



Gıda kaynaklı *Staphylococcus aureus* intoksikasyonlarının kontrolünde bakteriyofaj uygulamaları

Yeşim Yonsul Tuncer^{1*}, Naim Deniz Ayaz²

¹ Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

² Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 14.04.2023, Kabul Tarihi / Accepted: 07.06.2023

Özet: *Staphylococcus aureus* ısıya dayanıklı enterotoksinleri, biyofilm oluşturabilmesi ve antibiyotiklere özellikle de metisiline karşı direnç geliştirmesi sebebiyle başlıca gıda kaynaklı intoksikasyon etkenlerindedir. *S. aureus*'un stafilokokkal enterotoksinler (SEs) ve stafilokokkal enterotoksin benzeri toksinler (SEIs) olmak üzere tanımlanmış 33 toksini bulunmasına rağmen gıda kaynaklı intoksikasyonlarının yaklaşık %95'inden sorumlu tutulanlar SEA-SEE'dir. Çiftlikten çatala gıda güvenliği için HACCP, GHP ve GMP gibi uygulamaların yanı sıra gıdalardaki ve gıda işleme tesislerinde bakteriyel yükün azaltılması amacıyla *S.aureus*'a özgü litik bakteriyofaj kullanımı alternatif bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Fajların özgüllük, etkinlik ve insanlarda toksik etkisinin bulunmaması gibi birçok avantajına rağmen kullanımı sınırlandıran birtakım dezavantajları da bulunmaktadır. Bu derlemede, *S. aureus*'un gıda intoksikasyonları açısından önemi ile gıdalarda biyokontrolüne yönelik bakteriyofaj uygulamalarının etkinliği kısaca ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Bakteriyofaj, Biofilm, Biyokontrol, *S.aureus*, Vaka

Bacteriophage applications in the control of foodborne *Staphylococcus aureus* intoxications

Abstract: *Staphylococcus aureus* is one of the main foodborne intoxication agents due to its thermostable enterotoxins, biofilm formation and resistance to antibiotics, especially methicillin. Although *S. aureus* has 33 identified toxins, including staphylococcal enterotoxins (SEs) and staphylococcal enterotoxin-like toxins (SEIs), SEA-SEE were found responsible for approximately 95% of food intoxications. In addition to applications such as HACCP, GHP and GMP for farm-to-fork food safety, the use of *S.aureus*-specific lytic bacteriophage is an alternative method to reduce bacterial load in foods and food processing facilities. Although phages have many advantages such as specificity, efficacy and non-toxicity in humans, there are also disadvantages that limit their use. In this review, the importance of *S. aureus* in terms of food intoxications and the effectiveness of bacteriophage applications for biocontrol in foods are discussed briefly.

Keywords: Bacteriophage, Biocontrol, Biofilm, Cases, *S.aureus*,

Giriş

Gram pozitif, sporsuz, kapsülsüz, hareketsiz, fakültatif anaerob bir bakteri olan *Staphylococcus aureus* intoksikasyon tipi gıda zehirlenmelerinden tüm dünyada sorumlu tutulan en önemli patojendir (Galie ve ark. 2018; Mahros ve ark. 2021).

Stafilokokkal gıda zehirlenmelerinin görülme sıklığı gıda tüketim ve beslenme alışkanlıklarına göre ülkeden ülkeye değişebilmektedir (Umeda ve ark. 2017). Ayrıca gıdanın bir merkezde üretilerek yaygın olacak şekilde dağıtılması, enterotoksinin tipi, maruziyet düzeyi ve etkilenenlerin genel sağlık durumu gibi faktörler stafilokokkal gıda zehirlenmelerinin boyutunu etkilemektedir. Örneğin; 2000 yılında Japonya'da süt ürünleri üretimi yapan bir işletmede

sütün kontaminasyonuna bağlı olarak 13.000'den fazla kişi etkilenmiştir (Asao ve ark. 2003).

Bu derlemede, gıda patojeni olarak *S.aureus*'un önemi ile biyokontrol ve biyosanitasyonunda bakteriyofaj uygulamalarının etkinliğinin kısaca değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gıda patojeni olarak *Staphylococcus aureus*

S. aureus, başlıca deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından, mastitis, endokarditis, pnömoni, septisemi, toksin şok sendromu toksin gibi pek çok ciddi hastalığa neden olabilen, ısıya dirençli enterotoksinler dahil olmak üzere birçok toksin üretme, biyofilm oluşturma, antibiyotiklere direnç kazanma kabiliyetine sahip, hastane ve toplum kaynaklı infeksiyonlar

la ilişkili, doğada yaygın olarak bulunan, fırsatçı gıda kaynaklı önemli patojenlerden biridir (Al Mebarik ve ark. 2016; Duc ve ark. 2020, Mahros ve ark. 2021).

2011-2015 yılları arasında (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi) EFSA ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından rapor edilen verilere göre AB'ne üye ülkelerde bakteriyel toksinlerin neden olduğu gıda kaynaklı salgınların yarısının (n=434) stafilokokkal enterotoksinler tarafından oluşturulduğunu bildirilmiştir (Denayer ve ark. 2017; Grispoldi ve ark. 2021). Ayrıca 2016 yılında Amerika'da etkenin 241,994 vakaya 1,067 hastaneye yatışa ve 6 kişinin ölümüne neden olduğu bildirilmiştir (Galie ve ark. 2018). Her ne kadar etkenin rekabetçi özelliği zayıf olsa da gıdaların enterotoksijenik stafilokoklarla özellikle *S. aureus*'un toksijenik suşları tarafından üretilen süperantijenik yapıdaki ısıya dayanıklı enterotoksinlerle kontaminasyonu, doğrudan gıda üreten infekte hayvandan ya da gıdalarının üretim, işleme, muhafaza, depolama, satış aşamalarında

oluşabileceği gibi gıda işletmesinde çalışan asemptomatik taşıyıcı veya infekte personelden de kaynaklanabilmektedir (Gencay ve ark. 2010). Stafilokokkal gıda zehirlenmeleri, enterotoksijenik özelliğe sahip stafilokokların gıdalarda 10^5 kob/g den daha yüksek düzeye ulaşması esnasında oluşan enterotoksinin alimenter yol ile alınması sonucu oluşmaktadır (Park ve Seo 2019).

S.aureus kaynaklı gıda zehirlenmeleri kontamine gıdanın alınmasına takiben kısa bir inkübasyon süresinin sonunda bulantı, kusma, abdominal kramp, nadiren ateş, diare gibi belirtiler görülmektedir. Belirgin sıvı kaybının şekillendiği bireylerde dehidrasyon ve hipotansiyon görülebilir. Hastalığın şiddeti alınan toksinin tipine ve miktarına, bireyin sağlık durumuna göre değişmekle beraber genellikle bebekler, hamileler, yaşlılar, immun sistemi baskılanmış kişiler haricinde 24-48 saat içinde kendini sınırlayan ve sonlanan bir seyir izlemektedir (Le ve ark. 2021; Mahros ve ark. 2021).

Tablo 1. 1989-2019 yılları arasında *S.aureus* kaynaklı bazı seçilmiş gıda salgınları.

Yıl	Lokasyon	Gıda	Vaka Sayısı	Kaynak
1989	Çeşitli ABD eyaletleri	Konserve mantar	102	Anon (1989)
1990	Tayland	Ekler	485	Thaikruea ve ark (1995)
1992	Teksas	Tavuklu salata	1364	Anon (1992)
1997	Florida	Jambon	18	Anon (1997)
1998	Brezilya	Tavuk eti, et kavurma, pirinç, fasulye	4000	Do Carmo ve ark. (2004)
1999	Brezilya	Minas Peyniri, çiğ süt	378	Do Carmo ve ark (2002)
1999	Japonya	Çırpılmış yumurta	21	Miwa ve ark (2001)
2000	Osaka, Japonya	Az yağlı süt	13420	Asao ve ark (2003)
2002	Fransa	Koyun Peyniri	104	Kérouanton ve ark. (2007)
2005	Hindistan	Patates Topları	100	Nema ve ark 2007
2006	Fransa	Hindistan cevizi topları	17	Hennekinne ve ark (2009)
2007	Belçika	Hamburger	15	Fitz-James ve ark.(2008)
2007	Avusturya	Süt, kakaolu süt, vanilyalı süt	166	Schmid ve ark.(2009)
2009	Japonya	Krep	75	Kitamoto ve ark. (2009)
2009	Fransa	Çiğ süttten yapılmış peynir	23	Ostyn ve ark. (2010)
2011	İtalya	Deniz ürünleri salatası	26	Gallina ve ark. (2013)
2012	Avustralya	Kızarmış/pirinç, Kızarmış tavuk	22	Pillsbury ve ark.(2013)
2012	Amerika	Perlo (tavuk, sosis ve pirinçten yapılan yemek)	13	CDC (2012)
2013	Almanya	Dondurma	13	Fetsch ve ark.(2014)
2014	İsviçre	Tomme (çiğ süttten yapılan yumuşak peynir)	14	Johler ve ark. (2015)
2014	Lüksemburg	Makarna salatası	31	Mossong ve ark.(2015)
2014	Zimbamve	Haşlanmış tavuk	53	Gumbo ve ark. (2015)
2016	Osaka	Suşi, patates salatası, sandviç, tavuk	15	Umeda ve ark (2017)
2017	Bulgaristan	Köfte ve patates salatası	70	Ivanova ve ark (2020)
2018	Vietnam	Karides ve Haşlanmış tavuk	352	Le ve ark (2021)
2019	Malezya	Nasi Lemak	169	Rajakrishnan ve ark (2022)

Çocuklar ve yaşlılarda ölüm oranının %0,03'ten %4,4'e kadar değişebildiği bildirilmiş olmasına karşın *S.aureus*'un neden olduğu gıda kaynaklı zehirlenmelerin sporadik vakalar şeklinde görülmesi ve pek çoğunun raporlanmaması nedeniyle gerçek insidansın çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Fetsch ve Johler 2018). *S. aureus*'un gelişimi için 7-48.5°C sıcaklık (optimum 30-37°C), pH 4.2-9.3 (optimum 7-7.5), düşük su aktivitesi (a_w 0,83) ve yüksek tuz konsantrasyonu (%15'e kadar) içeriğine sahip gıda matriksleri uygun ortamlardır (Mahros ve ark 2021). Stafilokokkal gıda zehirlenmelerinden sorumlu tutulan gıdalar arasında; et ve et ürünleri, süt ve süt ürünleri, yumurta, salatalar (tavuklu, salamlı, patatesli), sandviçler, fırıncılık ürünleri özellikle krema içeren hamur işleri, süt, şeker ve yumurtadan yapılmış dondurulmuş soslar yer almaktadır (Fetsch ve ark. 2014; Umeda ve ark. 2021). *S.aureus* kaynaklı bazı gıda salgınlarına ilişkin Tablo 1'de yer almaktadır (Hennekinne ve ark. 2018).

***S.aureus*'un biyokontrolü ve biyosanitasyonunda bakteriyofaj uygulamaları**

Bakteriyofaj, bakteri hücrelerini invaze eden virüsler olarak tanımlanmakla birlikte faj olarakta bilinmektedirler (Fernandez ve ark. 2019). Yaşam döngülerine göre fajlar, litik (virulent) veya lizojenik (ılıman) olarak sınıflandırılırlar (Cristobal-Cueto ve ark. 2021). Litik fajlar, bakterinin mutlak lizisine neden olduklarından gıda güvenliği açısından tercih edilirler (Sillankorva ve ark.2012; El haddad ve ark. 2016; Leitie ve ark. 2019). Gıda kaynaklı patojenlerin çeşitli gıdalarda fajlarla inaktivasyonunda çalışılan etkenler arasında *L. monocytogenes*, *E. coli* 0157:H7, *Bacillus cereus*, *Campylobacter jejuni*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Cronobacter sakazakii*, *S.aureus*, *E. coli*, *Mycobacterium smegmatis*, *Shigella spp* ve *Salmonella spp* yer almaktadır (Moye ve ark. 2018). Bu amaçla geliştirilen çeşitli ticari faj preparatları GRAS listesinde yer almalı, FDA veya diğer kurumlar tarafından onaylı olmalıdır (Gencay ve Brondsted 2019).

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından "Tıbbi biyolojik ürün" olarak kayıt altına alınmış olan ve yeşil teknoloji olarak kabul edilen fajlar; gıda endüstrisinde, sadece çiftlik hayvanlarında patojen kolonizasyonun önlenmesinde (faj terapisi) değil, aynı zamanda çiğ süt et vb. ürünlerde dekontaminasyonun (biyokontrol) önlenmesinde, gıda ile temas eden alet, ekipman ve yüzeylerin sanitasyonunda (biyosanitasyon) ve tüketime hazır gıdalarda raf ömrünün uzatılması (biyoprezervasyon) amacıyla da kullanılmaktadır (Titze ve ark. 2020; Duc ve ark. 2020; Youssef ve ark. 2023; Wen ve ark. 2023). Bu amaçla

geliştirilen faj preparatları gıdaya karıştırılarak, yüzeyine uygulanarak, ambalaj materyaline tutturularak, gıdayı fajlı suya batırarak veya gıda üretim ekipmanları ve temas yüzeylerine uygulama yöntemleri bulunmaktadır (Hagens ve ark. 2010). Gıdalarda ısıya dayanıklı enterotoksinlerin ve/veya antibiyotiklere özellikle metisiline dirençli *S.aureus*'ların neden olduğu intoksikasyonların halk sağlığını ciddi anlamda tehdit etmeye devam ettiğini son yıllarda yapılan çalışmalar göstermektedir. (Rodriquez-Lazaro ve ark. 2017; Papadopoulus ve ark. 2019; Abdeen ve ark 2020; Mekhloufi ve ark. 2021; Mahros ve ark. 2021; Lv ve ark.2021; Saber ve ark.2022; Wang ve ark. 2022; Igbinosa ve ark. 2023). Bu bağlamda litik bakteriyofajların farklı ortamlardan izole edilerek gıdalarda *S.aureus*'un biyokontrolünde kullanımı giderek önem kazanmaktadır. İnsan dokularında kalıcı olarak kullanılan tıbbi ekipmanlar (implante edilmiş kateterler, yapay kalp kapakçıkları, kemik ve eklem protezleri gibi), gıda ürünleri ve gıda işleme tesisleri de (özellikle polistiren, polipropilen, paslanmaz çelik, cam gibi yaygın olarak kullanılan çalışma yüzeylerinde) dahil olmak üzere çeşitli biyotik ve abiyotik yüzeylerde oluşan biyofilm yapısı, *S.aureus*'un kimyasallar, dezenfektanlar, antibiyotikler, konak immün yanıt ve çevresel koşullara karşı daha dirençli hale gelmesini sağlayarak, potansiyel bir kontaminasyon kaynağı oluşturur (Vázquez-Sánchez ve Rodríguez-López 2018; Dakheel ve ark. 2019). Böylece gıda endüstrisinde ekonomik kayıplara ve halk sağlığı açısından tehlide neden olur (Duc ve ark 2020). Bu bağlamda, gıda güvenliği için HACCP, GHP ve GMP gibi uygulamaların yanı sıra gıdalarda ve gıda işleme tesislerinde *S.aureus*'un neden olduğu bakteriyel yükün azaltılması amacıyla faj kullanımının alternatif bir yöntem olabileceği yapılan çalışmalar tarafından da ortaya konmaktadır. *S.aureus* tarafından oluşturulan biyofilm yapısının faj ve faj proteinleri/türevleri varlığında uzaklaştırılmasına ilişkin çalışmalar Tablo 3 'de yer almaktadır.

Sonuç

S.aureus; ısıya dayanıklı enterotoksinleri, biyofilm oluşturması ve antibiyotiklere karşı direnç kazanma kabiliyeti nedeniyle gıda kaynaklı önemli patojenlerden biridir. *S.aureus*'a özgü fajların, etkenin neden olduğu çeşitli hastalıkların tedavisinde etkin olarak uygulandığını, gıdalarda *S.aureus*'un dekontaminasyonu için kullanıldığını ve gıda ile temas eden yüzeylerde oluşan biyofilmin uzaklaştırılmasında etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (El Haddad ve ark. 2016; Tahir ve ark. 2017; Gonzalez-Mendez ve ark. 2018; Cha ve ark. 2019; Duc ve ark.

2020; Ngassam ve ark. 2020) Fajların, doğada yaygın olarak bulunmaları, kolay izole edilmeleri, nispeten maliyetlerinin düşük olması, gıdaların organoleptik özelliklerin korumaları, düşük doğal toksisite ve yüksek spesifiteye sahip olmaları gibi antibiyotiklere karşı birtakım üstünlüklerinin bulunmasıyla beraber, bakteriyofajlar aracılığıyla bazı toksin genlerinin transferi, faj direncinin kontrol edilememesi, fajların stabilitesinin çevre koşullarından, gıda muhafaza

süresinden etkilenebilmesi ve etkinliklerinin gıda matriksine göre değişebilmesi gibi bir takım dezavantajları da mevcuttur. Bu nedenle ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir. Beraber tüm dünyada küresel sorun haline gelen ve halk sağlığı açısından risk oluşturan antibiyotik direnç nedeniyle bakteriyofaj çalışmaları günümüzde umut vaat etmeye devam etmektedir.

Tablo 2. *S.aureus*'un biyokontrolü amacıyla faj uygulanan gıda modelleri.

Gıda Modeli	Kullanılan Faj	Sonuç	Kaynak
Çiğ süt ve süt ürünleri	K	Çiğ sütte patojen sayısında azalma, patojen replikasyonunun engellemesi,	O'Flaherty ve ark. 2005
Peynir Telemesi	Faj Kokteyli (Φ88 ve Φ35)	Pıhtılaşma sonrasında faj eklenmesi ile laktik pıhtıda 25°C de 4 saat, enzimatik pıhtıda 30°C de 1 saatte patojen tespit edilememesi,	Garcia ve ark. 2007
Pastörize süt	Faj Kokteyli+ nisin (Φ88 ve Φ35)	Nisin ve faj karışımı 1 log bakteri redüksiyonuna sebep olarak tek başına nisin katılan örnekler göre daha etkili sonuç,	Martinez ve ark. 2008
Taze ve sert Peynir	Faj Kokteyli	Taze peynirde 3 saat içerisinde 3,83 log kob/ml düzeyinde, 6 saat sonra tespit edilemeyecek düzeyde, sert peynirlerde ise 4,64 log kob/ml düzeyinde redüksiyon,	Bueno ve ark. 2012
Çedar peyniri	Team 1/ P68/LH-MUT, phi812/44AHJD/phi2	4°C de 14 günde olgunlaşmış olan Çedar peynirinde 15, 45 ve 150 MOI seviyelerinde uygulandığında 10 ⁶ kob/ml düzeyindeki <i>S.aureus</i> sayısının tamamen elimine olduğu,	El Haddad ve ark. 2016
Süt ve Jambon	LysSA11 endolizini	4°C de 15 dakika inkübasyona bırakıldığında sırasıyla 1,44 log kob/ml ve 3,12 log kob/ml düzeyinde, oda sıcaklığında 15 dakika inkübasyon sonucunda ise sırasıyla 2,02 log kob/ml ve 3,37 log kob/ml düzeyinde redüksiyon,	Chang ve ark. 2017
Süt	Faj ve/veya nisin	4°C de 24 saat inkübasyona bırakıldığında tek başına nisin uygulamasının <i>S.aureus</i> 'un redüksiyonunda etkisiz olduğu, faj tek başına ve nisin ile kombine uygulandığında sırasıyla 2,2 log kob/ml ve 2,6 log kob/ml düzeyinde redüksiyon,	Duc ve ark. 2020
Kırmızı et	Faj ve faj Kokteyli	Tek başına faj uygulandığında 4-24. saatlerde 3 log'luk, faj kokteyli uygulandığında 6-24 saatlerde 4 log'luk redüksiyon	Güngör 2022
Süt ve domuz eti	Sap YZAU11 fajı	25 ve 4°C de, 3 farklı MOI (0,01, 1 ve 100) seviyesinde uygulandığında, MRSA JCSC 4744 suşu ve <i>S.aureus</i> kokteylinde (10 ⁶ kob/ml) sırasıyla sütte 5,03 kob/ml ve 2,80 kob/ml düzeyinde, domuz etinde ise 0,29-1.29 kob/ml ve 0.11-0,32 düzeyinde redüksiyon,	Wen ve ark. 2023

Tablo 3. *S.aureus* tarafından oluşturulan biyofilm yapısının faj ve faj proteinleri/türevleri varlığında uzaklaştırılmasına ilişkin bazı çalışmalar.

Yüzey	Faj/Faj Proteini	Sonuç	Kaynak
Polistiren	Endolizin phil1	37°C 'de 3 saat inkübasyondan sonra biyofilm yapısının tamamen ortadan kaldırıldığı belirlenmiştir.	Sass ve Bierbaum 2007
Polistiren	Endolizin SAL-2	Endolizin SAL-2 uygulanmış ve 37°C 'de 2 saat inkübasyondan sonra biyokütlede azalma tespit edilmiştir.	Son ve ark. 2010
Polistiren	SAP 26 fajı	SAP-26 fajı uygulamasından sonra bakteri sayısının yaklaşık olarak % 28 oranında azaldığı, faj ve rifampisin kombine uygulandığında ise sinerjistik etkiye bağlı olarak yaklaşık %65'lik bir azalma olduğu bildirilmiştir.	Rahman ve ark. 2011
Polistiren	Faj K ve faj türevi	Bakterilerin faj kokteyli (10 ⁹ kob / ml) ile uzaklaştırılmasının zamana bağlı olduğu ve en yüksek azalmanın 37°C 'de 72 saat inkübasyondan sonra meydana geldiği belirlenmiştir.	Kelly ve ark. 2012
Polistiren	ISP, Remus Romulus fajları	10 ⁹ konsantrasyonda ISP, Romulus ve Remus fajları uygulandıktan 24 saat sonra <i>S. aureus</i> PS47'nin biyofilm yapısında sırasıyla % 37,8, 34,4 ve 60,4 düzeyinde eliminasyon sağlandığı bildirilmiştir.	Vandersteegen ve ark. 2013
Polistiren	Faj K ve DRA88	Faj K ve DRA88 kombine uygulanarak 37°C de 4 saat inkübasyonun sonunda biyofilm oluşumunun önemli ölçüde azaldığı ve 48 saatin sonunda ise tamamen ortadan kaldırıldığı bildirilmiştir.	Alves ve ark. 2014
Polistiren	Endolizin LysH5	Endolizin LysH5 uygulanmış ve 37°C 'de 3 saat inkübasyondan sonra yaklaşık olarak <i>S.aureus</i> sayısında 1-3 log birimlik bir azalma meydana geldiği, 12 saat inkübasyonun ardından biyofilm yapısının tamamen ortadan kaldırıldığı belirlenmiştir.	Gutiérrez ve ark. 2014
Polistiren	PhiPLA-RODI ve PhiPLA-C1C fajları	PhiPLA-RODI fajı uygulandıktan sonra <i>S.aureus</i> sayısında 2,43 log'luk azalma, PhiPLA-C1C fajı uygulandıktan sonra 1,84 log'luk azalma belirlenmiştir.	Gutiérrez ve ark. 2015
Paslanmaz Çelik	SA46-CT2 fajı ve/veya nisin uygulaması	Tek başına faj (10 ¹⁰ kob/ml) uygulandığında 37 ve 24 °C de sırasıyla log 3,6 ve 2,6 log kob/ cm ² düzeyinde azalma, 100 IU/ml nisin uygulandığında 2,9 ve 2,3 log kob/cm ² düzeyinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir.	Duc ve ark. 2020

Kaynaklar

- Abdeen EE, Mousa WS, Salam SYA, Al-Maary KS, Mubarak AS, Mousa IM, Hemeng HA, Almuzaini AM, Alajaji AI, Alsubki RA, Elbehry A, (2020). Antibioqram and phylogenetic diversity of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* strains from milk and public health implications. Saudi Journal of Biological Sciences. 27(8),1968-1974.
- Al-Mebarik NF, El-Kersh TA, Al-Sheikh YA, Marie MA, (2016). A review of virulence factors, pathogenesis and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Reviews in Medical Microbiology. 27(2), 50-56.
- Alves DR, Gaudion A, Bean JE, Perez-Esteban P, Arnot T C, Harper D R, Kot W, Hansen LH, Enright MC, A. Tobias A. Jenkins, (2014). Comined use of bacteriophage K and a novel bacteriophage to reduce *Staphylococcus aureus* biofilm formation. Apply Environmental Microbiology, 80 (21), 6694-6703.
- Asao T, Kumeda Y, Kawai T, Shibata T, Oda H, Haruki K, Nakazawa H., Kozyki S, (2003). An extensive outbreak of staphylococcal food poisoning due to low-fat milk in Japan: estimation of enterotoxin A in the incriminated milk and powdered skim milk. Epidemiol.Infect. 130, 33-40.
- Bueno E, García P, Martínez B, Rodríguez A, (2012). Phage inactivation of *Staphylococcus aureus* in fresh and hard-type cheeses. International Journal of Food Microbiology. 158, 23-27.
- Cha Y, Son B, Ryu S, (2019). Effective removal of staphylococcal biofilms on various food contact surfaces by *Staphylococcus aureus* phage endolysin LysCSA13. Food microbiology. 84, 103245.
- Chang Y, Kim M, Ryu S, (2017). Characterization of a novel endolysin LysSA11 and its utility as a potent biocontrol agent against *Staphylococcus aureus* on food an utensils. Food Microbiology. 68,112-120.
- Cristobal-Cueto P. Garcia-Quintanilla A, Esteban J, Garcia-Quintanilla M, (2021). Phages in food industry biocontrol and bio-remediation. Antibiotics. 10(7), 786.
- Denayer S, Delbrassinne L, Nia Y, Botteldoorn N, (2017). Food-borne outbreak investigation and molecular typing: high diversity of *Staphylococcus aureus* strains and importance of toxin detection. Toxins. 9(12), 407.
- Dakheel KH, Rahim RA, Neela VK, Al-Obaidi JR, Hun TG, Isa MNM, Yusoff K, (2019). Genomic analyses of two novel biofilm-degrading methicillin resistant *Staphylococcus aureus* phages. BMC microbiology, 19(1),1-23.

- Duc HM, Son HM, Ngan PH, Sato J, Masuda Y, Honjoh KI, & Miyamoto T, (2020). Isolation and application of bacteriophages alone or in combination with nisin against planktonic and biofilm cells of *Staphylococcus aureus*. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 104, 5145-5158.
- El Haddad L, Roy JP, Khail GE, St-Gelais D., Champagne CP, Labrie S, Moineau S, (2016). Efficacy of two *Staphylococcus aureus* phage cocktails in cheese production. *International Journal of Food Microbiology*. 217, 7-13.
- Fernandez L, Gutierrez D, Garcia P, Rodriguez A, (2019). The perfect bacteriophage for the therapeutic applications-a quick guide. *Antibiotics*.8(3),126.
- Fetsch A, Contzen M, Hartelt K, Kleiser A, Maassen S, Rau J, Kraushaar B, Layer F, Strommenger B, (2014). *Staphylococcus aureus* food poisoning outbreak associated with the consumption of ice-cream. *International Journal of Food Microbiology*. 187, 1-6.
- Fetsch A, Johler S, (2018). *Staphylococcus aureus* as a foodborne pathogen. *Current Clinical Microbiology Reports*. 5, 88-96.
- Galie S, Garcia-Gutierrez C, Miguelez EM, Villar CJ, Lombo F, (2018). Biofilms in the food industry:health aspects and control methods. *Frontiers in Microbiology*. 9, 898. doi10.3389/fmcb.2018.00898.
- Garcia P, Madera C, Martinez B, Rodriguez A, (2007). Biocontrol of *Staphylococcus aureus* in curd manufacturing processes using bacteriophages. *International Dairy Journal*. 17(10), 1232-1239.
- Gencay YE, Ayaz ND, Dođru AK, (2010). Enterotoxin gene profiles of *Staphylococcus aureus* and other staphylococcal isolates from various foods and food ingredients. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 7(2), 75-80.
- Gencay YE, Brondsted L, (2019). Bacteriophages for biological control of foodborne pathogens. Doyle MP, Diez-Gonzalez F, Hill C eds. *Food Microbiology: Fundamental and Frontiers*, Fifth edition, ASM press, Washington, p. 765-786.
- Gonzalez-Menendez E, Fernandez L, Gutierrez D, Rodriguez A, Martinez B, Garcia P, (2018). Comparative analysis of different preservation techniques for the storage of staphylococcus phages aimed for the industrial development of phage based antimicrobial products. *PLoS one*. 13(10):e 0205728.
- Grispoldi L, Karama M, Armani A, Hadjicharalambous C, Cenci-Goga BT, (2021). *Staphylococcus aureus* enterotoxin in food of animal origin and staphylococcal food poisoning risk assessment from farm to table. *Italian Journal of Animal Science*. 20(1), 677-690, doi: 10.1080/1828051X.2020.1871428.
- Gutiérrez D, Ruas-Madiedo P, Martinez B, Rodriguez A, Garcia P, (2014). Effective removal of staphylococcal biofilms by the endolysin LysH5. *PLoS one*. 9(9):e107307.
- Gutiérrez D, Vandenheuvel D, Martinez B, Rodriguez A, Lavigne R, Garcia P, (2015). Two-phages phiPLA-RODI and phiPLA-C1C, lyse mono and dual-species staphylococcal biofilms. *Applied and Environmental Microbiology*. 81(10),3336-3348.
- Güngör C, (2022). Büyükbaş hayvan mezbahalarında *Staphylococcus aureus*'a özgü litik bakteriyofaj izolasyonu, karakterizasyonu ve kırmızı et modelinde biyokontrolünün araştırılması, Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
- Hagens S, Loessner MJ, (2010). Bacteriophage for biocontrol of foodborne pathogens: Calculations and considerations. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 11, 58-68.
- Hennekinne JA, (2018). *Staphylococcus aureus* as a leading cause of foodborne outbreaks worldwide. Fetsch A eds. *Staphylococcus aureus*, Academic Press, UK, p. 129-146,
- Igbinosa EO, Beshiru A, Igbinosa IH, Ogofure AG, Ekundayo TC, Okoh AI, (2023). Prevalance, multiple antibiotic resistance and virulence profile of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in retail poultry meat from Edo, Nigeria. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 13,183.
- Ivanova T, Krumova-Valcheva G, Mateva G, Daskalov H, (2020). Characteristics of *Staphylococcus aureus* isolated from a case of foodborne outbreak in Bulgaria. *Macedonian Veterinary Review*. 43(2),151-159.
- Kelly D, McAuliffe O, Ross RP, Coffey A, (2012). Prevention of *Staphylococcus aureus* biofilm formation and reduction in established biofilm density using a combination of phage K and modified derivatives. *Letters in Applied Microbiology*. 54, 286-291.
- Le HHHT, Dalsgard A, Andersen PS, Nguyen HM, Ta Yt, Nguyen TT, (2021). Large scale *Staphylococcus aureus* foodborne disease poisoning outbreak among primary school children. *Microbiology Research*. 12(1),43-52.
- Leitie JA, Pereira HP, Borges CAV, Alves BRC, Ramos AIAP, Martins MF, Arcuri EF, (2019). Lytic bacteriophages as a potential alternative to control *Staphylococcus aureus*. *Pesquisa Agropecuaria Brasileira*. 54.
- Lv G, Jiang R, Zhang H, Wang L, Li L, Gao W, Zhang H, Pei Y, Wei X, Dong H, Qin L, (2021).Molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* from food samples and food poisoning outbreaks in Shijiazhuang, China. *Frontiers in Microbiology*. 12,652276.
- Mahros MA, Abd-Elghany SM, Sallam KI, (2021). Multidrug-methicillin- and vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from ready to eat meat sandwiches: An on going food and public health concern. *International Journal of Food Microbiology*. 346,109165.
- Martinez B, Obeso JM, Rodriguez A, Garcia P, (2008). Nisin-bacteriophage crossresistance in *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Food Microbiology*. 122(3), 253-258.
- Mekhloufi OA, Chieffi D, Hammoudi A, Bensafia SA, Fanelli F, Fusco V, (2021). Prevalance, enterotoxigenic potential and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)isolated from Algerian ready to eat foods. *Toxins*. 13(2),835.
- Moye ZD, Woolston J, Sulakvelidze A, (2018). Bacteriophage applications for food production and processing. *Viruses*. 10(4), 205, doi:10.3390/v10040205.
- Ngassam-Tchamba C, Duprez JN, Fergestad M, De Visscher A, L'Abée-Lund T, De Vliegher S, Wasteson Y, Touzain F, Blanchard Y, Lavigne R, Chanishvili N, Cassart D, Mainil J, Thiry D, (2020). In vitro and in vivo assessment of phage therapy against *Staphylococcus aureus* causing bovine mastitis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 22, 762-770.
- O'Flaherty S, Coffey A, Meaney WJ, Fitzgerald GF, Ross RP, (2005). Inhibition of bacteriophage K proliferation on *Staphylococcus aureus* in raw bovine milk. *Letters in Applied Microbiology*. 41(3), 274-279.
- Papadopoulos P, Papadopoulos T, Angelidis AS, Kotzamanidis C, Zdragas A, Papa A, Filioussis G, Sergelidis D, (2021). Prevalance, antimicrobial susceptibility and characterization of *Staphylococcus aureus* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from dairy industries in north-central and north eastern Greece. *International Journal of Food Microbiology*. 291, 35-41.
- Park JY, Seo KS, (2019). *Staphylococcus aureus*. Doyle MP, Diez-Gonzalez F, Hill C eds. *Food Microbiology: Fundamental and Frontiers*, Fifth edition, ASM press, Washington, p. 555-584.

- Rahman M, Kim S, Kim SM, Seol SY, Kim J, (2011). Characterization of induced *Staphylococcus aureus* bacteriophage SAP-26 and its anti-biofilm activity with rifampicin. *Biofiling*. 27, 1087-1093.
- Rajakrishnan S, Ismail MZH, Jamalulail SH, Alias N, Ismail H, Taib, S M, Cheng LS, Zakiman Z, Richai O, Silverdurai RR, Yusof, MP, (2022). Investigation of a foodborne outbreak at a mass gathering in Petaling District, Selangor, Malaysia. *Western Pacific Surveillance and Response Journal: WPSAR*. 13(1), 1.
- Rodriguez-Lazaro D, Onicuic EA, Garcia PG, Gallego D, Fernandez-Natal I, Dominquez-Gill M, Hernandez M, (2017). Detection and characterization of *Staphylococcus aureus* and methicillin- resistance *S.aureus* in foods confiscated in EU borders. *Frontiers in microbiology*. 8,1344.
- Saber T, Samir M, El-Mekkawy RM, Ariny E, El-Sayed SR, Enan G, Abdelatif SH, Askora A, Merwad AMA, Tartor YH, (2022). Methicillin- and Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* From Humans and Ready-To-Eat Meat: Characterization of Antimicrobial Resistance and Biofilm Formation Ability. *Frontiers in Microbiology*.12, 735494.
- Sass P, Bierbaum G, (2007). Lytic activity of recombinant bacteriophages Φ 11 and Φ 12 endolysins on whole cells and biofilms of *Staphylococcus aureus*. *Apply and Environmental Microbiology*. 73(1), 347-352.
- Sillankorva SM, Oliveria H, Azeredo J, (2012). Bacteriophages and Their Role in Food Safety. *International Journal of Microbiology*.doi:10.115/2012/8639.
- Son JS, Lee S J, Jun SY, Yoon SJ, Kang SH, Paik HR, Kang JO Choi YJ, (2010). Antibacterial and biofilm removal activity of *Staphylococcus aureus* bacteriophage SAP-2 and a derived recombinant cell-wall-degrading enzyme. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 86, 1439-1449.
- Tahir A, Asif M, Abbas Z, ur Rehman S, (2017). Three bacteriophages SA, SA2 and SNAF can control growth of milk isolates *Staphylococcal* species. *Pakistan J Zool*, 49(2),493-496.
- Titze I, Lehnerr T, Lehnerr H, Krömker V, (2020). Efficacy of bacteriophages against *Staphylococcus aureus* isolates from bovine mastitis. *Pharmaceuticals*,13(3),35.
- Umeda K, Nakamura H, Yamamoto K, Nishina N, Yasufuku K, Hirai Y, Hirayama T, Goto K, Hase A, Ogasawara J, (2017). Molecular and epidemiological characterization of staphylococcal foodborne outbreak of *Staphylococcus aureus* harboring *seg*, *sei*, *sem*, *sen*, *seo*, and *selu* genes without production of classical enterotoxins. *International Journal of Food microbiology*. 256, 30-35.
- Umeda K, Ono, HK, Wada T, Motooka D, Nakamura S, Nakamura H, & Hu DL, (2021). High production of *egc2*-related staphylococcal enterotoxins caused a food poisoning outbreak. *International Journal of Food Microbiology*. 357, 109366.
- Vandersteegen K, Kropinski AM, Nash JH, Noben JP, Hermans K, Lavigne R, (2013). Romulus and Remus, two phage isolates representing a distinct clade within the Twortlikevirus genus, display suitable properties for phage therapy applications. *Journal of Virology*. 87(6), 3237-3247.
- Vázquez-Sánchez D, Rodríguez- López P, (2018). Biofilm formation of *Staphylococcus aureus*, Fetsch A eds. In:*Staphylococcus aureus*, Academic Press, UK, p. 87-103.
- Wang H, Shen J, Zhu C, Ma K, Fang M, Li B, Wang W, Xue, T, (2022). Antibiotics Resistance and Virulence of *Staphylococcus aureus* Isolates Isolated from Raw Milk from Handmade Dairy Retail Stores in Hefei City. China. *Foods*.11(15), 2185.
- Wen H, Yuan L, Li X, Ye JH, Li YJ, Yang ZQ, Zhou WY, (2023). Isolation and characterization of a broad spectrum phage Sap YZU11 and its potential application for biological control of *Staphylococcus aureus*. *Quality Assurance and Safety of Crops&Foods*, 15(2),32-48.
- Youssef O, Agun S, Fernandez L, Khalil SA, Rodriguez A, Garcia P, (2023). Impact of the calcium concentration on the efficacy of phage *philPLA-RODI*, *LysRODI* Δ Ami and nisin for the elimination of *Staphylococcus aureus* during lab-scale cheese production. *International Journal of Food Microbiology*.110227.