

**T.C.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HARŞİT ÇAYI DEŞARJ NOKTASINDAN İZOLE
EDİLEN GR (-) BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK
DİRENÇ DÜZEYLERİNİN TESPİTİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Semiha EREN

Enstitü Anabilim Dalı : Biyoloji

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Cengiz MUTLU

Ocak 2019

**T.C.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HARŞİT ÇAYI DEŞARJ NOKTASINDAN İZOLE
EDİLEN GR (-) BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK
DİRENÇ DÜZEYLERİNİN TESPİTİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Semiha EREN

Enstitü Anabilim Dalı

:

Biyoloji

Bu tez 25/01/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

**Prof. Dr.
Bülent VEREP
Jüri Başkanı**

**Doç. Dr.
Cengiz MUTLU
Üye**

**Doç. Dr.
Tamer AKKAN
Üye**

**Doç. Dr.
Bahadır KOZ
Enstitü Müdürü**

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Semiha EREN

25/01/2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan ayrıca lisans ve yüksek lisans eğitimim süresince desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Cengiz MUTLU'ya teşekkür ederim.

Çalışmamın başlangıcından sonlandırıldığı ana kadar karşılaştığım her türlü sorunun aşılmasında bana yardımcı olan hoşgörüsü, desteği ve bilgisiyle bana yol gösteren hocam Sayın Doç. Dr. Tamer AKKAN'a teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen, maddi ve manevi her zaman yanımda olan başta babam Salim EREN ve annem Nuran ERMİŞ olmak üzere tüm aile fertlerim ile çalışmalarım boyunca yanımda olan, desteğini esirgemeyen sevgili eşim Uğur ŞANLI' ya teşekkür ederim.

Giresun Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyon Başkanlığına (Proje No: FEN-BAP-C-200515-07) bu çalışmaya maddi yönden destek sağladığı için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY	viii
BÖLÜM 1. GİRİŞ	1
1.1. Su Kaynaklarında Mikrobiyal Kirlenme	3
1.2. Antibiyotik.....	5
1.2.1. Antibiyotiklerin Keşfi.....	5
1.3. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması	7
1.3.1. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları.....	7
1.3.2. Antibiyotiklerin Etki Güçlerine Göre Sınıflandırılması	8
1.4. Antibiyotiklere Karşı Gelişen Direnç.....	8
1.4.1. Fenotipik Direnç	9
1.4.2. Kalıtsal Direnç	10
1.5. Akılcı Antibiyotik Kullanımı	10
BÖLÜM 2. LİTERATÜR ÖZETİ	13
BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	16
3.1. Çalışma Alanı	16
3.2. Yüzey Suyu Numunelerinin Toplanması	18
3.2.1. Gr (-) Bakterilerin İzolasyonu	18
3.3. Kullanılan Besiyerleri.....	19
3.4. Antibiyotik Direnç Düzeylerinin Belirlenmesi	20
3.4.1. Çoklu Antibiyotik Direnç Düzeylerinin Belirlenmesi	21

3.4.2. Antibiyotik Direnç İndeksinin Belirlenmesi.....	21
BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	22
4.1. 1. İstasyon Sonuçları	22
4.2. 2. İstasyon Sonuçları	23
4.3. 3. İstasyon Sonuçları	24
4.4.4. Antibiyotik Direnç İndeksi Analizi	25
BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ	26
ÖNERİLER	30
KAYNAKLAR	31
ÖZGEÇMİŞ.....	37



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

EMS	: En Muhtemel Sayı
TS	: Türk Standartları
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
YSKYY	: Yüzeysel Su Kalitesi Yönetimi Yönetmeliği
ARI	: Antibiyotik Direnç İndeksi
ÇAD	: Çoklu Antibiyotik Direnci

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1. Çalışma Alanı (Google Earth'den düzenlenmiştir)	17
Şekil 3. 2. Çalışma Alanı Fotoğrafları (Orijinal).....	18
Şekil 3. 3. Gr (-) Bakterilerin İzolasyonu (Orijinal).....	19
Şekil 3. 4. Antibiyogram Testi (Orijinal)	20
Şekil 4. 1. 1. İstasyon Sonuçları.....	22
Şekil 4. 2. 2. İstasyon Sonuçları.....	23
Şekil 4. 3. 3. İstasyon Sonuçları.....	24
Şekil 4. 4. Ortalama Antibiyotik Direnç İndeks Sonuçları	25

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. 1. YSKYY'e Göre Bakteriyolojik Parametreler (2015).....	3
Tablo 3. 1. Kullanılan Besiyerleri	19
Tablo 3. 2. Antibiyogram Testlerinde Kullanılan Antibiyotikler	20
Tablo 4. 1. 1. İstasyon ÇAD İndeks Değeri	22
Tablo 4. 2. 2. İstasyon ÇAD İndeks Değeri	23
Tablo 4. 3. 3. İstasyon ÇAD İndeks Değeri	24



HARŞİT ÇAYI DEŞARJ NOKTASINDAN İZOLE EDİLEN GR (-) BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK DİRENÇ DÜZEYLERİNİN TESPİTİ

ÖZET

Bu çalışmanın amacı Harşit Çayı (Giresun) deşarj noktasından izole edilen Gr (-) bakterilerin antibiyotik direnç düzeylerinin araştırılmasıdır. Bu amaç için üç farklı istasyondan Haziran 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında aylık olarak steril kahverengi şişeler ile yüzey suyu örnekleri toplanmış ve buz korumalı kapta saklanmıştır. Seçici bir şekilde Gr (-) bakteri izolasyonunu takiben disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik direnç düzeyleri belirlenmiştir.

Antibiyotik direnç düzeyleri sırasıyla; Amikasin (AK): %93,36, Eritromisin (E): %85,70, Amfisilin (AMP): %37,58, Tetrasiklin (TE): %22,77, Sefazolin (KZ): %17,95, Sefuroksim (CXM): %13,48, Sefotaksim (CTX): %11,68, Nalidiksik asit (NA): %10,84 ve Kloramfenikol (C): %7 şeklinde tespit edilmiştir. Tüm izolatların %86,74'ünün çoklu antibiyotik direnç (ÇAD) indeksi referans değerini aştığı ve ortalama antibiyotik direnç indeks (ARI) değerinin 0,4 olduğu kayıt edilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada Harşit Çayı deşarj noktasından izole edilen Gr (-) bakterilerde ticari olarak kullanılan antibiyotiklere karşı yüksek düzeyde direnç gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, bu durum Harşit Çayı deşarj noktasındaki antibiyotik kirliliğini de göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Harşit Çayı, Bakteriyolojik Kirlilik, Antibiyotik, Direnç

DETERMINATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE LEVELS OF GRAM (-) BACTERIA ISOLATED FROM HARŞIT STREAM ESTUARY

SUMMARY

The aim of this study is to investigate the antibiotic resistance levels of Gr (-) bacteria isolated from Harşit Stream Estuary, Giresun. The surface water samples were collected from three different stations between June 2015 and May 2016 with a sterile dark glass bottle wait an ice box. Gram (-) bacteria were isolated with selective media. Additionally, disk diffusion method was evaluated for determining of antibiotic resistance levels of Gr (-) isolates.

Antibiotic resistance levels of isolates was determined; Amikacin (AK): 93,36%, Erythromycin (E): 85,70%, Ampicillin (AMP): 37,58%, Tetracycline (TE): 22,77%, Cefazolin (KZ): 17,95%, Cefuroxime (CXM): 13,48%, Cefotaxime (CTX): 11,68%, Nalidixic acid (NA): 10,84%, and Chloramphenicol (C): 7%, respectively. Also, multidrug resistance index values of 86,74% of the isolates were higher than the reference value and the mean antimicrobial resistance index (ARI) recorded was 0,4.

As a result of present findings of this study showed that high resistances of Gr (-) bacteria against to commercial antibiotics, and this situation indicated antibiotic pollution in Harşit Stream Estuary.

Keywords: Harşit Stream, Bacteriological Pollution, Antibiotic, Resistance

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Dünyamızdaki biyoçeşitliliğin en önemli doğal kaynağını oluşturan su; yaşamsal faaliyetler ele alındığında mikroorganizmalardan itibaren yüksek organizasyonlu omurgalı hayvanlara kadar artış gösteren bir ihtiyaç arz etmektedir. Bu ihtiyaç canlı bedeninin biyolojik ve fiziki yapısına göre değişiklik de gösterir. Canlılar gibi yaşadığımız yerküreyi çevreleyen atmosferdeki döngü için su oldukça önemlidir. Aynı zamanda suyun miktarı kadar kalitesi de çok önemli bir husustur. Her ne kadar dünyamızın $\frac{3}{4}$ 'ü su ile kaplı olsa da ancak % 3,5'i kullanılabilecek tatlısu miktarıdır. Bu tatlısuyun da buzullarda katı olarak bulunma miktarı % 49,7'dir. Bu buzları da kullanmak doğal dengeyi bozmamak adına mümkün değildir. Geriye kalan % 1,76'sı kullanılabilecek nitelikte sudur. Su kaynaklarının yeryüzündeki dağılımı eşit değildir. Çoğu bölgede su sıkıntısı baş göstermektedir. Öyle ki Birleşmiş Milletler yayımladığı raporda gelişmekte olan ülkelerde 1,2 milyar insanın içecek suyunun olmadığı belirtilmekte, son zamanlarda su tüketiminin 6 kat artmasının nedeni olarak da dünya nüfusunun 2 kat artması gösterilmektedir. Dolayısıyla aynı rapordaki ortalama 2 milyon ton atığın her gün nehirlerle, göllere ve derelere atıldığı düşünüldüğünde su kaynaklarının mevcut kalite durumunun bilinmesi, geleceğe yönelik önlemlerin zaman kaybedilmeden alınması önemli hale gelmiştir. Özellikle mikrobiyal kalite parametrelerinin yetersiz kaldığı şu günlerde geleceğin en büyük sorunlarından biri olarak görülen antibiyotik dirençliliğindeki artışın da tespit edilebilmesi için su florasında bulunan bakterilerin mevcut durumunun bilinmesi gittikçe önem arz eder hale gelmiştir.

Antibiyotikler modern tıbbın önemli tedavi araçlarından biridir. Antibiyotiklerin uygunsuz kullanım oranı tüm Dünya'da %50'lik bir kısmı oluşturmaktadır (Anonim, 2007). Enfeksiyon hastalıklarında klinik seyir ve prognozu etkileyen en önemli unsur doğru antibiyotik tedavisidir. Bu nedenle tedaviden en uygun sonucu alabilmenin yolu da doğru antibiyotiğin seçimidir. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmaya etkisi yüksek,

yan etkisi düşük, en ekonomik ilacın belirlenmesi, doğru antibiyotiğin seçilmesindeki amaçtır (Ulusoy, 1999). Aksi halde yanlış, etkisiz, yüksek bütçeli ve gereksiz ilaç kullanımı önemli bir sorun teşkil etmektedir (Anonim, 2007). Dolayısıyla doğru antibiyotik kullanımı, ‘tedavi gücü en yüksek, yan etkileri ve direncin ilerleme değeri en az olan antibiyotiklerin maliyet etkin kullanımı’ olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanır (Anonim, 2007).

Bakterilerde direnç mekanizmasının, antibiyotiklerin klinik ortamlarda kullanılmaya başlanmasından sonra ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bakterilerde direnç mekanizmalarının tanımlanması geliştirilen yeni antibiyotiklerle ortaya çıkmıştır. Dirençli bakterilerin hızlı şekilde yayılmasının öncü sebebi olarak antibiyotiklerin akılcı kullanılmaması gösterilebilmektedir (Ulusoy, 1999; Özgüneş, 2005; Geldiay ve Kocataş, 2001).

Akılcı antibiyotik kullanımı; morbidite ve mortalitenin minimuma indirilmesi ve hayat standartlarının yükseltilmesi, hastanın yatış süresinin ve hastane dışındaki iyileşme sürecinin, tedavi maliyetinin minimuma düşürülmesi ile direnç sıklığının düşürülmesi ve sağlık sistemi için, verimliliğin yükseltilmesi ile toplum adına önemli faydalar sağlamaktadır. Maddi değeri yüksek, yaşam için önemli, geliştirilmesi için uzun süren ve pahalı araştırmalar gerektiren, yanlış kullanımları sonucunda çeşitli etkilere, maddi zarara, direnç sorununa ve enfeksiyonlara sebep olabilen antibiyotiklerin akılcı kullanımı için çalışmalar yürütmek, toplumsal, ulusal ve küresel stratejiler geliştirmek bir mecburiyet olarak görülmektedir (Griscom ve ark., 2000).

1.1.Su Kaynaklarında Mikrobiyal Kirlenme

Su ortamları, içme suyu ve kullanma suyu temini, rekreatif amaçla kullanım ve artan gıda ihtiyacını karşılamada önemli bir yere sahiptir. Böyle çok amaçlı kullanıma sahip su kaynaklarının kirlenmesi ciddi bir çevre sorununu meydana getirmektedir. İnsanlar için son derece önem arz eden içme amaçlı kullanım sularında fiziksel, kimyasal ve biyolojik kirliliğin oluşması halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır (Ulusoy, 1999). Bundan dolayı diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de kaynak sularının fiziksel, kimyasal ve biyolojik parametreleri yasal düzenlemelerle belirlenmiştir.

Tanım olarak kaynak suyu irdelendiğinde çıkış noktasından devamlı olarak kendiliğinden akan ve uygun toprak derinliklerinde toplanan sular (Anonim, 1999) olup, sulama, içme ve endüstriyel amaç ile farklı şekilde kullanılırlar. Bu kaynak suları, kontrolsüz nüfus artışı, plansız-çarpık kentleşme, evsel, endüstriyel ve tarımsal faaliyetler sonucunda kirlenebilmektedirler (Usluer ve ark., 2005).

Tablo 1. 1. YSKYY’ye Göre Bakteriyolojik Parametreler (2015)

Su Kalite Parametreleri	Su Kalite Sınıfları			
	I	II	III	IV
<i>Genel Şartlar</i>				
<i>D) Bakteriyolojik Parametreler</i>				
Fekal Koliform (EMS/100 mL)	≤10	10-200	200-2000	> 2000
Toplam Koliform (EMS/100 mL)	≤100	100-20000	20000-100000	> 100000

Su kirliliği; insan etkileri sonucu kullanımı kısıtlayan veya engelleyen ve ekolojik dengeleri bozan kalite değişimleri şeklinde tanımlanmaktadır (Munsuz ve Ünver, 1995). Günümüzde salgın hastalıkların büyük bir çoğunluğu temiz su ve hijyen koşullarının eksikliğinden kaynaklanmakta olup her yıl 2,5 milyondan fazla çocuğun su kirliliğine bağlı nedenlerden dolayı hayatını kaybettiği bilinmektedir (Anonim, 1999).

Mikrobiyal kirlenme; ya mikroorganizmaları içeren maddelerin sular tarafından direk olarak taşınmaları (lağım vs.) ya da suda bulunan bazı organik maddelerin yavaş yanmaları sonucunda meydana gelen bir kirlenme çeşididir. Organizmalar genel olarak suların hijyen bakımından kirlenmesine neden olurlar. Bunun nedeni olarak hastalıklarla ya da hastalık taşıyan hayvan veya insanların dışkı ve idrarları gösterilebilir.

Koliformlar, sıcakkanlı hayvanların bağırsaklarında barınan, dışkılarında, fiziksel atıklarında ve doğal bir şekilde toprakta bulunan, farklı türlerde olan bakterilerdir. Bunlar, çubuk şeklinde laktozdan asit ve gaz ortaya çıkaran (35-37 °C ve 48 saatte), fakültatif anaerob spor oluşturmeyen, *Enterobacteriaceae* familyasında bulunan bakterilerdir. Gıda mikrobiyolojisinde öneme sahip koliform mikroorganizmalar; *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'dir. Koliform mikroorganizmalar sağlık açısından önemli hastalıklar oluştururken, bazı türler su kaynaklı enfeksiyonlara bazıları ise hafif enfeksiyonlara neden olmaktadır. Koliform grup mikroorganizmalar ile birçok gıda hammaddesinde karşılaşmaktadır. Bunların başında; koliformca zengin sulardan alınan kabuklu ürünler, taze sebzeler, meyveler, çiğ süt, kanatlı etleri, yumurta gelir. Koliformlar toplam koliform veya fekal koliform şeklinde karakteristik özellikleri bakımından ayrılırlar. Bunlar arasında bulunan bakterilerden normal florası insanların ve sıcakkanlı hayvanların alt sindirim sistemleri olanlar "fekal koliform" olarak adlandırılır ve fekal kontaminasyonun bir belirtisi olarak kabul görülür (Halkman, 2013).

Fekal koliform bakterileri (*E. coli* gibi) içeren toplam koliform bakteriler, diğer koliformlar gibi toprakta yaşayabilirler. Toplam koliformlar, suyun her zaman dışkı tarafından kirletildiği anlamına gelmez. İşlenmiş sularda su dezenfeksiyonunun doğru yapılıp yapılmadığının göstergesi koliform grubu bakterilerin varlığı veya yokluğudur. Sıcakkanlı hayvanların atıklarında bulunan Fekal koliformların birçok türü hayvan vücudu dışında uzun süre canlı kalamazlar. Eğer kaynak suları hayvan ya da insan dışkıları ile kirlenirse fekal koliformlarda artış gözlenir. Aynı zamanda bu sularda diğer bakteriler, virüsler ve hastalık yapıcı mikroorganizmalar bulunabilir. Fekal

koliformlar suyun görünüşünde veya tadında bir değişime neden olmadıkları için dışarıdan anlaşılamaz. Eğer içme suyunda fekal koliforma rastlanırsa suyun hemen incelenmesi gerekmektedir (Url-1).

1.2. Antibiyotik

Antibiyotik sözcüğü Yunanca anti (karşı) ve bios (yaşam) sözcüklerinden türetilmiştir, “bakteri ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini durduran veya onları yok eden, bitkilerde, küf mantarlarında bulunan veya yapay olarak elde edilen maddelerin adıdır”. Antibiosis in sözlük anlamı ise “mikroorganizmalar arasındaki karşıtlık” şeklinde tanımlanmaktadır (Kesler, 1994; Aktuğlu, 1997).

Antibiyotik terimi bir başka ifade ile bakteri, mantar, aktinomiset gibi mikroorganizmalar tarafından sentezlenen veya yapay şekilde hazırlanan, son derece düşük verimde bile bakterilerin gelişmesini önleyen veya onları öldüren madde şeklinde de tanımlanabilir (Yarsan, 2012).

1.2.1. Antibiyotiklerin Keşfi

Pasteur ve Joubert mikroorganizmaların sağaltımda faydalanılabilecek güce sahip olabileceklerini 19. yüzyılın ikinci yarısında mikrobiyolojinin yükselme zamanlarında ilk düşünenlerdir. Steril idrarda yüksek oranda üreyen şarbon basillerinin diğer bakteriler tarafından kirletilmiş idrarda üreyemediklerini, yok olduklarını gözlemleyen araştırmacılar, bunun nedenini bulmak için çalışmalar yürütmüşlerdir. Pasteur ve Joubert’in, şarbon basilleri dışında diğer bakterilerle kirletilmiş idrara karıştırılan şarbon basillerinin denek hayvanlarda hastalık oluşturmadığını ortaya çıkarmaları, enfeksiyonların antibiyotiklerle sağaltımı alanındaki ilk adımları oluşturmuştur.

Waksman ve arkadaşları, 1939-1943 yılları arasında Actinomycetes türleri üzerinde çalışmalar yapmış ve *Streptomyces griseus* kültürlerinden streptomisin olarak adlandırdıkları maddeyi elde etmişlerdir. 1944 yılında sağaltım alanına girmiş ve Mycobacterium'lar ile birlikte birçok Gr (-) ve Gr (+) mikroorganizmalara da karşı etkin olmuştur. Özellikle Gr (-) mikroorganizmalar ile Mycobacteriumlar'da direnç mekanizmalarına yol açan streptomisin, II. Dünya Savaşı'nın yaymış olduğu tüberküloz hastalığının denetim altına alınmasında kullanılmıştır. Sonuç olarak, etkisini yitirmiş ve daha dar alanlarda daha akıllıca kullanılmaya başlanmıştır. kloramfenikol, klortetrasiklin ve streptomisin II. Dünya Savaşı'nın sonlarında bulunmuş ve bu güne kadar binlerce antimikrobiyal ajan bilime kazandırılmıştır (Chambers, 2001).

Fransız tıp öğrencisi Ernest Ducehesnenin 1896 da küf türlerinin antibakteriyel özelliklerini keşfetmiş ve sonrasında İskoç bilim adamı Fleming'in bu özellikten yararlanarak Penisilinin prekürsörlerini bulmuştur. Bundan yıllar sonra Chain ve Floreyin penisilini birçok alanda kullanıma sokmuş, böylece antibiyotik çağı başlamıştır. 1927'de Gerhard Domagk sülfa bileşiklerini parlak kırmızı renkli prontosil boyasından üretmiştir. Bu bileşikler hastahanelerde puerperalsepsisten mortaliteyi %20'lerden %4,7'lere kadar düşürmüştür ve 1947'de savaştan sonra Nobel ödülü ile ödüllendirilmiştir (Çakır, 2003).

Antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması ve bu kullanımın giderek artması sonucunda bakteriler de intrensek ya da edinsel direnç mekanizmalarını devreye sokmaya başlamıştır. Diğer bir ifadeyle bakteriler arasındaki direnç antibiyotik kullanımı arttıkça hızlı bir şekilde artmaya başlamıştır. Eski antibiyotik sınıflarının yeni türevleri, yaygın direnç mekanizmalarına karşı açıklayıcı olmamıştır (Eraksoy, 2011). Bu durumda farklı etki mekanizmaları olan antibiyotik sınıflarının keşfedilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Önce bakteride, canlılığı için gereken farklı hedef bulmak ve sonra bu hedefi yok eden bileşik bulmak; daha sonra o molekül üzerinde yapılacak değişikliklerle, bakterideki belli hedeflerden birinin, mevcut antibiyotiklerinkinden farklı bir mekanizmayla yok edilmesini sağlamaya çalışılmıştır (Yin ve ark., 2004).

Ayrıca bilinmelidir ki, yeni bir antibiyotik çok uzun yıllarda geliştirilmekte ve çok pahalıya mal olmaktadır. Şimdilik yakın bir zamanda çoğul dirençli bakterilere etki gösterebilecek moleküller beklenmemektedir. Tek yol, yeni seçenekler geliştirilene kadar vakit kazanmaktır. Elimizdeki seçenekleri en akılcı biçimde kullanarak direncin yayılmasını yavaşlatıp antibiyotiklerin etkinliklerini koruyabiliriz (Zaman ve Razzaque, 2013).

1.3. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

Antibiyotik ve kemoterapötikleri değişik ölçeklere göre sınıflandırabiliriz. En fazla kullanılan sınıflandırma, bu ilaçların etki mekanizmalarına ve etki güçlerine göre yapılanlarıdır.

1.3.1. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Etki mekanizmalarına göre antibiyotikler aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir (Akkan, 1997).

I. Bakteri hücre duvar sentezini bozan ve litik enzimleri aktive edenler:

- Beta-Laktamlar
 - Penisilinler
 - Sefalosporinler
 - Monobaktamlar (Aztreonam)
 - Karbapenemler (İmipenem, Meropenem)
- Sikloserin
- Ristosetin
- Basitrasin
- Teikoplanin
- Vankomisin

II. Ribozomda protein sentezini bozanlar:

- Tetrasiklinler ■ Aminoglikozidler ■ Makrolitler ■ Amfenikoller
- Linkozamidler ■ Füsidik asid

III. Bakteri genetik materyali üzerine etki yapanlar (=DNA/RNA sentezini bozanlar):

- Florokinolon
- Rifamisin
- Nalidiksik asid
- Metronidazol
- Aktinomisin
- Mitomisin

1.3.2. Antibiyotiklerin Etki Güçlerine Göre Sınıflandırılması

Antibiyotikler, vücut sıvılarında oluşturdukları konsantrasyonlarda, mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre iki gruba ayrılır;

I. Bakteriyostatikler: Bakteri hücrelerinin gelişmesini veya üremesini önlerler. Gelişmesi ve üremesi duran bakteriler, vücudun savunma mekanizmaları tarafından kolaylıkla etkisiz hale getirilirler. Bakteriyostatik etki gücünün göstergesi “Minimum inhibitör Konsantrasyonu = MİK”dir.

II. Bakterisidler: Bunlar bakteri hücrelerini dolaysız olarak yok ederler. Bakterisid etki gücünün göstergesi “Minimum Bakterisid Konsantrasyon = MBK”dur.

1.4. Antibiyotiklere Karşı Gelişen Direnç

Antibiyotiğe duyarlı bir suşun dirençli hale dönmesi veya mikroorganizma suşlarının antibiyotikten etkilenmemesi, antibiyotik direnç olarak tanımlanabilir (Harrison ve Lederberg, 1998; Chambers, 2001; Ergönül, 2005).

Bu durum ilaçların en çok kullanıldığı hastanelerde antibiyotik direnci ismi ile ilk kez ortaya çıkmıştır. *Streptococcus pyogenes* sülfonamid dirençlidir ve 1930’larda bir askeri hastanede görülmüştür. Penisilin dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarına ise 1940’larda başlayan penisilin kullanımından sonra Londra merkezli hastanelerde rastlanılmıştır. Yine aynı şekilde, streptomisin kullanılmaya başlanmasından sonra *Mycobacterium tuberculosis*’in bu ilaca karşı direnç geliştirmeye başladığı bilinmektedir. 1950’ler ve 1960’larda enterik bakteriler arasında (*Escherichia coli*, Shigella ve Salmonella) birçok ilaca karşılık direnç gelişimi başlamıştır. Bu sebeple de gelişmekte olan ülkelerde klinik sorunlar yaşanmaya başlanmış ve tedavi masrafları da artış göstermiştir (Ergönül, 2005).

Yanlış endikasyonlarla, yeterli olmayan dozda ve zamanda, uygun olmayan yollarla antimikrobik kullanılması ile tedavi kurallarına uyulmaması antimikrobiklere direnç sorununu ortaya çıkarmıştır (Durmaz, 2006). Ayrıca günümüzde antibiyotiklerin hızla tüketiminin artması, immün sistemleri bozulan hastalarda yükselme olması, yoğun bakım ünitelerinde hasta sayısının artması, gıda endüstrisinde antibiyotik kullanımı gibi sebeplerden dolayı mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci giderek artış göstermiştir (Demirtürk ve Demirdal, 2004).

Antibiyotik direnci iki türde sınıflandırılabilir.

1. Fenotipik Direnç
2. Kalıtsal Direnç

1.4.1. Fenotipik Direnç

Bakterilerin aktif üreme sürecinde olması birçok ilacın etkili olabilmesi için gerekmektedir. Metabolik olarak inaktif olan mikroorganizmalar ilaçlara fenotipik olarak dirençli olabilir. Ancak bunlardan ortaya çıkan yeni bireyler ilaca tamamen duyarlıdır. Yine bunlara benzer hücre duvarları olmayan L-formları, etkisi hücre duvarı üzerine olan antibiyotiklerden etkilenmektedir, ancak bunlar ana forma dönüşüp hücre duvarları tekrar oluşunca bu antibiyotiklere duyarlı hale gelmektedirler. Bu nedenle bu direnç kalıtsal değildir (Öztürk, 2002).

1.4.2. Kalıtsal Direnç

İlaçlara dirençli olan birçok mikroorganizma, genetik değişimler ve bunu izleyen seleksiyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Kalıtsal direnç transpozon, plazmid veya kromozom kontrolünde olabilmektedir.

Kromozomal direnç spontan mutasyon sonucunda kromozomda ortaya çıkar. Spontan mutasyonlar, bakteri hücresinin metabolik ara ürünleri ve çevresel faktörler nedeni ile oluşabilirler.

Plazmidlere bağlı direnç kromozom dışı, kromozomdan bağımsız replike olan elementler plazmitlerdir ve bunlardan dolayı da kliniklerde direnç daha çok oluşur.

Transpozonlara bağlı direnç: Transpozonların plazmidlerden farkı bağımsız olarak replike olamamalarıdır. Bir DNA molekülünden diğerine geçebilen DNA dizisidirler. Kromozom içerisinde ya da plazmid içerisinde bulunurlar ve bunlar arasında yer değiştirirler (Yüce, 2001).

1.5. Akılcı Antibiyotik Kullanımı

Dünya üzerinde uygun olmayan, gereksiz ve yüksek bütçeli ilaç kullanılması çeşitli şekillerde sorunlar oluştururlar. Bunlardan birincil sırada gereksiz ve yanlış ilaç kullanımı gelir. En önemlisi ise antibiyotiklere direnç gelişmesidir. Bir başkası ise ekonomik sorunlardır; geri ödemede ciddi problemlere sebep açan maddi anlamda yüksek bütçeli ilaç harcamaları sosyal güvenlik kurumlarına aşırı yük olmaktadır. Ülkemizde bu amaçla dünyada çözüm yolları bulunmaya, geliştirilmeye çalışılmıştır. Alınan önlemler başında ‘Akılcı İlaç Kullanımı’ uygulamaları ve kamuoyu bilgilendirmeleri yer almaktadır (Anonim, 2007).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) nün 1985 yılında Nairobi’de yaptığı toplantı akılcı ilaç kullanımı faaliyetleri için ilk adım sayılmıştır. DSÖ’nün tanımına göre “kişilerin klinik sonuçlarına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en düşük maliyetle ve kolay sağlayabilmeleri’ akılcı ilaç kullanımıdır. DSÖ, doğru antibiyotik kullanımını “klinik olarak tedavi düzeyi en yüksek, ilacın yan etki ve antimikrobiyal direnç gelişimi en az olan antibiyotiklerin maliyet etkin kullanımı” olarak adlandırmıştır.

Hasta için yarar sağlaması amacı ile yatış zamanının kısaltılması ve hastane dışında tedavi süresinin azaltılması, toplam tedavi masraflarının düşürülmesi ve direnç sıklığının minimuma indirilmesi ile sağlık sistemi için, verimliliğin artması ile toplum için vazgeçilmez yararlar sağlama amacı ile akılcı antibiyotik kullanımı vazgeçilmez yararlar sağlar. Maddi yükü fazla, yaşam için ciddi öneme sahip, geliştirilmesi için uzun süren masraflı araştırmalar gerektiren, çeşitli istenmeyen etkilere, direnç sorunlarına ve önemli enfeksiyonlara sebep olabilen antibiyotiklerin, akılcı kullanımı için, ulusal politikalar geliştirmek bir sorumluluk olarak görülmelidir (Kesler, 1994; Aktuğlu, 1997).

Gelişen ülkelerde uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımı temel ilkelere bağlanmış ve gereksiz kullanım önlenmeye çalışılmıştır (Şardan, 2004). Bütün dünyada olduğu gibi ülke sınırlarımız içinde ciddi problem haline dönüşen etkisiz, gereksiz ve yanlış ilaç kullanımı zamanla artış göstermiş ve bu nedenle de bütçe için büyük yük olan ilaç ve dayanıksız tıbbi tüketim malzeme masraflarında dikkate değer önlemler alınma yoluna gidilmiştir (Berman ve Tatar, 2004; Akan, 2006; Anonim, 2007).

Sonuç olarak; bilinçsiz antibiyotik kullanımının önlenmesi sadece kısıtlamalar ya da eğitim çalışmaları ile gerçekleştirilemez, ulusal ve kurumsal antibiyotik stratejilerinin oluşturulması ve bunların sürekli eğitimle desteklenmesi gerekmektedir. Antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi için yapılan bütün etkinliklerden olumlu sonuç alabilmek için mutlaka enfeksiyon kontrol önlemleri ile birlikte uygulanması gerekmektedir (Erol, 2006). Her ne kadar sorun klinik kaynaklı olarak popüler bir hale gelmiş olsa da asıl kaynağın; yetiştiricilik faaliyetlerindeki kontrolsüz antibiyotik

kullanımının olduğu göz ardı edilmemelidir (Akkan ve ark., 2015). Özellikle bulaşın yayılması yönünde su kaynaklarımızın hassas konumda olması çalışmaların temelinde yer almasına neden olmuştur. Bu nedenle bu çalışmada Doğu Karadeniz Bölgesi'ndeki en önemli tatlısu kaynaklarından biri olan Harşit Çayı deşarj noktasından izole edilen Gr (-) bakterilerin antibiyotik direnç düzeylerinin tespit edilerek, mevcut durumun ortaya çıkartılması ve ileriye yönelik çalışmalar için temel bir bilgi kaynağı oluşturması amaçlanmıştır.



BÖLÜM 2. LİTERATÜR ÖZETİ

Grabow ve ark. (1975), antibiyotik dirençliliğinin tipleri, R-faktörlerinin epidemiyolojisi ve R-faktörlerinin orijinleri ile su kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. R-faktörlerinin, yüzey ve kanalizasyon sularının enterik rezervuarı şeklinde davrandıklarını ve suların kanalizasyon suları ile kontamine olması sonucunda geniş alanlara yayıldıklarını belirtmişlerdir.

Cooke (1976), koliform grubu bakterilerde yüksek frekansta çoklu antibiyotik dirençliliğinin geliştiğini kanalizasyon suları ile karışmış deniz suyundan aldığı örneklerle tespit etmiştir.

Bell ve ark. (1980), fekal koliformları Kızıl Nehir (Kanada)'den izole etmişler ve izolatlarda bir ya da daha fazla antibiyotiğe karşı direncin geliştiğini rapor etmişlerdir.

Karayakar ve ark. (2004), Mersin'de deniz suyundan izole ettikleri numulardan fekal kontaminasyon göstergesi olan *Escherichia coli* türünün, sefazol (CF), seftriakson (CRO) ve sefizoks (ZOX)'a karşı doğal dirençli olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun yanı sıra, doğal ve plazmide bağlı dirençliliğin en fazla sefazole (CF) karşı olduğu belirlenirken bunu sırasıyla sefizox (ZOX) ve seftriaxonun (CRO) takip ettiğini belirtmişlerdir.

Balcı (2008)'nın Seyhan Baraj Gölü'nde bakteriyolojik kirliliği belirleme amaçlı yapılan çalışma sonucunda *E. coli* tespit edilmiş ve fekal koliform bulunma oranları rapor edilmiştir.

Matyar ve ark. (2009), İskenderun Körfezi'ndeki balıkların bağırsak ve solungaçlarından izole ettikleri Gram (-) bakterilerde antibiyotik ve ağır metal dirençliliğini araştırmış ve solungaç izolatlarında amfisiline ve sefazoline karşı yüksek düzeyde direnç, tüm izolatlarda imipeneme ve sefrizokzime karşı hassasiyet rapor etmişlerdir. Yine aynı çalışmada bağırsak izolatlarında amfisilin ve sefazoline karşı yüksek oranda direnç rastlanmışken, kloramfenikol ve kanamisinine karşı düşük oranda direnç rastlanıldığı ifade edilmiştir.

Vural ve Akçin (2011), önemli bir Gr (-) bakteri türü ve fekal kontaminasyon indikatörü olarak kabul edilen *E. coli*'yi İzmit Körfezi'nin farklı noktalarından topladıkları su numunelerinden izole etmişlerdir. Ayrıca R plazmidleri ile dirençlerini aktarabildiklerini, bu suşların en az 2 antibiyotiğe karşı dirençli olduklarını belirtmişlerdir.

Bulut ve ark. (2010), Karanfillicay Deresi'nde, Altınoluk (2011), Edirne Tunca Nehri'nde ve Yıldız ve Değirmenci (2012)'nin Sivas 4 Eylül Barajında, baraja akan dereler üzerine yapmış oldukları çalışmalarda koliform grubu bakterilere rastlanıldığını rapor edilmiştir.

Gholami ve Dinçer (2012), Akdeniz bölgesindeki Ağyatan Lagününün (Karataş) mikrobiyal kirlilik seviyesini öğrenmek için çalışmalar yapmış ve alınan su örneklerinde toplam aerob, toplam koliform, fekal streptokok, *Vibrio spp.* ve toplam maya-küf miktarlarını belirlenmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar çalışma süresince elde edilen izolatlarda yüksek düzeyde antibiyotik direncine rastlanıldığını rapor etmişlerdir.

Uysal (2012), *E. coli* gibi önemli bir Gr (-) bakteri türünden 130 izolatı kuyu suları, çeşitli gıdalar ve klinik örneklerden izole etmiş ve bazı antibiyotiklere duyarlılık, plazmid profilleri ve genetik çeşitlilik yönünden araştırmıştır. Sonucunda ise tüm suşlar arasında yüksek oranda genetik çeşitlilik olduğunu göstermiştir.

Uzun (2012), kurak mevsimde toplam koliform, fekal koliform ve streptokok oranlarının oldukça yüksek ve ilkbaharın bittiği ve yağışlı mevsimlerde hemen aynı oranda olduğunu Riva Deresi'nde yaptığı çalışmada ortaya koymuştur.

Sipahi ve ark. (2013), Giresun balıkçı tezgâhlarından izole ettikleri Gr (-) bakterilerde eritromisin, sefazolin, sefotaksim, nalidiksik asit gibi birçok ticari antibiyotiğe karşı direnç tespit etmekle birlikte tüm izolatların yüksek bir oran ile ÇAD referans değerini aştığını vurgulamışlardır.

Akkan ve Mutlu (2016), Karadeniz'in Giresun kıyı şeridinde izole ettikleri 200 Gr (-) izolatta eritromisin, sefazolin, sefotaksim, amikasin, nalidiksik asit, tetrasiklin, kloramfenikol ve sefuroksime karşı yüksek oranda direncin geliştiğini gözlemlediklerini rapor etmişlerdir.

Topkaraoğlu (2018), Giresun Batlama Deresi'nden izole ettiği fekal kontaminant göstergesi olan *E. coli* türlerinde; sırasıyla amfisilin, tetrasiklin, nalidiksik asit, eritromisin, kloramfenikol, sefazolin, sefuroksime ve sefotaksime karşı direnç tespit etmiştir. Araştırmacı aynı zamanda izolatların büyük bir oranında çoklu antibiyotik direnç indeksi referans değerinin aşıldığını da belirtmişlerdir.

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Alanı

Giresun 6934 km²'lik yüzölçümü ile ülkemiz topraklarının %08,5'ini kaplayan ve yine ülke nüfusunun %08,5'ini barındırıp, 121 km kıyı şeridi ile çok sayıda akarsu ile Karadeniz'i beslemektedir (Akkan Eraslan, 2017). İl genelinde, tarımsal faaliyetler büyük önem arz etmekte olup, bu faaliyetler kaynaklı kirlenmenin de akarsularda tespit ettiği bilinmektedir (Akkan ve Mutlu, 2016).

Harşit Çayı, yıllık 178 hm³ tatlı su potansiyeli ile Giresun'un en önemli tatlı su kaynağıdır. Gümüşhane il sınırlarındaki Vavuk Yaylası'ndan doğarak, Günyüzü yakınlarında il topraklarına girer ve Tirebolu'nun doğusunda yaklaşık 160 km yol izleyerek Karadeniz'e dökülür (Akkan Eraslan, 2017).

Bu çalışma boyunca örnekleme istasyonu olarak seçilen yüzey suyu örneği toplama noktalarının tanımı aşağıdaki gibidir (Şekil 3.1).

1 nolu İstasyon: Yerleşim gösteren halk tarafından evsel çöp atıklarının gelişigüzel atıldığı ve ilaveten kum-çakıl işletmelerinin baskısı altında kalan alanı temsil etmektedir.

2 nolu İstasyon: Küçük çaplı sanayi tesisleri ile, gaz dolum tesisi, yöresel tarım ve hayvancılık faaliyetleri baskısı altında kalan alanı temsil etmektedir.

3 nolu İstasyon: Harşit Çayı'nın Karadeniz'e döküldüğü alana karşılık gelmekte olup, yoğun evsel ve tarımsal aktivite atıklara maruz kalan lokasyonu kapsamaktadır.



Şekil 3.1. Çalışma Alanı (Google Earth'den düzenlenmiştir)



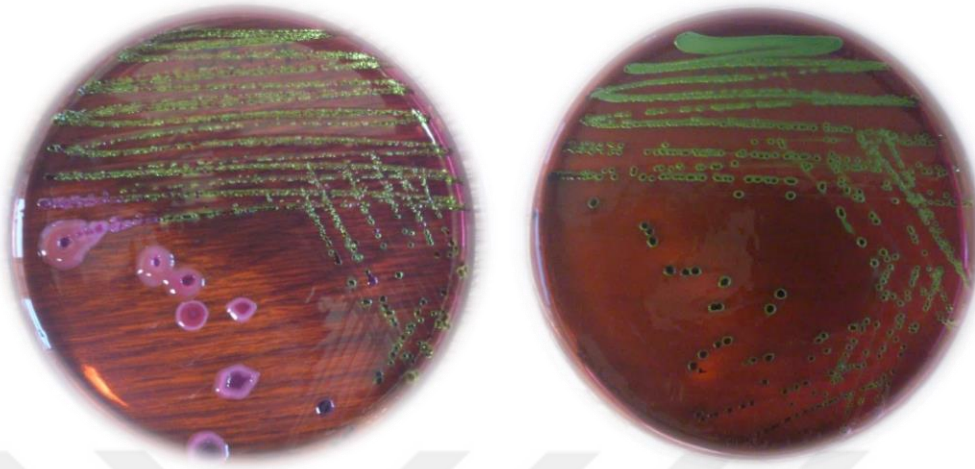
Şekil 3. 2. Çalışma Alanı Fotoğrafları (Orijinal)

3.2. Yüzey Suyu Numunelerinin Toplanması

Yüzey suyu örneklerinin toplanması amacıyla kullanılan koyu renkli bakteriyolojik numune şişeleri steril edildikten sonra; su örnekleri, akarsu yüzeyinin 20 cm altından alınmış ve bu (250 mL) örnekler buz korumalı arazi tip termos aracılığı ile 2 saat içinde laboratuvara getirilmiştir (APHA, 1992).

3.2.1. Gr (-) Bakterilerin İzolasyonu

Yüzey suyu numunelerinden alınan 1 mL su örneği, steril saf su içerisinde seri sulandırma ile MacConkey Agar ve EMB Agarda petriye yayma tekniği kullanılarak Gr (-) bakteri izolasyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.3). İzole edilen bakterilerin Gram boyama ve bazı biyokimyasal testler ile Gr (-) oldukları doğrulandıktan sonra Plate Count Agar ve Nutrient Agar'da stok kültürleri hazırlanmıştır.



Şekil 3. 3. Gr (-) Bakterilerin İzolasyonu (Orijinal)

3.3. Kullanılan Besiyerleri

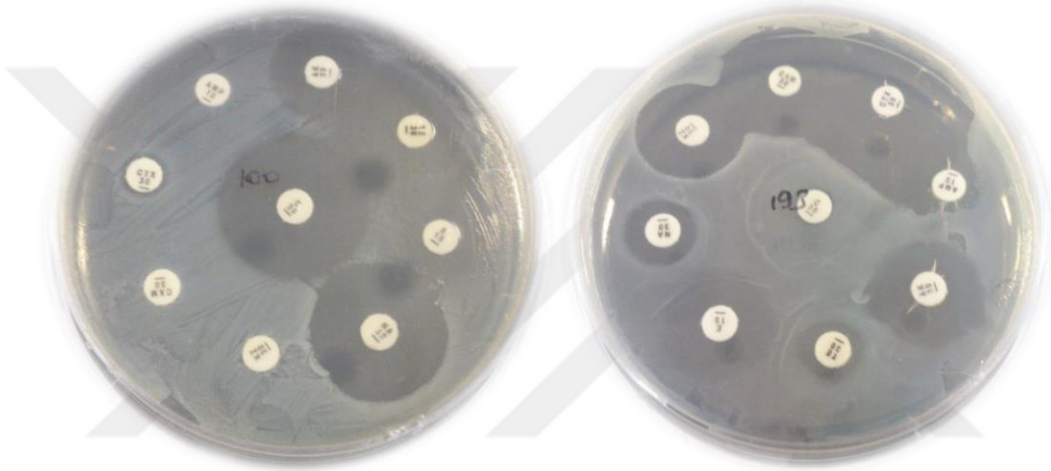
Çalışma boyunca, stok kültürlerinin hazırlaması Gr (-) bakteri izolasyonu ve antibiyotik dirençlilik testleri aşamasında kullanılan besiyerleri Tablo 3.1’deki gibidir.

Tablo 3. 1. Kullanılan Besiyerleri

Besiyeri	Kullanım Amacı
EMB Agar	Gr (-) bakterilerin izolasyonu ve saklanması
MacConkey Agar	
Plate Count Agar	Stok kültür saklanması
Nutrient Agar	İzole edilen bakterilerin zenginleştirilmesi
LB (Luria-Bertoni) Broth	
Müeller Hinton Agar	Antibiyogram testi için gereken ortamı sağlamak

3.4. Antibiyotik Direnç Düzeylerinin Belirlenmesi

Yüzey suyu örneklerinden izole edilen Gr (-) izolatların antibiyotik dirençlilik testleri disk difüzyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir (Bauer ve ark., 1966). Sağaltımda, tarım ve hayvansal yetiştiricilikte sıkça kullanılan 6 farklı antibiyotik sınıfını temsil eden 9 ticari antibiyotik (Şekil 3.4, Tablo 3.2) ile gerçekleştirilen bu testlerde referans suş olarak *E. coli* ATCC 25922 kullanılmıştır (NCCLS, 1997).



Şekil 3. 4. Antibiyogram Testi (Orijinal)

Tablo 3. 2. Antibiyogram Testlerinde Kullanılan Antibiyotikler

Kısaltma İsmi, Miktarı	İsmi	Sınıf/Grubu	Etki Mekanizması
AK, 30 µg	Amikasin	Aminoglikozit	Protein sentezini inhibe eder.
AMP, 10 µg	Amfisilin	Aminopenisilin	
KZ, 30 µg	Sefazolin	Sefalosporin 1	Bakteri hücre duvar sentezini inhibe eder.
CXM, 30 µg	Sefuroksim	Sefalosporin 2	
CTX, 30 µg	Sefotaksim	Sefalosporin 3	
NA, 30 µg	Nalidiksik Asit	Kinolin	DNA giraz (topoizomeras II) enzimi inhibitörüdür.
TE, 30 µg	Tetrasiklin	Tetrasiklin	30S alt birimine bağlanır.
E, 15 µg	Eritromisin	Makrolid	50S alt birimine bağlanır.
C, 30 µg	Kloramfenikol	Kloramfenikol	50S alt birimine bağlanır.

3.4.1. Çoklu Antibiyotik Direnç Düzeylerinin Belirlenmesi

Her bir Gr (-) izolat için ÇAD indeks değeri ayrı ayrı hesaplanmıştır. Hayvan ya da insan kaynaklı kirliliğin neden olduğu antibiyotiklere maruz kalan izolatta 0,2 den fazla ÇAD indeks değeri ortaya çıkar ancak hiç maruz kalmamış ya da çok az kullanılmışsa ÇAD indeks değeri 0,2 den küçük veya eşit olarak sayılır (Krumperman, 1985).

3.4.2. Antibiyotik Direnç İndeksinin Belirlenmesi

Ortamdaki bakteri popülasyonunun antibiyotik direncinin nicel bir göstergesi olan Antibiyotik Direnç İndeksi (ARI) aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$ARI = y/nx$$

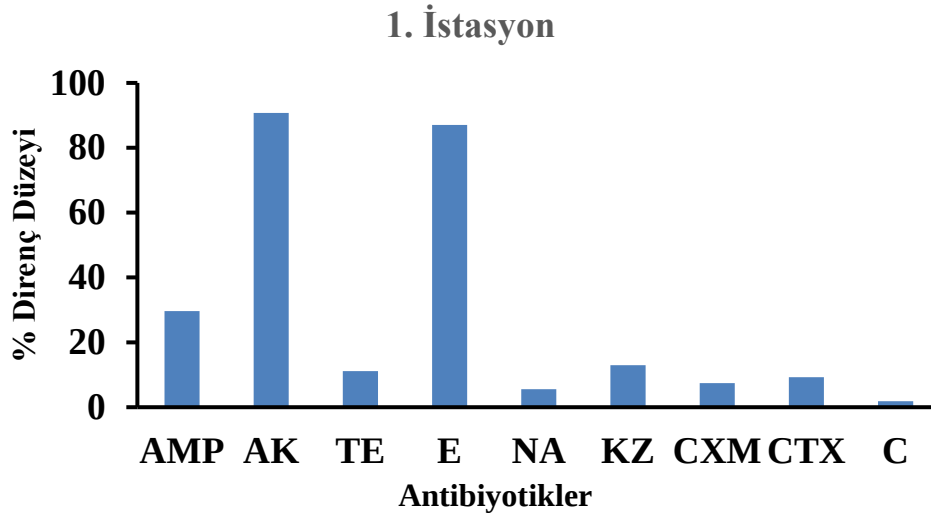
y= dirençli izolatların sayısı, n= toplam izolat sayısı ve x= test edilen antibiyotik sayısı (Hinton ve Linton, 1983).

Belli bir popülasyondaki bakteri direncinin yayılımının anlaşılmasına imkân veren bu indekste elde edilen değer 0,2'den büyük ise ortamın sıklıkla antibiyotik kirliliğine maruz kaldığının göstergesidir (Krumperman, 1985).

BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. 1. İstasyon Sonuçları

Çalışma süresince 1. İstasyondan toplanan yüzey suyu örneklerinden izole edilen Gr (-) bakterilerin antibiyotik direnç düzeyleri; AK: %90,74, E: %87,04, AMP: %29,63, KZ: %12,96, TE: %11,11, CTX: %9,26, CXM: %7,41, NA: 5,56 ve C: %1,85 olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4. 1. 1. İstasyon Sonuçları

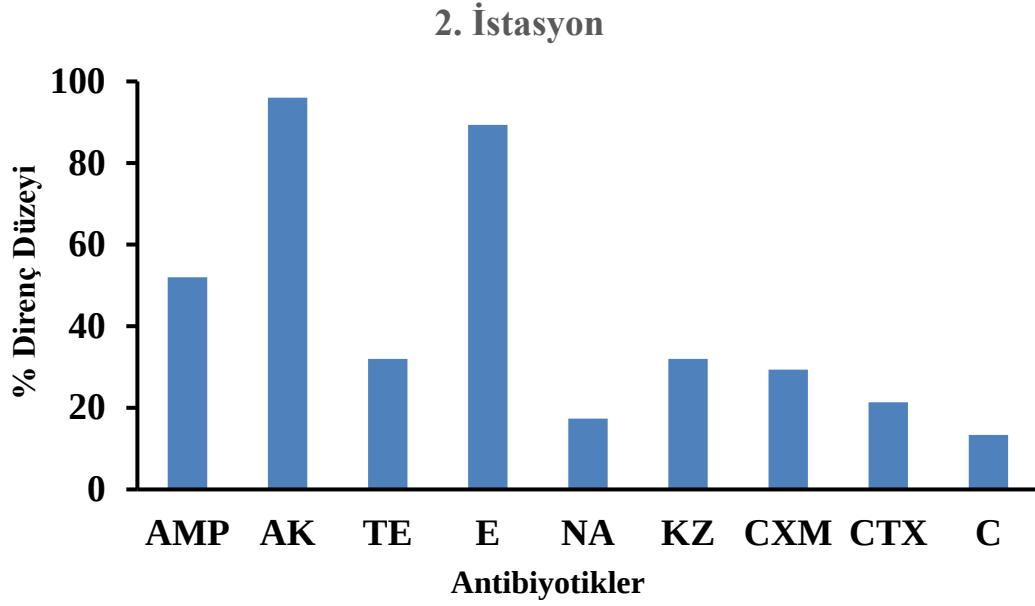
İlk örnekleme noktasından izole edilen 54 Gr (-) izolattan ÇAD indeks değeri 0,2'den büyük olanların sayısı 46 olarak kayıt edilmiştir. Ayrıca, teste tabii tutulan izolatların dirençli oldukları antibiyotik sayısı Tablo 4.1'de gösterilmektedir.

Tablo 4. 1. 1. İstasyon ÇAD İndeks Değeri Sonuçları

Antibiyotik sayısı	9	8	7	6	5	4	3	2*	1	0
Dirençli İzolat sayısı	0	0	2	3	1	4	6	30	7	1
* ÇAD>0,2 N=54										
46 (%85,19)										

4.2. 2. İstasyon Sonuçları

Çalışma süresince 2. İstasyondan toplanan yüzey suyu örneklerinden izole edilen Gr (-) bakterilerin antibiyotik direnç düzeyleri; AK: %96, E: %89,33, AMP: %52, TE: %32, KZ: %32, CXM: %29,33, CTX: %21,33, NA: %17,33, ve C: %13,33 olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4. 2. 2. İstasyon Sonuçları

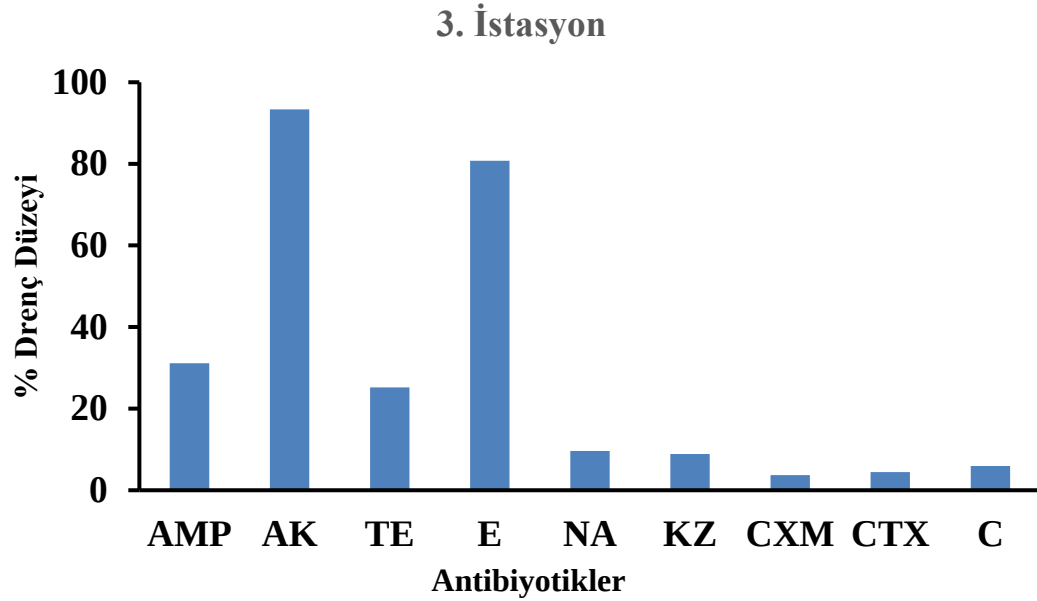
İkinci örnekleme noktasından izole edilen 75 Gr (-) izolattan ÇAD indeks değeri 0,2'den büyük olanların sayısı 71 olarak kayıt edilmiştir. Ayrıca, teste tabii tutulan izolatların dirençli oldukları antibiyotik sayısı Tablo 4.2'de gösterilmektedir.

Tablo 4. 2. 2. İstasyon ÇAD İndeks Değeri Sonuçları

Antibiyotik sayısı	9	8	7	6	5	4	3	2*	1	0
Dirençli İzolat sayısı	1	5	6	9	5	10	4	31	3	1
* ÇAD>0,2 N=75										
71 (%94,67)										

4.3. 3. İstasyon Sonuçları

Çalışma süresince 3. İstasyondan toplanan yüzey suyu örneklerinden izole edilen Gr (-) bakterilerin antibiyotik direnç düzeyleri; AK: %93,33, E: %80,74, AMP: %31,11, TE: %25,19, NA: %9,63, KZ: %8,89, C: %5,93, CTX:4,4 ve CXM: %3,70 olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.3).



Şekil 4. 3. 3. İstasyon Sonuçları

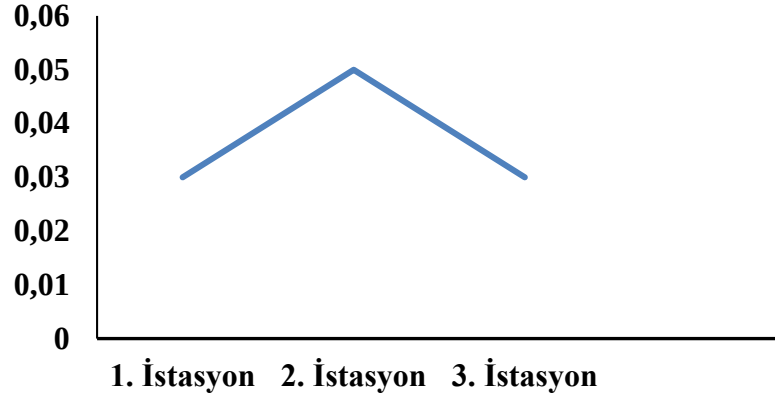
Üçüncü örnekleme noktasından izole edilen 135 Gr (-) izolattan ÇAD indeks değeri 0,2'den büyük olanların sayısı 112 olarak kayıt edilmiştir. Ayrıca, teste tabii tutulan izolatların dirençli oldukları antibiyotik sayısı Tablo 4.3'de gösterilmektedir.

Tablo 4. 3. 3. İstasyon ÇAD İndeks Değeri Sonuçları

Antibiyotik sayısı	9	8	7	6	5	4	3	2*	1	0
Dirençli İzolat sayısı	0	1	4	3	6	15	29	54	16	7
* ÇAD>0,2 N=135										
112 (%82,96)										

4.4.4. Antibiyotik Direnç İndeksi Analizi

Şekil 4.4'deki gibi tüm çalışma süresince elde edilen toplam 264 Gr (-) izolatin antibiyotik direnç indeks değerleri aşağıdaki gibi değişim göstermekle birlikte ortalama değer 0,4 olarak kayıt edilmiştir.



Şekil 4. 4. Ortalama Antibiyotik Direnç İndeks Sonuçları

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Ülkemiz tatlısu kaynaklarından Gölbaşı ve Azaplı Göllerinden (Adıyaman) izole edilen 386 bakterinin 16 farklı antibiyotiğe karşı direnç düzeyleri incelenmiş ve sonuç olarak tüm izolatların ÇAD indeks değerinin 0,29 ile 0,91 aralığında değiştiği rapor edilmiştir (Kayış ve ark., 2017). Önemli bir gram negatif bakteri türü olan *E. coli* ile Nijerya'daki yüzey suyu örneklerinde yapılan bir çalışmada antibiyotik direnç oranları amfilisin %86,5, sefuroksim %74, kloramfenikol %4,2, siproflaksin %11,5, gentamisin %2,1, nalidiksik asit %70,8 ve tetrasiklin %71,9 olarak kayıt edilmiştir (Vincent ve ark., 2010).

Su arıtma tesisinden etkilenen Polonya' da ki bir akarsudan 18 ve 45 *E. coli* izolatı nehrin üst ve alt kısmından izole edilmiş ve antibiyotik direnç yüzdeleri; amikasin %33,3 ve %26,7, gentamisin %11,1 ve %44,4, streptomisin %100 ve %97,8, amfisilin %83,3 ve %91,1, sefazolin %38,9 ve %70, sefotaksim %5,6 ve %15,6, sefuroksim %5,6 ve %20, tetrasiklin %61,1 ve %82,2 ve kloramfenikol %5,6 ve %37,8 şeklinde belirlenmiştir (Koczura ve ark., 2012). Nijerya'da yapılan diğer bir çalışmada Osun Eyaleti'nden seçilen nehirlerden izole edilen ve Gr (-) bakteri türü olan *E. coli* (n = 300)' nin bütün izolatlarının; imipenem, meropenem, amikasin ve gatifloksasine karşı duyarlı olduğu belirtilmiştir. Hassasiyet oranını ise siprofloksasin %96, kanamisin %95, neomisin %92, streptomisin %84, kloramfenikol %73, nalidiksik asit %66, nitrofurantoin %64, gentamisin %63, doksisisiklin %58, sefepim %57, tetrasiklin %49 ve sefalotin %42 şeklinde tespit etmişlerdir (Titilawo ve ark., 2015).

İçme suyundan elde edilen Gr (-) bakterilerden fekal koliform olarak önem arz eden *E. coli* örneklerinde antibiyotik direnç yüzdeleri Pakistan (Haydarabad)'da; amfisilin %88,89, nalidiksik asit %92,60, sefotaksim %18,52, iken amikasinine karşı hassasiyet oranı %100 olarak kayıt edilmiştir (Patoli ve ark., 2010).

Eğlence amacıyla kullanım gören Amerika’da bir tatlısu plajından 147 *E. coli* izolatının antibiyotik direnç yüzdeleri; sefazolin %2, gentamisin %1, tetrasiklin %6 ve amfisilin %26 şeklinde rapor edilmiştir (Alm ve ark., 2014). Çin’in Hangzhou şehrindeki iki akarsudan toplanan su örneklerinden izole edilen *E. coli* izolatlarının %20’nin üzerinde amfisilin, sefotaksim, kloramfenikol ve tetrasikline karşı direnç kaydedilmiştir (Chen ve ark., 2017). Önemli bir Gr (-) bakteri türü olan *E. coli*; Queensland’ın güneydoğusunda (Avustralya) 57 bölgeden 171 örnek olarak izole edilmiş ve bu izolatlardan amfisilin, tetrasiklin, sefotaksim siproflaksine karşı %15’in üzerinde direnç görüldüğü belirtilmiştir (Watkinson ve ark., 2017).

Kloramfenikol, tetrasiklin, nalidiksik asit, amfisilin, imipenem, seftazidim, amikasin, streptomisin ve amoksilin + klavulonik asit testleri Küçükçekmece Lagününden (İstanbul) izole edilen Gr (-) tür *E. coli* için yapılmıştır ve %62,50 düzeyinde amfisiline direnç kayıt edilmiştir (Doğan, 2008). 360 izolat Adana-Tufanbeyli yol güzergâhında bulunan çeşme sularından toplanan numunelerden izole edilmiş ve basitrasine %88,14, vankomisine %85,57, defalotine %68,62, amfisiline %52,10 ve eritromisine %46,32 oranında direnç görüldüğü tespit edilmiş ve sefepim ve meropeneme karşı ise bütün izolatların hassasiyet gösterdiği şeklinde rapor edilmiştir (Aktürk ve ark., 2010).

Gr (-) ve Gr (+) olmak üzere 250 izolat Giresun içme sularından elde edilmiş ve antibiyotik direnç yüzdeleri; eritromisin %50,8, sefazolin %37,2, sefotaksim %38,8, sefuroksim %33,2, nalidiksik asit %32,4, amfisilin %27,6, amikasin %12,4, tetrasiklin %30 ve kloramfenikol %29,6 şeklinde belirtilmiştir. Tüm izolatların da %64,8’inin ÇAD değerlerinden fazla olduğu rapor edilmiştir (Yıldız, 2016).

Yine Giresun sınırları içerisinde farklı zaman aralıklarında yapılan bir başka çalışmada; Batlama Deresi’nden izole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinin antibiyotik direnç yüzdeleri amfisilin %75, eritromisin %64, nalidiksik asit %48, tetrasiklin %39, amikasin %34, sefazolin ve kloramfenikol %33, sefuroksim %32 ve sefotaksim %23 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada izolatlardan %77’si ÇAD referans düzeyini aşmıştır. Ayrıca iki izolatın da tüm antibiyotiklere karşı direnç gösterdiği rapor edilmiştir (Akkan, 2017).

Giresun'da kıyı şeridi deniz suyundan elde edilen örneklerde *Enterobacteriaceae* izolatlarının antibiyotik direnç oranları; eritromisin %82, sefazolin %46, sefotaksim %50,5, amikasin %41,5, nalidiksik asit %34,5, tetrasiklin %30,5, kloramfenikol %36,5, sefuroksim %35,5 ve amfisilin %15,5 şeklinde belirtilmiştir (Akkan ve Mutlu, 2016). Aynı çalışmada ÇAD referans değerini aşan izolatların oranının %91 olduğu ve 2 izolatın da test edilen tüm antibiyotiklere karşı direnç taşıdığı rapor edilmiştir.

134 farklı izolat Giresun'da balıkçı tezgâhlarından toplanmış ve antibiyotik direnç yüzdeleri eritromisin %85,07, sefazolin %79,85, sefotaksim %78,36, sefuroksim %71,64, nalidiksik asit %60,45, amfisilin %58,96, amikasin %53,73, tetrasiklin %47,76 ve streptomisin %17,91 şeklinde rapor edilmiştir. ÇAD referans değerlerini geçen izolat oranı ise %88,05 şeklinde açıklanırken, izolatların yüksek derecede ağır metal dirençliliği olduğu da belirtilmiştir (Sipahi ve ark., 2013).

Topkaraoğlu (2018), Giresun için önemli bir tatlısu kaynağı olan Batlama Deresi'nin farklı noktalarından topladığı yüzey suyu numunelerinden önemli bir Gr (-) tür *E. coli* ize etmiş ve bu izolatların antibiyotik direnç düzeylerini sırasıyla; amfisilin %59, tetrasiklin %50,8, nalidiksik asit %44,4, eritromisin %42,9, kloramfenikol %38,1, sefazolin %36, sefuroksim %35,9 ve sefotaksim %28,4 olarak belirtmiştir. Çalışmada 7 izolat test edilen tüm antibiyotiklere karşı hassas iken, 3 izolat tüm antibiyotiklere karşı dirençli saptanmıştır. Ayrıca yüzey suyu örneği izolatlarındaki çoklu antibiyotik direnç değeri (ÇAD) oranı %73,28 olarak kayıt edilmiştir. Yine çalışma süresince antibiyotik direnç indeks (ARI) değerinin 0,3 ile 0,4 aralığında değiştiği kayıt edilmiştir.

Mevcut literatür bulguları ışığında mukayese edildiğinde Harşit Çayı deşarj noktası yüzey sularından izole edilen toplam 264 Gr (-) izolatın ortalama antibiyotik direnç düzeyleri % ifadeyle sırasıyla; amikasin 93,36, eritromisin 84,47, amfisilin 36,74, tetrasiklin 22,77, sefazolin 17,95, sefuroksim 13,48, nalidiksik asit 10,48, sefotaksim 11,68 ve kloramfenikol 7,04 olarak tespit edilmiştir. Araştırma bulgularımızdaki antibiyotik direnç düzeylerindeki yüksek seyreden oranın literatür çalışmaları ile paralellik seyretmesi tatlısu kaynaklarımızdaki antibiyotik kirliliğinin sebebi olarak gösterilebilmektedir. Yine, çalışma boyunca elde edilen 9 izolat test edilen tüm

antibiyotiklere karşı hassas iken, 1 izolat da tüm antibiyotiklere karşı direnç göstermiştir. Ayrıca bir yıl süren çalışma boyunca elde edilen 264 izolattan 229'unun çoklu antibiyotik direnç indeks değeri (ÇAD) referans aralığını aştığı belirlenmiştir. Bu oranın %86,74 düzeyinde seyretmesi ve ortalama antibiyotik direnç indeksi (ARI) 0,2'nin üzerinde olması ortamın sıklıkla antibiyotik kirliliğine maruz kaldığını ifade eden diğer bir gösterge olarak ortaya konmuştur.



ÖNERİLER

Harşit Çayı debi ve uzunluğu itibari ile Doğu Karadeniz Bölgesi ve hatta Giresun'un en önemli tatlısu kaynağı konumunda olması, Karadeniz'e doğrudan deşarj olması ile konunun hassasiyetini arttıran en önemli nedenler arasında sayılabilmektedir. Bilindiği üzere denizel ekosistemler arasında en hassas sayılabilecek nitelikte yer alan Karadeniz'in antibiyotik dirençliliği gibi ekstrem konularda yara olması zaten ağır organik yükü bulunan su kütlesinde çok daha vahim sonuçlara sebebiyet verebilir.

Akarsularımızdaki bakteriyel florada meydana gelen bozulma;

- Akarsu hattındaki bakteriyel floranın değişmesine,
- Akarsu hattındaki bakteriyel faaliyetlerin önem arz ettiği nütrient döngülerindeki değişikliklere,
- Akarsu hattındaki organizmaların sahip olduğu bakteri florasındaki değişikliklere,
- Akarsuyun su kütlesinin farklı amaçlarla kullanımı sonucunda (tarımsal, içme vb ...) çapraz kontaminasyonlara,
- Akarsuyun deşarj olduğu göl ve deniz ekosistemlerinde hem bakteriyel flora hem besin döngüsü hem de organizmaların mikrobiyomundaki bozulmalara neden olabilmekle birlikte,

Besin zinciri yolu ile insan sağlığına varıncaya kadar olumsuz etkilerin meydana getirmesi kaçınılmazdır.

Dolayısıyla ekosistemin zincirinde yer alan organizmalara müdahale ne derece hassas bir nokta ise bakteri gibi mikroorganizmalara da müdahalenin o derece önemli olduğunu kavramak ve ona göre adım atmak gereklidir. Aksi halde zincirde meydana gelen bozulmaların tüm canlıları etkileyeceği unutulmamalıdır. Yapmış olduğumuz araştırma bulguları sonucunda; antibiyotik kökenli kirleticilerin bakteriyel florada yapmış oldukları tahribat göz önüne alındığında Harşit Çayı deşarj noktasının mutlak suretle kontrol altında tutulması ve benzer çalışmaların tüm akarsu hattı boyunca yapılması gerektiğini ifade edebilmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Akan, H. 2006. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Türk Hematoloji Derneği. Ankem Dergisi, 6;20(1):65-67.
- Akkan Eraslan, B. 2017. Harşit Çayı (Giresun) Su ve Sediment Kalitesinin Belirlenmesi Üzerine Bir Araştırma. Doktora Tezi, Giresun Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Giresun.
- Akkan, G. 1997. Antibiyotiklerin Sınıflandırılmaları, Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. S.53-62. İstanbul.
- Akkan, T. 2017. Antibiotic Resistance Case Study: *Enterobacteriaceae* Isolated from Batlama Creek in Giresun, Turkey, Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology, 5, (8), 969-972.
- Akkan, T., Kaya, A., Dinçer, S. 2015. Balık Çiftliklerinin Ekolojik Tahribatına Bir Örnek: Bakterilerdeki Antibiyotik Dirençliliğine Etkileri, İskenderun Körfezi, Anadolu Doğa Bilimleri Dergisi, 6(1):20-27.
- Akkan, T., Mutlu, C. 2016. Giresun (Karadeniz) Kıyı Şeridinden İzole Edilen *Enterobacteriaceae* Üyelerinde Antibiyotik Direnç Düzeylerinin Belirlenmesi, Türk Tarım —Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 4(8): 646-650.
- Aktuğlu, Y. 1997. Pratikte Antibiyotik Kullanımı. s;11–53. Sempozyum Dizisi Yayın No: 1. İstanbul.
- Aktürk, S., Matyar, F., Dinçer, S. 2010. Adana-Tufanbeyli Yol Hattındaki Çeşme Sularından İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Dirençlerinin İncelenmesi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 40(1), 54-59. Adana.
- Alm, E.W., Zimble, D., Callahan, E., Plomaritis, E. 2014. Patterns and Persistence of Antibiotic Resistance in Faecal Indicator Bacteria from Freshwater Recreational Beaches, J. Appl. Microbiol., 117, 273-285.
- Altınoluk, P. 2011. Tunca Nehri'nin Bakteriyolojik Özellikleri ve Fizikokimyasal Faktörlerle İlişkinin Belirlenmesi. Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. S. 1-2. Trakya.

- Anonim, 1999. Türkiye’de İçme Suyu Sektörü, Sorunları ve Çözüm Önerileri. İstanbul Ticaret Odası Yayın No:56.
- Anonim, 2007. Akılcı İlaç Kullanımı Çalıştay Sonuç Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ankara.
- APHA, 1992. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater, 18th ed. APHA, Washington, DC.
- Balcı, R.S. 2008. Seyhan Baraj Gölü’nün Bakteriyolojik Kirlilik Düzeyinin Belirlenmesi ve *Enterobacteriaceae* Üyelerinde Antibiyotik Dirençliliği. Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Adana.
- Bauer, A.W., Kirby, W.M.M., Sherris, J.C., Turck, M. 1966. Antibiotic Susceptibility Testing by a Standardized Single Disk Method. Am J Clin Path., 45, 493-496.
- Bell, J. B., Macrae, W. R., Elliot, G. E. 1980. Incidence of R Factors in Coliform, Fecal Coliform, and Solmonella Populations of The Red River in Canada. Appl. Env. Microbio., 40: 486-491.
- Berman, P., Tatar, M. 2004. Türkiye Ulusal Sağlık Hesapları 1999–2000. RSHMB Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü.
- Bulut, C., Akçimen, U., Uysal, K., Küçük kara, R., Savaşer, S. 2010. Karanfillicay Deresi Suyunun Fizikokimyasal ve Mikrobiyolojik Parametrelerinin Mevsimsel Değişimi ve Akua kültür Açısından Değerlendirilmesi. Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 21, 1-7.
- Chambers, FH. 2001. Antimicrobial Agents. Ed: Goodman LS, Gilman A. Goodman & Gilman’s Pharmacological Basis of Therapeutics 10th edition, pp; 1143-1169, The McGraw-Hill Company, USA.
- Chen, Z., Yu, D., He, S., Ye, H., Zhang, L., Wen, Y., Chen, S. 2017. Prevalence of Antibiotic-Resistant *Escherichia coli* in Drinking Water Sources in Hangzhou City, Frontiers in Microbiology, 8(1133), 1-11.
- Cooke, M. D. 1976. Antibiotic Resistance Among Coliform and Fecal Coliform Bacteria Isolated from Sewage, Seawater and Marina Shell Fish, Antimicrob. Agent and Chemother. 9:879–944.
- Çakır, N. 2003. Antibiyotik Kullanımı ve Direnç Sorunu. Türkiye Klinikleri Journal of Microbiology Infection, (2):67-78.
- Demirtürk, N., Demirdal, T. 2004. Antibiyotiklerde Direnç Sorunu. The Medical Journal of Kocatepe ;5: 17-21.

- Doğan, D. 2008. Küçükçekmece Lagünü'nden (İstanbul) İzole Edilen Enterik Bakterilerin Antibiyotik Direnç Profili, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Durmaz, B. 2006. Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı Antimikrobik Reçetelerinin Geliştirilmesine Nasıl Yardımcı Olabilir? Ankem Derg., 20 (Ek 2): 191-194.
- Eraksoy, H. 2011. Antibiyotik direnci ve direnç mekanizmaları, Türkiye klinikleri enfeksiyon hastalıkları özel dergisi; 4(1):1-14.
- Ergönül, Ö. 2005. Antibiyotik Kullanımı ve Direnç İlişkisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 1 (11);1- 6.
- Erol, S. 2006. Antibiyotik Kullanımına Doğru Müdahale Nasıl Olmalıdır? Ankem Dergisi. 20(Ek 2):195-197.
- Geldiay, R. ve Kocataş, A. 2001. Deniz Biyolojisine Giriş, Ege Üniv., Fen Fakültesi Kitaplar Serisi, No: 31.
- Gholami, H., Dinçer, S. 2012. Ağyatan Lagününün (Karataş) Mikrobiyal Kalitesinin Belirlenmesi, Antibiyotik Dirençlilik Frekansının Tespiti Ve Plasmid İzolasyonu, Ç.Ü Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi, 27-1.
- Grabow, O. K., Prozesky, O.W., Burger, J.S. 1975. Behavior in a River and Dam of Coliform Bacteria with Transferable or Non-Transferable Drug Resistance, Water Research, 13:145-148.
- Griscom, S., Fisher, N.C., Luoma, S.N. 2000. Geochemical Influences On Assimilation Of Sediment-Bound Metals In Clams And Mussels. Environ., Sci., Technol., 34, 91-99.
- Halkman, A.K. 2013. Gıda Mikrobiyolojisi II ders notları. Ank. Üniv. Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü.
- Harrison, P.F., Lederberg, J. 1998. Antimicrobial Resistance: Issues and Options: Workshop Report. Washington, D.C. National Academies Press.
- Hinton, M., Linton, A. 1983. Antibacterial Drug Resistance Among *Escherichia coli* Isolated from Calves Fed Milk Substitute, Vet. Record., 112, 567-568.
- Karayakar, F., Ay, Ö., Cicik, B. 2004. Mersin Kıyı Şeridinden Alınan Su Örneklerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarının Bazı Antibiyotiklere Karşı Plazmid Kökenli Dirençliliğin Saptanması. Eko. Çev. Kor. 13,52: 28.

- Kayış, F., Dinçer, S., Matyar, F., Takcı, A., Özdenefe, M., Arkut, A. 2017. Gölbaşı ve Azaplı Göllerinden İzole Edilen Bakterilerin Tanımlanması ve Çoklu Antibiyotik Dirençlerinin Araştırılması. Adıyaman.
- Kesler, S.E. 1994. Mineral Resources, Economics And The Environment, New York: Macmillan College Publishing Company, Inc., 223 s, USA.
- Koczura, R., Mokracka, J., Jablonska, L., Gozdecka, E., Kubek, M., Kaznowski, A. 2012. Antimicrobial Resistance of Integron-Harboring *Escherichia coli* Isolates from Clinical Samples, Wastewater Treatment Plant and River Water. Sci Total Environ., 1(414), 680-685.
- Krumperman, P.H. 1985. Multiple Antibiotic Resistance Indexing of *Escherichia coli* to Identify High-Risk Sources of Fecal Contamination of Foods. App Environ Microbiol, 46,165-170.
- Matyar, F, Eraslan, B , Akkan, T , Kaya, A., Dinçer, S. 2009. İskenderun Körfezi Balıklarından İzole Edilen Bakterilerde Antibiyotik ve Ağır Metal Dirençliliklerinin Araştırılması. Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi, (2), 1-5.
- Munsuz, N., ve Ünver, I. 1995. Su Kalitesi. Ankara Üniv. Ziraat Fak. Yayın No: 1389, Ders Kitabı No: 403, Ankara.
- NCCLS. 1997. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Approved Standards M2-A6. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, 6th edn., NCCLS., Wayne, Pennsylvania.
- Özgüneş, İ. 2005. Akılcı Antibiyotik Kullanımında Hastane Pratiğinde Sorunlar. ANKEM Derg;19(Ek 2):185-189.
- Öztürk, R. 2002. Antimikrobik İlaçlara Karşı Direnç Gelişme Mekanizmaları ve Günümüzde Direnç Durumu, Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 31, 83-100.
- Patoli, A.A., Patoli, B.B., Mehraj, V. 2010. High Prevalence of Multi-Drug Resistant *Escherichia coli* in Drinking Water Samples From Hyderabad. Gomal Journal of Medical Sciences, 8(1), 23-26.
- Sipahi, N., Mutlu, C., Akkan, T. 2013. Giresun İlinde Tüketime Sunulan Bazı Balıklardan İzole Edilen *Enterobacteriaceae* Üyelerinin Antibiyotik ve Ağır Metal Dirençlilik Düzeyleri. Gıda Dergisi, 38(6),343-349.

- Şardan, Y.Ç. 2004. Antibiyotik Kontrol Komitesinin İşlevi ve Kontrollü Antibiyotik Kullanımı. ANKEM Dergisi, 18 (Ek 2):56-58.
- Titilawo, Y., Sibanda, T., Obi., L., Okoh, A. 2015. Multiple Antibiotic Resistance Indexing of *Escherichia coli* to Identify High-Risk Sources of Faecal Contamination of Water. Environmental Science and Pollution Research, 22,14, 10969-10980.
- Topkaraoğlu, T. 2018. Tatlısu kaynaklarımızdaki *Escherichia coli* İzolatlarının Antibiyotik Direnç Düzeylerinin Belirlenmesi: Batlama Deresi, Giresun. Yüksek Lisans Tezi, Giresun Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Giresun.
- Ulusoy, S. 1999. Antibiyotikler. Solunum Sistemi Enfeksiyonları. s.125-163, Toraks Kitapları (Toraks Dergisi Yayınları).
- Url-1: <http://labsan-laboratuvar.ticiz.com/a2055-sularda-ecoli-koliform.html>. Erişim Tarihi: 10.12.2018.
- Usluer, G., Özgüneş, İ., Leblebicioglu, H. 2005. The Turkish Antibiotic Utilization Study Group. A Multicenter Point-Prevalence Study: Antimicrobial Prescription Frequencies in Hospitalized Patients in Turkey. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 4: 16.
- Uysal, A. 2012. Çeşitli *Escherichia coli* Suşlarının Pulsed Field Jel Elektroforez Yöntemi ile Tiplendirilmesi, Plazmit Profilleri ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Uzun, H.İ. 2012. Riva Deresi Su Kalitesinin Belirlenmesi ve İstatistiksel Analizi. Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Vincent, N.C., Veronica, J.U., Stella, I.S., Etinosa, O.I., Anthony, I.O. 2010. Multidrug Resistance and Plasmid Patterns of *Escherichia coli* O157 and Other *E. coli* Isolated from Diarrhoeal Stools and Surface Waters From Some Selected Sources in Zaria, Nigeria. International Journal of Environmental Research and Public Health, 7, 3831-3841.
- Vural, H.C., Akçin, A. 2011. İzmit Körfezinden İzole Edilen *Escherichia coli*'lerde R Plazmidlerine Bağlı “Bulaşıcı Tipte Antibiyotik Direnç Özelliğinin” Belirlenmesi. Kafkas Univ Vet Fak Derg., 17 (Suppl A): S23-S30.

- Watkinson, A.J., Micalizzi, G.B., Bates, J.B., Costanzo, S.D. 2017. Occurrence of Antimicrobial Resistant *Escherichia coli* in Waterways of Southeast Queensland, Australia, Medical Research Archives, 5(9),1-16.
- Yarsan, E. 2012. Veteriner Hekimlikte Antibiyotikler; Antibiyotiklere Direnç ve Direncin Çok Yönlü Etkileri, Ankara.
- Yıldız, N.E. 2016. Giresun İçme Suları Bakteriyolojik Kalitesinin Belirlenmesi, Giresun Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Giresun.
- Yıldız, S., Değirmenci, M. 2012. Sivas 4 Eylül Barajı ve Kollarındaki Su Kalitesinin İncelenmesi. DEÜ Mühendislik Fakültesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 13(2).
- Yin, D., Fox, B., Lonetto, M.L., Etherton, M.R., Payne, D.J., Holmes, D.J., Rosenberg, M., Ji, Y. 2004. İdentification of Antimicrobial Torgets Using a Comprehensive Genomic Approach. Veterinary and Biomedical Sciences, 5(1):101-13.
- YSKYY. 2015. Orman ve Su İşleri Bakanlığından: Yüzeysel Su Kalitesi Yönetimi Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik, Resmi Gazete, Sayı: 29327.
- Yüce, A. 2001. Antimikrobik İlaçlara Direnç Kazanma Mekanizmaları, Klinik Dergisi, 14(2), 41-46.
- Zaman, A., Razzaque, S. 2013. Designing novel antibacterials: application of amics science. Klimik Dergisi, 26(1):2-8.

ÖZGEÇMİŞ

Semiha EREN 1990 yılında Bursa’da doğdu. İlk ve ortaokulu Bursa Balaban Bey İlköğretim Okulu’nda, liseyi Bursa Çelebi Mehmet Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 2009 yılında başladığı Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nü 2013 yılında bitirdi. 2013 yılında Giresun Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı.

