



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BESİN HİJYENİ VE TEKNOLOJİSİ ANA BİLİM DALI

MANDA SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİNDE VANKOMİSİNE
DİRENÇLİ *ENTEROCOCCUS FAECALIS* VE
ENTEROCOCCUS FAECIUM TÜRLERİ İLE İZOLATLARDA
DİRENÇ PROFİLİNİN GENOTİPİK OLARAK
BELİRLENMESİ

Yüksek Lisans Tezi

Seray DÜZTAŞLAR

Danışman
Doç. Dr. Ali GÜCÜKOĞLU

SAMSUN
2022

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BESİN HİJYENİ VE TEKNOLOJİSİ ANA BİLİM DALI



MANDA SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİNDE VANKOMİSİNE
DİRENÇLİ *ENTEROCOCCUS FAECALIS* VE
ENTEROCOCCUS FAECIUM TÜRLERİ İLE İZOLATLARDA
DİRENÇ PROFİLİNİN GENOTİPİK OLARAK
BELİRLENMESİ

Yüksek Lisans Tezi

Seray DÜZTAŞLAR

Danışman

Doç. Dr. Ali GÜCÜKOĞLU

SAMSUN
2022

TEZ KABUL VE ONAYI

Seray DÜZTAŞLAR tarafından, Doç. Dr. Ali GÜCÜKOĞLU danışmanlığında hazırlanan “MANDA SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİNDE VANKOMİSİNE DİRENÇLİ *ENTEROCOCCUS FAECALIS* VE *ENTEROCOCCUS FAECIUM* TÜRLERİ İLE İZOLATLARDA DİRENÇ PROFİLİNİN GENOTİPİK OLARAK BELİRLENMESİ” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 30.6.2022 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	İmza	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Özgür ÇADIRCI Ondokuz Mayıs Üniversitesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı		<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Doç. Dr. Ali GÜCÜKOĞLU Ondokuz Mayıs Üniversitesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı		<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Tahsin Onur KEVENK Aksaray Üniversitesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı		<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

ONAY

... / ... / ...

Prof. Dr. Ali BOLAT
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Yüksek Lisans tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi ?

Evet (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır

İmza
30/06/2022
Seray DÜZTAŞLAR

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı:MANDA SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİNDE VANKOMİSİNE DİRENÇLİ *ENTEROCOCCUS FAECALIS* VE *ENTEROCOCCUS FAECIUM* TÜRLERİ İLE İZOLATLARDA DİRENÇ PROFİLİNİN GENOTİPİK OLARAK BELİRLENMESİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 30.06.2022 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 14

Tek kaynak oranı : % 3 çıkmıştır.

İmza
30/06/2022
Doç. Dr. Ali GÜCÜKOĞLU

ÖZET

MANDA SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİNDE VANKOMİSİNE DİRENÇLİ *ENTEROCOCCUS FAECALIS* VE *ENTEROCOCCUS FAECIUM* TÜRLERİ İLE İZOLATLARDA DİRENÇ PROFİLİNİN GENOTİPİK OLARAK BELİRLENMESİ

Seray DÜZTAŞLAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Veterinerlik Besin Hijyeni ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı

Yüksek Lisans, Haziran/2022

Danışman: Doç. Dr. Ali GÜCÜKOĞLU

Bu çalışmada, Samsun ilinde yerel pazar ve marketlerde satışa sunulan çiğ manda sütü (n:30), manda sütü orijinli peynir (n:30), yoğurt (n:30), kaymak (n:30) ve dondurma (n:30) örneklerinde (toplam:150) *Enterococcus* spp. klasik kültür bazlı MALDI-TOF tekniği ile izole edildi, PCR yöntemiyle izolatların *tuF* geni üzerinden konfirmasyonu tamamlandı, konfirmasyonu tamamlanan *Enterococcus* spp. izolatlarından *E. faecalis* ve *E. faecium* türleri ile *VanA* ve *VanB* gen varlığı multiplaks PCR yöntemiyle tespit edildi, vankomisine dirençli *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarının farklı antibiyotiklere direnç profili fenotipik olarak saptandı, E test yöntemi ile vankomisine dirençli izolatların MIC değeri belirlendi. Bu kapsamda incelenen 150 örneğin 60'ından (%40) *Enterococcus* spp. izole edildi. Etkenin örnek dağılımı süt örneklerinde 8/30 (%26,6), yoğurt örneklerinde 17/30 (%56,6), peynir örneklerinde 11/30 (%36,6), kaymak örneklerinde 16/30 (%53,3), dondurmalarda ise 9/30 (%30) olarak saptandı. Serotip dağılımında ise toplam 85 *Enterococcus* spp. izolatının 28 (%32,9)'i *E. faecalis*, 41 (%48,2), *E. faecium* olarak tanımlandı. Toplamda 7 izolat *VanA* ve *VanB* gen varlığı yönünden pozitif (3/7-%42,8 *VanA*, 3 izolatın tamamı *E. faecalis*; 4/7-%57,1 *VanB*, 4 izolatın 2'si *E. faecium* diğer 2'si ise *E. faecalis*) olarak belirlendi. Genotipik olarak vankomisine dirençli toplam 7 izolatın tamamının fenotipik analizi sonucu vankomisine %100 dirençli olduğu, süt örneğinden elde edilen 1 adet *E. faecium* izolatının vankomisine karşı MIC değerinin ≥ 4 mg/l, peynir örneklerinden elde edilen 2 adet *E. faecalis* izolatlarının ≥ 16 mg/l ve ≥ 32 mg/l, kaymak örneklerinden elde edilen 2 adet *E. faecium* izolatının ≥ 2 mg/l ve ≥ 2 mg/l, dondurma örneklerinden elde edilen 2 adet *E. faecium* izolatının ise ≥ 4 mg/l ve ≥ 16 mg/l olarak saptandı. Bu çalışma sonucunda kaymak ve yoğurt örneklerinde kontaminasyonun diğer örneklere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup, sağım hijyeni başta olmak üzere taşıma ve depolama işlemlerinde soğuk zincir parametrelerine uyulması ve üretimden kaynaklanacak teknolojik işlemler ile personel kaynaklı kontaminasyona sebebiyet verecek hataların en aza indirilmesi hususunda üretici ve tüketicilerin bilinçlendirilmesi gerekliliği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Sözcükler: *E. faecalis*, *E. faecium*, Vankomisin, Manda sütü ve ürünleri, PCR

ABSTRACT

VANCOMYCIN-RESISTANT *ENTEROCOCCUS FAECALIS* and *ENTEROCOCCUS FAECIUM* SPECIES in BUFFALO MILK and DAIRY PRODUCTS AND GENOTYPICAL DETERMINATION OF RESISTANCE PROFILE IN ISOLATES

Seray DÜZTAŞLAR
Ondokuz Mayıs University
Institute of Graduate Studies
Department of Veterinary Food Hygiene and Technology
Master, June/2022
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ali GÜCÜKOĞLU

In this study, raw buffalo milk (n:30), buffalo milk origin cheese (n:30), yoghurt (n:30), cream (n:30) and ice cream (n:30) offered for sale in local markets and markets in Samsun. samples (total: 150) *Enterococcus* spp. was isolated by classical culture-based MALDI-TOF technique, confirmation of the isolates over the *tuF* gene was completed by PCR method, *Enterococcus* spp. Among the isolates *E. faecalis* and *E. faecium* species and *VanA* and *VanB* genes were detected by multiplex PCR method, the resistance profile of vancomycin-resistant *E. faecalis* and *E. faecium* isolates to different antibiotics was determined phenotypically, MIC values of vancomycin-resistant isolates were determined by E test method. *Enterococcus* spp. isolated. Sample distribution of the agent is 8/30 (26.6%) in milk samples, 17/30 (56.6%) in yogurt samples, 11/30 (36.6%) in cheese samples, 16/30 (53.3%) in cream samples and 9/30 (30%) in ice creams. In the serotype distribution, a total of 85 *Enterococcus* spp. of the isolates, 28 (32.9%) were identified as *E. faecalis*, 41 (48.2%) as *E. faecium*. A total of 7 isolates are positive for the presence of *VanA* and *VanB* genes (42.8%-3/7 *VanA*, all 3 isolates *E. faecalis*; 57.1 %-4/7 *VanB*, 2 of 4 isolates *E. faecium* the other 2 were determined as *E. faecalis*). The phenotypic analysis of all 7 isolates that were genotypically resistant to vancomycin showed 100% resistance to vancomycin, the MIC value of 1 *E. faecium* isolate obtained from milk sample against vancomycin ≥ 4 mg/l, 2 *E. faecalis* isolates obtained from cheese samples ≥ 16 mg/l and ≥ 32 mg/l, 2 *E. faecium* isolates obtained from cream samples ≥ 2 mg/l and ≥ 2 mg/l, 2 *E. faecium* isolates obtained from ice cream samples ≥ 4 mg/l and ≥ 16 mg/l. As a result of this study, it was determined that the contamination was higher in cream and yoghurt samples compared to other samples, and compliance with the cold chain parameters in transportation and storage processes, especially milking hygiene, and technological processes resulting from production and personnel-related errors are the least likely. It has been concluded that it is necessary to raise the awareness of producers and consumers about.

Keywords: *E. faecalis*, *E. faecium*, Vancomycin, Buffalo milk, Dairy Products, PCR

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde hiçbir zaman desteğini ve kıymetli önerilerini esirgemeyen, her aşamada daima daha iyiye sevk eden değerli tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Ali GÜCÜKOĞLU'na, bana her zaman destek olan hocalarım Prof. Dr. Göknur TERZİ GÜLEL'e, Prof. Dr. Özgür ÇADIRCI'ya, Doç.Dr. Cenk Soner BÖLÜKBAŞ'a, Dr.Öğretim Üyesi Mustafa MORTAŞ'a, Araş. Gör. Dr. Tolga UYANIK'a, Araş. Gör. Sibel KANAT'a, Doktora Öğrencisi Ayşegül BÖLÜKBAŞ'a;

Çalışmalarımnda desteğini hep hissettiğim sevgili eşim Onur DÜZTAŞLAR'a;

İş yerindeki çalışma arkadaşlarım Canan TAŞDAN ve Gıda Yük. Müh. Selen KOÇAKOĞLU'na;

Çalışmalarım sırasında ve tüm eğitim hayatım boyunca varlıklarıyla daima güç veren, maddi manevi desteklerini esirgemeyen çok kıymetli annem Sermin AKARÇAY ve babam Aytekin AKARÇAY'a, araştırmalarımnda bana hep yardımcı olan oğlum Arel Kartal DÜZTAŞLAR'a desteklerinden dolayı sonsuz teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Seray DÜZTAŞLAR

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORUBEYANI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Manda Hakkında Genel Bilgiler	3
2.2. Manda Süt ve Süt Ürünleri.....	5
2.2.1. Manda Sütü	5
2.2.2. Manda Yoğurdu	7
2.2.3. Manda Peyniri.....	8
2.2.4. Manda Kaymağı.....	9
2.2.5. Manda Dondurması.....	10
2.3. Enterokokların Genel Özellikleri	11
2.4. Enterokok Türlerinin Gruplandırılması	13
2.5. Enterokok Virülens Etkenleri.....	14
2.5.1. Sitolizin	14
2.5.2. Agregasyon Faktörü (AF)	15
2.5.3. Jelatinaz (<i>gelE</i>).....	15
2.5.4. Hyaluronidaz (<i>hyl</i>)	15
2.5.5. Enterokokal Yüzey Proteini (<i>esp</i>)	16
2.5.6. Enterokoklarda Kollagenin Adhesiv Matris Molekül Adezyonunun Tanındığı Mikrobiyal Yüzey Bileşeni (MSCRAMM)	16
2.5.7. Kapsül ve Hücre Duvarı Polisakkaritleri	17
2.5.8. Seks Feromonları	17
2.5.9. Biyofilm Oluşumu	17
2.6. Antibiyotik Dirençlilik.....	17
2.6.1. İntrensek Direnç	18
2.6.1.1. β -laktam Direnci	19
2.6.1.2. Düşük Düzeyde Aminoglikozid Direnci.....	19
2.6.2. Kazanılmış Direnç	19
2.6.2.1. Yüksek Düzeyde β -laktam Direnci	20
2.6.2.2. Yüksek Seviyede Aminoglikozid Direnci.....	20
2.6.2.3. Kloramfenikol Direnci	21
2.6.2.4. Tetrasiklin Direnci	21
2.6.2.5. Kinolon Direnci	21
2.6.2.6. Makrolid, Linkozamid ile B Tipi Streptogramin (MLSB) Direnci	22
2.6.2.7. Oksazolidinon Direnci	23
2.6.2.8. Glikopeptid Direnci	23
3. VANKOMİSİN DİRENCİNDE FENOTİPİK TANIMLAMA.....	25
3.1. VanA Tipi Direnç	25
3.2. VanB Tipi Direnç.....	26
4. DİRENÇ MEKANİZMA YAPILARI.....	28
4.1. Plazmid	29
4.2. Transpozon.....	29
4.3. Ribozomal Hedef Yerinde Değişiklik.....	29
4.4. Aktif Pompa Sistemleri (Efluks Pompası).....	30

4.5. İntegronlar.....	31
5. VANKOMİSİNE/GLİKOPEPTİDEDİRENÇLİ ENTEROKOK.....	32
6. VANKOMİSİN BAĞIMLI ENTEROKOKLAR (VDE).....	33
7. GIDALARDA ENTEROKOK VARLIĞI.....	34
7.1. Et Ürünleri	34
7.2. Süt Ürünleri.....	34
7.3. Su Ürünleri.....	35
7.4. Kanatlı Eti ve Yumurta	35
8. ENTEROKOK KAYNAKLI HASTALIKLAR	37
8.1. İnsanlarda Enterokok Kaynaklı Enfeksiyon Hastalıklar	37
8.2. Ürine Sistem Enfeksiyonları	37
8.3. Endokardit.....	38
8.4. Bakteriyemi.....	38
9. MATERYAL VE METOT.....	39
9.1. Materyal	39
9.2. Metot.....	39
9.2.1. <i>Enterococcus</i> spp. İzolasyonu.....	39
9.2.2. Ön Zenginleştirme	39
9.2.3. Katı Besi Yerine Ekim	41
9.2.4. Genomik DNA Ekstraksiyonu	42
9.2.5. <i>Enterococcus</i> spp. İzolatlarının PCR ile Doğrulanması.....	43
9.2.6. PCR Amplifikasyonu ve Elektroforez	43
9.2.7. <i>Enterococcus</i> spp. İzolatlarından <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> Türlerinin Multipleks PCR ile Belirlenmesi.....	44
9.2.8. Vankomisin Antibiyotiğine Dirençli <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> İzolatlarının Farklı Antibiyotiklere Direnç Profilinin Fenotipik Olarak Belirlenmesi.....	45
9.2.9. <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> İzolatlarında <i>VanA</i> ve <i>VanB</i> Gen Varlığının PCR Yöntemiyle Belirlenmesi	47
9.2.10. E-Test Yöntemi ile Vankomisine Dirençli İzolatların MIC Değerinin Saptanması	48
10. BULGULAR.....	49
10.1. <i>Enterococcus</i> spp. İzolasyon ve İdentifikasyon Sonuçları.....	49
11. TARTIŞMA.....	56
12. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
KAYNAKLAR	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

ace	:Adhesion to Collagen Endocarditis Antigen
acm	:Adhesion-Like Endocarditis Antigen
agg	:Aggregation Agent
asa1	:Aggregation Agent
AR	:Antibiotic Resistance
BSI	:Bloodstream Infection
cat	:Chloramphenicol Acetyltransferase
CLA	:Conjugated linoleic acid
CLABSI	:Central Line Associated Bloodstream Infections
CPS	:Capsular Polysaccharide
cyl	:Cytolysin
CWAP	:Cell Wall Associated Protein
DNA	:Deoxyribonucleic acid
esp	:Extracellular Surface Protein
gelE	:Gelatinase
GyrA	:Girase A Tetrametric Enzyme
GyrB	:Girase B Tetrametric Enzyme
HLGR	:Ultimate Gentamicin Resistance
hyl	:Hyaluronidase
LAB	:Laktik Asit Bakterisi
MATE	:Multi-Drug and Toxin Extrusion
MDR	:Multi-Drug Resistance
MIC	:Minimum Inhibition Concentration
MSCRAMM Adhesion	:Microbial Surface Component Recognizing Matrix Molecule
NNS	:National Surveillance of Nosocomial Infections
ParC	:Topoisomerase Unit
ParE	:Topoisomerase Unit
PET	:Peptide Outlet Tunnel
PBP	:Penicillin Binding Protein
PTC	:Peptidyltransferase Center
RND	:Resistance –Nodulation-Cell Division

TGK	:Türk Gıda Kodeksi
TIG	:tigecycline
TSA	:Tryptic Soy Agar
TÜİK	:Türkiye İstatistik Kurumu
VDE	:Vancomycin Dependent Enterococci
VRE	:Vancomycin-Resistant Enterococci
VVA	:Vancomycin-Variable Enterococci
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 9.1. Ön Zenginleştirme Amacıyla VRE Broth ile Homojenize Edilen Örnekler.....	40
Şekil 9.2. İnkübasyona Bırakılan Homojenize VRE.....	40
Şekil 9.3. VRE Agarda Şüpheli <i>Enterococcus</i> spp.Koloni Üreme Görüntüleri.....	41
Şekil 9.4. MALDI-TOF (VITEK MS) Cihazı.....	42
Şekil 9.5. <i>tuF</i> Geni Elektroforez Görüntüleri (M: 100 bp DNA marker, 1: pozitif kontrol 2: negatif kontrol 3-18: <i>Enterococcus</i> spp. izolatları)	43
Şekil 9.6. PCR ile <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> pozitif izolatların elektroforez görüntüleri (M: 100 bp DNA marker 1: pozitif kontrol (<i>E. faecalis</i> ATCC 51299) 2: pozitif kontrol (<i>E. faecium</i> ATCC 6057) 3: <i>E. faecalis</i> izolatu 4-5: <i>E. faecium</i> izolatları) ..	45
Şekil 9.7. McFarland Dansitometre Cihazı (Biosan)	46
Şekil 9.8. Antibiyotik Diskleri Yerleştirilmiş Mueller-Hinton Agar	46
Şekil 9.9. PCR ile Tespit Edilen <i>VanA</i> ve <i>VanB</i> Genleri Elektroforez Görüntüsü. (M: 100 bp'lik DNA Marker 1: <i>VanA</i> pozitif <i>E. faecium</i> ATCC 700221 izolatu, 2. <i>VanB</i> pozitif <i>E. faecalis</i> ATCC 29212 izolatu, 3:negatif kontrol, 4: <i>VanA-VanB</i> pozitif kontrol izolatları	48
Şekil 9.10. İnkübasyon Sonunda İnhibisyon Zonlarının Çapları Ölçülen İzolatların MIC değerleri.....	48

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Türkiye’de Manda Varlığının En Çok Olduğu 20 İlde Bulunan Manda Sayıları ve Süt Verimleri (Anonim, 2020).....	3
Tablo 2.2. Hayvan Sayıları ile Yıllara Göre Oluşan Değişim Oranları, Aralık 2019- Haziran 2020 (Anonim, 2021a).....	4
Tablo 2.3. Farklı Hayvan Türlerine ve İnsana Ait Süt Bileşimleri (Pamuk ve Gürler,2010) ..	6
Tablo 2.4. Süt Ürünleri ve Değişim Oranları (ton) (Anonim, 2021a).....	6
Tablo 2.5. Enterokoklarda Bulunan Antibiyotik Direnç Mekanizmaları ve Etkiledikleri Antibiyotikler (Kurtgöz, 2013).....	18
Tablo 3.1. Enterokoklarda Görülen Direnç Fenotiplerinin Özelliklerinin Gösterilmesi (Akçimen, 2010).....	27
Tablo 4.1. Enterokoklarda Glikopeptid Antibiyotiklerine Karşı Geliştirilen Direnç Mekanizmaları (Fisher ve Phillips, 2009; Klare vd., 2003)	28
Tablo 9.1. <i>tuF</i> geni primer dizileri.....	43
Tablo 9.2. <i>E. faecium</i> ve <i>E. faecalis</i> genleri primer dizileri.....	44
Tablo 9.3. <i>VanA</i> ve <i>VanB</i> geni primer dizileri.....	47
Tablo 10.1. Manda Süt ve Ürünlerine ait <i>Enterococcus</i> spp. Verileri	49
Tablo 10.2. Manda Sütü İzolatlarına ait <i>Enterococcus</i> spp. Verileri.....	50
Tablo 10.3 Manda Yoğurdu İzolatlarına Ait <i>Enterococcus</i> spp. Verileri	50
Tablo 10.4 Manda Peyniri İzolatlarına ait <i>Enterococcus</i> spp. Verileri.....	51
Tablo 10.5 Manda Kaymağı İzolatlarına ait <i>Enterococcus</i> spp. Verileri.....	51
Tablo 10.6 Manda Dondurması İzolatlarına ait <i>Enterococcus</i> spp. Verileri.....	52
Tablo 10.7 Manda Süt ve Ürünlerine ait <i>Enterococcus</i> spp. Serotip Dağılımı	52
Tablo 10.8 Vankomisine Dirençli <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> İzolatlarına Ait Genotipik Direnç Profili.....	53
Tablo 10.9 Vankomisin Antibiyotiğine Dirençli <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> İzolatlarının Farklı Antibiyotiklere Karşı Fenotipik Direnç Profili (R: Dirençli; I: Orta düzeyde dirençli; S: Duyarlı).....	54
Tablo 10.10 Vankomisin Antibiyotiğine Dirençli <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> İzolatlarına Ait Farklı Antibiyotiklere Karşı Çoklu Fenotipik Direnç Profili	54
Tablo 10.11 Vankomisine Dirençli <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> İzolatlarının Antibiyotik Direnç Profili	55

1. GİRİŞ

Süt ve süt ürünleri, oleik asit, konjuge linoleik asit, omega-3 yağ asitleri, vitaminler, mineraller ve antioksidanlar gibi biyoaktif bileşikler gibi çok sayıda temel besin maddesi içeren besleyici gıda maddeleridir ve bir bireyin ortalama diyetinin yaklaşık %25-30'unu oluşturur (Saxelin vd., 2003; Richmond, 2007).

Fermente süt ürünleri insan beslenmesinde önemli bir yere sahiptir ve ana besin maddesi olarak kabul görmektedir. Son yıllarda fermente süt ürünlerinin insan sağlığında gelişme ve büyümede önemli ölçüde etkili olduğuna dikkat çekilmiş ve buna bağlı olarak tüketimde de büyük artışlar meydana gelmiştir (Demirgöl ve Sağdıç, 2018).

Manda hayvanının yoğun olduğu bölgeler Asya kıtasında olmakla birlikte tüm dünyada sayı olarak yüksek seviyelere ulaşmıştır. Nehir mandası (*Bubalus bubalis*) ve bataklık mandası (*Bubalus carabanesis*) olmak üzere iki tür olan manda hayvanı sadece farklı karyotip, morfolojik ve davranışsal özellikler sergilemeyip, aynı zamanda farklı kullanım alanları ve coğrafi dağılımlar da göstermektedir. Çeşitli ırkların seçilmesinden sonra nehir mandasının Hindistan alt kıtasından Doğu Akdeniz (İtalya ve Balkanlar) ve Kuzey Afrika (Mısır) ülkelerine yayıldığı görülmektedir (Wahid vd., 2011; Colli vd., 2018; Zicarelli, 2020).

Manda sütü, besin değeri ve özellikleri açısından diğer hayvanlardan elde edilen sütlere göre üstün nitelikli ve kaliteli süt olarak değerlendirilmektedir. Dünyada süt üretimine bakıldığında Avrupa Birliği ülkeleri ilk sırada yer almaktadır ve bu üretimin %14'ünü manda sütünün oluşturduğu görülmektedir (Anonim, 2012; Anonim, 2019a).

İnsanlarda hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotikler, hayvancılıkta ve aynı zamanda tarım alanında görülen bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde de yaygın ve etkili bir biçimde kullanılmaktadır. Tedavi amaçlı kullanılan antibiyotiklerin hatalı ve gereğinden fazla kullanılması sonucu antibiyotik direnci oluşmaktadır. Oluşan antibiyotik direnci çok yönlü olmakla birlikte, insan, hayvan, bakteri, ilaç ve hatta çevre interaksiyonlarını da kapsayan kompleks bir yapı olarak görülmektedir (Darsanaki vd., 2013).

Enterokok türleri çevrede doğal olarak bulunan, insanlarda ve hayvanlarda en sık görülen ağırlıklı olarak patojenik olmayan gastrointestinal kommensal bakterilerdir (Murray, 1990; Van ve Willems, 2010; Boehm ve Sassoubre, 2014). İnsan bağırsaklarında en sık görülen türler *Enterococcus faecalis* ve daha az oranda görülen *Enterococcus faecium*, dünyada sağlık bakım ortamlarında en sık izole edilen gram pozitif hastane patojenleri arasında kabul edilmiştir (Guzman Prieto vd., 2016; Leavis vd., 2006). Sağlık hizmetiyle ilişkili bu enterokokların antibiyotik direnci ve hızla ek antibiyotik direnci kazanma kapasiteleri, enfeksiyonları tedavi etmeyi çok zorlaştırır ve bu nedenle önemli bir enfeksiyon kontrol yükü oluştururlar (Courvalin, 2006). Çeşitli gıda hayvanlarında en yaygın türler *Enterococcus cecorum*, *E. faecalis* ve daha az görülen *Enterococcus hirae* ile birlikte *E. faecium*'dur (Guzman Prieto vd., 2016; Klein, 2003).

Enterokoklar, içsel ve kazanılmış mekanizmalar yoluyla çeşitli antimikrobiyallere dirençli hale gelir (Werner vd., 2008). Enterokoklar, ek direnç sağlayan mutasyonları ve ekzojen genleri kolayca biriktirir. Kendi aralarında ve/veya başka bir cinsle genetik materyal alışverişi yaparak vankomisine direnç geliştirirler (Nade'ge Bourgeois-Nicolaos vd., 2006). Enterokoklar, vankomisin dirençliliği ile ilişkili genler (*VanA*, *VanB*, *VanD*, *VanE*, *VanG*, *VanL*) yoluyla direnç kazanmaktadır; *VanA* ve *VanB* klinik izolatlarda en yaygın genotiplerdir (Werner vd., 2008, Daniel vd., 2016., Arias ve Murray, 2012). *VanA* ve *VanB* gen kümeleri en yaygın olarak *E. faecium*'da bulunur (Nade'ge Bourgeois-Nicolaos vd., 2006; Zimmer vd., 2005).

Bu çalışma, Samsun ilinde satışa sunulan manda süt ve süt ürünlerinde vankomisin dirençli *E. faecalis* ve *E. faecium* türleri ile izolatlarda direnç profilinin genotipik olarak belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Manda Hakkında Genel Bilgiler

Manda, geçmişi M.Ö 2500'lere dayanan ve etinden, sütünden ve iş gücünden yararlanan bir hayvandır. Nehir ve bataklık mandası olmak üzere iki gruba ayrılan manda hayvanının 74 değişik ırka sahip olduğu belirtilmektedir. İki farklı manda türü çeşitli alanlarda fayda sağlamaktadır. Nehir mandaları et ve süt üretiminde kullanılırken bataklık mandaları taşıma ve iş gücü açısından yarar sağlamaktadır (Yalman, 2018; Anonim, 2021b).

Dünya'da manda nüfusu yaklaşık 204 milyon olarak açıklanmaktadır. Bu nüfusun %98'den fazlası Asya'da, %0,8'i Afrika'da, özellikle Mısır'da %0,9'u Güney Amerika'da ve %0,2'si Avrupa'da bulunmaktadır. Manda sayısının en yüksek olduğu ülkeler Hindistan, Pakistan, Çin, Nepal ve Mısır'dır (Anonim, 2021b). Türkiye'de toplam 184,192 manda bulunmaktadır. Manda sayısının en yüksek olduğu il Samsun'dur (Anonim, 2021a)

Tablo 2.1. Türkiye'de Manda Varlığının En Çok Olduğu 20 İlde Bulunan Manda Sayıları ve Süt Verimleri (Anonim, 2020)

İLLER	Toplam Manda Sayısı (Baş)	Türkiye'de Yüzdeler Sırası	Sağılan Hayvan Sayısı (Baş)	Üretilen Manda Sütü (Kg)	Sağılan Hayvan Başına Düşen Süt Verimi (Kg)
Samsun	22,050	11,97	10,356	10.252,915	990
Diyarbakır	17,295	9,39	8,296	7.880,906	950
İstanbul	15,944	8,60	7,957	8.545,657	1,074
Tokat	11,743	6,38	4,410	4.185,118	949
Bitlis	10,242	5,56	4,560	4.195,218	920
Muş	7,078	3,84	3,382	3.270,636	967
Sivas	7,029	3,82	2,556	2.300,472	900
Kayseri	7,020	3,81	2,799	2.770,565	990
Balıkesir	6,369	3,46	3,927	3.977,727	1,013
Afyonkarahisarr	6,301	3,42	2,802	3.081,892	1,100
Amasya	5,064	2,75	2,133	2.220,703	1,041
Giresun	4,457	2,42	1,825	1.790,580	981
Bartın	4,183	2,27	1,718	1.563,244	910
Yozgat	4,133	2,24	1,447	1.446,720	1,000
Kütahya	4,014	2,18	1,724	1.680,832	975
Düzce	3,867	2,10	1,193	1.113,442	933
Çorum	3,689	2,00	1,450	1.409,682	972
Iğdır	2,763	1,50	1,014	1.014,260	1,000
Bursa	2,710	1,47	849	1.082,666	1,275
Kocaeli	2,483	1,35	876	788,715	900
TÜRKİYE	184,192	100,00	79,333	79.356,881	1,000

Tablo 2.1’de iller bazında manda sayıları, yüzdeler, sağılan hayvan sayısı, üretilen manda sütü ve hayvan başına düşen süt verimi bilgileri verilmiştir. Toplam manda sayısı 22,050 ile en yüksek olan il Samsun’dur. Süt verimi açısından bakıldığında ise 1,275 kg ile Bursa birinci gelmektedir (Anonim, 2021a;Yalman, 2018).

Tablo 2.2’de belirtildiği üzere TÜİK, 2021 raporunda; Haziran, 2020 verilerine göre manda sayısının %2,5 artışla 188.771 olduğu görülmektedir

Tablo 2.2.Hayvan Sayıları ile Yıllara Göre Oluşan Değişim Oranları, Aralık 2019-Haziran 2020 (Anonim, 2021a)

	Aralık,2019 (Baş)	Haziran,2020 (Baş)	Değişim (%)
İnek	17.688.139	18.426.219	4,20
Manda	184.192	188.771	2,50
Koyun	37.276.050	42.712.580	14,60
Keçi	11.205.429	12.350.811	10,20

İnek sütünden daha yüksek süt yağı (%8,0), doymamış yağ asitleri, daha yüksek süt proteini (%4,5),daha düşük fosfolipid ve kolesterol seviyeleri ile manda sütü daha yüksek besin değerine sahiptir (Zicarelli, 2004). Süt ürünleri üretiminde en iyi hammadde olan manda sütü ile üretilen ve dünya çapında en çok bilinen peynirlerden biri olan mozzarella peyniri, italyana kdeniz manda sütünden üretilir (de Camargo vd.,2015). Bu nedenle birçok ülkede mandanın en önemli çiftlik hayvanı türlerinden biri olarak kabul gördüğü belirtilmektedir (Tantia vd., 2008; Kale vd., 2013). Dünyada ikinci en büyük süt kaynağı olarak bilinen manda sütü, Asya toplam süt üretimine%50 katkı sağlamaktadır. Buna karşılık manda, holştayn ineklere göre çok daha düşük ortalama süt veriminden dolayı toplam dünya süt üretiminin sadece %13’ünü sağladığı belirtilmektedir (Nasr vd., 2016).Örneğin, bir manda türü olan Murrah mandası nehir tipi manda olarak bilinmekte ve süt veriminden dolayı diğer manda türlerine göre dünyada üretimde daha fazla tercih edilen manda türü olarak belirtilmektedir (Kale vd., 2013). Buna karşılık Çin’de bulunan birçok manda ırkının ve diğer bazı Asya ülkeleri bulunan türlerin bataklık türüne ait olduğu belirtilmekte ve nehir tipi mandalara oranla daha zayıf süt üretimine sahip olduğu açıklanmaktadır (Liu vd., 2018). Mandaların süt kalitesinin yüksek olması için vücut ısılarının normal tutulması ve güneş ışınlarının neden olduğu stres, huzursuzluk ve sinirlilikten kaçınarak sıcaklığın yüksek olduğu yaz aylarında yıkanması gerektiği

belirtilmektedir. Mandaların aşırı koşullarda uygun bakımının yapılmaması durumunda, üretkenliklerinin ve sağım davranışlarının etkilenebileceğine dikkat çekilmektedir (Thomas, 2008; Marai vd., 2010).

Manda etine olan talebin artmasına bağlı olarak manda sayısında önemli ölçüde artış olduğu açıklanmıştır (ABCB, 2001; Brasil, 2014). Sinop, Çorum, Amasya, Sivas, Yozgat Afyon, Muş ve Diyarbakır manda yetiştiriciliğinin yaygın bir şekilde yapıldığı iller arasında bulunmaktadır (Yalman, 2018; Anonim, 2021b). İnek eti ile karşılaştırıldığında manda eti tüketiminde yaşanan artışın besinsel avantajlara bağlı olduğu belirtilmektedir. Demir açısından daha zengindir, daha yüksek miktarda protein ve esansiyel yağ asitleri ile birlikte daha düşük miktarlarda yağ ve kolesterol içermektedir (Lira vd., 2005; Cannarsi vd., 2008; Giuffrida vd., 2015). Bu özellikler, sağlıklı bir ürün olarak değerlendirilmesine katkıda bulunmasının yanında manda eti, yüksek nem içeriği ve su tutma kapasitesi bakımından inek etine göre farklı mikrobiyal büyüme için ideal koşullar sağlamaktadır (Lira vd., 2005; Tateo vd., 2007).

2.2. Manda Süt ve Süt Ürünleri

2.2.1. Manda Sütü

Manda sütü yüksek düzeyde laktoz, protein ve kül değerlerine sahiptir. Bununla birlikte, manda sütü bileşimi ile ilgili olarak diğer hayvan türlerinin süt bileşimine göre önemli ölçüde farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda, yıllar boyunca kompozisyon değişiklikleri izlenmiş ve bu değişikliklerin çevresel, beslenme ve genetik faktörlerin birlikte hareket etmesiyle ortaya çıktığı belirlenmiştir (Zicarelli, 2004; Misra vd., 2008; Akgün vd., 2016; Noce vd., 2021; Salzano vd., 2021).

Süt bileşenleri olarak karşılaştırıldığında manda sütünde bulunan bileşenlerin inek sütüne göre daha zengin olduğu görülmektedir. Manda sütü inek sütüne oranla yağ, kuru madde, protein ve laktoz gibi değerleri daha fazla oranda içermektedir (Akgün, 2009). Manda sütü %19,28 oranında toplam kuru madde, %5,30 oranında protein, yaklaşık olarak %7,97 oranında da yağ içermektedir. Bunun yanında, yüksek miktarda aminoasit ve esansiyel amino asit de içermektedir (Sun vd., 2014). Manda sütü, dünyadaki toplam süt üretiminin %12'sine katkıda bulunmaktadır. Hindistan, dünya manda popülasyonunun %56,5'ini temsil etmektedir (Ortiz Araque vd., 2018).

Manda sütü, Hindistan'ın toplam süt üretiminin %49'unu oluşturmaktadır. Aroma ve tat özelliklerinin yüksek olması sebebiyle direk içme sütü olarak kullanılamayan manda sütü, yoğurt, mozzarella ve edar peyniri gibi farklı süt ürünlerinin üretiminde değerlendirilmektedir (Ahmad vd., 2013). Ülkemizde küçük ve orta büyüklükte bulunan işletmelerin çoğunluğunda kaymak üretiminde (zellikle Afyon) manda sütü kullanılmasına rağmen, yoğurt üretiminde düşük miktarda (rn: Samsun-Bafra) kullanılmaktadır (Akgün, 2009; Pamuk ve Gürler, 2010; Ersöz, 2017). Manda sütünün insan, inek, keçi ve deve sütüne göre daha yüksek konsantrasyona sahip olduğu ve proteinler, peptitler, yağ asitleri, vitaminler ve diğer biyoaktif bileşikler gibi tüm faydalı bileşikleri içerdiği, belirli gangliosid sınıfları gibi bazı bileşenlerin yalnızca manda sütünde bulunduğu belirtilmektedir (Berger vd., 2005). Yapılan bir araştırma, inek sütü alerjisi olan kişilerin manda sütünü tolere edebildiğini göstermiştir (Sheehan ve Phipatanakul, 2009).

Süt bileşenleri Tablo 2.3'de belirtildiği üzere her canlıda farklılık göstermektedir. Manda, kuru madde ve yağ açısından bakıldığında diğer hayvanlara göre en yüksek değerlere sahiptir.

Tablo 2.3. Farklı Hayvan Türlerine ve İnsana Ait Süt Bileşimleri (Pamuk ve Gürler,2010)

Tr	Su (%)	Kuru Madde (%)	Protein (%)	Yağ (%)	Laktoz (%)
Manda	82	18	4,15	7,85	4,8
İnek	87,5	12,5	3,4	3,65	4,65
Keçi	87	13	3,7	4,1	4,45
Koyun	83	17	5,4	6,25	4,55
Eşek	91	9	1,6	1	6
Kısrak	90	10	2,3	1,1	6,1
Kadın	86,6	13,1	1,6	4,8	7,6

Tablo 2.4'te TK şubat 2021 süt ürünlerinde değişim oranları belirtilmiş ve aylara göre en yüksek değişim yüzdesinin diğer peynirlerde olduğu gözlenmiştir.

Tablo 2.4.Süt rnleri ve Değişim Oranları (ton) (Anonim, 2021a)

	şubat			Ocak-şubat		
	2020	2021	Değişim(%)	2020	2021	Değişim(%)
İçme Sütü	130 521	128 590	-1,5	276 785	273 521	-1,2
Yoğurt	87 213	75 601	-13,3	179 202	170 890	-4,6
İnek Peyniri	58 086	59 834	3,0	116 412	121 144	4,1
Ayran	55 246	42 169	-23,7	109 714	84 316	-23,1
Yağsız süt tozu	5 363	7 047	31,4	10 567	13 016	23,2
Tereyağı	6 251	6 175	-1,2	13 021	12 124	-6,9
Tam yağlı süt tozu	3 314	3 962	19,6	6 880	7 797	13,3
Kaymak	3 300	3 491	5,8	6 602	7 194	9,0
Diğer peynirler	776	1 105	42,5	1 258	2 017	60,4

2.2.2. Manda Yoğurdu

Dünyada en popüler ve fazla tüketilen fermente süt ürünlerinden biri olan yoğurt, Türk Gıda Kodeksi Fermente Sütler Tebliği'nde (Anonim, 2009), "Fermentasyonda spesifik olarak *S. thermophilus* ve *L. delbrueckii subs. spp. bulgaricus*'un simbiyotik kültürlerinin kullanıldığı fermente süt ürünü" olarak açıklanmaktadır. Yoğurt, süte alerjik reaksiyon gösteren insanlar ile laktoz intoleransı görülen insanlarda süte alternatif olan bir süt ürünüdür. Yoğurt üretiminde kullanılan sütün çeşidi yoğurdun karakteristik özelliklerini belirlemektedir (Khalifa vd., 2019). Türk Gıda Kodeksi Fermente Sütler Tebliği'ne göre, yoğurtlarda protein miktarı en az %3, tam yağlı yoğurtlarda süt yağı miktarının da en az %3,8 olması gerekmektedir (Anonim, 2009). Manda yoğurdunun aromatik ve yapısal özelliklerinden ötürü Anadolu Bölgesi'nde geleneksel yöntemlerle üretilmektedir. Manda sütü yoğurdu, yüksek yağ, laktoz, protein (özellikle kazeinler) ve mineraller (kalsiyum, magnezyum ve inorganik fosfat) nedeniyle inek sütü yoğurdundan daha üstün gövde ve dokuya sahiptir (Ahmad vd., 2008).

Yoğurt, yalnızca besin değeri nedeniyle değil, aynı zamanda sağlığa olan faydaları nedeniyle de dünyada en fazla tüketilen fermente süt ürünlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Weerathilake vd., 2014). İnek sütü, yoğurt üretiminde en çok kullanılan ham maddedir, ancak bileşimleri ve fiziksel özellikleri arasındaki farklılıklardan dolayı manda yoğurdu üzerinde de yoğurt üretimiyle ilgili birçok çalışmaya rastlanmaktadır (Nguyen vd., 2014). Yoğurt, *Lactobacillus delbrueckii* ve *Streptococcus thermophilus*'a dayalı termofilik starter kültürlerin bir karışımı kullanılarak üretilir. Yakın zamanda, *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium spp.*'inde üretime dahil edildiği ürünler üretilmektedir (Nguyen, vd., 2014). Manda sütü kullanıldığında daha yüksek bir proteolitik aktivite gözlenmiştir. Bu, *S. thermophilus* ve *L. bulgaricus*'un daha iyi büyümesine ve daha yüksek titre edilebilir asitliğe bağlı olarak açıklanmaktadır. Ayrıca manda sütü ile üretilen yoğurdun yüksek derecede besinsel özelliklere sahip olması, bu ürünün genellikle üretimin yapıldığı süte benzer özelliklere sahip olmasıyla ilişkilidir (Akgün vd., 2016).

Manda sütü ile ilgili olarak, pastörizasyondan önce laktik asit bakterisi (LAB) türlerinin baskın bakteri popülasyonu olduğu genel olarak kabul edilir. *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc* ve *Enterococcus*, manda sütünde en yaygın laktik asit bakterileridir. Daha az yaygın olan ancak çiğ manda sütünden sıklıkla izole

edilen mikrobiyal içerik özellikle soğuk depolama sırasında oluşan psikrotrofik popülasyonları (*Pseudomonas* ve *Acinetobacter* spp.), *Staphylococcus* türleri ve *Echerichia coli* içerir (Quigley vd., 2013). Bununla birlikte, bazı probiyotikler güvenlikleri konusunda belirsizlik yaratır. Bu, patojenik olabilen ve konakta hastalığa neden olabilen *Enterococcus* cinsinin durumudur (Ranadheera vd., 2017).

2.2.3. Manda Peyniri

Manda sütü kullanılarak üretilen ve geniş bir bölgeye yayılan peynirler klasik beyaz peynir ve mozzarella peyniri olarak belirtilmektedir (Pisano vd., 2016). Mozzarella peynirinin geleneksel yöntemlerle üretiminde bütün çiğ süt ve doğal peynir altı suyu kültürleri starter olarak kullanılmakta ve kendine özgü tat özelliklerinin oluşumunda üretimin yapıldığı alan, çevre koşulları, geleneksel aletler ve üretim süreçleri etkili olmaktadır. İnek sütü ile karşılaştırıldığında, yüksek yağ ve protein içeriği, manda sütünü işleme, özellikle peynir yapımı için çok iyi bir hammadde yapar (Barlowska vd., 2011; Basilicata vd., 2018).

Lipidlerle ilgili olarak, manda sütünün yağ globül boyutu, süt ürünlerinin özelliklerini etkileyebilecek olan inek, keçi ve koyun gibi diğer geviş getiren hayvanlardan daha büyüktür (Abd-El-Salam vd., 2011; Islam vd., 2014). Diğer taraftan manda sütü daha fazla yağ içermesine rağmen kolesterol içeriği inek sütüne göre düşüktür. Bunun düşük olmasının yağ globüllerinin boyutlarındaki farklılıktan kaynaklandığı belirtilmektedir (Abd-El-Salam vd., 2011; Basilicata vd., 2018). Mozzarella peyniri, pıhtısı haşlanan ve dünya geneline bakıldığında en fazla tüketilen bir peynir çeşidi olarak belirtilmektedir. Kökeni İtalya'nın güney kesiminde yer alan Battipaglia bölgesi olmakla birlikte, geleneksel olarak mozzarella peyniri üretiminde manda sütü kullanılmaktadır. Mozzarella peyniri, olgunlaştırılmadan taze olarak tüketilir. Üretimi; sütün ısıtılması (35°C ile 37°C), doğal peynir altı suyu başlatıcının eklenmesi ve buzağı peynir mayası ile pıhtı olgunlaşması (4,0 ile 4,5 saat 35°C ile 37°C' de) olarak birkaç aşamadan oluşur. Pıhtı olgunlaşması peynir altı suyu altında oluşur; optimum pH'a (4,9 ile 5,1) ulaşılır ve süzölmüş pıhtı sıcak suda (90°C ile 95°C) gerilir. Genellikle elastik ürün, tipik yuvarlak şeklini veren elle veya mekanik olarak kalıplanır (Ercolini vd., 2004). Böylece, *S. thermophilus*, mozzarella peyniri üretimi için gereken yüksek sıcaklıklarda büyüyebilir veya hayatta kalabilir ve ayrıca pıhtının sıcak suda plastikleşmesine ve gerilmesine izin veren hızlı asitleşmeden ve beklenen lezzet ve dokunun oluşumundan sorumludur. (Guidone vd., 2016; Moser

vd., 2018). Mozzarella peynirinde %55-60 oranında kuru madde, %45-55 oranında kuru maddede yağ olduğu belirtilmektedir. Yapı olarak yumuşak ve parlak bir yüzeye sahiptir. Isıl işlem sonucunda erime ve uzama özellikleri çok yüksek olan bir peynirdir. Bu yüzden genelde Lazanya yapımında ve pizzanın üzerinde tercih edilmektedir. Mozzarella peyniri fizisel özellikler olarak küre veya yumurta biçiminde, 10-15 cm çapında ve 125-350 g ağırlığındadır (Pamuk ve Gürler, 2010; Jana ve Mandal, 2011 ;Murtaza vd., 2017).

Ricotta, orijinal olarak küçük geviş getirenlerin sütünden hazırlanan, yumuşak, hafif aromalı, olgunlaşmamış bir peynir çeşididir. Hindistan’da mozzarella peyniri pazarı büyüdükçe, elde edilen peynir altı suyu hacmi de artmakta ve bu da manda sütünden Ricotta peyniri üretimine olan talebin artmasına yol açmaktadır (Ortiz Araque vd., 2018). Manda sütü Ricotta peyniri, keçi veya koyun sütü Ricotta peynirinden farklı bileşimsel, fizikokimyasal, dokusal ve duyuşsal özelliklere sahip olduğundan, probiyotik manda Ricotta peynirinin karakterizasyonu gereklidir. Ricotta peyniri, kendine has özellikleri nedeniyle probiyotik mikroorganizmaların taşıyıcısı olarak diğer gıdalara kıyasla çeşitli faydalar sağlamaktadır ve yüksek neme, yüksek pH’a, düşük tuz konsantrasyonuna ve düşük oksijen seviyesine sahiptir; tüm bu birleşik özellikler, depolama ve mide geçişi sırasında probiyotik organizmalara ek bir kalkan sunmaktadır (Meira vd., 2015).

2.2.4. Manda Kaymağı

TGK’da manda kaymağı “manda sütünün tekniğine uygun kaynatılarak 92°C’ de en az 2 dakika tutulması ve tekniğine uygun soğutulması ile elde edilen ve en az %60 oranında süt yağı içeren krema olarak ürün olarak” tanımlanmaktadır (Anonim, 2003). Türkiye’ye has bir ürün olan kaymak, kadayıf, baklava gibi tatlılarda süsleme ve değişik bir tat sunma amacının yanında kahvaltılık ürün olarak bal ve reçelle beraber tüketilmek üzere çeşitli şekil ve ambalajlar kullanılarak sunulan sütün yağlı bölümünün değerlendirildiği geleneksel bir üründür. Kaymak üretiminde çeşitli hayvan türlerine ait sütler kullanılabileceği gibi, yağ ve kuru madde bileşeni ile kaymak bağlama yeteneği (kalın, kıvamlı) yüksek değerlere sahip, süt yağı rengi inek süt yağına göre daha beyaz olan manda sütü kaymak üretiminde daha fazla tercih edilmektedir. Türkiye’de kaymak üretimi yapılan iller Afyonkarahisar, Edirne, Kocaeli, İstanbul, Bursa, Ankara, İzmir, Kilis ve Kütahya çevresi olup, bu şehirlerde geleneksel yöntemlerle kaymak üretilmektedir. Kaymakta bulunan süt yağı oranı (en

az %60) tereyağında bulunan süt yağı oranına göre (en az %80) daha düşük olduğu için kaymak daha az kalorili bir üründür. Süt yağı açısından beslenmede zengin bir enerji kaynağı olarak yer almasının yanında, yağda çözünen vitaminler (A,D,E,K) ile temel yağ asitlerini yüksek oranda içermektedir (İpekçioğlu, 2009; Kan vd., 2018).

Süt ve ürünlerinde istenen lezzet ve yapının oluşmasını sağlayan süt yağı, kısa ve orta zincirli yağ asitlerini bünyesinde fazla miktarda bulundurmakta ve dolayısıyla kolay sindirilebilmektedir. Süt yağının en göze çarpan özelliği, yapısı itibariyle süt ve ürünlerine kazandırdığı duyuşsal özelliklerdir. Diğer taraftan süt ve süt ürünlerinde fiyat oluşturulmasında da süt yağı belli bir derecede öneme sahiptir (İpekçioğlu, 2009). Süt yağı süt ürünlerinde aroma ve kaliteyi artırıcı olarak görev yapmakta, bütirik asit, sfingolipit ve konjugelinoleik asit (CLA) gibi bileşenleri de içermesiyle insan sağlığı üzerinde önemli ölçüde yararlar sağlamaktadır. Bu yararları açısından bakıldığında beslenme ve süt teknolojisinde öneme sahiptir (Rainer ve Heiss, 2004; Wang ve Jones, 2004).

2.2.5. Manda Dondurması

Dondurma, geniş bir tanınırlığa sahip olan ve hemen hemen her kesim tarafından tüketilen bir dondurulmuş süt tatlısıdır (Parussolo vd., 2017; Tipchuwong vd., 2017; Vedashree vd., 2020) ve yaklaşık %4 protein içerir. Dondurma, yağ, yağsız kuru madde, tatlandırıcılar, stabilizatörler, emülgatörler, su ve aromalardan oluşan karmaşık bir üründür (Goff ve Hartel, 2013).

Standart dondurmanın enerji değeri yaklaşık 200kcal/100g'dır. Tüketicilerin fonksiyonel ve sağlıklı süt ürünlerine yönelik farkındalığı, dondurma üretmek için yeni yöntemlerin geliştirilmesine yol açmıştır (Soukoulis vd., 2009; Soukoulis ve Tzia, 2010). Dondurmadaki sakaroz seviyeleri, toplam bileşenlerin %9 ile %28'i ve yağ seviyeleri %3 ile %15 arasında değişir (Goff, 2018).

Mikro yapı, her bir bileşenden ve üretim sürecinden etkilenir (Scholten, 2014). Mikroyapı, dondurmanın duyuşsal özelliklerini, erime direncini, sertliğini ve viskoelastik özelliklerini belirler. Homojenizasyon işlemi, dondurmanın yapısına katkıda bulunan temel üretim adımlarından biridir (Biasutti vd., 2013). Beslenmenin yanı sıra proteinler, emülsifikasyon, çırpma ve su tutma dahil olmak üzere dondurmadaki yapı gelişimine de katkıda bulunur. Çırpma, dondurmanın hazırlanması sırasında hacmi etkileyen önemli bir adımdır, dolayısıyla dondurma

dokusunu, erime kalitesini ve diğer kalite özelliklerini etkiler. Dondurma karışımının homojenleştirilmesinden sonra, yağ globül membranı, yağ globül membranında birlikte bulunan emülgatörlerle birlikte süt proteinleri ile yeniden düzenlenecektir. Dondurmanın kalite özellikleri, hazırlanmasında kullanılan bileşenlerin türünden de etkilenir. Manda sütü ayrıca inek sütüne kıyasla daha büyük yağ küresi boyutu içerir, bu da yüksek proteinli dondurmalarla ilişkili daha az yağ dengesizliği problemlerinin çözümünde yardımcı olmaktadır (Ménard vd., 2010).

Dondurma ürünleri büyük bir besin değerine sahiptir ve farklı yaş grupları tarafından yüksek oranda tüketilmektedir. Düşük enerjili süt ve gıdalara yönelik artan tüketici talebi nedeniyle, son zamanlarda tatlandırıcı ve yağ ikameleri ile üretilen süt ürünleri oldukça dikkat çekici hale gelmiştir (Özdemir vd., 2008). Gıda endüstrisi için diğer diyet kısıtlamaları, obezite, metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler sorunlar ve alerjisi olan tüketiciler ile düşük şekerli, az yağlı ve düşük kalorili ürünler arayanları kapsamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, 1995'teki 19,4 milyon olan diyabetik rahatsızlıkların artarak 2025 yılında 57,2 milyona ulaşabileceğinin beklendiğini belirtmiştir. (Sonwane ve Hembade, 2014; Tripathy vd., 2017).

2.3. Enterokokların Genel Özellikleri

Son yirmi yılda enterokoklar, antibiyotik direncinin ortaya çıkması nedeniyle tedavisi zor olan nozokomiyal ve toplum kaynaklı enfeksiyonların başlıca bir nedeni olarak görülmüştür (Tacconelli vd., 2008; Staley vd., 2014). Ayrıca, çiftlik hayvanlarından ve gıdalardan izole edilen vankomisine dirençli enterokokların sayılarında hızlı bir artışı gözlemlenmiştir (Hayes vd., 2003; Chan vd., 2008). Vankomisine dirençli enterokokların 1980'lerin sonlarında ilk izolasyonundan bu yana, dünya çapında insanlardan, çiftlik hayvanlarından ve gıdalardan izolasyonları bildirilmiştir (Aarestrup vd., 2000; Robredo vd., 2000; Ramos vd., 2012; Pesavento vd., 2014).

Gram-pozitif ve spor oluşturmeyen, katalaz ve oksidaz negatif, fakültatif anaerob kok morfolojisine sahip olan enterokokların sıvı besiyerlerinde üremeleri tek, çift veya kısa zincir şeklinde olmaktadır. 35°C optimum gelişme sıcaklıkları olarak bilinir fakat bu cinse ait birçok tür 10°C ile 45°C sıcaklıkları arasında da gelişme gösterebilir. Patojenik olarak kabul edilmemekle birlikte bu cinse ait türlerin bazıları, bağıışıklığı baskılanmış konakçılarda nedensel hastalıkların nedeni olarak da belirtilmektedir (Kim vd., 2016; Sukmawinata vd., 2018).

Enterokoklar, milyonlarca yıldır konakçılarıyla birlikte gelişme göstermektedir. Enterokokların karşılaştırmalı genomuğu, *E. faecalis* ve *E. faecium*'dan bağımsız olarak öncelikle mobil elementlerin gen kazanımı olayları sonucunda ortaya çıktığını gösteren bir çalışma olduğunu açıklamıştır. Hastaneye adapte edilmiş enterokokların, mevcut üyelerine kıyasla optimum koşullarda hayatta kalmak için gelişmiş bir kapasiteye sahip olduğu belirtilmiştir. Genomik tarafından sağlanan yüksek çözünürlük, "clade A" ve "clade B" olarak adlandırılan iki farklı *E. faecium* popülasyonunu ortaya çıkarmıştır (Lebreton vd., 2013; Lebreton vd., 2017; Novais vd., 2016).

Enterokok cinsi bakterilerin sıcaklık ve ısı işlemlere karşı dirençlilik durumlarının farklılık göstermesinde bakteri kültür yapısı, ortamdaki gıda içeriği, yağ asidinin miktarı, ortam pH'sı ve membran yapısı gibi birden fazla faktör rol oynamaktadır. Membran yapısının sabit olduğu en düşük sıcaklıklarda üremenin ve gelişimin devam ettiği gözlenmiştir. Enterokokların yüksek sıcaklığa minimum seviyede dirençli duruma geçtiği şartlar, sıcaklığın artmasına bağlı olarak doymuş yağ asidinin miktarındaki düşme ve mebran yağ asidi konsatrasyonun arttığı ortamlar olarak belirtilmiştir(Ivanov vd., 1999; Ahmad vd., 2002). Enterokoklar, genellikle uygun olmayan çevrelerde bulunurlar ve büyümede gerekli olan ham madde ve besinsel içerikleri alamadıkları için yaşam sürelerinin büyük bir kısmını durgunluk fazında geçirmektedirler. Bu sebeple sıcaklığa karşı olan dirençlerinin uzun bir süre devam ettiği belirlenmiştir (Ahmad vd., 2002; Martinez vd., 2003).

Hayvanlarda intestinal kanal ve mukozal yüzeylerde bulunabilen enterokokların, toprak, su, hayvansal ürünler ile farklı gıda ve bitkilerden de izole edildiği bildirilmiştir. Enterokoklar mutlak konak spesifik özellikte olmayıp, bazı türlerde konak spesifik olma özelliği de bulunabilmektedir (Gomes vd., 2008; Abouelnaga vd., 2016). Enterokoklar, insanlarda hastane enfeksiyonlarından ve ineklerde mastitis, domuz ve ineklerde ishal, kümes hayvanlarında septisemik hastalıklar gibi hayvanlarda pek çok enfeksiyon türü gibi fırsatçı patojenler olarak kabul edilmektedir (Hollenbeck ve Rice, 2012; Maasjost vd., 2015).

Enterokok türleri arasında, iki ana tür (*E. faecalis* ve *E. faecium*) özellikle insanlar için patojeniktir. Enterokok enfeksiyonlarının %85-90'ına *E. faecalis* neden olurken, %5-10'una *E. faecium* neden olur; bununla birlikte, *E. faecium* Kan Dolaşımı Enfeksiyonu (BSI), *E. faecalis* BSI'den daha yüksek antibiyotik direnci ve

ölüm oranlarına sahiptir (Shenoy vd., 2014; Ulrich vd., 2017). *E. faecium*, gram pozitif bir bakteridir ve insan bağırsak mikrobiyotasının bir parçasıdır. *Staphylococcus aureus* ve *E. faecalis*'in yanı sıra *E. faecium* hastane kaynaklı enfeksiyonların önde gelen nedenleri arasındadır (Arias ve Murray, 2012). Yüksek genom plastisitesi nedeniyle, *E. faecium*, antimikrobiyal direncin çok sayıda belirleyicisini kazanabilir ve çoğu CC17 izolatu ampisilin ve florokinolonlara oldukça dirençliken, bunların önemli bir kısmı glikopeptidlere dirençlidir (Cattoir ve Giard, 2014).

E. faecalis, doğal ortamda, insan, hayvan ve böceklerin gastrointestinal kanallarında yaygın olarak bulunan aerotolerant, gram pozitif bir bakteridir. Farklı enterokok türleri arasında *E. faecalis*, idrar yolu enfeksiyonlarına, bakteriyemiye, protez eklem enfeksiyonuna, abdominal-pelvik enfeksiyonlara ve endokardite neden olur (Arias vd., 2010; Tornero vd., 2014). *E. faecalis*'in en önemli özelliği, zorlu çevre koşullarına yüksek düzeyde adapte olabilmeleri ve potansiyel antibiyotik direnci geliştirmeleridir (Arias vd., 2012; Van Tyne ve Gilmore, 2014).

2.4. Enterokok Türlerinin Gruplandırılması

Enterokoklarda gruplandırma mannitol, sorbitol ve sorboz içeren sıvı besiyerlerinde asit oluşturma ve arginini hidrolize etme özelliklerine göre yapılmakta ve buna göre beş gruba ayrılmaktadır (Clark vd., 1998; Winn vd., 2006).

Grup 1: *E. avium*, *E. malodoratus*, *E. raffinosus*, *E. pseudoavium*, *E. saccharolyticus*, *E. pallens*, *E. gilvus*'dan oluşmaktadır. Bu türler mannitol, sorbitol ve sorboz sıvı besiyerinde asit oluşturmaya rağmen arginini hidrolize etmezler.

Grup 2: *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *E. haemoperoxidus*, *E. mundtii* ve *E. gallinorum*'dan oluşmaktadır. Bu gruptaki türler arginini hidrolize ederek mannitollü sıvı besiyerinde asit oluştururlar. Sorbozdan asit oluşturma özellikleri yoktur ve sorbitollü sıvı besiyerinde sabit olmayan reaksiyon vermektedirler.

Grup 3: Bu grubu *E. villorum*, *E. dispar*, *E. durans*, *E. hiraе*, *E. ratti* ve *E. faecalis* ile *E. faecium*'un mannitol eksi varyantları oluşturmaktadır. Bu gruptaki türlerde D antijeni bulunmaz ve arginini hidrolize etmesine rağmen mannitol, sorboz ve sorbitol açısından zengin sıvı besiyerlerinin hiçbirinde asit oluşturma özellikleri yoktur.

Grup 4: *E. sulfurens*, *E. asini*, *E. phoeniculicola* ve *E. cecorum* bu grupta yer almaktadır. Bu grubun üyeleri mannitol ve sorboz içeren sıvı besiyerlerinde asit oluşturmamakla birlikte arginini de hidrolize etmezler. *E. cecorum* türü sorbitol barındıran sıvı besiyerinde asit oluştururken, *E. sulfureus* asit oluşturmaz.

Grup 5: *E. columbae*, *E. canis*, *E. moraviensis* türleri bu grupta bulunmaktadır. Bu türler arginini hidrolize etmezler, mannitollü sıvı besiyerinde asit oluştururlar fakat sorbozdan asit oluşturmazlar. Sorbitollü sıvı besiyerinde ise değişken reaksiyon verirler.

Enterokoklar, insan gastrointestinal sisteminin ve sıcak kanlı hayvanların doğal sakinleri olarak bilinir; bununla birlikte, dışkı kaynakları ve bazı gıdalarla temas halinde olmalarının bir sonucu olarak genellikle bitkilerden, sudan ve topraktan izole edilirler. Bu nedenle enterokok suşları çevresel, klinik ve gıda mikrobiyolojisinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (Pieniz vd., 2014; Rehaiem vd., 2014).

2.5. Enterokok Virülens Etkenleri

Virülans faktörü, bir mikroorganizmanın hastalığa neden olma kapasitesini artıran bir efektör moleküldür. Enterokokların virülans faktörleri, enterokok suşlarının patojenitesinde önemli bir rol oynamaktadır. Enterokoklarda en yaygın ve iyi tanımlanmış virülans belirleyicileri agregasyon maddeleri (*agg*, *asaI*), sitolizin (*cyl*), jelatinaz (*gelE*), hücre dışı yüzey proteini (*esp*), kolajene adezyon (*ace*) ve adezyon benzeri (*acm*) endokardit antijenleridir (Barbosa, 2010).

E. faecalis ve *E. faecium*, patojenitelerini artırabilecek potansiyel virülans faktörleri üretebilir. Yani hastalıklardan sorumludurlar (Kim vd., 2016). Ayrıca, *E. faecalis* ve *E. faecium*, aktarılabılır plazmitler veya transpozonlar yoluyla aynı veya farklı türlerden direnç genleri elde etme konusunda oldukça gelişmiş bir yeteneğe sahiptir (Chajacka-Wierzchowska vd., 2017). Direnç genlerinin varlığı tek başına bir suşun patojenitesini göstermemekle birlikte virülans faktörlerinin varlığı ile birlikte suşun tehlikeli hale gelmesine neden olabileceği belirtilmektedir (Heidari vd., 2016).

2.5.1. Sitolizin

Endokardit üzerine yapılan çalışmalar, *cyl* ve *agg* genleri arasında bir sinerjizm olduğunu göstermektedir (Del Papa vd., 2007). Mısır ve taze çiğ süt peynirinden elde edilen izolatlarda *cylA* geni tespit edildiği belirtilmektedir (Hammad vd., 2015).

2.5.2. Agregasyon Faktörü (AF)

Agregasyon maddeleri (*agg* ve *asaI*), bakteri konjugasyonu sırasında agrega oluşumunu destekleyen ve ayrıca virülans özellikleri ve antibiyotik direnç genleri taşıyan plazmitlerin değişimi ve kolonizasyonu için epitel hücrelerine spesifik bağlanmaya aracılık eden *Enterococcus* spp. suşlarının yüzey proteinini indükleyen virülans faktörleridir (Chajęcka ve -Wierzchowska, 2017; Tanih vd., 2016). Ek olarak, agregasyon maddeleri kollajen tip I, fibronektin ve trombospondin gibi hücre dışı matris proteinlerine bağlanabilir (Franz vd., 2011). *agg* geni ile ilgili olarak, enterokok yüzeyinin hidrofobikliğini artırır, kolesterolün fagozomlara lokalizasyonunu indükler ve lizozomal veziküllerle füzyonu geciktirir (Vineet ve Nayak, 2016). *agg* determinantı yalnızca *E. faecalis* suşlarında bulunur (Guzman Prieto vd., 2016; Gawryszewska vd., 2017).

2.5.3. Jelatinaz (*gelE*)

Jelatinaz, jelatin, kollajen, B-insülin, hemoglobin, kazein ve diğer biyoaktif peptitlerin hidrolizinde rol oynayan hücre dışı bir Zn-metallo-endopeptidazdır (EC 3.4.4.2.30) ve en sık meydana gelen virülans faktörüdür (Ribeiro vd., 2011; Jiménez vd., 2013; Ali, 2014). Jelatinaz, fibrini parçalayarak konakçı dokuya zarar verir. Bakteri göçüne ve yayılmasına izin vererek enterokokların, özellikle de *E. faecalis*'in virülansında etkisini artırır (Franz vd., 2011). Ayrıca, enterokokların dokuları kolonize etmesine ve bazı enfeksiyon bölgelerinde kalmasına izin veren biyofilm oluşumunda önemli bir rol oynar (Del Papa vd., 2007). Et ve süt ürünlerinden elde edilen izolatlarda jelatinaz yoğun bir şekilde görülmekte ve bunun jelatinaz tarafından hidrolize edilen jelatin, kollajen ve kazein varlığı ile ilgili olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmada, *E. faecalis*'in klinik orijinli vankomisine dirençli tüm suşlarında *gelE*'nin varlığı belirtilmekte ve *gelE* determinant geni tespit edildiğinde negatif bir fenotip bulunduğu belirtilmektedir (Eaton ve Gasson, 2001; Vankerckhoven vd., 2004; Sharifi vd., 2012).

2.5.4. Hyaluronidaz (*hyl*)

Hyaluronidaz, kromozomal *hyl* geni tarafından kodlanıp doku hasarına yol açmaktadır (Vankerckhoven vd., 2004). Bağ dokusunda bulunan mukopolisakkariti de polimerize ederek bakteri ve toksinlerinin dokularda yayılma işlemini kolaylaştırır (Fisher ve Phillips, 2009). Klinik suşlarda yer alan *hyl* geni genellikle *E. faecium*'da

bulunur ve *E. faecalis*'te oldukça nadir görülür (Vankerckhoven vd., 2004). *E. casseliflavus*, *E. mundtii* ve *E. durans* gibi gıdalardan izole edilen diğer türlerde de bulunmuştur (Trivedi vd., 2011).

2.5.5. Enterokokal Yüzey Proteini (*esp*)

Hücre dışı enterokokal yüzey proteini (*esp*), hücre-hücre adezyonu, özellikle ökaryotik hücrelere adezyon ve konağın immün yanıtından kaçınma ile ilişkili virülent bir gen belirleyicisidir. Kolonizasyonu destekleyen *Tis* geni, cins içinde yüksek oranda korunmuş bir kromozom bölgesinde bulunur ve çoğunlukla *E. faecium*'da yaygındır (Tendolkar vd., 2003; Araújo ve Ferreira, 2013).

En başta gentamisine dirençli *E. faecalis* izolatında tanımlanan enterokokal yüzey proteini (*esp*), *E. faecalis* ve *E. faecium* türlerinde yer alan patojenite adacıklarında yer alan *esp* geni ile kodlanmaktadır. *esp*, hücre duvarı ile bağlantılı olan bir proteindir ve 153 kb büyüklüğünde yüksek molekül ağırlığına sahip olduğu belirtilmektedir (Shankar vd., 1999; Tendolkar vd., 2003; Leavis vd., 2004; Sava vd., 2010).

2.5.6. Enterokoklarda Kollagenin Adhesiv Matriks Molekül Adezyonunun Tanındığı Mikrobiyal Yüzey Bileşeni (MSCRAMM)

Hücre duvarı bağlantılı (CWAP) proteinler, yapısal ve fonksiyonel özelliklere göre sınıflandırılmaktadır (Foster vd., 2014; Geoghegan ve Foster, 2015). En yaygın olanları, ligand bağlanmasında rol oynayan iki ardışık sıralanmış IgG benzeri katlanmış alanın varlığı ile tanımlanan MSCRAMM'lardır.

MSCRAMM proteinleri, bakteri hücresi ve çevresi arasındaki ara yüzde, yani hücre yüzeyinde lokalize olur. Bu, proteinlerin, hücre zarf mimarisine bağlı olarak bir (monoderm) veya iki (diderm) biyolojik zar boyunca protein salgılama sistemleri yoluyla yer değiştirmesi anlamına gelir (Desvaux, 2006; Desvaux vd., 2009). Tek bir MSCRAMM genellikle birkaç işlevi yerine getirebilir. Yüzey proteinlerinin repertuarı sınırlı olduğundan, tek tek proteinler, konakçı dokuların kolonizasyonu ve konak savunmalarından kaçınma ile bağlantılı farklı işlevleri yerine getirmek için seçici basınca maruz bırakılmıştır (Zong vd., 2005; Kang vd., 2013; Herman-Bausier vd., 2016; Valotteau vd., 2017).

2.5.7. Kapsül ve Hücre Duvarı Polisakkaritleri

Bakteriyel polisakkarit kapsülleri, çok çeşitli bakteri türlerinin hücre yüzeyinde her yerde bulunan yapılardır. Kapsüller polisakkaritler (CPS), çoğunlukla sudan oluşan (>%95) (Micoli vd., 2018) yüksek oranda hidratlı ve negatif yüklü moleküllerdir. *S. aureus* tarafından eksprese edilen CPS, stafilokok enfeksiyonlarının patogeneğinde önemlidir. Fagositozu engelleyerek stafilokok virülansını arttırmaları ve enfekte olmuş konakçıların kanında bakteriyel kalıcılığa neden olurlar (O’Riordan ve Lee, 2004; Boulnois ve Roberts, 1990).

2.5.8. Seks Feromonları

Enterokoklar, cinsiyet feromonlarının kromozomal şekilde kodlanmış genlerde üretim faaliyetlerinin oluşmasıyla meydana gelen bir plazmit toplama mekanizmasına sahiptir (Clewel ve Dunny, 2002). Feromonlar, hücreler arasında plazmitlerin konjugatif transferini kolaylaştıran 7-8 amino asitlik küçük peptitlerdir (Chandler vd., 2004).

2.5.9. Biyofilm Oluşumu

Biyofilm, çeşitli fırsatçı bakterilerin patogeneğinde (enterokok enfeksiyonları sırasında) temel bir faktör olarak kabul edilir (Mohamed ve Huang, 2007). Gıdalardan izole edilen enterokokların biyofilm oluşturma yeteneği endişe verici faktörler arasında yer almaktadır. Biyofilm, farklı çevresel koşullarda direnç genlerinin hayatta kalma oranını ve yayılmasını artırır. Biyofilmde yaşayan suşların antibiyotiklere karşı daha dirençli olduğu belirtilmektedir (Holmberg ve Rasmusen, 2016). Olgun biyofilmde yaşayan bakteriler, kendi dışındakilere göre yaklaşık 10 ile 1000 kat daha yüksek konsantrasyonlarda antibiyotikleri tolere edebilir (Simoes vd., 2010).

2.6. Antibiyotik Dirençlilik

Antibiyotik kullanımıyla birlikte, önceki yıllarda bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanan insan morbidite ve mortalitesinin büyük ölçüde azaldığı gözlenmektedir. Örnek olarak, tüberküloz hastalığı olan insanlarda, streptomisin ve kanamisin kullanımıyla birlikte morbidite ve mortalitenin büyük ölçüde azaldığı belirtilmektedir. Bunun yanında, olumlu giden tedavi seyrini tersine çeviren bir durum da çoklu ilaca direnç gösteren patojenik bakterilerin ortaya çıkmasıdır (Anonim, 2019b).

Antibiyotik direnci esas olarak taşıyıcılar tarafından antibiyotiklerin dışarı akışı, antibiyotiklerin hedef ile etkileşiminin mutasyon yoluyla önlenmesi, hedefin modifikasyonu, korunması ve antibiyotiklerin modifikasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu mekanizmalar, doğal, yapısal veya fonksiyonel direnç özelliklerinden, mutasyonel değişim ile kazanılmış dirençten veya yatay gen transferi ve adaptif antibiyotik direncinden kaynaklanmaktadır (Blair vd., 2015; Munita ve Arias, 2016; Sandoval-Motta ve Aldana, 2016).

Enterokoklar genellikle güvenli olarak kabul edilir ve probiyotik ürünler için kullanılmaktadır (Javed vd., 2011). Enterokoklar, bakterilerin hücre duvarı oluşumunda antibiyotiğe duyarlı kritik adımları atlmasını sağlayan plazmid veya transpozon yoluyla genler edinerek vankomisine dirençli hale gelir (Marcone ve Marinelli, 2013). Bakteriyemiye neden olan vankomisine dirençli enterokokların çoğu *E. faecium* (%77) olarak sınıflandırılırken, bu tür antimikrobiyal direnç açısından farklılık gösteren birçok suştan oluşmaktadır (Faron vd, 2016).

Tablo 2.5. Enterokoklarda Bulunan Antibiyotik Direnç Mekanizmaları ve Etkiledikleri Antibiyotikler (Kurtgöz, 2013)

Direnç Tipi	Etkilediği Antibiyotikler
İntrensek Direnç	Aminoglikozit direnci (düşük düzeyde direnç) β-laktamlar (yüksek düzeyde MİK değerleri) Linkozamitler (düşük düzeyde direnç) Trimetoprim/sulfametoksazol (sadece in vivo direnç)
Kazanılmış Direnç	Aminoglikozit direnci (yüksek düzeyde direnç) β-laktamlar (penisilin bağlayıcı proteinlerde değişiklik) Hücre duvarına etkili ajanlar Florokinolonlar Makrolit Penisilin ve ampisilin Rifampisin Tetrasiklin Vankomisin Linezolit

2.6.1. İntrensek Direnç

İntrensek direnç;metabolik olarak mikroorganizmaların inaktif fazda bulunduğu durumlarda ya da etki mekanizmasıaçısından bakıldığında ilaç ile uygun hedef yapılarının bulunmadığı durumlarda meydana gelmektedir. Enterokoklarda intrensek direnç, kromozomal direnç genleriyle beraber görülmektedir (Jankoska vd., 2008;Cox ve Wright, 2013).

2.6.1.1. β -laktam Direnci

Patojenik bakterilerde, gram-pozitif bakterilerin β -laktam antibiyotiklere baskın direnç mekanizması, gram-negatif bakterilerinkinden farklıdır. Gram pozitif bakterilerin birincil mekanizması, penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP'ler) mutasyonundan kaynaklanırken, gram negatif bakterilerinki ise β -laktamazların ekspresyonundan kaynaklanır (Fisher ve Mobashery., 2016; Bush vd; 2016). Gram-pozitif bakteriler arasında *Streptococcus pneumoniae*, *E. faecium* ve *S. aureus* klinik olarak önemlidir. β -laktam patojenik bakterileri hedef alır (Albarracín vd., 2011; Hakenbeck vd., 2012).

β -laktam antibiyotikler, küçük yan etkilerle birlikte geniş bir antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Bulaşıcı hastalıkları tedavi etmek için en yaygın kullanılan ticari antibiyotiklerdir. Yaygın β -laktam antibiyotikler arasında karbapenem, penisilin, monobaktamlar ve sefalosporinler bulunur (Zeng ve Lin, 2013). Çoğu antimikrobiyal ajan gibi, bakteriler de üç ana mekanizma yoluyla β -laktam antibiyotiklere direnç üretir. β -laktam direncinin en yaygın mekanizması, β -laktam antibiyotikleri hedeflere ulaşmadan önce parçalayan β -laktamaz üretimidir (Bonomo, 2017).

2.6.1.2. Düşük Düzeyde Aminoglikozid Direnci

Aminoglikozid direncinin düşük düzeyde görülmesinde ampisilin gibi aminoglikozid grubu ilaçların bakteri içerisine az miktarda girişinden kaynaklandığı belirtilmektedir (Murray, 1990; Sood vd., 2008). Aminoglikozidlerin bakterilerde bulunan hücre duvarından geçmesi için enerji gereklidir ve bu enerjinin sağlanmasında görev yapan sitokrom olarak adlandırılan enzimler enterokoklarda bulunmadığı için geçirgenliği azalmaktadır (Klare vd., 2003). Ampisilin antibiyotik direncinin *E. faecium* suşlarında %85-90 oranında, *E. faecalis* suşlarında %0,5-1 oranında görüldüğü belirtilmiştir (Klare vd., 2003).

2.6.2. Kazanılmış Direnç

Bakterilerin sahip olduğu genetik özelliklerdeki değişimler, bazı mutasyonlar aracılığıyla olur. Bu mutasyonlar, transpozon ya da plazmidlere ait DNA'da meydana gelir. Kazanılmış direnç, dirençli bakterinin konjugasyon, transformasyon veya transdüksiyon yolları kullanılarak iletilmesiyle ortaya çıkan direnç olarak açıklanmaktadır (Keyik vd., 2013).

Enterokoklarda yüksek seviyelerde bulunan β -laktamlar, tetrasiklin, vankomisin, klindamisin, aminoglikozidler, glikopeptitler, eritromisin, rifampin, florokinolonlar, tetrasiklin, kloramfenikol, oksazolidinon, linkozamid ve streptogramin antibiyotiklerine karşı kazanılmış direnç etkisinin görüldüğü belirtilmiştir (Çetinkaya vd., 2000; Klare vd., 2003; Sood vd., 2008).

2.6.2.1. Yüksek Düzeyde β -laktam Direnci

Enterokoklarda görülen β -laktam olarak adlandırılan antibiyotiklere karşı gösterilen direnç iki farklı mekanizma ile açıklanmaktadır:

1) Direncin ana mekanizması, kromozomal yönden düşük afiniteye sahip olan PBP-5 miktarında meydana gelen artış nedeniyle hücre içine giren penisilin antibiyotiğinin miktarında görülen azalma ile açıklanmaktadır. Penisilin direnci, enterokoklarda yer alan PBP-5 miktarının artış ya da azalışına bağlı olarak doğru orantı göstermektedir ve genellikle *E. faecium* suşlarında görüldüğü belirtilmektedir. Penisiline karşı dirençliliği yüksek olan suşların aşırı duyarlı hale gelmelerinin nedeni, PBP-5 sentezinde oluşan kayıp olarak belirtilmiştir (Çetinkaya vd., 2000).

2) Bir diğer mekanizmada β -laktamaz üretimidir (Marothi vd., 2005). β -laktamazların kodlanma işlemi yüksek seviyelerde gentamisin geninin taşındığı bir plazmid bünyesinde gerçekleşmektedir (Murray, 1998).

2.6.2.2. Yüksek Seviyede Aminoglikozid Direnci

Enterokoklarda aminoglikozidlere karşı olarak meydana gelen direnç, düşük seviye (MIC= 62-500 $\mu\text{g/ml}$) ve yüksek seviye (MIC>2000 $\mu\text{g/ml}$) olmak üzere iki farklı şekilde açıklanmaktadır. Düşük seviyede direnç, düşük permeabiliteden dolayı meydana gelmektedir. Bu seviyede direnç probleminin, hücre duvarında meydana gelen sentezini baskılayan β -laktam grubunda yer alan antibiyotikler ile aminoglikozidlerin birlikte kullanılmasıyla ortadan kaldırılabildiği belirtilmiştir (Çetinkaya vd; 2000). Yüksek seviyede aminoglikozid direnci de aminoglikozidlerde ribozomda yer alan bağlanma bölgelerinde meydana gelen değişiklikler ya da aminoglikozidlerinin aktif hale gelmesinde sorumlu olan enzimlerdeki sentez sonucu oluştuğu açıklanmaktadır (Çetinkaya vd; 2000; Marothi vd; 2005).

2.6.2.3. Kloramfenikol Direnci

1950'lerden beri insan ve veterinerlik tıbbında kullanılan geniş spektrumlu bir antimikrobiyal olan kloramfenikol 50S ribozomal alt birimindeki çeşitli proteinlere bağlanmanın aracılık ettiği peptidiltransferaz aktivitesini inhibe ederek bakterilerde translasyonu engeller (Schlünzen vd., 2001; Schwarz vd., 2004). Bununla birlikte, kloramfenikolün ciddi kemik iliği baskılanmasına ve fetaloplastik anemiye neden olduğu gösterildiğinden daha sonra insanlarda ve hayvanlarda kullanımı sınırlandırılmıştır (Schwarz vd., 2004; Sood, 2016).

Avrupa Birliği, Çin, Amerika Birleşik Devletleri ve Kore dahil olmak üzere birçok ülke ve bölgede gıda üreten hayvanlarda kullanılması yasaklanmıştır (Schwarz vd., 2004; Dang vd., 2008; Nam vd., 2009; Marshall ve Levy, 2011). Kloramfenikol direncine esas olarak, genleri plazmitler üzerinde geniş çapta yayılmış olan ve konjugatif transfer yoluyla çoklu ilaç direncine (MDR) katkıda bulunabilen inaktive edici kloramfenikolasetiltransferaz (CAT)'ın üretiminden kaynaklanır (Schwarz vd., 2004). Bu nedenle, süt ürünleri ve çiftliklerden kloramfenikol dirençli *E. faecalis* ile ilgili MDR' nin ortaya çıktığı bildirilmektedir (Hummel vd., 2007; Tatsing Foka ve Atabe, 2019). Plazmid üzerinde yer alan *cat* geninin kodlanması ile dirençten sorumlu mekanizma oluşmaktadır (Klare vd., 2003).

2.6.2.4. Tetrasiklin Direnci

Tetrasiklin direnci, enterokoklarda en sık rastlanan direnç türü olmakla birlikte, ribozomda yer alan 30S alt ünitesinde bağlantı oluşturarak aminoaçil-tRNA'yı etkisiz hale getirir ve protein sentezinin engellenip etkisiz hale gelmesini sağlar. Bu dirençten sorumlu [*tet(K)* ve *tet(L)*] ve [*tet(M)*, *tet(O)* ve *tet(S)*] olarak iki ana grup bulunmaktadır. *tet(K)* ve *tet(L)* genleri, tetrasiklin antibiyotiğinin hücrenin dış tarafına gönderilmesini sağlayan enerjiye bağımlı efluks sistemini oluşturmaktadır. *tet(M)* geni, geniş bir konakçı aralığına sahip olan konjugatif transpozonların Tn916-1545 ailesi ile ilişkilidir (Bulajić vd., 2015). Ek olarak, tetrasiklin direnci, *tet(U)* tarafından kodlanan bilinmeyen bir mekanizma ile de verilebilmektedir (Chopra ve Roberts, 2001).

2.6.2.5. Kinolon Direnci

Kinolon direnç mekanizması hedef enzimde meydana gelen değişiklik ve hücre içine olan ilaç girişinin azaltılması ile açıklanmaktadır (Park vd., 2011). DNA'da

süper bobinlerin eklenmesi ve gevşemesi, hücrede meydana gelen bölünme faaliyetinden önce genomun transkripsiyon ve replikasyon işlemleri için önemlidir. Kinolonlar, bu işlemde sorumlu olan ve DNA giraz ve topoizomeraz IV olarak bilinen enzimlerin ikisini de hedef olarak alır. Konusu geçen her iki enzimin yapısında iki değişik alt birimden oluşan gyrA ve gyrB tetramerlerinden oluşur. DNA giraz karmaşık yapısı olan topoizomeraz IV, ParC ve ParE yapılarından oluşmaktadır. DNA giraz, negatif süper sarmalları DNA sarmalına sokarak, onu replikasyonun başlaması için hazırlar ve ilerleyen polimerazın önündeki sarmalı gevşetir. Diğer taraftan, topoizomeraz IV, yeni replike edilmiş birbirine kenetlenen DNA çift sarmalını ayırarak, hücre bölünmesinden önce segregasyonun oluşmasına izin verir. Her iki işlem de DNA'da çift sarmallı kırılmalar gerektirir ve enzim/DNA kompleksinin kinolonlar tarafından stabilizasyonu, sarmal sürekliliğinin bozulmasına ve replikasyonun durmasına neden olur (Hawkey vd., 2013).

Enterokoklar, kinolonlara düşük seviyelerde iç direnç gösterir, ancak çeşitli mekanizmalar yoluyla yüksek düzeyde direnç kazanabilir. Hedef olarak alınan genlerde meydana gelen gyrA ve parC mutasyonları, *E. faecium* ve *E. faecalis*'te tanımlanmıştır, fakat *E. gallinarum* ve *E. casseliflavus* türleri için bu durum söz konusu değildir (Lo'pez vd., 2011; Yasufuku vd., 2011). Kinolonlarda plazmid direnci sık görülmemekle birlikte, kromozomal kaynaklı direnç belirtilmektedir (Park vd., 2011).

2.6.2.6. Makrolid, Linkozamid ile B Tipi Streptogramin (MLSB) Direnci

Makrolid antibiyotikler; protein sentezi inhibitörlerine aittir ve makrosikliklakton halkasındaki atom sayısının kimyasal yapılarına göre 12-, 14-, 15-, 16- ve 18 üyeli halka gruplarına ayrılır. Bununla birlikte, 14 üyeli (eritromisin, oleandomisin, narbomisin ve diğerleri) ve 16 üyeli (tilosin, karbomisin, spiramisin ve diğerleri) halka makrolid antibiyotikleri başlıca antimikrobiallerdir (Katz ve Mankin, 2009; Arsic vd., 2018).

Makrolid antibiyotikleri, peptidiltransferaz merkezine (PTC) bitişik ribozomal yeni peptid çıkış tüneline bağlanır ve protein biyosentezini önler. Bununla birlikte, bağlanma modu, moleküler türe özgü şekilde ayrı ayrı kontrol edilir (Wilson, 2009; Vázquez-Laslop ve Mankin, 2018). Makrolid antibiyotikler, gram pozitiflerin yanı sıra bazı gram negatif bakterilere de antimikrobiyal faaliyet gösterir. Ek olarak,

Mycoplasma, *Chlamydia*, *Legionella* ve *Coxiella*'ya karşı aktiftirler. Ek olarak, bazı makrolid antibiyotikler motilin reseptör agonistleri olarak işlev görür (Xu vd., 2005).

Metimisin, *Streptomyces venezuelae* tarafından üretilen 12 üyeli bir halkalı makrolid antibiyotiktir. Metimisin biyosentetik gen kümesi klonlanmış ve dizilenmiştir (Xue vd., 1998; Zhao vd., 2003). Kendi kendine dirençte rol oynayan iki rRNA metiltransferaz (*pikR1* ve *pikR2*) ve β -glikosiltransferaz (*desR*) için genler içerir. Bu genler, aynı zamanda, *S. venezuelae* tarafından birlikte üretilen 14 üyeli halkalı makrolid antibiyotikler olan pikromisin ve narbomisine karşı kendi kendine dirençte de rol oynar. Eritromisin, 14 üyeli grubun en iyi bilinen üyesidir ve *Saccharopolyspora erythraea*'dan izole edilmiştir. Biyosentetik gen kümeleri *S. erythraea*'dan klonlanmıştır (Chen vd., 2014). Antibiyotik molekülün lakton halkasının hidrolizi; efluks pompaları (*mefA*, *mefE*, *msrA*, *msrC*, *mreA* genleri) tarafından bakteri hücrelerinden antibiyotik moleküllerinin çıkarılmasıdır. Daha sık görülen makrolit direnci belirleyicileri *erm* genleridir (Pechère, 2001).

2.6.2.7. Oksazolidinon Direnci

Enterokokların neden olduğu enfeksiyonlarda bu direnç grubu antibiyotiklerde linezolid gram pozitif bakterileri etkileyen geniş bir alana etki eden faaliyetlerin oluşmasında görev alan bakteriyostatik bir ajandır. Bu faaliyetler 23S rRNA'ya bağlanmasıyla başlar ve ribozomun A bölgesinde yer alan aminoasil-tRNA'nın kenetlenmesini bozar, böylece peptitlerin iletimini ve ardından polipeptit zincirinin uzamasını engeller. Ribozomda yer alan ve ilaç bağlama bölgesi için çok önemli bir yere sahip 23S rRNA'nın kodlandığı genlerdeki mutasyonlar, linezolid direnci için en yaygın olarak bilinen mekanizmalarıdır (Shinabarger vd., 1997; Leach vd., 2007).

Enterokoklarda *E. faecalis* ve *E. faecium*'da etkili olan linezolid antibiyotik direncinin oluşmasında 23S rRNA'da yer alan V domaininde bulunan G2576T geninin mutasyonlarının sorumlu olduğu belirtilmektedir. Diğer taraftan, G2528U ve G2505A genlerinde meydana gelen mutasyonların enterokoklarda görülenin vitro yoluyla linezolid direncinin oluşmasına sebep olduğu belirtilmiştir (Gómez-Gil vd., 2009).

2.6.2.8. Glikopeptit Direnci

Enterokoklarda bilinen altı glikopeptid direnç geni *VanA*, *VanB*, *VanC*, *VanD*, *VanE* ve *VanG* olarak tanımlanmaktadır. *VanA* tipi, vankomisine ve teikoplanin

antibiyotiklerine karşı yüksek seviyede dirençli suşlarla karakterize edilen en önemli operondur ve ana rezervuarı *E. faecium*'dur. *VanB* operonu, birkaç düzeyde vankomisin direncini indükler, ancak teikoplanin direncini indüklemeyiz. Yalnızca *VanA* ve *VanB* direnç genleri, dikey ve yatay şekilde aktarma ve yüksek düzeyde direnç sağlanması yeteneğine sahiptir. *VanC* determinantı, teikoplanine karşı düşük düzeyde vankomisin direnci ve içsel duyarlılığa neden olur. *VanD*, *VanE* ve *VanG* operonları, vankomisine karşı düşük ila orta direnç kodlar. Genel olarak *VanA*, *VanB*, *VanD*, *VanE* ve *VanG* genlerinin kazanılmış özellikler olarak kabul edildiğini, *VanC* geninin ise hareketli enterokokların içsel bir özelliği olduğu belirtilmektedir. (Araújo ve Ferreira, 2013).

Vankomisin-değişken enterokoklar (VVE), *Van* genlerinin ekspresyonunun, vankomisin seçimi altında tersine çevrilip genetik açıdan yapılan yeni düzenlemeler ile fenotipik olarak baskılanan VRE için kullanılan bir terimdir Prototip *VanA* tipi, üst düzey vankomisin ve teikoplanin direncine sahip olan bir gen direnç tipidir (Coburn vd., 2014).

3. VANKOMİSİN DİRENCİNDE FENOTİPİK TANIMLAMA

Vankomisinin etki şekli, yapı bloklarını hedefleyerek hücre duvarı oluşumunu bloke etmektedir. Muramil pentapeptid'in terminal dizilerinin amid bağına, yani uzayan peptidoglikanın D alanil-D-alaninine bağlanır, böylece polimerazın uzamasını engeller. Peptidoglikan omurga ve ayrıca büyüyen zincirin transpeptidaz tarafından çapraz bağlanmasını engeller (Hawkesvd; 2017).

3.1. VanA Tipi Direnç

VanA geni tek başına direnç vermekten sorumlu değildir, ancak direnci düzenleyen ve ifade eden başka genler de vardır. Bu genler, tümü Tn1549'da yer alan ve *VanR*, *VanS*, *VanH*, *VanX*, *VanY* ve *VanZ* olarak belirtilen genlerdir ve vankomisin için çok düşük afinite ile bağlandığı anormal peptidoglikan öncüsünü sentezlemek için eksprese edilir (Sood vd; 2008).

Genel olarak *VanA VREfm* en yaygın olan gendir, ancak Avustralya dahil bazı bölgelerde *VanB VREfm* temel sorun olmuştur. Bununla birlikte, Avustralya'nın bazı bölgelerinde son zamanlarda *VanA VREfm*'de ve Almanya gibi Avrupa'nın bazı bölgelerinde *VanB VREfm*'de görülen hızlı bir artış olduğu bildirilerek eğilimlerin değiştiği belirtilmiştir (Coombs, 2016; Bender vd., 2016). *VanA* geni 38-40 kD, değiştirilmiş molekül olan D-Ala-D-Lac için özgülüğü olan bir ligaz görevi görür. *VanH* geni, bir D-hidroksidehidrojenaz gibi davranır ve değiştirilmiş bir substrat, yani D laktat havuzu oluşturur. *VanX* geni, normal ligaz için havuzunu azaltmak üzere D-Ala-D-Ala için D, D-dipeptidaz aktivitesine sahiptir, böylece normal pentapeptid rekabetçi sentezi en aza indirilir. *VanR* ve *VanS* genlerinin düzenleyici işlevi vardır. *VanHAX* gen kümesi, *VanS*'nin vankomisin varlığını tespit eden bir sensör görevi gördüğü ve *VanHAX* genlerinin sentezini aktive etmesi için *VanR*'ye sinyal gönderdiği bu düzenleyici proteinler tarafından düzenlenir. *VanY* ve *VanZ*'nin vankomisin direncindeki rolü iyi tanımlanmamıştır (Sood vd; 2008).

VanA operonu, yüksek derecede heterojenlik sergileyen Tn1546 tipi transpozonlarda taşınır. Nokta mutasyonları, delesyonları ve çeşitli yerleştirme dizilerinin tümü Tn1546 tipi transpozonlarla ilişkilendirilmiştir (Talebi vd., 2008; Werner vd., 2008). Tn1546, pRUM benzeri plazmitlerde ve Inc18 plazmitlerinde bulunur ancak bu durum tam olarak belirlenememiştir. *VanA* geni içeren plazmitlerin moleküler epidemiyolojisi bölgeler arasında önemli farklılıklar gösterebilir.

Vankomisin direncinin yayılmasına katkıda bulunmanın yanı sıra, Inc18 ve pRUM benzeri plazmitler, diğer birçok antibiyotik için direnç genlerini de barındırabilir (Freitas vd., 2016; Partridge vd., 2018).

3.2. VanB Tipi Direnç

Vankomisin direncinin ifade seviyeleri genellikle *VanA*'da *VanB* tipi suşlara göre daha yüksektir, bu da vankomisine karşı MIC'lerin *VanA*'da (genellikle 16–512 mg/l) *VanB* suşlarına (4–64 mg/l) göre birkaç seyreltme basamağı olduğu anlamına gelir. Özellikle *VanB* suşlarında düşük seviyeli vankomisin direnç ekspresyonu, direnç fenotipini değerlendiren ve karşılık gelen genotipi tahmin eden tanısal analizlerin performansını karmaşıklaştırabilir. Son yıllarda, bazı Avrupa ülkelerinde *VanB* genotip *E. faecium* ile enfeksiyon ve kolonizasyon kümeleri artmıştır. İsveç, *VanB* tipi VRE ile salgın yaşamış ve ülke çapında VRE vakaları takibi artmıştır. Fransa gibi düşük prevalanslı ülkelerde artan sayıda *VanB* tipi VRE olduğunu bildirilmiştir (Soderblom vd, 2010; Bourdon vd., 2011).

VanB tipi VRE salgınları Avrupa, ABD ve dünya çapında meydana gelmiştir. *VanB* tipi VRE'nin (MIC = 4–1000mg/l) geniş vankomisin direnci aralığı, klinik ortamlarda tespit edilmesini zorlaştırmıştır. İnsan gastrointestinal sistemi, *VanB* operonunu içeren enterokokal olmayan türlerin doğal bir rezervuarıdır. *VanB* içeren bir transpozonun enterokokal olmayan bir türden vankomisine duyarlı *E. faecium*'a in vivo transferi, bazı durumlarda *VRE_{fm}*'in ortaya çıkışı olarak açıklanmaktadır. İnsan bağırsağının da *VanD* ve *VanG* operonları için potansiyel bir rezervuar olduğu belirtilmiştir (Stinear vd., 2001; Domingo vd., 2007; Werner vd., 2008; Werner vd., 2012; Howden vd., 2013; Freitas vd., 2016).

Tablo 3.1. Enterokoklarda Görülen Direnç Fenotiplerinin Özelliklerinin Gösterilmesi (Akçimen, 2010)

	<i>VanA</i>	<i>VanB</i>	<i>VanC</i>	<i>VanD</i>	<i>VanE</i>	<i>VanG</i>
Peptidoglikan Prekürsör	D-Ala-D-Laktat	D-Ala-D-Laktat	D-Ala-D-Serin	D-Ala-D-Laktat	D-Ala-D-Serin	D-Ala-D-Laktat
Ligaz geni	<i>VanA</i>	<i>VanB</i>	<i>VanC1</i> <i>VanC2</i> <i>VanC3</i>	<i>VanD</i>	<i>VanE</i>	<i>VanG</i>
Direnç geninin kaynağı	Kazanılmış	Kazanılmış	Yapısal	Kazanılmış	Kazanılmış	Kazanılmış
Vankomisin MIC $\mu\text{g/ml}$	64->1000	4->1000	2-32	64-256	16	16
Teikoplanin MIC $\mu\text{g/ml}$	16-512	0,5->32	0,5-1	4-32	0,5	0,5
Direnç geninin bulunduğu türler	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. durans</i> <i>E. mundtii</i> <i>E. avium</i>	<i>E. faecalis</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. flavescens</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>
Transfer edilebilirlik	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

4. DİRENÇ MEKANİZMA YAPILARI

Antimikrobiyal ilaçlarda etkili olan direnç, mikroorganizmalarda farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır. Bir mikroorganizma, antimikrobiyal ilaç aynı kalsa dahi bu ilaca karşı birden fazla olacak şekilde direnç mekanizması geliştirebilmektedir. Bu tarzda meydana gelen direnç ‘çapraz direnç’ adıyla tanımlanmaktadır. ‘Çoklu ilaç dirençliliği’ mikroorganizmaların yapı ve etiketme yöntemleri açısından birbirinden farklı çok çeşitli antimikrobiyal ilaca direnç göstermesiyle meydana gelmektedir. Hastaneler, dirençli bakteri problemlerinin en sık ve fazla oranda yaşandığı, antimikrobiyal ilaç kullanımının en yüksek düzeyde olduğu yerlerdir. *E. coli*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Enterobacter* spp., enterokoklar, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. mikroorganizmaları, Türkiye’de direnç sorununun en sık rastlandığı ve nozokomiyal infeksiyonlara neden olan mikroorganizmalardır (Erbay, 2009; Abbasoğlu ve Çevikbaş, 2011; Keyik, 2013).

Tablo 4.1. Enterokoklarda Glikopeptid Antibiyotiklerine Karşı Geliştirilen Direnç Mekanizmaları (Fisher ve Phillips, 2009; Klare vd., 2003)

Direnç genleri	Transfer edilebilen element	Fenotipik direnç faktörü	MIC değerleri	Direnç spektrumu
<i>VanA</i>	Tn1546	<i>VanA</i> : D-Ala-D-Lac	64-1000	Vankomisin, Teikoplanin, Avoparsin
<i>VanB</i>	Tn1547	<i>VanB</i> : D-Ala-D-Lac	4-1000	Vankomisin, Avoparsin
	Tn5382	<i>VanB</i> +PBP5	2-32	Vankomisin, Ampisilin
<i>VanC₁</i> (intrensek)	-	<i>VanC₁</i> (<i>E. gallinarum</i>): D-Ala-D-Lac	2-32	Vankomisin, Teikoplanin
<i>VanC_{2/3}</i> (intrensek)	-	<i>VanC_{2/3}</i> (<i>E. casselifalvus</i> / <i>E. flavescens</i>): D-Ala-D-Ser	2-32	Vankomisin, Teikoplanin
<i>VanD</i>	-	<i>VanD</i> (<i>E. faecium</i>): D-Ala-D-Lac	64-168	Vankomisin, Teikoplanin
<i>VanE</i>	-	<i>VanE</i> (<i>E. faecalis</i>): D-Ala-D-Ser	16	Vankomisin, Teikoplanin
<i>VanG</i>	-	<i>VanG</i> (<i>E. faecalis</i>): D-Ala-D-Ser	<16	Vankomisin, Teikoplanin

4.1. Plazmid

Plazmidler, bakterilerde yer alan ekstra-kromozomal DNA molekülleri olarak tanımlanmaktadır. Tüm bakteri türlerinde bulunmaları gerekmez. Plazmid bulunan bakterilerde içerdikleri genler sayesinde, ortam koşullarının seçici olması durumunda konakçıların daha kolay canlı olarak kalmalarına ve değişik antibiyotiklere karşı direnç göstermelerine sebep olmaktadır. Bakteriler arası aktarılabilen plazmidler, kendine ait özellikleri diğer bakterilere kazandırabilirler ve bakterilerde antibiyotik dirençliliğin ve patojenitelerin artışına sebep olmaktadır. Plazmid profillendirmede yapılan çalışmalar suşlarda klonal yayılma olup olmadığı, içeriklerinde taşınan plazmidlerin ne kadar olduğu ve ne seviyede patojen oldukları bilgisine sahip olma bakımından önemlidir (Çöleri vd., 2004).

Enterokoklarda kazanılmış direnç (türe özgü olmayan), sporadik mutasyonlar veya yabancı genetik materyalin edinilmesi yoluyla ortaya çıkabilir. Enterokoklar arasındaki yatay gen değişimi, feromon duyarlı veya geniş konukçu aralıklı plazmitlerin transferi veya transpozonların hareketi yoluyla gerçekleşir. Birkaç istisna dışında, klinik suşlarda çoklu plazmitler ve transpozonlar tanımlanabilir. Bu elementler, kompozit mobil elementler oluşturmak için birbirleriyle ve bakteri kromozomu ile etkileşime girebilir (Palmer vd., 2010; Hagstead vd., 2010).

4.2. Transpozon

Bakterinin genetik özelliklerinde oluşan değişimler, transpozon ya da plazmidlere ait olan DNA'larda oluşan mutasyonlarla olmaktadır. Direnç transpozonları, esas olarak, element içinde bir direnç geni içeren atlama gen sistemleridir. Yapı, genetik akrabalık ve transpozisyon mekanizması ile ayırt edilen birçok formda bulunurlar ve çeşitli direnç genleri taşıyabilmektedirler. Elementlerin tümü hem molekül içi hem de moleküller arası hareket etme kabiliyetine sahiptir, yani bir DNA molekülü içinde veya bir DNA molekülünden bir bölgeden diğerine atlayabilirler (Bennett, 2005; Keyik, 2013).

4.3. Ribozomal Hedef Yerinde Değişiklik

TIG (tigecycline), yeni bir tetrasiklin grubu olan glisilsiklinlerin tek temsilcisidir. Bu bileşik aslında minosiklinin 9-tert butilglisilamido türevidir. *P. aeruginosa* ve *Proteus mirabilis* dışında, büyük bir gram-pozitif ve gram-negatif bakteri paneline karşı bakteriyostatik aktivite gösterir. Bilinen tetrasiklin

antibiyotikleri gibi, TIG de 30S ribozomal alt birimi ile geri dönüşümlü olarak etkileşerek bakteriyel protein sentezini inhibe eder. Bu, ribozom üzerindeki tRNA alıcı bölgesinin bağlanmasını önler ve böylece uzama adımını bloke eder. TIG, klasik tetrasiklinlere karşı ana direnç mekanizmalarını (ribozomal koruma ve aktif akış) aşarak 5 kat daha yüksek bir afinite ile ribozomal hedef ile etkileşime girer. *E. coli* ve *Acinetobacter baumannii* dışındaki *Enterobacteriaceae* üyelerindeki TIG direnci de direnç-nodülasyon-hücre bölünmesi (RND) akış pompalarını kodlayan operonların ekspresyonunun artmasından kaynaklanır (Bauer vd., 2004; Noskin, 2005; Wenzel vd., 2005; Veleba vd., 2012; Sun vd., 2013).

Gram-pozitif organizmalarda yapılan çalışmalar, *S. aureus*'ta in vitro TIG direncinin, artan antibiyotik konsantrasyonlarında (16 µg/ml'lik bir MIC'ye kadar) seri geçişle elde edilebileceğini göstermiştir. Bu direnç aynı zamanda çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon ailesine ait bir taşıyıcıyı kodlayan bir dışa akış pompası geninin, *mepA*'nın aşırı ekspresyonu ile de ilişkilidir. Enterokoklarda, TIG duyarlılığı azalmış (MIC > 0.25 µg/ml) klinik izolatlar in vivo olarak istisnai olarak seçilmiş gibi görünmektedir ve şimdiye kadar sadece birkaç suş bildirilmiştir (Werner vd., 2008; Freitas vd., 2011).

4.4. Aktif Pompa Sistemleri (Efluks Pompası)

Enterokokların, farklı antibiyotiklere karşı spesifik kazanılmış direnç mekanizmalarına sahip olmakla birlikte, içsel direnç özelliklerine sahip oldukları bilinmektedir. Akış pompaları, gram pozitif ve gram negatif bakterilerin hepsinde yer alan taşıyıcı proteinlerdir. Bu taşıyıcı proteinler, antibiyotikler de dahil olmak üzere çeşitli toksik maddeleri hücre içinden dış ortamına çıkarır. *E. faecalis* genomunda 34 akış pompası geni tanımlanmıştır. *Enterococcus* spp. yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarla ilgili önde gelen terapötik zorluklar arasındadır ve dünya çapında önemli patojenler haline gelmektedir. *Enterococcus* spp.'nin neden olduğu enfeksiyonlar sıklıkla tetrasiklinlerle tedavi edilir. Tetrasiklinler antibakteriyel etkilerini ribozoma bağlanarak ve aminoasil-tRNA'nın kenetlenmesine müdahale ederek gösterirler. Bu, 16S rRN'nin birkaç halkası ve ribozomal protein S7 ile birleşme yoluyla gerçekleşir, ancak bu tersine çevrilebilir bir süreçtir ve bu ajanlar bakteriyostatiktir (Schnappinger ve Hillen, 1996; Van Bambeke vd., 2000; Davis vd., 2001; Jonas vd., 2001; Teixeira ve Facklam, 2003; Webber ve Piddock, 2003; Aslangül vd., 2006; Santiago-Rodriguez vd., 2013).

Direnç, birden fazla gen tarafından yönlendirilir, ancak iki genel stratejiyi takip eder, antibiyotik akışı ve ribozomal koruma. *tetK* ve *tetL* tarafından kodlanan akış pompaları, transmembran alanları oluşturan ve minosikline değil, tetrasikline direnç kazandıran 14 a-helisli proteinleri kodlayan plazmid kaynaklı belirleyicilerdir. Bununla birlikte, eritromisin ve diğer makrolidler, özellikle β -laktamlara alerjiden şüphelenilen enterokok enfeksiyonları için de genel olarak kullanılmaktadır (Arvanitidou vd., 2001; Duarte vd., 2005).

4.5. İntegronlar

Yeni bir direnç belirleyicisi olarak ilk kez 1989'da Avustralya'da yapılan araştırmalar sonucu raporlanan integronlar, özellikle, birçok patojende antimikrobiyal direncin hızla yayılmasına yol açan ana mekanizma ve hareketli genetik unsur olarak kabul edilmiştir. İntegronların varlığının gram pozitifte çoklu direncin genişlemesine ve hızlanmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir (You vd., 2012).

Enterococcus spp. dirençli bir bakteri olup, birçok antimikrobiyal için direnç belirleyicileri elde edebilmektedir. Dirençlilik oranı yüksek olan ve genelde vankomisin dirençliliği gösterenen enterokoklardan biri *E. faecium*'dur. *E. faecalis*'te görülen antimikrobiyal direncin sıklıkla hastanelerde insan hastalıklarıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Diğer bakteri türlerinde olduğu gibi, *E. faecium* ve *E. faecalis*'te de antimikrobiyel direnç mekanizması tanımlanmıştır. İntegronlar, gıda kaynaklı patojenlerde ve hayvan kaynaklı farklı kaynaklardan gelen kommensallerde antibiyotik direncinin yayılmasının ve sürdürülmesinin ana kaynağı olarak tanımlanmıştır, ancak bu bakteri türlerinde integronlar hakkında bilgi sınırlıdır (Murray, 1990; Aarestrup vd., 2000; Sood vd., 2008; Chuanchuen vd., 2010; Aslam vd., 2012; Lay vd., 2012).

5. VANKOMİSİNE/GLİKOPEPTİDEDİRENÇLİ ENTEROKOK

Bakteri olarak enterokoklar, kan dolaşımı, cerrahi alan ve idrar yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere sağlık bakım ortamlarındaki hastalar için ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Sağlıkla ilişkili tüm enterokok enfeksiyonlarının yaklaşık %30'u vankomisine dirençlidir ve tedavi seçeneklerini azaltır. Neredeyse tüm VRE enfeksiyonları, sağlık hizmetlerine maruz kalan hastalarda meydana gelir. VRE enfeksiyonu için risk faktörleri arasında uzun süreli bakım hastanelerinde veya yoğun bakım ünitelerinde kalmak, organ nakline gitmek veya belirli kanser türleri için tedavi görmek yer alır. 2017 yılında VRE, serviste yatan hastalarda tahmini olarak 54.500 enfeksiyona ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ise tahmini 5.400 ölüme neden olmuştur. Bir tür VRE *E. faecium* organ nakli birimlerinde, Ulusal Sağlık Güvenliği Güvenlik Ağı'na göre, merkezi hatla ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir. Bu *E. faecium*'un %70'inden fazlası, bu enfeksiyonların tedavisinde temel dayanak olan vankomisine dirençlidir. Bu, sağlık hizmeti sağlayıcılarını diğer antibiyotiklere bağımlı hale getirmektedir (Anonim,2019b).

Avrupa Antimikrobiyal Direnç için hazırlanan Sürvelans Programı (European Antimicrobial Resistance Surveillance Program) tarafından 2008 senesinde bir rapor yayınlanmıştır. Bu raporda belirtilen bilgilere göre 33 ülkede çalışma yapılmış ve 23 ülkede vankomisin dirençli *E. faecium* varlığı belirtilmiştir. Yunanistan %28, İrlanda %35, Birleşik Krallık %28 olmak üzere bu 3 ülkede %25'in üzerinde direnç gelişimi tespit edilmiştir (Anonim, 2010).

6. VANKOMİSİN BAĞIMLI ENTEROKOKLAR (VDE)

VanA tipi VRE'nin vankomisine bağımlılığıdır. Vankomisine bağımlı enterokoklar (VDE), büyümeleri için vankomisine ihtiyaç duyar ve buna karşı da dirençlidir. Vankomisin, bir indükleyici olarak hareket eder, böylece *VanA* ve *VanH*'yi D-Ala-D-Lac yapmak için indükler. Vankomisin varlığında, enterokokların hücre duvarı sentezleri için normal D-Ala-D-Ala'ya ihtiyaç duymaması, aslında *VanX* tarafından yok edilmesi ve D-Ala-D-Lac'ın hücre için bir öncü olarak kullanılmasıdır. Vankomisinin uzaklaştırılması, D Ala-D-Lac sentezini durdurur ve bakteri, hücre duvarının öncüsü olmadan hayatta kalamaz (Sood vd., 2008).

7. GIDALARDA ENTEREKOK VARLIĞI

Dünyada ve Türkiye’de et ürünleri, süt ürünleri, su ürünleri, kanatlı eti ve yumurta gibi çeşitli gıda ürünlerinde enterokok varlığını tespit etmek amaçlı çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

7.1. Et Ürünleri

Isparta’da yapılan çalışmada 60 adet sucuk örneğinde *Enterococcus* spp. izole edildiği belirtilmektedir. Tür düzeyinde *E. faecium* (44 suş), *E. faecalis* (7 suş), *E. hirae* (5 suş), *E. durans* (2 suş), *E. mundtii* (1 suş) ve *E. thailandicus* (1 suş) olarak tanımlanmıştır (Tuncer, 2015).

Slovenya’da 141 taze inek ve domuz etinde yapılan çalışmada 21 (%15,3) *E. faecium* ve 121(%20,2) *E. faecalis* tespit edildiği belirtilmiştir. Önceki çalışmalarda 71 kırmızı et örneğinde %11,3 oranında *E. faecium* ve %69,5 oranında *E. faecalis*’in tespit edildiği belirtilmektedir (Golob vd., 2019).

İran’da çiğ kırmızı et örneklerinin de bulunduğu toplam 200 adet örnek ile yapılan çalışmada 135 *Enterococcus* spp. izolatı elde edildiği belirtilmektedir. Çiğ kırmızı etten 63 izolat (%31,5) elde edilmiştir. Bu izolatlardan 51 (%48,8)’inin *E. faecalis* olarak tanımlandığı belirtilmektedir (Hosseini vd., 2016).

7.2. Süt Ürünleri

Gıdalarda enterokok varlığını tespit etmek amacıyla yapılan çalışmada 416 pastörize süt örneğinden (%82,93) 345 *Enterococcus* spp. izole edilmiştir. İzolasyon sonrası 234 izolatın *Enterococcus* spp. olarak tanımlandığı belirtilmiştir. Elde edilen (%56,25) 234 *Enterococcus* spp. izolatında türe özgü PCR kullanılarak (%36,77) 153 *E. faecalis* ve (%27,88) 116 *E. faecium* tanımlandığı ve izolatların (%8,41) 35’inin *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının her ikisini de içerdiği bildirilmektedir (Nasiri ve Hunifian, 2022).

İran’da süt ürünleri ve diğer hayvansal ürünlerin de bulunduğu toplam 200 örnekten toplam 135 enterokokal izolat tespit edildiği belirtilmektedir. Elde edilen bu 135 izolatın 6’sı (%4,4) peynirlerden, 24’ü (%17,8) çiğ süttten oluştuğu bildirilmiştir. İncelenen 135 enterokok izolatın 65’i (%48,15) *E. faecalis* olarak tanımlanmaktadır. Tanımlanan *E. faecalis* izolatlarının 14’ünü (%46,6) süt ürünlerinin oluşturduğu bildirilmiştir (Hosseini vd., 2016).

Kıbrıs'ta yapılan çalışmada 11 adet çiğ eşek sütü örneğinin 30 ile 300 kolonisini içeren plakalardan toplam 270 koloni seçildiği bildirilmiştir. Fenotipik analizler sonucu izole edilen 257 suştan 189 (%74)' unun enterokok olarak tanımlandığı belirtilmektedir. Tanımlanan *Enterococcus* türleri, *E. faecium* (%44, 112/189), *E. faecalis* (%17, 44/189), *Enterococcus thailanticus/lactis* (%6, 15/189), *Enterococcus mundtii* (%1, 2 /189), *E. durans* (%2, 5/189), *E. gallinarum* (%1, 4/189), *Enterococcus hirae* (%3, 7/189) olarak belirtilmektedir (Aspri vd., 2016).

7.3. Su Ürünleri

İsviçre'de toplam 44 somon, pangasius (yayın balığı), karides ve istiridye örneğinde MALDI-TOF MS ile yapılan çalışmada 242 izolatın tanımlandığı bildirilmiştir. Enterokok türlerinden 55'inin *E. faecalis*, 6'sının *E. faecium* ve 8'inin *E. casseliflavus* olarak tanımlandığı bildirilmiştir. *E. faecium*, 'un 2'sinin pangasius'ta ve 1'inin istiridyelerde tanımlandığı ifade edilmiştir (Boss vd., 2016).

Deniz ürünlerinde enterokok varlığının tespiti amacıyla 120 adet balık, 120 adet karides ve 36 adet ıstakoz örneği ile yapılan çalışmada 56 (%20,2) örneğin *E. faecalis* ile kontamine olduğu belirtilmiştir. 56 izolatın 36 (%30)'sının balık örneklerinde, 18 (%15)'inin karides örneklerinde, 2'sinin (%5,5) ıstakoz örneklerinde tanımlandığı ifade edilmektedir (Noroozi vd., 2022).

7.4. Kanatlı Eti ve Yumurta

Kanatlı eti ve yumurtada enterokok varlığını açıklayan birçok çalışma yapılmıştır. Ülkemizde ve yurtdışında yapılan çalışmalarda, gıdalarda bulunma oranı en yüksek olan enterokoklardan *E. faecalis* ve *E. faecium* için izolasyon işlemleri yapılmıştır.

Monticelli vd., (2018) tarafından yapılan çalışmada *E. gallinarum*'un insanlarda ve kümes hayvanlarında çok sık görülmediği belirtilmiştir. Yapılan çalışmada 120 adet perakende tavuk eti numunesi analiz edilmiş olup, numunelerin 36'sında (%30) *Enterococcus* spp. pozitif izolasyonu sağlanmıştır. Sonuçlara bakıldığında en yaygın tür %44,4 (16/36) ile *E. faecalis* olurken, %27,8 (10/36) *E. faecium*, %11,1 (4/36) *E. durans* % 2,8 (1/36) *E. gallinarum* ve %2,8 (1/36) *E. casseliflavus* olarak tanımlandığı bildirilmiştir (Onaran vd., 2019).

Gıdalarda enterokok varlığını tespit etmek amacıyla Ankara'daki çeşitli market, süpermarket ve kasaplardan toplanan toplam 122 adet önceden paketlenmiş tavuk numunesi ile yapılan çalışmada, 97 adet (%79;50) pozitif *Enterococcus* spp.

tanımlanmıştır. PCR ile yapılan tanımlamada, 60'ı (%61,85) *E. faecium* ve 37'si (%38,15) *E. faecalis* olarak tespit edilmiştir (Şanlıbaba vd., 2018).

İran'da çiğ süt, çiğ tavuk eti, çiğ kırmızı et ve peynir olmak üzere 200 adet örnek ile yapılan çalışmada çiğ süttten 24 izolat (%17,8), peynirlerden 6 izolat (%4,4), çiğ tavuk etinden 42 izolat (%21) ve çiğ kırmızı etten 63 izolat (%31,5) elde edilmiştir. İncelenen 135 enterokok izolatınının 65'i (%48,15) *E. faecalis*, 59'u (%43,7) *E. faecium*, 9'u (%6,65) *E. avium* ve 2'si (%1,5) *E. gallinarum* olarak tanımlanmıştır. *E. faecalis*, 14'ü (%46,6) süt ürünleri ve 51'i (%48,8) et ürünü olmak üzere hem süt ürünlerinden hem de et ürünlerinden izole edilen en yaygın tür olarak belirtilmiştir (Hosseini vd., 2016).

Yumurta ve ürünlerinde enterokok varlığını araştıran Techer vd (2015), çiğ ve yumurta akında yaptıkları araştırmada 100 adet çiğ ve 66 adet pastörize yumurta akı olmak üzere toplam 166 adet örnek ile çalışılmış ve %33 oranında *E. faecalis* tespit edildiği belirtilmiştir.

8. ENTEREKOK KAYNAKLI HASTALIKLAR

8.1. İnsanlarda Enterokok Kaynaklı Enfeksiyon Hastalıklar

İdrar yolu enfeksiyonu, intra abdominal apse, bakteriyemi, endokardit ve cerrahi alan enfeksiyonuna neden olan enterokoklar, daha az sıklık derecesinde menenjit hastalığına, yumuşak dokularda oluşan enfeksiyona ve osteoartiküler enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Enterokokların etken olarak izole edilme sıklık sıralaması ise hastane kaynaklı oluşan idrar yolu enfeksiyonları ve yara yerinde meydana gelen enfeksiyonlarında ikinci sıra, bakteriyemilerde de üçüncü sıra olarak bildirilmektedir. Toplumdan kaynaklanan enterokokların meydana getirdiği enfeksiyonlarda yapılan çalışmalarda izole edilen faktörlerde %80-90 oranında *E. faecalis*, %10-20 oranında *E. faecium*'un etkili olduğu belirtilmektedir (Aktepe vd., 2011; Atalay vd., 2012; Cömert vd., 2007).

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)'ün 2017 yılında oluşturduğu ve on beş ülkenin bilgilerinin yer aldığı raporda, izole edilen gram-pozitif etkenlerin en sık olarak koagülaz-negatif stafilokoklar, *Enterococcus* spp. ve *S. aureus* olduğu açıklanmıştır (Anonim, 2019d).

8.2. Ürine Sistem Enfeksiyonları

İdrar yolu enfeksiyonu, insanlarda en sık görülen hastane kaynaklı ve toplum kökenli enfeksiyonlardan biridir. Yılda 150 milyon vakanın görülmesi ile idrar yolu enfeksiyonları, dünya çapında önemli morbidite ve işyerinde üretkenliğin kaybindan sorumlu olmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonunun çoğunun oluşumuna (%80-%90) ekstra-intestinal *E. coli* suşları neden olsa da, son zamanlarda yapılan çalışmalarda *E. faecalis* suşları daha sık izole edilmiş ve bütün vakalarda %20'ye kadar nedensel ajanlar olduğu bildirilmiştir. *E. faecalis*, birinci basamak antimikrobiyal ajanlara doğal olarak dirençli oldukları için problem oluşturmaktadır. *E. faecalis* suşları yok edilmesi zor olan biyofilmler oluşturmaktadır. *E. faecalis* suşlarının %100'ünün ve idrar yolunda görülen *E. faecalis* suşlarının %70'inin biyofilm oluşturabileceği rapor edilmiştir (Hooton vd., 1996; Ronald, 2002; Seno vd., 2005; Beiranvand vd., 2012; O'Driscoll ve Crank, 2015; Abat vd., 2016; Kumar ve Das, 2016; Garg vd., 2017).

8.3. Endokardit

E. faecalis, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalık olan enfektif endokarditin üçüncü en sık nedenidir. Yapılan bir çalışma, transkateter aort kapak replasmanı yapılan hastalarda endokarditin en sık nedeninin enterokoklar olduğunu göstermektedir. Karışık enterokokal bakteriyemi için %5 ile monomikrobiyal *E. faecalis* bakteriyemisi için %13 arasında değişen tahmini bir Enfektif endokardit (EE) prevalansını gösteren sadece birkaç retrospektif ve vaka kontrol çalışması vardır (Fernández Guerrero vd., 2007; Murdoch vd., 2009; Chirouze vd., 2013; Pinholt vd., 2014; Amat-Santos vd., 2015; Bouza vd., 2015; Dahl vd., 2016).

Enfektif endokardit dahil olmak üzere şiddetli enterokok enfeksiyonları %20-40 yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir ve antimikrobiyal tedavideki ilerlemelere rağmen son 30 yıldır değişmeden kalmıştır. *E. faecalis* ve *E. faecium* klinik olarak en alakalı 2 tür olmasına rağmen, *E. faecalis* tüm EE vakalarının yaklaşık %97'sini oluşturur ve ağırlıklı olarak yaşlıları ve komorbiditeleri olan hastaları etkiler. *E. faecalis*, *E. faecium*'dan farklı olarak, daha az sıklıkla çoklu ilaca dirençlidir. Bununla birlikte, β -laktamların bakterisit aktivitesinin olmaması ve *E. faecium*'dan daha yüksek oranlarda biyofilm oluşturma yeteneği (sırasıyla %87-95 ve %16-29) olduğu için *E. faecalis* enfeksiyonları zor tedavi edilmekle birlikte ölüm oranlarının artmasına neden olmaktadır (Duprè vd., 2003; Baddour vd., 2005; Di Rosa vd., 2006; Miro vd.,2013; Baddour, 2015).

8.4. Bakteriyemi

Başlangıçta gastrointestinal sistemin zararsız florası olarak kabul edilen enterokoklar, son yirmi yılda cerrahi alan enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve bakteriyemi hastalığını da kapsayan hastane kaynaklı enfeksiyonların önemli bir nedeni olarak belirmiştir. *E. faecalis*, her türlü yaradan en sık izole edilen patojenlerden biridir ve cerrahi alan enfeksiyonlarından en sık izole edilen üçüncü patojendir. Ayrıca tüm dünyada önemli bir bakteriyemi nedeni olarak kabul edilmektedir. Sağlık çalışanlarının ellerininin *E. faecalis* tarafından kolonize olması, cansız yüzeylerde hayatta kalabilmesi nedeniyle yüzeylerle veya tıbbi ekipman ile temas yoluyla enfeksiyon kaynağı olarak düşünülmektedir (Giacometti vd., 2000;Teixeira ve Facklam, 2003; Anonim, 2004; Gjødsbøl vd., 2006; Chlebicki ve Kurup, 2008; Dowd vd., 2008 Haque, 2010; Pinholt vd., 2013 Abebe vd., 2014; Bhatt vd., 2015).

9. MATERYAL VE METOT

9.1. Materyal

Samsun ili ve ilçelerinde bulunan yerel üretici ve pazarlardan, marketler ile farklı satış noktalarından Şubat 2019-Mart 2021 tarihleri arasında 30'ar adet manda orijinli süt, yoğurt, peynir, kaymak ve dondurma (toplam 150) örneği toplanarak soğuk zincir altında en kısa süre içerisinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi AbD Mikrobiyoloji laboratuvarına getirildi ve aynı gün içinde *Enterococcus* spp.varlığı yönünden gerekli analizler gerçekleştirildi.

Bu kapsamda;

- i. Örneklerden *Enterococcus* spp. klasik kültür bazlı MALDI-TOF tekniği ile izole edildi,
- ii. PCR yöntemiyle izolatları *tuF* geni üzerinden konfirmasyonu tamamlandı,
- iii. Konfirmasyonu tamamlanan *Enterococcus* spp. izolatlarından *E. faecalis* ve *E. faecium* türleri multipleks PCR yöntemiyle belirlendi,
- iv. *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarında bulunan *VanA* ve *VanB* gen varlığı PCR yöntemiyle belirlendi,
- v. Vankomisine dirençli *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarının farklı antibiyotiklere direnç profili fenotopik olarak saptandı,
- vi. E Test yöntemi ile vankomisine dirençli izolatların MIC değeri saptandı.

9.2. Metot

9.2.1. *Enterococcus* spp. İzolasyonu

Örneklerdeki *Enterococcus* spp.'nin klasik kültür tekniği ile izolasyonunda Reisner vd., (2000), Domig vd., (2003) ile Sparbier vd., (2012) tarafından bildirilen yöntemler kullanıldı.

9.2.2. Ön Zenginleştirme

Her örnekten aseptik koşullarda filtreli steril plastik torbalara 25'er gr tartılıp, üzerine 225'er ml VRE Broth (Oxoid-CM0984 + Oxoid- Meropenem Supplement, SR0184) ile ön zenginleştirme amacıyla sulandırıldıktan sonra (Şekil 9.1) örnekler 37°C'de 18-24 saat süreyle inkübasyona bırakıldı (Şekil 9.2).



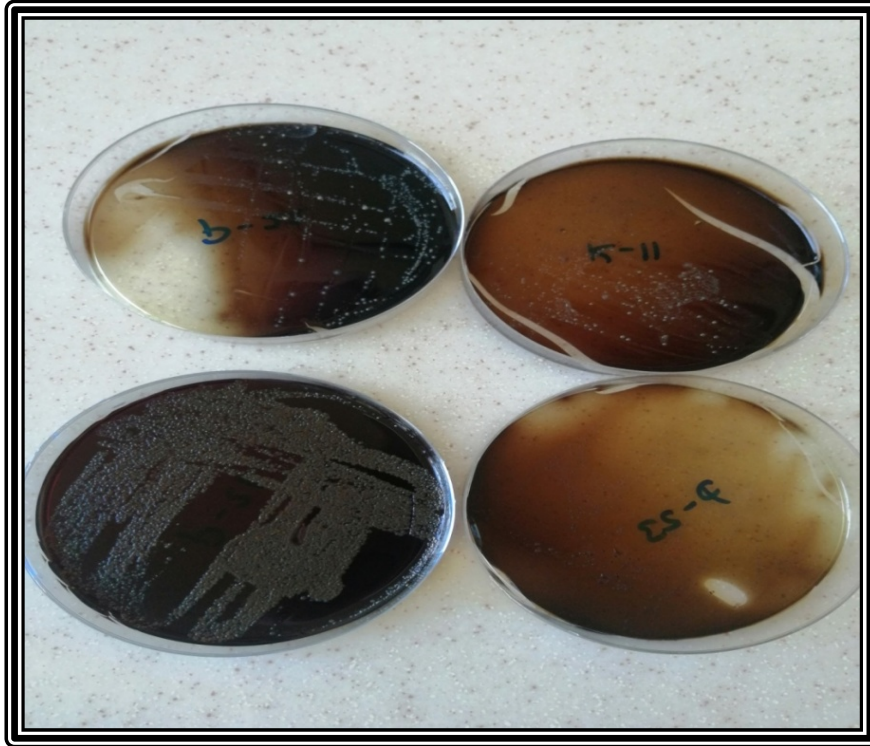
Şekil 9.1. Ön Zenginleştirme Amacıyla VRE Broth ile Homojenize Edilen Örnekler



Şekil 9.2. İnkübasyona Bırakılan Homojenize VRE

9.2.3. Katı Besi Yerine Ekim

Ön zenginleştirme sıvısından 1 öze dolusu alınarak VRE Agara (Oxoid-CM0985 + Oxoid-Meropenem Supplement, SR0184 + Vancomycin Supplement, SR0186) geçildi ve petriler 37°C’de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı (Şekil 9.3). Besi yerinde üreyen soluk gri-kahverengi ve siyah hareli kolonilerden Tryptic Soy Agar’a (TSA) (Merck-1.05458) geçilip MALDI-TOF yöntemi ile identifikasyon tamamlandı.



Şekil 9.3. VRE Agarda Şüpheli *Enterococcus* spp.Koloni Üreme Görüntüleri

Enterococcus spp. identifikasyonunda MALDI-TOF yöntemi ile çalışma VRE agarda üreyen şüpheli *Enterococcus* spp. izolatları TSA’ya geçildikten sonra MALDI-TOF (VITEK MS) ile analiz edilecektir. MALDI-TOF (VITEK MS) metodunda *Enterococcus* spp. şüpheli koloniden alınan az bir miktar ‘target’ (Biomereux) denilen cihaza ait metal bir tepsi üzerinde seçilmiş alanlara yerleştirilip kuruması beklendi ve 1’er µl. matriks (VITEC MS CHCA, 411071) daha sonra örnekler üzerine eklenip, tekrar havada kurutmaya bırakıldı. Matriks solüsyonu içerisinde % 50 “asetonitrile” ve % 2.5 “trifluoroaceticacid” içinde doymuş “ α -cyano-4-hydro-xycinnamic acid” bulunmaktadır. Örnekler hazırlandıktan sonra target olarak isimlendirilen plak “BrukerAutoflex III MALDI-TOF mass spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) cihazına yüklenerek cihazın

işlemi başlatıldı. 4000-10000 da kütle aralığında 20 Hz'lik bir lazer vuruş sıklığı ile lineer pozitif iyon modeli olarak elde edilen spektrum otomatik olarak kaydedildi ve dijital hale çevrilen veriler TOF (time of flight- uçuş zamanı) oluşturmak üzere biriktirildi ve cihaz içerisinde bulunan bir detektör yardımı ile bu durum saptandı. Elde edilen verilerin analizi “MALDI Biotyper software version 3.0” (Bruker Daltonik GmbH, Almanya) ile analiz edilerek dentifikasyon tamamlandı. MALDI-TOF (VITEK MS) yöntemi ile çalışılırken kendisine ait kalibrasyon kontrolü (myoglobin), pozitif kontroller; bir gram negatif (*E. faecium* ATCC 6057), bir gram pozitif (*E. faecalis* ATCC 51299) referans suş ve bir de negatif kontrol (distile su) kullanıldı (Sparbier vd., 2012).(Şekil 9.4).



Şekil 9.4. MALDI-TOF (VITEK MS) Cihazı

9.2.4. Genomik DNA Ekstraksiyonu

İzolatların DNA ekstraksiyonu kaynatma metoduna göre yapıldı, buna göre izolatlar Brain Heart Infusion broth (BHI) (Merck,1.10493) içerisinde 37°C de 24 saat inkube edildi ve buradan 300 µl alınarak steril ependorf tüplerine aktarılıp 10,000×g'de 5 dk santrifüj edildi, daha sonra süpernatant atılarak 500 µl PBS ilave edilip 95°C'lik su banyosunda 10 dakika süreyle bekletilip süre sonunda tekrar 10,000×g'de 5 dk santrifüj edilerek (Hettich Universal R320, Almanya) süpernatant templete DNA olarak PCR işlemi yapılana kadar -20°C'de muhafaza edildi (Ewers vd., 2004)

9.2.5. *Enterococcus* spp. İzolatlarının PCR ile Doğrulanması

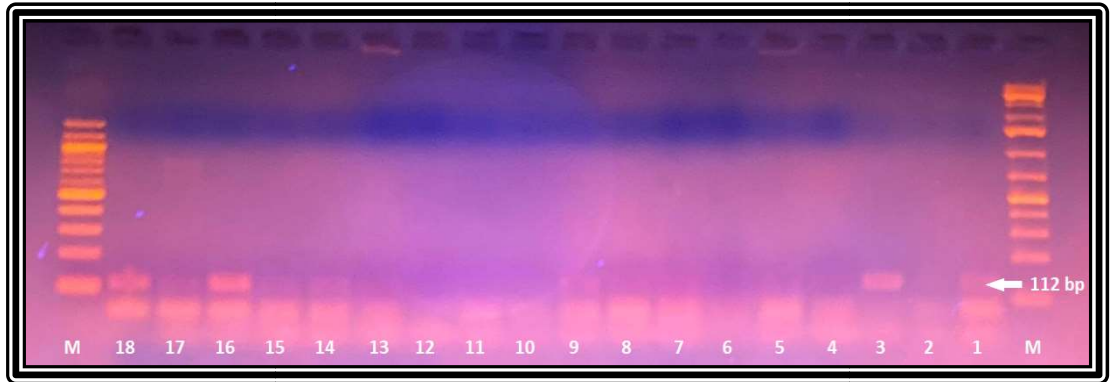
İdentifikasyonu tamamlanan izolatlar için PCR işlemleri Ke vd., (1999)'nın belirledikleri protokol gereği Tablo 9.1'de gösterilen gen sekansını oluşturan primer çiftleri kullanılarak PCR işlemi yapıldı.

Tablo 9.1. *tuF* geni primer dizileri

Hedef gen	Primer	Bp
<i>tuF</i>	F: TACTGACAAACCATTTCATGATG R: AACTTCGTCACCAACGCGAAC	112

9.2.6. PCR Amplifikasyonu ve Elektroforez

tuF geni için PCR karışımı, toplam 50µl hacimde 1X PCR Buffer, 1,5 mM MgCl₂, 100µM dNTP, 2U Taq-Polymerase (Sigma D4545), her primerden 0,5µM ve 10µl DNA olacak şekilde hazırlandı. *tuF* geni amplifikasyonu Thermal Cycler'da (Bio-Rad MJ mini Gradient CA-USA) koşulları ise 95°C'de 3 dakika ilk denatürasyon ve 35 siklus, 95°C'de 30 saniye denatürasyon, 55°C'de 30 saniye primer bağlanması, 72°C'de 1 dakika primer uzaması ve 72°C'de 7 dakika son uzama olarak gerçekleştirildi (Ke vd., 1999). Elde edilen ampliconların elektroforez işlemi %2'lik agaroz içinde 80 volt akımda Bio-Rad Power Pac Basic Power Supply (CA - USA) güç kaynağı ve Bio-Rad Wide Mini Sub-Cell GT Cell (CA-USA) elektroforez tankında gerçekleştirildi. Elektroforez sonunda *tuF* geni UV-transilluminatörde 112 bp'de görüntülendi (Şekil 9.5).



Şekil 9.5. *tuF* Geni Elektroforez Görüntüleri (M: 100 bp DNA marker, 1: pozitif kontrol 2: negatif kontrol 3-18: *Enterococcus* spp. izolatları)

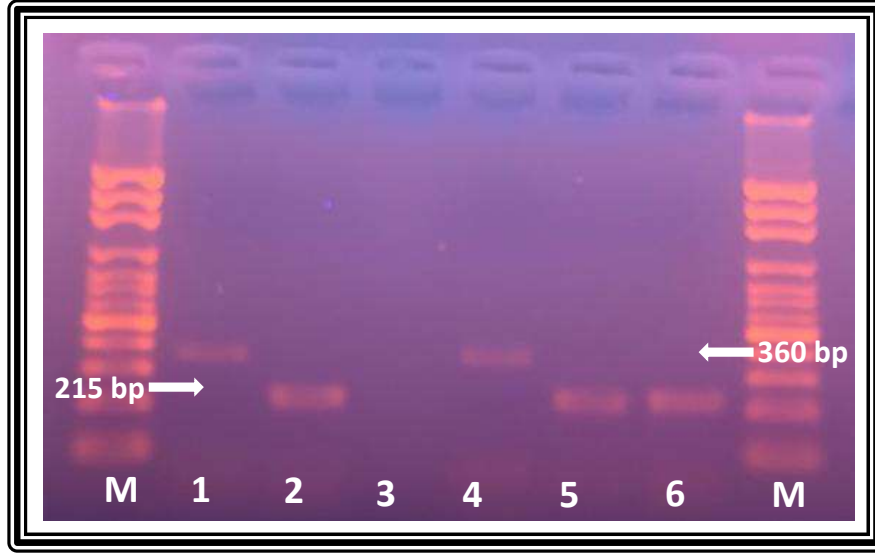
9.2.7. *Enterococcus* spp. İzolatlarından *E. faecalis* ve *E. faecium* Türlerinin Multipleks PCR ile Belirlenmesi

İdentifikasyonu tamamlanan izolatlar için PCR işlemleri Jackson vd. (2004)'nın belirledikleri protokol gereği Tablo 9.2'de gösterilen gen sekansını oluşturan primer çiftleri kullanılarak PCR işlemi yapıldı.

Tablo 9.2. *E. faecium* ve *E. faecalis* genleri primer dizileri

Hedef gen	Primer	Bp
<i>E. faecalis</i> (FLI-2)	F: ACTTATGTGACTAACTTAACC R:TAATGGTGAATCTTGGTTTGG	360
<i>E. faecium</i> (FMI-2)	F: GAAAAACAATAGAAGAATTAT R: TGCTTTTTTGAATTCTTCTTA	215

E. faecium ve *E. faecalis* genleri için için PCR karışımı, toplam 50 µl hacimde 1X PCR Buffer, 1,5 mM MgCl₂, 100 µM dNTP, 2 U Taq-Polymerase (Sigma D4545), her primerden 0,5µM ve 10µl DNA olacak şekilde hazırlandı. *E. faecium* ve *E. faecalis* genleri amplifikasyonu Thermal Cycler'da (Bio-Rad MJ mini Gradient CA -USA) koşulları ise 95°C'de 4 dakika ilk denatürasyon ve 30 siklus, 95°C'de 30 saniye denatürasyon, 55°C'de 1 dakika saniye primer bağlanması, 72°C'de 1 dakika primer uzaması ve 72°C'de 7 dakika son uzama olarak gerçekleştirildi.(Jackson vd., 2004). Elde edilen ampliconların elektroforez işlemi %2'lik agaroz içinde 80 volt akımda yapıldı. Elektroforez işlemi Bio-Rad Power Pac Basic Power Supply (CA-USA) güç kaynağı ve Bio-Rad Wide Mini Sub-Cell GT Cell (CA-USA) elektroforez tankında gerçekleştirildi. Elektroforez sonunda *E. faecium* geni UV-transilluminatörde 215 bp'de, *E. faecalis* geni 360 bp'de görüntülendi (Şekil 9.6)



Şekil 9.6. PCR ile *E. faecalis* ve *E. faecium* pozitif izolatların elektroforez görüntüleri (M: 100 bp DNA marker 1: pozitif kontrol (*E. faecalis* ATCC 51299) 2: pozitif kontrol (*E. faecium* ATCC 6057) 3:*E. faecalis* izolatu 4-5: *E. faecium* izolatları)

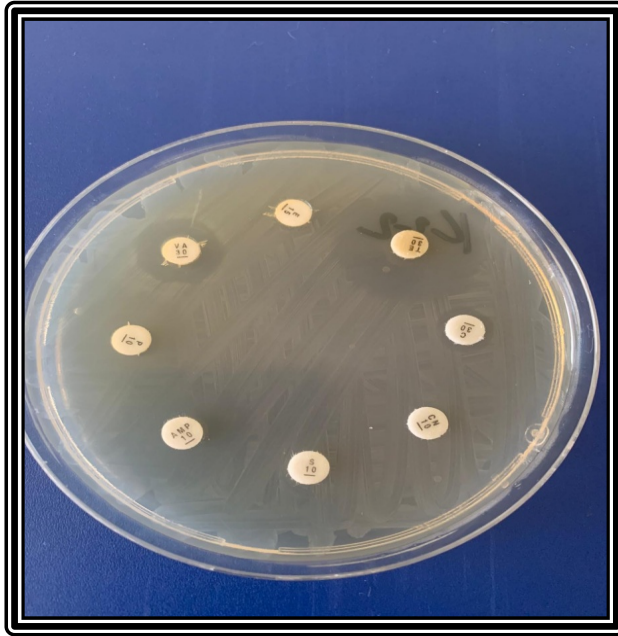
9.2.8. Vankomisin Antibiyotiğine Dirençli *E. faecalis* ve *E. faecium* İzolatlarının Farklı Antibiyotiklere Direnç Profilinin Fenotopik Olarak Belirlenmesi

Vankomisine dirençli izolatların antibiyotik dirençlilikleri EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing/2022) tarafından bildirilen yöntemler esas alınarak Mueller Hinton agarda disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir (EUCAST, 2022). Çalışmada elde edilen izolatların antibiyotik direnç özellikleri (Vankomisin-BIOTESTS151125E, Eritromisin-BIOTESTS160324C, Tetrasiklin-BIOTESTS151217B, Penisilin-BIOTESTS160418C, Kloroamfenikol-BIOTESTS160427B, Gentamisin-BIOTESTSCT0024B, Streptomisin-BIOTESTSCT0047B, Ampisilin-BIOTESTSCT0003B) disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. Bu amaçla, 24 saatlik izolatlara ait TSA'daki taze kültürlerden öze ile birkaç tane alındı ve içinde 5 ml %0,09'luk Fizyolojik Tuzlu Su (FTS) bulunan steril tüplerde süspansiyon edilerek McFarland dansitometre cihazı (Biosan) ile 0,5 McFarland (108 kob/ml) turbitideye ayarlandı. Daha sonra bu süspansiyon Mueller-Hinton Agar (Oxoid CM337, Hampshire-İngiltere) üzerine steril bir eküvyon çubuğu ile sürülerek ekildi. Bunu takiben petriyer oda ısısında 5-10 dakika kurutuldu ve her bir petriye birbirlerine eşit mesafede olacak şekilde 8 adet antibiyotik diski yerleştirildi. Antibiyotik disklerinin yerleştirilmesini takiben petriyer 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda antibiyotik disklerinin etrafındaki inhibisyon

zonlarının çapları ölçüldü. Elde edilen zon çapları, EUCAST'deki standartlar ile karşılaştırılarak izolatların antibiyotiklere karşı duyarlı, orta dirençli veya dirençli olarak sınıflandırılması yapıldı.



şekil 9.7. McFarland Dansitometre Cihazı (Biosan)



şekil 9.8. Antibiyotik Diskleri Yerleştirilmiş Mueller-Hinton Agar

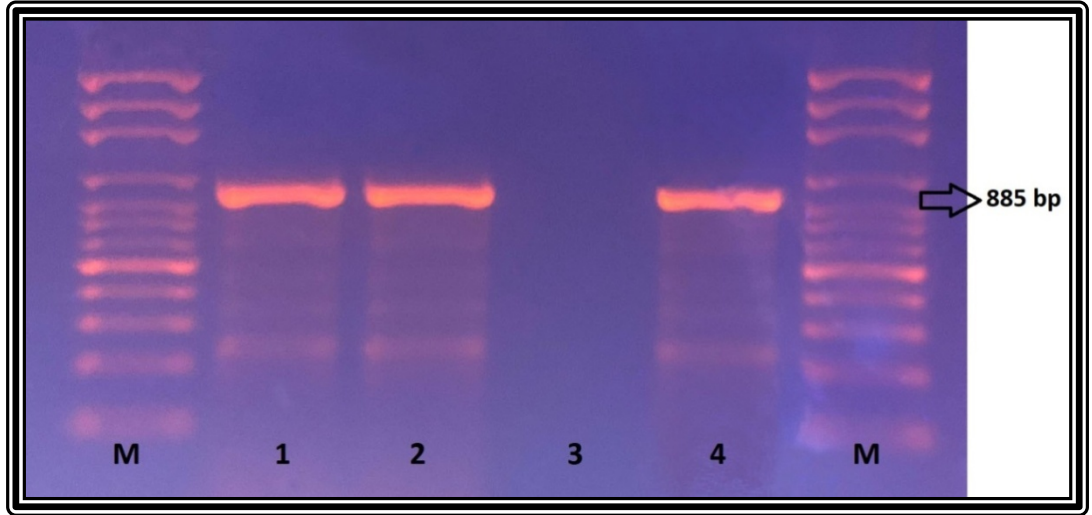
9.2.9. *E. faecalis* ve *E. faecium* İzolatlarında *VanA* ve *VanB* Gen Varlığının PCR Yöntemiyle Belirlenmesi

İdentifikasyonu tamamlanan izolatlar için PCR işlemleri Patel vd., (1997)'nin belirledikleri protokol gereği Tablo 9.3'de gösterilen gen sekansını oluşturan primer çiftleri kullanılarak PCR işlemi yapıldı.

Tablo 9.3. *VanA* ve *VanB* geni primer dizileri

Hedef gen	Primer	bp
<i>VanA</i>	F:CATGACGTATCGGTAAAATC R:ACCGGGCAGRGTATTGAC	885
<i>VanB</i>	F:CATGATGTGTCTCGGTAAAATC R:ACCGGGCAGRGTATTGAC	885

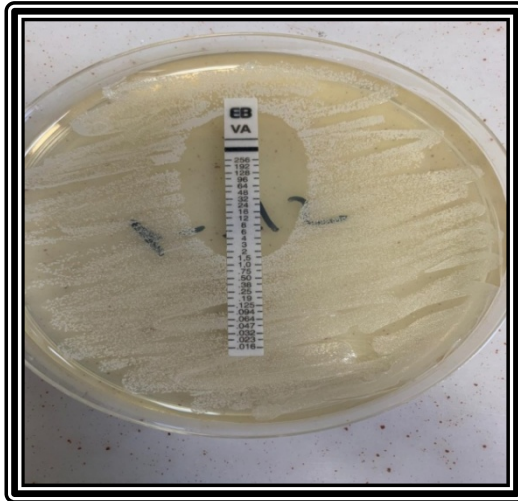
VanA ve *VanB* genleri için PCR karışımı, toplam 50 µl hacimde 1X PCR Buffer, 1,5 mM MgCl₂, 100 µM dNTP, 2 U Taq-Polymerase (Sigma D4545), her primerden 0,5µM ve 10 µl DNA olacak şekilde hazırlandı. Thermal Cycler'da (Bio-Rad MJ mini Gradient CA-USA) amplifikasyonu koşulları ise 94°C'de 5 dakika ilk denatürasyon ve 35 siklus, 94°C'de 1 dakika denatürasyon, 54°C'de 1 dakika primer bağlanması, 72°C'de 1 dakika primer uzaması ve 72°C'de 10 dakika son uzama olarak gerçekleştirildi (Patel vd., 1997). Elde edilen amplikonların elektroforez işlemi %2'lik agaroz içinde 80 volt akımda Bio-Rad PowerPac Basic Power Supply (CA-USA) güç kaynağı ve Bio-RadWide Mini Sub-Cell GT Cell (CA-USA) elektroforez tankında gerçekleştirildi. PCR tek tek yapıldı, aynı jelde yüklendi. Elektroforez sonunda *VanA* ve *VanB* genleri UV-transilluminatörde 885 bp'de görüntülendi (Şekil 9.9).



Şekil 9.9. PCR ile Tespit Edilen *VanA* ve *VanB* Genleri Elektroforez Görüntüsü. (M: 100 bp'lik DNA Marker 1:*VanA* pozitif *E. faecium* ATCC 700221 izolatı, 2. *VanB* pozitif *E. faecalis* ATCC 29212 izolatı, 3:negatif kontrol, 4: *VanA-VanB* pozitif kontrol izolatları

9.2.10. E-Test Yöntemi ile Vankomisine Dirençli İzolatların MIC Değerinin Saptanması

Disk difüzyon yöntemi ile vankomisine dirençli izolatların Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MIC) Etest (Epsilometertest) yöntemi ile belirlenmiş olup, bu amaçla TSA'da üretilen 24 saatlik taze kültürler McFarland dansitometre cihazı ile 0,5 McFarland'a (10^8 kob/ml) turbitideye ayarlandı ve bu suspansiyon Mueller-HintonAgar (Oxoid CM337) üzerine steril bir eküvyon ile ekildi. Daha sonra petriler oda sıcaklığında 10-15 dakika kurutulup, vankomisin E test stripler (BIOTESTS EBTest) yerleştirilerek petriler 35°C'de 18-24 saat inkübe edildi. İnkubasyon sonunda inhibisyon zonları ölçülerek izolatların MIC değerleri belirlendi (EUCAST, 2022).



Şekil 9.10. İnkubasyon Sonunda İnhibisyon Zonlarının Çapları Ölçülen İzolatların MIC değerleri

10. BULGULAR

Bu çalışmada, Şubat 2019-Mart 2021 tarihleri arasında Samsun ili ve ilçelerinde bulunan yerel üretici ve pazarlardan, marketlerden ve farklı satış noktalarından toplanan 30'ar adet manda orijinli süt, yoğurt, peynir, kaymak ve dondurma (toplam 150) örneği analiz edildi. Örneklerden *Enterococcus* spp. klasik kültür bazlı MALDI-TOF tekniği ile belirlendi. İzolatların konfirmasyonu *tuF* geni üzerinden PCR yöntemiyle tamamlandı. Vankomisin antibiyotiğine dirençli *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarının farklı antibiyotiklere direnç profili fenotopik olarak saptandı.

10.1. *Enterococcus* spp. İzolasyon ve İdentifikasyon Sonuçları

Analiz bulguları kapsamında; toplam 150 örneğin 60'nın (%40) *Enterococcus* spp. ile kontamine olduğu belirlendi. Bu 150 örnekten yapılan analiz sonucu 179 izolat elde edildi. Elde edilen izolatların 10'u (%11,8) süt, 21'i (%24,7) yoğurt, 18'i (%21,17) peynir, 22'si (%26) kaymak ve 14'ü (%16,5) dondurma olmak üzere toplam 85'i pozitif bulundu (Tablo 10.1).

Tablo 10.1. Manda Süt ve Ürünlerine ait *Enterococcus* spp. Verileri

Numune	Örnek Sayısı	<i>Enterococcus</i> spp. Pozitif Örnek Sayısı (%)	Analiz Edilen İzolat Sayısı	<i>Enterococcus</i> spp. Pozitif İzolat Sayısı/İzolat Kodu
Süt	30	8 (%26,6)	28	10 1s-a, 4s-a, 8s-b, 8s-c, 9s-a,9s-b,12s-a, 17s-a, 21s-b, 31s-b
Yoğurt	30	17 (%56,6)	32	21 5y-a,7y-a,11y-b,12y-a,12y-b, 13y-a,14y-a,15y-b,16y-a, 16y-b,17y-b,18y-b, 18y-a,20y-b, 21y-a, 23y-b, 24y-a, 27y-b, 29y-b, 30y-b, 30y-a
Peynir	30	11 (%36,6)	37	18 1p-a,5p-a,5p-b,6p-a,6p-c,7p-b,14p-a,14p-b,15p-a,15p-b,18p-b,21p-b,22p-a,22p-b, 26p-a,26p-b,28p-b, 30p-b
Kaymak	30	16 (%53,3)	36	22 3k-a,4k-b,5k-b,7k-b,8k-b,9k-a,11k-a,11k-b,12k-a,13k-a,1 3k-b,16k-a, 16k-c, 17k-a, 19k-a, 19k-b,19k-c,23k-a, 27k-c,28k-a,28k-c,30k-b
Dondurma	30	9 (%30)	46	14 1d-a,1d-b, 4d-a,4d-b,11d-c,17d-a,18d-a, 18d-c,19d-b,19d-c,22d-c,23d-b, 27d-b, 27d-c
TOPLAM	150	60 (%40)	179	85

Yaptığımız çalışmada 30 adet manda süt örneğinden 4 (%40) *E. faecalis*, 5 (%50) *E. faecium* ve 1 (%10) diğer *Enterococcus* spp. olmak üzere toplam 10 pozitif izolat tespit edildi (Tablo 10.2).

Tablo 10.2. Manda Sütü İzolatlarına ait *Enterococcus* spp. Verileri

Örnek/İzolat Sayısı	İzolat Kodu	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	Diğer <i>Enterococcus</i> spp.
Süt (n:10)	1s-a	-	-	+
	4s-a	+	-	-
	8s-b	-	+	-
	8s-c	-	+	-
	9s-a	-	+	-
	9s-b	-	+	-
	12s-a	-	+	-
	17s-a	+	-	-
	21s-b	+	-	-
	31s-b	+	-	-
	TOPLAM (%)	4 (%40)	5 (%50)	1 (%10)

Çalışılan 30 adet yoğurt örneğinden 7 (%33,3) *E. faecalis*, 9 (%42,8) *E. faecium*, 5 (%23,8) diğer *Enterococcus* spp. olmak üzere toplam 21 adet pozitif izolat belirlendi (Tablo 10.3).

Tablo 10.3 Manda Yoğurdu İzolatlarına Ait *Enterococcus* spp. Verileri

Örnek/İzolat Sayısı	İzolat Kodu	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	Diğer <i>Enterococcus</i> spp.
Yoğurt (n:21)	5y-a	-	+	-
	7y-a	-	-	+
	11y-b	-	-	+
	12y-a	+	-	-
	12y-b	+	-	-
	13y-a	-	+	-
	14y-a	-	-	+
	15y-b	-	-	+
	16y-a	-	+	-
	16y-b	-	+	-
	17y-b	-	+	-
	18y-a	+	-	-
	18y-b	+	-	-
	20y-b	-	+	-
	21y-a	-	+	+
	23y-b	-	-	-
	24y-a	+	-	-
	27y-b	+	-	-
	29y-b	+	-	-
	30y-b	-	+	-
30y-a	-	+	-	
TOPLAM (%)	7 (%33,3)	9 (%42,8)	5 (%23,8)	

Araştırmamız kapsamında yerel pazarlar ve marketlerden toplanan 30 adet peynir örneğinden 6'sında (%33,3) *E. faecalis*, 9'unda (%50,0) *E. faecium* ve 3'ünde (%16,6) diğer *Enterococcus* spp. olmak üzere toplam 18 pozitif izolat tespit edildi (Tablo 10.4).

Tablo 10.4 Manda Peyniri İzolatlarına ait *Enterococcus* spp. Verileri

Örnek/İzolat Sayısı	İzolat Kodu	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	Diğer <i>Enterococcus</i> spp.
Peynir (n:18)	1p-a	+	-	-
	5p-a	-	+	-
	5p-b	-	+	-
	6p-a	-	+	-
	6p-c	-	+	-
	7p-b	-	-	+
	14p-a	+	-	-
	14p-b	+	-	-
	15p-a	-	+	-
	15p-b	-	+	-
	18p-b	-	-	+
	21p-b	-	-	+
	22p-a	-	+	-
	22p-b	-	+	-
	26p-a	+	-	-
	26p-b	+	-	-
	28p-b	+	-	-
	30p-b	-	+	-
TOPLAM (%)		6 (%33,3)	9(%50,0)	3 (%16,6)

Çalışmamızda 30 adet kaymak örneğinden 7'sinde (%31,8) *E. faecalis*, 10'unda (%45,4) *E. faecium* ve 5'inde (%22,7) diğer *Enterococcus* spp. olmak üzere toplam 22 pozitif izolat tespit edildi (Tablo 10.5).

Tablo 10.5 Manda Kaymağı İzolatlarına ait *Enterococcus* spp. Verileri

Örnek/İzolat Sayısı	İzolat Kodu	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	Diğer <i>Enterococcus</i> spp.
Kaymak (n:22)	3k-a	-	+	-
	4k-b	+	-	-
	5k-b	-	-	+
	7k-b	-	-	+
	8k-b	+	-	-
	9k-a	-	+	-
	11k-a	+	-	-
	11k-b	+	-	-
	12k-a	-	-	+
	13k-a	-	+	-
	13k-b	-	+	-
	16k-a	+	-	-
	16k-c	+	-	-
	17k-a	-	-	+
	19k-a	-	+	-
	19k-b	-	+	-
	19k-c	-	+	-
	23k-a	-	-	+
	27k-c	+	-	-
	28k-a	-	+	-
28k-c	-	+	-	
30k-b	-	+	-	
TOPLAM (%)		7 (%31,8)	10 (%45,4)	5 (%22,7)

Yaptığımız analiz ve çalışmalar sonucunda 30 adet dondurma örneğinden 4'ünde (%28,5) *E. faecalis*, 8'inde (%57,1) *E. faecium* ve 2'sinde (%14,2) diğer *Enterococcus* spp. olmak üzere toplam 14 pozitif izolat tespit edildi (Tablo 10.6).

Tablo 10.6 Manda Dondurması İzolatlarına ait *Enterococcus* spp. Verileri

Örnek/İzolat Sayısı	İzolat Kodu	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	Diğer <i>Enterococcus</i> spp.
Dondurma (n:14)	1d-a	+	-	-
	1d-b	+	-	-
	4d-a	-	+	-
	4d-b	-	+	-
	11d-c	-	+	-
	17d-a	-	-	+
	18d-a	+	-	-
	18d-c	+	-	-
	19d-b	-	+	-
	19d-c	-	+	-
	22d-c	-	-	+
	23d-b	-	+	-
	27d-b	-	+	-
	27d-c	-	+	-
TOPLAM (%)		4 (%28,5)	8 (%57,1)	2 (%14,2)

Serotiplendirme çalışmamızda 85 adet izolatın 28'i (%32,9) *E. faecalis*, 41'i (%48,2) *E. faecium* olduğu belirlendi. Bu durum Tablo 10.7'da gösterilmiştir.

Tablo 10.7 Manda Süt ve Ürünlerine ait *Enterococcus* spp. Serotip Dağılımı

Örnek Orjini/ Sayısı	Klasik Kültür+ MALDI-TOF	PCR (<i>tuf</i> geni)	İzolat (PCR)	
	<i>Enterococcus</i> spp. Pozitif İzolat Sayısı	<i>Enterococcus</i> spp. Pozitif İzolat Sayısı	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>
Süt (n:30)	10	10	4	5
Yoğurt (n:30)	21	21	7	9
Peynir (n:30)	18	18	6	9
Kaymak (n:30)	22	22	7	10
Dondurma (n:30)	14	14	4	8
TOPLAM (n:150)	85	85	28 (%32,9)	41 (%48,2)

Yapılan antibiyotik dirençlilik testlerinde süt örneğinde pozitif *E. faecium* izolatının *VanA* direnç genine duyarlı olduğu belirlenmiştir. Yoğurt örneğinde *VanA* ve *VanB* direnç genleri araştırılmış ancak hiçbir suşta bu genlere rastlanmamıştır. Peynir örneğinde pozitif olan 2 *E. faecalis* izolatının *VanB* direnç geninde duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Kaymak örneğinde 2 pozitif *E. faecium* izolatından birinin

VanA, diğerinin *VanB* direnç genine duyarlı olduğu belirlenmiştir. Dondurma örneğinde 2 pozitif *E. faecium* izolatının birinin *VanB* direnç genine, diğerinin de *VanA* direnç genine duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Toplamda 7 pozitif izolatın 3'ünün (%42,8) *VanA*, 4'ünün (%57,1) *VanB* direnç genine duyarlı olduğu belirlenmiştir. Bu durum Tablo 10.8'de gösterilmiştir.

Tablo 10.8 Vankomisine Dirençli *E. faecalis* ve *E. faecium* İzolatlarına Ait Genotipik Direnç Profili

Örnek Orjini	İzolat Kodu ve Tür	Genotipik Direnç		
		Van A	Van B	Van A +Van B
Süt	12s-a <i>E. faecium</i>	+	-	-
Yoğurt	-	-	-	-
Peynir	14p-a <i>E. faecalis</i>	-	+	-
	28p-b <i>E. faecalis</i>	-	+	-
Kaymak	3k-b <i>E. faecium</i>	+	-	-
	9k-a <i>E. faecium</i>	-	+	-
Dondurma	4d-a <i>E. faecium</i>		+	-
	19d-b <i>E. faecium</i>	+	-	-
TOPLAM (%)		3 (%42,8)	4 (%57,1)	-

Yaptığımız çalışmada süt örneğinde *E. faecium* izolatlarının vankomisin, eritromisin, gentamisin ve streptomisin antibiyotiklerine dirençli olduğu, tetrasiklin ve kloroamfenikol antibiyotiklerine orta düzeyde dirençli olduğu, ampisilin ve penisilin antibiyotiklerine ise duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Peynir örneğinde *E. faecalis* izolatlarının vankomisin, eritromisin, tetrasiklin, kloroamfenikol ve penisilin antibiyotiklerine dirençli olduğu, tetrasiklin ve ampisilin antibiyotiklerine orta düzeyde dirençli olduğu, gentamisin ve streptomisin antibiyotiklerine ise duyarlı olduğu belirlenmiştir. Kaymak örneğinde *E. faecium* izolatlarının vankomisin, tetrasiklin, kloroamfenikol antibiyotiklerine dirençli olduğu, eritromisin antibiyotiğine orta düzeyde dirençli, tetrasiklin, kloroamfenikol, gentamisin, streptomisin, ampisilin ve penisilin antibiyotiklerine duyarlı olduğu belirlenmiştir. Dondurma örneğinde *E. faecium* izolatlarının vankomisin, eritromisin, tetrasiklin, streptomisin ve penisilin antibiyotiklerine dirençli, kloroamfenikol, gentamisin antibiyotiklerine orta düzeyde dirençli, tetrasiklin, kloroamfenikol, gentamisin, streptomisin, ampisilin ve penisilin

antibiyotiklerine ise duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Bu durum Tablo 10.9'de gösterilmiştir.

Tablo 10.9 Vankomisin Antibiyotiğine Dirençli *E. faecalis* ve *E. faecium* İzolatlarının Farklı Antibiyotiklere Karşı Fenotipik Direnç Profili (R: Dirençli; I: Orta düzeyde dirençli; S: Duyarlı)

Örnek Orjini	İzolat Kodu ve Tür	Fenotipik Direnç																							
		Vankomisin(30 µg/ml)VA			Eritromisin(15 µg/ml)E			Tetrasiklin(30 µg/ml)T			Kloramfenikol(30 µg/ml)C			Gentamisin(10 µg/ml)CN			Streptomisin(30 µg/ml)S			Ampisilin(10 µg/ml)AMP			Penisilin(10 IU)P		
		Zonçapı(mm)R: ≤14 I:15-16S: ≥17			Zonçapı (mm)R: ≤13I:14-22S: ≥23			Zonçapı (mm)R: ≤14 I:15-16S: ≥17			Zonçapı (mm)R: ≤12I:13-17S: ≥18			Zonçapı (mm)R: ≤12I:S: ≥13			Zonçapı (mm)R: ≤11I:12-13S: ≥14			Zonçapı (mm)R: ≤12I:S: ≥13			Zonçapı (mm)R: ≤14 I:S: ≥15		
		R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S
Süt	12s-a <i>E. faecium</i>	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	
Yoğurt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Peynir	14p-a <i>E. faecalis</i>	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	
	28p-b <i>E. faecalis</i>	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	
Kaymak	3k-b <i>E. faecium</i>	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	
	9k-a <i>E. faecium</i>	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	
Dondurma	4d-a <i>E. faecium</i>	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	
	19d-b <i>E. faecium</i>	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	
TOPLAM (%)		7	0	0	5	2	0	3	2	2	3	2	2	1	1	5	2	0	5	0	3	4	3	1	3

Tablo 10.10 Vankomisin Antibiyotiğine Dirençli *E. faecalis* ve *E. faecium* İzolatlarına Ait Farklı Antibiyotiklere Karşı Çoklu Fenotipik Direnç Profili

Antibiyotik	VRE İzolat Fenotipik Antibiyotik Dirençlilik	
	<i>E. faecalis</i> (n:2)	<i>E. faecium</i> (n:5)
Vankomisin (30 µg/ml)	2(%100)	5(%100)
Eritromisin (15 µg/ml)	2(%100)	3(%60)
Tetrasiklin (30 µg/ml)	1 (%50)	2 (%40)
Streptomisin (30 µg/ml)	-	2(%40)
Penisilin (10 IU)	2(%100)	1(%20)
Kloramfenikol (30 µg/ml)	2(%100)	1(%20)
Gentamisin (10 µg/ml)	-	1(%20)
Ampisilin (10 µg/ml)	-	-

Çalışmamızda *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının vankomisin antibiyotiğine %100 oranında dirençli olduğu, *E. faecalis* suşunun eritromisin antibiyotiğine %100, *E. faecium* suşunun %60 oranında dirençli olduğu, *E. faecalis* suşunun tetrasiklin antibiyotiğine %50, *E. faecium* suşunun %40 oranında dirençli olduğu, streptomisin antibiyotiğine *E. faecium* suşunun %40 oranında dirençli olduğu, penisilin antibiyotiğine *E. faecalis* suşunun %100, *E. faecium* suşuna %20 oranında dirençli olduğu belirlenmiştir. *E. faecalis* suşunun kloroamfenikol antibiyotiğine %100 oranında dirençli olduğu, *E. faecium* suşunun ise %20 oranında dirençli olduğu belirlenmiştir. *E. faecium* suşunun gentamisin antibiyotiğine %20 oranında dirençli olduğu ve ampisilin antibiyotiğine ise hiçbir suşun direnç göstermediği belirlenmiştir. Bu durum Tablo 10.10'da gösterilmiştir.

Tablo 10.11 Vankomisine Dirençli *E. faecalis* ve *E. faecium* İzolatlarının Antibiyotik Direnç Profili

Örnek Orjini	İzolat Kodu ve Tür	Fenotipik Direnç	Genotipik Direnç	E test/MIC (mg/l)
Süt	12s-a <i>E. faecium</i>	+	Van A	≥4 mg/l
Yoğurt	-	-	-	-
Peynir	14p-a <i>E. faecalis</i>	+	Van B	≥16 mg/l
	28p-b <i>E. faecalis</i>	+	Van B	≥32 mg/l
Kaymak	3k-b <i>E. faecium</i>	+	Van A	≥2 mg/l
	9k-a <i>E. faecium</i>	+	Van B	≥2 mg/l
Dondurma	4d-a <i>E. faecium</i>	+	Van B	≥4 mg/l
	19d-b <i>E. faecium</i>	+	Van A	≥16 mg/l

Çalışmamızda süt örneğindeki *E. faecium* suşunun *VanA* genine (≥4 mg/l MIC), peynir örneğindeki *E. faecalis* suşlarının *VanB* genine (≥16 mg/l ve ≥32 mg/l), kaymak örneğindeki *E. faecium* suşunun *VanA* genine (≥2 mg/l MIC) ve diğer *E. faecium* suşunun *VanB* genine (≥2 mg/l MIC) , dondurma örneğindeki *E. faecium* suşunun *VanB* genine (≥4 mg/l) ve *E. faecium* suşunun *VanA* genine (≥16 mg/l) dirençli olduğu belirlenmiştir. Bu durum Tablo 10.11'de gösterilmiştir.

11. TARTIŞMA

Yapılan literatür taramalarında farklı hayvan türlerine ait süt ve süt ürünlerinde vankomisine dirençli enterokok türleri ve izolatlarda direnç profilinin genotipik olarak belirlenmesi amacıyla çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Ancak gerek dünyada gerekse ülkemizde çalışma konusu olan manda süt ve ürünlerinde etken ve antibiyotik direnç profili noktasında yeterli çalışmaya ulaşılamamıştır. Yapılan araştırmalar ve değerlendirmeler neticesinde çalışmamızın tartışma bölümünde manda dışındaki diğer çiftlik hayvanlarını kapsayan araştırmalara da yer verilmiştir.

Pereira vd. (2017), Brezilya'da çiğ manda sütü örnekleri ile yapılan çalışmada tanımlanan 79 *Enterococcus* spp. izolatın 51'i (%64,56) *E. faecalis*, 23'ü (%29,11) *E. faecium*, 2'si (%2,53) *E. durans* ve 3'ü (%3,80) *Enterococcus* spp. olduğu bildirilmiştir. Bulduğumuz sonuçlar Pereira vd. (2017)'nin çalışması sonucu elde ettiği bulgular arasında farklılık göstermektedir. Elde ettiğimiz sonuçların Pereira vd. (2017)'nin bulduğu sonuçlardan düşük olduğu tespit edilmiştir. Farklı coğrafi bölgelerde yaşayan manda ırklarının çeşitlilik göstermesi oluşan farklılıklar açısından belirleyici olacaktır (Pereira vd. 2017).

Kirilov vd. (2011) tarafından Bulgaristan'da manda sütünden elde edilen 3 adet peynirin de numune olarak kullanıldığı çalışmada 107 adet laktik asit bakterisi izole edildiği belirtilmiştir. Elde edilen 58 izolattan 34'ünün (%99,5) *E. faecium*, 22'sinin (%99,3) *E. durans*, 2'sinin (%99,6) *E. faecalis* olarak tanımlandığı ifade edilmektedir. *E. faecium* ve *E. faecalis* türlerinin tamamen olgunlaşmış peynirlerde büyük ölçüde baskın türler olduğu ve *E. durans* türünün daha düşük derecede olduğu bildirilmiştir. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bulguların Kirilov vd. (2011) nin çalışma sonuçlarından yüksek olduğu tespit edilmiştir. Değerler arasındaki bu farklılığın iklim şartlarına bağlı olarak temin edilen numune sayısının fazla olmasından kaynaklanabileceği ile açıklanabilir (Kirilov vd. 2011).

Türkiye'de manda süt ve süt ürünlerinde *Enterococcus* spp. varlığı ile antibiyotik direnç özelliğinin belirlenmesine ilişkin çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle inek, koyun, keçi vb hayvanlarla yapılan çalışmalar da tartışmaya dahil edilmiştir.

Kročko vd.(2011), Slovakya'da 60 adet koyun sütü örneği ve 101 adet inek sütü örneği ile yaptıkları çalışmada koyun sütünden elde edilen izolatların 42'sinin

(%70) *E. faecalis* ve 18'inin (%30) *E. faecium*, inek sütünden elde edilen izolatların 52'sinin (%51,5) *E. faecalis* ve 11'inin (%11) *E. faecium* olduğu bildirilmiştir. Çalışmamız sonuçlarının Kročko vd. (2011)'nin elde ettiği sonuçlardan daha düşük olduğu görülmektedir. Farklı tür hayvanlardan alınan süt örneklerinin incelenmesi ve araştırmacının bölgesel şartlara bağlı olarak aldığı numune sayısının fazla olmasından kaynaklanan farklılıklar belirleyici olacaktır.

Hosseini vd. (2016) tarafından İran'da çiğ süt, peynir ve farklı çiftlik hayvanlarından alınan toplam 200 adet örnek ile yapılan çalışmada 135 adet enterokok izole edildiği ve bu izolatların 24 (%17,8)'ünün çiğ süt ve 6 (%4,4)'sının peynirlerden elde edildiği belirtilmiştir. İncelenen 135 enterokok izolatının 65'inin (%48,15) *E. faecalis*, 59'unun (%43,7) *E. faecium*, 9'unun (%6,65) *E. avium* ve 2'sinin (%1,5) *E. gallinarum* olarak tanımlandığı ifade edilmektedir. *E. faecalis* izolatlarının 14'ünün (%46,6) süt ürünlerinde bulunduğu belirtilmektedir. Bulduğumuz sonuçlar (Hosseini vd. 2016)'nin çiğ süt ve peynir izolatlarındaki sonuçlarından yüksektir. Bulguların yüksek olmasının bölgesel iklim koşulları ve hayvan türlerindeki farklılıktan ileri geldiği düşünülmektedir.

Bouymajane vd. (2018), Mayıs 2015-Nisan 2017 yılları arasında Morokko'da yapılan çalışmada 150 çiğ inek sütü örneğinden 17'sinde (%11,3) *Enterococcus* spp. izole edildiği bildirilmiştir. İzolatların, 11 (%64,7)'inin *E. faecalis*, 3 (%17,6)'ünün *E. faecium*, 2 (%11,8)'sinin *E. durans* ve 1 (%5,9)'inin *E. hirae* olarak tanımlandığı ifade edilmektedir. Bouymajane vd. (2018)'nin çalışması sonucu elde ettiği değerleri çalışma sonuçlarımızdan düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışılan örnek sayıları aynı olmasına rağmen çalışmamızın sonuçlarının yüksek olmasının nedeni olarak araştırmamızda farklı hayvan türünden alınan süt ve ürünlerinin çeşitliliğinden kaynaklandığını düşünmek belirleyici olacaktır.

Wu vd. (2016), Çin'de yaptıkları çalışmada 280 adet inekten topladıkları süt örneklerinde 60 adet (%21,4) *Enterococcus* spp. izolatu tespit ettiklerini bildirmişler. Bu izolatların *E. hirae* (%68,3), *E. faecium* (%25,0), *E. mundtii* (%3,3) ve *E. durans* (%3,3) olarak tanımlanmışlardır. Bulduğumuz *E. faecium* sonuçları Wu vd. (2016) tarafından elde edilen sonuçlara kıyasla yüksektir. Bu farklılığın da aldığımız numune sayısı ile araştırmacının incelemeye aldığı numune sayısı arasındaki farklılık ve bölgeye bağlı iklim koşullarından ileri geldiği düşünülmektedir.

Róžańska vd. (2019) tarafından 2014-2017 yılları arasında Polonya'da yapılan araştırmada toplam 2000 mastitisli inek sütünün örneğinden 426 (%21,3) *Enterococcus* spp. izole edilmiştir. Bu izolatların 360 (%84,5)'i *E. faecalis*, 35 (%8,21)'inin *E. faecium* olarak tanımlandığı bildirilmiştir. Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz bulgular ile Róžańska vd. (2019)'nın araştırma değerleri arasında farklılık bulunmaktadır. Róžańska vd. (2019)'nın çalışmasında elde ettiği sonuçlar araştırmamız bulgularından yüksektir. Bu farklılığın araştırmalarda kullanılan numunelerin mastitisli olması, örnek ve izolat sayılarının yüksek olması ve bölgesel iklim koşullarından kaynaklandığının düşünülmesi açıklayıcı olacaktır.

Sadek vd.(2014), Mısır'da 50 adet çiğ süt ile yapılan çalışmada, 38 adet (%76) *E. faecalis* tanımlandığı bildirilmiştir. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bulgular Sadek vd. (2014) tarafından bulunan sonuçlardan düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışılan bölge ve hayvan türlerinin farklı olması açıklayıcı bir sebep olarak görünmektedir.

Hammad vd. (2015), Mısır'da bulunan perakende mağazalardan toplanan 100 adet çiğ süt numunesinden 120 enterokok izolatı elde edildiği belirtilmektedir. Elde edilen izolatların 37 (%30,8)'sinin *E. faecium*, 13 (%10,8)'ünün *E. faecalis* olarak tanımlandığı belirtilmiştir. Hammad vd. (2015) tarafından yapılan çalışma sonucunda elde edilen değerlerin çalışmamız sonucunda bulduğumuz değerlerden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Oluşan bu farklılık çalışmamızda kullanılan numune sayısının yüksek ve numune çeşidinin farklı olması, numune toplanan bölgelerin de farklı olması ile açıklanabileceği düşünülmektedir.

Chajęcka-Wierzchowska vd. (2020), Polonya'da bulunan süpermarket, market ve yerel mağazalardan toplanan 75 yumuşak peynir mayası peyniri, 46 yarı sert peynir mayası peyniri, 91 sert peynir mayası peyniri, 88 ekşi süt peyniri (olgunlaşmamış, eskitilmiş) ve diğer 20 süt ürünü dahil olmak üzere 320 tüketime hazır örnekten 189 suş izole edildiği ve 182 adet enterokok suşu identifiye edildiği bildirilmiştir. Analiz edilen örneklerde *E. faecium* (%53,4) ve *E. faecalis* (%34,4) oranında tanımlandığı ifade edilmektedir. Düşük oranda *E. gallinarum* (%6,3) ve *E. casseliflavus* (%2,5) identifiye edildiği, *E. durans* ve *E. hirae* türlerinin tespit edilmediği bildirilmiştir. Bulduğumuz sonuçların Chajęcka-Wierzchowska vd. (2020)'nin çalışmalarıyla karşılaştırıldığında hemen hemen benzer olduğu görülmektedir.

Jamet vd. (2012), Fransa'da 74 adet çiğ ve 52 adet pastörize olmak üzere toplam 126 adet inek, koyun ve keçi sütünden elde edilen Fransız peyniri ile yapılan çalışmada, pastörize süt peynirlerinde %44 oranında, çiğ süt peynirlerinde %92 oranında *Enterococcus* spp. izole edildiği bildirilmiştir. %81 *E. faecalis*, %13 *E. faecium*, %6 *E. durans* tanımlandığı belirtilmiştir. Jamet vd. (2012)'nin elde ettiği sonuçların çalışmamız sonuçlarından yüksek olduğu görülmektedir. Numunelerin enterokoklar tarafından yüksek düzeyde kontaminasyonu, bu bakterilerin pastörizasyon sıcaklığına dirençli olması, farklı substratlara ve gelişme koşullarına (düşük ve yüksek sıcaklık, aşırı pH, tuzluluk) direnç göstermesi ve bu ortamlarda üremesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Biendo vd, 2010). Coğrafi bölgeye bağlı farklı hayvan ırk ve türleri ile çalışılması alınan farklı sonuçlar açısından belirleyici nitelikte olacaktır.

Acurcio vd. (2014), Brezilya'da koyunlardan elde edilen 20 süt örneğinde laktik asit bakteri türlerinin izole edildiği bildirilmiştir. İzolatların 11'inde (%56,25) *E. faecium*, 6 (%31,25)'sında *E. durans* ve 3 (%12,5)'ünde *E. casseliflavus* tanımlandığı ifade edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları Acurcio vd. (2014)'nin elde ettiği değerlere kıyasla yüksektir. Bu yüksek değerlerin farklı hayvan türü ile çalışılması ve araştırmamızda kullandığımız numune sayısının yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Výrostková vd. (2021), Slovakya'da 10 koyun ve 10 keçi geleneksel peynirlerinden 110 adet *Enterococcus* spp. izole edildiği bildirilmiştir. Bu 110 izolatin 12'si (8 izolat keçi peyniri, 4 izolat koyun peyniri) *E. faecium*, 28'i (13 izolat keçi peyniri, 15 izolat koyun peyniri) *E. faecalis* ve 12'si (8 izolat keçi peyniri, 4 izolat koyun peyniri) *E. durans* olarak tanımlandığı bildirilmektedir. Výrostková vd. (2021) araştırma sonucu ulaştığı *E. faecalis* sayıları ile çalışmamız sonucu elde ettiğimiz *E. faecalis* sayıları yaklaşık olarak benzerlik göstermektedir.

Furlaneto-Maia vd. (2014), tarafından Brezilya'da yapılan çalışmada 56 adet yumuşak peynir örneklerinden enterokok izole edildiği ve türlerin %100 oranında enterokok olduğu belirtilmektedir. İzolasyon sonunda %58,33 oranında *E. faecium*, %27,77 oranında *E. faecalis*, %11,11 oranında *E. casseliflavus* ve %2,7 oranında *E. gallinarum* olarak tanımlandığı ifade edilmektedir. Bulduğumuz sonuçlar, Furlaneto-Maia vd. (2014)'nin sonuçları ile farklılık göstermektedir. Çalışmamızın sonuçlarının Furlaneto-Maia vd. (2014)'nin sonuçlarından düşük değerde olduğu tespit

edilmiştir. Bu farklılığın nedeninin coğrafi bölgenin farklı olması ve çalışılan örneğin yapı olarak mikrobiyel gelişime daha elverişli olduğu düşünülmektedir.

Şanlıbaba vd. (2018) tarafından Ankara’da yapılan çalışmada beyaz peynir, kaşar, tulum, ezine, lor, örgü ve civil peynir olmak üzere toplam 215 örnekten 213 *Enterococcus* spp. izole edildiği bildirilmiştir. İzolatların 88 (%41,3)’inin *E. faecium* ve 125 (%58,7)’inin *E. faecalis* olarak tanımlandığı belirtilmiştir. Şanlıbaba vd. (2018) ‘nin yaptığı çalışma ile çalışmamız kapsamında elde ettiğimiz bulgular arasında farklılık görülmektedir. Şanlıbaba vd. (2018) tarafından elde edilen sonuçlar çalışmamız bulgu değerlerinden yüksektir. Bu farklılığın nedeninin çalışılan örneğin tek tip olup farklı üretim işlemleri sonucu elde edilen çeşitlerinin numune olarak kullanılmasından ileri geldiği düşünülmektedir.

Mürşitoğlu (2019), Hatay ilinde satışa sunulan 120 çiğ inek sütü örneğinden 95 adet (%79,2) *Enterococcus* spp. izole etmiştir. İzolatların 87’si (%91,6) *E. faecalis*, 5’i (%5,3) *E. faecium*, 2’si (%2,1) *E. durans* ve 1’i (%1,1) *E. gallinarium* olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmada elde edilen izolat sayısı ile çalışmamızda bulduğumuz izolat sayılarında yaklaşık olarak benzerlik tespit edilmiştir.

Keçeci vd. (2016), tarafından Kayseri’de 150 adet inek sütü ile yapılan çalışmada, 84 adet (%56) pozitif *Enterococcus* spp. izole edildiği bildirilmiştir. Enterokok türlerinin 24 (%16) sağlıklı, 60 (%40) mastitisli inek sütü örneğinden izole edildiği ifade edilmektedir. İzolatların 57 (%68)’si *E. faecalis*, 8 (%9)’i *E. faecium*, 19 (%23)’ü diğer *Enterococcus* spp türleri olarak tanımlandığı bildirilmiştir. Keçeci vd. (2016)’nin araştırmasında incelediği örnek sayısı ve elde ettiği izolat sayısı ile çalışmamız sonucu elde ettiğimiz bulgular ile hemen hemen aynıdır.

Ayhan (2021) tarafından Aksaray’da satışa sunulan 22 adet tulum peyniri ile yapılan çalışmada, 62 adet *Enterococcus* spp. izole edildiği bildirilmiştir. Tür düzeyinde incelediğinde *E. faecium* 30 (%48,3), *E. faecalis* 25 (%40,3) ve *E. durans* 7 (%11,2) olarak rapor edilmiştir. Ayhan (2021) tarafından yapılan çalışma sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçları arasında *E. faecalis* türleri oranlarında yaklaşık olarak benzerlik görülmektedir.

Yoğurtçu (2011), tarafında Isparta ilinde yapılan çalışmada 47 enterokok suşunun tür düzeyinde 21 (%44,6)’i *E. faecium*, 14 (%29,7)’ü *E. durans* ve 12

(25,5)'si *E. faecalis* olarak tanımlandığını bildirmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile Yoğurtçu (2011) tarafından yapılan araştırma sonuçları arasında farklılık görülmektedir. Çalışmamız sonucu elde edilen bulgular Yoğurtçu (2011) tarafından yapılan çalışma sonuçlarından yüksektir. Yüksek değerlerin nedeninin çalışılan numune sayılarından ileri geldiği düşünülmektedir.

Erbas vd. (2016), Aydın ilinde yaptığı çalışmada 242 inekten toplanan 600 mastitisli inek sütü örneğinden 94 (%15,6) *Enterococcus* spp. izole ettiğini bildirmiştir. İzole edilen ve tanımlanan 94 izolat, cins ve tür düzeyinde PCR kullanılarak *Enterococcus* spp. olarak saptanmıştır. Bunlardan 56'sının *E. faecalis*, 20'sinin *E. faecium*, 11'inin *E. hirae* ve 7'sinin *E. durans* olduğu belirtilmiştir. Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz bulgular *E. faecalis* oranında Erbas vd. (2016) tarafından yapılan araştırma sonuçlarına göre düşük, *E. faecium* oranında yüksek bulunmuştur. Bu farklılığın nedenini coğrafya bölgesinin hayvancılık için verimli olmasından kaynaklandığı şeklinde açıklamak doğru olacaktır.

Gürkan vd. (2021), Ankara'da 20 adet çiğ süt ve 20 adet peynir ile yapılan çalışmada çiğ süt örnekleri izole edilmiştir. Çiğ süt izolatlarının 11 (%5,5)'i *E. faecalis* ve 6 (%15)'si *E. faecium*, peynir izolatlarının 12 (%30)'si *E. faecalis* ve 8 (%20)'i *E. faecium* olarak tanımlandığı bildirilmiştir. Bulduğumuz çalışma sonuçları ile Gürkan vd. (2021) tarafından ulaşılan değerlerden yüksektir ve bu nedenle çalışmamızla uyumlu değildir. Belirlenen bu yüksek değerlerin nedeninin çalışmamızda kullandığımız numune çeşitliliği ve sayısından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Muş, (2014)'un Güney Marmara bölgesinin bazı illerinden (Bursa, Yalova, Balıkesir) topladığı 20 süt (pastörize, çiğ), 85 peynir, 15 tereyağ, 15 kefir, 15 yoğurt olmak üzere toplam 150 örnek ile gerçekleştirdiği izolatların 55 (% 49,5)'inin *E. faecium*, 46 (% 41,4)'sının *E. faecalis*, 9 (% 8,1)'unun *E. durans* ve 1 (% 0,9)'ünün *E. gallinarum* olmak üzere toplam 111 adet enterokok suşunun identifiye edildiği belirtilmektedir. *E. avium* suşunun saptanmadığı ifade edilmektedir. Muş, (2014)'un çalışma sonuçları, çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulardan yüksektir, bu nedenle uyumlu değildir. Örnek sayısı olarak aynı çalışılması, izolat sayısının çalışmamıza göre fazla olması ve ürün çeşitliliğinde farklı olarak pastörize süt, tereyağ ve kefir de incelendiği için Muş, (2014)'un bulgularının yüksek olmasının kaçınılmaz olduğu düşünülmektedir.

Pereira vd. (2017), çiğ manda sütü örneklerinden elde edilen 79 izolatın 11'inde (%13,9) nitrofurantoin, 10 (%12,7)'unda tetrasikline, 1 (%1,3)'inde kloramfenikole, 1 (%1,3)'inde streptomisine, 1 (%1,3)'inde norfloksasine ve 1 (%1,3)'inde eritromisine dirençli olduğu bildirilmiştir. 47 izolat (%59,5) norfloksasine, 46 izolat (%58,2) siprofloksasine, 41 izolat (%51,9) eritromisine ve 5 izolat (%6,3) nitrofurantoin orta düzeyde dirençli olarak bildirilmiştir. Pereira vd. (2017) tarafından yapılan antibiyotik çalışması sonuçlarında araştırmamız sonucu ulaştığımız bulgulardan farklı olan antibiyotiklerde yüksek değerlere rastlanılmıştır. Çalıştığımız antibiyotiklerden farklı diğer antibiyotiklerde yüksek değerler görülmüştür. Pereira vd. (2017) tarafından yapılan çalışmada enterokoklara karşı en yüksek dirençlilik norfloksasine bulunmuştur.

Bouymajane vd. (2018), antibiyotik dirençlilik çalışmalarında, *Enterococcus* spp. izolatlarının %100'ünün (17/17) en az bir antimikrobiyal, %82,3'ünün (14/17) iki veya daha fazla antimikrobiyal ve %17,6'sının (3/17) üç veya daha fazla antimikrobiyallere dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Tüm *Enterococcus* türlerinin ampisiline dirençlilik gösterdiğini bildirilmiştir. *E.faecalis*'in %52,9 (9/17) oranında, *E. faecium*'un %11,8 (2/17) oranında, *E. durans*'ın %11,8 (2/17) oranında ve *E. hirae*'nin %5,9 (1/17) oranında streptomisin dirençliliğini bildirmişlerdir. Yaz aylarında antibiyotiklere karşı yüksek bir direnç yüzdesi kaydedilirken, ampisilin (%75,0), streptomisin (%50,0) ve tetrasiklin (%50,0), kış aylarında bu değer ampisilin (%8,3), streptomisin (%16,6), tetrasiklin (%12,9) olarak daha düşük değer olduğunu belirtmişlerdir. Tüm izolatların vankomisin, nitrofurantoin ve gentamisine duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Farklı *Enterococcus* izolatları için oluşturulan direnç profili, 11'inin *E. faecalis*, 3'ünün *E. faecium*, 2'sinin *E. durans* ve 1'inin *E. hirae* olarak tanımlandığı bildirilmiştir. Bouymajane vd. (2018) tarafından yapılan çalışmada elde edilen tetrasiklin direnç oranı ile çalışmamız sonucu elde ettiğimiz tetrasiklin direnç oranının yaklaşık değerlerde olduğu görülmektedir.

Wu vd. (2016), yaptıkları antibiyotik dirençlilik çalışmalarında izolatların %83,3'ünün penisiline, %15,0'ının ampisiline, %15,0'ının vankomisine, %6,7'sinin tetrasikline ve %25,0'ının siprofloksasine dirençli olduğunu belirtmişlerdir. Wu vd. (2016) tarafından elde edilen vankomisin antibiyotik dirençlilik sonuçlarının çalışmamız sonucu elde ettiğimiz vankomisin ve penisilin dirençlilik oranının sonucuna göre düşük olduğu, tetrasiklin direncinin Wu vd. (2016)'nın çalışma

sonucuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ortaya çıkan farklılıkların coğrafi bölge ve araştırmada kullanılan numune sayılarındaki farklılıktan ileri geldiği açıklayıcı olacaktır. Çiğ sütte birden çok antibiyotiğe dirençli *Enterococcus* suşunun izole edilmesi, enfeksiyonun gizli kaynağı olabileceği bildirilmekte, özellikle vankomisine dirençli *Enterococcusların* halk sağlığını ciddi şekilde tehdit ettiği bildirilmektedir (Çıtak vd., 2005).

Rózańska vd. (2019) 2000 mastitisli inek sütü örneğinde yaptığı antimikrobiyel dirençlilik çalışma sonuçlarına göre, en yüksek *Enterococcus* spp. direncinin lincomycin (%82,16), ardından tetrasiklin (%61,5), sinersit (%60,8), eritromisin (%48,83), kanamisin (%47,42), streptomisin (%46,48), kloramfenikol (%44,83) ve tilosin (%42,49) olarak tespit edildiği ifade edilmektedir. En düşük direnç oranları %0,94 ile vankomisin ve %0,47 siprofloksasin antibiyotiği olarak belirtilmektedir. Rózańska vd. (2019) tarafından yapılan streptomisin çalışma sonuçları ile araştırmamız sonucu elde ettiğimiz streptomisin sonuçları arasında hemen hemen aynı değerler görülmektedir.

Chajęcka-Wierzchowska vd. (2020), 320 tüketime hazır peynir örneğinden elde edilen 189 suş ve identifiye edilen 182 adet enterokok izolatlarının streptomisin (%29,1), eritromisin (%14,3), tetrasiklin (%11,6), rifampisin (%8,7) ve tigesiklin (%8,1) antibiyotiklerine dirençli olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızın sonuçları, Wierzchowska vd. (2020)'in daha fazla örnek ve izolat ile çalışmasına rağmen elde ettiği sonuçlardan yüksektir. Çalışmamızın yüksek sonuçlar vermesinin nedeni olarak Wierzchowska vd. (2020)'nin çalışmasında kullandığı tüm numunelerin ısıtılmış görmüş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hammad vd. (2022), Mısır'da bulunan perakende mağazalardan toplanan 100 adet çiğ süt numunesinden 120 enterokok izolatı elde edildiği belirtilmektedir. *Enterococcus* izolatlarının klindamisine (%98), eritromisine (%40), kanamisine (%68), gentamisine (düşük seviye) (%55), streptomisine (%78), kloramfenikole (%1,6), siprofloksasine (%15), vankomisine (%5), linezolide (%9,1) ve tetrasikline (%65) dirençli olduğu ifade edilmektedir. Hammad vd. (2022)'nin elde ettiği dirençlilik sonuçları ile çalışmamız sonucunda ulaştığımız değerler arasında eritromisinde çalışmamız sonucu yüksek, gentamisin sonucu düşük, streptomisin sonucu düşük, kloramfenikol yüksek, vankomisin yüksek ve tetrasiklin düşük olarak

tespit edilmiştir. Bu farklılığın coğrafik bölgenin değişik olması ve numune sayısının farklı olması nedenleri yol gösterici olacaktır.

Abdeltawab vd. (2019), tarafından Mısır'da yapılan çalışmada çiğ süt (75), mastitisli süt (25), karışık peyniri (25), beyaz peynir (25), yoğurt (25) ve dondurma (25) olacak şekilde toplam 200 süt ve süt ürünleri örneği incelendiği belirtilmektedir. Antibiyotik dirençlilik analizlerinde 50 adet *Enterococcus* spp. çalışıldığı, sefotaksime (%92), ampisilin (%78), rifampin (%66), eritromisin (%58) ve gentamisin (%54) oranında dirençlilik, doksisisiklin (%70) ve vankomisine (%56) oranında duyarlılık görüldüğü bildirilmektedir. Abdeltawab vd. (2019) tarafından yapılan çalışmada elde edilen eritromisin dirençlilik oranı, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçtan düşüktür ve gentamisin dirençliliği çalışmamızda Abdeltawab vd. (2019)'nin sonucuna göre düşük olarak görülmektedir. Enterokoklar, bakteri kolonizasyonuna ve enterokok patogenezi potansiyel olarak katkıda bulunabilecek potansiyel virülans genlerini taşımanın yanı sıra çeşitli antimikrobiyal ajanlara dirençlidir. Çok fazla antibiyotiğe dirençli enterokokların ortaya çıkmasını ve yayılmasını önlemek için enfeksiyon kontrol önlemlerine daha fazla önem gösterilip dikkat edilmeli ve antibiyotik politikaları uygulanmalıdır (Abdeltawab vd. 2019).

Sadek vd.(2014), tarafından Mısır'da 50 adet çiğ süt ile yapılan çalışmada, 38 adet izole edildiği belirtilmektedir. İzolatların amoksisiline %47,4 dirençli, %52,6 duyarlı, oksasiline %100 dirençli, gentamisine %44,7 dirençli, %55,3 duyarlı, seftriaksona %78,9 dirençli, %21,1 duyarlı, eritromisine %15,8 dirençli, %84,2 duyarlı, tetrasikline %28,9 dirençli, %71,1 duyarlı, trimetoprim-sülfametoksazole %44,7 dirençli, %55,3 duyarlı, siprofloksasine %0 dirençli ve duyarlı olduğu bildirilmiştir. Sadek vd. (2014) tarafından yapılan çalışma sonuçlarına göre gentamisin dirençlilik oranı çalışma bulgularımıza göre yüksek, eritromisin oranı bulgularımızda yüksek oranda bulunmuştur. Sadek vd. (2014) çalışmasında elde ettiği sonuçlar, pazarlarda satılan çiğ sütün mikrobiyal kalitesinin ve güvenliğinin zayıf olduğunu göstermiştir. Fekal indikatör organizmaların (*E. faecalis* ve benzeri mikroorganizmalar) varlığı sadece kötü hijyeni göstermekle kalmaz, kendisi de patojenik olabilmektedir (Sadek vd. 2014).

Jamet vd. (2012), pastörize süt peynirlerinde %29, çiğ süt peynirlerinde %60 oranında toplam 337 antibiyotiğe dirençli enterokok izole edildiği bildirilmiştir. *E. faecalis* izolatlarının antibiyotiğe %70 oranında duyarlı, %81 oranında dirençli

olduğu tespit edilmiştir. *E. faecium* izolatlarının %9,5 *E. durans* izolatlarının %7,7 oranında dirençlilik gösterdiği tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışma sonuçları Jamet vd. (2012)'nin elde ettiği sonuçlara göre yüksektir. Çalışmamızın sonuçları antibiyotik direncinin Samsun'da süt ürünlerinde yaygın olduğunu göstermektedir. Dünya çapında çok sayıda araştırma, peynirler de dahil olmak üzere gıdalarda eritromisin, tetrasiklin ve kanamisin dirençli enterokokların yaygın insidansını doğrulamaktadır (Ogier ve Serror, 2008).

Acurcio vd. (2014), koyunlardan elde edilen 20 adet süt örneğinden elde edilen izolatların 11 (%56,25)'i *E. faecium*, 6 (%31,25)'sı *E. durans* ve 3 (%12,5)'ü *E. casseliflavus* olarak tanımlandığı ifade edilmiştir. Tüm enterokok izolatlarının seftazidim (30µg), oksasilin (1µg) streptomisin (30 µg) antibiyotiklerine dirençli ve *E. faecium* izolatının klindamisine (2µg) orta derecede duyarlı olduğu bildirilmiştir. *E. durans* izolatının eritromisine, penisiline ve tetrasikline orta derecede duyarlı olduğu belirtilmektedir. 2 *E. faecium* izolatının siprofloksasine (5µg) orta derecede duyarlı ve vankomisine (30µg) duyarlı olduğu bildirilmiştir. Bu iki örnek aynı zamanda tetrasikline dirençli olan tek örnek ve diğer izolatların duyarlı olduğu belirtilmektedir. Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz bulgular Acurcio vd. (2014) tarafından yapılan araştırma sonuçlarına göre yüksektir. Bu farklılığın oluşmasında bölgesel etkenlerin rol oynadığı ve farklı hayvan türlerinden alınan numune ile çalışılması açıklamaları yol gösterici olacaktır.

Výrostková vd. (2021), Slovakya'da 10 adet koyun ve 10 adet keçi geleneksel peynirleri ile yaptığı çalışmada 110 adet *Enterococcus* spp. izole edildiğini bildirmiştir. Tanımlanan *Enterococcus* spp izolatları, vankomisine (%84,62; 44/52 izolat), teikoplanine (%84,62; 44/52 izolat), eritromisine (%76,92; 40/52 izolat) ve rifampisine (%76,92; 40 izolat) karşı yüksek antibiyotik direnci gösterdiği belirtilmiştir. Nitrofurantoin (%46,15; 24/52 izolat) ve minosikline (%38,46; 20/52 izolat) karşı daha düşük antibiyotik direnci tespit edildiği bildirilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre vankomisin ve eritromisin antibiyotik dirençliliği Výrostková vd. (2021)'nin elde ettiği bulgulara göre yüksektir. Numunelerin yüksek düzeyde dirençli enterokokal kontaminasyonu, sütün gerçek kontaminasyonuna bağlı olabileceği gibi, bu bakterilerin pastörizasyon sıcaklığına, çeşitli substratlara ve sıcaklık, pH, tuzluluk vb. gelişim koşullarında dirençli olabileceğini göstermektedir (Biendo vd. 2010; Jamet vd. 2021).

Furlaneto-Maia vd. (2014), tarafından Brezilya’da yapılan çalışmada 56 adet yumuşak peynir örneklerinden enterokok izole edildiği belirtilmektedir. *E. faecalis* suşlarının tetrasikline (%70), nalidiksik asite (%60), amikasine (%30), eritromisin, vankomisin ve sefalotine (%20) dirençli olduğu belirtilmektedir. *E. faecium* suşları nalidiksik asite (%62), vankomisin ve eritromisine (%14,3), tetrasiklin, amikasin, norfloksasin ve sefalotine (%9,5) ve siprofloksasine (%4,8) dirençli olduğu ifade edilmiştir. *E. casseliflavus* suşlarının vankomisin, eritromisin, tetrasiklin ve sefalotine %25, *E. gallinarum* suşlarının vankomisin, eritromisin ve tetrasikline %100 dirençli bulunmuştur. *Enterococcus* spp. suşlarının hiçbirinin kloramfenikol, ampisilin, imipenem ve amoksisilin/klavulanik aside dirençli olmadığı belirtilmiştir. *E. faecium* suşunun toplam %66,6’sı ve *E. faecalis* suşunun %58,3’ünün birden fazla antibiyotiğe dirençli olduğu belirtilmiştir. Tüm izolatların vankomisine >32 ile 64 µg·ml⁻¹ MIC oranında dirençli olduğu belirtilmektedir. Bulduğumuz vankomisin ve eritromisin dirençlilik oranları ile Furlaneto-Maia vd. (2014)’nin sonuçları hemen hemen yaklaşık değerler göstermektedir.

Mürşitoğlu (2019), izolatların tamamının vankomisine duyarlı olduğunun tespit edildiğini bildirmiştir. 39’u (%41,1) tetrasikline, 32’si (%33,7) rifampine, 26’sı (%27,4) ampisiline, 11’i (%11,6) eritromisine, 5’i (%5,3) yüksek düzeyde gentamisine, 3’ü (%3,2) kloramfenikole ve 2’si (%2,1) de siproflaksasine dirençli olduğu bildirilmiştir. İzolatların 29’unun (%30,5) çalışılan tüm antibiyotiklere duyarlı olduğu belirtilmiştir. Mürşitoğlu (2019) tarafından yapılan çalışmada tüm izolatların vankomisine duyarlı, bizim çalışmamızda tüm izolatların vankomisine dirençli olduğu ve eritromisin antibiyotığının oranının Mürşitoğlu (2019)’nun çalışmasında elde ettiği değerlerin bizim bulgularımıza göre düşük olduğu tespit edilmiştir. Yüksek antibiyotik direnç oranlarının görülmesi antibiyotiklerin yaygın ve kontrolsüz kullanımından oluşabileceği düşünülmektedir. Çeşitli antibiyotik direnç oranlarının görülmesi hayvan yemlerinde terapötik olmayan antimikrobiyel büyüme etkenlerinin kullanımı ile ve ülkelerde mevzuatların farklı şekilde uygulanmasından da kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Mürşitoğlu, 2019).

Erbas vd. (2016), tespit edilen 94 enterokoktan 77’si (%81,9) tetrasiklin, 27’si (%28,7) eritromisin, 10’u (%10,7) kloramfenikol ve 1 (%1,06) vankomisine dirençli suş belirlenmiştir. Araştırmamız sonucu elde ettiğimiz bulgular Erbas vd. (2016)’nin çalışmasında ulaştığı değerlerden yüksek olarak tespit edilmektedir. Enterokok

izolatlarında antibiyotik direnç genlerinin belirlenmesi, dirençli genlerin diğer patojenik ve kommensal bakterilere genetik transfer olasılığının bulunduğunu gösterir. *VanA* genini taşıyan enterokok türlerinin direnç genini hayvanlara ve/veya insanlara aktararak insan sağlığı için potansiyel risk oluşturduğu düşünülmektedir (Erbas vd., 2016).

Ayhan (2021), Tulum peyniri ile yaptığı çalışmada 14 tane antibiyotiğe karşı gösterilen duyarlılıkları belirlemiştir. İzolatların toplamda nalidiksik aside (%100), oksasiline (%92) ve streptomisine (%72,6) karşı orta veya yüksek seviyede dirençli olduğu tespit edilmiştir. Ayhan (2021) tarafından elde edilen bulgular çalışmamızda elde edilen streptomisin dirençliliğine göre yüksektir.

Yoğurtçu (2011), çalışma kapsamında antibiyotik dirençlilikleri test edilen *Enterococcus* spp. suşlarının tetrasikline 31 adet (%66)'sının duyarlı, %5 adet (%10,6)'sının orta seviyede duyarlı ve 11 adet (%23,4)'ünün de dirençli olduğu bildirilmiştir. Streptomisine karşı 21 adet (%44,7)'sinin duyarlı olduğu bulunmuştur. Suşların 3 (% 6,4)'ünün orta seviyede duyarlı ve 23 (%48,9)'ünün ise dirençli olduğu tespit edilmiştir. *E. faecalis* suşlarının %83,3' ü streptomisine ve %75,0'ı tetrasikline direnç gösterdiği bildirilmiştir. *E. faecalis* suşları streptomisine %8,3, norfloksasine %8,3, tetrasikline %16,6 ve eritromisine %58,3 oranlarında orta seviyede duyarlı olduğu bildirilmiştir. *E. faecium* suşlarının tetrasikline %9,5 ve streptomisine %23,8 oranında dirençli bulunurken streptomisine %4,8 ve eritromisine %76,2 oranlarında orta seviyede duyarlı olduğu bildirilmiştir. *E. durans* suşlarının ise streptomisine %57,1'inin dirençli olduğu belirlenmiştir. Yoğurtçu (2011)'nin araştırmasında elde ettiği tetrasiklin bulgular ile çalışmamızın sonuçları arasında hemen hemen benzerlik görülmektedir.

Gürkan vd. (2021), Ankara'da 20 adet çiğ süt ve 20 adet peynir ile yapılan çalışmada gıda örneklerinden izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarının disk difüzyon yöntemiyle belirlenen antibiyotik dirençlilik oranlarında *E. faecalis* türlerinin %100 duyarlı olduğu antibiyotikler sırasıyla kloramfenikol, streptomisin, vankomisin ve teikoplanin olarak bildirilmiştir. *E. faecium* türlerinin %100 duyarlı olduğu antibiyotikler sırasıyla ampicilin, kloramfenikol, streptomisin, gentamisin, vankomisin ve teikoplanin olarak belirtilmektedir. En yüksek antibiyotik direncin tetrasiklinde saptanmış olduğu belirtilmekte ve değerlerin *E. faecalis* 'te 37 (%26) ve *E. faecium* 'da 11 (%7,53) şeklinde olduğu belirtilmektedir. Gürkan vd. (2021),

tarafından yapılan çalışmada vankomisin direncine duyarlılık sonuçları ile çalışmamızda elde ettiğimiz vankomisin dirençlilik sonuçları yaklaşık sonuçlardır.

Muş, (2014), Güney Marmara bölgesinin bazı illerinden topladığı 20 adet süt (pastörize, çiğ), 85 adet peynir, 15 adet tereyağ, 15 adet kefir, 15 adet yoğurt olmak üzere toplam 150 adet örnek ile yaptığı çalışmada 111 adet enterokok suşunun identifiye edildiği ifade edilmektedir. Antibiyotik dirençli enterokok suşlarından peynirde bulunan 71 *Enterococcus* spp.'den 10 (%14,1) adetinin en az bir antibiyotiğe karşı direnç gösterdiği belirtilmektedir. Bu suşlardan bir tane *E. faecalis* suşunun altı farklı antibiyotiğe (vankomisin, teikoplanin, penisilin, ampisilin, kinupristin/dalfopristin, linezolid) direnç gösterdiği ifade edilmektedir. Süt kaynaklı 3 (%18,7) adet *E. faecalis* suşunda tetrasikline direnç tespit edildiği belirtilmektedir. Yoğurt izolatlarından 2 (%28,6) adet *E. faecalis* suşunun kinupristin/dalfopristine karşı dirençli olduğu belirtilmektedir. Tereyağ kaynaklı 4 (%33,3) *E. faecalis* suşunun antibiyotiklerden en az birine karşı direnç gösterdiği belirtilmektedir ve bir suşunda kinupristin/dalfopristin ve tetrasiklin antibiyotiklerine karşı çoklu direnç gösterdiği ifade edilmektedir. Kefirden izole edilen 5 suştan 3'ünün çoklu antibiyotik direncine sahip olduğu belirtilmektedir. *E. faecium* suşunun penisillin ve tetrasikline, 2 adet *E. faecalis* suşunun da kinupristin/dalfopristin ve tetrasiklin antibiyotiklerine direnç gösterdiği ifade edilmektedir. Muş, (2014) tarafından yapılan çalışma sonuçları çalışmamız kapsamında elde ettiğimiz bulgulara göre düşüktür.

Hammad vd. (2022), antibiyotik direnç genleri *VanB*, *tet(M)*, *tet(L)* ve *erm(B)* izolatların sırasıyla %29,1, %16,6, %8,3 ve %4'ünde tanımlandığı belirtilmektedir. Hammad vd. (2022) tarafından yapılan çalışma kapsamında elde edilen *VanB* geni oranı yaptığımız çalışma sonuçlarından düşüktür.

Abdeltawab vd. (2019), tarafından Mısır'da yapılan çalışmada çiğ süt (75), mastitisli süt (25), karış peyniri (25), beyaz peynir (25), yoğurt (25) ve dondurma (25) olacak şekilde toplam 200 adet süt ve süt ürünleri örneği incelendiği belirtilmektedir. 120 adet (%60) *Enterococcus* izolatı çiğ süt %77,3, mastitli süt %72, karış peyniri %80, beyaz peynir %24, yoğurt %28 ve dondurmada %44 oranında identifiye edildiği ifade edilmektedir. 3 izolatta vankomisine dirençli gen (*VanA*) bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz *VanA* direnç geni sayısı ile Abdeltawab vd. (2019) tarafından yapılan çalışmada elde ettiği bulgular hemen hemen aynıdır.

Furlaneto-Maia vd. (2014), tarafından Brezilya’da yapılan çalışmada %58,33 oranında *E. faecium*, %27,77 oranında *E. faecalis*, %11,11 oranında *E. casseliflavus* ve %2,7 oranında *E. gallinarum* olarak tanımlandığı ifade edilmektedir. *VanA* geninin varlığı, *E. faecalis* izolatında 23 (%42,8) ve *E. faecium* izolatında 54(%96,6) olarak tespit edildiği ifade edilmektedir. *VanA* geninin, vankomisine dirençli izolatların %100’ünde saptandığı ve çoklu antibiyotik direnci gösteren 5 izolatta *VanA* geninin tespit edildiği bildirilmiştir. Furlaneto-Maia vd. (2014)’ nın yaptığı çalışmada vankomisin direnci ve *VanA* geni sonuçları, çalışmamız kapsamında elde ettiğimiz bulgular ile belirtilen değerler yaklaşık olarak benzerdir.

Keçeci vd. (2016), Kayseri’de 150 adet inek sütünde E-test ile yapılan antibiyotik dirençlilik çalışmasında izolatların hiçbirinin vankomisine direnç göstermediği bildirilmiştir. *E. faecalis* izolatlarının 11 (%19)’inde ve *E. faecium* izolatlarının 7 (%88)’sinde *VanB* geni pozitif olarak belirlenmediği ifade edilmektedir. 1 izolatta *VanC2*, *VanC3* genleri ve 2 *E. faecium* izolatında *VanB*, *VanC2*, *VanC3* genlerinin birlikte bulunduğu bildirilmiştir. Keçeci vd. (2016) tarafından yapılan çalışma sonuçlarında hiçbir izolatın vankomisine direnç göstermediği belirtilirken, bizim çalışmamız sonucunda tüm izolatlarda vankomisin dirençliliğinin görülmesi ile önceki çalışma ile farklılık görülmektedir. Özellikle mastitis tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin farmakolojik özelliklerinin ve spektrumunun iyileştirilmesi vankomisine dirençli enterokokların çoğalmasını önlemek için büyük önem taşımaktadır. Hastalıkla mücadelede önemle dikkat edilmesi gerekenler koruyucu hekimlik, sürü yönetimi ve çiftlik hijyeni kullanmaktır (Keçeci vd., 2016).

12. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada Samsun ilinde yerel pazar ve marketlerde satışı sunulan çiğ manda sütü, manda peyniri, manda yoğurdu, manda kaymağı ve manda dondurmasında vankomisine dirençli enterokok türlerinin izolasyonu ve identifikasyonu, izolatların antibiyotiklere olan duyarlılık ve direnç profili analizleri gerçekleştirilmiştir. Analiz edilen 30 süt, 30 peynir, 30 yoğurt, 30 kaymak ve 30 dondurma olmak üzere toplam 150 manda süt ürünü örneği incelenmiş ve 60'ından (%40) *Enterococcus* spp. izole edilmiştir. Çalışmamız sonucunda manda süt ve ürünlerinde kontaminasyon oranlarının yüksek olduğu görülmüştür. *E. faecium* türünün baskın olduğu ve kaymak ve yoğurt örneklerinde diğer örneklere göre kontaminasyonun yüksek olduğu tespit edilmiştir. *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının vankomisin antibiyotiğine %100 oranında direnç gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Örneklerin önemli bir kısmının yerel market ve satış noktalarından sağlanmasına rağmen çalışma sonuçlarına kontaminasyon değerinin yüksek olması manda süt ve ürünlerinin üretim aşamasında hijyen kurallarına yeterince uyulmadığı, transport aşamasında soğuk zincirin kırıldığı bununla birlikte personel kaynaklı kontaminasyonu düşündürmektedir. İnsan beslenmesinde önemli bir yer tutan hayvansal gıda temininde gerek et gerekse süt kaynaklı üretim için yetiştirilen hayvanlarda gereksiz ve amacına uygun olmayan antibiyotiklerin kullanılmaması, antibiyotik kullanımının veteriner hekim kontrolünde yapılması ve mevzuatlara uyulması gerekmektedir. Üretimde hayvanların hastalık haricinde hiçbir antibiyotik ilaca maruz kalmamış olması gerekmektedir. Ancak yapılan birçok çalışmada farklı etkenlerin farklı antibiyotiklere karşı direnç gelişimi saptanmıştır. Bu durumun çevresel faktörlerden, hayvanların beslenmesinde kullanılan yem ve su ile işletme florasına yerleşmiş antibiyotiklere dirençli etkenin sürekli olarak ortamda bulunması neticesinde olabileceği düşünülmektedir.

Gıda üretim ve satış noktalarında denetimlerin artırılması, personel hijyeni kapsamında üreticilere eğitimlerinin verilmesi ve toplumda sürekli olarak etken, patojenite, antibiyotik direnç olgusu gibi konularda farkındalığın artırılmasına yönelik faaliyetlerin gerçekleştirilmesinin önemli olacağı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Aarestrup, F.M, Agerso, Y., Gerner–Smidt, P., Madsen, M., Jensen, L. B (2000). Comparison of antimicrobial resistance phenotypes and resistance genes in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from humans in the community, chickens from Denmark and pigs. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 37(2), 127-137.
- Abbasoğlu, U., Çevikbaş, A. *Farmasötik Mikrobiyoloji*. 1. baskı. Ankara: Efil Yayınevi, s.527-531, (2011).
- Abat, C., Huart, M., Garcia, V., Dubourg, G., Raoult, D. (2016). *Enterococcus faecalis* urinary-tract infections: Do they have a zoonotic origin? *Journal of Infection*, 73(4), 305-313.
- ABCB. Associação Brasileira de Criadores de Búfalos (2001). *Carne de búfalo: Um caso a parte*. Available in: <http://www.bufalo.com.br/not00090.html>
- Abd-El-Salam, A., M.H.; El-Shibiny, S. (2011). Manda sütünün bileşimi ve özellikleri hakkında kapsamlı bir inceleme. *Süt Bilimi ve Teknolojisi* , 91(6), 663-699..
- Abdeltawab, A.A., Mohamed, R.S., Kotb, M.A. (2019). Molecular detection of virulence and resistance genes of *Enterococcus* spp isolated from milk and milk products in Egypt. *Nature and Science*, 17(9), 77-83.
- Abebe, W., Endris, M., Tiruneh, M., Moges, F. (2014). Prevalence of vancomycin resistant enterococci and associated risk factors among clients with and without HIV in northwest ethiopia: A cross-sectional study. *BMC Public Health*, 14(1), 1-8.
- Abouelnaga, M., Lamas, A., Quintela-Baluja, M., Osman, M., Miranda, J. M., Cepeda, A., Franco, C. M. (2016). Evaluation of the extent of spreading of virulence factors and antibiotic resistance in enterococci isolated from fermented and unfermented Foods. *Annals of Microbiology*, 66(2), 577-585.
- Acurcio, L.B., Souza, M.R., Nunes, A.C., Oliveira, D.L. S., Sandes, S.H. C., Alvim, L.B. (2014). Isolation, enumeration, molecular identification and probiotic potential evaluation of lactic acid bacteria isolated from sheep milk. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 66, 940-948.
- Ahmad, M., Smith, D.D., Mahboob, S. (2002). Effect of Heat Treatment on stationary phase cells of *E. faecium* and *E. faecalis*. *International Journal of Agriculture and Biology*, 4(2), 234-236.
- Ahmad, S., Gaucher, I., Rousseau, F., Beaucher, E., Piot, M., Grongnet, J. F., Gaucheron, F. (2008). Effects of acidification on physico-chemical characteristics of buffalo milk: A comparison with cow's milk. *Food Chemistry*, 106(1), 11-17.
- Ahmad, S., Anjum, F.M., Huma, N., Sameen, A., Zahoor, T. (2013). Composition and physico-chemical characteristics of buffalo milk with particular emphasis on lipids, proteins, minerals, enzymes and vitamins. *Journal of Animal and Plant Science*, 23 (Suppl 1), 62-74.
- Akçimen, D.B. (2010). *Hastane İnfeksiyonlarından İzole Edilen Vankomisin Dirençli Enterokokların Pulsed Field Jel Elektroforez Yöntemiyle Genotip Tayini*. Basılmamış Uzmanlık Tezi. ukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Adana.
- Akgün, A. (2009). *Geleneksel Bafra Manda (Kömiş) Yoğurdunun Teknolojik Standardizasyonu*. Basılmamış Doktora Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Samsun.

- Akgün, A., Yazici F., Gulec H.A. (2016). *Effect of reduced fat content on the physicochemical and microbiological properties of buffalo milk yoghurt*. LWT- Food Science and Technology, 74: 521-527.
- Aktepe, O.C., Aşık, G., Çiftçi, İ.H., Çetinkaya, Z. (2011). Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnç oranları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 41(2), 86-90.
- Albarracín Orió, A.G., Piñas, G.E., Cortes, P.R., Cian, M.B., Echenique, J. (2011). Compensatory evolution of pbp mutations restores the fitness cost imposed by β -lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *PlosPathogens*, 7(2) e1002000.
- Ali, S.A., Hasan K.A., Bin Asif H(2014). Environmental enterococci:Prevalence of virulence, antibiotic resistance and species distribution in poultry and its related environment in karachi, Pakistan. *Letters in Applied Microbiology*, 58 (5), 423-432.
- Álvarez-Cisneros, Y.M., Ponce-Alquicira, E. (2018). *Antibiotic resistance in lactic acid bacteria*. In Antimicrobial Resistance-A Global Threat 53-55 .
- Amat-Santos, I.J., Ribeiro H.B., Urena M., Allende R (2015). Prosthetic valve endocarditis after transcatheter valve replacement: a systematic review. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 8(2), 334-346.
- Anonim, (2003). Tarım ve Orman Bakanlığı Türk Gıda Kodeksi Krema ve Kaymak Tebliği, (Tebliğ no: 2003/34). Erişim Tarihi: 5 Şubat 2021
- Anonim, (2004). National Nosocomial Infections Surveillance System. (2004). *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004*.
- Anonim, (2009). Tarım ve Orman Bakanlığı Türk Gıda Kodeksi Fermente Süt Ürünleri Tebliği, (Tebliğ no: 2009/25) Erişim Tarihi: 16.02.2009.
- Anonim, (2010). Resistance surveillance program. in: the continuing crisis in antibiotic resistance. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857910700030>.
- Anonim, (2012). Animal Production Data. United States Department of Agriculture (USDA), (<http://www.usda.gov/wps/portal/usda/usdahome>), Erişim Tarihi: 18.05.2022.
- Anonim, (2019a). İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. T.C. Sağlık Bakanlığı, Resmi Gazete, Tarih: 07.03.2013, Sayı: 28580, Ankara.
- Anonim, (2019b). Antibiyotik Direnç Tehditleri Raporu.<http://ekmud.org.tr>
- Anonim, (2019c). FAO istatistikleri. <http://www.fao.org/faostat/en/#home> Erişim Tarihi : 02 Şubat 2021
- Anonim, (2019d). European Centre for Disease Prevention and Control. (2019). *Healthcare-associated infections acquired in intensive care units*. ECDC Annual Epidemiological Report for 2017.
- Anonim,(2021a). Hayvansal Üretim İstatistikleri, Haziran 2021, TÜİK. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index> Erişim Tarihi: 12.05.2022
- Anonim, (2021b) <https://www.fao.org/dairy-production-products/production/dairy-animals/buffaloes/en/>
- Araújo, T.F., Ferreira, C.L. D. L.F. (2013).The genus *Enterococcus* as probiotic: Safety concerns.*Brazilian Archives of Biology and Technology*, 56(3), 457-466.
- Arias, C.A., Courvalin, P., Reynolds, P.E. (2000). *VanC* cluster of vancomycin resistant *Enterococcus gallinarum* BM4174. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(6), 1660-1666.

- Arias, C.A., Contreras, G.A., Murray, B.E (2010). Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 16(6), 555-562
- Arias, C.A., Murray, B.E. (2012). *The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance*. *Nature Reviews Microbiology*, 10(4), 266-278.
- Arsic, B., Barber J., Čikoš., Mladenovic M., Stankovic N., Novak P (2018). 16-membered macrolide antibiotics: A review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 51(3), 283-298.
- Arvanitidou, M., Katsouyannopoulos, V., Tsakris, A. (2001). Antibiotic resistance patterns of enterococci isolated from coastal bathing waters. *Journal of Medical Microbiology*, 50(11), 1001-1005.
- Aslam, M., Diarra, M. S., Checkley, S., Bohaychuk, V., Masson, L. (2012). Characterization of antimicrobial resistance and virulence genes in *Enterococcus* spp. isolated from retail meats in Alberta, Canada. *International Journal of Food Microbiology*, 156(3), 222-230.
- Aslangül, E., Massias, L., Meulemans, A., Chau, F., Andreumont, A., Courvalin, P., Ruimy, R. (2006). Acquired gentamicin resistance by permeability impairment in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(11), 3615-3621.
- Aspri, M., Bozoudi, D., Tsaltas, D., Hill, C., Papademas, P. (2017). *Enterokok çeşitliliği kaynağı olarak çiğ eşek sütü: teknolojik özelliklerinin ve güvenlik özelliklerinin değerlendirilmesi*. *Gıda Kontrolü*, 73, 81-90.
- Atalay, S., Ece, G., Şamlıoğlu, P., Maraş, G., Köse, I., Köse, Ş. (2012). İzmir’de üçüncü basamak bir hastanede görülen vankomisine dirençli enterokok olgularının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bülteni*, 46(4), 553-9.
- Ayhan, Ş. *Aksaray’da Üretilen Tulum Peynirlerinde Enterococcus Cinsi Bakterilerinin İzolasyonu, Pzr Yöntemi ile Tanımlanması ve Antibiyotik Dirençliliklerinin Belirlenmesi*. Basılmamış Yüksek Lisans Tezi. Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aksaray.
- Baddour, L.M., Wilson, W.R., Bayer, A.S., Fowler Jr, V.G., Bolger, A.F., Levison, M.E., Taubert, K.A. (2005). Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy and management of complications: a statement for healthcare professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis and kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young and the councils on clinical cardiology, Stroke and cardiovascular surgery and anesthesia, american heart association: Endorsed by the infectious diseases society of America. *Circulation*, 111(23), 394-434.
- Baddour, L.M., Wilson, W. R., Bayer A.S., Fowler Jr. V. G., Tleyjeh I. M., Rybak M. J., Barsic, B., Lockhart, P. B., Gewitzh M.H., Levison, M. E., Bolger, A.F., Steckelberg, J.M., Baltimore, R. S., Fink. A.M., O’Gara, P., Taubert, G.A(2015). American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the american heart association. *Circulation*, 132(15), 1435-1486.
- Barbosa, J, (2010). *Virulence factors among enterococci isolated from traditional fermented meat products produced in the North of Portugal*. *Food Control*, 21(5), 651-656.
- Barłowska, J., Szwajkowska, M., Litwińczuk, Z., Król, J. (2011). Nutritional value and technological suitability of milk from various animal species used for dairy production. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 10(6), 291-302.

- Basilicata, M.G., Pepe, G., Sommella, E., Ostacolo, C., Manfra, M., Sosto, G., Pagano, G., Novellino, E., Campiglia, P. (2018). *Peptidome profiles and bioactivity elucidation of buffalo-milk dairy products after gastrointestinal digestion*. *Food Res. Int.* 105, 1003–1010.
- Bauer, G., Berens, C., Projan, S. J., Hillen, W. (2004). Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe²⁺ cleavage of 16S rRNA. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53(4), 592-599.
- Beiranvand, S., Kalantar, E., Ahsan, B. (2012). Extended spectrum beta-lactamases in urinary isolates of *Escherichia coli* in five Iranian hospitals. *International Journal of Infectious Diseases*, (2012) e317–e473.
- Bender, J. K., Kalmbach, A., Fleige, C., Klare, I., Fuchs, S., Werner, G. (2016). Population structure and acquisition of the *VanB* resistance determinant in German clinical isolates of *Enterococcus faecium* ST192. *Scientific Reports*, 6(1), 1-13.
- Bennett, P.M., Livesey, C.T., Nathwani, D., Reeves, D.S., Saunders, J.R., Wise, R. (2004). An assessment of the risks associated with the use of antibiotic resistance genes in genetically modified plants: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53(3), 418-431.
- Berger, A., Turini, M., Colarow, L. (2005). U.S. Patent Application No. 10/498,946.
- Biasutti, M., Venir, E., Marino, M., Maifreni, M., Innocente, N. (2013). Effects of high pressure homogenisation of ice cream mix on the physical and structural properties of ice cream. *International Dairy Journal*, 32(1), 40–45
- Biendo, M., Adjide, C., Castelain, S., Belmekki, M., Rousseau, F., Slama, M., Eb, F. (2010). Molecular characterization of glycopeptide-resistant enterococci from hospitals of the picardy region (France). *International Journal of Microbiology*, 2010.
- Bhatt, P., Patel, A., Sahni, A. K., Praharaj, A. K., Grover, N., Chaudhari, C. N., Das, N.K., Kulkarni, M. (2015). Emergence of multidrug resistant enterococci at a tertiary care centre. *Medical Journal Armed Forces India*, 71(2), 139-144.
- Blair, J., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., Piddock, L. J. (2015). *Molecular mechanisms of antibiotic resistance*. *Nature Reviews Microbiology*, 13(1), 42-51.
- Boehm, A. B., Sassoubre, L. M. (2014). *Enterococci as Indicators of Environmental Fecal Contamination. Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*. Massachusetts Eye and Ear Infirmary.
- Bonomo, R.A (2017). β -Laktamazlar: mevcut zorluklara odaklanma. *Tipta Cold Spring Harbor perspektifleri*, 7(1), 1-15.
- Boss, R., Overesch, G., Baumgartner, A. (2016). Antimicrobial resistance of *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* from raw fish and seafood imported into Switzerland. *Journal of Food Protection*, 79(7), 1240-1246.
- Boulnois, G. J., Roberts, I. S. (1990). *Genetics of capsular polysaccharide production in bacteria*. *Bacterial Capsules*, pp: 1-18.
- Bourdon, N., Fines-Guyon, M., Thiolet, J. M., Maugat, S., Coignard, B., Leclercq, R., Cattoir, V. (2011). Changing trends in vancomycin resistant enterococci in french hospitals, 2001–08. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(4), 713-721.
- Bouymajane, A., Filali, F. R., Oulghazi, S., Ed-Dra, A., Benhallam, F., El Allaoui, A., Moumni, M. (2018). Occurrence, molecular and antimicrobial resistance of *Enterococcus* spp. isolated from raw cow's milk trade by street trading in Meknes city, Morocco. *Germs*, 8(2), 77.

- Bouza, E., Kestler, M., Beca, T., Mariscal, G., Rodríguez-Créixems, M., Bermejo, J., Fernández-Cruz, A., Muñoz, P. (2015). The NOVA Score: A proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, 60(4), 528-535.
- Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). *Bovinos e bubalinos*. Available in: <http://www.agricultura.gov.br/animal/especies/bovinose-bubalinos>. (Access: January, 2014).
- Bulajić, S., Tambur, Z., Opacić, D., Miljković-Selimović, B., Doder, R., Cenić-Milošević, D. (2015). Characterization of antibiotic resistance phenotypes and resistance genes in *Enterococcus* spp. isolated from cheeses. *Archives of Biological Sciences*, 67(1), 139-146.
- Bush, K. (2016). Overcoming β -lactam resistance in gram-negative pathogens. *Future Medicinal Chemistry*, 8(9), 921-924.
- Cannarsi, M., Baiano, A., Sinigaglia, M., Ferrara, L., Baculo, R., Del Nobile, M. A. (2008). Use of nisin, lysozyme and EDTA for inhibiting microbial growth in chilled buffalo meat. *International Journal of Food Science and Technology*, 43(4), 573-578.
- Cattoir, V., Leclercq, R. (2013). Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: Is it time to divorce?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(4), 731-742.
- Cattoir, V., Giard, J. C. (2014). Antibiotic resistance in *Enterococcus faecium* clinical isolates. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 12(2), 239-248.
- Chan, Y.Y., Abd Nasir, M.H.B., Yahaya, M.A.B., Salleh, N.M.A.B., Dan, A.D.B.M., Abd Majid, B. M., Ravichandran, M. (2008). Low prevalence of vancomycin and bifunctional aminoglycoside resistant enterococci isolated from poultry farms in Malaysia. *International Journal of Food Microbiology*, 122(1-2), 221-226.
- Chandler, J. R., Dunny, G. M. (2004). Enterococcal peptide sex pheromones: Synthesis and control of biological activity. *Peptides*, 25(9), 1377-1388.
- Chajęcka-Wierzchowska, W., Zadernowska, A., Łaniewska-Trokenheim, Ł. (2017). *Virulence factors of Enterococcus* spp. Presented in Iood. *LWT*, 75, 670-676
- Chajęcka-Wierzchowska, W., Zadernowska, A. ve García-Solache, M. (2020). Ready-to-Eat Dairy Products as Source of Multidrug-Resistant Enterococci: Phenotypic and Genotypic Traits. *Journal of Dairy Science*, 103(5), 4068-4077.
- Chen, D., Feng, J., Huang, L., Zhang, Q., Wu, J., Zhu, X., Duan, Y., Xu, Z. (2014). Identification and characterization of a new erythromycin biosynthetic gene cluster in *Actinopolyspora erythraea* YIM90600, a novel erythronolide-producing halophilic actinomycete isolated from salt field. *PloS one*, 9(9).
- Chirouze, C., Athan, E., Alla, F., Chu, V. H., Corey, G. R., Selton-Suty, C., Erpelding, M.L., Miro, J.M., Olaison, L., Hoen, B. (2013). Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the international collaboration on endocarditis-prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(12), 1140-1147.
- Chopra, I., Roberts, M. (2001). Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 65(2), 232-260.
- Chuanchuen, R., Ajariyakhajorn, K., Koowatananukul, C., Wannaprasat, W., Khemtong, S., Samngannim, S. (2010). Antimicrobial resistance and virulence genes in *Salmonella enterica* isolates from dairy cows. *Foodborne Pathogens and Disease*, 7(1), 63-69.

- Chlebicki, M. P., Kurup, A. (2008). Vancomycin resistant enterococcus: A review from a Singapore perspective. *Annals of The Academy of Medicine of Singapore*, 37(10), 861-869.
- Clark, N. C., Teixeira, L. M., Facklam, R. R., Tenover, F. C. (1998). Detection and differentiation of *vanC-1*, *vanC-2*, and *vanC-3* glycopeptide resistance genes in enterococci. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(8), 2294-2297.
- Clewell, D. B., An, F. Y., Flannagan, S. E., Antiporta, M., Dunny, G. M. (2000). Enterococcal sex pheromone precursors are part of signal sequences for surface lipoproteins. *Molecular Microbiology* 35(1), 246-247
- Clewell, D. B., Francia, M. V., Flannagan, S. E., An, F. Y. (2002). Enterococcal plasmid transfer: sex pheromones, transfer origins, relaxases and the *Staphylococcus aureus* issue. *Plasmid*, 48(3), 193-201.
- Coburn, B., Low, D. E., Patel, S. N., Poutanen, S. M., Shahinas, D., Eshaghi, A., McGeer, A. (2014). Vancomycin-variable *Enterococcus faecium*: in vivo emergence of vancomycin resistance in a vancomycin susceptible isolate. *Journal of clinical microbiology*, 52(5), 1766-1767.
- Colli, L., Milanese, M., Vajana, E., Iamartino, D., Bomba, L., Puglisi, F., Ajmone-Marsan, P. (2018). New insights on water buffalo genomic diversity and post-domestication migration routes from medium density SNP chip data. *Frontiers in Genetics*, 9, 53.
- Coombs, G. W., Daley, D. A., Thin Lee, Y., Pang, S., Pearson, J. C., Robinson, J. O., Turnidge, J. D. (2016). Australian Group on Antimicrobial Resistance Australian Enterococcal Sepsis Outcome Programme Annual Report, 2014.
- Courvalin P: Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clinical Infectious Disease Journal* (2006), 42(Suppl. 1):S25-S34.
- Cox, G., Wright, G. D. (2013). Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. *International Journal of Medical Microbiology*, 303(6-7), 287-292.
- Cömert, F., Külah, C., Eroğlu, Ö., Aktaş, E. (2007). Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İzole Edilen Enterokok İzolatlarının Üç Yıllık Değerlendirmesi. *Flora*, 12(2), 98-102.
- Çetinkaya, Y., Falk, P., Mayhall, C. G. (2000). Vancomycin resistant enterococci. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(4), 686-707
- Çıtak, S., Yücel, N., Mendi, A. (2005). Antibiotic resistance of enterococcal isolates in raw milk. *Journal of Food Processing and Preservation*, 29(3-4), 183-195.
- Çöleri A, Çokmuş C, Özcan B, Akçelik M, Tükel C, 2004. Determination of antibiotic resistance and resistance plasmids of clinical enterococcus species. *The Journal of General and Applied Microbiology*, 50, 213-219.
- Dahl, A., Lauridsen, T. K., Arpi, M., Sørensen, L. L., Østergaard, C., Sogaard, P., Bruun, N. E. (2016). Risk factors of endocarditis in patients with *Enterococcus faecalis* bacteremia: external validation of the NOVA Score. *Clinical Infectious Diseases*, 63(6), 771-775.
- Daniel J. Adams, Eberly M. D, Goudie A, Cade M. Nylund, Rising Vancomycin Resistant *Enterococcus* Infections in Hospitalized Children in the United States. *Hospital Pediatrics*. (2016) ;6(7):404-11
- Dang, H., Ren, J., Song, L., Sun, S., An, L. (2008). Çin, Jiaozhou Körfezi kıyı deniz sularında baskın kloramfenikol dirençli bakteri ve direnç genleri. *Dünya Mikrobiyoloji ve Biyoteknoloji Dergisi*, 24(2), 209-217.

- Darsanaki, R. K., Aliabadi, M. A., Chakoosari, M. M. D. (2013). Antibiotic resistance of lactic acid bacteria. *Scientific Journal of Microbiology*, 2(11), 201-206.
- Davis D.R., McAlpine J.B., Pazoles C.J., Talbot M.K., Alder E.A., White C., Jonas B.M., Murray B.E., Weinstock G.M, Rogers B.L (2001). *Enterococcus faecalis* multi-drug resistance transporters: application for antibiotic discovery. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology* 3:179–184
- de Camargo, G. M. F., Aspilcueta-Borquis, R. R., Fortes, M. R. S., Porto-Neto, R., Cardoso, D. F., Santos, D. J. A., Lehnert, S.A., Reverter, A., Moore, S.S., Tonhati, H. (2015). Prospecting major genes in dairy buffaloes. *BMC genomics*, 16(1), 1-14.
- de Garnica, M. L., Valdezate, S., Gonzalo, C., Saez-Nieto, J. A. (2013). Presence of the *VanC1* gene in a vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* strain isolated from ewe bulk tank milk. *Journal of Medical Microbiology*, 62(3), 494-495.
- Del Papa, M. F., Hancock, L. E., Thomas, V. C., Perego, M. (2007). Full activation of *Enterococcus faecalis* gelatinase by a C-terminal proteolytic cleavage. *Journal of bacteriology*, 189(24), 8835-8843.
- Demirgöl, F., Sağdıç, O. (2018). Fermente süt ürünlerinin insan sağlığına etkisi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (13), 45-53.
- Desvaux, M. (2006). Unravelling carbon metabolism in anaerobic cellulolytic bacteria. *Biotechnology Progress*, 22(5), 1229-1238.
- Desvaux, M., Hébraud, M., Talon, R., Henderson, I. R. (2009). Secretion and subcellular localizations of bacterial proteins: A semantic awareness Issue. *Trends in Microbiology*, 17(4), 139-145.
- Di Rosa, R., Creti, R., Venditti, M., D'Amelio, R., Arciola, C.R., Montanaro, L., Baldassarri, L. (2006). Relationship between biofilm formation the enterococcal surface protein (Esp) and gelatinase in clinical isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *FEMS Microbiology Letters*, 256(1), 145-150.
- Domig, K. J., Mayer, H. K., Kneifel, W. (2003). Methods used for the isolation, enumeration, characterisation and identification of *Enterococcus* spp.: 2. Pheno and genotypic criteria. *International journal of food microbiology*, 88(2-3), 165-188.
- Domingo, M. C., Huletsky, A., Giroux, R., Picard, F. J., Bergeron, M. G. (2007). *VanD* and *VanG* like gene clusters in a *Ruminococcus* species isolated from human bowel flora. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(11), 4111-4117.
- Dowd, S.E., Sun, Y., Secor, P.R., Rhoads, D.D., Wolcott, B.M., James, G.A., Wolcott, R.D. (2008). Survey of bacterial diversity in chronic wounds using pyrosequencing, DGGE, and full ribosome shotgun sequencing. *BMC Microbiology*, 8(1), 1-15.
- Duarte, R.S., Bellei, B.C., Miranda, O.P., Brito, M.A., Teixeira, L.M. (2005). Distribution of antimicrobial resistance and virulence-related genes among Brazilian group B streptococci recovered from bovine and human sources. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(1), 97-103.
- Duprè, I., Zanetti, S., Schito, A. M., Fadda, G., Sechi, L. A. (2003). Incidence of virulence determinants in clinical *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* isolates collected in Sardinia (Italy). *Journal of Medical Microbiology*, 52(6), 491-498.
- Eaton, T. J., Gasson, M. J. (2001). Molecular screening of *Enterococcus* virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates. *Applied and Environmental Microbiology*, 67(4), 1628-1635.
- Erbas, G., Parin, U., Türkyilmaz, S., Uçan, N., Öztürk, M., Kaya, O. (2016). Distribution of antibiotic resistance genes in *Enterococcus* spp. isolated from mastitis bovine milk. *Acta Veterinaria Beograd*, 66, 336-346.

- Erbay, A. (2009). *Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Hastaneden Edinilmiş Acinetobacter baumannii Bakteriyemilerinde Fatalite Hızı ve İlgili Risk Etmenleri*. Basılmamış Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Ercolini, D., Mauriello, G., Blaiotta, G., Moschetti, G., Coppola, S. (2004). PCR–DGGE fingerprints of microbial succession during a manufacture of traditional water buffalo mozzarella cheese. *Journal of Applied Microbiology*, 96(2), 263-270.
- Ersöz, E. (2017). *Manda sütünden üretilen yayık ve krema tereyağlarının nitelikleri*. Basılmamış Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- EUCAST, 2022. “Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 12.0, from 2022-01-01”. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/, Erişim: 22 Haziran 2022.
- Ewers, C., Janßen, T., Kießling, S., Philipp, H. C., Wieler, L. H. (2004). Molecular epidemiology of avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) isolated from colisepticemia in poultry. *Veterinary Microbiology*, 104(1-2), 91-101.
- Faron, M.L., Ledebor, N.A., Buchan, B.W. (2016). Resistance mechanisms, epidemiology, and approaches to screening for vancomycin-resistant *Enterococcus* in the health care setting. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(10), 2436-2447.
- Fernández Guerrero M.L., Goyenechea A, Verdejo C, Roblas R.F., de Górgolas M (2007). Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine (Baltimore)* 86:363–77.
- Fisher, K., Phillips, C. (2009). The ecology, epidemiology and virulence of enterococcus. *Microbiology*, 155(6), 1749-1757.
- Fisher, J. F., Mobashery, S. (2016). β -Lactam resistance mechanisms: Gram-positive bacteria and *Mycobacterium tuberculosis*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(5).
- Franz, C.M., Holzapfel, W.H., Stiles, M.E. (1999). Enterococci at the crossroads of food safety?. *International Journal of Food Microbiology*, 47(1-2), 1-24.
- Franz, C.M., Stiles, M.E., Schleifer, K.H., Holzapfel, W. H. (2003). Enterococci in foods a conundrum for food safety. *International Journal of Food Microbiology*, 88(2-3), 105-122.
- Franz, C.M., Huch, M., Abriouel, H., Holzapfel, W., Gálvez, A. (2011). Enterococci as probiotics and their implications in food safety. *International Journal of Food Microbiology*, 151(2), 125-140.
- Freitas, A. C., Pais, C., M alcata, F. X., Hogg, T. A. (1996). Microbiological characterization of Picante da Beira Baixa cheese. *Journal of Food Protection*, 59(2), 155-160.
- Freitas, A.R., Tedim, A.P., Francia, M.V., Jensen, L.B., Novais, C., Peixe, L., Coque, T.M. (2016). Multilevel population genetic analysis of *VanA* and *VanB* *Enterococcus faecium* causing nosocomial outbreaks in 27 countries (1986–2012). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(12), 3351-3366.
- Freitas, A.R., Novais, C., Correia, R., Monteiro, M., Coque, T. M., Peixe, L. (2011). Non-susceptibility to tigecycline in enterococci from hospitalised patients, food products and community sources. *International journal of antimicrobial agents*, 38(2), 174-176.
- Foster, T.J., Geoghegan, J.A., Ganesh, V.K., Höök, M. (2014). Adhesion, invasion and evasion: The many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Microbiology*, 12(1), 49-62.

- Furlaneto-Maia, L., Rocha, K. R., Henrique, F. C., Giazzi, A., Furlaneto, M. C. (2014). Antimicrobial resistance in *Enterococcus* spp isolated from soft cheese in Southern Brazil. *Advances in Microbiology*, 2014.
- Garg, S., Mohan, B., Taneja, N. (2017). Biofilm formation capability of enterococcal strains causing urinary tract infection vis-a-vis colonisation and correlation with enterococcal surface protein gene. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 35(1), 48-52.
- Gawryszewska, I., Żabicka, D., Hryniewicz, W., Sadowy, E. (2017). Linezolid-resistant enterococci in Polish hospitals: Species, clonality and determinants of linezolid resistance. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 36(7), 1279-1286.
- Geoghegan, J. A., Foster, T. J. (2015). Cell wall-anchored surface proteins of *Staphylococcus aureus*: many proteins, multiple functions. In *Staphylococcus aureus* (pp. 95-120). Springer, Cham.
- Giacometti, A., Cirioni, O., Schimizzi, A. M., Del Prete, M. S., Barchiesi, F., D'errico, M. M., Petrelli, E., Scalise, G. (2000). Epidemiology and microbiology of surgical wound infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(2), 918-922.
- Giuffrida-Mendoza, M., de Moreno, L. A., Huerta-Leidenz, N., Uzcátegui-Bracho, S., Valero-Leal, K., Romero, S., Rodas-González, A. (2015). Cholesterol and fatty acid composition of longissimus thoracis from water buffalo (*Bubalus bubalis*) and Brahman-influenced cattle raised under savannah conditions. *Meat Science*, 106, 44-49.
- Goff H.D., Hartel, R.W (2013). *Dondurma*. Springer Bilim ve İş Medyası.
- Goff H.D., (2018). Department of Food Science, University of Guelph, Guelph, ON, Canada
- Golob, M., Pate, M., Kušar, D., Dermota, U., Avberšek, J., Papić, B., Zdovc, I. (2019). *Antimicrobial resistance and virulence genes in Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis from humans and retail red meat*. BioMed Research International.
- Gomes, B. C., Esteves, C. T., Palazzo, I. C., Darini, A. L. C., Felis, G. E., Sechi, L. A., Franco, B.D.G.M., De Martinis, E. C. (2008). Prevalence and characterization of *Enterococcus* spp. isolated from Brazilian foods. *Food Microbiology*, 25(5), 668-675.
- Gómez-Gil, R., Romero-Gómez, M. P., García-Arias, A., Ubeda, M. G., Busselo, M. S., Cisterna, R., Gutiérrez-Altés, A., Mingorance, J. (2009). *Nosocomial outbreak of linezolid-resistant Enterococcus faecalis infection in a tertiary care hospital*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 65(2), 175-179.
- Guidone, A., Ricciardi, A., Romaniello, A., Bonomo, M. G., Morone, G., Zotta, T., Parente, E. (2016). *Microbial changes of natural milk cultures for mozzarella cheese during repeated propagation cycles*. *LWT-Food Science and Technology*, 65, 572-579.
- Guzman Prieto, A.M., van Schaik, W., Rogers, M.R., Coque, T.M., Baquero, F., Corander, J., Willems, R. J. (2016). *Global emergence and dissemination of enterococci as nosocomial pathogens: attack of the clones?*. *Frontiers in Microbiology*, 7, 788.
- Gürkan, T., Külahcı, M.B., Çıtak, S. (2021). Gıda örneklerinden izole edilen *Enterococcus* türlerinin çeşitli virülans özellikleri, biyofilm oluşumu ve antibiyotik dirençliliklerinin belirlenmesi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (28), 924-932.
- Gürses, M., Erdoğan, A. (2006). Identification of lactic acid bacteria isolated from Tulum cheese during ripening period. *International Journal of Food Properties*, 9(3), 551-557.

- Gjødsbøl, K., Christensen, J. J., Karlsmark, T., Jørgensen, B., Klein, B. M., Kroghfelt, K. A. (2006). Multiple bacterial species reside in chronic wounds: A longitudinal study. *International Wound Journal*, 3(3), 225-231.
- Hakenbeck, R., Brückner, R., Denapaite, D., Maurer, P. (2012). Molecular mechanisms of β -lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Future Microbiology*, 7(3), 395-410.
- Hammad, A.M., Hassan, H.A., Shimamoto, T. (2015). Prevalence, antibiotic resistance and virulence of *Enterococcus* spp. in Egyptian fresh raw milk cheese. *Food Control*, 50, 815-820.
- Hammad, A.M, Aly, S.S, Hassan, H.A, Abbas, N.H, Eltahan, A., Khalifa, E., Shimamoto, T. (2022). Occurrence, phenotypic and molecular characteristics of vancomycin-resistant enterococci isolated from retail raw milk in Egypt. *Foodborne Pathogens and Disease*, 19(3), 192-198.
- Hayes, J.R., English, L.L., Carter, P.J., Proescholdt, T., Lee, K.Y., Wagner, D.D., White, D. G. (2003). Prevalence and antimicrobial resistance of enterococcus species isolated from retail meats. *Applied and Environmental Microbiology*, 69 (12), 7153-7160.
- Hawkes, N. (2017). *Modifications to vancomycin raise hope for combating antibiotic resistance*. *BMJ* 2017;357:j2661
- Haque, K.N. (2010). Neonatal sepsis in the very low birth weight preterm infants: Part 2: Review of definition, diagnosis and management. *Journal of Medical Science*, 3(1), 11-27.
- Hawkey, P. M. (2003). Mechanisms of quinolone action and microbial response. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 29-35.
- Heidari, H., Emameini, M., Dabiri, H., Jabalameli, F. (2016). *Virulence factors, antimicrobial resistance pattern and molecular analysis of Enterococcal strains isolated from burn patients*. *Microbial Pathogenesis*, 90, 93-97.
- Hegstad, K., Mikalsen, T., Coque, T. M., Werner, G., Sundsfjord, A. (2010). Mobile genetic elements and their contribution to the emergence of antimicrobial resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *Clinical Microbiology and Infection*, 16(6), 541-554.
- Herman-Bausier, P., Valotteau, C., Pietrocola, G., Rindi, S., Alsteens, D., Foster, T. J., Speziale, P., Dufrêne, Y. F. (2016). Mechanical strength and inhibition of the *Staphylococcus aureus* collagen-binding protein Cna. *MBio*, 7(5).
- Hollenbeck, B. L., Rice, L. B. (2012). Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence*, 3(5), 421-569.
- Holmberg, A., Rasmussen, M. (2016). Mature biofilms of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* are highly resistant to antibiotics. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 84(1), 19-21.
- Hosseini, S.M., Zeyni, B., Rastyani, S., Jafari, R., Shamloo, F., Tabar, Z.K Arabestani, M.R (2016). Süt ürünleri ve etten toplanan *Enterococcus* spp.'de virülans faktörlerinin varlığı ve antibiyotik dirençleri. *Der Pharmacia Lettre*, 8 (4), 138-145.
- Hooton, T.M., Scholes, D., Hughes, J. P., Winter, C., Roberts, P. L., Stapleton, A.E., Stergachis, A., Stamm, W. E. (1996). A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *New England Journal of Medicine*, 335(7), 468-474.
- Howden B.P., Holt K.E., Lam M.M.C., Seemann T, Ballard S et al. Genomic Insights to Control the Emergence of Vancomycin Resistant Enterococci. *MBio* 2013;4.

- Hummel, A., Holzapfel, W.H., Franz, C.M. (2007). Characterisation and transfer of antibiotic resistance genes from enterococci isolated from food. *Systematic and Applied Microbiology*, 30(1), 1-7.
- Ivanov, I. T., Boytcheva, S., Mihailova, G. (1999). Parallel study of thermal resistance and permeability barrier stability of *Enterococcus faecalis* as affected by salt composition, growth temperature and pre-incubation temperature. *Journal of Thermal Biology*, 24, 217-227.
- İpekçioğlu, V. (2009). *Afyonkarahisar'da Tüketime Sunulan Afyon Kaymaklarında Bazı Patojen Bakterilerin Aranması*. Basılmamış Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyon.
- İslam, M. A., Alam, M. K., Islam, M. N., Khan, M. A. S., Ekeberg, D., Rukke, E. O., Vegarud, G. E. (2014). Principal milk components in buffalo, holstein cross, indigenous cattle and Red Chittagong Cattle from Bangladesh. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 27, 886-889.
- Jackson, C. R., Fedorka-Cray, P. J., Barrett, J. B. (2004). Use of a genus-and species-specific multiplex PCR for identification of enterococci. *Journal of clinical microbiology*, 42(8), 3558-3565.
- Jana, A.H., Mandal, P.K. (2011). Manufacturing and quality of mozzarella cheese: A review. *International Journal of Dairy Science*, 6(4), 199-226.
- Jankoska, G., Trajkovska-Dokic, E., Panovski, N., Popovska-Jovanovska, K., Petrovska, M. (2008). Virulence factors and antibiotic resistance in *Enterococcus faecalis* isolated from urine samples. *Prilozi*, 29(1), 57-66.
- Jamet, E., Akary, E., Poisson, M. A., Chamba, J. F., Bertrand, X., Serror, P. (2012). Prevalence and characterization of antibiotic resistant *Enterococcus faecalis* in French cheeses. *Food Microbiology*, 31(2), 191-198.
- Javed, A., Masud, T., Imran, M., Maqsood, S. (2011). Enterocins of *Enterococcus faecium*, emerging natural food preservatives. *Annals of microbiology*, 61(4), 699-708.
- Jiménez, E., Ladero, V., Chico, I., Maldonado-Barragán, A., López, M., Martín, V., Fernandez, V., Alvarez, M.A., Torres, C., Rodríguez, J. M. (2013). Antibiotic resistance, virulence determinants and production of biogenic amines among enterococci from ovine, feline, canine, porcine and human milk. *BMC Microbiology*, 13(1), 1-12.
- Jonas, B.M., Murray, B.E., Weinstock, G.M. (2001). Characterization of emeA, a NorA homolog and multidrug resistance efflux pump, in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(12), 3574-3579.
- Kale, D.S., Yadav, B.R., Anupama, M., Jagdish, P. (2013). Single strand conformation polymorphism within butyrophilin gene and its relationship with milk yield in Indian riverine buffaloes. *Buffalo Bulletin*, 32(4), 253-259.
- Kang, M., Ko, Y.P., Liang, X., Ross, C. L., Liu, Q., Murray, B. E., Höök, M. (2013). Collagen-binding microbial surface components recognizing adhesive matrix molecule (MSCRAMM) of Gram-positive bacteria inhibit complement activation via the classical pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 288(28), 20520-20531.
- Katz, L. Mankin, A.S (eds.).(2009). *Macrolides*. In Encyclopedia of Microbiology, Academic Press: New York, USA.
- Kayış, U. (2019). “Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları”. *Aydın Sağlık Dergisi*, 5(1), 1-12.
- Ke, D., Picard, F.J., Martineau, F., Ménard, C., Roy, P.H., Ouellette, M., Bergeron, M.G. (1999). Development of a PCR assay for rapid detection of enterococci. *Journal of clinical microbiology*, 37(11), 3497-3503.

- Keçeci, T., Gümüşsoy, K. S., Hızlısoy, H. (2016). Vancomycin Resistance of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Isolated from cattle milk. *Journal of Faculty of Veterinary Medicine*, 13(2).
- Keyik, Ş. (2013). *Acinetobacter baumannii* Suşlarında OXA-23 ve OXA-58 Tipi Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Varlığının Araştırılması ve PFGE Yöntemiyle Klonal Yakınlığının İncelenmesi. Basılmamış Yüksek Lisans Tezi. Konya Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Kim, D.H., Chung, Y.S., Park, Y.K., Yang, S.J., kyung Lim, S., Park, Y.H., Park, K.T. (2016). Antimicrobial resistance and virulence profiles of *Enterococcus* spp. isolated from horses in Korea. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 48, 6-13.
- Kirilov, N., Dimov, S., Dalgallarrondo, M., Ignatova, T., Kambarev, S., Stoyanovski, S., Ivanova, I. (2011). Characterization of enterococci isolated from homemade Bulgarian cheeses and katuk. *European Food Research and Technology*, 233(6), 1029-1040.
- Khalifa, M. I., Zakaria, A. M. (2019). Physiochemical, sensory characteristics and acceptability of a new set yogurt developed from camel and goat milk mixed with buffalo milk. *Anim. Vet. Sci*, 7(3), 172-177.
- Klare, I., Konstabel, C., Badstübner, D., Werner, G., Witte, W. (2003). Occurrence and spread of antibiotic resistances in *Enterococcus faecium*. *International Journal of Food Microbiology*, 88(2-3), 269-290.
- Klein, G. (2003). Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract. *International Journal of Food Microbiology*, 88(2-3), 123-131.
- Kročko, M., Čanigová, M., Duckova, V., Artimova, A., Bezekova, J., Poston, J. (2011). Antibiotic resistance of *Enterococcus* species isolated from raw foods of animal origin in South West part of Slovakia. *Czech Journal of Food Sciences*, 29(6), 654-659.
- Kumar, M. S., Das, A. P. (2016). Molecular identification of multi drug resistant bacteria from urinary tract infected urine samples. *Microbial Pathogenesis*, 98, 37-44.
- Kurtgöz, Ş.Ö. 2013. Klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinde vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozit direncinin fenotipik ve genotipik yöntemlerle araştırılması. Basılmamış Uzmanlık Tezi. T.C. Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay.
- Lay, K.K., Koowattananukul, C., Chansong, N., Chuanchuen, R. (2012). Antimicrobial resistance, virulence, and phylogenetic characteristics of *Escherichia coli* isolates from clinically healthy swine. *Foodborne Pathogens and Disease*, 9(11), 992-1001.
- Leach, K.L., Swaney, S.M., Colca, J. R., McDonald, W.G., Blinn, J.R., Thomasco, L.M., Gadwood, R.C., Shinabarger, D., Xiong, L., Mankin, A. S. (2007). The site of action of oxazolidinone antibiotics in living bacteria and in human mitochondria. *Molecular Cell*, 26(3), 393-402.
- Leavis, H.L, Top, J., Shankar, N., Borgen, K., Bonten, M., Van Embden, J., Willems, R. J. (2004). A novel putative enterococcal pathogenicity island linked to the esp virulence gene of *Enterococcus faecium* and associated with epidemicity. *Journal of Bacteriology*, 186(3), 672-682.
- Leavis H.L, Bonten MJM, Willems R.J.L (2006). Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: global dispersion and antibiotic resistance *Current Opinion in Microbiology*, 9:454-460.

- Lebreton, F., Depardieu, F., Bourdon, N., Fines-Guyon, M., Berger, P., Camiade, S., Leclercq, R., Courvalin, P., Cattoir, V. (2011). D-Ala-d-Ser VanN-type transferable vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(10), 4606-4612.
- Lebreton, F., Manson, A.L., Saavedra, J.T., Straub, T.J., Earl, A.M., Gilmore, M.S. (2017). Tracing the enterococci from Paleozoic origins to the hospital. *Cell*, 169(5), 849-861.
- Lira, G.M., Mancini Filho, J., Torres, R.P., de Oliveira, A.C., Vasconcelos, A.M.A., de Omena, C. M. B., de Almeida, M.C.S. (2005). Composição centesimal, valor calórico, teor de colesterol e perfil de ácidos graxos da carne de búfalo (*Bubalis bubalis*) da cidade de São Luiz do Quitunde-AL. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, 64(1), 31-38.
- Liu, J.J., Liang, A.X., Campanile, G., Plastow, G., Zhang, C., Wang, Z., Salzano, A., Gasparrini, B., Yang, L. G. (2018). Genome-wide association studies to identify quantitative trait loci affecting milk production traits in water buffalo. *Journal of Dairy Science*, 101(1), 433-444.
- López, M., Tenorio, C., Del Campo, R., Zarazaga, M., Torres, C. (2011). Characterization of the mechanisms of fluoroquinolone resistance in vancomycin-resistant enterococci of different origins. *Journal of Chemotherapy*, 23(2), 87-91.
- Maasjost, J., Mühldorfer, K., de Jäckel, S.C., Hafez, H.M. (2015). Antimicrobial susceptibility patterns of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from poultry flocks in Germany. *Avian Diseases*, 59(1), 143-148.
- Marai, I.F.M., Haezeb, A.A.M. (2010). Buffalo's biological functions as affected by heat stress—A review. *Livestock Science*, 127(2-3), 89-109.
- Marcone, G.L., Marinelli, F. (2014). *Glycopeptides: an old but up-to-date successful antibiotic class*. In *Antimicrobials* (pp. 85-107). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Marothi, Y.A., Agnihotri, H., Dubey, D. (2005). Enterococcal resistance—an overview. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 23(4), 214-219.
- Marshall, B.M., Levy, S.B. (2011). Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(4), 718-733.
- Martinez, S., López, M., Bernardo, A. (2003). Thermal inactivation of *Enterococcus faecium*: effect of growth temperature and physiological state of microbial cells. *Letters in Applied Microbiology*, 37(6), 475-481.
- Matyar, F., Dinçer, S. (2010). Doğu Akdeniz'den İzole Edilen *Enterococcus faecalis* Bakterilerinin Antibiyotik ve Ağır Metal Dirençliliği. *Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, 5(2), 172-178.
- Mehmood, A., Akhtar, S., Chaudhry, M.N., Arub, S., Saif, S., Hamid, A., (2014). Assessment of the impact of effluent disposal in River Ravi at Lahore on the water quality for irrigation and recreational purposes at upstream of Balloki Barrage, Pakistan. *Journal of Biodiversity and Environmental Sciences*. (JBES) 5, 241–254.
- Ménard, O., Ahmad, S., Rousseau, F., Briard-Bion, V., Gaucheron, F., Lopez, C. (2010). Buffalo vs. cow milk fat globules: Size distribution, zeta-potential, compositions in total fatty acids and in polar lipids from the milk fat globule membrane. *Food Chemistry*, 120(2), 544-551.
- Meira, Q.G S., Magnani, M., de Medeiros Júnior, F.C., do Egito, R.D.C.R., Madruga, M.S., Gullón, B., de Souza, E.L. (2015). *Effects of added Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium lactis probiotics on the quality characteristics of goat ricotta and their survival under simulated gastrointestinal conditions*. *Food Research International*, 76, 828-838.

- Messi, P., Guerrieri, E., De Niederhaeusern, S., Sabia, C., Bondi, M. (2006). Vancomycin-resistant enterococci (VRE) in meat and environmental samples. *International Journal of food Microbiology*, 107(2), 218-222.
- Micoli, F., Costantino, P., Adamo, R. (2018). Potential targets for next generation antimicrobial glycoconjugate vaccines. *FEMS Microbiology Reviews*, 42(3), 388-423.
- Miro, J.M., Pericas, J.M., del Rio, A. (2013). A new era for treating *Enterococcus faecalis* endocarditis: Ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: that is the question!. *Circulation*, 127(17), 1763-1766.
- Mirzaei, B., Babaei, R., Asiabar, A. P. D., Bameri, Z. (2015). *Detection of both vanA and vanB genes in vanA phenotypes of Enterococci by Taq Man RT-PCR. Brazilian Journal of Microbiology*, 46, 161-165.
- Misra, S.S. Sharma, A. Bhattacharya, T.K.; Kumar, P.; Roy, S.S. Association of breed and polymorphism of α - and α -casein genes with milk quality and daily milk and constituent yield traits of buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Buffalo Bull.* (2008), 27, 294–301.
- Moellering Jr, R. C. (1998). Vancomycin-resistant enterococci. *Reviews of Infectious Diseases*, 26(5), 1196-1199..
- Mohamed, J.A., Huang, D.B. (2007). Biofilm formation by enterococci. *Journal of medical microbiology*, 56(12), 1581-1588.
- Monticelli, J., Knezevich, A., Luzzati, R., Di Bella, S. (2018). Clinical management of *non-faecium* non-*faecalis* vancomycin-resistant enterococci infection. Focus on *Enterococcus gallinarum* and *Enterococcus casseliflavus/flavescens*. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 24(4), 237-246.
- Morandi, S., Brasca, M., Andrighetto, C., Lombardi, A., Lodi, R. (2006). Technological and molecular characterisation of enterococci isolated from north–west Italian dairy products. *International Dairy Journal*, 16(8), 867-875..
- Moreno, M. F., Rea, M. C., Cogan, T. M., De Vuyst, L. (2003). Applicability of a bacteriocin-producing *Enterococcus faecium* as a co-culture in Cheddar cheese manufacture. *International Journal of Food Microbiology*, 81(1), 73-84.
- Moreno, M.F., Sarantinopoulos, P., Tsakalidou, E., De Vuyst, L. (2006). The role and application of enterococci in food and health. *International Journal of Food Microbiology*, 106(1), 1-24.
- Moser, A., Schafroth, K., Meile, L., Egger, L., Badertscher, R., Irmeler, S. (2018). Population dynamics of *Lactobacillus helveticus* in Swiss Gruyère-type cheese manufactured with natural whey cultures. *Frontiers in Microbiology*, 9, 637.
- Moura, T.M.D., Cassenego, A.P.V., Campos, F.S., Ribeiro, A.M.L., Franco, A.C., d'Azevedo, P.A., Frazzon, J., Frazzon, A.P.G. (2013). *Detection of VanC 1 Gene Transcription in Vancomycin-Susceptible Enterococcus faecalis*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 108, 453-456.
- Mundy, L. M., Sahm, D. F., Gilmore, M. (2000). Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(4), 513-522.
- Munita, J. M., Arias, C.A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiology Spectrum*, 4(2), 4-2.
- Murdoch, D.R., Corey, G.R., Hoen, B., Miró, J.M., Fowler, V.G., Bayer, A.S., International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. (2009). Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis in the

- 21st century: *The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study*. *Archives of Internal Medicine*, 169(5), 463-473.
- Murray, B.E. (1990). *The life and times of the Enterococcus*. *Clinical Microbiology Reviews*, 3(1), 46-65.
- Murray B.E (1998). Diversity among multidrug-resistant enterococci. *Emerging Infectious Diseases*. 4, 37-47.
- Murtaza, M.A., Pandya, A.J., Khan, M. M.H. (2017). *Buffalo Milk Utilization for Dairy Products*. *Handbook of Milk of Non-Bovine Mammals*.284-343
- Muş, T.E. (2014). Hayvansal kaynaklı gıdalarda enterokokların varlığı, tür düzeyinde identifikasyonları ve antibiyotik dirençliliklerinin belirlenmesi. Doktora Tezi.Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- Mürşitoğlu, D. (2019). Çiğ Sütlerden *Enterococcus* spp. İzolasyonu, Antibiyotik Dirençlilik ve Bazı Virulans Faktörlerin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Hatay.
- Nade'ge Bourgeois-Nicolaos, C.M., Mangeney, N., Marie-Jos 'e Butel Florence Doucet-Populaire, Comparative study of *VanA* gene transfer from *Enterococcus faecium* to *Enterococcus faecalis* and to *Enterococcus faecium* in the intestine of mice. *FEMS Microbiol Letters*, (2006). 254: p. 27–33.
- Nallapareddy, S.R., Singh, K.V., Sillanpää, J., Garsin, D.A., Höök, M., Erlandsen, S. L., Murray, B. E. (2006). Endocarditis and biofilm-associated pili of *Enterococcus faecalis*. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(10), 2799-2807.
- Nam, H.M, Lim, S.K, Kang, H.M, Kim, J.M, Moon, JS, Jang, K.C, Jung, S.C (2009). Prevalence and antimicrobial susceptibility of gram-negative bacteria isolated from bovine mastitis in Korea between 2003 and 2008. *Süt Bilimi Dergisi* , 92 (5), 2020-2026.
- Nam, H.M., Lim, S.K., Moon, J.S., Kang, H.M., Kim, J.M., Jang, K.C., Kang, M.I., Joo, Y.S., Jung, S. C. (2010). *Antimicrobial resistance of enterococci isolated from mastitic bovine milk samples in Korea*. *Zoonoses and Public Health*, 57(7-8).
- Nasiri, M., Hanifian, S. (2022). *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in pasteurized milk: Prevalence, genotyping, and characterization of virulence traits. *LWT*, 153, 112452.
- Nasr, M. A.F., Awad, A., El Araby, I.E. (2016). Associations of leptin and pituitary-specific transcription factor genes' polymorphisms with reproduction and production traits in dairy buffalo. *Reproduction in Domestic Animals*, 51(4), 597-603.
- Nieto-Arribas, P., Seseña, S., Poveda, J. M., Chicón, R., Cabezas, L., Palop, L. (2011). *Enterococcus* populations in artisanal Manchego cheese: Biodiversity, technological and safety aspects. *Food Microbiology*, 28(5), 891-899.
- Nguyen, H.T.H, Ong, L., Lefèvre, C., Kentish, S.E, Gras, S.L (2014). *Probiyotik manda yoğurdunun fermantasyon ve depolama sırasında mikroyapısı ve fizikokimyasal özellikleri: inek yoğurdu ile karşılaştırma*. *Gıda ve Biyoproses Teknolojisi* , 7(4), 937-953.
- Noce, A., Qanbari, S., González-Prendes, R., Brenmoehl, J., Luigi-Sierra, M. G., Theerkorn, M., Hoefflich, A. (2021). *Genetic diversity of Bubalus bubalis in Germany and global relations of its genetic background*. *Frontiers in Genetics*, 1664.
- Noroozi, N., Momtaz, H., Tajbakhsh, E. (2022). Deniz ürünleri örneklerinden izole edilen *Enterococcus faecalis*'in moleküler karakterizasyonu ve antimikrobiyal direnci. *Veteriner Tıbbı ve Bilim* 8:1104-1112.

- Noskin, G. A. (2005). Tigecycline: a new glycylyccline for treatment of serious infections. *Clinical Infectious Diseases*, 41, S303-S314.
- Novais, C., Tedim, A.P, Lanza, V.F, Freitas, A.R, Silveira, E., Escada, R., Coque, T.M (2016). *Enterococcus faecium* çekirdek genomlarının ve PBP5'in birlikte çeşitlendirilmesi: *pbp5* yatay transferinin kanıtları. *Mikrobiyolojide Sınırlar*, 7, 1581.
- Ogier, J. C., Serror, P. (2008). Safety assessment of dairy microorganisms: the *Enterococcus* genus. *International journal of food microbiology*, 126(3), 291-301.
- Omar, N. B., Castro, A., Lucas, R., Abriouel, H., Yousif, N. M., Franz, C. M., Gálvez, A. (2004). Functional and safety aspects of enterococci isolated from different Spanish foods. *Systematic and Applied Microbiology*, 27(1), 118-130.
- Onaran, B., Göncüoğlu, M., Ormancı, F.S. B. (2019). Antibiotic resistance profiles of vancomycin resistant enterococci in chicken meat samples. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 66(4), 331-336.
- Oravcova, V., Ghosh, A., Zurek, L., Bardon, J., Guenther, S., Cizek, A., Literak, I. (2013). Vancomycin-resistant enterococci in rooks (*Corvus frugilegus*) wintering throughout Europe. *Environmental Microbiology*, 15(2), 548-556.
- Ortiz Araque, L.C., Darré, M., Ortiz, C.M., Massolo, J.F., Vicente, A.R. (2018). Quality and yield of Ricotta cheese as affected by milk fat content and coagulant type. *International Journal of Dairy Technology*, 71(2), 340-346.
- O'Driscoll, T., Crank, C. W. (2015). *Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management*. *Infection and Drug Resistance*, 8, 217-230.
- O'Riordan, K., Lee, J. C. (2004). *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. *Clinical Microbiology Reviews*, 17(1), 218-234.
- Oumer, A., Gaya, P., Fernández-García, E.S.T.R.E.L.L.A., Mariaca, R., Garde, S., Medina, M., Nuñez, M. (2001). Proteolysis and formation of volatile compounds in cheese manufactured with a bacteriocin-producing adjunct culture. *Journal of Dairy Research*, 68(1), 117-129.
- Oruç, H.H., Cibik, R., Yılmaz, E., Kalkanlı, O. (2006). Distribution and stability of aflatoxin M1 during processing and ripening of traditional white pickled cheese. *Food Additives and Contaminants*, 23, pp. 190-195
- Oryaşın, E. (2008). *Çeşitli çevresel kaynaklardan izole edilen enterokokların disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılıklarının tespiti*. Basılmamış Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Öner, Z., Sağdıç, O., Şimşek, B. (2004). Lactic acid bacteria profiles and tyramine and tryptamine contents of Turkish tulumcheeses. *European Food Research and Technology*, 219(5), 455-459.
- Özdemir, C., Dağdemir, E., Özdemir, S., Sağdıç, O. (2008). Sükroza alternatif tatlandırıcıların kullanılmasının dondurma kalitesine etkileri. *Gıda kalitesi dergisi*, 31 (4), 415-428.
- Öztürk, R. (2002). *Antimikrobik ilaçlara karşı direnç gelişme mekanizmaları ve günümüzde direnç durumu*. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinlerde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi, 31, 83-100.
- Palmer, K.L., Kos, V.N., Gilmore, M.S. (2010). Horizontal gene transfer and the genomics of enterococcal antibiotic resistance. *Current Opinion in Microbiology*, 13 (5), 632-639.

- Pamuk, Ş., Gürler, Z. (2010). *Manda Sütünden Gelen Lezzet: Mozzarella*, Kocatepe *Veteriner Dergisi* Sayı: 3, s. 49-53
- Pamuk, S., Yildirim, Y., Seker, E., Gurler, Z., Kara, R. (2012). A survey of the occurrence and properties of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus intermedius* in water buffalo milk and dairy products in Turkey. *International Journal of Dairy Technology*, 65(3), 416-422.
- Papamanoli, E., Tzanetakis, N., Litopoulou-Tzanetaki, E., Kotzekidou, P. (2003). Characterization of lactic acid bacteria isolated from a Greek dry-fermented sausage in respect of their technological and probiotic properties. *Meat Science*, 65(2), 859-867.
- Park, S., Lee, K.M., Yoo, Y.S., Yoo, J.S., Yoo, J.I., Kim, H.S., Chung, G.T. (2011). Alterations of *gyrA*, *gyrB*, and *parC* and activity of efflux pump in fluoroquinolone-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Osonublic Health and Research Perspectives*, 2(3), 164-170.
- Partridge, S.R., Kwong, S.M., Firth, N., Jensen, S.O. (2018). Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(4).
- Parussolo, G., Busatto, R.T., Schmitt, J., Pauletto, R., Schons, P.F., Ries, E.F. (2017). Synbiotic ice cream containing yacon flour and *Lactobacillus acidophilus* NCFM. *LWT-Food Science and Technology*, 82, 192-198.
- Patel, R., Uhl, J.R., Kohner, P., Hopkins, M.K., Cockerill 3rd, F.R. (1997). Multiplex PCR detection of *VanA*, *VanB*, *VanC-1*, and *VanC-2/3* genes in enterococci. *Journal of Clinical Microbiology*, 35(3), 703-707.
- Pavia, M., Nobile, C. G., Salpietro, L., Angelillo, I. F. (2000). Vancomycin resistance and antibiotic susceptibility of enterococci in raw meat. *Journal of Food Protection*, 63(7), 912-915.
- Pazoles, J., Davis, D., Talbot, M. K., Alder, E. A., White, A. C., Jonas, B. M., Murray, B. E., Weinstock, G.M., Rogers, B.L. (2001). *Enterococcus faecalis* Multi-drug Resistance Transporters: Application For Antibiotic Discovery. *J Mol Microbiol Biotechnol*, 3(2), 179-184.
- Pechère, J.C. (2001). Macrolide resistance mechanisms in Gram-positive cocci. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 18, 25-28.
- Pedonese, F., Innocenti, E., Nuvoloni, R., Sartini, L., D'Ascenzi, C., Cerri, D., Rindi, S. (2005). Occurrence of vancomycin-resistant enterococci in foods of animal origin purchased in Tuscany. *Veterinary Research Communications*, 29, 347-349.
- Perin, L. M., Miranda, R. O., Todorov, S. D., de Melo Franco, B. D. G., Nero, L. A. (2014). Virulence, antibiotic resistance and biogenic amines of bacteriocinogenic lactococci and enterococci isolated from goat milk. *International Journal of Food Microbiology*, 185, 121-126.
- Pereira, R.I., Prichula, J., Santestevan, N.A., D'Azevedo, P.A., Motta, A.D. S.D., Frazzon, A.P.G. (2017). *Virulence profiles in Enterococcus spp. isolated from raw buffalo's milk in south Brazil*. *Research journal of microbiology*. Dubai. Vol. 12, n. 4 (2017), p. 248-254
- Pesavento, G., Calonico, C., Ducci, B., Magnanini, A., Nostro, A. L. (2014). *Prevalence and antibiotic resistance of Enterococcus spp. isolated from retail cheese, ready-to-eat salads, ham, and raw meat*. *Food Microbiology*, 41, 1-7.
- Peters, J., Mac, K., Wichmann-Schauer, H., Klein, G., Ellerbroek, L. (2003). Species distribution and antibiotic resistance patterns of enterococci isolated from food of

- animal origin in Germany. *International Journal of Food Microbiology*, 88(2-3), 311-314.
- Peterson-Wolfe, C.S., Adams, S., Wolf, S.L., Hogan, J.S. (2008). Genomic typing of enterococci isolated from bovine mammary glands and environmental sources. *Journal of Dairy Science*, 91(2), 615-619.
- Pieniz, S., Andreatza, R., Anghinoni, T., Camargo, F., Brandelli, A. (2014). *Probiotic potential, antimicrobial and antioxidant activities of Enterococcus durans strain LAB18s*. *Food Control*, 37, 251-256.
- Pinholt, M., Østergaard, C., Arpi, M., Bruun, N.E., Schönheyder, H.C., Gradel, K.O., Sogaard, M., Knudsen, J.D. Danish Collaborative Bacteraemia Network (DACOBAN) (2014). Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006–2009: a population-based cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(2), 145-151.
- Pisano, M.B., Scano, P., Murgia, A., Cosentino, S., Caboni, P. (2016). *Metabolomics and microbiological profile of Italian mozzarella cheese produced with buffalo and cow milk*. *Food Chemistry*, 192, 618-624.
- Ramos, S., Igrejas, G., Rodrigues, J., Capelo-Martinez, J. L., Poeta, P. (2012). Genetic characterisation of antibiotic resistance and virulence factors in *VanA*-containing enterococci from cattle, sheep and pigs subsequent to the discontinuation of the use of avoparcin. *The Veterinary Journal*, 193(1), 301-303.
- Rainer, L., Heiss, C.J. (2004). Conjugated linoleic acid: health implications and effects on body composition. *Journal of the American Dietetic Association*, 104(6), 963-968.
- Ranadheera, C.S., Vidanarachchi, J.K., Rocha, R.S., Cruz, A.G., Ajlouni, S. (2017). Probiotic delivery through fermentation: Dairy vs. non-dairy beverages. *Fermentation*, 3(4), 67.
- Rehaim, A., Fhoula, I., Slim, A.F., Boubaker, I.B.B., Chihi, A.B., Ouzari, H.I. (2016). *Prevalence, acquired antibiotic resistance and bacteriocin production of Enterococcus spp. isolated from tunisian fermented food products*. *Food Control*, 63, 259-266.
- Reisner, B.S., Shaw, S., Huber, M.E., Woodmansee, C.E., Costa, S., Falk, P.S. Mayhall, C. G. (2000). *Comparison of three methods to recover vancomycin-resistant enterococci (VRE) from perianal and environmental samples collected during a hospital outbreak of VRE*. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 21(12), 775-779.
- Ribeiro, T., Oliveira, M., Fraqueza, M. J., Lauková, A., Elias, M., Tenreiro, R., Olarak, B., Semedo-Lemsaddek, T. (2011). Antibiotic resistance and virulence factors among Enterococci isolated from chouriço, a traditional Portuguese dry fermented sausage. *Journal of food protection*, 74(3), 465-469.
- Richmond H.D. *Dairy chemistry: a practical handbook for dairy chemists and others having control of dairies*. USA: Cole Press. (2007).
- Robredo, B., Singh, K.V., Baquero, F., Murray, B.E., Torres, C. (2000). Vancomycin-resistant enterococci isolated from animals and food. *International Journal of Food Microbiology*, 54(3), 197-204.
- Ronald, A. (2002). The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *The American Journal of Medicine*, 113(1), 14-19.
- Róžańska, H., Lewtak-Piłat, A., Kubajka, M., Weiner, M. (2019). Occurrence of enterococci in mastitic cow's milk and their antimicrobial resistance. *Journal of Veterinary Research*, 63(1), 93.

- Russo, N., Caggia, C., Pino, A., Coque, T.M., Arioli, S., Randazzo, C.L. (2018). *Enterococcus* spp. in ragusano PDO and pecorino siciliano cheese types: A snapshot of their antibiotic resistance distribution. *Food and Chemical Toxicology*, 120, 277-286.
- Sadek, O.A., Sayed, S.M., Berbawy, S.M., Mariam, M., Mansy, F., Hussien, MF (2014). *Bazı Assiut şehir pazarlarında satılan çiğ süttten izole edilen bazı antibiyotiğe dirençli halk sağlığı tehlikesi bakterileri*. Assut. Çevre Araştırmaları için Üniversite Bülteni , 17 (1).
- Salzano, A., Neglia, G., D'Onofrio, N., Balestrieri, M.L., Limone, A., Cotticelli, A., Marrone, R., Anastasio, A., D'Occhio, M.J., Campanile, G. (2021). Green feed increases antioxidant and antineoplastic activity of buffalo milk: A Globally Significant Livestock. *Food Chemistry*. 344
- Sandoval-Motta, S., Aldana, M. (2016). Adaptive resistance to antibiotics in bacteria: a systems biology perspective. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 8(3), 253-267.
- Santiago-Rodriguez, T. M., Rivera, J. I., Coradin, M., Toranzos, G. A. (2013). Antibiotic-resistance and virulence genes in *Enterococcus* isolated from tropical recreational waters. *Journal of Water and Health*, 11(3), 387-396.
- Sarantinopoulos, P., Kalantzopoulos, G., Tsakalidou, E. (2002). Effect of *Enterococcus faecium* on microbiological, physicochemical and sensory characteristics of Greek Feta cheese. *International Journal of Food Microbiology*, 76(1-2), 93-105.
- Sarantinopoulos, P., Leroy, F., Leontopoulou, E., Georgalaki, M. D., Kalantzopoulos, G., Tsakalidou, E., De Vuyst, L. (2002). Bacteriocin production by *Enterococcus faecium* FAIR-E 198 in view of its application as adjunct starter in Greek Feta cheese making. *International journal of food microbiology*, 72(1-2), 125-136.
- Sava, I.G., Heikens, E., Huebner, J. (2010). Pathogenesis and immunity in enterococcal infections. *Clinical microbiology and infection*, 16(6), 533-540.
- Sayiner, H.S. (2008). *Hastanemizde sürveyansla saptanan VDE'lerin dağılımı, antibiyotik duyarlılıkları ve kolonize hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi*. Basılmamış Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğt. Arş. Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.
- Saxelin, M., Korpela, R., Mäyrä-Mäkinen, A. (2003). *Introduction: classifying functional dairy products*. *Functional Dairy Products*, 1-16.
- Seno, Y., Kariyama, R., Mitsuhashi, R., Monden, K., Kumon, H. (2005). Clinical implications of biofilm formation by *Enterococcus faecalis* in the urinary tract. *Acta Medica Okayama*, 59(3), 79-87.
- Simoës, M., Simões, L. C., Vieira, M. J. (2010). A review of current and emergent biofilm control strategies. *LWT-Food Science and Technology*, 43(4), 573-583.
- Schnappinger, D., Hillen, W. (1996). Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms. *Archives of Microbiology*, 165(6), 359-369.
- Scholten, E. (2014). *Ice cream*. In H. Merkus, G. Meesters (Eds.) (Vol. 19). Cham: Springer. Particulate products.
- Schwarz, S., Kehrenberg, C., Doublet, B., Cloeckaert, A. (2004). Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiology Reviews*, 28(5), 519-542.
- Schwaiger, K., Bauer, J., Hörmansdorfer, S., Mölle, G., Preikschat, P., Kämpf, P., Hölzel, C. (2012). Presence of the resistance genes *vanC1* and *pbp5* in phenotypically

- vancomycin and ampicillin susceptible *Enterococcus faecalis*. *Microbial Drug Resistance*, 18(4), 434-439.
- Schlünzen, F., Zarivach, R., Harms, J., Bashan, A., Tocilj, A., Albrecht, R., Franceschi, F. (2001). Structural basis for the interaction of antibiotics with the peptidyl transferase centre in eubacteria. *Nature*, 413(6858), 814-821.
- Shankar, V., Baghdayan, A. S., Huycke, M. M., Lindahl, G., Gilmore, M. S. (1999). Infection-derived *Enterococcus faecalis* strains are enriched in *esp*, a gene encoding a novel surface protein. *Infection and immunity*, 67(1), 193-200.
- Sharifi, Y., Hasani, A., Ghotaslou, R., Varshochi, M., Hasani, A., Aghazadeh, M., Milani, M. (2012). Survey of virulence determinants among vancomycin resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from clinical specimens of hospitalized patients of North west of Iran. *The Open Microbiology Journal*, 6, 34.
- Sheehan, W.J., Phipatanakul, W. (2009). Tolerance to water buffalo milk in a child with cow milk allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 102(4), 349.
- Shenoy, E.S., Paras, M.L., Noubary, F., Walensky, R.P., Hooper, D.C. (2014). Natural history of colonization with methicillin-resistant (*Staphylococcus aureus* MRSA) and vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE): a systematic review. *BMC Infectious Diseases*, 14(1), 1-13.
- Shinabarger, D.L., Marotti, K. R., Murray, R. W., Lin, A. H., Melchior, E.P., Swaney, S.M., Buysse, J.M. (1997). Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(10), 2132-2136.
- Söderblom, T., Aspevall, O., Erntell, M., Hedin, G., Heimer, D., Hökeberg, I., Thore, M. (2010). Alarming spread of vancomycin resistant enterococci in Sweden since 2007. *Eurosurveillance*, 15(29).
- Sonwane, R.S Hembade, A.S (2014). Sensory quality of dietetic soft serve ice cream prepared using maltodextrin in different proportions. *International Journal of Current Research and Academy Review*, 2 (6), 51-55.
- Sood, S., Malhotra, M., Das, B.K., Kapil, A. (2008). Enterococcal infections & antimicrobial resistance. *Indian Journal of Medical Research*, 128(2), 111.
- Sood, S. (2016). Chloramphenicol—a potent armament against multi-drug resistant (MDR) gram negative bacilli?. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(2), DC01.
- Soukoulis, C., Lebesi, D. Tzia, C. (2009). Fortification of ice cream with dietary fiber: effects on rheological properties, ice crystallization and glass transition phenomena. *Food Chemistry*, 115 (2), 665-671.
- Soukoulis, C., Tzia, C. (2010). Response surface mapping of the sensory characteristics and acceptability of chocolate ice cream containing alternate sweetening agents. *Journal of Sensory Studies*, 25(1), 50-75.
- Sparbier, K., Kostrzewa, M., Maier, T., Schubert, S. (2012). MALDI-TOF MS: an upcoming tool for rapid detection of antibiotic resistance in microorganisms. *Proteomics—Clinical Applications*, 7(11-12), 767-778.
- Splittstoesser, D.F., Vanderzant, C. (Eds.). (1992). *Compendium of methods for the microbiological examination of foods*. American Public Health Association.
- Staley, C., Dunny, G.M., Sadowsky, M.J. (2014). *Environmental and animal-associated enterococci*. *Advances in Applied Microbiology*, 87, 147-186.

- Stinear, T.P., Olden, D.C., Johnson, P.D., Davies, J.K., Grayson, M.L. (2001). *Enterococcal VanB resistance locus in anaerobic bacteria in human faeces*. *The Lancet*, 357 (9259).
- Sukmawinata, E., Sato, W., Uemura, R., Sueyoshi, M. (2018). Antimicrobial resistant *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, and other *Enterococcus* species isolated from foal feces in Japan. *Journal of Equine Veterinary Science*, 63, 51-54.
- Sun, Q., Lv, J. P., Liu, L., Zhang, S.W., Liang, X., Lu, J. (2014). Comparison of milk samples collected from some buffalo breeds and crossbreeds in China. *Dairy Science & Technology*, 94(4), 387-395.
- Šustáčková, A., Nápravníková, E., Schlegelová, J. (2004). Antimicrobial resistance of *Enterococcus* spp. isolates from raw beef and meat products. *Folia Microbiologica*, 49(4), 411-417.
- Şanlıbaba, P., Tezel, B.U. Senturk, E. (2018). Antimicrobial resistance of *Enterococcus* species isolated from chicken in Turkey. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*, 38(2), 391.
- Şener, A., Temiz, A. (2004). Tavuk kesimhane ve işletmelerinde kullanılan ticari dezenfektanlar ve etkinlikleri. *Orlab On-Line Mikrobiyolojisi Derg*, 2(10), 1-28.
- Tacconelli, E., Cataldo, M.A. (2008). Vancomycin-resistant enterococci (VRE): *Transmission and control*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 31(2), 99-106.
- Talebi, M., Pourshafie, M.R., Katouli, M., Mollby, R. (2008). Molecular structure and transferability of Tn 1546-like elements in *Enterococcus faecium* isolates from clinical, sewage, and surface water samples in Iran. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(5), 1350-1356.
- Tanih, G.N. (2016). *Genotypic and phenotypic characterization of enterococci from cow dung and environmental water sources in three selected dairy farms in Amathole District*. Department of Biochemistry and Microbiology Faculty of Science and Agriculture University of Fort Hare, doctoral thesis.
- Tantia M.S., Galvão S.R., Caetano A.R., Paola M., Miziara M.N., Aravind K.M., Bobby M., Pardha S.G., Satish K. Aparna P. (2008) *A first generation whole genome RH map of the river buffalo with comparison to domestic cattle*. *BMC Genomics* 9, 631
- Tateo, A., De Palo, P., Quaglia, N. C., Centoducati, P. (2007). Some qualitative and chromatic aspects of thawed buffalo (*Bubalus bubalis*) meat. *Meat Science*, 76(2), 352-358.
- Tatsing Foka, F. E., Ateba, C. N. (2019). *Detection of virulence genes in multidrug resistant enterococci isolated from feedlots dairy and beef cattle: Implications for human health and food safety*. *BioMed Research International*, 2019.
- Techer, C., Daoud, A., Madec, M. N., Gautier, M., Jan, S., Baron, F. (2015). Microbial quality of industrial liquid egg white: assumptions on spoiling issues in egg-based chilled desserts. *Journal of Food Science*, 80(2), M389-M398.
- Teixeira L.M., Facklam R.R. *Enterococcus*. In: Murray PR, Baron E.J., Jorgensen J.H., Tenover F.C., Tenover F.C. eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; (2003):422-433.
- Tendolkar, P.M., Baghdayan, A. S., Shankar, N. (2003). Pathogenic enterococci: New developments in the 21st century. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 60(12), 2622-2636.
- Tipchuwong, N., Chatraporn, C., Ngamchuachit, P., Tansawat, R. (2017). Increasing retention of vitamin D3 in vitamin D3 fortified ice cream with milk protein emulsifier. *International Dairy Journal*, 74, 74-79.

- Thal, L. A., Chow, J. W., Mahayni, R., Bonilla, H., Perri, M. B., Donabedian, S. A., Zervos, M. J. (1995). Characterization of antimicrobial resistance in enterococci of animal origin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39(9), 2112-2115.
- Thomas, C.S., (2008). *Efficient dairy buffalo production. DeLaval is a trademark of the DeLaval group. The manufacturer reserves the right to make design changes.* DeLaval International AB, Tumba, Sweden.
- Thurlow, L.R., Thomas, V.C., Narayanan, S., Olson, S., Fleming, S.D., Hancock, L.E. (2010). *Gelatinase contributes to the pathogenesis of endocarditis caused by Enterococcus faecalis.* *Infection and Immunity*, 78(11), 4936-4943.
- Trivedi, K., Cupakova, S., Karpiskova, R. (2011). Virulence factors and antibiotic resistance in enterococci isolated from food-stuffs. *Vet Med*, 56(7), 352-357.
- Toğay, S. Ö., Mustafa, A.Y., Altunatmaz, S.S. (2016). Antimicrobial activity potential of Enterococcus spp. isolated from some traditional Turkish cheeses. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 22, 765-770.
- Tornero, E., Senneville, E., Euba, G., Petersdorf, S., Rodriguez-Pardo, D., Lakatos, B., European Society Group of Infections on Artificial Implants (ESGIAI). (2014). Characteristics of prosthetic joint infections due to *Enterococcus* spp. and predictors of failure: a multi-national study. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(11), 1219-1224.
- Tuncer, Y. (2015). Sucuktan Enterokokların İzolasyonu ve Antibiyotik Duyarlılık Profillerinin Belirlenmesi.Yüksek Lisans Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Gıda Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Isparta.
- TÜİK, (2020) Tarım İstatistikleri,(www.tuik.gov.tr).
- TÜİK, (2021). Hayvansal Üretim İstatistikleri, Aralık 2021, TÜİK. (www.data.tuik.gov.tr)
- TÜİK, (2021). Süt ve Süt Ürünleri Üretimi, Şubat 2021, TÜİK. (www.data.tuik.gov.tr)
- Tripathy, J.P., Thakur, J.S., Jeet, G., Chawla, S., Jain, S., Pal, A., Saran, R. (2017). *Kuzey Hindistan'da büyük bir toplum temelli çalışmada diyabetin yaygınlığı ve risk faktörleri: Hindistan, Pencap'ta bir STEPS anketinin sonuçları.* *Diyabetoloji ve Metabolik Sendrom*, 9 (1), 1-8.
- Typas, A., Banzhaf, M., Gross, C. A., Vollmer, W. (2012). From the regulation of peptidoglycan synthesis to bacterial growth and morphology. *Nature Reviews Microbiology*, 10(2), 123-136..
- Tyson, G.H., Sabo, J. L., Hoffmann, M., Hsu, C.H., Mukherjee, S., Hernandez, J., McDermott, P.F. (2018). Novel linezolid resistance plasmids in *Enterococcus* from food animals in the USA. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(12), 3254-3258.
- Ulrich, N., Vonberg, R.P., Gastmeier, P. (2017). Outbreaks caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hematology and oncology departments: a systematic review. *Heliyon*, 3(12).
- Van Bambeke, F., Balzi, E., Tulkens, P.M. (2000). Antibiotic efflux pumps. *Biochemical Pharmacology*, 60(4), 457-470.
- Vankerckhoven, V., Van Autgaerden, T., Vael, C., Lammens, C., Chapelle, S., Rossi, R., Goossens, H. (2004). Development of a multiplex PCR for the detection of *asa1*, *gelE*, *cylA*, *esp*, and *hyl* genes in enterococci and survey for virulence determinants among European hospital isolates of *Enterococcus faecium*. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(10), 4473-4479.

- van Schaik, W., Willems, R.J. (2010). Genome-based insights into the evolution of enterococci. *Clinical Microbiology and Infection*, 16(6), 527-532.
- Van Tyne, D., Gilmore, M.S. (2014). Friend turned foe: evolution of enterococcal virulence and antibiotic resistance. *Annual Review of Microbiology*, 68, 337-356.
- Valotteau, C., Prystopiuk, V., Pietrocola, G., Rindi, S., Peterle, D., De Filippis, V., Dufrêne, Y. F. (2017). Single-cell and single-molecule analysis unravels the multi functionality of the *Staphylococcus aureus* collagen-binding protein Cna. *ACS Nano*, 11(2), 2160-2170.
- Vázquez-Laslop, N., Mankin, A.S. (2018). How macrolide antibiotics work. *Trends in Biochemical Sciences*, 43(9), 668-684.
- Vedashree, M., Asha, M.R., Roopavati, C., Naidu, M.M. (2020). Characterization of volatile components from ginger plant at maturity and its value addition to ice cream. *Journal of Food Science and Technology*, 57(9), 3371-3380.
- Veleba, M. Schneiders, T. (2012). Tigecycline resistance may occur independently of the *ramA* gene in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimikrobiyel Ajanlar ve Kemoterapi*. 56 (8), 4466-4467.
- Vineet, R. V., Nayak, M. (2016). *Enterococcus faecalis*: an enigma in root canal infections. *International Research Journal of Pharmaceutical and Biosciences*, 3(1), 12-21.
- Wahid, H., Rosnina, Y. (2011). *Husbandry of dairy animals| Buffalo: Asia*. Encyclopedia of Dairy Sciences, 772.
- Wang, Y. W., Jones, P. J. (2004). Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms. *International Journal of Obesity*, 28(8), 941-955.
- Webber, M.A., Piddock, L.J.V. (2003). The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51 (1), 9-11.
- Weerathilake, W.A.D.V., Rasika, D.M.D., Ruwanmali, J.K.U., Munasinghe, M.A.D.D. (2014). The evolution, processing, varieties and health benefits of yogurt. *International Journal of Scientific and Research Publications*, 4(4), 1-10.
- Wenzel R, Bate G, Kirkpatrick P. (2005). *Tigecycline*. *Nat Rev Drug Discov* 4:809–810.
- Werner, G., Coque, T.M., Hammerum, A.M., Hope, R., Hryniewicz, W., Johnson, A., Woodford, N. (2008). Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Eurosurveillance*, 13(47) 1-11.
- Werner, G., Coque, T.M., Franz, C.M., Grohmann, E., Hegstad, K., Jensen, L., Weaver, K. (2013). Antibiotic resistant enterococci-tales of a drug resistance gene trafficker. *International Journal of Medical Microbiology*, 303(6-7), 360-379.
- Werner, G., Klare, I., Fleige, C., Geringer, U., Witte, W., Just, H. M., Ziegler, R. (2012). Vancomycin-resistant *VanB*-type *Enterococcus faecium* isolates expressing varying levels of vancomycin resistance and being highly prevalent among neonatal patients in a single ICU. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 1(1), 1-11.
- Windsor, P., Martin, S., Khounsy, S., Young, J., Thomson, P., Bush, R. (2021). Improved milk production from supplementation of swamp buffalo with molasses nutrient blocks containing 10% urea. *Dairy*, 2(1), 90-103.
- Winn, W. C. (2006). *Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology*. Lippincott williams & wilkins.
- Wilson, D. N. (2009). The A–Z of bacterial translation inhibitors. *Critical reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 44(6), 393-433.

- Woodford, N. (1998). Glycopeptide-resistant enterococci: a decade of experience. *Journal of Medical Microbiology*, 47(10), 849-862.
- Woodford, N., Johnson, A. P. (2004). *Genomics, proteomics, and clinical bacteriology*. Humana Press, Totowa, NJ.
- Whitfield, C., Valvano, M. A. (1993). *Biosynthesis and expression of cell-surface polysaccharides in gram-negative bacteria*. *Advances in Microbial Physiology*, 35, 135-246.
- Výrostková, J., Regecová, I., Dudriková, E., Marcinčák, S., Vargová, M., Kováčová, M., Maľová, J. (2021). Antimicrobial Resistance of *Enterococcus* spp. Isolated from Sheep and Goat Cheeses. *Foods*, 10(8), 1844.
- Wright, G.D. (2011). *Molecular mechanisms of antibiotic resistance*. *Chemical communications*, 47(14), 4055-4061.
- Wu, X., Hou, S., Zhang, Q., Ma, Y., Zhang, Y., Kan, W., Zhao, X. (2016). Prevalence of virulence and resistance to antibiotics in pathogenic enterococci isolated from mastitic cows. *Journal of Veterinary Medical Science*, 78 (11), 1663-1668.
- Yalman, M. (2018). *Manda sütünden üretilen farklı çeşit peynirlerin karakterizasyonu, mayaların izolasyonu ve potansiyel probiyotiklerin seçilmesi*. Basılmamış Doktora Tezi. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Çanakkale.
- Yasufuku, T., Shigemura, K., Shirakawa, T., Matsumoto, M., Nakano, Y., Tanaka, K., Fujisawa, M. (2011). Mechanisms of and risk factors for fluoroquinolone resistance in clinical *Enterococcus faecalis* isolates from patients with urinary tract infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(11), 3912-3916.
- Yıldız, C. (2012). *Tavuk Etlerinde Enterococcus spp. 'lerin Prevelansı, Biyofilm Özellikleri ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi*. Basılmamış Yüksek Lisans Tezi. Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.
- Yılmaz, E.Ş., Aslantaş, Ö., Önen, S.P., Türkyılmaz, S., Kürekci, C. (2016). *Prevalence, antimicrobial resistance and virulence traits in enterococci from food of animal origin in Turkey*. *LWT-Food Science and Technology*, 66, 20-26.
- Yoğurtçu, N.N. (2011). *Tulum peynirinden enterokok suçlarının izolasyonu ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi*. Basılmamış Yüksek Lisans Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
- You, R., Gui, Z., Xu, Z., Shirliff, M.E., Yu, G., Zhao, X., Li, L. (2012). Methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* detection by an improved rapid polymerase chain reaction (PCR) assay. *African Journal of Microbiology Research*, 6 (43), 7131-7133.
- Yurdakul, N.E., Ergin Kaya, Z., Ünal, E. (2013). Antibiotic resistance of enterococci, coagulase negative staphylococci and *Staphylococcus aureus* isolated from chicken meat. *Czech Journal of Food Sciences*, 31(1), 14-19.
- Yüksel, F.N. (2012). *Gıda Kaynaklı Enterococcus faecalis ve Enterococcus faecium Suşlarında Virülans Faktörlerinin Belirlenmesi*. Basılmamış Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Zalipour, M., Esfahani, B. N., Havaei, S. A. (2019). Phenotypic and genotypic characterization of glycopeptide, aminoglycoside and macrolide resistance among clinical isolates of *Enterococcus faecalis*: A multicenter based study. *BMC Research Notes*, 12 (1), 1-8.
- Zeng, X., Lin, J. (2013). *Beta-lactamase induction and cell wall metabolism in Gram-negative bacteria*. *Frontiers in Microbiology*, 4, 128.

- Zicarelli, L. (2004). *Buffalo milk: its properties, dairy yield and mozzarella production*. *Veterinary Research Communications*, 28, 127.
- Zicarelli, L. (2020). Current trends in buffalo milk production. *Journal of Buffalo Science*, 9, 121-132.
- Zimmer C.A.D.G S.M, Klein M, Jernigan J.A. Comparison of Mortality Associated with Vancomycin-Resistant and Vancomycin-Susceptible Enterococcal Bloodstream Infections: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Disease Journal*. (2005);41:327–33
- Zong, Y., Xu, Y., Liang, X., Keene, D. R., Höök, A., Gurusiddappa, S., Narayana, S. V. (2005). A 'Collagen Hug' model for *Staphylococcus aureus* CNA binding to collagen. *The EMBO journal*, 24(24), 4224-4236.
- Zhao, L., Beyer, N. J., Borisova, S. A., Liu, H. W. (2003). β -Glucosylation as a part of self-resistance mechanism in methymycin/pikromycin producing strain *Streptomyces venezuelae*. *Biochemistry*, 42(50), 14794-14804.
- Xu, L., Depoortere, I., Vertongen, P., Waelbroeck, M., Robberecht, P., Peeters, T. L. (2005). Motilin and erythromycin-A share a common binding site in the third transmembrane segment of the motilin receptor. *Biochemical Pharmacology*, 70(6), 879-887.
- Xue, Y., Zhao, L., Liu, H. W., Sherman, D. H. (1998). A gene cluster for macrolide antibiotic biosynthesis in *Streptomyces venezuelae*: architecture of metabolic diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(21), 12111-12116.
- Quigley, L., O'Sullivan, O., Stanton, C., Beresford, T. P., Ross, R.P., Fitzgerald, G.F., Cotter, P.D. (2013). The complex microbiota of raw milk. *FEMS Microbiology Reviews*, 37(5), 664-698.

ÖZ GEÇMİŞ

Seray Düztaşlar, Samsun 19 Mayıs Süper Lisesi'ni bitirdikten sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği bölümünden 30.06.2006 tarihinde mezun oldu. 2019 yılında OMÜ LEE Veterinerlik Besin Hijyeni ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans programına girdi. Mezuniyetinden bu yana gıda mühendisi olarak görev yapan Seray Düztaşlar, orta derecede İngilizce bilmektedir (YÖKDİL:53).

İletişim Bilgileri

Öğrenci No: 18220471

ORCID ID : 0000-0002-4031-1909

Yayımlar:

- 1- IX. VETERİNER GIDA HİJYENİ KONGRESİ 04-07 KASIM 2021, MANDA SÜTÜ ve ÜRÜNLERİNDE *ENTEROCOCCUS* SPP. VARLIĞININ BELİRLENMESİ POSTER BİLDİRİ