



Laktik Asit Bakterilerinin Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

Hacer MERAL¹, Mihriban KORUKLUOĞLU^{1*}

¹Uludağ Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Bursa
*e.mail: mihriban@uludag.edu.tr; tel: 0 224 294 14 97

Özet: Penisilin'in keşfi ile yaklaşık olarak seksen yıldır kullanılan antibiyotikler birçok hastalığa karşı vazgeçilmez savunma mekanizması haline gelmişlerdir. Antibiyotikler hücre duvarı sentezini durdurmak, hücre zarının işlevini bozmak ya da protein sentezini engellemek gibi etkilerle hedef bakteriyi inhibe ederler. Hızla artan aşırı ve bilinçsiz antibiyotik kullanımı bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmelerine sebep olmuştur. Sonradan kazanılan bu direnç genleri bakteriler arasında taşınabilmektedir. Bu derlemede laktik asit bakterilerinin direnç profilleri ve gen aktarımlarıyla ilgili çalışmalar irdelenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Antibiyotik direnç, laktik asit bakterileri, doğal direnç, kazanılmış direnç.

Antibiotic Resistance Mechanisms of Lactic Acid Bacteria

Abstract: Antibiotics, approximately eighty years in our lives since discovery of penicillin, have become indispensable defense mechanism against many diseases. Antibiotics have some effects to inhibit target bacteria such as; blocking the synthesis of the cell wall, disruption of cell membrane function or prevention of the protein synthesis. Rapidly increasing of unconscious and excessive use of antibiotics has led to the development of bacterial resistance to antibiotics. Acquired resistance genes that can be moved between bacteria. Study of lactic acid bacteria with the resistance profiles and gene transfer are discussed in this review.

Key Words: Antibiotic resistance, lactic acid bacteria, intrinsic resistance, acquired resistance.

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2014 Nisan ayında yayımladığı rapora göre, antibiyotik direncinin giderek artması insan sağlığı açısından önemi bir sorun haline gelmiştir (Anonim, 2014). Bakteriler antibiyotiklere karşı iki ayrı direnç mekanizması gösterirler. Antibiyotiğin etki edeceği bölgenin hedef bakteride bulunmaması direnç sağlar ve bu mekanizma doğal direnç olarak adlandırılır (Sharma ve ark., 2014). Doğal direnç, yalnızca ana hücreden yavru hücreye geçmektedir (dikey gen transferi). Direnç geninin

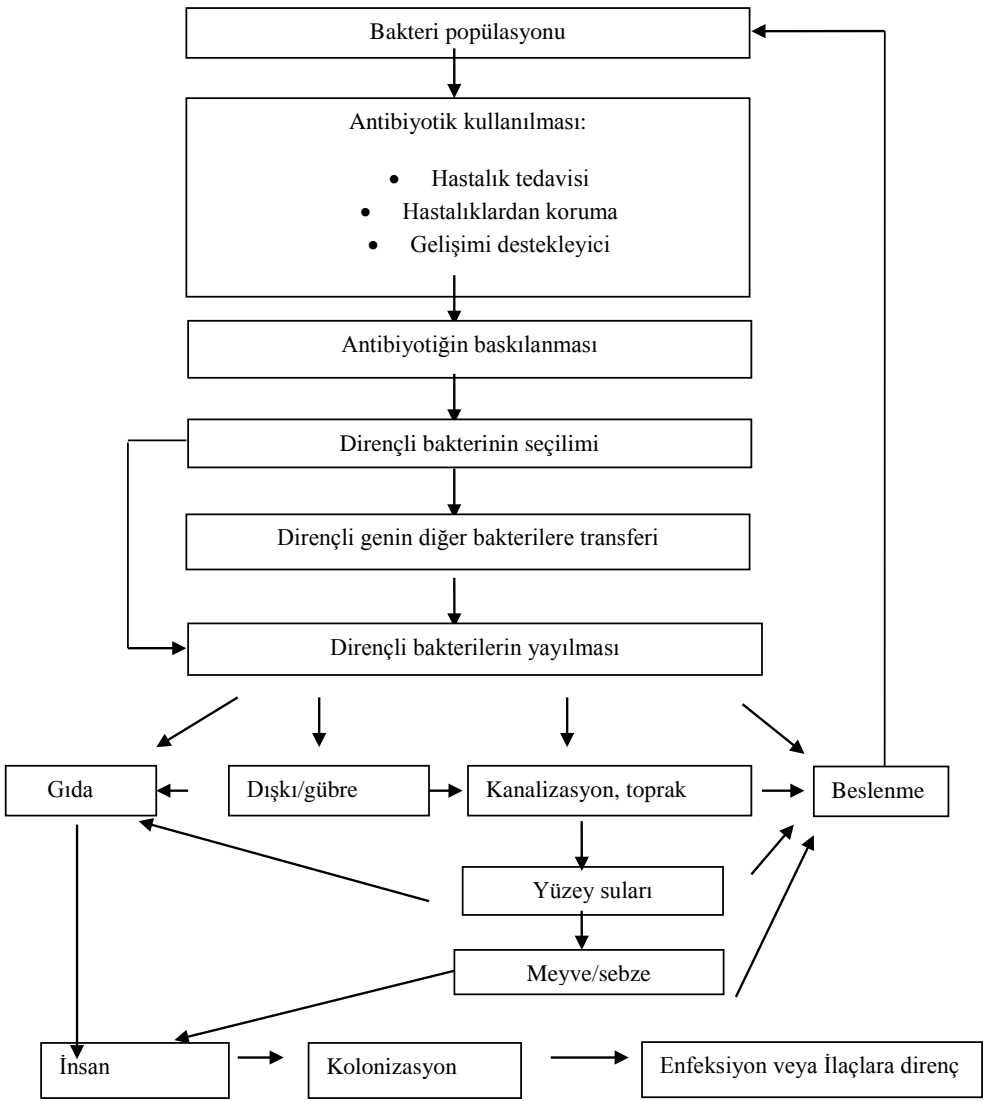
bakteriye mutasyon, konjugasyon, transdüksiyon veya translyasyon yollarından herhangi biri ile aktarılması (yatay gen transferi) ise kazanılmış direnç olarak adlandırılır. Kazanılmış direnç ana hücreden yavru hücreye aktarılabilirdiği gibi farklı türdeki bakteriler arasında da aktarılabilir (Madhavan ve Sowmiya, 2011). Kazanılmış direncin türler arasında aktarılabilmesi, antibiyotik direnç genlerinin yayılmasına sebep olmaktadır. İnsan sağlığının yanı sıra ziraat ve veterinerlik alanlarında da kullanılan antibiyotikler direnç genlerinin yayılmasının başlıca kaynaklarıdır. Starter ve probiyotik özellikleri ile gıda sanayide büyük öneme sahip olan laktik asit bakterilerinin, direnç genlerini taşımaları ilk aşamada istenilen bir özellik gibi dursa da bu genlerini patojenlere aktarabildiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Courvalin, 2006; Gevers ve ark., 2003).

Gıda Zincirinde Antibiyotik Direnç

Direnç probleminin artmasının temeli, özellikle insan sağlığında kullanılan antibiyotiklerin yanlış ve fazla kullanımudur. Organizmaya alınan antibiyotik miktarı ile direnç mekanizması arasında yakın bir ilişki vardır (Singer ve ark., 2003; Korhonen, 2010). Gıda zincirindeki dirençli bakterilerin bulunması ise tarım ve hayvancılıkta antimikrobiyel maddelerin aşırı kullanımı ile ilgilidir (Teale, 2002; Egervarn ve ark., 2010).

Antibiyotik direncinin büyük bir sağlık sorunu haline gelmesi tüm dünyada araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Temel kaygı ise antibiyotiklere olan direncin artması ve direnç genlerinin patojen bakterilere taşınma ihtimalidir (Sharma ve ark., 2014). Antibiyotikler hayvanlarda tedavi, enfeksiyona karşı koruma ve gelişimlerini destekleyip verimliliği arttırmak olmak üzere, üç farklı amaç için; kullanılır (Barton 2000; Singer ve ark., 2003). Hayvan gelişimini destekleyici antibiyotik maddelerin kullanımı, uzmanlar arasında ihtilafa sebep olup, yasaklanmalarının insan sağlığı için yararlı olabileceği düşünülmektedir. Avrupa Birliği, avoparsin, virjiniamisin, bacitracin, tilozin ve spiramisin'in gıda katkısı olarak kullanımını yasaklamış (Teale, 2002) ve büyümeyi destekleyicilerin tümünü yasaklamayı hedeflemektedir (Korhonen, 2010).

Antibiyotiğe dirençli bakterilerin hayvanlardan insanlara muhtemel geçiş yolları Şekil 1'de gösterilmiştir. Proseste olabilecek yetersiz ısı işlem, fekal veya çapraz kontaminasyon gibi hatalar sonucu, dirençli bakteri gıdanın tüketimi ile sindirim kanalında kolonize olabilir (Singer ve ark., 2003; Duskova ve Karpiskova, 2013).



Şekil 1. Antibiyotiğe dirençli bakterilerin hayvanlardan insanlara muhtemel geçiş rotaları (Khachatourians'dan modifiye edilmiştir, 1998; Anonym, 2004; Korhonen 2010).

Bakterilerin Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

Antibiyotiğe maruz kalan bakteriler, antimikrobiyel etkinin üstesinden gelmek için çeşitli mekanizmalar geliştirmişlerdir. Tek bir bakteri türü birkaç direnç mekanizmasına sahip olabilir. Fakat temel olarak iki mekanizma, doğal ve kazanılmış direnç bakterileri antibiyotiklere dayanıklı yapmaktadır. Bu mekanizmalar spesifik bakteri türleri arasında

antibiyotiğin doğasına, konaktaki hedef bölgeye, bakteri türüne, ve plazmit yada kromozomal mutasyonla ilişkili olup olmadığına bağlı olarak etki gösterirler. Laktik asit bakterileri arasında doğal (içgüdüsel, doğuştan), kazanılmış ve mutasyonel olmak üzere üç tip direnç tanımlanmıştır (Sharma ve ark., 2014).

1. Doğal (Fenotipik) Direnç

Organizmanın kalıtsal karakterinden kaynaklanan bu direnç, cinsi ya da türünün antimikrobiyel maddeleri algılaması durumunda dayanabilme kabiliyetidir (Mathur ve Singh, 2005). Bu dirence sahip olan mikroorganizmalar tür özelliği olarak ilacın hedefi olan yapıyı taşımamalarının veya ilacın yapısal bir özellikten dolayı hedefine ulaşmamasının bir sonucudur (Yüce, 2001). Bakterilerin verilen antibiyotiğe doğal direnç göstermesinde dört farklı mekanizma vardır:

a) Enzimatik inaktivasyon

Bazı bakteriler, belirli antibiyotik maddeleri yıkacak ya da inaktive edecek enzim salgılayabilirler (Alekhshun ve levy, 2007). Bakterilerde birçok plazmit genomu antibiyotik direnç genlerini taşımakla sorumludur. Antibiyotik direnç genlerini taşıyan plazmitler antibiyotikleri parçalayarak etkisiz hale getirirler (Sharma ve ark., 2014).

b) Aktif pompa sistemi ve dış membran geçirgenliğinde değişim

Aktif pompa sistemi antibiyotiği bakteriden uzaklaştırarak ilaç konsantrasyonunu düşürür. Direnç geni taşıyan plazmitler antibiyotiği bakteriden uzaklaştıracak aktif pompa sistemine sahiptirler. Antibiyotik geçirgenliğinin düşürülmesi ya da aktif pompa sisteminin (taahliye) arttırılması, direnç gelişimine sebep olur (Li ve Nikadio, 2009).

c) Bakterinin hedef bölgesinde değişim

Bu durumda antibiyotiklerin bağlandığı hedef bölgeler farklıdır (Yüce, 2001). Bazı antibiyotikler hassas mikroorganizmaların hücre duvarındaki proteinlerle bağlanır. Penisilin bağlayıcı proteinler örnek olarak verilebilir. Duyarlı mikroorganizmalarda bu proteinlerin değişimi dirençte gelişmeye sebep olur (Courvalin, 2006; Sharma ve ark., 2014).

d) Hücre içi metabolik düzenleme

Bakteri antibiyotiğin hedeflediği metabolik yolları iç değişikliklerle modifiye ederek antibiyotiğe direnç kazanır. Bakterinin yaptığı bazı fenotipik değişiklikler antibiyotiğin hedef bölgeye ulaşmasını engelleyerek onları etkisiz hale getirebilir (Madhavan ve Sowmiya, 2011).

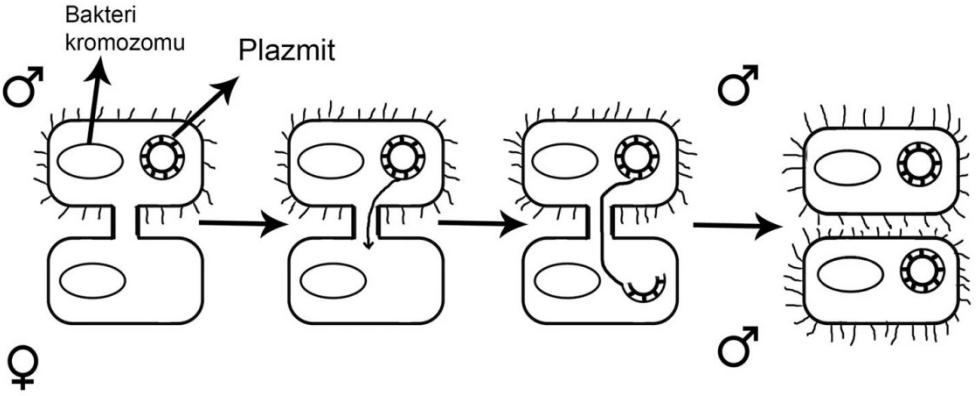
2. Kazanılmış Direnç

Bakteriler ‘Yatay Gen Transferi’ ile antibiyotik direnci kazanabilirler. Bakterinin sahip olduğu genetik materyal aynı türe ait başka bir bakteriye hatta farklı türdeki bakterilere dahi taşınabilir (Madhavan ve Sowmiya, 2011). Genetik kaynaklı direnç kromozomal veya kromozom dışı maddelere bağlı olabilir. Kromozomal direnç, bakteri kromozomunda kendiliğinden oluşan (spontan) mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Spontan mutasyonlar bazı fiziksel ve kimyasal faktörlerle oluşabilir ve sonuçta bakteri hücresinde yapısal değişimler oluşur. Böylece hücrenin ilaca karşı geçirgenliği azalabilir veya hücre içinde ilacın hedefinde değişiklikler olabilir. Ekstrakromozomal direnç, çeşitli yollarla aktarılan plazmit, transpozon ve integron adı verilen genetik elemanlara bağlıdır (Yüce, 2001, Shao ve ark. 2015).

Plazmitler bakterilerde antibiyotik uygulamasından önce de var olan ve kromozomdan bağımsız olarak replike olabilen ekstrakromozomal DNA parçacıklarıdır. R (rezistans) faktörleri bir ya da birkaç antimikrobiyel ilaca ve ağır metallere karşı direnç genlerini taşıyan plazmitlerdir. Plazmit genleri, genellikle antibiyotikleri parçalayan enzimlerin üretilmesinden sorumludurlar (Yüce, 2001; Elmer ve ark., 2013).

Transpozonlar ise bakteri genlerinin değişik yerlerine yerleşebilen veya kromozomdan plazmite, plazmitten plazmite, plazmitten DNA veya bakteriyofaja aktarılabilen; kendi kendilerine replike olamayan, o nedenle kromozom, plazmit, bakteriyofaj gibi bir replikon üzerinde bulunan DNA dizileridir. Direnç genlerini taşıyan genetik materyal ve plazmitler bir bakteriden diğerine transdüksiyon, transformasyon, konjugasyon ve transpozisyon gibi mekanizmalarla aktarılırlar. Kromozom veya plazmit üzerindeki direnç genleri bakterinin bölünmesi ile yavru hücrelere aktarılır (Dikey geçiş). Bu yeni hücrelerin çoğalması ile de dirençli süşun ve genlerinin yayılımı gerçekleşir. Plazmitler konjugasyon ile ya da yatay olarak aktarılabilirler (Yüce, 200; Devirgiliis ve ark., 2009; Devirgiliis ve ark., 2011).

Konjugasyon iki bakteri hüresinin teması sonucunda genetik eleman aktarımıdır ve türler arası plazmit aktarımının *in vivo* koşullarda da oluşabilmesi önem taşımaktadır. Ayrıca direnç plazmitleri Gr- (+) ve Gr- (-) bakteri türleri arasında da aktarılabilirler. Transpozisyon ile transpozan olarak bilinen kısa DNA sekansları aktarılabilir. Transformasyon, ortamda serbest bulunan DNA'nın bakteri hücresi içine alınması olup bu şekilde de direnç genleri aktarılabilir. Transdüksiyon ise direnç genlerinin bakteriyofaj aracılığı ile transferi olup sıklıkla laboratuvar koşullarında direnç aktarımı için uygulanır (Yüce, 2001; Shao ve ark., 2015).



Şekil 2. Plazmit DNA'nın konjugasyon ile transferi

Kromozom veya plazmid üzerindeki antibiyotik direnç genlerinin birbirleri ile bağlantılı olduğu ve başlangıç bölgesinin yakınında özel integrasyon birimleri bulunduğu gözlemlenmiştir. Bunlara integron adı verilmektedir. İntegronlar rekombinasyonun çok sık görüldüğü sıcak noktaları oluştururlar (Yüce, 2001).

3. Mutasyon

Mutasyonlar genomda bulunan birçok bölgede genetik değişikliklere neden olabilirler fakat direnç gelişiminde sadece küçük bir rol oynarlar (Howden ve ark., 2006; Sharma ve ark., 2014).

Laktik Asit Bakterilerinin Antibiyotik Direnç Profili

Antibiyotikler bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde önemli bir rol oynarlar. Antibiyotiklerin bilinçsiz bir şekilde hatalı kullanımı bakteri direncini arttırmaktadır. Dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkması halk sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Bu mikroorganizmalar pek çok modern antibiyotik formülasyonuna direnç gösterebilmektedir (Mazel ve Davies, 1999). Patojen bakterilerin aksine, laktik asit bakterilerinin antibiyotik direnci son zamanlara kadar geniş ölçüde çalışılmamıştır (Korhonen, 2010). Laktik asit bakterileri; yoğurt, zeytin, turşu gibi fermente gıdalarla vücuda alındığı gibi probiyotik özelliğe sahip olan türleri içeren fonksiyonel ürünlerle de alınabilirler. Laktik asit bakterilerinin kendileri patojen olmamasına karşın, direnç genlerini patojen bakterilere transfer ederek insan ve hayvanlarda sağlık sorunlarına neden olabilirler (Herreros ve ark., 2005, Yalanca, 2009). Gıda zinciri, antibiyotiğe dirençli bakterilerin hayvanlardan insanlara geçtiği en önemli yol olarak kabul edilebilir (Singer ve ark., 2003; Mathur ve Singh, 2005; Doyle ve ark., 2013).

1. Laktik Asit Bakterilerinin Doğal Direnç Mekanizmaları

Lactobacillus türlerinin, penisilin ve ampisilin gibi pek çok hücre duvarı sentezi inhibitörüne karşı duyarlı oldukları bulunmuştur (Danielsen ve Wind, 2003; Coppola ve ark., 2005; Shao ve ark., 2015). Zorunlu heterofermentatif türler hariç birçok *Lactobacillus* türünün, vankomisin gibi glikopeptitlere dirençli oldukları bulunmuş ve bu direncin içgüdüsel olduğu kanıtlanmıştır (Tynkkynen ve ark., 1998; Shao ve ark., 2015). Alp ve Özer (2014)'de yaptıkları çalışmada çiğ süttten elde edilen kaşar peynirden izole ettikleri 33 *Lactobacillus* türünün 28'inin vankomisin'e dirençli olduklarını bulmuşlardır. *Lactobacillus* türleri, protein sentezini inhibe eden kloramfenikol, eritromisin, klindamisin antibiyotiklerine karşı duyarlıdır (Coppola ve ark., 2005; Klare ve ark., 2007). Ayrıca bu türlerin, trimetoprim gibi nükleik asit sentezi inhibitörlerine karşı dirençlerinin içgüdüsel olduğu düşünülmesine rağmen bu konuda daha ileri tanımlamalar yapılmalıdır (Ammor ve ark., 2007, Egervarn, 2009, Korhonen, 2010).

Tetrasiklin direnci *Lactobacillus* türleri arasında sık görülür. Bu direnç geniş aralıklı minimum inhibitör konsantrasyonuna sahiptir (Korhonen ve ark., 2008).

Korhonen ve ark. (2010), yaptıkları çalışmada domuz feçesinden elde ettikleri 67 adet *Lactobacillus* izolatının tümünün ampisilin ve gentamisin'e duyarlı olduklarını bulmuşlardır. Yine bu çalışmada izole edilen tüm *L. salivarius*, *L. agilis* ve *L. reuteri* türlerinin vankomisin'e karşı oldukça dirençli olduklarını belirtmişlerdir.

Yapılan birçok çalışmada eritromisin, tetrasiklin, kloramfenikol ve vankomisin'e dirençli *Lactobacillus* türlerinin, peynir (Ammor ve ark., 2008; Comunian ve ark., 2010; Devirgiliis ve ark., 2011), yoğurt (Aslım ve Beyatlı, 2004) ve fermente içecekler (Olukoya ve ark., 1993) gibi farklı süt ürünlerinde bulunduğunu göstermiştir.

Lactococcus sp., *Leuconostoc* sp. ve *Lactobacillus* sp. türlerinin sefoksitine yüksek dirençlilik gösterdikleri belirlenmiştir. *Leuconostoc* sp., *Micrococcus* sp. ve bir çok *Lactobacillus* türü vankomisine doğal olarak dirençlidir (Charteris ve ark., 1998; Mathur ve Singh, 2005). Fermente gıdalardan elde edilen laktik asit bakterilerinin fenotipik ve genotipik dirençlerini araştıran başka bir çalışmada, tüm suşların ampisilin, basitrasin ve sefsulodin'e duyarlı; nalidiksik asit, kanamisin ve vankomisine ise doğal olarak dirençli olduklarını göstermiştir (Nawaz ve ark., 2011).

Bifidobacterium suşlarının ampisilin, sefotaksim ve eritromisine hassas oldukları bulunmuştur. Buna karşın *Bifidobacterium* suşları streptomisin ve gentamisine doğal olarak yüksek MİK değerlerinde direnç gösterdikleri belirlenmiştir (Matto ve ark., 2006).

Lactococcus (*L. lactis*) suşlarının tetrasiklin ve eritromisine karşı dirençli oldukları bulunmuştur (Devirgiliis ve ark., 2010). Mathur ve Sing (2005), yaptıkları araştırmada *Lactococcus* suşlarının fosfamisin, pipemidik asit ve rifamisine doğal olarak dirençli olduklarını; gentamisin, kanamisin, linkomisin, neomisin, rifampin ve streptomisin dirençlerinin ise değişkenlik gösterebildiğini belirlemiştirlerdir.

Çıtak ve ark. (2004), yaptıkları araştırmada *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, *E. mundtus*, *E. hirae* türlerine ait izolatların çoğunun streptomisin, oksasilin, eritromisin ve vankomisine karşı yüksek direnç gösterdiklerini bulmuşlardır. Terkuran ve ark. (2014), Adana bölgesinde gıdalardan izole edilen 51 *Enterococcus* spp. ile klinik orijinli 50 *Enterococcus faecium* türlerinin vankomisin direnç paternleri ve genetik ilişkileri üzerine çalışmış, ayrıca vankomisin direncinin yayılmasında gıda kaynaklı olası bir geçişin olup olmadığını araştırmışlardır. Çalışmalarının sonunda, maruldan elde edilen bir izolat dışında, tüm gıda izolatlarının vankomisin'e dirençli olmadığı ve hiçbir izolatın *vanA* ve *vanB* geni taşımadığı saptanmıştır. Maruldan izole edilen vankomisin'e dirençli *E. casseliflavus*'un ise içgüdüsel olarak direnç gösterebileceği üzerinde durulmaktadır. Klinik izolatların tümünün vankomisine dirençli olduğu, %84'ünün *vanA*, %2'sinin *vanB* genlerini taşıdığı; %14'ünün *vanA* ve *vanB* direnç genlerini taşımadığı belirlenmiştir. Yurdakul ve ark. (2013), tavuk etinden izole ettikleri 4 adet *Enterococcus* spp. türünün eritromisin (%50), tetrasiklin (%100), vankomisin (%50), kloramfenikol (%50) ve siprofloksasin (%75)' dirençli olduklarını belirlemiştirlerdir.

2. Laktik Asit Bakterilerinde Kazanılmış Direnç ve Hareketli Genetik Unsurlar

Laktik asit bakterilerinde potansiyel olarak taşınabilir genler tanımlanmış ve birçok çalışma Ammor ve ark. (2007) tarafından derlenmiştir. Laktik asit bakterilerinde en sık bulunan iki direnç geni; *tet*(M) (tetrasiklin direnç geni) ve *erm*(B) (eritromisin direnç geni)'dir. Bu direnç sırasını *cat* (kloramfenikol Direnç geni) genleri takip eder (Lin ve ark., 1996; Danielsen, 2002; Çataloluk ve Gögebakan, 2004).

Bakteriler direnç unsurlarını paylaşmak ve yaymak için karmaşık mekanizmalar kullanırlar. Bakterilerdeki yatay gen transferinde mekanizmalar, konjugasyon, transformasyon ve bakteriofajlar ile gerçekleşen transdüksiyondur (Aleksun ve Levy, 2007; Egervarn, 2009). Fajlar genellikle türe özgü karakter gösterdiklerinden antibiyotik direncinin yayılmasındaki önemleri sorgulanabilir. Transformasyon ise serbest bırakılan DNA'nın başka bir bakteri tarafından alınması ile gerçekleşir. Transdüksiyonda olduğu gibi transformasyonun da, antibiyotik direncin aktarılmasında çok önemli olmadığı düşünülmektedir (Ammor ve ark., 2007). Konjugasyon, yani doğrudan hücre-hücre teması, genetik bilginin konak hücreden yaygın olarak aktarıldığı, potansiyel yatay gen transfer

mekanizmasıdır (Courvalin, 1994). Konjugasyonda, plazmit ve transpozonlar antimikrobiyel direncin yayılmasında önemli rol oynarlar (Grillot-Courvalin ve ark., 2002; Alekshun ve Levy, 2007).

Antibiyotik dirençlilik genlerinin, yatay gen transfer mekanizması ile taşınması yalnızca patojen bakteriler ve ticari kültürler arasında gerçekleşmez. Bu transfer starter ve probiyotikleri içeren yararlı bakteriler arasında da gözlemlenebilir (Sharma ve ark., 2014). Uzun zaman boyunca probiyotiklerin antibiyotik direnci gibi kötü özellikleri taşımadıkları düşünülmüştür. Fakat mikrobiyel genom dizilim çalışmaları, birçok antibiyotik direnç geninin, çeşitli laktik asit bakterilerinin kromozomlarına entegre olduklarını açığa çıkarmıştır (Makarova ve ark., 2006; Ammor ve ark., 2008, Sharma ve ark., 2014). İleri tanımlamaları yapılan *Enterococcus* spp., *Lactococcus* spp., *Leuconostoc* spp., *Streptococcus thermophilus* ve *Carnobacterium* spp. türlerinin bulunduğu farklı gıda ürünlerinde başlıca antibiyotik direnç gen taşıyıcıları oldukları ve bu genlerini transfer edebildikleri bildirilmiştir (Wang ve ark., 2006; Sharma ve ark., 2014).

Plazmitlerin kodlayıp taşıdıkları bir gen olan kloramfenikol direnç geni (*cat*), domuz etinden izole edilen *L. plantarum*'da (Egervarn, 2009), piliçten izole edilen *L. reuteri*'de (Lin ve ark., 1996) de tanımlanmıştır. *L. plantarum*'da bulunan bu direnç geni, *Streptococcal cat* genine benzemektedir ve bu gen yardımcı plazmitler tarafından konjugasyon yoluyla *Carnobacterium* türlerine aktarılabildiği belirlenmiştir (Egervarn, 2009).

Fermente içecekler, yoğurt (Temmerman ve ark., 2003; Hummel ve ark., 2007), peynir (Florez ve ark., 2005) ve et ürünlerinde (Gevers ve ark., 2000) antibiyotik direnç unsurlarını içeren *Lactobacillus* suşları bulunmuştur. Devirgiliis ve ark. (2009), yaptıkları çalışmada, süt ve doğal peynir starteri örneklerinde tetrasikline dirençli *L. paracasei* suşlarını tanımlamışlardır.

Tetrasiklin direncini kodlayan genlerden biri olan *tet(S)*'nin balıklarda patojen olarak bulunan *Lactococcus garvieae*'den, insanlarda patojen olan *Listeria monocytogenes*'e *in vitro* koşullarda konjugasyon yolu ile transfer edilebildiği bulunmuştur (Guglielmetti ve ark., 2008).

Orijinal olarak *Enterococcus faecalis*'in konaklık ettiği ve laktik asit bakterilerinde iyi tanımlanmış bir direnç geni olan plazmit pAMβ1 *Lactococcus lactis*'e aktarılmıştır. *In vitro* ve *in vivo* (fare gastrointestinal sistemi) olarak yapılan çalışmalarda *Lactococcus lactis*'e aktarılan bu genin *L. reuteri*'nin yanı sıra, *Lactobacillus* türleri ve ayrıca *Enterococcus* türlerine de aktarıldığı belirlenmiştir (Tannock, 1987; Morelli ve ark., 1993; Igimi ve ark., 1996; Mathur ve Singh, 2005; Korhonen, 2010). Hugas ve ark. (2003), *Enterococcus* türlerinin konjugasyonla genetik özelliklerini değiştirebilme kabiliyetinde olduklarını belirterek, salam ve çiğ et gibi et ürünlerinden izole edilen *Enterococcus* türlerinin antibiyotik direnç genlerini *Enterococcus faecalis* JH2-2'ye transfer ettiklerini bildirmişlerdir. Ouoba ve ark. (2008), *in vitro* koşullarda yapmış oldukları çalışmada domuzdan izole edilen *L. reuteri*'de bulunan eritromisin (*erm*) direnç geninin *E. faecalis*'e taşındığını göstermişlerdir.

Yukarıda da belirtildiği gibi yapılan çalışmalar, antibiyotik dirençlilik faktörlerinin gıdalarda bulunabilen bakterilerden, *Enterococcus* gibi potansiyel patojenik türlere aktarılabildiğini göstermektedir (Korhonen, 2010). Bir başka ilginç nokta ise, bağırsakta bulunan bakterilerin bağırsaktan geçen bakterilerle (kommensal bakteriler) etkileşime girip,

onlara taşınabilir antibiyotik direnç genlerini aktarabilmeleridir (Salyers ve ark., 2004). Kazanılan bu direnç genleri kolaylıkla kaybedilmeyip bunun yerine genomun sabit bir parçası olmaktadır. Aktarılabilen antibiyotik direnç genlerini barındırmaları bu bakteriler için güvenlik açısından endişe vericidir (Salyers ve ark., 2004; Mathur ve Singh, 2005; Pan ve ark., 2011; Sharma ve ark., 2014).

Sonuç

Birçok hastalığın tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı mikroorganizmaların gösterdikleri savunma mekanizması, insanlık için büyük bir sorun oluşturmaktadır. Fermente gıda üretiminde ve probiyotik olarak kullanılan laktik asit bakterilerinin genellikle güvenli mikroorganizmalar oldukları düşünülmekte ve bağırsak florasındaki patojen sayısını baskılaması beklenmektedir. Ancak, sahip oldukları antibiyotik direnç genini patojenlere aktarma olasılığı önemli bir tehdittir. Bu nedenle gıda sanayiinde kullanılacak laktik asit bakterilerinin direnç genlerini taşımamalarına özen gösterilmelidir. Yapılan çalışmalar antibiyotik kullanımının bilinçsiz ve fazla olduğunu vurgulamaktadır. Dolayısıyla antibiyotik kullanımını sınırlayarak patojenlere karşı olan savaşta yeni veya kombine yöntemlerin uygulamaya konması gerekmekte ve tahminleme çalışmalarına yönelinmelidir.

Kaynaklar

- Alekshun, M. N., Levy, S. B.. 2007. Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. Cell. 128. 1037-1050.
- Alp, D., Öner, Z.. 2014. Bazı Laktik Asit Bakterilerinin Antibiyotik Dirençlilikleri ve Aroma Maddeleri Oluşturma Özelliklerinin Belirlenmesi. Gıda 39 (6). 331-337.
- Ammor, M. S., Florez, A. B., Mayo, B.. 2007. Antibiotic Resistance in Non-Enterococcal Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria. Food Microbiology. 24. 559-570.
- Ammor, M. S., Gueimonde, M., Danielsen, M., Zagorec, M., van Hoek, A. H. A. M. De Los Reyes-Gavila'n, C. G., et al.. 2008. Two Different Tetracycline Resistance Mechanisms, Plasmid-Carried *tet(L)* and Chromosomally Located Transposon-Associated *tet(M)*, Coexist in *Lactobacillus sakei* Rits 9. Applied and Environmental Microbiolgy. 74. 1394-1401.
- Anonim. 2014. World Health Organization. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance. France. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/> (Erişim Tarihi: 01.12.2014).
- Anonym. 2004. Antibiotic Resistance. GAO-04-490 Antibiotic Use in Animals.
- Aslım, B., Beyatlı, Y.. 2004. Antibiotic Resistance and Plasmid DNA Contents of *S. thermophilus* Strains Isolated from Turkish Yoghurts. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences. 28. 257-263.
- Barton, M. D.. 2000. Antibiotic Use in Animal Feed and Its Impact on Human Health. Nutr. Res. Rev. 13. 279-299.
- Charteris, W. P., Kelly, P. M., Morelli, L., Collins, J. K.. 1998. Development and Application of an *In Vitro* Methodology to Determine the Transit Tolerance of Potentially Probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Species in the Upper Human Gastrointestinal Tract. Journal of Applied Microbiology. 84. 759-768.

- Comunian, R., Daga, E., Dupré, L., Paba, A., Devirgiliis, C., Piccioni, V., et al.. 2010. Susceptibility to Tetracycline and Erythromycin of *Lactobacillus paracasei* Strains Isolated from Traditional Italian Fermented Foods. *International Journal of Food Microbiology*. 138. 151-156.
- Coppola R., Succi, M., Tremonte, P., Reale, A., Salzano, G., Sorrentino, E.. 2005. Antibiotic Susceptibility of *Lactobacillus rhamnosus* Strains Isolated from Parmigiano Reggiano Cheese. *Le Lait*. 85. 193-204.
- Courvalin, P.. 1994. Transfer of Antibiotic Resistance Genes between Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 38. 1447-1451.
- Courvalin, P., 2006. Antibiotic Resistance: The Pros and Cons of Probiotics. *Digestive and liver disease*. 38. 261-265.
- Çataloluk, O., Göğebakan, B.. 2004. Presence of Drug Resistance in Intestinal Lactobacilli of Dairy and Human Origin in Turkey. *FEMS Microbiology Letters*. 236. 7-12.
- Çıtak, S., Yücel, N., Orhan, S.. 2004. Antibiotic Resistance and Incidence of *Enterococcus* Species in Turkish White Cheese, *International Journal of Dairy Technology*. 57. 27-31.
- Danielsen, M., Wind, A. A.. 2003. Susceptibility of *Lactobacillus* Spp. to Antimicrobial Agents. *International Journal of Food Microbiology*. 82. 1-11.
- Danielsen, M.. 2002. Characterization of the Tetracycline Resistance Plasmid pMD5057 from *Lactobacillus plantarum* 5057 Reveals a Composite Structure. *Plasmid*. 48. 98-103.
- Devirgiliis, C., Barile, S., Caravelli, A., Coppola, D., Perozzi, G.. 2010. Identification of Tetracycline and Erythromycin Resistant Gram-Positive Cocci within the Fermenting Microflora of an Italian Dairy Food Product. *Journal of Applied Microbiology*. 109. 313-323.
- Devirgiliis, C., Coppola, D., Barile, S., Colonna, B., Perozzi, G.. 2009. Characterization of the Tn916 Conjugative Transposon in a Food-Borne Strain of *Lactobacillus paracasei*. *Applied and Environmental Microbiology*. 75. 3866-3871.
- Devirgiliis, C., Barile, S., Perozzi, G.. 2011. Antibiotic Resistance Determinants in the Interplay between Food and Gut Microbiota. *Genes&Nutrition*. 6. 275-284.
- Doyle, M. P., Loneragan, G. h., Scott, H. M., Singer, L. S.. 2013. Antimicrobial Resistance : Challenges and Perspective. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 12. 234-248.
- Duskova, M., Karpiskova, R.. 2013. Antimicrobial Resistance of Lactobacilli Isolated From Food. *Czech J. Food Sci*. 31. 27-32.
- Elmer, J. J., Christensen, M. D., Rege, K.. 2013. Applying Horizontal Gene Transfer Phenomena to Enhance non-Viral Gene Therapy. *Journal of Controlled Release*. 172. 246-257.
- Egervarn, M., Lindmark, H., Olsson, J., Roos S.. 2010. Transferability of Tetracycline Resistance Gene from Probiotic *Lactobacillus reuteri* to Bacteria in the Gastrointestinal Tract of Humans. *Antonie van Leeuwenhoek*. 97. 189-200.
- Egervarn, M. 2009. Antibiotic Resistance in *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus plantarum*. Unpublished Ph.D. Dissertation. Swedish University of Agricultural Sciences, Dept. of Microbiology.
- Florez, A. B., Delgado, S., Mayo, B.. 2005. Antimicrobial Susceptibility of Lactic Acid Bacteria Isolated from a Cheese Environment. *Canadian Journal of Microbiology*. 51. 51-58.
- Gevers, D., Huys, G., Devlieghere, F., Uyttendaele, M., Debevere, J., Swings, J.. 2000. Isolation and Identification of Tetracycline Resistance Lactic Acid Bacteria from Pre-Packed Sliced Meat Products. *Systematic and Applied Microbiology*. 23. 279-284.
- Gevers, D., Huys, G., Swings, J.. 2003. *In Vitro* Conjugal Transfers of Tetracycline Resistance from *Lactobacillus* Isolates to Other Gram-Positive Bacteria. *FEMS Microbiology Letters*. 225. 125-130.

- Grillot-Courvalin, C., Goussard, S., Courvalin, P.. 2002. Wild-Type Intracellular Bacteria Deliver DNA into Mammalian Cells. *Cellular Microbiology*. 4. 177-186.
- Guglielmetti, E., Korhonen, J. M., Heikkinen, J., Morelli, L., von Wring, A.. 2008. Transfer of Plasmid-Mediated Resistance to Tetracycline in Pathogenic Bacteria from Fish and Aquaculture Environments. *FEMS Microbiology Letters*. 293. 28-34.
- Herreos, M. A., Sandoval, H., Gonzalez, L., Castroj, J. M., Frenso, J. M., Tornadijo, M. E.. 2005. Antimicrobial Activity and Antibiotic Resistance of Lactic Acid Bacteria Isolated From Armada Cheese (a Spanish Goats Milk Cheese) Spain. *Food Microbiology*. 22. 455-459.
- Howden, B. P., Johnson, P. D., Ward, P. B.. 2006. Isolates with Low-Level Vancomycin Resistance Associated with Persistent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 50. 3039-3047.
- Hummel, A. S., Hertel, C., Holzapfel, W. H., Franz, C. M. A. P.. 2007. Antibiotic Resistances of Starter and Probiotic Strains of Lactic Acid Bacteria. *Appl. Environ. Microbiology*. 73. 730-739.
- Hugas, M., Garigga, M., Aymerich, M.. 2003. Functionality of Enterococci in Meat Products. *International Journal of Food Microbiology*. 88 (2-3). 223-233.,
- Igimi, S., Ryu, C. H., Park, S. H., Sasaki, Y., Sasaki, T., Kumagi, S..1996. Transfer of Conjugative Plasmid pAM Beta 1 from *Lactococcus lactis* to Mouse Intestinal Bacteria. *Lett. Appl. Microbiol.* 23. 31-35.
- Khachatourians, G. G.. 1998. Agricultural Use of Antibiotics and the Evolution and Transfer of Antibiotic-Resistance Bacteria. *Can Medic Assoc. J.* 159. 1129-1136.
- Klare, I., Konstabel, C., Werner, G., Huys, G., Vankerckhoven, V., Kahlmeter, G., Hildebrandt, B., Muller-Bertling, S., Witte, W., Goossens, H.. 2007. Antimicrobial Susceptibilities of *Lactobacillus*, *Pediococcus* and *Lactococcus* Human Isolates and Cultures Intended for Probiotic or Nutritional Use. *J. Antimicrob. Chemother.* 59. 900-912.
- Korhonen, J. M., Danielsen, M., Mayo, B., Egervarn, M., Axelsson, L., Huys, G., von Wring, A.. 2008. Antimicrobial Susceptibility and Proposed Microbiological Cut-Off Values of Lactobacilli by Phenotypic Determination. *Int. J. Prob. Preb.* 3. 257-268.
- Korhonen, J. 2010. Antibiotic Resistance of Lactic Acid Bacteria. Publication of the University of Eastern Finland, dissertations in Forestry and Natural Sciences, Dept. of Biosciences.
- Li, X., Nikadio, H.. 2009. Efflux-Mediated Drug Resistance in Bacteria: An Update. *Drugs*. 69. 1555-1623.
- Lin, C., Fung, Z. F., Wu, C. L., Chung, T. C.. 1996. Molecular Characterization of a Plasmid-Borne (pTC82) Chloramphenicol Resistance Determinant (*cat*-TC) from *Lactobacillus reuteri* G4. *Plasmid*. 36. 116-124.
- Madhavan, H. N., Sowmiya, M.. 2011. Mechanisms of Development of Antibiotic Resistance in Bacteria among Clinical Specimens. *Journal of Clinical and Biomedical Sciences*. 1. 42-48.
- Makarova, K., Slesarev, A., Wolf, Y., Sorokin, A., Mirkin, B., Koonin, E., et al.. 2006. Comparative Genomics of the Lactic Acid Bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 103. 15611-15616.
- Mathur, T., Singh, R.. 2005. Antibiotic Resistance in Food Lactic Acid Bacteria- A Review. *International Journal of Food Microbiology*. 105. 281-295.
- Mättö, J., Alakomi, H. L., Vaari, A., Virkajärvi, I., Saarela, M.. 2006. Influence of Processing Conditions on *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* Functionality with a Special Focus on Acid Tolerance and Factors Affecting it. *International Dairy Journal*. 16. 1029-1037.
- Mazel, D., Davies, J.. 1999. Antibiotic Resistance in Microbes. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 56. 742-754.

- Nawaz, M., Wang, J., Zhou, A., Ma, C., Wu, X., Moore, J. E., et al.. 2011. Characterization and Transfer of Antibiotic Resistance in Lactic Acid Bacteria from Fermented Food Products. *Current Microbiology*. 62. 1081-1089.
- Olukoya, D. K., Ebigwei, S. I., Adebawo, O. O., Osiyemi, F. O.. 1993. Plasmid Profiles and Antibiotic Susceptibility Patterns of *Lactobacillus* Isolated from Fermented Food in Nigeria. *Food Microbiology*. 10. 279-285.
- Ouoba, L. I., Lei V., Jensen, L. B.. 2008. Resistance of Potential Probiotic Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria of African and European Origin to Antimicrobials: Determination and Transferability of the Resistance Genes to Other Bacteria. *International Journal of Food Microbiology*. 121 (2). 217-224.
- Pan, L., Hu, X., Wang, X.. 2011. Assessment of Antibiotic Resistance of Lactic Acid Bacteria in Chinese Fermented Foods. *Food Control*. 22. 1316-1321.
- Salyers, A. A., Gupta, A., Wang, Y.. 2004. Human Intestinal Bacteria as Reservoir for Antibiotic Resistance Genes. *Trends Microbiol*. 12. 412-416.
- Shao, Y., Zhang, W., Gou, H., Pan, L., Zhang, H., Sun, T.. 2015. Comparative Studies on Antibiotic Resistance in *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus plantarum*. *Food Control*. 50. 250-258.
- Sharma, P., Tomar, S. K., Goswami, P., Sangwan, V., Singh, R.. 2014. Antibiotic Resistance among Commercially Available Probiotics- A Review. *Food Research International*. 57. 176-195.
- Singer, R. S., Finch, R., Wegener, H. C., Bywater, R., Walters, J., Lipstich, M.. 2003. Antibiotic Resistance-the Interplay Between Antibiotic Use in Animals and Human Beings. *Lancet Infectious Diseases*. 3. 47-51.
- Tannock, G. W.. 1987. Conjugal Transfer of Plasmid pAM Beta 1 In *Lactobacillus reuteri* and between lactobacilli and *Enterococcus faecalis*. *Appl. Environ. Microbiol*. 53. 2693- 2695.
- Teale, C. J.. 2002. Antimicrobial Resistance and the Food Chain. *J Appl Microbiol*. 92 Suppl. 85-9.
- Temmerman, R., Pot, B., Huys, G., Swings, J.. 2003. Identification and Antibiotic Susceptibility of Bacterial Isolates from Probiotic Products. *International Journal of Microbiology*. 81. 1-10.
- Terkuran, M., Erginkaya, Z., Ünal, E., Gökmen, T., Kızılyıldırım S., Köksal, F.. 2014. Comparison of Genotypic Diversity and Vancomycin Resistance of Enterococci Isolated From Foods and Clinical Sources in Adana Region of Turkey. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg*. 20 (1). 121-128.
- Tynkkyinen, S., Singh, K. V., Varmanen, P.. 1998. Vancomycin Resistance Factor of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Relation to Enterococcal Vancomycin Resistance (*van*) Genes. *Int. J. Food Microbiol*. 41. 195-204.
- Wang, H. H., Manuzon, M., Lehman, M., Wan, K., Luo, H., Wittum, T. E., et al.. 2006. Food Commensal Microbes as a Potentially Important Avenue in Transmitting Antibiotic Resistance Genes. *FEMS Microbiology Letters*. 254. 226-231.
- Yalanca, İ. 2009. Geleneksel Et Ürünlerinden İzole Edilen Laktik Asit Bakterilerinin Antibiyotik Direncinin Belirlenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Yurdakul, N. E., Erginkaya, Z., Ünal E.. 2013. Antibiotic Resistance of Enterococci, Coagulase Negative Staphylococci and *Staphylococcus aureus* Isolated from Chicken Meat. *Czech J. Food Sci*. 31 (1). 14-19.
- Yüce, A.. 2001. Antimikrobik İlaçlara Direnç Kazanma Mekanizmaları. *Klimik Dergisi*. 14 (2). 41-46.