilinler grubu içerisinde önem taşımaktadır. Metisilin, dirençli *Staphylococcus aureus*'un (MRSA) ortaya çıkmasından dolayı kullanımda kısa süre kaldığı bilinmektedir (Miller 2002).

2.2. Protein, DNA ve RNA Sentezini Engelleyen Antibiyotikler

Mikroorganizmaların protein, DNA veya RNA sentezinin engellenmesinde veya durdurulmasında tetrasiklin, aminoglikozit, makrolit, kinolon ve florokinolon gibi antibiyotikler kullanılmaktadır. Protein, DNA veya RNA sentezini durduran antibiyotikler, bakterilerin çoğalma sürecinde bakteri için gereksinim duyulan proteinlerle birlikte, DNA ve RNA sentezini olumsuz etkilemektedirler (Walker 1996).

Tetrasiklinlerin, ilk olarak toprak küfü olarak bilinen *Streptomyces aureofaciens*'den elde edildiği bilinmektedir (Raja ve Prabakarana 2011). Tetrasiklinler, bakteri hücre duvarından giriş yaptıktan sonra ribozomlara tRNA'ların bağlanmalarını engelleyerek, bakterilerin protein sentezini durdurmak suretiyle aktivite göstermektedirler.

2.3. Membran Geçirgenliğini Engelleyen Antibiyotikler

Antibiyotiklerin membran geçirgenliği ve mekanizması üzerindeki etkileri, mikroorganizmalara bakteriyostatik etki göstererek canlılıklarının yitirilmesini sağlamaktadır. Antibiyotikler, membrandaki lipitlerdeki yapının değişmesine neden olmaktadır. Ayrıca bazı proteinlerin yer değiştirmelerini sağlayarak membran geçirgenliği ve yapısını olumsuz şekilde etkilemektedirler (Desbois ve Smith 2010).

3. Antibiyotik Dirençliliği

Direnç, bir mikroorganizmanın antimikrobiyel ajanın öldürücü ve üremeyi durdurucu etkisine karşı koyabilme yeteneği olarak bilinmektedir. Mikroorganizmanın, yapısı ve etkisi farklı antibiyotiklere karşı dirençli hale gelmesi durumuna ise antibiyotiğe dirençlilik denilmektedir. Tarihteki ilk direnç mekanizmasının 1940'lı yılların ortalarında penisilin yaygın biçimde kullanılması sonucunda *S. aureus* suşlarında saptanıldığı bilinmektedir. Mikroorganizmalar antibiyotiklere karşı çeşitli yollarla direnç kazanmaktadırlar. Bazı durumlarda mikroorganizmaların antibiyotiklere zarar verme yeteneğinden dolayı direnç artışı gözlemlenmektedir. Bir diğer direnç gelişimi, mikrobiyel hücre duvarının ve zarının geçirgenliğinde meydana gelen değişiklikler nedeniyle antibiyotiğin hücre içine girmesinin engellenmesi sonucunda gözlenmektedir. Ayrıca, ilaç direnci mikroorganizmalardaki metabolik yolların değişmesiyle de oluşabilmektedir (Yıldırım ve ark. 2005; Alcamo ve Guilfoile 2007).

Antibiyotiğin etki gösterdiği hedef bölgenin değiştirilmesi ile direnç sağlanabilmektedir. Hedef bölgede bulunan aminoasidin değiştirilmesiyle, antibiyotiğin ilgisi azaltılmaktadır. Örneğin; penisilin, penisilin

bağlayan proteinlere (PBP) geri dönüşümsüz olarak bağlanmakta ve böylece peptidoglikan sentezi önlenmektedir. Penisilinin bağlandığı bu hedef bölge (PBP)'de meydana getirilen değişiklik sonucu antibiyotik bağlanamamakta ve direnç sağlanmaktadır. Antibiyotığın hücre içine girişi engellenerek toksik etkisine karşı direnç sağlanmaktadır. Hücre membranı, antibiyotığın hücre içine girişini engelleyen bir bariyer görevi yapmaktadır. Dış membranda bulunan proteinlerin sayısında ve lipopolisakkarit miktarında meydana getirilen değişiklikler, bariyer görevi yapan membranın geçirgenliğini etkilemekte ve antibiyotiklere karşı dirençlilik sağlanabilmektedir (Hancock ve Speert 2000).

Mikroorganizmalarda çeşitli dirençler görülmektedir. Doğal direnç mikroorganizmanın yapıları nedeniyle dirençli olmaları anlamına gelmektedir. Kalıtsal bir direnç olarak ifade edilmemektedir. Antimikrobiyel maddenin bağlanarak, etkili olduğu hedef molekülün olmaması doğal direnci oluşturmaktadır. Bir antimikrobiyel maddeye doğal dirençli olan türün hiç bir kökeni o antibiyotikten etkilenmemektedir. Kazanılmış (genotipik, kalıtsal) direnç zamanla sonradan kazanılan direnç tipi olarak bilinmektedir. Kromozom, transpozon veya plazmid DNA'sındaki mutasyonlarla veya direnç geni taşıyan DNA dizilerinin başka bakterilerden transformasyon, transdüksiyon veya konjugasyon yoluyla alınması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu dirençliliğe sahip olan bakteri popülasyonu antimikrobiyel madde ile ilk temasa geçtiğinde, antibiyotik mikroorganizma üzerine etkili olmaktadır. Ancak temas süresinde veya tekrarlanan tedaviler sırasında mikroorganizma popülasyonunda antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi gözlemlenmektedir. Genetik (kromozomal) Direnç Mekanizmaları, mikroorganizmaların genetik yapılarında meydana gelen değişiklikler sonucunda kalıcı olarak ortaya çıkan direnci oluşturmaktadır (Baquero ve ark. 2013).

4. *Staphylococcus aureus*

S. aureus, insan ve hayvanlar için çok yönlü fırsatçı bir patojendir. Sistemik ve yaşamı tehdit eden endokardit, osteomyelit, pnömani, menenjit gibi çeşitli enfeksiyon ve toksin kaynaklı sendromlara (gıda zehirlenmesi, toksik şok sendromu) neden olmaktadır (Chambers ve DeLeo 2009; Papadopoulos ve ark. 2018).

S. aureus, Micrococaceae familyasına mensup Gram pozitif, kok şeklinde, spor oluşturmeyen, hareketsiz, aerobik veya fakültatif anaerobik bir bakteri olarak bilinmektedir. Genellikle üzüm salkımı şeklinde düzensiz kümeler halinde de görülebilmektedir. Mezofil bir bakteri olan *S. aureus* için üreme sıcaklığı 6-45 °C arasında değişmekte olup, optimum üreme sıcaklığı 37°C'dir. Gelişebildiği pH aralığı 4,5-9,3'da iken, çoğalabileceği su aktivitesi 0,83-0,95 aw olarak bilinmektedir. Enterotoksin oluşturma yetenekleri bulunmaktadır. Toksin oluşumu için 37°C sıcaklık, 0,84-0,95 aw su aktivitesi ve ortamda koliform grubu bakterilerin bulunması olumlu etki yaratmaktadır. Oluşan toksinler ise sıcaklığa oldukça dayanıklıdır. 120°C'de 20 dakika boyunca dayanıklılık gösterebilmektedir. *S. aureus* tuza, toksik maddelere ve dezenfektanlara karşı dayanıklıdır. %10'luk NaCl konsantrasyonlarına tolerans gösterebilen bir mikroorganizma olarak bilinmektedir (Bannerman 2003). Ayrıca sıcaklığa karşı da dayanıklıdır. 60°C'de 16 saat boyunca tutulduklarında aktivitelerinin %100'ünü koruyabilirken, 100°C'de 10 dakika tutulduğunda ise aktivitesinin %50'sini koruyabilmektedir. *S. aureus* virulansı en yüksek olan stafilkok türü olarak bilinmektedir. *S. aureus*'un virülansında rol oynayan faktörler hücre duvar yapıları, kapsül, toksinleri ve enzimler olmaktadır. Birçok *S. aureus* suşunda polisakkarit yapıda bir mikrokapsül bulunur. Bu ekzopolisakkarid bakteriyi fagositozdan korumaktadır. *S. aureus*'un hücre duvarının en dış tabakası polisakkarid kapsül ile örtülebilmektedir. Bu kapsül sayesinde de konak hücreye tutunabilmektedir. Stafilkoklar; katalaz, koagülaz, hyaluronidaz, stafilokinaz, deoksiribonükleaz (DNaz), lipaz ve penisilinaz (β -laktamaz) gibi birçok enzim üretirler. Bu enzimler stafilkokların komşu dokulara yayılımını kolaylaştırmaktadır. Özellikle β -Laktamazlar, penisilin grubu antibiyotiklerdeki β -laktam halkasının hidroksil grubunu parçalayarak etkisiz hale getiren enzimler olarak bilinmektedirler. Bunun sonucunda bakteriler hücre duvarı sentezini inhibe eden β -laktam grubu antibiyotiklere karşı dirençli hale gelmektedirler (Nukaga ve ark. 2003).

5. *Staphylococcus aureus*'un Antibiyotik Dirençliliği

Antibiyotiklerin direnç genlerinin artmasından ve dirençli bakterilerin yayılımından dolayı etkileri zamanla azalmaktadır. Bakteriler, kalıtsal olarak antibiyotiklere karşı toleranslı olabilmektedirler ya da dışarıdan kendilerine direnç genleri elde edebilmektedirler (Lozano ve ark. 2011). Bakteriler arasında oluşan yoğun gen alışverişinden dolayı, fırsatçı patojenlerin direnç mekanizmasını transfer edebilmektedirler. Direnç kazanan fırsatçı patojenlerden birisi de *S. aureus*'tur. Ayrıca, bu farklı özellikteki antimikrobiyel maddelere de dayanıklılık kazandırmaktadır (Rybak ve LaPlante 2005).

İlk kez 1944 yılında Kirby'in bir *S. aureus* suşundan penisilini inaktive eden bir enzim izole ettiği bilinmektedir. Daha sonra "penisilinaz" olarak adlandırılan bu enzimin penisilinin β -laktam halkasının hidrolizasyonunu katalizleyip, antimikrobiyel olarak hiçbir etkinliği olmayan penisilonik asit haline gelmesine neden olduğu saptanmıştır (Wright 2007). Bu tarihten itibaren stafilkoklarda penisilin direnci giderek artmıştır. 1960'lı yıllarda metisilin, oksasilin, nafsilin gibi penisilinaza dayanıklı yarı sentetik penisilinlerin kullanıma

girmesiyle birlikte enfeksiyonlarının tedavisinde ikinci önemli aşama kaydedilmiştir. Ancak bir yıl gibi kısa bir süre içerisinde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları izole edilmeye başlamıştır. 1961 yılında İngiltere’de Colindale Hastanesinde ilk MRSA izolatı (COL izolatı) tanımlanmıştır. Bunu takip eden yıllarda hastane kaynaklı MRSA izolatları tüm dünyada görülmeye başlanmıştır. 1990’lı yıllardan sonra ise toplum kaynaklı MRSA izolatları ortaya çıkmıştır (Chambers 2001). Metisiline dayanıklı *S. aureus*’ların bütün β -laktam antibiyotiklere dayanıklı olduğu kabul edilmektedir (Papadopoulos ve ark. 2018).

Daha sonra yeni SCCmec kasetlerinin kazanılmasıyla ortaya çıkan ve çoklu ilaç direnci gösteren değişik MRSA klonları hem hastane kaynaklı hem de toplum kaynaklı enfeksiyonlara yol açmıştır. Günümüze geldiğinde ise TK-MRSA ve HK-MRSA arasındaki ayırım giderek ortadan kalkmaya başlamıştır (Chambers 2001).

5.1. *Staphylococcus aureus*’un β -Laktam Grubu Antibiyotiklere Karşı Dirençlilik Mekanizması

β -laktamaz enzimiyle hidrolize olmayan β -laktam antibiyotiklere (metisilin, oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin) karşı olan direnç metisilin direnci olarak adlandırılmaktadır. Penisilin bağlayan proteinlerden (PBP) bakteri hücre membranında bulunan β -laktam, antibiyotiklerin bağlandığı hedef proteinler olmaktadır. Bu proteinler bakteriyel hücre duvarının sentezi sırasında peptidoglikan ağın birleşmesinde çapraz bağlanma reaksiyonunu katalizleyen membrana bağlı enzimlerdir. Görevleri bakteri için yaşamsal olmaktadır. β -laktam antibiyotikler bu proteinlere bağlanarak bakteri hücre duvarı sentezini inhibe etmektedirler (Spratt 1983).

Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA)’larda beş adet penisilin bağlayan protein (PBP) bulunmaktadır. Ancak MRSA’larda bunlara ek olarak PBP2 veya PBP2a olarak adlandırılan farklı bir PBP daha sentezlenmektedir. PBP2a diğer PBP’lerden farklı olarak β -laktam yapısındaki antibiyotiklere karşı düşük afinite göstermektedir. Dolayısıyla, β -laktam grubu antibiyotik varlığında, yüksek afiniteli PBP’lerin fonksiyonunu yerine getirerek peptidoglikan sentezini sürdürebilme yeteneğine sahip olan tek transpeptidaz olarak yer almaktadır. β -laktam grubu antibiyotiklerin, normalde hücre duvarında yer alan PBP’lere bağlanarak peptidoglikan sentezini inhibe ettiği bilinmektedir. MRSA’larda ise bu antibiyotikler PBP2a’ya bağlanamamakta ve bunun sonucunda hücre duvarında peptidoglikan sentezi devam etmektedir. PBP2a’yı kodlayan gen, mecA olarak adlandırılmaktadır (Anonymous, 2014; Deurenberg ve ark 2007). Tüm MRSA’lar bu gene sahipken metisiline duyarlı olan suşlarda mecA geni bulunmamaktadır. mecA geni, bakteri kromozomunda “Staphylococcal Casette Chromozome” (SCCmec) kaseti üzerinde yer almaktadır. SCCmec kasetinin 5 alt tipi (Tip I-V) bulunmaktadır. Tip I, IV ve V, sadece yapısal ve regülatuar genler ile rekombinaz genlerini bulundurmaktadır. Bu alt tiplerde, transpozon elemanları ve β -laktam grubu dışındaki antibiyotiklere dirençten sorumlu olan genler bulunmamaktadır. Hastane kökenli MRSA’lar SCCmec alt tip I-III’ü içerirken, toplum kaynaklı MRSA’lar SCCmec alt tip IV ve V’i içermektedir (Deurenberg ve ark 2007). mecA geninin ekspresiyonuna bağlı olarak *S. aureus*’larda görülen metisilin dirençliliği homojen ve heterojen direnç olmak üzere iki şekilde ortaya çıkmaktadır. Homojen direnç bir bakteri popülasyonundaki tüm *S. aureus*’ların mecA geni taşımaları ile ortaya çıkmaktadır. Hepsinde bu gen fonksiyonel özellik göstermektedir ve yüksek düzeyde dirence neden olmaktadır. Bu tür dirençlilikte çevre koşullarının rolü oldukça düşük olmakla birlikte, daha çok genetik materyal aktarımlarıyla ilgili gelişmektedir. *S. aureus*’larda homojen dirençlilik yaygın olarak görülmemektedir. Heterojen direnç ise popülasyondaki bakterilerin tümünün mecA geni taşımalarına karşın, direnç durumu sadece 104-108 düzeyindeki sayının içerisinde birkaçında görülmektedir. Bununla birlikte *S. aureus*’larda kromozomal olarak ortaya çıkan metisiline karşı gelişen dirence ilave olarak iki farklı mekanizma da bulunmaktadır. Bu direnç tiplerinden ilki, aşırı β -laktamaz üretimi nedeniyle meydana gelen direnç Borderline Resistant *S. aureus*-(BORSA), ikincisi ise β -laktam grubu antibiyotiklere ilgisi azalmış olan modifiye PBP’lerin üretimi ile gerçekleşen direnç tipi Modified Penicillin Binding Protein *S. aureus*-(MODSA) olarak şekillendirilmektedir. Her iki mekanizma da düşük düzeyde bir metisilin direnci ortaya çıkarmakta ve tedavi edilebilirliği diğer direnç tiplerine göre daha kolay şekilde sağlanabilmektedir. Metisiline karşı direnci ortaya çıkaran mecA geni, mecR1 ve mecI olmak üzere 2 düzenleyici görevi gören gen tarafından kontrol edilmektedir (Li ve ark 2011). mecR1 ve mecI genleri β -laktamaz geninin düzenleyicisi olan blaR1 ve blaI genleri ile yapı, fonksiyon ve düzenleme mekanizması açısından benzerlik göstermektedir (Mulligan ve ark. 1993). β -laktamaz geninin üretimi, blaZ adı verilen bir gen tarafından kodlanmakta ve antirepresör olan blaR1 ve represör olan BlaI tarafından kontrol edilmektedir. Transmembran proteini olan BlaR1, β -laktam varlığında ona bağlanarak ve hücre dışından hücre içine sinyal iletimini sağlayarak β -laktamaz enziminin üretilmesinin başlamasına yol açmaktadır (Fuda ve ark. 2005). BlaI proteini, β -laktamaz enziminin transkripsiyonunu inhibe etmektedir. BlaR1 ise β -laktamaz enzimi varlığında β -laktamaz gen transkripsiyonuna neden olmaktadır. MecR1 ve mecI genleri de, mecA için aynı düzenleyici rolü üstlenmektedir (Nukaga ve ark. 2003).

5.2. *Staphylococcus aureus*'un Non- β -Laktam Grubu Antibiyotiklere Karşı Dirençlilik Mekanizması

MRSA'larda çoklu antibiyotik direncine daha çok rastlanmaktadır. Metisiline dirençli *S. aureus*, tüm β -laktam grubu antibiyotiklere dirençli olmaları yanında birçoğuna da yüksek oranlarda direnç göstermektedir. İlk olarak Japonya'da 1997 yılında izole edilen glikopeptid antibiyotiklerden vankomisine orta düzeyde dirençli *S. aureus*'un (VISA; vancomycin intermediate-resistant *S. aureus*) varlığı gözlenmiştir. Hücre duvarındaki D-alanil-D-alanin rezidülerine bağlanıp peptidoglikan sentezini bloke ederek antibakteriyel etkilerini göstermektedirler. *S. aureus*'un vankomisine karşı iki şekilde direnç geliştirdiği belirtilmektedir. Birinci formda meydana gelen direnç kromozomal olup, VISA suşlarında gözlenmektedir. Vankomisine karşı azalan duyarlılığın peptidoglikan biyosentezindeki değişiklikler sonucunda ortaya çıktığı ve buna bağlı olarak VISA suşlarının düzensiz şekilde, kalınlaşmış hücre duvarına sahip oldukları belirtilmektedir. İkinci formda, vankomisine dirençli *Enterococcus faecalis*'den vanA geninin olası konjugasyonla VRSA (vancomycin resistant *S. aureus*) suşlarına transfer edildiği saptanmaktadır. VRSA'larda görülen direnç, vanA geni varlığına bağlı olmaktadır (Roch ve ark. 2017).

Vankomisin, sentezlenmekte olan peptidoglikanın D-alanin-D-alanin ucuna bağlanarak transpeptidasyon basamağını inhibe etmektedir. vanA gen varlığında ise D-alanin-D-alanin yerine D-alanin-D-laktat sentezlenmektedir. Böylece değişen öncül moleküllere vankomisin bağlanamamakta ve hücre duvar sentezini inhibe edememektedir. Bunun yanı sıra, hem MRSA hem de VRE (vancomycin resistant enterococci) ile kolonize kişilerde bakteriler arasında olası plazmid aktarımına bağlı olarak, VRSA'nın hızlı bir şekilde yayılabileceği belirtilmektedir (Roch ve ark. 2017).

Aminoglikozidler önemli antimikrobiyel ajanlar olup, sıklıkla glikopeptit ve β -laktamlarla birlikte alfa-hemolitik streptokok, stafilokok ve enterokokların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Aminoglikozidler hücre duvarındaki porin kanallarından girerek 23S rRNA'nın 30S alt birimine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak translasyonu bozmaktadırlar. Bu antibiyotiklere karşı direnç ribozomal, enzimatik ve permeabiliteye bağlı olmak üzere 3 şekilde ortaya çıkmaktadır. *S. aureus*'ta ribozomal ve permeabiliteye bağlı direnç nadiren oluşmasına karşın, en sık enzimatik direnç gözlenmektedir. Plazmid ve transpozonlar tarafından kodlanan asetiltransferaz, nükleotidiltransferaz ve fosforiltransferaz enzimleri ile antibiyotiğin yapısı değiştirilerek inaktivasyonu gerçekleştirilmektedir (Sundsford ve ark. 2004).

5.3. *Staphylococcus aureus* Antibiyotik Dirençliliğinin Gıda Güvenliği Açısından Önemi

Staphylococcus aureus antibiyotik direnci oluşumunda doğrudan antibiyotik alımı önemli etken olmaktadır. Özellikle uygun dozda kullanılmaması bakterinin direnç geliştirmesine olanak sağlamaktadır. Gıda güvenliği ile ilişkilendirilen antimikrobiyel direnç ise esas olarak çiftlik hayvanlarının antibiyotik tüketiminden kaynaklanmaktadır. Yalnızca çiftlik hayvanları değil aynı zamanda su ürünleri yetiştiriciliğinde ve bitkisel üretimde de antibiyotiklerin aşırı kullanılması gıda güvenliğini olumsuz etkilemektedir.

Son yıllarda domuz, sığır, dana, tavuk ve diğer gıda üretim hayvanlarından çok sayıda antibiyotik dirençli *S. aureus* izole edilmiştir. Özellikle tavuk etini enfeksiyonlardan korumak için antibiyotikler bilinçsizce kullanılmaktadır. Bu nedenle antibiyotik direnç seviyesinde giderek artış gözlemlenmektedir. Çiğ tavuk eti Türkiye dahil olmak üzere diğer ülkelerde de sıklıkla tüketilmektedir. Bu nedene tavuk etindeki antibiyotik dirençli *S. aureus* besin zincirinde risk faktörüdür (Yurdakul ve ark. 2013). Antibiyotik dirençli *S. aureus* ile kontamine olmuş tavuk eti, sağlık riskinin değerlendirilmesinde önemli bir faktör olmaktadır. Özellikle MRSA'ların gıda maddelerinden insanlara bulaşması, bağışıklık sistemlerinde ciddi sorunlar oluşturmaktadır (Pesavento ve ark. 2005).

6. Sonuç

1950 yılından sonra günümüze kadar yeni antibiyotiklerin ortaya çıkması ve bilinçsiz kullanımları sonucu hızla direnç kazanan *S. aureus*'lar çeşitli enfeksiyonlara yol açan etkenler arasında ilk sıralarda yer almaktadır.

Günümüzde antibiyotik direnci küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu problemin çözümü tüm dirençli bakterileri öldürebilecek yeni ilaçlar geliştirmektir. Ancak ne yazık ki bu çözüm ekonomik ve doğal kısıtlamalar sebebiyle mümkün olmamaktadır. Bir başka yapılması gerek en de alternatif tedavi metotları geliştirilerek mevcut ilaçların daha etkili kullanılmasıdır.

Bu önlemler göz önünde bulundurularak bilim adamları direnç genlerini mutasyona uğratmak amacıyla çalışmalarını devam ettirmektedirler.

7. Kaynaklar

- Aarestrup, F. M. and Jenser, L. B., 2007. Use of antimicrobials in food animal production. In *Foodborne Diseases*, 405-417.
- Alcamo, E. and Guilfoile, P., 2007. *Antibiotic Resistant Bacteria*. New York: Chelsea House. p 128.
- Anonymous, 2014. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute. Document M100-S24. Wayne, PA: CLSI; 2014.
- Bannerman, T. L., 2003. *Staphylococcus, Micrococcus*, and other catalase-positive cocci that grow aerobically. *Manual of Clinical Microbiology*, 8: 384-404.
- Baquero, F., Tedim, A. P. and Coque, T. M., 2013. Antibiotic resistance shaping multi-level population biology of bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 4, 1-15.
- Chambers, H. F., 2001. Methicillin –Resistant *Staphylococcus aureus*. Mechanisms of Resistance and Implications for Treatment. *Postgraduate Medicine*. 109(2): 43-50.
- Chambers, H.F. and DeLeo, F.R., 2009. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Reviews Microbiology*. 7, 629-641.
- Desbois, A. P. and Smith, V. J., 2010. Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 85(6): 1629-1642.
- Deurenberg, R. H., Vink, C., Kalenic, S., Friedrich, A. W., Bruggeman, C. A. and Stobberingh, E. E., 2007. The molecular evolution of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection*, 13(3): 222-235.
- Fuda, C. S., Fisher, J.F. and Mobashery, S., 2005. Cellular and Molecular Life Sciences Review β -Lactam resistance in *Staphylococcus aureus*: the adaptive resistance of a plastic genome C. *Cellular and Molecular Life Science*. 62 (22), 2617-2633.
- Hancock, R. E. and Speert, D. P., 2000. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and impact on treatment. *Drug Resistance Updates*, 3(4): 247-255.
- Li, Q. T., Zhu, Y. Z., Dong, K., Liu, C., Zhou, Y. H., Ni, Y. X. and Guo, X. K., 2011. A novel sequence-based coa genotyping method to discriminate nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Irish journal of medical science*, 180(2): 463-468.
- Lozano, C., Gómez-Sanz, E., Benito, D., Aspiroz, C., Zarazaga, M. and Torres, C., 2011. *Staphylococcus aureus* nasal carriage, virulence traits, antibiotic resistance mechanisms, and genetic lineages in healthy humans in Spain, with detection of CC398 and CC97 strains. *International Journal of Medical Microbiology*, 301(6): 500-505.
- Miller, E. L., 2002. The penicillins: a review and update. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 47(6): 426-434.
- Mulligan, M. E., Murray-Leisure, K. A., Ribner, B. S., Standiford, H. C., John, J. F., Korvick, J. A. and Victor, L. Y., 1993. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *The American Journal of Medicine*, 94(3): 313-328.
- Nukaga, M., Abe, T., Venkatesan, A. M., Mansour, T. S., Bonomo, R. A. and Knox, J. R., 2003. Inhibition of Class A and Class C β -Lactamases by Penems: Crystallographic Structures of a Novel 1, 4-Thiazepine Intermediate. *Biochemistry*, 42(45): 13152-13159.
- Papadopoulos, P., Papadopoulos, T., Angelidis, A.S., Boukouvala, E., Zdragas, A., Papa, A., Hadjichristodoulou, C. and Sergelidis, D., 2018. Prevalence of *Staphylococcus aureus* and of methicillin-resistant *S-aureus* (MRSA) along the production chain of dairy products in north-western Greece. *Food Microbiology*, 69, 43-45.
- Pesavento, G., Ducci, B., Comodo, N. and 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.
- Raja, A. and Prabakarana, P., 2011. Actinomycetes and drug-an overview. *American Journal of Drug Discovery and Development*, 1(2): 75-84.

- Roch, M., Gagetti, P., Davis, J., Ceriana, P., Errecalde, L., Corso, A., Rosato, A.E. 2017. Daptomycin Resistance in Clinical MRSA Strains Is Associated with a High Biological Fitness Cost. *Frontiers In Microbiology*, 8, 1-9.
- Rybak, M.J., LaPlante, K.L., 2005. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review. *Pharmacotherapy* 25, 74-85.
- Spratt, B. G., 1983. Penicillin-binding Proteins and the Future of β -Lactam Antibiotics: The Seventh Fleming Lecture. *Microbiology*, 129(5): 1247-1260.
- Sundsford, A., Simonsen G.S., Haldorsen. B,C., Haaheim. H., Hjelmevoll, S.O., Littauer, P. and Dahl, K.H. 2004. Genetic methods for detection of antimicrobial resistance. *APMIS*, 112, 815–837.
- Yıldırım, F., Sengöz, G., Yaşar, K. K., Karabela, S., Berzeg, D. and Kutlu, S. B., 2005. The Antibiotic Resistance and Metallo- β -lactamase Production of Carbapenem-resistant *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Clinical Microbiology & Infection Supplement*, 11, (659).
- Yurdakul, N. E., Erginkaya, Z. and Ünal, E., 2013. Antibiotic Resistance of Enterococci, Coagulase Negative *Staphylococci* and *Staphylococcus aureus* Isolated from Chicken Meat. *Czech Journal of Food Science*, 31(1).
- Walker, C.B., 1996. The Acquisition of Antibiotic Resistance in the Periodontal Microflora. *Periodontology* 2000, 10(1): 79-88.
- Wilke, M. S., Lovering, A. L. and Strynadka, N. C., 2005. β -Lactam antibiotic resistance: a current structural perspective. *Current Opinion in Microbiology*, 8(5): 525-533.
- Wright, G. D., 2007. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nature Reviews Microbiology*, 5(3): 175-186.