



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

RİZE GENELİNDEKİ İÇME VE KULLANMA SULARINDA
İZOLE EDİLEN *Klebsiella* spp. SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK
DİRENCİN MOLEKÜLER KARAKTERİZASYONU

(Yüksek Lisans Tezi)

İsmail KARAGÖZ

Danışman
Prof. Dr. Şengül ALPAY KARAOĞLU

RİZE
2025

KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalında, Prof. Dr. Şengül ALPAY KARAOĞLU danışmanlığında, İsmail KARAGÖZ tarafından hazırlanan *Rize Genelindeki İçme ve Kullanma Sularında İzole Edilen Klebsiella spp. Suşlarında Antibiyotik Direncin Moleküler Karakterizasyonu* adlı bu tez çalışması, 09/07/2025 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliğiyle/~~oy çokluğuyla~~ başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Unvanı, Adı Soyadı

İmza

Başkan

: Prof. Dr. Şengül ALPAY KARAOĞLU

Üye

: Dr. Öğr. Üyesi Arif BOZDEVECİ

Üye

: Prof. Dr. Elif SEVİM

ETİK BEYAN

Biyoloji Yüksek Lisans Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim Rize Genelindeki İçme ve Kullanma Sularında İzole Edilen *Klebsiella* spp. Suşlarında Antibiyotik Direncin Moleküler Karakterizasyonu adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dahil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve / veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılacak bir durumun ortaya çıkması halinde; Üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.

09/07/2025

İsmail KARAGÖZ

ÖN SÖZ

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda "Yüksek Lisans Tezi" olarak hazırlanmıştır. Çalışma Rize İl genelinde Mayıs 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında Rize İl Sağlık Müdürlüğü'nce 784 istasyondan alınan 2167 adet su numunesinden izole edilerek RTEÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na getirilen 380 adet *Klebsiella* spp. suşunun antibiyotik direncinin moleküler karakterizasyonunun tespiti amacıyla gerçekleştirildi.

Çalışmamda tez konusunun belirlenme aşamasından tezin sonuçlanmasına kadar tüm süreçlerde bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Şengül ALPAY KARAOĞLU'na, çalışmamın laboratuvar aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Dr. Arif BOZDEVECİ'ye ve Dr. Gülşen ULUÇAM ATAY'a teşekkür ederim. Ayrıca çalışmamda kullanmış olduğum bakteriyel materyalleri kullanma fırsatını sunan Rize İl Sağlık Müdürlüğüne ve değerli personellerine teşekkürü borç bilirim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan desteklerini ve dualarını esirgemeyen değerli aileme de teşekkürlerimi sunarım.

İsmail KARAGÖZ

RİZE/2025

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I
ETİK BEYAN	II
ÖN SÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
KISALTMALAR	XII
TABLolar LİSTESİ.....	XIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	XIV
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	10
1.1. Su ve Özellikleri.....	10
1.2. Suyun Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri.....	10
1.2.1. Sıcaklık	10
1.2.2. pH	11
1.2.3. Renk	11
1.2.4. Bulanıklılık	11
1.2.5. Koku ve Tat	11
1.2.6. Elektriksel İletkenlik.....	12
1.2.7. Çözünmüş Oksijen.....	12
1.2.8. Tuzluluk (Salinite)	12
1.2.9. Toplam Çözünmüş Katı Madde (TDS).....	13
1.2.10. Toplam Sertlik	13
1.2.11. Biyolojik Oksijen İhtiyacı (BOİ)	14
1.2.12. Kimyasal Oksijen İhtiyacı (KOİ).....	14
1.3. Dünyadaki Su Kaynakları	14
1.4. Türkiye’de Suyun Durumu.....	15
1.5. Su Kirliliği.....	16
1.5.1. Fiziksel Kirlenme.....	16
1.5.2. Evsel Kirlenme	17

1.5.3. Kimyasal Kirlenme	18
1.5.4. Radyoaktif Kirlenme	18
1.5.5. Sularda Mikrobiyolojik Kirlenme	18
1.6. Sularda Kirlilik Göstergesi Olarak Kullanılan İndikatör Mikroorganizmalar	20
1.6.1. Koliform bakteri	20
1.6.2. Fekal koliform	20
1.6.3. <i>Escherichia coli</i>	20
1.6.4. <i>Enterococcus</i>	21
1.6.5. <i>Streptococcus</i>	21
1.6.6. <i>Clostridium perfringens</i>	21
1.6.7. <i>Salmonella</i> spp.	21
1.6.8. <i>Shigella</i> spp.....	22
1.6.9. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22
1.7. İçme ve Kullanma Suyu Standartları	22
1.8. <i>Klebsiella</i> Cinsi Bakteriler	24
1.8.1. <i>Klebsiella</i> 'nın Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri	24
1.8.2. <i>Klebsiella</i> Türlerinin Önemli Biyokimyasal Reaksiyonları	25
1.8.3. <i>Klebsiella</i> 'nın Antijenik Yapısı	25
1.9. Antibiyotikler	26
1.9.1. Antibiyotiklerin Tanımı ve Tarihçesi	26
1.9.2. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması.....	28
1.9.2.1. Antibiyotiklerin Etki Güçlerine Göre Sınıflandırılması.....	28
1.9.2.2. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmasına Göre Sınıflandırılması	29
1.10. Bakteri Hücre Duvarının Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler	30
1.10.1. Beta Laktamlar.....	30
1.10.1.1. Penisilinler	31
1.10.1.2. Sefalosporinler.....	31
1.10.1.3. Monobaktamlar	33
1.10.1.4. Karbapenemler	33
1.10.1.5. Beta Laktam/ Beta Laktamaz İnhibitörü Kombinasyonlar	35
1.10.2. Glikopeptidler	36
1.11. Hücre zarı bütünlüğünü bozan antibiyotikler.....	38

1.11.1. Polimiksinler	38
1.11.2. Daptomisin.....	39
1.12. Protein Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler	40
1.12.1. 30S Ribozomal Alt Üniteyi Etkileyenler	40
1.12.1.1. Aminoglikozidler.....	40
1.12.1.2. Tetrasiklinler.....	40
1.12.1.3. Glisilsiklinler	41
1.12.2. 50S ribozomal alt üniteyi etkileyenler.....	41
1.12.2.1. Kloramfenikol.....	41
1.12.2.2. Makrolidler ve Ketolidler	42
1.12.2.3. Linkozamidler.....	42
1.12.2.4. Streptograminler	43
1.12.2.5. Oksazolidinonlar.....	45
1.13. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Edenler.....	45
1.13.1. DNA Sentezini İnhibe Edenler	45
1.13.1.1. Kinolonlar	45
1.13.1.2. Metronidazol.....	46
1.13.2. RNA sentezini inhibe edenler	46
1.13.2.1. Rifampisin	46
1.14. Bakteriyel Antimetabolitler	46
1.14.1. Sulfonamidler ve Trimethoprim	46
1.15. Etki Mekanizması Bilinmeyen Antibiyotikler	46
1.15.1. Nitrofurantoin	46
1.16. Yeni Geliştirilen Antibiyotikler	46
1.16.1. Telavansin.....	47
1.16.2. Oritavansin.....	47
1.16.3. Dalbavansin	48
1.16.4. Seftabiprol.....	49
1.16.5. Seftarolin.....	49
1.16.6. Seftozolan/Tazobaktam	49
1.16.7. Seftazidim/Avibaktam	49
1.16.8. Seftarolin/Avibaktam.....	50

1.17. Antibiyotik Direnci	50
1.18. Beta- Laktam Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları	51
1.18.1. Enzimler Yoluyla İlacın İnaktive Edilmesi	51
1.18.2. Hedef Moleküllerde Değişiklik	52
1.18.3. İlacın Hücre İçine Girişinin Engellenmesi	52
1.18.4. Hücreye Giren Antibiyotığın Dışarı Pompalanması.....	52
1.19. Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları	52
1.20. Aminoglikozid Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları.....	53
1.20.1. Aminoglikozid Yapısını Değiştiren Enzimler	53
1.20.2. İlacın Sitoplazmaya Geçişinin Engellenmesi	53
1.20.3. Ribozomal Hedef Değişiklikleri	53
1.21. Tetrasiklin Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları.....	53
1.22. Sulfonamid ve Trimethoprim Direnci	54
1.23. Kloramfenikol Direnci	54
1.24. Makrolid, Linkozamid, Streptogramin Grubu Antibiyotiklere Direnç	54
1.24.1. Ribozomal Hedefin Değişmesi	55
1.24.2. Enzimatik İnaktivasyon	55
1.24.3. Aktif Pompa Sistemleri.....	55
1.25. Rifampisin Direnci	55
1.26. Glikopeptid Grubu Antibiyotiklere Direnç	55
1.27. Beta – Laktamazlar.....	57
1.27.1. Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamazlar	58
1.27.2. GSBL Tipleri	59
1.27.2.1. TEM Kökenli GSBL'ler	59
1.27.2.2. SHV Kökenli GSBL'ler	59
1.27.2.3. CTX-M Tipi GSBL'ler	60
1.27.2.4. OXA Tipi GSBL'ler	60
1.27.2.5. PER Tipi GSBL'ler	60
1.27.2.6 VEB Tipi GSBL'ler	60
1.28. GSBL'lerin Tanı Yöntemleri	61
1.28.1. Fenotipik Doğrulama Yöntemleri.....	61
1.28.1.1. Kombine Disk Yöntemi.....	61

1.28.1.2. Çift Disk Sinerji Testi.....	61
1.28.1.3. Gradyent Test (E-Test) yöntem.....	62
1.28.1.4. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi	62
1.28.2. Genotipik Doğrulama Yöntemler	63
2. MATERYAL VE YÖNTEM	64
2.1. Materyal	64
2.1.1. Antibiyotik Etken Maddeleri	64
2.1.2. Antimikrobiyal Duyarlılık Test Diskleri	64
2.1.3. Kullanılan Besiyerleri	65
2.1.3.1. Mueller-Hinton Agar	65
2.1.3.2. Eosin Metilen Blue (EMB) Besiyeri	65
2.1.3.3. LB Sıvı Besiyeri	66
2.1.3.4. Mueller Hinton Broth (MHB)	66
2.1.4. Kullanılan Cihazlar	67
2.1.4.1. Biyogüvenlik Kabini	67
2.1.4.2. Etüv	67
2.1.4.3. Santrifüj Cihazı	68
2.1.4.4. PZR Cihazı	68
2.1.4.5. Otoklav	68
2.1.4.6. Elektroforez Cihazı	69
2.1.5. Çalışmada Kullanılan Diğer Materyaller	69
2.2. Yöntem	69
2.2.1. Bakterilerin İzolasyonu ve İdentifikasyonu	72
2.2.2. Bakteri Suşlarının Saklanması	73
2.2.3. Suşların Canlandırılması	73
2.2.4. Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibiyotik Direncinin Taranması (MIC Değerlerinin Saptanması)	74
2.2.5. Disk Difüzyon Yöntemiyle Antibiyotik Duyarlılığının Tespiti	76
2.2.6. Çoklu Antibiyotik Direnci Tespit Edilen Suşların Moleküler Analizi	77
2.2.6.1. DNA İzolasyonu:	77
2.2.6.2. PZR Amplifikasyonu	78
2.2.6.3 Agaroze Jel Elektroforezi ve Görüntüleme	80

2.2.6.3.1. AgaroZ Jelin Hazırlanması	80
3. BULGULAR.....	81
3.1. PZR Amplifikasyonu Test Sonuçları	85
4. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER	88
4.1. Tartışma ve Sonuç	88
4.2. Öneriler.....	106
KAYNAKÇA.....	108
EKLER.....	131



Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Ana Bilim Dalı : Biyoloji

Tez Türü : Yüksek Lisans Tezi

Danışman : Prof. Dr. Şengül ALPAY KARAOĞLU

Hazırlayan : İsmail KARAGÖZ

Yıl : 2025

Sayfa Sayısı : 151

ÖZET

RİZE GENELİNDEKİ İÇME VE KULLANMA SULARINDA İZOLE EDİLEN *Klebsiella* spp. SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİN MOLEKÜLER KARAKTERİZASYONU

Yapılan bu çalışmada, Rize İl genelinde Mayıs 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında Rize İl Sağlık Müdürlüğüne 784 ayrı istasyondan alınan 2167 adet su numunesinden izole edilen 380 adet *Klebsiella* spp. suşunun antibiyotik direnci ve bu dirence sebep olan antibiyotik direnç genleri araştırılmıştır. Antibiyotik direncinin araştırılmasında mikrodilüsyon yöntemi ve disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Mikrodilüsyon yönteminin gerçekleştirildiği *Klebsiella* spp. suşlarında en yüksek antibiyotik direnci Ampisilin'e karşı %100 olarak tespit edilirken, en düşük antibiyotik direnci ise Meropenem'e karşı %0,70 olarak tespit edilmiştir. Disk difüzyon yönteminin gerçekleştirildiği *Klebsiella* spp. suşlarında ise en yüksek antibiyotik direnci Amoksisilin/klavulanik asit'e karşı %94,18 olarak tespit edilirken, en düşük antibiyotik direnci ise İmipenem'e karşı %8,8 olarak tespit edilmiştir. Mikrodilüsyon yöntemi ve disk difüzyon yöntemi sonucunda çoklu ilaç direnci gösteren 60 adet suşta 8 adet direnç genine (*bla*OXA, *bla*SHV, *bla*CTX-M, *bla*TEM, *bla*KPC, *bla*IMP, *bla*VIM, *bla*OXA-48) bakılmış olup sadece 4 suşta (K54-K164-K189B-K343) *bla*CTX-M geni saptanmıştır. Çalışmamızda çoklu antibiyotik direnci gözlenen suşlarda bile antibiyotik direnç genleri gözlenememesinin nedeni çevre orjinli doğal suş olmalarına bağlanmaktadır. Direnç geninin sadece dört suşta çıkması da halk sağlığı açısından düşünüldüğünde oldukça olumlu bir sonuçtur.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci, Direnç genleri, *Klebsiella*, İçme suları

Recep Tayyip Erdogan University Institute of Graduate Studies

Department : Biology

Thesis Type : Master Thesis

Supervisor : Prof. Dr. Şengül ALPAY KARAOĞLU

Author : İsmail KARAGÖZ

Year : 2025

Pages : 151

ABSTRACT

MOLECULAR CHARACTERIZATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN *Klebsiella* spp. STRAINS ISOLATED FROM DRINKING AND USAGE WATER IN RIZE

In this study, antibiotic resistance of 380 *Klebsiella* spp. strains isolated from 2167 water samples taken from 784 different stations by Rize Provincial Health Directorate between May 2019 and May 2020 were investigated and the antibiotic resistance genes causing this resistance were investigated. Microdilution method and disk diffusion method were used in the investigation of antibiotic resistance. While the highest antibiotic resistance in *Klebsiella* spp. strains on which the microdilution method was performed was detected as 100% against Ampicillin, the lowest antibiotic resistance was detected as 0,70% against Meropenem. In *Klebsiella* spp. strains on which the disk diffusion method was performed, the highest antibiotic resistance was detected as 94,18% against Amoxicillin/clavulanic acid, the lowest antibiotic resistance was detected as 8.8% against Imipenem. As a result of the microdilution method and disk diffusion method, 8 resistance genes (*bla*OXA, *bla*SHV, *bla*CTX-M, *bla*TEM, *bla*KPC, *bla*IMP, *bla*VIM, *bla*OXA-48) were examined in 60 strains showing multidrug resistance, and the *bla*CTX-M gene was detected in only 4 strains (K54-K164-K189B-K343). The reason why antibiotic resistance genes were not observed even in the strains with multidrug resistance in our study is attributed to the fact that they are natural strains of environmental origin. The fact that the resistance gene was found in only four strains is a very positive result in terms of public health.

Keywords: Antibiotic resistance, Resistance genes, *Klebsiella*, Drinking water

KISALTMALAR

CFU	:	Colony Forming Unit
CLSI	:	Clinical and Laboratory Standards Institute
DHFR	:	Dihidrofolat Redüktaz
EMS	:	En Muhtemel Sayı
EUCAST	:	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GSBL	:	Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
KCN	:	Potasyum Siyanür
MBL	:	Metallo Beta-Laktamaz
MİK	:	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MRSA	:	Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
PABA	:	Para-Aminobenzoik Asit
PZR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
VRE	:	Vancomycin Resistant <i>Enterococcus</i>

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Sularla ilişkili en sık görülen hastalıklar.....	19
Tablo 2. İnsani tüketim amaçlı sular hakkında yönetmeliğe göre gösterge parametreleri	23
Tablo 3. İnsani tüketim amaçlı sular hakkında yönetmeliğe göre içme/kullanma sularında aranılan mikrobiyolojik değerler	23
Tablo 4. İnsani tüketim amaçlı sular hakkında yönetmeliğe göre içme sularında aranan kimyasal değerler	23
Tablo 5. <i>Klebsiella</i> türlerinin önemli biyokimyasal reaksiyonları.....	25
Tablo 6. Antibiyotiklerin etki güçlerine göre sınıflandırılması.....	28
Tablo 7. Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması	29
Tablo 8. Bazı antibiyotiklerin direnç bildirim tarihleri	56
Tablo 9. Antibiyotik gruplarına karşı gelişen direnç mekanizmaları.....	56
Tablo 10. β -laktamazlar için sınıflandırma şeması	57
Tablo 11. Çalışmada kullanılan antibiyotik etken maddeleri.....	64
Tablo 12. Disk difüzyon yönteminde kullanılan antibiyotik diskleri.....	65
Tablo 13. Mayıs 2019-Mayıs 2020 Rize ili içme-kullanma suyu kontrol izlem numune sonuçları.....	71
Tablo 14. Mayıs 2019-Mayıs 2020 Rize ili içme-kullanma suyu denetim izlem numune sonuçları	72
Tablo 15. Mikrodilüsyon yöntemi antibiyotik konsantrasyon değerleri	75
Tablo 16. PZR’de kullanılan primerler ve ürün büyüklükleri.....	79
Tablo 17. PZR termal programı	79
Tablo 18. Mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemiyle tespit edilen tekli antibiyotik direnç sayıları	82
Tablo 19. Mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemiyle tespit edilen antibiyotik direnç profili.....	83
Tablo 20. Çalışmada PCR ile direnç geni taranan <i>Klebsiella</i> spp. izolatlarında antibiyotik direnç profilleri	86

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Su döngüsü	15
Şekil 2. Antimikrobiyallerin etki mekanizması	30
Şekil 3. Beta-Laktam halkası	31
Şekil 4. Penisilinlerin moleküler yapısı	31
Şekil 5. Sefalosporinlerin moleküler yapısı	32
Şekil 6. Monobaktamların moleküler yapısı	33
Şekil 7. Karbapenemlerin moleküler yapısı	35
Şekil 8. Vankomisin'in kimyasal yapısı	37
Şekil 9. Teikoplanin'in kimyasal yapısı	37
Şekil 10. Daptomisin'in kimyasal yapısı	39
Şekil 11. Kloramfenikol'ün moleküler yapısı	42
Şekil 12. Televansin'in kimyasal yapısı	47
Şekil 13. Oritavansin'in kimyasal yapısı	48
Şekil 14. Dalbavansin'in kimyasal yapısı	49
Şekil 15. Kombine disk yöntemi	61
Şekil 16. E-test striplerinin konfigürasyonu	62
Şekil 17. Su numunelerinin toplandığı lokasyonlar	70
Şekil 18. EMB besiyerinde üreyen <i>Klebsiella</i> kolonileri	73
Şekil 19. <i>Klebsiella</i> suşlarının MHB besiyerine inokülasyonu	74
Şekil 20. Disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemi inkübasyon süreci	76
Şekil 21. Mikrodilüsyon yönteminin uygulandığı eliza plakları	76
Şekil 22. Disk difüzyon yöntemi	77
Şekil 23. CTX-M genine ait jel görüntüsü	82

GİRİŞ

Su, canlı yaşamının sürdürülebilirliği açısından elzem maddelerden biridir. İnsan vücudunda doku ve organların yapısını büyük oranda su oluşturmaktadır (Yıldız, 2016). Su, önemli bir besin maddesi olmakla beraber yapısında ihtiva ettiği mineraller ve bileşiklerle insan vücudunda gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonlarda önemli bir görev almaktadır. Vücutta pH dengesinin korunması, besinlerin ve atık maddelerin ilgili doku ve organlara taşınması su vasıtası ile gerçekleşmektedir (Akın, 2007).

İnsanlar yaşamsal ihtiyaçlarını karşılamak ve ekonomik faaliyetlerini gerçekleştirmek amacıyla hidrolojik döngüden suyu alırlar ve kullanımlarını gerçekleştirdikten sonra bu suyu tekrar hidrolojik döngüye verirler. Meydana gelen bu olaylar sırasında suya nüfuz eden bazı maddeler suların kimyasal, fiziksel ve biyolojik özelliklerini değişikliğe uğratarak su kirliliğini meydana getirir (Koloren vd., 2011).

Dünya nüfusunun hızla artması ile birlikte canlıların ihtiyaç duyduğu su miktarı da artmaktadır. Hızla artan bu dünya nüfusu aynı zamanda temiz su kaynaklarının kirlenmesine sebep olmaktadır (Özşavlı vd., 2018).

Su kirliliğine sebep olan etmenler arasında virüsler, patojen bakteriler, ağır metaller, deterjanlar, bazı radyoaktif izotoplar, fosfor, sodyum ve azot gibi eksojen mineraller bulunmaktadır. Bulaşıcı hastalıkların sebep olduğu salgınlardan en önemli sebebi içme sularında meydana gelen mikrobiyolojik kirlenmedir (Akman vd., 2000).

Dünyada her yıl yaklaşık 25 milyon insan su kirliliği veya su yetersizliğine bağlı olarak meydana gelen hastalıklardan dolayı yaşamını yitirmektedir. Birçok bakteri, virüs, protozoon ve helmint içme sularıyla insanlara bulaşabilmektedir. Bu mikroorganizmaların meydana getirdiği enfeksiyonlar insan ve hayvan dışkılarıyla yayılmaktadır (Köksal vd., 2007).

DSÖ (WHO) verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde meydana gelen hastalıklarda içme suları %80 oranında etkili olmaktadır (Yıldız, 2016).

Enfeksiyon hastalıkları insanlık tarihinde geniş toplum kitleleri üzerinde kendini göstermiştir. Kolera, tüberküloz, veba salgınları gibi birçok bulaşıcı hastalıkla insanoğlu yıllarca mücadele etmiştir. Eski çağlarda yaraların üzerine küflü

soya fasulyesi koyarak, Anadolu'da hastalanan askerlere küflü peynir yedirilerek enfeksiyon hastalıkları ile mücadele edilmeye çalışılmıştır (Özmen, 2013).

Modern kemoterapi ilk kez salvarsan olarak isimlendirilen arsenik bileşiğini 1910 yılında Paul Ehrlich'in bildirmesi ile başlamıştır. 1929 yılında Alexander Fleming tarafından penisilin'in, 1935 yılında da Domagk tarafından ilk sülfonamid olan prontosil'in keşfedilmesi ve 20. yy.'ın ikinci yarısına doğru hastalıkların patolojileri konusunda önem arz eden bilgilerin saptanması enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde yeni bir dönemin kapılarını açmıştır (Hare, 1983).

Antibiyotiklerin keşfedilmesi ile bulaşıcı hastalıklara karşı verilen savaşın kazanıldığı şeklinde bir yanılgıya düşülmüştür. Oysaki günümüzde birçok bakteri çok sayıda antimikrobiyal ajana karşı direnç geliştirmiştir. Dünya çapında, bakterilerden kaynaklanan enfeksiyonlarda bu dirençli bakteriler oldukça önemli morbidite ve mortalite sebebidir (Tanrıverdi, 2021).

Enterobacteriaceae familyası içerisinde yer alan bakteriler birincil olarak bağırsak florasında kolonize olmaları sebebiyle enterik bakteriler olarak adlandırılmaktadırlar. Nozokomiyal enfeksiyona sebep olan bakteriler araştırıldığında enterik bakterilerin önemli bir faktör olduğu tespit edilmiştir.. Ayrıca üriner sistem enfeksiyonlarındada en sık etken olarak enterobakteriler karşımıza çıkmaktadır (Özmen, 2013).

Enterobacteriaceae familyası içerisinde, çoklu ilaç direncine sahip olan izolatlar dünya genelinde hızla artmaktadır. Bu izolatlar ciddi enfeksiyonların tedavisinde son seçenek olarak kullanılan karbapenemler gibi antibiyotiklere de dirençli olabilmekte ve bu direnç gelişimi enfeksiyonların tedavisinde başarısızlıklara yol açmaktadır (Nordmann, 2014).

Önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkan antibiyotik direncinin dünya genelinde hızla yayılmasındaki ana neden yaygın ve bilinçsiz antibiyotik kullanımıdır (Durmuş, 2017).

Literatür Özeti

Balcı ve Dinçer (2008) Seyhan Baraj Gölü'nde yapmış oldukları çalışmada bakteriyolojik kirlilik düzeyini belirlemeyi ve Enterobacteriaceae üyelerinde antibiyotik direncini saptamayı hedeflemiştir. Seyhan Baraj Gölü'nden izole ettikleri

izolatların biyokimyasal analizlerini yapmaları sonucunda 179 *Escherichia coli*, 179 *Enterobacter* spp., 47 *Citrobacter* spp., 21 *Klebsiella* spp. tespit etmişlerdir. Ayrıca fekal koliform oranı %33 olarak saptanmıştır. İzolatlarda antibiyotik direncini de saptamak amacıyla antibiyotik duyarlılık testleri çalışılmış ve sefazolin'e %47,7, sefüroksim'e %18,3, ampisilin'e %15,47, imipenem'e %4,52, streptomisin'e %12,64, seftriakson'a %11,32, gentamisin'e %4,71 oranında direnç gösterdiklerini saptamışlardır. İzole edilen izolatların %46,14'ünde iki veya daha fazla antibiyotiğe direnç gösterildiği saptanmıştır.

Kamışlı ve Dinçer (2018) Batı Adana (evsel) ve Adana Hacı Sabancı Organize Sanayi Bölgesi (endüstriyel) atık su arıtma tesislerinden almış oldukları su numunelerinden izole ettikleri gram negatif bakterilerin ağır metal direncini ve antibiyotik direncini saptamayı hedeflemişlerdir. İzole ettikleri 285 gram negatif izolatda antibiyotik duyarlılık testi çalışmışlardır. Çalışma sonucunda 285 izolatın %68'i penisilin'e, %52 sefazolin'e, %8 meropenem'e, %9 imipenem'e, %10 sefpirom'a, %13 gentamisin'e, %12 kanamisin'e, %10 kloramfenikol'e, %19 tetrasiklin'e, %11 nitrofurantoin'e, %16 sulfamethoksazol/trimethoprim'e direnç gösterdiği saptanmıştır. Evsel ve endüstriyel atık su arıtma tesislerinden izole edilen toplam 285 izolatın 16(%6)'sı *Klebsiella pneumoniae* bakterileridir.

Koloren vd. (2011) Ordu Gaga Gölü'nde mikrobiyolojik kirlilik seviyesini belirlemek amacıyla çalışma yapmışlardır. Yapmış oldukları çalışmada bakteriyolojik kirlilik seviyesini tespit etmek amacıyla membran filtre yöntemini kullanmışlar ve toplam koliform, fekal koliform ve fekal streptokok sayımları yapmışlardır. Yüzey suyunda toplam koliform bakteri sayısını >1000 kob/100 ml, fekal streptokok bakteri sayısını > 2 ve < 20 kob/100 ml, fekal koliform bakteri sayısını > 11 ve < 26 kob/100 ml olarak tespit etmişlerdir. 5 m derinlikte ise toplam koliform bakteri sayısını >1000 kob/100 ml, fekal streptokok bakteri sayısını > 1 ve < 13 kob/100 ml ve fekal koliform bakteri sayısını > 8 ve < 24 kob/100 ml olarak tespit etmişlerdir. Yapmış oldukları mikrobiyolojik analiz sonuçları su kirliliği kontrol yönetmeliği kıta içi su kaynakları kalite kriterleri ile karşılaştırıldığında Gaga Gölü'nün az kirlenmiş su olduğunu ve ikinci sınıf su kalitesinde olduğunu tespit etmişlerdir.

Özşavlı vd. (2018) Kilis ili'nde halka açık olan ve içme suyu olarak kullanılan 6 farklı çeşmeden mevsimsel olarak (Ekim 2015, Ocak 2016, Nisan 2016, Temmuz 2016) su numuneleri alarak toplam koliform bakteri yönünden inceleme ve çoklu antibiyotik direncinin saptanması yönünde çalışmalar yapmışlardır. Su numunelerinin alındığı çeşmelerdeki koliform sayıları mevsimsel olarak değişiklik göstermekte olup 3-1100</100 ml arasında gözlenmektedir. Yapılan bu çalışmada su örneklerinin %83'ünde koliform bakteri bulunduğu ve bunun toplumda önemli sağlık sorunlarına yol açacağı öngörülmüştür. Kilis ili'nde yapılan bu çalışmada su numunelerinde 40 adet koliform bakteri izole edilmiştir. Yapılan identifikasyon çalışmasında bu 40 izolatın %35'i *K. pneumoniae*, %30'u *Enterobacter aerogenes* ve %35 *Citrobacter freundii* olarak tespit edilmiştir. İdentifikasyon çalışması sonucunda bakterilerin antibiyotik dirençlilikleri incelenmiştir. Ampisilin'e %100, amoksisilin'e %77,5, sefazolin'e %65, sefoksitin'e %65, ertapenem'e %12,5, sefuroksim'e %12,5 oranında direnç gözlenmiştir.

Yardımcı (2009)'un Şubat 2005-Ocak 2006 tarihleri arasında Sapanca Gölü'nde 7 istasyondan almış olduğu yüzey suyu numunelerinde 45(%31) *E.coli*, 58(%39) *Klebsiella* spp., 13(%9) *Proteus* spp., 1(%1) *pantoea* spp., 1(%1) *Salmonella* spp. tespit etmiştir. Yardımcı bu çalışmasında izole ettiği 58 adet *Klebsiella* spp.'nin 24'ünün AMC, 46'sının AMP, 2'sinin CRO, 3'ünün CTX, 32'sinin CXM ve 21'inin IMP'ye dirençli olduğunu saptamıştır.

Kayserili Orhan vd. (2016) Haziran-Eylül ayları arasında Gümüşhane ve çevresindeki içme sularından alınarak Gümüşhane Halk Sağlığı Laboratuvarına getirilen su numunelerinden izole edilmiş olan 50 adet *E.coli* izolatı üzerinde çeşitli antibiyotiklere direncin ve izolatların GSBL varlığının araştırılması yönünde çalışmalar yapmışlardır. Çalışma sonucunda *E.coli* izolatlarında amikasin'e %0, ampisilin/sulbaktam'a %2, ertapenem'e %0, gentamisin'e %0, imipenem'e %0, piperasilin/tazobaktam'a %0, piperasilin'e %2, siprofloksasin'e %0, sefepim'e %2,sefoksitin'e %16, sefuroksim'e %2, seftazidim'e %2, trimetoprim/sülfametoksazol'a %0 oranında direnç olduğunu saptamıştır. Çalışmada *E.coli* izolatlarında GSBL saptanmıştır.

Avcı vd. (2014) yapmış oldukları çalışmada Malatya ili'nde 2012 yılında il genelinde alınan 1502 kontrol izleme numunesinin sonuçları "İnsani Tüketim Amaçlı

Sular Hakkında Yönetmelik” kapsamında değerlendirilmiştir. Bakteri üremesinin tespit edildiği 454(%30,2) suyun içilemez statüde, bakteri üremesinin gözlenmediği 1048(%69,8) suyun içilebilir statüde olduğu saptanmıştır.

Casawell ve Philips (1981) yapmış oldukları çalışmada *Klebsiella* spp. bakterisinin transfer edilebilir antibiyotik direncinde önemli bir yeri olduğunu ve *K. Pneumoniae*’nın nozokomiyal enfeksiyon etkeni olduğunu saptamışlardır.

Akkan ve Topkaraoglu (2019) yapmış olduğu çalışmada Batlama Deresi’nden (Giresun) izole ettikleri *E.coli* bakterilerinde antibiyotik direncini araştırmışlardır. Çalışmada Haziran 2016-Mayıs 2017 arasında Batlama Deresi’nin farklı kesimlerden alınan su numuneleri kullanılmıştır. Numunelerden izole edilen *E. coli* izolatlarının antibiyotik dirençleri yaz mevsiminde sefazolin ve sefotaksim %9,1, sefuroksim %24,2, eritromisin %33,3, amikasin %36,4, kloramfenikol %39,4, tetrasiklin %42,4, nalidiksik asid %42,4, ampisilin %66,7 ; sonbahar mevsiminde sefazolin, sefotaksim ve kloramfenikol %30, amikasin, tetrasiklin, eritromisin ve sefuroksim %33,3, ampisilin ve nalidiksik asid %56,7 ; kış mevsiminde sefotaksim %15,4, nalidiksik asid ve amikasin %19,2, eritromisin ve sefuroksim %26,9, sefazolin %34,6, kloramfenikol %38,5, ampisilin ve tetrasiklin %46,2 ve ilkbahar mevsiminde amikasin %29,6, kloramfenikol %44,4, nalidiksik asid, sefuroksim, sefotaksim %59,3, ampisilin %66,7, eritromisin ve sefazolin %70,4 ve tetrasiklin %81,5 olarak saptanmıştır.

Sevim (2005) Trabzon ili’nde bulunan çeşitli derelerden aldığı su numunelerinde fekal koliform miktarını araştırmıştır. Almış olduğu 120 su numunesinin 119’unda toplam koliform miktarını 1100 EMS/100 ml’den fazla ve 1 numunenin de toplam koliform miktarını 240 EMS/100 ml olarak tespit etmiştir. Alınan su numunelerinden 184 Enterobacteriaceae üyesi olan mikroorganizma izole edilmiştir. İzole edilen bu bakterilerin antibiyotik direnci araştırılmış olup en fazla direncin %73 ampisillin’e direnç göstermekle beraber bunu sırasıyla neomisin’e %48, streptomisin’e %52 ve gentamisin’e %43 olarak izlemektedir. Çalışma sonucunda numunelerin alındığı derelerde yüksek oranda kirlenmenin olduğu ve numunelerden izole edilen suşların %68’inde çoklu antibiyotik direncinin gözlemlendiği tespit edilmiştir.

Çiftçi vd. (2011) Sakarya Nehri'nin Karadeniz'e dökülen Karasu bölgesinde yapmış oldukları çalışmada en yüksek olan toplam koliform değeri 28×10^{12} CFU/100 ml olarak saptanmakla birlikte en yüksek fekal koliform değeri ise 14×10^{12} CFU/100 ml olarak tespit edilmiştir.

Goni-Urriza vd. (2000) İspanya'da bulunan bir nehirde yürütmüş oldukları çalışmada nehirde alınan su numunelerinden Enterobacteriaceae üyesi bakteriler izole etmişler ve bu bakterilerin %24,3'ünde Tetrasiklin direnci olduğunu saptamışlardır.

Verep vd. (2019) Salarha Havzası akarsularında yapmış oldukları çalışmada toplam koliform 5261 kob/100 ml (4-28000 kob/100 ml), fekal streptokok 1814 kob/100 ml (24-18750 kob/100 ml), fekal koliform 1825 kob/100 ml (0-12500 kob/100 ml) ve *E. coli* bakteri sayısı ise 604 kob/100 ml (0-5000 kob/100 ml) olarak tespit edilmiştir. Buna göre Salarha Havzası akarsularının fekal koliform ve toplam koliform bakteri bakımından ikinci sınıf (az kirli), fekal streptokok bakımından ise yüzme suyu kalitesine uygun olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca *E.coli* sayısı göz önünde bulundurulduğunda havzanın su kalitesinin rekreatif amaçlarla kullanılabilecek özellikte olmadığı tespit edilmiştir.

Avcı vd. (2006) tarafından Tokat ili'nde içme ve kullanma sularında koliform bakteri yönünden inceleme yapılmıştır. Yapılan incelemelerde 2495 içme ve kullanma suyu numunesi incelenmiştir. İnceleme sonucunda 119 numunede (%34,7) ısıya toleranslı *E.coli* (fekal koliform) ve 223 numunede (%65,3) toplam koliform saptanmıştır.

Aktürk vd. (2010) tarafından Adana Tufanbeyli yol güzergahında bulunan 15 ayrı çeşmeden alınan su numunelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin mevsimsel dağılımları ve antibiyotik direnç profilleri üzerine çalışma yapılmıştır. Elde edilen 269 izolatın antibiyotik direnci disk difüzyon yöntemi ile test edilmiş ve en yüksek direncin sefalotin'e (%68,6) ve ampisilin'e (%52,1) karşı olduğu tespit edilmiştir. En düşük antibiyotik direncinin ise amikasin (%0,95), gentamisin (%1,2) ve tobramisin'e (%2,5) karşı olduğu saptanmıştır.

Patoli vd. (2010) tarafından Pakistan'da yapılan bir çalışmada 42 adet içme suyundan numuneler alınarak inceleme yapılmıştır. Alınan su numunelerinden izole edilen 27 *E.coli* izolatının %93'ünde en az bir antibiyotiğe karşı direnç olduğu

saptanmıştır. Ayrıca *E. coli* izolatlarının %63'ünde ise çoklu antibiyotik direnci saptanmıştır. Çalışma sonucunda en yüksek direnç %92,6 ile nalidiksik asid'e karşı gözlenmekle birlikte bunu sırasıyla ampisilin (%88,8), seftriakson (%40,7), siprofloksasin (%37,0), seftazidim (%25,2), sefotaksim (%18,5) ve gentamisin (%18,5) izlemektedir.

Chen vd. (2017) tarafından Çin'de yapılan çalışmada içme suyu kaynaklarından toplam 200 *E. coli* izolatı izole edilmiş olup bunların antibiyotik direnç profilleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda 99 izolatın (%49,5) test edilmekte olan 18 antibiyotikten en az bir tanesine karşı dirençli olduğu ve antibiyotik direnç indeksinin 0,13 olduğu tespit edilmiştir. En yüksek antibiyotik direncinin %42 ile tetrasiklin'e olduğu tespit edilmekle birlikte bunu sırasıyla ampisilin (%29), piperasilin (%27) ve trimetoprim/sülfametoksazol (%25,5) izlemektedir. Karbapenem grubu antibiyotiklerden olan imipenem ve meropenem'e karşı direnç gözlenmemiştir. Ayrıca farklı su kaynaklarından izole edilen *E.coli* izolatlarının antibiyotik direnç profillerinin mevsimlere göre değişebileceği, su kaynaklarının kirlilikten korunması sayesinde *E.coli* bakterilerinde antibiyotik direncinin azalacağı ve su kalitesini etkileyen çeşitli parametrelerin antibiyotik direncini etkileyeceği sonucuna varılmıştır.

Bolaji vd. (2011) tarafından yapılan çalışmada çeşitli hastanelerin atık sularından izole edilen enterik bakterilerin antibiyotik dirençleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda izole edilen enterik bakterilerin gentamisin, streptomisin ve kloramfenikol antibiyotiklerine karşı dirençli oldukları saptanmıştır.

Akkan vd. (2011) tarafından yapılan çalışmada hastane atık sularının verildiği deniz suyundan 85 adet gram negatif bakteri izole edilmiş olup bu bakterilerin antibiyotik dirençleri sefazolin'e %85, sefüroksim'e %28, sefotaksim'e %8 ve sefepim'e %5 olarak saptanmıştır.

Toroğlu vd. (2006) tarafından Kahramanmaraş Aksu Çayı'nda akarsu kirliliği üzerine yapılan çalışmada Kahramanmaraş şehri ve çevresinde su ihtiyacının artış gösterdiğini ve temiz su kaynağına ulaşmanın güçleştiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca atık sularında sorun oluşturduğunu ifade etmişlerdir.

Taşpınar vd. (2015) yapmış oldukları çalışmada Rize ili sahilinde bakteriyolojik kirlilik düzeyini araştırmışlardır. Araştırma sonucunda İyidere

Sarayköy limanının en temiz istasyon olduğu ve her mevsim su kalitesinin birinci sınıf su kalitesinde olduğu belirtilmiştir. RTEÜ kampüsü sahili, Rize merkez, Balıkçı limanı ve İslam paşa sahilinde ise su kalitesinin bakteriyolojik açıdan özellikle bahar aylarında bozulduğu bu sebeple denize girmenin insan sağlığı açısından olumsuz sonuçlar doğurabileceği belirtilmiştir.

Acar (2009) Yüzüncü Yıl Üniversitesi kampüsünde kanalizasyon sularından *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. ve *Klebsiella* spp. türlerine ait 235 bakteri izole etmişlerdir. Tüm suşlarda imipenem'e karşı yüksek duyarlılık gözlenmiştir. Yapılan çalışmada en yüksek antibiyotik direnci *E. coli*'de ampicillin'e, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. ve *P. aeruginosa*'da ise metronidazol'e karşı olduğu tespit edilmiştir.

Fakayode ve Oginjobi (2018) tarafından Nijerya'nın Osun eyaletinde içme sularının mikrobiyolojik kalitesi araştırılmıştır. Su numunelerinden izole edilen bakteriler üzerinde 13 antibiyotiğe karşı antibiyogram testi yapılmıştır. Su numunelerinden izole edilen *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Escherichia* spp. ve *Klebsiella* spp. suşlarında en yüksek direnç %80,5'la ampicilin'e karşı görülürken en düşük direnç %2,1'le rifampisin'e karşı görülmüştür. İzole edilen toplam 330 bakteriden 288'i en az bir antibiyotiğe direnç gösterirken 330 suştan 255'i ise 3 ila 8 antibiyotiğe direnç gösterdiği saptanmıştır. Bütün su numunelerinde çok sayıda antibiyotiğe dirençli bakteri tespit edilmiştir.

Phuong Hoa (2008) Kuzey Vietnam'da atık sular ve karidesler üzerine yapmış oldukları çalışmalarda sülfonamid dirençli bakteriler tespit etmişlerdir. Bu dirençli bakterilerde *sul1*, *sul2* ve *sul3* genlerinin bulunduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda en fazla *sul1* geni daha sonra sırasıyla *sul2* ve *sul3* geni tespit edilmiştir. İzole edilen bakterilerin %2'sinin üç genide taşıdığı saptanmıştır. Bu çalışmaları gerçekleştiren araştırmacılar atık suların ve karides havuzlarının plazmidler ve *sul1* genleri yönünden bakteriler arasında gen aktarımının mevcudiyeti yönünden uygun bir ortam oluşturabileceğini bildirmişlerdir.

Sandalli vd. (2010) Kuzey Doğu Karadeniz Bölgesi'nde bulunan derelerden almış oldukları su numunelerinden Enterobacteriaceae üyesi bakteriler izole etmişlerdir. İzole ettikleri tetrasiklin dirençli bakterilerde *tedA*, *tedB*, *tedC*, *tedD* ve *tedE* genlerinin mevcudiyetini araştırmışlardır. Yapmış oldukları araştırmada

tetrasiklin dirençli 52 bakterinin 8 suşunda *tedA*, 10 suşunda *tedB* ve 1 suşunda *tedA* ve *tedB* genleri tespit edilmiştir. *tedC*, *tedD* ve *tedE* genlerini taşıyan bakteri tespit edilmemiştir.

Tao vd. (2010) tarafından Çin'de bulunan Pearl Nehri'nde yapılan çalışmada Enterobacteriaceae üyesi bakteriler izole edilerek bu bakterilerin 7 farklı antibiyotiğe duyarlılıkları test edilmiştir. Çalışma sonucunda en fazla antibiyotik direncinin ampisillin ve tetrasiklin'e karşı olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmada tetrasiklin direncini sağlayan 4 ayrı direnç geni tespit edilmiş olup bunlar %43 *tedA* ve %40 oranında *tedB* genleri olarak bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda 7 antibiyotiğin tamamına dirençli olan bakterilerin varlığında rapor edilmiştir.

Su vd. (2011) tarafından Çin'in güneyinde bulunan balık çiftliklerinde yapılan çalışmalarda izole edilen Enterobacteriaceae üyesi bakterilerde antibiyotik direncinin sulfonamid, tetrasiklin ve class 1 integron genlerinin varlığı araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda bakteri izolatlarının %52'sinin tetrasiklin'e, %80'inin ampisillin'e ve %50'sinin trimethoprim'e dirençli olduğu saptanmıştır. Ayrıca 203 izolatın %98,5'inin en az bir antibiyotiğe dirençli olduğu saptanmıştır. İzolatların %50'sinden fazlasında *tedA*, *tedC* ve *sul2* genlerinin mevcudiyeti ortaya çıkarılmıştır. Ayrıca 170 izolatta (%83,7) *int1* geninin mevcudiyeti tespit edilmiştir.

Sivri vd. (2012) Küçükçekmece Lagünü'nde yapmış oldukları çalışmada fekal bakteri yoğunluğunu ve izole edilen enterik bakterilerin antibiyotik direncini saptamaya yönelik araştırmalar yapmışlardır. Yapılan çalışmalarda 232 adet gram negatif bakteri izole edilmiş olup en yüksek antibiyotik direncinin %76,29 oranında ampisillin'e karşı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bakterilerin %93,56'sının amikasin'e duyarlı olduğu tespit edilmiştir. İzole edilen 232 bakterinin 20 adetinde (%8,6) class 1 integron veya class 2 integron ya da her ikisinde taşıdığı tespit edilmiştir.

Boran vd. (2013) Karadeniz Bölgesi'nde deniz kafeslerine yerleştirilen istarvit balıklarında izole ettikleri bakterilerin %50'sinden fazlasında gentamisin, sefalotin, streptomisin, sulfametoksazol ve ampisillin direncinin tespit edildiğini rapor etmişlerdir. Yapılan çalışmalarda antibiyotik direncine sebep olan genler içerisinde en fazla *bla_{TEM}* ve *tedB* genlerinin mevcudiyetini tespit etmişlerdir.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Su ve Özellikleri

Su molekülleri, iki hidrojen atomunun bir oksijen atomu ile bir araya gelmesini sağlayan bir kimyasal reaksiyon sonucu oluşmaktadır. Su molekülleri düz bir H-O-H bağı şeklinde bir özellik göstermemekte olup hidrojen atomları arasında 105 derecelik bir açı mevcuttur. Hidrojen atomları ile oksijen atomlarının çekirdekleri arasındaki uzaklık ise $0,96 \times 10^{-8}$ cm'dir. Su molekülünde oksijen (-), hidrojenler ise (+) kutupludur. Bu sebeple bir su molekülü, elektriksel bir ortamda (+) kutbunu negatif yöne, (-) kutbunu ise pozitif yöne çevirmek suretiyle iki kutuplu (dipolar) bir özelliğe sahip olabilmektedir. Bu özellik vasıtasıyla su iyonik bileşiklerde iyi bir çözücü olma yeteneğine sahip olmaktadır. Suyun sahip olduğu bu özellik canlıların yaşamı için de önemli avantaj sağlamaktadır. Zira canlıların yapısında meydana gelen tüm organik ve biyolojik reaksiyonlarda suyun çözücü etkisi önemli bir etkidir (Yalçın ve Gürü, 2010; Göksu, 2015).

1.2. Suyun Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

1.2.1. Sıcaklık

Sıcaklık, sucul ortamda biyolojik aktiviteyi etkileyen önemli parametrelerden biridir. Sıcaklık yükseldikçe sucul ortamlarda biyokimyasal reaksiyonların hızı artarken suda çözünmüş halde bulunan oksijen seviyesi azalmaktadır. Sucul ortamda yaşayan fotosentetik canlıların gerçekleştirmekte olduğu fotosentez oranı, sucul organizmaların metabolik faaliyetleri ve ortamdaki toksik madde miktarı su sıcaklığından önemli ölçüde etkilenmektedir. Ayrıca sıcaklığa bağlı olarak katı maddelerin sucul ortamdaki çökme ve ayrışma hızları değişmektedir (Bhateria ve Jain, 2016).

Dünyamızda genellikle ekvatorlardan uzaklaştıkça ve deniz seviyesinden yükseklerle doğru çıkıldıkça su sıcaklığı düşmektedir. Su sıcaklığı ile ilgili olarak araştırmacılar standart bir değer belirtmenin uygun olmadığı görüşündedir. Fakat 30°C'den yüksek sıcaklıkların ve ani sıcaklık yükselmelerinin suyun kalitesini bozduğu yönünde görüşler bildirilmiştir (Ustaoglu, 2017; Göksu, 2015).

1.2.2. pH

Suda bulunan H^+ ve OH^- iyonlarının konsantrasyonuna bağı olarak suyun pH'ı değişmektedir. Suyun pH'ındaki değişim suda bulunan oksijen miktarını da değiştirmektedir. Oksijen miktarının azalması pH düzeyinin artışına sebep olmaktadır (Eryılmaz vd., 2014).

Suda bulunan hidrojen iyonlarının konsantrasyonu yükseldikçe suyun pH'ı düşerken suda asidik bir özellik kazanmaktadır. Suda hidroksil (OH^-) iyonlarının konsantrasyonunun artması ise suyun pH'ını arttırmakta ve suya alkali bir özellik kazandırmaktadır. Sucul canlıların pH değişimlerine karşı adaptasyonları canlı türüne göre değişiklik göstermektedir. Ancak araştırmacılar tarafından sucul yaşam için önerilen pH değerleri 6,5-8,5 arasındadır (Ustaoglu, 2017; Mustafa, 2020).

1.2.3. Renk

Suda bulunan organik ve inorganik bileşiklerin oransal durumuna göre suyun rengi değişiklik göstermektedir. Sudaki organik ve inorganik maddeler ile birlikte bazı mikroorganizmalar ve sanayi kuruluşlarının atıkları da sularda renk değişimi oluşturmaktadır. Sulardaki renk değişimlerinin önlenmesi amacıyla filtrasyon, sedimentasyon ve ozonlama yöntemleri kullanılmaktadır (Aktürk, 2009).

1.2.4. Bulanıklılık

Suyun içinde bulunan kolloidal şekildeki inorganik ve organik maddeler suyun bulanıklılığını oluşturmaktadır. Bulanık sulara patojen mikroorganizmalar açısından şüpheli olarak yaklaşılmalıdır (Yıldız, 2016).

1.2.5. Koku ve Tat

Normal koşullarda su kokusuzdur. Sucul ortamlarda bulunan canlıların aktiviteleri, metalik ürünler, sanayi kuruluşlarının atıkları, tarımsal faaliyetler sonucu oluşan atıklar ve deterjanlar gibi birçok faktöre bağı olarak sularda koku oluşabilir. Suların tadı ise içerisinde bulunan organik maddeler, çözünmüş gazlar, algler gibi faktörlere bağı olarak değişebilmektedir (Mustafa, 2020).

1.2.6. Elektriksel İletkenlik

Suyun elektriksel akımı geçirme yeteneği, suyun elektriksel iletkenliğini göstermektedir. Suyun iletkenliği, içerisinde çözülmüş bir şekilde bulunan inorganik tuzların mevcudiyetinden etkilenmektedir. Sudaki iyon konsantrasyonu arttıkça, iletkenlikte aynı oranda artmaktadır. Ayrıca su sıcaklığı arttıkça iletkenlikte artmaktadır (Chapman ve Kimstach, 1996).

1.2.7. Çözülmüş Oksijen

Yüzeysel sular açısından kirliliğin en önemli belirtisi çözülmüş oksijen miktarının az olmasıdır. Sanayi kuruluşlarının atıkları, tarımsal atıklar ve mikroorganizmaların çeşitli aktiviteleri sucul ortamlarda çözülmüş oksijen konsantrasyonunun azalmasına neden olmaktadır. Sucul ortamlarda çözülmüş oksijen seviyesinin normal sınırların altına inmesi bu ortamlarda yaşayan canlıları olumsuz yönde etkilemektedir (Özdemir vd., 2007; Batur, 2019). Göllerin ve diğer sucul ortamların yüzeyindeki fotosentetik aktiviteler bu ortamların derinlerdeki bölgelerine oranla daha fazladır. Bunun sebebi güneş ışınlarının su yüzeyinde daha fazla tutulmasıdır (Vasistha ve Ganguly, 2016).

Sucul ortamlarda oksijen miktarı türbülans, tuzluluk, atmosferik basınç, sıcaklık, algler ve diğer fotosentetik canlıların aktivitesine bağlı olarak değişmektedir. Çözülmüş oksijen miktarı sucul ekosistemler üzerinde etkili olan önemli bir parametredir. Aşırı miktarda organik madde ihtiva eden atıkların suya karışması mikrobiyal aktiviteyi yükselterek çözülmüş oksijen miktarının azalmasına neden olur. Temiz sularda çözülmüş oksijen miktarı yaklaşık olarak 10 mg/L civarındadır. Soğuk sular genel olarak daha yüksek miktarda çözülmüş oksijen ihtiva etmektedir (Chin, 2006).

1.2.8. Tuzluluk (Salinite)

Su içerisinde bulunan tuz miktarının yoğunluk ölçüsü tuzluluğu ifade etmektedir. Suların tuzluluğunu belirleyen katyonlar ve anyonlar genellikle aynı olmaktadır. Ancak bu anyon ve katyonların sulardaki çeşitliliği ve oranları farklı olabilmektedir. 1 litre suda çözülmüş şekilde bulunan tuzların gram cinsinden miktarı tuzluluğu ifade etmektedir. Sucul ortamların tuzluluğunu belirleyen yağış,

buharlaşma ve su yataklarındaki kayaçların özelliğidir. Sucul canlılar biyolojik yapılarına bağı olarak farklı tuz yoğunluğuna sahip ortamlarda yaşayabilmektedir (Ji, 2008).

1.2.9. Toplam Çözünmüş Katı Madde (TDS)

Sularda çözünmüş şekilde bulunan organik maddelerin ve inorganik tuzların toplam miktarı toplam çözünmüş madde miktarını oluşturmaktadır. Doğal kaynaklar, lağı atıkları, endüstriyel atıklar ve şehir drenaj suları çözünmüş maddelerin başlıca kaynakları arasında yer almaktadır. Suyun ihtiva ettiğı çözünmüş maddeler suyun tadına ve sertliğine etki etmektedir. Doğal suların toplam çözünmüş madde miktarı havzada bulunan minerallerin çözünürlüğüne bağı olarak 30-6000 mg/L arasında değişmektedir. Toplam çözünmüş madde miktarına bağı olarak içme suları tat açısından sınıflandırılır. 1200 mg/L'den yukarısı kabul edilemez, 900-1200 mg/L arası kötü, 600-900 mg/L arasında makul, 300-600 mg/L arasında iyi, 300 mg/L 'den az ise mükemmeldir. Suda çözünmüş madde miktarının aşırı düşük olması suyu tatsız yapar (Ustaoglu, 2017; Güler ve Çobanoğlu, 1997). TDS değerinin sucul ortamlarda yüksek olması bu ortamlarda bulunan besin muhteiyatını artırarak ötrofikasyona neden olmaktadır (Pradeep vd., 2012).

1.2.10. Toplam Sertlik

Suda bulunan kalsiyum ve magnezyum tuzlarına bağı olarak ortaya çıkan özelliğe sertlik denilmektedir. Suda bulunan mangan, çinko, alüminyum ve demir tuzları da sertliğe neden olabilmektedir. Ancak bu etki fazla olmadığından sertliğin magnezyum ve kalsiyum tuzlarından kaynaklandığı kabul edilmektedir. Magnezyum bikarbonat ve kalsiyum bikarbonat tuzları geçici sertliğı meydana getirirken magnezyumun ve kalsiyumun sülfat, nitrat, fosfat, klor ve silikat tuzları ise kalıcı sertliğı meydana getirmektedir. Geçici sertlik ve kalıcı sertlik birlikte toplam sertliğı oluşturmaktadır. Sert sular sabunun köpürmesini zorlaştırmaktadır. Deterjanın köpürmesi ise etkilenmemektedir. Sert suların kullanılması canlılarda çeşitli metabolik sorunlara yol açar. Böbreklerde tuzların çökmesine bağı olarak ortaya çıkan böbrek taşları sert suların canlılar üzerindeki olumsuz etkilerindendir. Suların sertlik derecelerinin ifadesinde ülkelere göre farklılıklar gözlenmektedir. Fransız

sertlik derecesine göre 1 Fransız sertlik derecesi litrede 10 mg kalsiyum karbonatın oluşturduğu sertlik derecesidir (Altun, 2011).

1.2.11. Biyolojik Oksijen İhtiyacı (BOİ)

Belirli bir süre içerisinde ve belirli bir sıcaklıkta suyun içinde bulunan organik maddelerin parçalanması için bakterilerin kullandığı toplam oksijen miktarının ölçüsü biyolojik oksijen ihtiyacı olarak ifade edilmektedir. BOİ genel olarak atık sularda çok daha yüksektir. BOİ organik kirliliğin benimsenmesinde ve suyun kalitesinin ölçülmesinde önemli bir parametredir. Yüksek organik madde konsantrasyonu sıcaklık, inkübasyon süresi, toksik etkiler ve ışık etkisi BOİ'nin büyüklüğünü etkileyen etkenlerdir. BOİ değeri 1. sınıf bir suda en fazla 4 mg/L'dir. BOİ değerinin düşük olması mikroorganizmaların su içerisinde bulunan organik maddeleri kullanmadığı ve suyun temiz olduğu anlamına gelmektedir (Kuvvet, 2004; Ertürk,2005; Demir,2009).

1.2.12. Kimyasal Oksijen İhtiyacı (KOİ)

Doğal ve kirletici organik maddelerin kimyasal oksitleyicilerle parçalanması amacıyla kullanılan oksijen miktarı kimyasal oksijen ihtiyacı olarak isimlendirilmektedir. 1 m³ suda bulunan organik maddelerin asidik ortamda K₂Cr₂O₇ ile oksitlenmesi amacıyla kullanılan oksijen miktarı suyun KOİ'sini ifade etmektedir (Şimşek, 2011).

KOİ'nin BOİ'den farklı özelliği, organik maddelerin BOİ'de biyokimyasal reaksiyonlar ile KOİ'de ise kimyasal oksitleyiciler ile oksitlenmeye dayanan redoks tepkimeleri ile parçalanmasıdır (Öğmen, 2004).

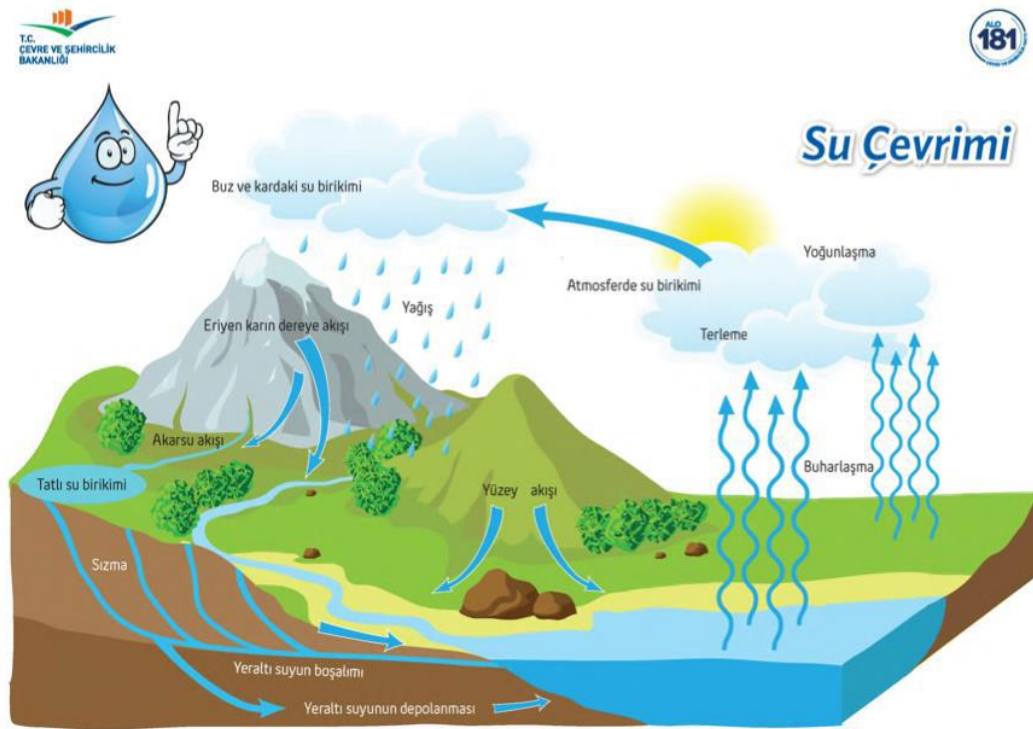
1.3. Dünyadaki Su Kaynakları

Dünya üzerindeki su miktarının yaklaşık %97,6'sı okyanus ve denizlerde tuzlu su olarak bulunmaktadır. Geriye kalan kısım ile yeraltı suları, göller, kutuplar ve akarsularda tatlı su olarak ihtiva edilmektedir. Dünya üzerinde var olan su miktarı çok fazla gözüksede bu suların sadece %2.4'lük bir kısmı içme ve kullanma amaçlı kullanılabilecek düzeydedir. Su kıtlığının baş gösterdiği durumlarda içme ve

kullanma standartlarına uymayan sular artılmak suretiyle kullanılabilir. Ancak bu durum ciddi bir maliyet oluşturmaktadır (Güler ve Çobanoğlu, 1997).

Dünya üzerinde bulunan sular; tarım, sanayi, içme ve kullanma, enerji ve ekosistemlerin yaşamsal faaliyetleri için kullanılmaktadır. Dünyadaki suyun yaklaşık %70'i tarımsal faaliyetlerde, %11'i evsel amaçlı, %19'unda enerji üretim amaçlı kullanılmaktadır.

Dünya üzerinde suyun varlığı ve miktarı değişmemektedir. Su, canlılar tarafından kullanılarak değişik formlara dönüştürülmektedir. Yeryüzündeki sular buharlaşarak atmosfere ulaşır. Daha sonra yoğunlaşarak tekrar yeryüzüne yağış olarak döner. Suyun bu seyrine "Su Döngüsü" denilmektedir (Urgan, 2020). Suyun dünya üzerindeki bu döngüsü Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Su döngüsü (URL-1)

1.4. Türkiye’de Suyun Durumu

Türkiye’de 120’den fazla doğal göl, 861 adet baraj gölü ve çok sayıda akarsu bulunmaktadır. Türkiye su bakımından zengin bir ülke değildir ve kişi başına düşen su miktarı yıllık 1519 m³ dolaylarındadır (Urgan, 2020).

Ülkemizde sera etkisi ve iklim değışikliğı gibi faktörlere bağı olarak yağış miktarı azalmaktadır. Bu sebepten dolayı suyun önemi yükselmekle beraber, yönetimi de zorlaşmaktadır (Ögenler ve Okuyaz, 2017).

1.5. Su Kirliliğı

Herhangi bir nedenden dolayı sucul ortamın ve su kalitesinin bozulması su kirliliğı olarak ifade edilir. Su kirlenmesine neden olan faktörler ağır metaller, radyoaktif izotoplar, deterjanlar, azot, fosfor, sodyum, koli basilleri, virüsler ve patojen bakterilerdir. Havada buhar halinde bulunan su molekülleri yağmur olarak yeryüzüne düşerken hava tabakasında mevcut olan gazların tozlarını, radyoaktif maddeleri ve mikroorganizmaları yapısına almak suretiyle atmosferinde kirlilik derecesine bağı olarak kirlenmektedir.

Hızla artan dünya nüfusu, çevre bilincinin oturmaması, gelişen sanayi ve teknoloji gibi nedenlerle dünyamızda içilebilir su miktarı zamanla azalmaktadır. 4/3'ü sularla kaplı olan yeryüzünde içilebilir su oranı % 0,74'tür (Yalman, 2014).

Su kirliliğı, Su Kirliliğı Kontrolü Yönetmeliğı'nde ise: "Su kaynağının kimyasal, fiziksel, bakteriyolojik, radyoaktif ve ekolojik özelliklerinin olumsuz yönde değışmesi şeklinde gözlenen ve doğrudan veya dolaylı yoldan biyolojik kaynaklarda, insan sağığında, balıkçılıkta, su kalitesinde ve suyun diğere amaçlarla kullanılmasında engelleyici bozulmalar yaratacak madde veya enerji atıklarının boşaltılması" şeklinde tanımlanmıştır (Resmi Gazete, 2004).

1.5.1. Fiziksel Kirlenme

Suyun sahip olduğı fiziksel özelliklerde çeşitli değışikliklere sebep olan bu kirlenme türü aynı zamanda dolaylı olarak suyun kimyasal özelliklerinde de değışimlere sebep olmaktadır. Termik kirlenmeler, fiziksel kirlenmeler içerisinde oldukça fazla önem arz etmektedir. Sanayi açısından gelişmiş olan ülkelerde nehir ve göl kuyularına inşa edilen fabrikalarda, kondansatörleri soğutmak için kullanılan sular ısınmış ve kirlenmiş bir şekilde tekrar çevreye verilerek kirliliğı sebep olmaktadır (Özaslan, 2009).

1.5.2. Evsel Kirlenme

Evsel kirlenmeye sebebiyet veren atık maddeler kanalizasyon suları vasıtasıyla denizlere, iç sulara veya toprağa karışmaktadır. Evsel atıkların muhteviyatında var olan sentetik deterjanların içeriğindeki fosfatlar yüzeysel sularda ötrofikasyona sebep olmaktadır. Sentetik deterjanların evlerde kullanılmaya başlanmasıyla beraber evsel atık sularda, endüstriyel atık sularda görülen bazı özelliklere rastlanmıştır (Özaslan, 2009). Evde, tarımsal faaliyetlerde, endüstriyel kuruluşlarda ve başka farklı alanlarda kullanılarak kirletilmiş, içeriğindeki özelliklerin bir kısmı ya da tamamı değişmiş olan sulara atık su denmektedir. Evlerden veya yerleşim yerlerinden çıkan ve yağmur suları haricindeki diğer sular atık sulardır. Bu atık sular içerisinde çözülmüş halde, askıda ya da koloidal olarak mevcudiyet gösteren organik ya da inorganik maddeler bulunmaktadır. Endüstriyel kuruluşlardan ya da herhangi bir ticari faaliyet gösteren kuruluşlardan deşarj edilen sulara endüstriyel atık su denir. Atık sularda kirletici olarak; mikroorganizmalar, biyolojik olarak parçalanan organik maddeler, diğer organik maddeler, besinler, metaller, diğer inorganik maddeler ve radyoaktif maddeler bulunmaktadır. Ancak atık sulardaki kirliliğin önemli miktarı organik maddelerden kaynaklanmaktadır (Henze vd., 2008).

Gelişmekte olan ülkelerdeki hızlı kentleşme, sanayi ve nüfus artışı, su kaynakları ve sıhhi tesisler üzerinde baskı oluşturarak atık su oluşumunu büyük bir çevre sorunu haline getirmiştir. Hem evsel hem de endüstriyel faaliyetler atık su üretimine önemli ölçüde katkıda bulunarak bu ulusların karşılaştığı sorunları daha da karmaşık hale getirmektedir. Hidrasyon ve sanitasyon için temel su tüketimi kişi başına günde 20 litre (l/c/d) iken; kişisel hijyen, yemek hazırlama, çamaşır yıkama ve banyo için optimum su tüketimi 100 l/c/d veya daha fazladır. Evsel atık su, insan faaliyetleri tarafından üretilen atık suyun önemli bir bölümünü oluşturur. İçilebilir suyun %90'a kadarı atık su olarak deşarj edilir (Widyarani vd., 2022). Tipik olarak, evsel atık su iki kategoriye ayrılır: siyah su ve gri su. Siyah su; yüksek konsantrasyonda organik madde, azot ve fosfor içeren kanalizasyon atık suyudur. Gri su; lavabo, duş ve çamaşır makinesi gibi tuvalet dışındaki kaynaklardan gelen atık sudur. Gri suyun hacmi, siyah suyun hacminin 1-7 katıdır (Widyarani vd., 2022). Endüstriyel atık su açısından; üretim tesisleri, madencilik operasyonları, kağıt

hamuru ve kağıt, plastik, metal, deri endüstrileri, tekstil, hazır giyim ve seramik endüstrileri dahil olmak üzere çok sayıda endüstri tarafından boşaltılan atıkları içerir. Bu atıkları ağır metaller, organik bileşikler ve toksik kimyasallar gibi çeşitli kirleticiler içerir (Sathya vd., 2022).

1.5.3. Kimyasal Kirlenme

Sularda meydana gelen kimyasal kirlilik günümüzde önemli sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Sanayileşmenin artması, tarımda sentetik gübre ve pestisit kullanımının artması sularda kimyasal kirlilik tehdidini arttırmaktadır (Güler ve Çobanoğlu, 1994).

1.5.4. Radyoaktif Kirlenme

Radyoaktif kirlenmeye bazı endüstri kuruluşları, araştırma kuruluşları ve hastanelerin çeşitli faaliyetleri sebep olabilmektedir. Nükleer silah denemeleri sonucunda ortaya çıkan radyoaktivite yağmur sularını kirleterek yüzeysel sularda radyoaktif kirlenmenin artışına sebep olmaktadır (Yıldız, 2016).

1.5.5. Sularda Mikrobiyolojik Kirlenme

Su bir kez kirlendiğinde (fiziksel, kimyasal, biyolojik veya radyolojik olarak), canlı üzerinde olumsuz etkilere neden olur. Sucul ortamlarda rastlanılabilen ve insan sağlığını olumsuz etkileyen birçok biyolojik faktör mevcuttur. Bunlar; patojenik bakteriler (*E. coli*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella*, vb.), virüsler (hepatit A virüsü, hepatit E virüsü, rotavirüs, vb.), parazitler (*Giardia*, *Entamoeba*, *Cyclospora*, vb.) ve parazitik kurtlar (*Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Strongyloides stercoralis*, vb.) gibi bazı biyolojik kirlenme faktörleri olarak sıralanabilir. Sulardan kaynaklanan enfeksiyon etkenleri portörler ve hastalar vasıtasıyla çevreye yayılmaktadır (Behnam vd., 2013; Şahin, 2018). Patojenik bakteriler; insan dokularına zarar verebilecek toksik maddeler salgılamak, insan hücreleri içinde parazit gibi davranmak veya insan vücudunda normal insan işlevlerini bozabilecek koloniler oluşturmak gibi yollarla insanlarda enfeksiyon veya hastalıklara neden olma yeteneğine sahiptir. *Vibrio cholerae*, *E. coli*, *Salmonella typhi*, *K. pneumoniae*, vb. dahil olmak üzere suda birçok patojenik bakteri türü bulunabilir ve bu bakteriler

ishal, kolera, tifo, akciğer enfeksiyonu vb. gibi çeşitli su kaynaklı hastalıklara neden olabilir (Cabral, 2010; Al-Abdan vd., 2014). Gram negatif bakteriler doğası gereği antibiyotiklere dirençlidir (Rossolini vd., 2017). Bu nedenle, ishal ve gastroenterit gibi *Escherichia*'nın neden olduğu hastalıkların antibiyotiklerle tedavisi gerekir ve direnç gelişimi nedeniyle her geçen yıl tedaviler daha zorlu hale gelmektedir.

Bulaşıcı özellik gösteren bazı bağırsak hastalıkları dışkıları ile kirlenen sular ile taşınmaktadır. Enfeksiyonu taşıyan kişilerin dışkılarında bulunanlar; virüsler, bakteriler, protozoalar ve parazitik kurtlardır. Her patojenin su ortamında araştırılması pratik açıdan olanaksız olduğundan suların bakteriyolojik kapsamının değerlendirilmesinde indikatör mikroorganizmalar olarak bilinen koliform bakterilerin varlığı araştırılır (Muslu, 1985).

E.coli ve koliform bakteriler su kirliliğinin, su kalitesinin indikatörü olarak değerlendirilmektedir. İnsan yaşamını olumsuz yönde etkileyen kolera, tifo ve dizanteri salgınları ile hayvan topluluklarının yaşamını olumsuz etkileyen sığır vebası, şap ve anthrax su kirliliğine bağlı olarak meydana gelen hastalıklardır. Plaj suları, içme suları ve kullanma suları Poliomyelit, epidemik hepatit ve brucellos hastalıklarının yayılmasında önemli bir etkidir (Toraman, 2011; Rompre vd., 2002). Sularla ilişkili olarak ortaya çıkan bazı hastalıklar ve hastalık etkeni patojenler Tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1. Sularla ilişkili en sık görülen hastalıklar

Etken Türü	Hastalıklar	Patojenler
Bakteriyel	Tifo - Paratifo Basilli dizanteri Kolera Akut gastroenterit	<i>Salmonella thyphi</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Vibrio cholera</i> <i>Escherichia coli</i>
Viral	Hepatit A ve E Çocuk felci Akut gastroenterit Ampli dizanteri	Hepatit A ve E virüsü Poliomyelit virüsü Virüs-bakteri <i>Entamoeba histolytica</i>
Paraziter	Akut gastroenteritler	<i>Giardia lamblia</i> <i>Cryptosporidium spp.</i>

1.6. Sularda Kirlilik Göstergesi Olarak Kullanılan İndikatör Mikroorganizmalar

1.6.1. Koliform Bakteri

Koliform bakteriler gram negatif, aerobik ve fakültatif anaerob mikroorganizmalardır. Bu bakteriler 35-37 °C ve 48 saat laktoz fermentasyonu yapmak suretiyle asit gaz oluşturabilmektedirler. *Enterobacter*, *Citrobacter*, *E. coli* ve *Klebsiellalar* koliform grubu bakterilerindendir. Koliform bakteriler sıklıkla insanların ve hayvanların bağırsak sistemlerinde, bazı bitki türlerinde ve toprakta bulunmaktadır. Koliformlar sucul ortamlarda yaşamlarını uzun süre sürdürememektedirler (Çökmüş, 2012).

1.6.2. Fekal Koliform

Fekal koliform bakteriler 44-45°C’de laktozu fermente ederek asit ve gaz oluşturabilmektedirler. *E. coli*, *Enterobacter aerogenes* ve *K. pneumoniae* sularda görülen başlıca fekal koliformlardır (Cabelli vd., 1982 ; Bitton 1994). Fekal koliformlar çürümüş bitki atıkları ve endüstriyel atıklar vasıtasıyla da sularda bulunabilmektedir. Bu sebepten ötürü fekal koliformların hepsi fekal orjinli olmayabilir (Yıldız, 2016).

1.6.3. *Escherichia coli*

E.coli ilk kez 1885 yılında Theodor Escherich tarafından ishali süt çocuklarından izole edilmiştir. Enterobacteriaceae familyasında bulunan *E.coli* gram negatif, fakültatif anaerob, hareketli basillerdir. Optimum üreme sıcaklıkları 37-41°C arasındadır (Uğur vd., 1999; Noveir, 1998).

E.coli bazı mutantlar dışında oldukça aktif β -galaktosidoz’a sahiptir. *E.coli*’de metil red, mannitol ve indol testleri pozitif; inositol, voges proskauer, sitrat, adonitol, üreaz, KCN, jelatin testleri negatif; dulsitol, salisin ve sakaroz testleri değişkendir. Lisin dekarboksidad genellikle negatiftir (Gibbons vd., 1975).

E.coli genellikle kanalizasyon sularında ve kontamine olmuş sularda bulunur. Suların dışkı ile kontamine olduğunu saptamak için *E.coli*’nin varlığını tespit etmek gerekir. Bu sebepten ötürü sularda *E.coli* tespit edildiği zaman bu suların dışkı ile kontamine olduğu söylenebilir (Öztürk, 2003).

1.6.4. *Enterococcus*

Enterococcus'lar gram pozitif, fakültatif anaerob, ovoid kok formunda bakterilerdir. *Enterococcus*'lar katalaz negatifler, safra tuzlarına direnç gösterirler ve eskulini hidrolize ederler (Yıldız, 2016).

Su numunelerinin analizlerinde *Enterococcus*'ların tespit edilmesinde bu sularda fekal kontaminasyonun gerçekleştiğinin göstergesidir (Öztürk, 2003).

1.6.5. *Streptococcus*

Streptococcus'ların sularda tespit edilmesi büyük olasılıkla fekal kirliliği gösterebilir bitki artıklarının ve fabrika atıklarının sulara karışması sonucunda da sularda *Streptococcus* görülebilmektedir. Bu türler suda ürememekle beraber koliform bakterilere nazaran klora karşı daha dirençlidirler (Urgan, 2020).

1.8.6. *Clostridium perfringens*

Clostridium perfringens de gram pozitif, sporlu, çubuk şeklinde ve anaerob özellik gösteren bir bakteridir. Optimum gelişme sıcaklığı 43-45°C'dir (Uğur vd., 1999).

C. perfringens dışkıdan alabileceği gibi diğer çevresel kaynaklardan da suya bulaşabilir. Çürümüş bitki artıklarında, deniz diplerinde, hayvan artıklarında ve kanalizasyon sularında bulunmaktadır (Öztürk, 2003).

1.6.7. *Salmonella* spp.

Enterobacteriaceae fakültatif anaerob, gram negatif ve çubuk şeklinde bakterilerdir. Kurutulmuş ve dondurulmuş gıdalar üzerinde uzun süre canlılıklarını koruyabilmektedirler. Kontamine olmuş sular, gıdalar ve atıklar bu etkenin yayılmasına sebep olmaktadır. *Salmonella* 'lar insanlarda gastroenterit'e sebep olabilir ve bu durum ölümlerle sonuçlanabilir (Yıldız, 2016). *Salmonella typhi* türleri insanlarda tifoid ateşi adı verilen su ve gıda ile bulaşan bir hastalığa yol açmaktadır (Ford, 1999; Malla vd., 2005). ABD'de her yıl yaklaşık olarak 1.4 milyon salmonellozis vakası gerçekleşmekte olup bu vakaların 16.000'ine hastanede yatış verilirken yaklaşık 600 vaka ise ölümlerle sonuçlanmaktadır (Winn vd., 2006).

1.6.8. *Shigella* spp.

Shigella cinsi bakteriler; gram negatif, sporsuz, hareketsiz, çubuk şekilli bakterilerdir. *Shigella* cinsi içerisinde bulunan ve insanlar için patojen olan dört tür mevcuttur. Bunlar; *Shigella dysenteriae*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei* ve *Shigella flexneri*'dir (Theron vd., 2001). *Shigella* cinsi bakterilerin meydana getirdiği enfeksiyonel bir hastalık olan shigellosis fekal-oral yolla ya da kontamine suların ve gıdaların tüketilmesi sonucunda bulaşmaktadır (Lichnevski, 1996).

1.6.9. *Pseudomonas aeruginosa*

Sporsuz, hareketli, gram negatif ve genellikle kapsül ihtiva etmeyen bakterilerdir. %5 koyun kanlı agar da hemoliz oluştururlar. *P. aeruginosa* karbonhidratları fermente etmez oksidaz ve katalaz pozitifdir. Üreaz, sitrat ve jelatin pozitif; metil red,, voges proskauer, lizin dekarboksiaz ve indol negatiftir. *Pseudomonas aeruginosa*'nın sahip olduğu bu özellikler bakteriye güçlü bir fırsatçı patojen olma özelliği katmıştır. *P. aeruginosa* kistik fibrozisli hastalarda ölümcül enfeksiyonlara sebep olmaktadır (Arda vd., 2001; David ve Gerald, 1992).

1.7. İçme ve Kullanma Suyu Standartları

Ülkemizde içme ve kullanma sularının takip ve denetim çalışmaları Avrupa Birliği İçme Suyu Direktifi (98/83/EC) temel alınarak uyumlaştırılan “İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik” kapsamında yürütülmektedir. Yönetmeliğe göre içme ve kullanma sularında takip edilen parametreler ve sınır değerleri Tablo 2, Tablo 3 ve Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 2. İnsani tüketim amaçlı sular hakkında yönetmeliğe göre gösterge parametreleri

İçme-Kullanma Suları	İçme Suları	Kaynak Suları
Renk/Bulanıklık/Koku/Tat	Renk/Bulanıklık/Koku/Tat	Renk/Bulanıklık/Koku/Tat
İletkenlik	İletkenlik	İletkenlik
pH	pH	pH
NO ₂ ⁻ (nitrit)		
NH ₄ ⁺ (amonyum)	NH ₄ ⁺ (amonyum)	NH ₄ ⁺ (amonyum)
Al (alüminyum)	Al (alüminyum)	
Fe (demir)	Fe (demir)	
<i>C.perfringens</i> (Spor)	<i>C. perfringens</i> (Spor)	<i>C. perfringens</i> (Spor)
<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Koliiform bakteri</i>	<i>Koliiform bakteri</i>	<i>Koliiform bakteri</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
	22 ve 37 °C koloni sayımı	22 ve 37 °C koloni sayımı

Tablo 3. İnsani tüketim amaçlı sular hakkında yönetmeliğe göre içme/kullanma sularında aranılan mikrobiyolojik değerler

Parametre	Sınır Değer
<i>Escherichia coli</i>	0/100 mL
<i>Enterococcus</i> 'lar	0/100 mL
Koliiform bakteriler	0/100 mL

Tablo 4. İnsani tüketim amaçlı sular hakkında yönetmeliğe göre içme sularında aranan kimyasal değerler

Parametre	Sınır Değer (µg/L)	Parametre	Sınır Değer (µg/L)
Akrilamid	0,1	Florür	1,5
Antimon	5,0	Kurşun	10
Arsenik	10	Cıva	1,0
Benzen	1,0	Nikel	20
Benzo apiren	0,010	Nitrat	50
Bor	1	Nitrit	0,5
Bromat	10	Pestisitler	0,10
Kadmiyum	5,0	Toplam pestisitler	0,50
Krom	50	Polisiklik aromatik hidrokarbonlar	0,10
Bakır	2	Selenyum	10
Siyanür	50	C ₂ Cl ₄ (tetrakloreten) ve trikloroten	10
1,2-dikloreten	3,0	Toplam Trihalometanlar	100
Epikloridin	0,10	Vinil Klorür	0,50

1.8. *Klebsiella* Cinsi Bakteriler

1.8.1. *Klebsiella*'nın Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri

Klebsiella cinsi bakteriler 0,5-0,8 mikrometre genişliğe ve 1-2 mikrometre uzunluğa sahiptir. Gram negatif, spor oluşturmeyen ve hareket yeteneği göstermeyen basillerdir (Durmuş, 2017).

Klebsiella ismini Alman mikrobiyolog Edwin Klebs'den almıştır. İlerleyen yıllarda *K. pneumoniae*'nin meydana getirdiği pnömoni vakalarının Carl Friedlander tarafından araştırılması ve tanımlanması sonucunda *K. pneumoniae* uzun yıllar Friedlander basili olarak isimlendirilmiştir (Kıraç, 2011; Podscun ve ullmann, 1998).

Klebsiella cinsleri polisakkarit yapıda bir kapsüle sahiptirler, Bu kapsüler yapıları nedeniyle agar ortamında büyük mukoid koloniler oluştururlar. Toprakta, suda, insan ve hayvanların bağırsakları ile üst solunum yollarında bulunabilmektedirler. *Klebsiella* cinsleri ısıya dayanıksızdır ve 55°C de nemli ısıda yarım saatte ölmektedirler. Ayrıca kuruluğa karşı üst düzey direnç göstermekte ve organik maddeler içinde kurutulmaları sonucunda uzun süre canlılıklarını devam ettirebilmektedirler (Yüce Fırat, 2005).

K. pneumoniae insan sağlığı açısından önem arz eden üst solunum yolu, üriner sistem, yara ve nozokomiyal enfeksiyonların meydana gelmesinde önem arz eden fırsatçı bir patojendir (Üyümez, 2019).

Klebsiella cinsinde patojenite açısından önem arz eden yedi tür bulunur. Bunlar; *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozanae*, *K. rhinoscle romatis*, *K. planticola*, *K. terrigena*, *K. ornithinolytica* 'dır.

Gram negatif bir bakteri olan *K. pneumoniae*; idrar yolu enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları ve kan dolaşımı enfeksiyonları dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyonlarla bağlantılı fırsatçı bir patojendir. Birçok bakteri antimikrobiyal ajanlarımızın çoğuna karşı duyarlı olmaya devam etse de, antibiyotiklerin öldürücü etkisinden kaçan bir grup bakteri her zaman ortaya çıkabilmektedir. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki hastanelerde, bu küçük grup (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter* türleri) "ESKAPE" bakterileri olarak anılmaktadır. ESKAPE bakterileri; yalnızca hastane enfeksiyonlarında aslan payına sahip oldukları için değil aynı zamanda patojenite,

bulaşma ve direnç paradigmalarını temsil ettikleri için de olağanüstü derecede önemlidir (Pendleton vd., 2013 ; Rice, 2008). *K. pneumoniae* hem serbest yaşayan hem de konakçı ilişkili çok sayıda ekolojik nişte yaşayabilir. Bu nişler arasında toprak, su, çeşitli bitki türleri, böcekler, kuşlar, sürüngenler ve bu bakterinin hem komensal bir organizma hem de potansiyel bir patojen olabileceği birçok farklı memeli yer alır (Wyres ve Holt, 2018). Bu gruplarda enfeksiyonların gelişimi, aşırı çoğalma ve komensal *K. pneumoniae* suşlarının bağışıklık kontrolünün eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. (Martin vd., 2016; Gorrie vd. 2017).

1.8.2. *Klebsiella* Türlerinin Önemli Biyokimyasal Reaksiyonları

Klebsiella cinsleri H₂S üretmezler, ornitin dekarboksilaz negatif ve lizin dekarboksilaz pozitif özellikleriyle Enterobacteriaceae ailesinin diğer üyelerinden ayırt edilmektedir. *Klebsiella* 'lar pH: 7 ve 37°C sıcaklıkta optimum üreme yeteneği gösterir (Ağca, 2011). *Klebsiella* türlerinin önemli biyokimyasal reaksiyonları Tablo 5'de yer almaktadır.

Tablo 5. *Klebsiella* türlerinin önemli biyokimyasal reaksiyonları (Kıraç, 2011)

	<i>K.pneumoniae</i>	<i>K.ozaenae</i>	<i>K.rhinosclernomatis</i>	<i>K.oxytoca</i>	<i>K.terrigena</i>
Metil kırmızı	-	+	+	-	+
İndol	-	-	-	+	-
Voges-Proskauer	+	-	-	+	+
Sitrat	+	D	-	+	+
44.5°C'de laktozdan gaz	+	-	-	+	+
+10°C'de üreme	-	-	-	+	+
Laktoz	+	G	G	+	+
Malonat	+	-	+	D	D
Üreaz	++	D	-	+	+
Lizin dekarboksilaz	+	D	-	+	+
Arginin dihidrolaz	-	D	-	+	+
H ₂ S	-			-	-

(D) Değişen, (G) Gaz oluşumu, (-) Negatif, (+) Pozitif

1.8.3. *Klebsiella*'nın Antijenik Yapısı

Klebsiella cinslerinde en önemli ayırıcı özellik katı besiyerlerinde mukoid koloniler oluşturmaya sebebiyet veren polisakkarit yapıda kapsül ihtiva etmesidir.

Klebsiella'nın sahip olduğu bu polisakkarit kapsül 80'den fazla antijenik yapıya sahiptir. Kapsül (K) antijenleri fagositoz ve fagositlerin enfeksiyon bölgesine toplanmasını bloke eden önemli bir virulans faktörüdür. Somatik (O) antijenleri *Klebsiella* 'ların endotoksinini meydana getirmektedir (Albayrak, 2018).

1.9. Antibiyotikler

1.9.1. Antibiyotiklerin Tanımı ve Tarihçesi

Antibiyotik terimini ilk olarak telafuz eden Waksman'dır (Yıldız vd., 2014). Yirminci yüzyılın başlarında aktinomisetler alanında önde gelen bir araştırmacı olan Selman Waksman, antibiyotik terimini mikroorganizmalardan üretilen ve diğer mikropları engelleyen veya yok eden bir kimyasal bileşik olarak tanımladı (Hopwood, 2007; Davies ve Davies, 2010). Antibiyotik kavramı yunanca anti(karşı) ve bios(yaşam) sözcüklerinden türetilmiştir. Antibiyotikler mantarlar ve diğer mikroorganizmalar tarafından üretilen çeşitli mikroorganizmaların üremesini yavaşlatan, durduran veya tamamen yok edici özellik gösteren maddelerdir (Waksman ve Tishler, 1942). Antibiyotikler doğal olarak üretilebileceği gibi sentetik ve yarı sentetik olarak da üretilmektedir (Topal vd., 2015). Doğal antibiyotiklerin keşfinden önce, salvarsan, sülfü ilaçları ve kinolonlar gibi sentetik bileşikler kemoterapik ajanlar olarak kullanılıyordu (Aminov, 2010). Günümüzde kullanılan antibiyotiklerin çoğu Actinobacteria şubesinden türetilmiştir ve aktinobakteriyel kaynaklı antibiyotiklerin yaklaşık %80'i *Streptomyces* cinsinin toprakta yaşayan bakterileri tarafından üretilir (Barka vd., 2016). Geçmişte birçok insanın ölümüne yol açan enfeksiyon hastalıkları antibiyotiklerin keşfi ile çaresiz olmaktan çıkmıştır (Berzeg, 2005).

19. yüzyılın ikinci yarısında Pasteur ve Joubert steril idrarda optimum üreme yeteneği gösteren şarbon basillerinin diğer mikroorganizmalarla kontamine idrarda üreme yeteneği gösteremedikleri ve öldüklerini saptamışlardır. Daha sonra bu gözlemlerini çeşitli deneylerle geliştirmişlerdir. Zira saf şarbon basillerini deney hayvanlarına verdiklerinde hayvanların hasta olduğunu; fakat çeşitli bakterilerle kontamine edilerek şarbon basilleri deney hayvanlarına verildiğinde hayvanların hasta olmadığını gözlemlemişlerdir. Böylece ortamı kontamine eden bakterilerin

şarbon basili öldürdüğü kanaatine varmışlardır ve bu gelişme enfeksiyonların tedavisi amacıyla antibiyotiklerin geliştirilmesinde ilk etap olmuştur (Topal vd., 2015; Türkoğlu, 2008; Chambers, 2001).

Tarihler 1928 yılını gösterdiğinde *Staphylococcus* suşları üzerinde çalışmalar yapan Alexander Fleming besiyerinde üreyen bir tür küf mantarının etrafında *Staphylococcus*'ların üreme yeteneği gösteremedikleri ve öldüklerini gözlemlemiştir. Bu gözlemi sonucunda Alexander Fleming bu küf mantarını inceleyerek *Penicillium notatum* türüne ait olduğunu saptamıştır. Alexander Fleming bu küf mantarıyla çeşitli deneysel çalışmalarda bulunarak bu küf mantarının birçok mikroorganizma üzerinde öldürücü etki yaptığını saptamıştır. Bunun sonucunda mantarın ürettiği etken maddeye penicillin ismini vermiştir. Bunun sonucunda ilk antibiyotik Alexander Fleming tarafından keşfedilmiştir (Topal vd.,2015; Türkoğlu, 2008). Fleming tarafından penisilinin keşfedilmesinin ardından, Rene Dubos ve Selman Waksman da dahil olmak üzere diğer bilim insanları, bakteri ve mantarlar da dahil olmak üzere toprak mikroorganizmaları arasında antibakteriyel ajanlar için kasıtlı bir araştırma başlattı. Kısa süre sonra antibakteriyel aktivitenin en sık aktinomiset kültürlerinde ve daha az sıklıkla diğer bakteri veya mantarlarda mevcut olduğu anlaşıldı. Bu dönemde, bu bilim insanları tarafından tasarlanan taramalarda birkaç antibiyotik keşfedildi ancak bunların çoğu hayvanlardaki toksisite nedeniyle klinikte pek işe yaramıyordu. Bir sonraki en büyük keşif 1943'te gerçekleşti ve *Streptomyces griseus* tarafından üretilen streptomisin'in tanımlanmasıyla sonuçlandı. Streptomisin, prokaryotik ribozomun 30S alt birimine bağlanarak protein sentezini engeller ve yalnızca Gram negatif bakterilere karşı değil aynı zamanda tüberküloz basiline karşı da oldukça etkilidir (Hopwood, 2007). Streptomisinin keşfiyle birlikte antibiyotik keşfi ve gelişiminin altın çağı (1940–1990) başladı.

Günümüze kadar uzanan süreçte gerek yeni arge çalışmaları sonucunda gerekse mevcut antibiyotiklere mikroorganizmalar tarafından direnç gelişmesi araştırmacıları yeni antibiyotiklerin keşfine yönlendirmiş ve süreçte birçok antibiyotik ilaç biyolojik, sentetik ve yarı sentetik olarak üretilmiştir.

1.9.2. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

Antibiyotikler etki güçlerine, etki mekanizmalarına ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmaktadır (Aminov, 2013).

1.9.2.1. Antibiyotiklerin Etki Güçlerine Göre Sınıflandırılması

Antibiyotikler etki güçlerine göre Tablo 6'da gösterildiği üzere bakteriyostatikler ve bakterisidaller olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Bakteriyostatik antibiyotikler bakterilerin üremesini durdurucu etki gösterirken bakterisidal antibiyotikler bakterilerin ölmesine neden olurlar.

Linkozamidler, tetrasiklinler, makrolidler, sülfonamidler, kloramfenikol bakteriyostatik etkili iken; sefalosporinler, penisilinler, monobaktamlar, karbapenemler, florokinolonlar, beta-laktamaz inhibitörleri, vankomisin, rifamisin, polipeptidler ve teikoplanin ise bakterisidal etkilidir (Akkan, 1997).

Tablo 6. Antibiyotiklerin etki güçlerine göre sınıflandırılması (Kurt vd. 2013)

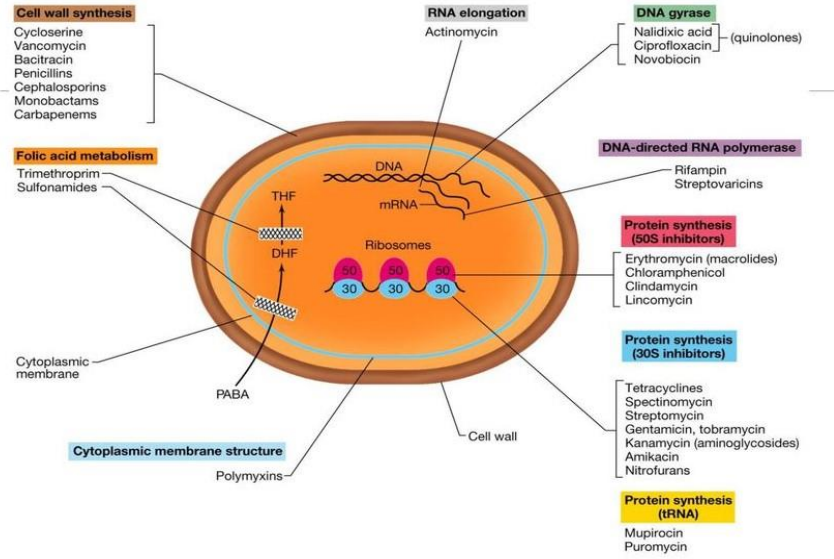
ANTİBİYOTİKLERİN ETKİ GÜÇLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMALARI
I. Bakteriyostatikler
- Tetrasiklinler
- Makrolidler
- Sülfonamidler
- Amfenikoller
- Linkozamidler
- Glisilsiklinler
- Streptograminler
- Azalidler
- Ketolidler
- Oksazolidinonlar
- Trimetoprim
II. Bakterisidler
- Beta-Laktamlar (Penisilinler, Sefalosporinler, Monobaktamlar, Karbapenemler)
- Beta-laktamaz inhibitörleri (Sulbaktam, Tazobaktam, Klavulanik Asid)
- Florokinolonlar
- Rifamisin
- Polipeptidler
- Aminoglikozidler
- Glikopeptidler (Vankomisin, Teikoplanin)
- Dalbavansin
- Telavansin
- Metronidazol

1.9.2.2. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmasına Göre Sınıflandırılması

Antibiyotiklerin etki mekanizmaları açısından sınıflandırılması Tablo 7 ve Şekil 2’de gösterilmektedir.

Tablo 7. Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması(Kurt vd. 2013)
ANTİBİYOTİKLER ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI

I. Bakteri hücre duvar sentezini bozan ve litik enzimleri aktive edenler
- Beta-Laktamlar (Penisilinler, Sefalosporinler, Monobaktamlar, Karbapenemler)
- Sikloserin
- Ristosetin
- Basitrasin
- Glikopeptidler (Vankomisin, Teikoplanin)
- Fosfomisin
- Dalbavansin
- Telavansin
II. Sitoplazma membran permeabilitesini bozanlar (Deterjan etkisi yapanlar)
- Polimiksinler
- Daptomisin
III. Ribozomlarda protein sentezini bozanlar
- Tetrasiklinler - Streptograminler
- Aminoglikozidler - Oksazolidinonlar
- Makrolidler - Fusidik asid
- Amfenikoller - Mupirosin
- Linkozamidler - Azalidler
- Glisilsiklinler - Ketolidler
IV. Bakteri genetik materyali üzerine etki yapanlar (DNA ve RNA sentezini bozanlar)
- Florokinolonlar
- Rifamisinler
- Nalidiksik asid
- Metronidazol
V. Bakteriyel antimetabolitler
- Sülfonamidler
- Sülfonlar
- izoniazid (INH)
- Etambutol
- Trimetoprim



Şekil 2. Antimikrobiyallerin etki mekanizması (Kurt vd. 2013)

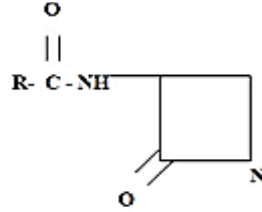
1.10. Bakteri Hücre Duvarının Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler

1.10.1. Beta Laktamlar

Beta-laktam grubu antibiyotikler, geniş etki spektrumları ve güvenilir özellikleriyle dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Dünya üzerinde kullanılmakta olan antibiyotiklerin %60'ını beta-laktam grubu antibiyotikler oluşturmaktadır. Yan etkisi bakımından düşük insidans'a sahip olması ve hemen hemen tüm bakteriyel enfeksiyonlarda etkili olmaları tercih edilmelerinde en büyük etkindir (Tanrıverdi, 2021).

Beta-laktamlar bakterilerin hücre duvarında yer alan peptidoglikan tabakasının sentezini bozarak bakterisidal etki gösterirler. Bakterilerin hücre duvarlarında bulunan peptidoglikan tabakası bakterilerin yapısal bütünlüğünü sağlamaktadır. Peptidoglikan tabakası kendisine çapraz bağlanan peptid zincirleri ile daha sağlam bir yapı kazanır. Bu çapraz bağlantılar N-asetil muramik asitin yapısında bulunan D-alanin D-alanin moleküllerinin transpeptidasyon reaksiyonu vasıtasıyla bir araya gelmeleri sonucunda oluşmaktadır. Transpeptidasyon reaksiyonunu meydana getiren enzimler penisilin bağlayan proteinler PBP olarak adlandırılmaktadır. Beta-laktam antibiyotiklerin hedefi bu PBP'lerdir. Beta-laktam antibiyotikler yapısal özellikleri ve uzay konfigürasyonları bakımından D-alanin D-alanin molekülüne benzerlik göstermektedir. Bu sebepten ötürü beta-laktamlar PBP

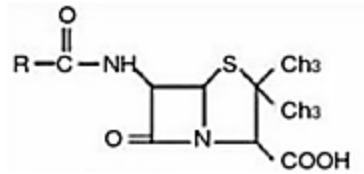
ile reaksiyona girerek D-alanin D-alanin molekülünün yerini almak suretiyle transpeptidasyonu etkilemektedir (Kıraç, 2011). Şekil 3’de beta-laktam halkasının kimyasal yapısı görülmektedir.



Şekil 3. Beta-Laktam halkası

1.10.1.1. Penisilinler

1928 yılında Alexander Fleming tarafından *P. notatum*’dan geliştirilen penisilin G 1941 yılında kullanıma girmiştir. Penisilinler bakterisidal etkili ilaçlardır. Gebelik durumunda endike ise kullanılabilir. Penisilinlere karşı alerjik reaksiyonlar gelişebilmektedir. Bu sebeple penisilin alerji öyküsü bulunan kişiler beta-laktam grubu antibiyotiklerin kullanılmasından önce gerekli olan deri testini yaptırmaları oldukça önemlidir (Topal vd., 2015). Penisilinlerin moleküler yapısı Şekil 4’de yer almaktadır.



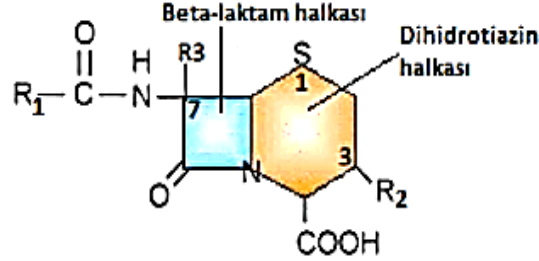
Şekil 4. Penisilinler’in moleküler yapısı (İbrahimli, 2019)

Penisilinler aminopenisilinler, doğal penisilinler, üreidopenisilinler, karboksipenisilinler, penisilinaza dirençli penisilinler olmak üzere beş gruba ayrılmaktadır (Saran vd., 2010; Khardori, 2006).

1.10.1.2. Sefalosporinler

Sefalosporinler β -laktam grubu antibiyotiklerdir. Biyokimyasal yapıları 7-aminosefalosporinik asiddir (7-ASA). Sefalosporinlerin moleküler yapısı Şekil 5’de gösterilmiştir. Sefalosporinlerin oral ve parenteral kullanılabilen türleri mevcuttur.

Sefalosporinler bakterisidal etkili antibiyotiklerdir. Sefalosporinler antimikrobik spektrumlarına göre kuşaklara ayrılmıştır.



Şekil 5. Sefalosporinlerin moleküler yapısı (Çakır, 2014)

Birinci kuşak sefalosporinler; sefalotin, sefazolin sefaleksil, sefadroksil, sefapirin, sefradin, sefhaloridin bu kuşakta yer alan sefalosporinlerdir. Sefalotin böbrekler üzerinde nefrotoksik etki gösterdiğinden günümüzde kullanılmamaktadır. Gram pozitif bakterilere karşı daha etkilidirler. Gram negatif bakterilere etkileri düşüktür. Birinci kuşaktan dördüncü kuşağa doğru gram pozitif bakterilere karşı etkinlik azalırken gram negatiflere olan etkinlik artmaktadır. Birinci kuşak sefalosporinler yumuşak doku enfeksiyonlarında ilk seçenektir. Cerrahi profilaksinin en önemli ilacı sefazolindir.

İkinci kuşak sefalosporinler; sefaklor, sefamondal, sefuroksim, sefotetan, sefoxitin, sefprozil bu kuşakta yer alır. Bu kuşakta yer alan sefalosporinlerin BOS'a geçişi iyi seviyede değildir. Gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerinde etkili olurlar.

Üçüncü kuşak sefalosporinler; seftazidim, sefaperazon, seftriakson, sefditoren, seftibüten, sefdinir, seftiotur, sefotaksim, sefiksim, ve seftizoksim bu kuşakta yer alan sefalosporinlerdir. Seftazidimin antipseudomonal etkinliği mevcuttur. *P. aeruginosa*'dan şüphe edilen enfeksiyonlarda seftazidim tercih edilmelidir. Ulusal ve Uluslararası alanda enfeksiyonların tedavisinde en çok kullanılan seftriaksondur. Seftriakson hepatotoksik etkileri olabilen ve ayrıca safra çamuru oluşturabilen bir sefalosporindir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin gram negatif bakterilerde daha etkili olduğu gram pozitif bakteriler üzerinde etkilerinin düşük olduğu bilinmektedir. BOS'a geçişleri iyi düzeydedir.

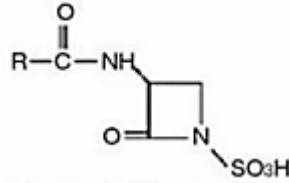
Dördüncü kuşak sefalosporinler; sefepim, sefpirom, sefazopran, sefluprenam ve sefkunom bu kuşakta yer almaktadır. Gram negatifler üzerinde daha etkilidir. Gram pozitif bakterilerdeki etkileri ise üçüncü kuşak sefalosporinlere göre daha yüksektir. BOS'a geçişleri iyi düzeydedir.

Beşinci kuşak sefalosporinler; Bu kuşakta yer alan sefalosporinler yeni geliştirilen ilaçlardır. Seftarolin, seftazolan ve seftabiprol bu kuşakta yer alır. MRSA enfeksiyonlarında etkili olan, tedavide kullanılabilen ilaçlardır. VRE'lere karşıda oldukça etkilidir (Yıldız vd., 2014).

Seftabiprol antipseudomonal etkinliğe sahiptir (Aydın vd., 2017).

1.10.1.3. Monobaktamlar

Günümüzde kullanılmakta olan monobaktam grubu antibiyotik aztreonam'dır. Aztreonam yalnızca gram negatif aerob bakteriler üzerinde etkilidir (Göker ve Gürler, 2007). Monobaktamların moleküler yapısı Şekil 6'da yer almaktadır.



Şekil 6. Monobaktamlar'ın moleküler yapısı (İbrahimli, 2019)

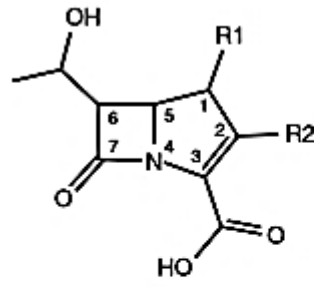
1.10.1.4. Karbapenemler

Şekil 7'de moleküler yapısı yer alan karbapenemler en geniş spektrumlu β -laktam antibiyotiklerdir. İmipenem ve meropenem ilk kullanıma giren karbapenemlerdir. Bunları daha sonra ertapenem ve doripenem izlemiştir. Karbapenemler β -laktamazlara dayanıklı ve aktivite gösterebilen antibiyotiklerdir; fakat günümüzde MBL ve serin karbapenemazları karbapenemlerin aktiviteleri üzerinde ciddi sorunlar yaratmaktadır (Le vd., 2010; Poirel vd., 2010). Gram negatif, gram pozitif ve anaerobik bakteriler üzerine etkilidirler. *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Enterococcus faecium* üzerinde etkileri yoktur (Kattan vd., 2008; Zhanel vd., 2007). İmipenem'in insanlarda bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanımında silastatinle kombine imipenem kullanılır.

Zira böbreklerde sentezlenen dehidropeptidaz enzimi imipenem aktivitesini kırmaktadır. Bu sebeple bu enzimi inhibe eden silastatin kombinasyonu kullanılır (Calandra vd., 1988). imipenem ve meropenem'e kıyasla ertapenem'in antimikrobik spektrumu dardır (Mülazimoğlu, 2010).

Ertapenem'i diğer karbapenemlerden ayıran en önemli özelliği dış membranında benzoik asid yerine meta grubunun yer almasıdır. Bunun sonucunda molekülün plazma proteinlerine bağlanma kapasitesi artar (Demir, 2013).

İmipenem/Silastatin merkezi sinir sistemi üzerinde toksik etki gösterebilmektedir. Meropenem menenjit tedavisinde kullanılabilmektedir (Mülazimoğlu, 2010). Ertapenem *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterococcus*'lara karşı etkili olamamaktadır (Yıldırım vd., 2009). Metisiline duyarlı *S. aureus* ve metisiline duyarlı koagülaz negatif *Staphylococcus*'ların bazı suşlarına karşı en etkili karbapenem doripenemdir. Klinik kullanıma ilk giren karbapenem imipenemdir. Meropenem yapısındaki metil grubu sayesinde böbrek dehidropeptidaz enzimine karşı oldukça dayanıklıdır. Ertapenem GSBL ve AmpC β -laktamaz üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ye karşı oldukça etkilidir (Özmen, 2013).



	<u>R1</u>	<u>R2</u>
Thienamycin	H	$\text{—S—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH}_2$
Imipenem	H	$\text{—S—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NHCH=NH}$
Meropenem	CH ₃	$\text{—S—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH—C(=O)—N(CH}_3)_2$
Ertapenem	CH ₃	$\text{—S—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH—C(=O)—NH—C}_6\text{H}_4\text{—COOH}$
Doripenem	CH ₃	$\text{—S—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH—CH}_2\text{—NHSO}_2\text{NH}_2$

Şekil 7. Karbapenemlerin moleküler yapısı (Durmuş, 2017)

1.10.1.5. Beta Laktam/ Beta Laktamaz İnhibitörü Kombinasyonlar

β -laktamazlar antibiyotiklerdeki β -laktam halkasını kırarak antibiyotik ilacın aktivitesini düşüren enzimlerdir. Dolayısıyla bazı antibiyotikler β -laktamaz inhibitörleriyle kombine edilerek β -laktamaz enzimine karşı korunurlar. En fazla kullanılan β -laktamaz inhibitörleri klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktamdır. Bunların kombinasyonları ampisilin/sulbaktam, sefoperazon/sulbaktam, amoksisilin/klavulanik asit ve piperasilin/tazobaktam şeklindedir. Antimikrobik spektrumu en geniş olan kombinasyon piperasilin/tazobaktamdır. Beta- laktamaz inhibitörleri sadece Ambler sınıf A β -laktamaz olan penisilinaz, TEM-1, TEM-2 ve SHV-1

üzerinde etkilidir. Piperasilin/tazobaktam antipseudomonal etkinliğe sahiptir (Sili vd., 2010).

1.10.2. Glikopeptidler

Vankomisin ilk defa *Amycolatopsis orientalis* adı verilen mikroorganizmanın fermentasyonu sonucu elde edilmiştir. Vankomisin ve teikoplanin bu grupta yer alır. Vankomisin 1956 yılında sağlık tesislerinde enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. MRSA enfeksiyonlarında vankomisin ilk tercihtir. Vankomisin ve teikoplanin bakterisidal antibiyotiklerdir. Vankomisin ve teikoplanin gram pozitif bakterilerde hücre duvarında bulunan peptidlerin D-ala-D-ala dizisine bağlanarak peptidoglikan oluşumunu inhibe eder (Öncül, 2010; Sancak, 1999).

Glikopeptid grubu antibiyotikler MRSA, *Streptococcus*'lar, *Enterococcus*'lar, *Corynebacterium*, *Bacillus* türleri, *Listeria monocytogenes*, *Actinomyces*, *Clostridium* ve *Peptostreptococcus* 'lar üzerinde etkilidirler (Saran vd., 2010).

Teikoplanin 1984'den itibaren klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Yapısal özellikleri ve antimikrobiyal etkinliği açısından vankomisinle benzer özellikler taşımaktadır. Teikoplanin *Actinoplanes teichomyceticus*'dan elde edilmektedir (Öncül, 2010).

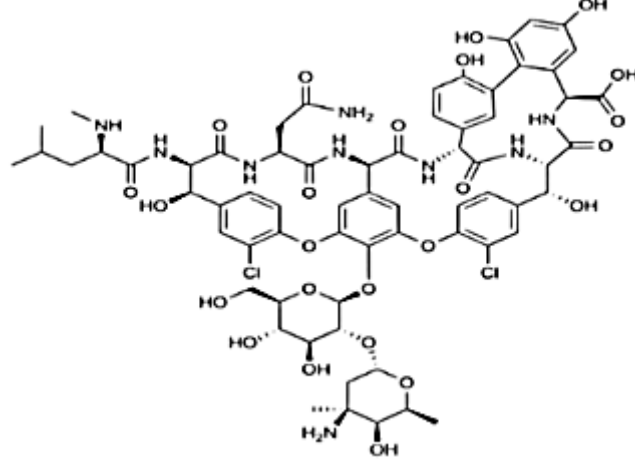
Vankomisin ve teikoplanin'in en çok tercih edildiği klinik durumlar *Staphylococcus aureus* (metisilin dirençli) ve *Staphylococcus epidermidis* (metisilin dirençli) enfeksiyonlarıdır.

E. faecium, *Enterococcus faecalis*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* ve *Enterococcus gallinarum* suşlarının vankomisin'e karşı dirençli olduğu saptanmıştır (Öncül, 2010).

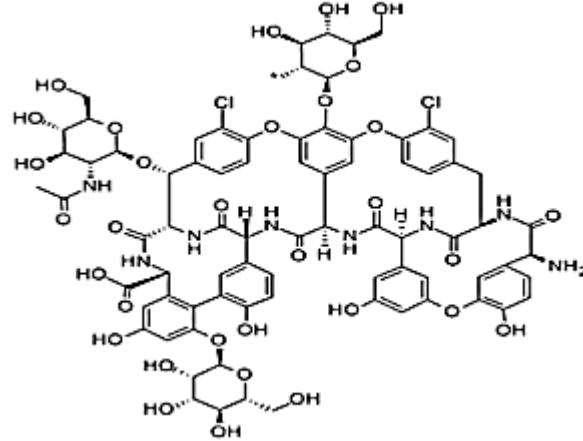
Vankomisin sadece gram pozitif mikroorganizmalar üzerinde etkili olmaktadır. Gram negatif bakteriler, mikrobakteriler ve mantarlar üzerinde etki göstermemektedirler. (Öncül, 2010).

S. aureus, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *E.faecalis*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridia*, *Clostridium tetani*, *C. perfringens*, *Clostridium difficile* ve *Actinomyces* gibi aerob ve anaerob gram pozitif mikroorganizmalara karşı oldukça

etkilidir (Acar, 2006). Vankomisin ve teikoplanin'in kimyasal yapıları Şekil 8, 9'da yer almaktadır.



Şekil 8. Vankomisin'in kimyasal yapısı (Yunusoğlu vd., 2020)



Şekil 9. Teikoplanin'in kimyasal yapısı (Yunusoğlu vd., 2020)

Fosfomisin ilk olarak *Streptomyces* kültürlerinden 1969 yılında elde edilmiştir. Fosfomisin bakteri hücre duvarının sentezi için önem arz eden murA enzimine bağlanarak hücre duvarının sentezini inhibe eder ve böylece bakterisidal etki gösterir. Ayrıca bakteri fimbrialarının sentezini ve hareket yeteneklerini kısıtlayıcı etkide bulunarak gram negatif ve gram pozitif üropatojenik mikroorganizmaların üriner sistem epiteline ve idrar kataterlerinin iç çeperlerine yapışmasını engeller.

Fosfomisin aminoglikozidlerle birlikte kullanıldığında aminoglikozidlerin nefrotoksik etkilerini hafiflettiği deneysel çalışmalarda tespit edilmiştir (Baylan, 2010; Hazırolan, 2020).

Fosfomisin geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. MRSA, *Enterococcus*’lar, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *E.coli* suşlarında bakterisidal etkinliklerini gösterirler. *Acinetobacter baumannii* fosfomisine dirençlidir. Ayrıca *Pseudomonas*, *Morganella morganii* ve *Staphylococcus saprophyticus* suşlarında %40, %80, %20’sinin fosfomisine dirençli olduğu belirtilmektedir. *Bacteriodes fragilis* ve *L. monocytogenes* fosfomisine dirençlidir (Baylan, 2010).

1.11. Hücre Zarı Bütünlüğünü Bozan Antibiyotikler

1.11.1. Polimiksinler

Mikroorganizmalar için gerekli olan maddelerin dış ortamdan difüzyon veya aktif taşımayla hücre içine alınmasında sitoplazma zarı osmotik bir engel oluşturmaktadır. Sitoplazma zarına etkili antibiyotikler zarnı geçirgenliğini artırarak sitoplazma içinde bulunan ufak moleküllerin (nükleotidler, aminoasitler, potasyum) sitoplazma dışına çıkmasına neden olarak mikroorganizmanın ölümüne sebep olmaktadır (Öztürk,1997). Polimiksinlerin insanlarda kullanılan formları kolistin (Polimiksin E) ve polimiksin B dir (Saran vd.,2010).

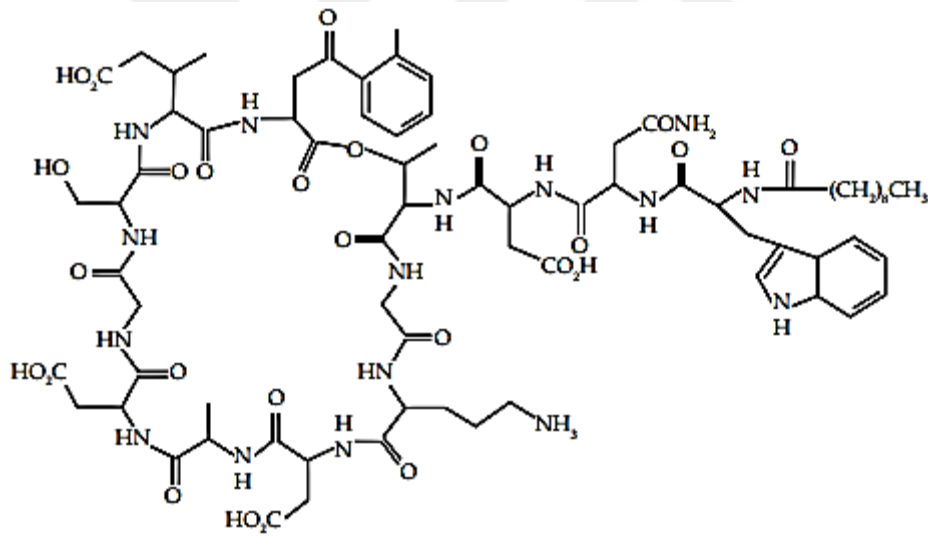
Nozokomiyal enfeksiyonlar içinde *A. baumannii*’nin etken olduğu enfeksiyonlar oldukça büyük öneme sahiptir. Çoklu ilaç direnci gösteren *A. baumannii* enfeksiyonlarında ilk tercih olarak karbapenemler kullanılmaktadır; Fakat karbapenemlere direnç gelişimi gözlemlendiğinden son seçenek olarak kolistin *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Polimiksinler gram negatiflere(aerob) oldukça etkilidirler. Polimiksinlerin nefrotoksik ve nörotoksik etkileri bulunmaktadır. Bu sebeple doz ayarlaması oldukça önemli bir husustur (Coelho vd., 2004; Sesli Çetin, 2011).

Polimiksin B gram pozitif bakteriler üzerinde etkili olmamaktadır. Etki spektrumu açısından kolistin’e benzerlik göstermektedir. Kolistin toprakta bulunan *Bacillus colistinus*’tan üretilmektedir. Kolistin *A. baumannii*, *P.aeruginosa* üzerine

bakterisidal etkili olmakta iken, *Proteus*, *B. cepacia*, *Providencia*, *Serratia* ve *Edwardsiella* türlerine karşı etkili olamamaktadır (Özgür Akın, 2009).

1.11.2. Daptomisin

Streptomyces roseosporus türlerinin ürettikleri Şekil 10'da kimyasal yapısı gösterilen daptomisin lipopeptid yapıda bir antibiyotiktir. Daptomisin gram pozitif bakterilerde hücre duvarında bulunan lipoteikoik asit içinde transmembran kanallar yaratmak suretiyle bakteri hücre zarı sentezini blokaja uğratmaktadır. Antimikrobik spektrumları içinde gram pozitif aerob ve anaerob bakteriler bulunmaktadır (Hobbs vd., 2008). *Staphylococcus*'lar, *Enterococcus*'lar, *Streptococcus*'lar, *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Bacillus* cinsleri, *Corynebacteria* ve *Clostridium*'lara karşı oldukça etkilidir. MRSA ve VRE'lerin sebep olduğu enfeksiyonlarda daptomisin oldukça iyi bir seçenektir (Tabak, 2010).



Şekil 10. Daptomisin'in kimyasal yapısı (Tabak, 2010).

1.12. Protein Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler

1.12.1. 30S Ribozomal Alt Üniteyi Etkileyenler

1.12.1.1. Aminoglikozidler

Kanamisin, tobramisin, amikasin, streptomisin, dibekasin, netilmisin, gentamisin, sisomisin, isepamisin, neomisin, paramomisin ve spektinomisin aminoglikozid grubu antibiyotiklerdir (Saran vd., 2010). Aminoglikozidler bakteri ribozomlarının 30S alt birimine geri dönüşümsüz olarak bağlanmak suretiyle mRNA'nın 30S ribozomal alt üniteye bağlanmasını engelleyerek protein sentezini inhibe ederler ve bakterilerin ölümüne yol açarak bakterisidal etki gösterirler. Aminoglikozidler nefrotoksik ve ototoksik yan etkiler gösterebilmektedir. Antimikrobik spektrumlarına baktığımızda aerob gram negatif basiller üzerinde daha etkili oldukları saptanmış olup gram pozitif bakterilere karşı etkinliklerinin zayıf olduğu bilinmektedir. Streptomisin bruselloz, tularemi, veba ve tüberküloz tedavisinde kullanılmaktadır. Tobramisin ise *Pseudomonas*'a bağlı gelişen enfeksiyonlarda aminoglikozidler içerisinde ilk tercihtir. Aminoglikozidler Beta-laktam antibiyotiklerle birlikte kullanılırsa sinerjistik etki gösterirler (Yamazhan, 2007).

Aminoglikozidler genetik kodun yanlış okunmasına da sebep olmaktadır. Ancak spektinomisin de bir aminoglikozid grubu antibiyotik olmasına rağmen mRNA'nın yanlış okunmasına sebebiyet vermemekte ve bakterisid etki göstermemektedir (Öztürk, 1997).

1.12.1.2. Tetrasiklinler

Oksitetrasiklin, tetrasiklin, demeklosiklin, doksisisiklin ve minosiklin tetrasiklin grubu antibiyotiklerdir. Zaman içerisinde tetrasiklinlere direncin gelişmesiyle tetrasiklinlerin bir jenerasyonu olan glisilsiklinler geliştirilmiştir. Tetrasiklinler bakteriyostatik etkili geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Gram pozitif aerob ve gram negatif aerob birçok bakterinin neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılmaktadır (Usluer, 2007). Tetrasiklinler pasif difüzyon ya da aktif transport yoluyla bakteri hücrelerine girerek ribozomun 30S alt birimine bağlanır ve aminoasit

tRNA'nın ribozoma bağlanmasını engellemek suretiyle protein sentezini inhibe eder (Akyıldız E). Tetrasiklinler *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Riketsia* türleri, *Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Leishmania majör*, *Trichomonas vaginalis* ve *Toxoplasma gondii*'ye karşı etkilidir. Ayrıca birçok anaerob bakteriye karşıda etkilidirler (Usluer, 2007).

1.12.1.3. Glisilsiklinler

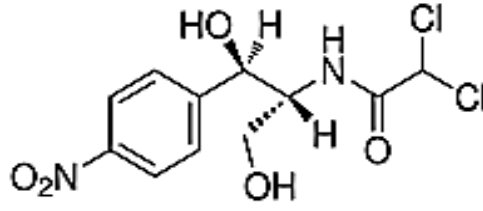
Glisilsiklinler, tetrasiklinlerin yapısında değişiklikler yapılarak geliştirilen yarı sentetik tetrasiklin jenerasyonundan gelen bir antibiyotik grubudur. Tigesiklin bu grupta yer almaktadır. Tetrasiklinlere karşı gelişen bir direncin sonucu olarak glisilsiklinler geliştirilmiştir ve tetrasiklinlerin aktivitesini kıran bakteriyel direnç mekanizmaları glisilsiklinleri etkilememektedir. Tigesiklin bakterilerde protein sentezini inhibe ederek bakterilerin üremesini durdurur. Antimikrobik spektrumları içerisinde gram pozitif ve gram negatif aeroblar/anaeroblar bulunmaktadır. Ayrıca metisilin dirençli *S. aureus*, penisilin dirençli *S. pneumoniae*, vankomisin dirençli *Enterococcus* lar, GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* gibi çoklu ilaca direnç gösteren bakterilere karşıda oldukça etkilidirler (Ulusoy, 2006).

1.12.2. 50S Ribozomal Alt Üniteyi Etkiliyenler

1.12.2.1. Kloramfenikol

Kloramfenikol bakterilerde peptidil transferaz'ın etkinliğini bloke ederek peptid bağı oluşumunu bozar ve protein sentezini inhibe ederek etkisini gösterir. Ayrıca bakteri ribozomlarına mRNA'nın bağlanmasını da inhibe edebilir (Öztürk, 1997).

Kloramfenikol bakteriyostatik bir antibiyotiktir. Ancak *Haemophilus influenzae*, *S.pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis* gibi menenjal enfeksiyonlarda bakterisidal etki gösterir. Kloramfenikol kemik iliği üzerinde ciddi yan etkileri olan bir antibiyotiktir. Bu sebeple doz ayarlaması oldukça önemlidir. Kloramfenikol anaerob bakterilere etkili önemli antibiyotiklerden biridir (Usluer, 2007). Kloramfenikol'un sahip olduğu moleküler yapı Şekil 11'de yer almaktadır.



Şekil 11. Kloramfenikol'ün moleküler yapısı (Zari Kan, 2016)

1.12.2.2. Makrolidler ve Ketolidler

Klaritromisin, eritromisin, azitromisin, roksitromisin, diritromisin, fluritromisin, spiramisin, josamisin, midekamisin, rokitamisin, miokamisin makrolid grubu sefromisin ve telitromisin ketolid grubu antibiyotiklerdir (Saran vd., 2010).

Makrolid grubu antibiyotiklerin ilk keşfedileni 1952 yılında *Streptomyces erythreus*'dan elde edilen eritromisindir. 1980-1990 yılları arasında ise roksitromisin, azitromisin ve klaritromisin piyasaya sürülmüştür. Süreç içerisinde bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç geliştirilmesi araştırmacıları yeni antibiyotiklerin keşfine yönlendirmiş ve makrolidlerin bir sınıfını oluşturan yarı sentetik antibiyotik grubu ketolidler keşfedilmiştir. Makrolidlerin ana yapısını makrosiklik lakton halkası ve buna eklenmiş şekerler oluşturmaktadır. Makrolid grubu antibiyotikler bakteri ribozomlarının 50S alt birimine bağlanarak tRNA'nın bu bölgeye bağlanmasını ve peptid zincirinin uzamasını önlerler. Böylece bakterilerde protein sentezini geri dönüşümlü inhibe ederek bakterilerin üremesini durdurucu veya yavaşlatıcı bakteriyostatik etki gösterirler. Ketolidler de bakteri ribozomlarında 50S alt üniteye bağlanarak protein sentezini inhibe ederler; Ancak Ketolidler makrolidlerden 30S alt birimin oluşumunda inhibe etme özellikleriyle ayrılırlar. Makrolidlerin antimikrobik spektrumları içerisinde birçok gram pozitif ve gram negatif bakteriler, *Mycoplasmalar* ve çeşitli *Riketsia* suşları bulunmaktadır. Enterobacteriaceae ve *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarında makrolidler etkili olamamaktadır (Aydın, 2007).

1.12.2.3. Linkozamidler

Klindamisin ve linkomisin linkozamid grubu antibiyotiklerdir. Linkozamidlerin antimikrobik spektrumları ve etki mekanizmaları eritromisine benzerlik göstermektedir. Linkozamidler bakteri ribozomlarında 50S alt üniteye

bağlanıp protein sentezini inhibe ederler ve bakteriyostatik etki gösterirler. Klindamisin antibakteriyel etkinliği açısından linkomisine göre daha iyidir. Klindamisin *Bacteriodes fragilis* enfeksiyonlarında en etkili antibiyotiklerdendir. Linkozamidler gram pozitif bakteriler, bazı *Mycoplasma* türleri, anaeroblar ve protozoonlara bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde oldukça etkilidir. *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türleri linkozamidlere doğal dirençlidir. Klindamisin diğer antibiyotiklerle kombine edilmek suretiyle *Toxoplasma*, *Pneumocystis carinii*, *babesiosis* ve *P. falciparum* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Linkozamidlerin BOS'a geçişleri zayıftır. Dolayısıyla menenjit tedavisinde kullanımları uygun değildir (Aydın, 2007; Saran vd., 2010).

1.12.2.4. Streptograminler

Streptograminler makrolid, linkozamid, ve streptogramin (MLS) ailesi içinde yer alan ve *Streptomyces pristinaspiralis*'den köken alan bir antibiyotik grubudur. Quinupristin(Streptogramin A) ve dalfopristin (Streptogramin B) streptograminler grubunda yer alan antibiyotiklerdir. Dalfopristin ve quinupristin ribozomlarda makrolid ve linkozamid grubu antibiyotiklerle aynı bölgeye bağlanırlar. Bu sebepten ötürü bu gruplar içinde çapraz direnç sık görülür. Quinupristin ve dalfopristin tek başlarına kullanıldıklarında zayıf antibakteriyel özelliğe sahip olmalarına karşın kombine edildiklerinde yarattıkları sinerjistik etkiyle oldukça iyi bir antibakteriyel etki göstermektedir. Q/D bakteri ribozomlarının 50S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe etmek suretiyle etki gösterirler. Protein sentezinin erken basamağında Dalfopristin geç basamağında ise Quinupristin etkilidir. Q/D kombinasyonunun birlikte oluşturdukları güçlü sinerjistik etki sebebiyle genellikle bakterisidal etki gösterir. *S.aerus*, *S.epidermidis*, *S. pyogenes* ve *S. pneumoniae* üzerinde bakterisidal etki gösterirken *Enterococcus*'lara karşı bakteriyostatik etki gösterir. Q/D kombinasyonunun antimikrobik spektrumu içerisinde gram pozitifler, Vankomisin dirençli ve duyarlı *E. faecium*, metisilin dirençli ve duyarlı *S.aerus*, koagülaz negatif *Staphylococcus*'lar, *S.pneumoniae*, *S.agalactiae*, A grubu Beta hemolitik *Streptococcus*'lar, *Corynebacterium jeikeium*, *Listeria monocytogenes*, *M. catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* yer alır. *Enterococcus faecalis* ve anaerob mikroorganizmaların

çoğunluğu Q/D ye dirençlidir. Enterobacteriaceae üyeleri, *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri Q/D ye doğal dirençlidir (Ulusoy, 2004).

1.12.2.5. Oksazolidinonlar

Linezolid bu grubun ilk üyedir. Bakterilerde ribozomun 50S alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Gram pozitif bakteriler üzerinde oldukça etkilidir, MRSA, vankomisin dirençli *E. faecalis* ve vankomisin dirençli *E. faecium* üzerinde etkilidirler. Linezolid protein sentezini inhibe eden diğer antibiyotiklerle çapraz direnç göstermez. *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* ve *Nocardia* türleri üzerinde etkilidir (Usluer, 2007).

1.13. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Edenler

1.13.1. DNA Sentezini İnhibe Edenler

1.13.1.1. Kinolonlar

Kinolonlar kimyasal metodlarla üretilen sentetik antibiyotiklerdir. İlk keşfedilen kinolon 1962 yılında nalidiksik asid olmuştur. Kinolon grubu antibiyotikler dört kuşağa ayrılmaktadır. Birinci kuşak kinolonlar; nalidiksik asid, oksolinik asid, sinoksasin, piromidik asid, pipemidik asid, flamekin dir. İkinci kuşak kinolonlar; norfloksasin, pefloksasin, enoksasin, siprofloksasin, lomefloksasin, ofloksasin dir. Üçüncü kuşak kinolonlar; levofloksasin, sparfloksasin, gatifloksasin, grepafloksasindir. Dördüncü kuşak kinolonlar ise; trovafloksasin, moksifloksasin, gemifloksasin dir. Birinci kuşak kinolonlar gram negatif aerob bakterilere karşı etkiliyken aerob gram pozitif bakteriler ve anaerob bakterilere karşı etkisizdir. Birinci kuşak kinolonlar günümüzde kullanılmamaktadır. Kinolonların moleküler yapısına flor eklenmesiyle florokinolonlar adı verilen ikinci kuşak kinolonlar geliştirilmiştir. Florokinolonların gram negatiflere etkisi birinci kuşağa göre daha iyidir. Ayrıca florokinolonlar gram pozitif etkinlikte göstermektedir. Üçüncü kuşak kinolonlarda ise gram pozitiflere karşı etkinlik ikinci kuşağa göre daha iyidir ve anaerob bakterilere karşıda orta düzeyde etkinlik mevcuttur. Fakat üçüncü kuşak kinolonların çoğu yan etkileri nedeniyle kullanılmamaktadır. Levofloksasin

günümüzde de kullanılan tek üçüncü kuşak kinolondur. Dördüncü kuşak kinolonlarda ise pnömokoklara ve anaerob bakterilere karşı etkinlik diğer kuşaklara nazaran çok daha güçlüdür. Ülkemizde en fazla kullanılan kinolon siprofloksasindir. Siprofloksasin'in antipseudomonal etkinliği mevcuttur (Ulusoy, 2010).

Kinolonlar replikasyon, rekombinasyon ve transkripsiyon olayları açısından önem arz eden DNA giraz enzimini inhibe etmek suretiyle DNA sentezini önlemektedirler. Bunun sonucunda bölünme yeteneğini gösteremeyen bakteriler kinolonların bakterisidal etkisiyle ölürler. Kinolonların güçlü bakterisidal etkileri mevcut olmakla beraber yan etki olasılıkları da zayıftır. Geniş antimikrobik spektruma sahiptirler. Aerob gram negatiflerin büyük bir bölümüne karşı oldukça etkilidirler. Ayrıca gram pozitif bakteriler ve *Mycobacterium* 'lara karşıda etkili oldukları bilinmektedir (Akkaya, 1997).

1.13.1.2. Metronidazol

Bakterisidal etkili olup nitroimidazol türevi bir antibiyotiktir. Metronidazol'e duyarlı mikroorganizmalar hücre içine girdikten sonra ilacın nitro grubu bakterilerdeki nitroredüktaz enzimi tarafından sitoplazmada indirgenerek toksik ara metabolitlere veya serbest radikallere dönüştürülür. Bu toksik ara ürünler ve serbest radikaller hücre DNA'sına bağlanıp hasara yol açmak suretiyle hücrenin ölümüne yol açar. ilacın bakteri hücrelerine girmesi ve aktivite göstermesi pH dan etkilenmez (Akyıldız, 2010).

1.13.2. RNA Sentezini İnhibe Edenler

1.13.2.1. Rifampisin

Rifampisin, RNA polimeraz enziminin sentezini bloke etmek suretiyle bakteriler üzerinde aktivite gösterir. Bu antibiyotik bakterisidal etkilidir.

1.14. Bakteriyel Antimetabolitler

1.14.1. Sulfonamidler ve Trimethoprim

Sulfonamidlerin geliştirilmesi Domagk'ın 1932 'de *Streptococcus*'ların farelerde neden olduğu enfeksiyonların tedavisi amacıyla sulfakrizoidinin'i kullanması ve bunun tedavide etkili olduğunu saptamasıyla başlamıştır. Sulfonamidler mikroorganizmalarda folik asid sentezi için elzem olan P-amino benzoik asidin yerini almak suretiyle nükleik asit sentezini bozarlar ve mikroorganizmaların üremesini durdurarak bakteriyostatik etki gösterirler. Antimikrobik spektrumları içerisinde birçok gram pozitif ve gram negatif bakteriler, *Actinomyces*, *Chlamydia*, *Plasmodium*, *Toxoplasma* spp. bulunmaktadır. Günümüzde en çok kullanılan sulfonamid trimethoprimle kombine edilen Trimethoprim /sulfomethaksazol'dür. Sulfadiazin, Sulfodoksin, Sulfametizol sulfonamid grubu antibiyotiklerdendir (Yamazhan, 2007).

1.15. Etki Mekanizması Bilinmeyen Antibiyotikler

1.15.1. Nitrofurantoin

Nitrofurantoin yalnızca üriner sistem enfeksiyonlarında profilaktik veya tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Tam olarak açıklanabilmiş bir etki mekanizması yoktur. Bazı araştırmacılar tarafından bakterilerde enzim sistemlerini inhibe ettiklerine yönelik bulgular saptanmıştır. Bir görüşe göre ise nitrofurantoin bakterilerde ATP sentezinde gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonlarda pürivattan asetilkoenzim A oluşumunu inhibe etmektedir. Nitrofurantoin birçok gram pozitif ve negatif bakterileri etkileyen geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (Özsüt, 1991).

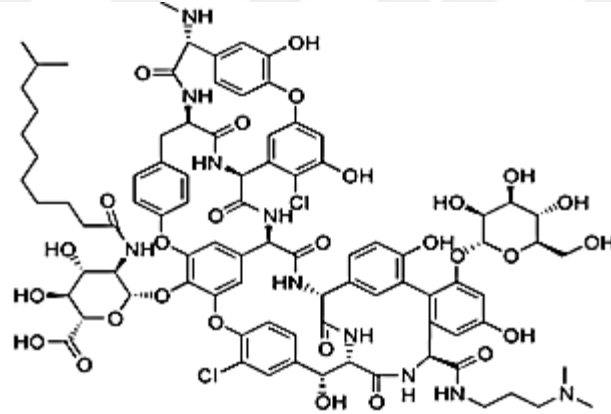
1.16. Yeni Geliştirilen Antibiyotikler

Bakterilerde antibiyotik direncinin giderek artması ve yaygın hale gelmesi halk sağlığını olumsuz etkileyen enfeksiyonların risk boyutunu da arttırmaktadır. Patojenik mikroorganizmalar var olan direnç mekanizmalarının yanı sıra yeni direnç mekanizmaları geliştirmektedir. Dolayısıyla mikroorganizmalarda gelişen bu yeni

direnç mekanizmaları ve çoklu ilaca direnç durumları araştırmacıları yeni antimikrobiyal ilaçların keşfine yönlendirmektedir (Aydın Çınar ve Yalçın, 2017).

1.16.1. Telavansin

Telavansin glikopeptid grubu ve vankomisin türevi bir antibiyotik ilaçtır. Şekil 12’de telavansin’in kimyasal yapısı yer almaktadır. Telavansin hücre duvarı sentezini inhibe etmek ve hücre membranının depolarizasyonuna etki etmek suretiyle ikili bir etki mekanizması göstermektedir. Telavansin MRSA, vankomisine orta duyarlı *S. aureus* (VISA), vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA) ve pnömokoklar dahil gram pozitif bakteriler üzerinde bakterisidal etki göstermektedir. Vankomisine göre daha uzun post antibiyotik etki süresine sahiptir. Daptomisin ve linezolid dirençli MRSA’lara karşıda etkili olmaktadır. Diğer glikopeptidlerden farklı bir özelliği konsantrasyona bağlı etkinlik göstermesidir (Jagan vd., 2019; Duncan vd., 2019; Bassetti vd., 2020).

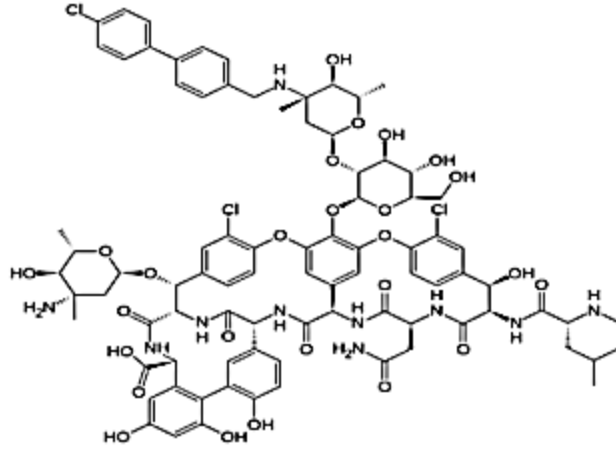


Şekil 12. Telavansin’in kimyasal yapısı (Yunusoğlu vd., 2020)

1.16.2. Oritavansin

Şekil 13’de kimyasal yapısı gösterilen oritavansin yarı sentetik ikinci kuşak lipoglikopeptiddir. Etki mekanizması telavansine benzemektedir. Hücre duvar sentezini inhibe etmek, hücre zarı geçirgenliğini bozmak ve RNA sentezini bozmak suretiyle güçlü bakterisidal etki göstermektedir (Hahn vd., 2016; Baxa vd., 2019; Redell vd., 2019). MRSA, VRSA, *B. anthracis* ve *C. difficile*’ye karşı etkilidir (Heine vd., 2008). Gram negatif bakterilere karşı etki göstermemektedir (Aydın

Çınar ve Yalçın, 2017). Yarı sentetik olarak üretilmiş, vankomisin türevi bir antibakteriyel ajan olmasından dolayı vankomisine benzer şekilde nefrotoksik etki göstermektedir (Shah, 2015). 2014 yılında onay almıştır (Akbal vd., 2018).



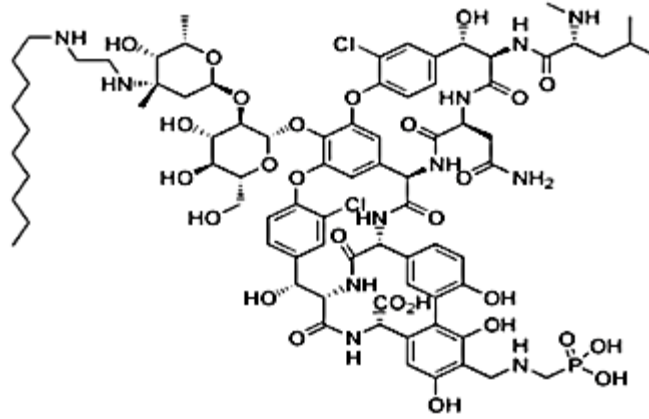
Şekil 13. Oritavansin'in kimyasal yapısı (Yunusoğlu vd., 2020)

1.16.3. Dalbavansin

Dalbavansin ikinci kuşak lipoglikopeptiddir. Teikoplanin türevi bir antibiyotiktir (Zhanel vd., 2010). Dalbavansin'in sahip olduğu kimyasal yapı şekil 14'de yer almaktadır.

Dalbavansin, teikoplanin'e kıyasla koagülaz negatif *Staphylococcus*'lar üzerinde daha etkilidir. Serum düzeylerinin yüksek olması, farmakodinamik etkilerinin güçlü olması gibi özellikleri sayesinde haftada bir doz uygulanması ile iki haftalık tedaviye imkan oluşturmaktadır (Buckwalter ve Dowell, 2005).

MRSA, anaerobik *Streptococcus*'lar, *Clostridium* ve *Corynebacterium*'lara karşı oldukça etkilidir (Jones vd., 2013). 2014 yılında onay almıştır (Shah, 2015).



Şekil 14. Dalbavansin'in kimyasal yapısı (Yunusoğlu vd., 2020)

1.16.4. Seftabiprol

Seftabiprol geniş spektrumlu sefalosporin grubu bir antibiyotiktir. Seftabiprol' un antimikrobik spektrumu içerisinde MSSA, MRSA, metisilin duyarlı ve dirençli koagülaz negatif *Staphylococcus*, *S. pneumoniae*, ampisilin duyarlı *E. faecalis* yer almaktadır. *E. faecium*'a karşı etkili değildir. Seftabiprol antipseudomonal etkinliğe sahiptir. GSBL pozitif bakteriler, *Acinetobacter* türleri ve *Stenotrophomonas maltophilia* ya karşı etkili değildir (Hodille vd., 2016).

1.16.5. Seftarolin

Seftarolin yeni geliştirilen bir sefalosporindir. MRSA enfeksiyonlarında etkili bir antibiyotiktir. Antimikrobik spektrumu içerisinde MRSA, *N. meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae* yer almaktadır (Arshad vd., 2017). GSBL pozitif bakterilere ve pseudomonaslara karşı etkisizdir (Zhanel vd., 2009).

1.16.6. Seftozolan/Tazobaktam

Sefalosporin grubu seftozolan ve β -laktamaz inhibitörü tazobaktamın kombinasyonu şeklinde yeni geliştirilen bir antibiyotiktir. Antipseudomonal etkinliğe sahip bir antibiyotiktir. Ayrıca GSBL pozitif ve AmpC pozitif bakteriler üzerinde etkilidirler (Zamorano vd., 2010).

1.16.7. Seftazidim/Avibaktam

Avibaktam bir β -laktamaz inhibitörüdür. Seftazidim/Avibaktam kombinasyonu seftazidim'in Enterobacteriaceae ve *P. aeruginosa* üzerinde in vitro

etkisini yükseltmektedir. Ancak bu kombinasyon seftazidim'in *Acinetobacter*, *Burkholderia* ve gram negatif anaerob bakterilere olan etkisinde bir değişikliğe yol açmaz (Crandon vd., 2012).

1.16.8. Seftarolin/Avibaktam

Seftarolin/Avibaktam KPC, GSBL ve AmpC pozitif Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* ve *B. cepacia*'ya karşı oldukça etkilidir. Seftarolin/Avibaktam kombinasyonu diyabetik ayak yaralarında *S. aureus*'un neden olduğu enfeksiyonlarda oldukça etkilidir (Sader vd., 2013; Livermore vd., 2008).

1.17. Antibiyotik Direnci

Yeryüzünde en eski geçmişe sahip canlılar mikroorganizmalardır. Bunun en önemli etkeni değişen koşullara hızlı bir şekilde adaptasyon gösterme yetenekleridir. Mikroorganizmalar bu yetenekleri sayesinde her yeni geliştirilen antibiyotiklerden etkilenmeden kaçmak için bir yol bulmaktadır. Bunun sonucunda da ortaya antibiyotiklere karşı direnç sorunu ortaya çıkmaktadır. Antibiyotik direnci genellikle sonradan kazanılmakla beraber bazı mikroorganizmalarda doğal olarak da antibiyotik direnci bulunabilir (Demirtürk ve Demirdal, 2004).

Antibiyotiklere karşı doğal direnç bakterilerin temel özelliğidir ve ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen bir durum değildir. Doğal direnç mikroorganizmaların türlerinin özelliklerine bağlı olarak ilacın etkilediği hedef yapıyı bulundurmamaları ya da ilacın yapısal bir özelliğe bağlı olarak hedefine ulaşamamasından kaynaklanmaktadır. Örnek olarak; gram negatif bakterilerde ilacın bakteri dışı membran'ından geçememesi vankomisin'e karşı doğal direnci oluşturmaktadır. *Mycoplasma* 'lar gibi hücre duvarı bulunmayan mikroorganizmalarda, hücre duvarı sentezini bozan antibiyotiklerden biri olan penisilinlere karşı doğal dirençlidir (Jawetz vd., 1995; Yüce, 2001).

Mikroorganizmalarda kazanılmış direnç ise mikroorganizmanın genetik özelliklerinde meydana gelen değişimlere bağlı olarak daha önce duyarlı oldukları antibiyotiklere karşı dirençli bir hale gelmeleri ve etkilenmemeleri şeklinde ortaya çıkmaktadır. Genetiğe bağlı direnç kromozomal veya kromozom dışı yapılara bağlı olarak gelişebilmektedir (Jawetz vd., 1995; Yüce, 2001).

Kromozomal direnç, mikroorganizmaların kromozomlarında spontan bir şekilde meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Spontan mutasyonlar çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenlere bağlı olarak meydana gelebilir ve mikroorganizmaların hücrelerinde bazı yapısal değişimler meydana gelir. Buna bağlı olarak mikroorganizma hücrelerinin antibiyotiğe karşı geçirgenliği azalabilir veya hücrenin içinde antibiyotığın hedefinde değişimler meydana gelebilir. Eritromisin, linkomisin, streptomisin gibi antibiyotiklere karşı bu tarz bir direnç gelişebilmektedir (Jawetz vd., 1995; Yüce, 2001).

Kromozom dışı yapılara bağlı olarak gelişen direnç ise çeşitli mekanizmalarla transfer edilen plazmid, transpozon ve integron olarak isimlendirilen genetik yapılar vasıtasıyla ortaya çıkmaktadır (Jawetz vd., 1995; Yüce, 2001).

Belirli bir antibiyotiğe karşı dirençli olan mikroorganizmalar bu antibiyotikle benzer kimyasal yapıya veya benzer etki mekanizmasına sahip diğer antibiyotiklere de direnç gösterebilir. Bu durumda çapraz direnç denilen olaydan bahsedilir. Neomisin-kanamisin arasında çapraz direnç sık olmamakla birlikte ilgisiz antibiyotikler eritromisin-linkomisin arasında da görülebilir (Jawetz vd., 1995; Yüce, 2001).

Mikroorganizmalarda antibiyotik direnci çeşitli direnç mekanizmalarıyla meydana gelmektedir. Bunlar; bakteriyel membran değişiklikleri, ilacın bağlandığı reseptör veya bağlanma bölgesinde oluşan değişiklikler, Antibiyotığın enzimatik inaktivasyonu, ve alternatif bir metabolik yolun kullanılmasıdır (Yüce, 2001).

1.18. Beta- Laktam Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları

Beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen direnç mekanizmaları; Enzimler yoluyla ilacın inaktive edilmesi, hedef moleküllerde değişiklik, ilacın hücre içine girişinin engellenmesi, Hücreye giren antibiyotığın dışarı pompalanması şeklinde gelişen mekanizmalardır.

1.18.1. Enzimler Yoluyla İlacın İnaktive Edilmesi

Beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde özellikle Beta-laktamaz enzimlerinin faaliyeti önem arz etmektedir. Beta-laktamaz enzimleri Beta-laktam halkasının yapısında bulunan karbonil grubuyla ester köprüsü oluşturmak

suretiyle siklik armid bağıını bozar. Böylece Beta-laktam antibiyotiğinin aktivite göstermesini engeller (Forbes vd., 2003; Göker ve Gürler, 2007).

1.18.2. Hedef Moleküllerde Değişiklik

PBP olarak isimlendirilen ve bakterilerin hücre duvarlarında yerleşim gösteren transpeptidaz enzimlerinin aktif bölgesi tüm Beta-laktam antibiyotiklerin hedef bölgesidir. Bu enzimlerdeki mutasyonlara bağlı değişiklik, affinite değişikliği ve aşırı sentez gibi mekanizmalarla Beta-laktamlara karşı direnç gelişebilmektedir (Forbes vd., 2003; Göker ve Gürler, 2007).

1.18.3. İlacın Hücre İçine Girişinin Engellenmesi

Beta-laktam antibiyotikler hücre duvarlarında yerleşim gösteren PBP'lere ulaşmak için hücre duvarındaki porin kanallarından geçmek zorundadır. Bakteriler hücre duvarlarındaki bu porin kanallarını azaltarak ya da yapılarında değişiklik oluşturarak Beta-laktamlar'ın hücre içine girişini azaltır veya tamamen engeller. Böylece Beta-laktamlar'a karşı direnç geliştirilir (Forbes vd., 2003; Göker ve Gürler, 2007).

1.18.4. Hücreye Giren Antibiyotiğin Dışarı Pompalanması

Beta-laktamlar'a karşı aktif pompa olarak isimlendirilen ATP bağımlı bir mekanizma vasıtasıyla hücre içinden dışarı doğru pompalanarak hücre içinde Beta-laktam birikmesi engellenmek suretiyle bakteriler tarafından direnç geliştirilebilir (Forbes vd., 2003; Göker ve Gürler, 2007).

1.19. Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları

Kinolon grubu antibiyotikler DNA giraz ve topoizomera IV enzimlerini hedef almak suretiyle aktivite göstermektedir (Drlica, 1999). DNA molekülünde bu enzimleri kodlayan bölgede meydana gelen mutasyonlar kinolonlar'a karşı direncin gelişmesine olanak sağlar. Ayrıca bakterilerin hücre duvarı ve sitoplazmik membranlarında geçirgenliğin azalması da kinolon direncinde önemli bir faktördür. Aktif pompa sistemlerinin aktivitesiyle hücre içine giren ilacın hücre dışına pompalanması da kinolon direncine sebep olmaktadır (Gülçay, 2002). Jacoby ve arkadaşlarının *K. pneumoniae* klinik örneklerinde yapmış oldukları çalışmalarda plazmid genleri tarafından kodlanan

Qnr proteininin DNA girazı korumak suretiyle kinolon direncine sebep olduğu da gösterilmiştir (Martinez vd., 1998; Tran ve Jacoby, 2002).

1.20. Aminoglikozid Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları

Aminoglikozidlere karşı direnç gelişiminde üç mekanizma rol oynamaktadır; Aminoglikozid yapısını değiştiren enzimler, ilacın sitoplazmaya geçişinin engellenmesi ve ribozomal hedef değişiklikleri (Yamazhan, 2007;Yüce, 2001).

1.20.1. Aminoglikozid Yapısını Değiştiren Enzimler

Bakterilerde aminoglikozid direncinin gelişmesinde en önemli mekanizma ilacın enzimatik inaktivasyonudur. Aminoglikozid modifiye edici enzimler genellikle transpozon veya plazmid kökenlidir ve çoğunlukla transpozonlarla taşınır. Aminoglikozid modifiye edici enzimler olan asetil transferazlar, adenil transferazlar ve fosfotransferazlar aminoglikozidlere asetil, adenil ve fosforil gruplarını eklemek suretiyle ilacı inaktive ederler (Mayer vd., 1995; Davies, 1994; Miller vd., 1997).

1.20.2. İlacın Sitoplazmaya Geçişinin Engellenmesi

Kromozomal mutasyonlara bağlı olarak bakterilerin hücre duvarı ve sitoplazma membranlarında oluşan değişiklikler aminoglikozidlerin hücre içine girişini engellemektedir (Mayer vd., 1995).

1.20.3. Ribozomal Hedef Değişiklikleri

Bu direnç mekanizması genellikle streptomisin direncinde görülmektedir. Ribozomun 30S alt biriminde S12 proteininde meydana gelen mutasyon sonucunda streptomisin hedefe bağlanamamaktadır (Mayer vd., 1995).

1.21. Tetrasiklin Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları

Tetrasiklin grubu antibiyotiklere direnç gelişimi direnç genleri vasıtasıyla olabileceği gibi nadiren ribozomal RNA'da nokta mutasyonlarla ve dış membran proteinlerinin azalması ya da mutasyonu sonucunda tetrasiklin'in hücreye girişinin azalmasıyla da gelişebilir. Tetrasiklin direnç genleri iki farklı mekanizma vasıtasıyla direnç gelişimini sağlayan proteinleri kodlar. Bu mekanizmalar efflux pompası ve

ribozomal koruma proteinleridir. Tetrasiklin direnci enzimatik inaktivasyona bağı olarak da gözlenebilmektedir. Bu tip direnç Bacterioides türlerinde gelişmektedir.. Direnç yani tet(x) vasıtasıyla NADPH ve oksijenin mevcudiyetiyle tetrasiklinler modifiye edilir ve inaktivasyonu sağlanır (Chopra, 2002;Yılmaz, 2013).

1.22. Sulfonamid ve Trimethoprim Direnci

Sulfonamid direnci genellikle kromozomal mutasyonlara bağı olarak PABA'nın aşırı sentezi veya sulfonamidlere düşük düzeyde affinite gösteren dihidropteroat sentetaz enziminin sentezi sonucu gelişmektedir. Enterobacteriaceae familyasında sulfonamidlere karşı bakterilerin hücrel geçirgenliğini azaltan veya dihidropteroat sentetaz enzimine karşı direnç oluşturan geni taşıyan plazmid aracılı direnç oluşumu yaygın olarak görülmektedir (Yamazhan, 2007).

Trimetoprim direnci, kromozomal ya da plazmid kaynaklı olabilmektedir. Hücrel geçirgenliğin azalması veya DHFR'nin yüksek miktarda sentezine sebep olan kromozomal mutasyonlar trimetoprim direncine yol açmaktadır. Trimetoprim direncinin oluşmasına en fazla sebep olan mekanizma transpozonlar veya plazmidlerde bulunan genler vasıtasıyla trimetoprime dirençli ve yeni DHFR enziminin sentezlenmesidir (Huovinen, 1997).

1.23. Kloramfenikol Direnci

Plazmidlerde yer alan belirli gen bölgelerinin kontrolünde sentezlenen kloramfenikol asetil transferaz enzimi kloramfenikol molekülünün 3 pozisyonundaki hidroksil grubunu asetile etmek suretiyle ilacı modifiye eder ve ilacın ribozoma bağlanmasını engellemek suretiyle bakteri üzerindeki aktivitesini engeller (Mayer vd., 1995; Davies, 1994; Yüce, 2001).

1.24. Makrolid, Linkozamid, Streptogramin Grubu Antibiyotiklere Direnç

MLS grubu antibiyotiklere direnç üç farklı mekanizmayla gelişebilir.

1.24.1. Ribozomal Hedefin Değişmesi

MLS grubu antibiyotiklerin bağlandığı 50S alt birimdeki 23S rRNA'da spesifik bir adenin molekülünün metilasyona uğramasıyla ribozomun yapısında değişiklik meydana gelmektedir. Bunun sonucunda da ilacın ribozomal RNA'ya bağlanması azalmaktadır ve ilaç aktivite gösterememektedir. Metilasyondan sorumlu enzimlerin sentezinden sorumlu genler kromozom, plazmid veya transpozonlar üzerinde bulunur (Yüce, 2001; Ulusoy, 2004).

1.24.2. Enzimatik İnaktivasyon

Genellikle enterik bakteri türlerinde görülen eritromisin esteraz ve 2' fosfotransferaz enzimleri makrolid grubu antibiyotiklerin lakton halkasını hidrolize etmek suretiyle ilacın inaktive olmasına yol açar (Yüce, 2001; Ulusoy, 2004).

1.24.3. Aktif Pompa Sistemleri

S. epidermidis suşlarında varlık gösteren msrA ve erpA genlerinin 14 ve 25 üyeli makrolid grubu antibiyotiklere karşı direnç gelişiminden sorumlu olan protein sentezlediği yapılan araştırmalarla saptanmıştır (Yüce, 2001; Ulusoy, 2004).

1.25. Rifampisin Direnci

Rifampisin RNA polimeraz enziminin β -alt birimine bağlanmak suretiyle gram pozitif bakteriler ve *Mycobacterium* 'larda RNA polimeraz enzimini kodlamaktadır. Bu gen bölgesinde meydana gelen mutasyonlar rifampisin direncine yol açmaktadır. Gram negatif bakterilerin ise çoğu rifampisine doğal dirençlidir. Bunun sebebi rifampisinin hidrofobik yapısından dolayı hücre duvarını aşp hücre içine girememesidir (Spratt, 1994).

1.26. Glikopeptid Grubu Antibiyotiklere Direnç

Glikopeptid antibiyotikler hücre duvarının yapısında bulunan peptidoglikan tabakasının oluşumu sırasında peptid moleküllerinin D-ala-D-ala terminal uçlarına bağlanmak suretiyle peptidoglikan tabakasının sentezinin transglikozilasyon aşamasını inhibisyona uğratır. Vankomisin dirençli bakteriler ligaz enzimi vasıtasıyla D-ala-D-ala ucunun yapısını değişikliğe uğratır ve D-ala-D-ala-laktat veya D-ala-D-

ala serin oluşturur. Bunun sonucunda vankomisin'in bu bölgeye bağlanma kapasitesi düşer ve ilaç bakteri üzerinde hücre duvarı sentezini engelleyecek etkisini gösteremez (Eliopoulos, 1997; Wu vd., 1995; Çağışar, 2010).

Bazı antibiyotiklere ilişkin direnç bildirim tarihleri Tablo 8'de, antibiyotik gruplarına karşı gelişen direnç mekanizmaları ise Tablo 9'da yer almaktadır.

Tablo 8. Bazı antibiyotiklerin direnç bildirim tarihleri (Karaaslan, 2013).

Antibiyotik	Keşfe-Direnç tarihleri	Organizma	Antibiyotik
Sülfonamid	1935-1939	<i>S. pneumoniae</i>	Sülfonamid
Penisilin G	1940-1940	<i>S. aureus</i> , <i>S. E. coli pneumoniae</i>	Penisilin G
Streptomisin	1944-1947	<i>E. coli</i> , <i>M. tuberculosis</i>	Streptomisin
Tetrasiklin	1948-1952	<i>S. dysenteriae</i>	Tetrasiklin
Eritromisin	1952-1956	<i>S. aureus</i>	Eritromisin
Vankomisin	1956-1988	<i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i>	Vankomisin
Metisilin	1959-1961	<i>S. aureus</i>	Metisilin
Gentamisin	1963-1969	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	Gentamisin
Nalidiksik asit	1962-1966	<i>E. coli</i>	Nalidiksik asit
Sefotaksim	1975-1981	<i>Enterobacteriaceae</i>	Sefotaksim
İmipenem	1976-1986	<i>P.aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	İmipenem
Linezolid	1979-1999	<i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i>	Linezolid
Daptomisin	1980-2005	<i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i>	Daptomisin
Tigesiklin	2005-2007	<i>A. baumannii</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Tigesiklin
Kolistin	1947-1995	<i>P. aeruginosa</i>	Kolistin

Tablo 9. Antibiyotik gruplarına karşı gelişen direnç mekanizmaları (Karaaslan, 2013)

Antibiyotik Grubu	Direnç Mekanizması	Direnç Sağlayan Gen
β- laktamlar	Penisilin bağlayan protein alterasyonu, β- laktamazlar	<i>bla</i> TEM, <i>bla</i> SHV, <i>bla</i> CTX-M, <i>bla</i> NDM-1, OXA, AmpC
Glikopeptidler	Hedef bölge alterasyonları	<i>vanA</i> - C-D- E-G
Kinolonlar	Giraz ve topoizomerez IV'n alterasyonları, dışarı atılım	<i>qnrA</i> , B, C, S
Makrolid - Linkozamid Streptogramin B	23S rRNA alterasyonu, ribozom yapısının farklılaşması, dışarı atılım, enzimatik inaktivasyon	<i>ermA</i> , B- C-D-E-F
Aminoglikozidler	16S rRNA alterasyonu, ilaç inaktivasyonu, dışarı atılım	<i>aac</i> (2'), <i>aac</i> (3), <i>aac</i> (6')
Kloramfenikol	Asetiltransferazlar, fosfotransferazlar aracılı enzimatik inaktivasyon	<i>catA</i> , A2, A3, <i>catB</i> , <i>catB2</i> , <i>catB3</i>
Sulfonamid	Dihidropteorat redüktaz alterasyonu	<i>sul</i> 1, <i>sul</i> 2, <i>sul</i> 3
Tetrasiklin	Enzimatik inaktivasyon, dışarı atılım	<i>otrA</i> , B, C, <i>tetA</i> , B, C, D, E, G

1.27. Beta – Laktamazlar

Bakterilerin ürettiği β -laktamaz enzimlerinin β -laktam grubu antibiyotiklerdeki β -laktam halkasının amid bağı parçalaması sonucu β -laktam antibiyotiklerin etkinliği azalmaktadır. Bu mekanizmayla bakteriler β -laktam antibiyotiklere karşı direnç sağlar. β -laktamaz enzimleri plazmidler, transpozonlar ve kromozomal genler üzerindeki aktarılabileme yeteneğine sahip genler tarafından kodlanır (Yüce Fırat, 2005). β -laktamaz genleri çoğunlukla integronlarda bulunur. 1940 yılında *E. coli*'de penisilini parçalayan penisilinaz'ın keşfi ilk β -laktamaz örneğinin keşfidir (Ardıç, 2021).

β -laktamazların sınıflandırılmasında günümüzde en yaygın kullanılan sınıflandırma Tablo 10'da yer alan Bush-Jacoby ve Medeiros'un geliştirdiği fonksiyonel sınıflandırma ve Ambler tarafından geliştirilen moleküler sınıflandırmadır. Ambler'in geliştirdiği moleküler sınıflandırma sistemi β -laktamazların aminoasit dizisindeki benzerlikler göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Ambler'in sınıflandırmasında β -laktamazlar A, B, C, D şeklinde dört ana gruba ayrılmıştır (Pehlivanoğlu, 2019).

A,C ve D sınıfı β -laktamazlar aktif bölgelerinde bulunan serin yoluyla β -laktam halkasını parçalarken B sınıfı β -laktamazlar ise β -laktam halkasını parçalamada aktif bölgesindeki çinko Zn^{2+} iyonunu kullanır. Bunlar Metallo β -laktamazlar olarak adlandırılır (Ardıç, 2021).

Tablo 10. β -laktamazlar için sınıflandırma şeması (Ardıç, 2021)

Bush-Jacoby grup (2009)	Moleküler sınıf	Özgü substrat	Temsil eden Enzimler
1	C	Sefalosporinler	<i>E.coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	C	Sefalosporinler	GC1, CMY-37
2a	A	Penisilinler	PC1
2b	A	Penisilinler, Sefalosporinler	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Geniş Spektrumlu Sefalosporinler	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	Monobaktamlar	TEM-30, SHV-10
2ber	A	Penisilinler	TEM-50
2c	A	Geniş Spektrumlu Sefalosporinler	TEM-50
2ce	A	Monobaktamlar	TEM-50
2d	A	Karbenisilin	PSE-1, CARB-3, RTG-4
2de	A	Karbenisilin, Sefepim	RTG-4
2df	D	Kloksasilin	OXA-1, OXA-10
2e	D	Geniş Spektrumlu Sefalosporinler	OXA-11, OXA-15
2f	D	Karbapenemler	OXA-23, OXA-48
3a	A	Geniş Spektrumlu Sefalosporinler	CepA
3b	A	Karbapenemler	KPC-2, IMI-1, SME-1
3c	B	Karbapenemler	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1, L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3d	B	Karbapenemler	CphA, Sfh-1

1.27.1. Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamazlar

GSBL'ler 1980'li yıllarda geniş spektrumlu sefalosporin antibiyotiklerin keşfedilmesinden sonra nozokomiyal enfeksiyonların etkeni olan *K. pneumoniae* suşlarında saptanmıştır. *Klebsiella* cinsleri ve *E. coli* bakterilerinde daha fazla görünmekle birlikte *Shigella flexneri*, *Salmonella* spp. ve birçok enterik bakterilerde gözlenmiştir (Işık, 2007).

GSBL'ler Klavulanik asit tarafından inhibe edilebilirken 1., 2. ve 3. kuşak sefalosporinler, penisilinler ve aztreonoma karşı dirençli olan β -laktamazlardır (Paterson ve Bonomo, 2005). GSBL'ler klavulanik asidin yanı sıra sulbaktam ve tazobaktam tarafından da bloke edilmektedir (Dolapçı, 2005).

GSBL'lerin çoğu SHV veya TEM enzimlerinden köken almaktadır. SHV-1, TEM-2 ve TEM-1 enzimleri sefalotin, tikarsilin, karbenisilin, ampisilin gibi β -laktam grubu antibiyotiklere direnç geliştiren geniş spektrumlu enzimlerdir. Bunlar 1. kuşak sefalosporinler ve penisilinleri hidrolize edebilmekte; fakat geniş spektrumlu β -laktamlara karşı zayıf etkinlik göstermektedirler ya da tamamen etkisizdirler. Bu enzimler Enterobacteriaceae familyasında sık olarak gözlenmektedir. GSBL'ler sefamisinlere ve karbapenemlere karşı etkili değildir. (TEM-88, TEM-52 gibi bir

iki enzim dışında) GSBL'leri AmpC tipi β -laktamazlar'dan ayırt etmeye yarayan en önemli özellikleri sefamisinlere etkili olmamalarıdır. Bakterilerde GSBL enzimleri aşırı miktarda sentezleniyorsa, çok sayıda enzim varsa veya porin kaybına bağlı olarak permeabilite azalmışsa β -laktamaz inhibitör kombinasyonlarına karşı direnç gözlenir. SHV türevi enzimlere sulbaktam'ın etkili olmadığı bilinmektedir (Işık, 2007).

Yapısal özellikler bakımından GSBL'ler dokuz grup içerisinde sınıflandırılmaktadır. OXA, BES, TLA, GES/IBC, VEB, PER, CTX-M, SHV ve TEM'dir.

1.27.2. GSBL Tipleri

1.27.2.1. TEM Kökenli GSBL'ler

TEM-1 bakterilerde bulunan plazmid kökenli bir enzimdir. Bakterilerde 1. kuşak sefalosporin, penisilin ve ampisilin direncini sağlar. Substrat yapısı açısından TEM-2 TEM-1 ile aynı özelliktedir, Biyokimyasal açıdan ise benzer özellik göstermekte olup dar spektrumlu β -laktamazlardır. Yaklaşık olarak 100'ün üzerinde TEM kökenli GSBL'nin bulunduğu bilinmektedir. TEM-3 GSBL fenotipini gösteren ilk TEM türevidir. TEM(IRT) türü enzimler klavulanik asit ve sulbaktam gibi β -laktamaz inhibitörlerine dirençlidir; Fakat tazobaktam tarafından bu enzimler inhibe edilmektedir. TEM kökenli GSBL'ler en fazla *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de saptanmıştır (Akova, 2004).

1.27.2.2. SHV Kökenli GSBL'ler

K. pneumoniae'de en fazla SHV-1 enzimi bulunmaktadır. Bu enzim bakteride plazmid aracılı ampisilin direncinin %20'sinden sorumludur. Günümüzde bakterilerde yaklaşık olarak 50 civarında SHV kökenli GSBL mevcuttur. SHV-10 tipi enzim β -laktamaz inhibitörlerine dirençlidir. SHV enzimleri *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *Citrobacter diversus*'da gözlenmiştir (Bradford, 2001).

1.27.2.3. CTX-M Tipi GSBL'ler

Bu enzimler substrat olarak sefotaksim'i kullanmaktadır. *E. coli*, *Salmonella* ve bazı gram negatif enterik bakterilerde bu enzimler gözlenmiştir. Bu enzimler sefotaksim'i seftazidim'e nazaran daha iyi bir şekilde hidrolize etmektedir (Dolapçı, 2005; Gür, 2005).

1.27.2.4. OXA Tipi GSBL'ler

OXA tipi enzimler Ambler sınıflandırılmasına göre D grubunda, Bush-Jacoby sınıflandırılmasında ise 2D grubunda yer alır. β -laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilebilme olasılıkları düşüktür. *P. aeruginosa*'da sık olarak rastlanmaktadır. OXA tipi enzimlerin büyük bir bölümü OXA-2 ve OXA-10 kökenlidir. OXA-1'den OXA-10'a kadar olanlar dar spektrumlu bir özellik göstermektedir. OXA enzimlerini taşıyan *Pseudomonas* cinsleri seftazidim'e karşı yüksek direnç özelliği göstermektedir. (OXA-17 enzimleri seftriakson ve sefotaksime direnç sağlar). OXA-23 ve OXA-24 enzimleri Karbapenemaz aktivitesi göstermekte olup GSBL değildirler (Işık, 2007).

1.27.2.5. PER Tipi GSBL'ler

PER-1 tipi enzimler ülkemizde *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *S. typhimurium* suşlarında saptanmıştır. PER-1 Fransa, İtalya ve Güney Kore'de de gözlenmiştir. PER-2 ise *S. typhimurium* suşlarında Arjantin'de gözlenmiştir. PER tipi enzimler Seftazidim'e direnç sağlamamaktadır (Akova, 2004).

1.27.2.6 VEB Tipi GSBL'ler

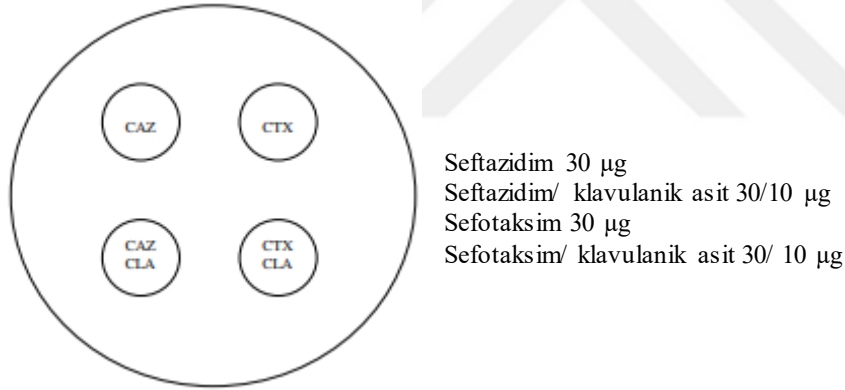
VEB-1 GSBL'ler ilk önce Vietnam'da *E. coli* bakterisinden izole edilmiştir. VEB-1 substrat olarak aztreonam ve seftazidim'i kullanmaktadır (Güler, 2007).

1.28. GSBL'lerin Tam Yöntemleri

1.28.1. Fenotipik Doğrulama Yöntemleri

1.28.1.1. Kombine Disk Yöntemi

Şekil 15'de görseli yer alan bu yöntemde bir sefalosporin (Sefepim, Seftazidim, Sefotaksim) emdirilmiş diskler ile aynı sefalosporinin klavulanik asit (potasyum klavulanat) ile kombine edilmiş diskleri kullanılır. Bakteri dilüsyonunun Mueller-Hinton agara (MHA) inoküle edilmesinden sonra sefalosporin diski ve sefalosporin/klavulanik asit kombine diski besiyerine uygun pozisyonlarda yerleştirilir ve inkübasyon işlemi tamamlandıktan sonra zon çapları değerlendirilir. Kombinasyon diskinin çevresindeki inhibisyon zonunun çapı sadece sefalosporin içeren diskin zon çapından ≥ 5 mm daha genişse test pozitif olarak değerlendirilir (Paterson ve Bonomo, 2005).



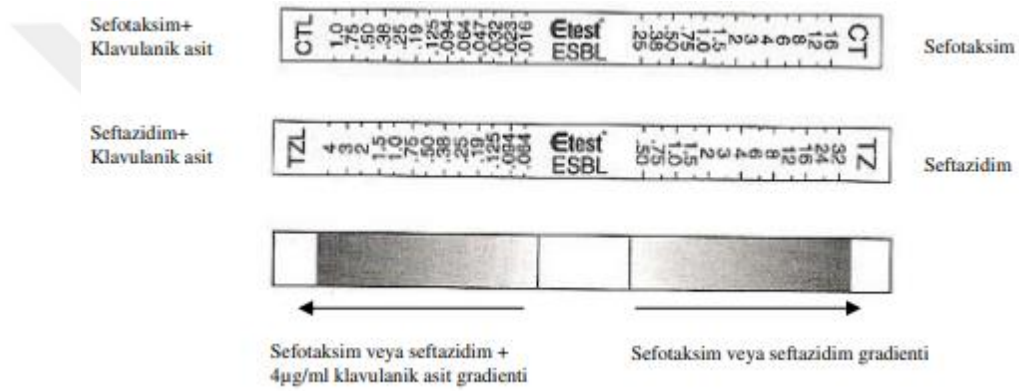
Şekil 15. Kombine disk yöntemi

1.28.1.2. Çift Disk Sinerji Testi

Bu yöntemde MHA içeren plağın orta kısmına amoksisilin/klavulanik asit diski konur. Bunun çevresine ise AMC'den 25 mm uzaklıkta olacak şekilde sefalosporin diskleri (Sefepim, Seftazidim, Sefotaksim) yerleştirilir. Yeterli inkübasyon süresinden sonra sonuç değerlendirilir. Sefalosporin diski etrafında oluşan inhibisyon zonu amoksisilin/klavulanik asit (AMC) diskine doğru genişliyorsa veya diskler arasında bakteri üremesinin olmadığı bir sinerji alanı oluşuyorsa GSBL pozitif olarak değerlendirilir (Yavuzdemir vd., 2001; Ardic, 2021).

1.28.1.3. Gradyent Test (E-Test) yöntemi

Şekil 16'da gösterildiği gibi bu test striplerinin bir tarafına sadece sefalosporin emdirilmiş olup diğer tarafına ise sefalosporin/klavulanik asit kombinasyonu emdirilmiştir. Strip, MHA'a ekim yapılmış bakteriler üzerine uygulanır. Yeterli inkübasyon süresinden sonra değerlendirme yapılır. Sefalosporinin tek başına olduğu taraftaki MİK değeri sefalosporin ve klavulanik asit kombinasyonun olduğu taraftaki MİK değerinden 8 kat daha azsa veya bir hayalet zon ya da elipsoid bir bozulma gözleniyorsa sonuç pozitif olarak değerlendirilir (Tunçcan vd., 2008).



Şekil 16. E-test striplerinin konfigürasyonu (Göker, 2007)

1.28.1.4. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi

Sıvı mikrodilüsyon yönteminde bir sefalosporinin (Sefepim, Seftazidim ve Sefotaksim) 0,125-512 mg/L arasında değişen konsantrasyonlarda seri dilüsyonları hazırlanır. Aynı şekilde sefalosporin ve 4 mg/L klavulanik asit birlikteliğinde kombine seri dilüsyonlarda hazırlanır. Yeterli inkübasyon süresinden sonra değerlendirme yapılır. Sefalosporinin klavulanik asit ile kombine olduğu dilüsyonlardaki MİK değeri tek başına Sefalosporin içeren dilüsyonlardaki MİK değeri ile karşılaştırıldığında MİK değerinde ≥ 8 kat azalma gözlenirse test sonucu pozitif olarak değerlendirilir (Işık, 2007; Ardıç, 2021).

1.28.2. Genotipik Doğrulama Yöntemleri

GSBL genlerini genotipik olarak saptamak amacıyla polimeraz zincir reaksiyonu ve tüm genom analizi sonrası direnç gen haritalaması gibi yöntemler kullanılmaktadır (Ardıç, 2021 ; Paterson ve Bonomo, 2005).



2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Antibiyotik Etken Maddeleri

Antibiyotikler mikroorganizmaların üremelerini durdurmak suretiyle bakteriyostatik etki gösteren veya mikroorganizmaları öldürerek bakteriyosidal etki gösteren ilaçlardır. Antibiyotikler, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada *Klebsiella* suşlarında antibiyotik direncinin tespiti amacıyla mikrodilüsyon yöntemiyle MİK değerleri tespit edilmiştir. Bu amaç doğrultusunda Tablo 11’de yer alan antibiyotik etken maddeleri kullanılmıştır.

Tablo 11. Çalışmada kullanılan antibiyotik etken maddeleri

Antibiyotik	Sınıfı
Ampisilin	Penisilin
Sefazolin	Sefalosporin
Sefotaksim	Sefalosporin
Trimetoprim / sulfametoksazol	Sulfonamid
Amikasin	Aminoglikozid
Gentamisin	Aminoglikozid
Kanamisin	Aminoglikozid
Kloramfenikol	Amfenikol
Meropenem	Karbapenem
Nalidiksik asid	Kinolon
Levofloksasin	Kinolon
Siprofloksasin	Kinolon
Aztreonam	Monobaktam

2.1.2. Antimikrobiyal Duyarlılık Test Diskleri

Antibiyotik duyarlılık test diskleri belirli miktarda antibiyotiğin uygun çözücülerde çözülerek oluşturulan antibiyotik solüsyonlarının emici kağıtlara emdirilmesiyle elde edilen ve çeşitli firmalar tarafından ticari olarak üretimi yapılan test kitleridir.

Bu çalışmada *Klebsiella* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen disk difüzyon yönteminde antibiyotik duyarlılık test diskleri kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan antibiyotik diskleri, antibiyotiklerin sınıfı ve disklerin içerdiği etken madde miktarı Tablo 12’de yer almaktadır.

Tablo 12. Disk difüzyon yönteminde kullanılan antibiyotik diskleri

Antibiyotikler	Sınıfı	Etken Madde Miktarı (mcg)	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli
Sefepim (FEP)	Sefalosporin	30	≥ 27	24-26	<24
Amoksisilin-Klavulanik Asit (AMC)	Penisilin	30	≥ 19	-	<19
Ampisilin (AM)	Penisilin	20	≥ 14	-	<14
Piperasilin-Tazobaktam (TPZ)	Penisilin	85	≥ 20	-	<20
Seftriakson (CRO)	Sefalosporin	30	≥ 25	23-24	<22
İmipenem (IPM)	Karbapenem	10	≥ 22	20-21	<19
Aztreonam (ATM)	Monobaktam	30	≥ 26	22-25	<21
Sefoksitin (FOX)	Sefalosporin	30	≥ 19	-	<19
Fosfomisin (FF)	-	30	≥ 21	-	<21

2.1.3. Kullanılan Besiyerleri

2.1.3.1. Mueller-Hinton Agar

İn vitro olarak gerçekleştirilen mikrobiyolojik analizler ile klinik olarak önemli olan patojen bakterilerin antibiyotiklere ve sülfonamidlere karşı antinikrobiyal duyarlılığının agar difüzyon metoduyla tespit edilmesi amacıyla kullanılmakta olan katı besiyeridir (Üyümez, 2019).

Mueller Hinton Agar besiyerinin içeriği:

<u>Bileşimi</u>	<u>Miktarı</u>
Et infüzyonu	2,0 g/L
Kazein hidrolizat	17,5 g/L
Nişasta	1,5 g/L
Agar-agar	13,0 g/L

Çalışmada kullanılmak üzere dehidre besiyerinden 17g tartılarak kapaklı cam şişeye konuldu ve üzerine 500 mL damıtılmış su ilave edilerek çözüldü. Daha sonra 121°C'de 15 dakika otoklavda sterilizasyon sağlandı. Bu aşamadan sonra hazırlanan besiyeri steril şartlarda petri kaplarına döküldü.

2.1.3.2. Eosin Metilen Blue (EMB) Besiyeri

Mikrobiyolojik çalışmalarda patojen Enterobacteriaceae üyeleri ile koliform grubu bakteriler için seçici bir besiyeri olarak kullanılmaktadır.

EMB besiyeri içeriği:

<u>Bileşimi</u>	<u>Miktarı</u>
Peptonlar	10,0 g/L
K ₂ HPO ₄	2,0 g/L
Laktoz	5,0 g/L
Sükroz	5,0 g/L
Eosin Y yellowish	0,4 g/L
Metilen mavisi	0,07 g/L
Agar-agar	13,5 g/L

Çalışmada kullanılmak üzere dehidre besiyerinden 18 g tartılarak kapaklı cam şişeye konuldu ve üzerine 500 mL damıtılmış su ilave edildi. Daha sonra ısıtarak eritme işlemi gerçekleştirildi. Bu aşamadan sonra 121°C’de 15 dakika otoklavda sterilizasyon işlemi uygulandı. Sterilizasyon sonucunda besiyeri 45-50°C dereceye kadar soğutulup steril petri kaplarına döküldü.

2.1.3.3. LB Sıvı Besiyeri

LB besiyeri izole edilen *Klebsiella* bakterilerinin mikrobiyolojik ve moleküler çalışmalar öncesinde zenginleştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (Yalman, 2014).

LB besiyeri içeriği:

<u>Bileşimi</u>	<u>Miktarı</u>
Maya ekstraktı	5,0 g/L
Pepton	10,0 g/L
Sodyum klorür	10,0 g/L

Çalışmada LB besiyeri *Klebsiella* suşlarının saklanması amacıyla %20 gliserol ilavesiyle kullanılmıştır.

2.1.3.4. Mueller Hinton Broth (MHB)

İn vitro olarak gerçekleştirilen mikrobiyolojik analizlerde klinik açıdan önemli olan patojen mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı duyarlılığını ve MIC değerlerini belirlemek amacıyla kullanılan besiyerleridir.

Mueller Hinton broth besiyeri içeriği:

<u>Bileşimi</u>	<u>Miktarı</u>
Et infüzyonu	2,0 g/L
Kazein hidrolizat	17,5 g/L
Nışasta	1,5 g/L

Çalışmada kullanılmak üzere dehidre besiyerinden litrede 21g olacak şekilde ihtiyaç miktarında tartılarak cam şişelere konuldu. Üzerine damıtılmış su ilave edilerek çözüldü. Daha sonra 121°C’de 15 dakika otoklavda sterilizasyon sağlandı. Sterilizasyon aşamasından sonra bakteri dilüsyonlarının hazırlanmasında kullanılmak üzere MHB besiyeri steril deney tüplerine dağıtıldı.

2.1.4. Kullanılan Cihazlar

2.1.4.1. Biyogüvenlik Kabini

Biyogüvenlik kabinleri gerek çevreyi gerekse çalışan personeli korumak amacıyla hava akımı düzenlenmiş cihazlardır. Bu cihazların iki kritik özelliği mevcuttur. Birincisi amaca yönelik olarak kontrollü bir hava akımı sağlaması, ikincisi ise hava içerisindeki mikrobiyal partikülleri elimine etmesi demektir. Eliminasyon özelliği kabin içerisindeki hava ve ventilasyon yolu üzerinde konumlandırılmış HEPA ismi verilen filtre sistemleri vasıtasıyla sağlanmaktadır (Ceyhan, 2007).

Yapılan bu çalışmada; bakteriyel dilüsyonların hazırlanması, mikrodilüsyon yönteminin uygulanması, disk difüzyon yönteminin uygulanması, bakteriyel pasaj uygulamaları, ekim uygulamaları ve diğer mikrobiyolojik uygulamalar biyogüvenlik kabini içerisinde gerçekleştirilmiştir.

2.1.4.2. Etüv

İçerisinde belirli bir sıcaklık oluşturularak mikrop üretme, kurutma, dezenfekte ve sterilizasyon gibi amaçlarla kullanılan laboratuvar cihazlarıdır. Bu cihazlar; değişik hacimlerde olup sıcaklıkları 60-250 °C arasında değişebilen, analog veya dijital bir termostat ile ayarlanabilen ve iki kat sacdan üretilmiş olan hava geçirmez özelliğe sahip cihazlardır (Ceylan ve Ünal, 2020).

Bu çalışmada etiv cihazı bakteriyel suşların inkübasyonu amacıyla kullanılmıştır.

2.1.4.3. Santrifüj Cihazı

Medikal santrifüj cihazları genel itibariyle elektrikli bir motor yardımıyla sabit eksen, dairesel dönme hareketi meydana getiren ve yaygın kullanım alanına sahip olan oldukça önemli laboratuvar cihazlarıdır. Santrifüj cihazlarının oluşturduğu yüksek devir cihazlar içerisine yerleştirilmiş olan karışımların merkez kaç kuvvetinin etkisiyle çökme prensibine göre ayrışmasını sağlamaktadır (Üstkoyuncu ve Eroğul, 2018).

Yapılan bu çalışmada, bakteriyel suşlarda antibiyotik direnç genlerinin tespiti amacıyla gerçekleştirilen moleküler analizlerde santrifüj cihazı kullanılmıştır.

2.1.4.4. PZR Cihazı

PZR, polimeraz enzimi ve sentez işlemi için uygun moleküllerin bulunduğu ortamlarda özel bir DNA veya RNA dizisinin seçilerek tanınması ve sayısal olarak arttırılması esasına dayalı bir yöntemdir. PZR cihazı DNA ve RNA parçalarının polimeraz zincir reaksiyonu vasıtasıyla amplifiye etmek amacıyla kullanılan tıbbi bir cihazdır. PZR uygulamaları biyoteknoloji, moleküler biyoloji, tıp, patoloji gibi alanlarda kullanıldığı gibi bakteri, virüs, mantar ve protozoaların etken olduğu enfeksiyon hastalıklarının teşhisinde kullanılmaktadır (Sevindik ve Abacı, 2013).

Bu çalışmada PZR yöntemi *Klebsiella* suşlarında antibiyotik direncine sebep olan genlerin araştırılması amacıyla kullanılmıştır.

2.1.4.5. Otoklav

Otoklav, meydana getirdiği basınçlı su buharının taşıdığı yüksek enerji vasıtasıyla mikroorganizmaların proteinlerini hidroliz yoluyla denatüre ederek sterilizasyon işlemini gerçekleştiren cihazdır. Otoklav ile sterilizasyonda uygulama süresi, ısı derecesi, nem ve basınç sterilizasyon işlemini etkileyen faktörlerdir. Basınçlı buharla sterilizasyon işleminde, sterilizasyonu gerçekleştirmeye yeterli olan sıcaklık, basınç ve uygulama süreleri; 121°C için 1 atmosfer ve 15 dakika, 134 °C

için ise 2 atmosfer ve 3 dakika olarak uygulanmaktadır. Otoklavla sterilizasyon işleminde tıbbi araçların yanı sıra sıvılar da steril edilebilir (Karadağ, 2005).

Yapılan bu çalışmada, mikrobiyolojik çalışmalarda kullanılan bazı ekipmanların ve besiyerlerinin sterilizasyonunda otoklav ile sterilizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir.

2.1.4.6. Elektroforez Cihazı

DNA, RNA ve protein molekülleri gibi yüklü makro moleküllerin elektriksel bir alan içerisinde negatif (-) ve pozitif (+) yüklü kutuplar arasında bir kutuptan diğer kutba doğru hareket ettirilerek ayrıştırılması işlemine elektroforez denilmektedir. Moleküler çalışmalarda agaroz jel elektroforezi yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Agaroz jel elektroforez uygulamasında elektroforez tankı, güç kaynağı, jeli dökmek için tepsisi, elektroforez tamponu, örnek yükleme tarakları, yükleme tamponu, boya ve transillüminatör gibi materyaller kullanılmaktadır (Kavsaoglu ve Mersinkaya, 2019).

Bu çalışmada PZR ürünü ve DNA ürünlerinin görüntülenmesi amacıyla agaroz jel elektroforezi uygulanmıştır.

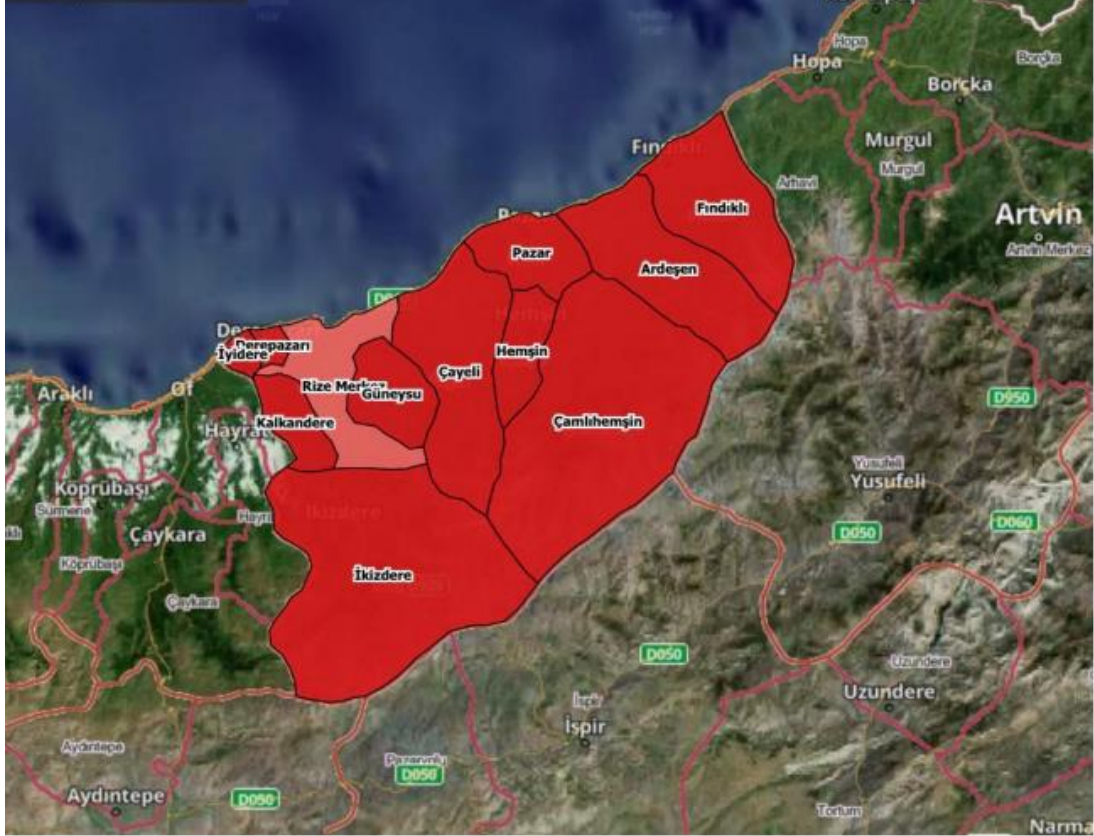
2.1.5. Çalışmada Kullanılan Diğer Materyaller

Çalışmada kullanılan diğer materyaller; Vorteks, Otomatik pipet, Pipet uçları Steril eküvyon, Steril öze, Hassas terazi, Buzdolabı, Diferiz, Çalkalamalı inkübatör, Benmari, Mikrodalga fırın, UV görüntüleyici, PZR’de kullanılan primerler /tamponlar/ çözeltiler, Agaroz, Tris Asetat EDTA tampon çözeltisi, Etidyum bromid, gliserol, Antibiyotik etken maddelerinin çözmek için kullanılan distile su ve çeşitli kimyasallar, MacFarland 0.5 Standardı, Ependorf tüpleri, Eliza plakları, Steril petri kapları, Deney tüpleri, Balon joje, Erlen mayer, mezür, Bunzen beki, zon cetveli, cam deney şişeleri, dezenfektanlardır.

2.2. Yöntem

Bu çalışmada kullanılan *Klebsiella* suşları, Rize İl Sağlık Müdürlüğü’nün izni ve işbirliği doğrultusunda gerçekleştirilen “Rize genelindeki içme ve kullanma sularından izole edilen *E. coli* suşlarında antibiyotik direncinin moleküler

karakterizasyonu” konulu çalışma kapsamında Rize il Sağlık Müdürlüğü tarafından Rize İl sınırları dahilinde Şekil 17’de gösterilen lokasyonlarda Mayıs 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında 784 istasyondan alınan 2167 su numunesinden izole edilerek RTEÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Laboratuvarına getirilen bakteriyel izolatlardan izole edilip identifikasyonu gerçekleştirilen suşlardır.



Şekil 17. Su numunelerinin toplandığı lokasyonlar (Kuşul, 2022)

Rize İl Sağlık Müdürlüğü tarafından Rize İl sınırları dahilinde bulunan 784 istasyondan alınan su numuneleri Rize Halk Sağlığı Laboratuvarınca analiz edilmiştir. Analiz sonuçları Tablo 13 ve Tablo 14’ de gösterilmiştir.

Tablo 13’de analiz sonuçları yer alan “Kontrol İzlem Numune” çalışmasının yapılaş amacı içme ve kullanma suyunun Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik kapsamında Ek-2 de tablo A’da gösterilen parametrelerin Ek-1’de gösterilen değerlere uygunluğunun kontrolünü sağlamaktır. Bunun yanı sıra kontrol izlem numune çalışmaları ile suyun tat, renk, görünüş, koku ve mikrobiyolojik kalitesi ile arıtım işlemi gerçekleştirilmişse bu

işlemin dezenfeksiyon yönünden etkinliği konusunda da bilgi edinilmektedir. Kontrol izlem numune analizleri, denetim izlem numune analizlerine göre kimyasal parametreler yönünden daha az sayıda parametrik analiz çeşidi içermektedir.

Tablo 14’de analiz sonuçları yer alan “Denetim İzlem Numune” çalışmalarının yapılaş amacı içme ve kullanma suyunun Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkındaki Yönetmeliğin Ek-1(A) ve (B)’deki tüm sınır değerlere uygun olup olmadığının belirlenmesi ve gerekli verilerin sağlanmasıdır. Denetim izlem numune analizleri, kontrol izlem numune analizlerine göre daha geniş kimyasal parametrik analiz çeşidine sahiptir.

Tablo 13. Mayıs 2019-Mayıs 2020 Rize ili içme-kullanma suyu kontrol izlem numune sonuçları (Kuştul, 2022)

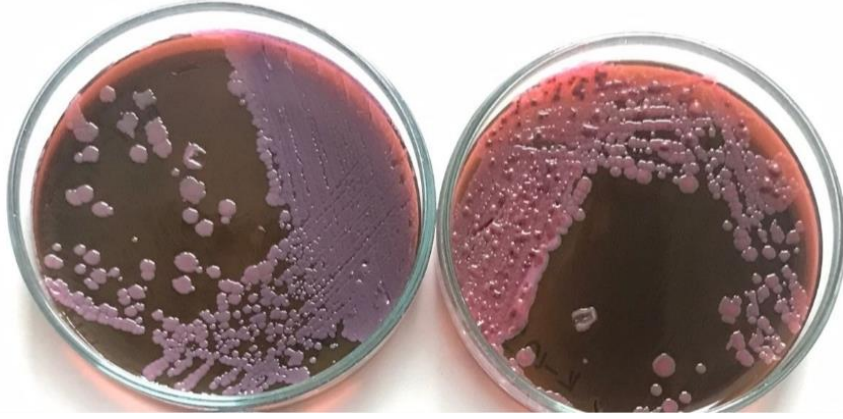
Yerleşim Yeri	Kontrol İzlemesi	Uygun	Uygun Değil	Uygunsuzluk Yüzdesi
Ardeşen	84	26	58	69,05
Çamlıhemşin	72	14	58	80,56
Çayeli	261	48	213	81,61
Derepazarı	123	20	103	83,74
Fındıklı	94	24	70	74,47
Güneysu	93	14	79	84,95
Hemşin	116	13	103	88,79
İyidere	64	32	55	63,22
İkizdere	87	17	47	73,44
Kalkandere	106	13	93	87,74
Pazar	243	28	215	88,48
Rize Merkez	336	184	152	45,24
İl/İlçe/Belde Toplam	362	275	87	24,03
Köyler Toplam	1317	158	1159	88
Genel Toplam	1679	433	1246	74,21

Tablo 14. Mayıs 2019- Mayıs 2020 Rize ili içme-kullanma suyu denetim izlem numune sonuçları (Kuştul, 2022)

Yerleşim Yeri	Denetim İzlem Sayısı	Uygun	Uygun Değil	Uygunsuzluk Yüzdesi
Ardeşen	32	3	29	90,63
Çamlıhemşin	26	4	22	84,62
Çayeli	90	6	84	93,33
Derepazarı	41	12	29	70,73
Fındıklı	31	2	29	93,55
Güneysu	34	1	33	97,06
Hemşin	24	4	20	83,33
İkizdere	41	8	33	80,49
İyidere	19	1	18	94,74
Kalkandere	30	1	29	96,67
Pazar	78	9	69	88,46
Rize Merkez	42	6	36	85,71
İl/İlçe/Belde	38	25	13	34,21
Toplam				
Köyler Toplam	450	32	418	92,88
Genel Toplam	488	57	431	88,32

2.2.1. Bakterilerin İzolasyonu ve İdentifikasyonu

Rize Halk Sağlığı Laboratuvarında gerçekleştirilen membran filtrasyon yöntemi sonucunda kromojenik besiyerine ekilen ve bu besiyerinde *Klebsiella* spp. tipik kolonisini oluşturan bakteriyel üremeler renk ve koloni şekline göre ayırt edildi. Rize Halk Sağlığı Laboratuvarında işlemi biten petripler RTEÜ Fen Edebiyat Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına getirildi ve *Klebsiella* spp. olarak belirlenen kolonilerin izolasyonu ve identifikasyonu yapıldı. Kolonilerde öncelikle EMB besiyerine tek koloni düşürme metoduna uygun olarak ekim işlemi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra 37°C’de 18-24 saat inkübasyona bırakılan EMB besiyerlerinde inkübasyon sonucunda *Klebsiella* spp. cinsine ait üreme özelliklerini gösteren koloniler tespit edilerek tek koloni olarak sıvı besiyerine (LB) pasaj yapıldı. *Klebsiella* spp. suşlarının EMB besiyerindeki üremeleri Şekil 18’de gösterilmektedir.



Şekil 18. EMB besiyerinde üreyen *Klebsiella* kolonileri

2.2.2. Bakteri Suşlarının Saklanması

EMB besiyerinde *Klebsiella* olarak identifikasyonu gerçekleştirilen kolonilerden tek koloni alınmak suretiyle LB sıvı besiyerine pasaj yapıldı. Bir gece 120 rpm'de 35°C'de inkübe edildi ve üreyen sıvı kültür %20 gliserol karışımı bulunan ependorf tüplerine aktarıldı. Tüpler kodlanıp etiketlendikten sonra -20°C'de saf kültür olarak saklama işlemi gerçekleştirilmiştir.

2.2.3. Suşların Canlandırılması

Derin dondurucuda (-20°C'de) ependorf tüpleri içerisinde saklama işlemi gerçekleştirilen *Klebsiella* spp. suşlarının çalışmada kullanılmak üzere tek koloni düşürme metoduna uygun olarak EMB besiyerine ekim işlemi gerçekleştirildi ve besiyerleri 37°C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonucunda EMB besiyerinde üreyen *Klebsiella* spp. bakterilerinden tek koloni seçilerek Şekil 19'da görüldüğü üzere MHB veya TSB besiyerlerine Mac Farland 0,5 olacak şekilde uygun dilüsyon hazırlanıp antibiyogram işlemi gerçekleştirildi.



Şekil 19. *Klebsiella* suşlarının MHB besiyerine inokülasyonu

2.2.4. Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibiyotik Direncinin Taranması (MIC Değerlerinin Saptanması)

Çalışmada mümkün olduğunca geniş bir antibiyotik yelpazesine karşı direnç durumunun belirlenmesi amaçlandığından dolayı pratik bir tarama metodu geliştirilmiştir. Bu amaçla öncelikle elimizde olan tüm izolatlar MİK metoduna göre CLSI ve EUCAST kriterlerine göre Enterobacteriaceae familyası üyeleri için belirlenen duyarlı konsantrasyon değeri ve bu değerin bir alt ile bir üst değeri alınarak üç farklı konsantrasyon değeri belirlendi. Bu aşamadan sonra CLSI ve EUCAST kriterleri göz önünde bulundurularak seçilen antibiyotik etken maddeleri hassas terazide hesaplanan miktarlarda tartıldı ve uygun çözücülerde çözülmek suretiyle stok antibiyotik solüsyonları hazırlandı. Tablo 15’de mikrodilüsyon yönteminde kullanılan antibiyotikler, hazırlanan stok konsantrasyonlar ve seyreltme sonucunda oluşturulan antibiyotik konsantrasyonları yer almaktadır. Mikrodilüsyon yönteminin uygulanmasında Şekil 21’de yer alan kapaklı ve steril eliza plakları kullanıldı. Öncelikle ELISA plaklarındaki kuyucuklara 100 µl MHB besiyeri dağıtıldı. Hazırlanan stok konsantrasyonlar, ELISA plakalarına üç tekrarlı olarak 1., 2. ve 3. dilüsyonları 100 µL’de MHB sıvı besiyeri ile dilüe edilerek hazırlanıp Mac Farland 0,5 dilüsyondaki kültürlerden 5 µL ilave edilerek inoküle edildi. Dolayısıyla

kuyucuklarda her bir bakteri kültürü için stok solüsyonların 1/2, 1/4 ve 1/8 oranında dilüe edilmiş formları oluşturuldu. Kùltürler 37°C’de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra üremenin olup olmadığı kaydedildi. Üç dilüsyonda da üremeyen izolatlar antibiyotiğe duyarlı kabul edildi. İkinci ve üçüncü dilüsyonda üreyenler de duyarlı kabul edilirken, her üç dilüsyonda ve birinci dilüsyonda üreyenler ise belirlenen antibiyotiğe dirençli olduğu şeklinde değeriendi.

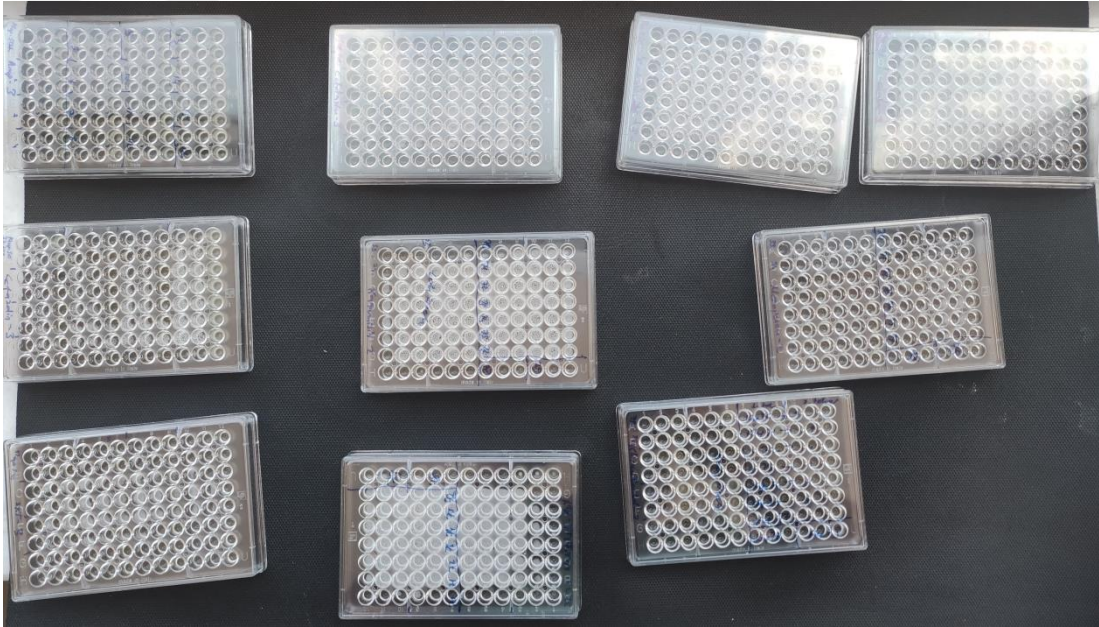
Tablo 15. Mikrodilüsyon yöntemi antibiyotik konsantrasyon değeri

Antibiyotik	Sınıfı	Stok Kons. (µg/ml)	MIK üstü 1. Seyreltme	MIK Değeri 2. Seyreltme	MIK altı 3. Seyreltme
Ampisilin	Penisilin	128	64	32	16
Sefazolin	Sefalosporin	64	32	16	8
Sefotaksim	Sefalosporin	64	32	16	8
Trimetoprim /sulfametoksazol	Sulfonamid	256	128	64	32
Amikasin	Aminoglikozid	64	32	16	8
Gentamisin	Aminoglikozid	32	16	8	4
Kanamisin	Aminoglikozid	64	32	16	8
Kloramfenikol	Amfenikol	32	16	8	4
Meropenem	Karbapenem	32	16	8	4
Nalidiksik asid	Kinolon	256	128	64	32
Levofloksasin	Kinolon	4	2	1	0.5
Siprofloksasin	Kinolon	10	5	2.5	1.25
Aztreonam	Monobaktam	8	4	2	1

Plaklar buharlaşmayı ve kontaminasyonu önlemek için kapakları kapatılarak Şekil 20 ve 21’de görüldüğü gibi 37°C’de 18-24 saat inkübasyona alındı. İnkübasyon işleminden sonra ELISA plakları siyah bir zemin üzerine konularak kuyucuklar makroskobik olarak gözlemlendi. Bulanıklık gözlenen kuyucuklarda bakteriyal üreme pozitif, berraklık gözlenen kuyucuklarda ise bakteriyal üreme negatif olarak değeriendirildi. Kùltürde kontaminasyon kontrolünü sağlamak için antibiyotik ve bakteri dilüsyonu ilavesi yapılmayan kuyucuklardaki bakteriyal üreme kontrol edildi. Antibiyotiklerin çalışıp çalışmadıklarının kontrolü için ATCC tip suşları kullanıldı. Kullanılan tip suşları *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 tip suşlarıdır.



Şekil 20. Disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemi inkübasyon süreci



Şekil 21. Mikrodilüsyon yönteminin uygulandığı ELISA plakları

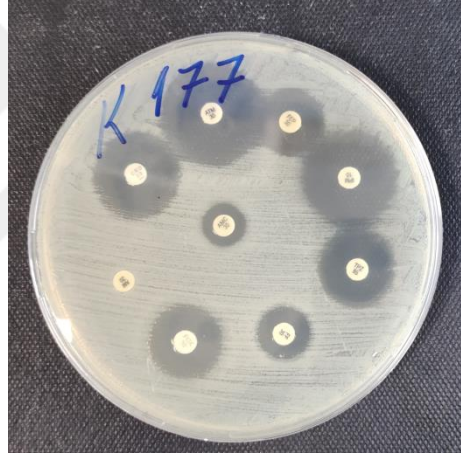
2.2.5. Disk Difüzyon Yöntemiyle Antibiyotik Duyarlılığının Tespiti

Çalışmada, mevcut tüm *Klebsiella* spp. izolatlarının mikrodilüsyon yöntemiyle 13 antibiyotiğe karşı duyarlılık/dirençlilik durumu belirlendi. Bu işlemden çoklu direnç içeren suşlar seçilerek dilüsyon yöntemi ile test edilemeyen 9 adet antibiyotiğe (Tablo 12) karşı direnç durumu disk difüzyon yöntemi ile Şekil 22’de görüldüğü gibi tespit edilmiştir.

Çalışmada öncelikle bakteri suşları MHB veya TSB besiyerlerine inoküle edilerek taze kültürleri hazırlandı. Bu amaçla bu bakteriler sıvı kültüre alındıktan

sonra 2-4 saat çalkalamalı inkübatörde $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de inkübe edilerek canlandırıldı ve tüplerde Mac Farland 0,5 bulanıklıkta hazırlanarak steril bir eküvyon vasıtasıyla Mueller Hinton Agar içeren besiyeri yüzeyine standartlara uygun bir şekilde inoküle edildi.

Bu aşamadan sonra seçilen antibiyotik diskleri EUCAST standartlarına uygun bir şekilde besiyeri yüzeyine yerleştirildi. Disklerin yerleştirilme aşamasından sonra petriler etüve alınarak 37°C 'de 18-24 saat inkübasyon işlemine tabi tutuldu. İnkübasyon sonucunda petriler etüvden çıkarılarak antibiyotik diskleri çevresindeki zon çapları zon cetveli vasıtasıyla ölçülerek kayıt işlemleri gerçekleştirildi. EUCAST ve CLSI kriterleri göz önünde bulundurularak antibiyotik duyarlılığı ve direnci değerlendirildi.



Şekil 22. Disk difüzyon yöntemi

2.2.6. Çoklu Antibiyotik Direnci Tespit Edilen Suşların Moleküler Analizi

2.2.6.1. DNA İzolasyonu:

Mikrodilüsyon yöntemiyle MIC değerlerinin taranması ve disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi sonucunda çoklu antibiyotik direnci gösteren suşlarda direnç genlerinin tespiti amacıyla moleküler analizler gerçekleştirildi. DNA izolasyonu için öncelikle antibiyotik direnci tespit edilen suşlardan EMB besiyerlerine pasaj uygulandı ve EMB besiyerleri 37°C 'de 18-24 saat etüvde inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonucunda EMB besiyerlerinde üreme

gösteren *Klebsiella* cinsi bakteriler öze vasıtasıyla alınarak 5 mL LB besiyerine inokülasyonları sağlandı. Daha sonra hazırlanan bu bakteri dilüsyonu 2-4 saat çalkalamalı inkübatörde inkübe edildikten sonra 16-20 saat etüvde inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon işlemi sonucunda bakteri kültürlerinin 1,5 mL'si ependorf tüplerine alınmak suretiyle 13.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonucunda ependorf tüpleri içerisinde üst fazda yer alan süpernatant kısım uzaklaştırılarak alt fazda yer alan pelet 5 µl distile suda çözüldü. Bu aşamadan sonra iki kez steril distile su ile yıkama yapılarak 95°C'de 10 dakika kaynatma işlemi gerçekleştirildi. Bu işlem sonucunda bakteri hücreleri patlatıldı. Daha sonra 13.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek çöktürme işlemi gerçekleştirildi ve süpernatant kısım DNA amplifikasyonu için -20°C saklamaya alındı.

2.2.6.2. PZR Amplifikasyonu

Disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılıklarının tespiti ve mikrodilüsyon yöntemiyle MIC değerlerinin tespiti sonucunda çoklu antibiyotik direnci gösteren suşlarda dirence sebep olan plazmit veya kromozomal kökenli direnç genlerinin varlığı PZR ile uygun spesifik primerler kullanılarak araştırıldı.

PZR çalışması için *blaSHV*, *blaOXA*, *blaTEM*, *blaCTX-M*, *blaKPC*, *blaVIM*, *blaIMP*, *blaOXA-48* primerleri kullanıldı. PZR çalışması için kullanılan primerler ve ürün büyüklükleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. PZR’de kullanılan primerler ve ürün büyüklükleri

Primerler	Nükleotid sekans(5’-3’)	Ürün (bp)	Tm °C	Kaynaklar
<i>bla</i> TEM	F AGTATTCAACATTTYCGTGT R TAATCAGTGAGGCACCTATCTC	847	55	Cicek et al., 2013
<i>bla</i> SHV	F ATGCGTTATATTCGCCTGTG R TTAGCGTTGCCAGTGCTC	843	55	Hanson vd., 2002
<i>bla</i> CTX-M1	F GCGTGATACCACTTCACCTC R TGAAGTAAGTGACCA GAATC	260	55	Xu, vd., 2005
<i>bla</i> CTX-M2	F TGATACCACCACGCCGCTC R TATTGCATCAGAAACCGTGGG	341	55	Xu, vd., 2005
<i>bla</i> KPC	F ATGTCACGTATCGCCGTCT R TTTTCAGAGCCTTA CTGCCC	893	57	Schechner vd., 2009
<i>bla</i> IMP	F CATGGTTTGGTGGTCTCTGT R ATAATTTGGCGGACTTTGGC	488	54	Jeon vd., 2005
<i>bla</i> VIM	F ATTGGTCTATTTGACCGCGTC R TGCTACTCAACGACTGAGCG	780	57	Jeon vd., 2005
<i>bla</i> OXA-48	F GCGTGGTTAAGGATGAACAC R CATCAAGTTCAACCCAACCG	442	57	Bu çalışma için dizayn edildi.
<i>bla</i> OXA	F TTTTCTGTTGTTTGGGTTTT R TTTCTTGGCTTTTATGCTTG	427	57	Coque vd., 2008

Hedef gen bölgelerini saptamak amacıyla gerçekleştirilen PZR işlemi için 1,5 µl forward primer (F) ve 1,5 µl reserve primer (R), 5 µl buffer (KCL, 10 mM TRIS-HCL, Ph 9.0, %1 Triton-X-100), 1Mm deoksiribonükleotid trifosfat(dNTP, dATP, dGTP, dCTP, dTTP), 3Mm MgCl₂, 8,5 µl distile su, 0,5 µl Taq polimeraz ve 4 µl DNA izolatu kullanılarak toplam karışım hacmi 25 µl olarak hazırlandı ve PZR işlemi gerçekleştirildi. Antibiyotik direnç genlerinin PZR amplifikasyonu için kullanılan termal program Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. PZR termal programı

Süreçler	<i>bla</i> TEM <i>bla</i> SHV*	<i>bla</i> OXA	<i>bla</i> CTX M-1 <i>bla</i> CTX M- 2+
Denatürasyon	95°C 3 dk	95°C 3 dk	95°C 3 dk
Denatürasyon	95°C 50 sn	95°C 50 sn	95°C 50 sn
Primer Bağlanması	50°C 50 sn	50°C 50 sn	54 °C 30 sn
	56°C 50 sn*		58°C 30 sn+
Uzama	72°C 1 dk	72°C 45 sn	72°C 30 sn
Son Uzama	72°C 5 dk	72°C 5 dk	72°C 5 dk

*: *bla*SHV, +: *bla*CTX M-2

2.2.6.3. Agaroz Jel Elektroforezi ve Görüntüleme

2.2.6.3.1. Agaroz Jelin Hazırlanması

Çoklu antibiyotik direncine sahip olan *Klebsiella* suşlarından izole edilen DNA örneklerinden PZR amplifikasyonu sonucunda meydana gelen ürünlerin görüntülenebilmesi için %1'lik agaroz jel hazırlandı. Agaroz jelin hazırlanması aşamasında ilk olarak 1 gr agaroz hassas terazide tartıldı ve daha sonra içerisine Tris Asetat EDTA tampon çözeltisi hazırlanmış olduğumuz erlenmayer içerisine aktarıldı ve mikrodalga fırında 3 dakika ısıtılıp kaynatılarak agaroz'un tampon içerisinde tamamen çözünmesi sağlandı ve elektroforez işlemi sonrasında DNA görüntüsünü daha kolay alınabilmesi amacıyla çözeltiliye %0,01'lik etidyum bromid eklenerek 10 saniye çalkalama işlemi gerçekleştirildi. Bu aşamadan sonra çözelti 60-65C°'ye kadar soğutuldu ve çözelti uygun tarak içeren tepsiye boşaltılarak oda sıcaklığında jel haline dönüşmesi için yaklaşık 20 dakika bekletildi. Daha sonra agaroz jel tampon ile kaplanmak üzere yatay bir şekilde elektroforez tankına yerleştirildi.

Yükleme: PZR ve DNA ürünlerinin gözlenebilmesi amacıyla örneklerden 10 µl alınıp, 2 µl yükleme tamponuyla pipetasyon yöntemiyle karıştırılarak jel kuyucuklara yüklendi.

Yürütme: Elektroforez işlemi 120 volt doğru akımda 25 dakika uygulandı.

Görüntüleme: PZR ile elde edilen amplikonların büyüklükleri jel görüntüleme sistemleri ve ultraviyole(UV) filtre kullanılarak gözlemlendi.

3. BULGULAR

Bu çalışmada kullanılan bakteriyel isolatlar Rize İl Sağlık Müdürlüğü tarafından Rize İl genelindeki 784 istasyondan Mayıs 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında alınan 2167 su numunesinden izole edilmiştir.

Çalışma kapsamında 2167 su numunesinden izole edilen 380 adet *Klebsiella* spp. cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumları öncelikle mikrodilüsyon yöntemi ile tarandı ve sonrasında çoklu direnç içeren 216 izolatın disk difüzyon yöntemiyle 9 adet antibiyotiğe karşı direnç durumu araştırıldı.

Çalışmada MİK değerlerini tespit etmek amacıyla gerçekleştirilen mikrodilüsyon yöntemi için “ampisilin, sefazolin, sefotaksim, trimetoprim/sulfametoksazol, amikasin, gentamisin, kanamisin, kloramfenikol, nalidiksik asit, meropenem, aztreonam, siprofloksasin ve levofloksasin antibiyotikleri kullanıldı. Disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik direnç durumlarının belirlenmesinde ise sefoksitin, piperasilin/tazobaktam, fosfomisin, imipenem, seftriakson, sefepim, amoksisilin/klavulanik asit, aztreonam, ampisilin antibiyotik diskleri kullanıldı. Suşların büyük çoğunluğunda toplamda 21 antibiyotiğe karşı direnç/duyarlılık durumları belirlendi (Tablo 18). Çalışma esnasında bir iki antibiyotik bittiği ve tekrardan tedarik edilemediği için bazı suşlara bakılamamıştır. Çalışmada test edilen *Klebsiella* spp. suşlarının tümünün ampisiline duyarlı olduğu gözlemlendiği için veri tablosuna eklenmemiştir. Tablo 18’de MİK yöntemi ile belirlenen dirençlilik/duyarlılık sonuçlarında sadece etken madde isimleri yazarken, disk difüzyon yöntemi ile belirlenen duyarlılık/dirençlilik sonuçlarında ise antibiyotiklerin isimleri ve kısaltılmış kod adları bulunmaktadır.

Çalışmada kullanılan *Klebsiella* spp. isolatlarından MİK ile ön çalışma olarak test edilen 380 örnekten ampisilin hariç tutulduğunda toplam 106 izolatın test edilen 12 antibiyotiğe karşı duyarlı olduğu belirlendi. Dolayısıyla bu suşlar disk difüzyon testinde kullanılmadılar. Ampisilin hariç en az 1 ya da iki antibiyotiğe karşı dirençli olan diğer suşlar disk difüzyon yöntemi ile 8 antibiyotiğe daha direnç durumu yönünden test edildiler. Disk difüzyon yöntemi ile test edilen 110-189 adet *Klebsiella* spp. izolatından sadece 2 tanesi (K110, K179m) test edilen 8 antibiyotiğe karşı duyarlı olarak tespit edilmiştir.

Araştırma kapsamında tespit edilen MİK değerlerinin CLSI ve EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmesi sonucunda en yüksek antibiyotik direnci ampisiline karşı (%100), en düşük antibiyotik direnci ise meropeneme karşı (%0,70) olarak tespit edilmiştir. Ampisiline karşı tüm suşların dirençli olduğu, sonraki en yüksek direncin ise amoksisilin-klavulanik asit'e (%94,18) karşı olduğu belirlendi. Bunu sırasıyla fosfomisin (%61,27), piperasilin-tazobaktam (%57,27), Sefepim (%55,45), sefoksitin (%52,02) ve seftriakson (%43,35) izlemektedir. En düşük antibiyotik direncinde ise Meropenem'i (%0,70), amikasin (%5,24) ve imipenem (%8,18) izlemiştir. Mikrodilüsyon yöntemiyle tespit edilen tekli antibiyotik direnç sayıları tablo 18'de gösterilmektedir

Tablo 18. Mikrodilüsyon yöntemiyle tespit edilen tekli antibiyotik direnç sayıları

Antibiyotikler (20)	Toplam Suş Sayısı	Dirençli Suş Sayısı	Dirençli Suş Oranı (%)
Sefazolin*	286	83	29,02
Sefotaksim*	286	44	15,39
Trimetoprim/sulfametoksazol*	286	80	27,97
Amikasin*	286	15	5,24
Gentamisin*	286	58	20,28
Meropenem*	286	2	0,70
Levofloksasin*	286	49	17,13
Aztreonam*	286	60	20,98
Siprofloksasin*	286	46	16,08
Ampisilin*	380	380	100
Kanamisin*	108	19	17,59
Kloramfenikol*	108	24	22,22
Nalidiksik asit*	108	26	27,07
Sefepim (FEP)	110	61	55,45
Amoksisilin-Klavulanik Asit (AMC)	189	178	94,18
Piperasilin-Tazobaktam (TPZ)	110	63	57,27
Seftriakson (CRO)	173	75	43,35
İmipenem (IPM)	110	9	8,18
Sefoksitin (FOX)	173	90	52,02
Fosfomisin (FF)	173	106	61,27

*Bu antibiyotikler MİK yöntemi ile test edilmiş, diğerleri disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir.

Tablo19'da ampisilin dışındaki diğer antibiyotiklere (20 antibiyotik) dirençli *Klebsiella* spp. izolatlarının kod adları ve dirençli izolat sayıları verilmiştir.

Tablo 19. Mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemiyle tespit edilen antibiyotik direnç profili

Antibiyotik ve dirençli izolat Sayısı (N)	Dirençli Bulunan İzolatlar İzolat Numaraları
Sefazolin * (≥32µg/ml) N= 83	K3, K4, K5, K6, K8, K20, K25, K27, K32, K37, K42, K46B, K47, K50, K64, K65, K68, K69, K75, K77, K81, K98, K99, K101, K109, K115, K122, K129, K132, K143, K144, K145, K147, K152, K156, K160, K171, K172, K174, K181, K182, K183, K189A, K189B, K200, K205, K208, K209, K213, K217, K220, K228, K239, K233, K236, K241, K250M, K281, K293, K295, K299, K301, K319, K326, K327, K331, K339, K340, K346, K349, K351, K354, K357, K360, K361, K365, K367, K367M, K371, K372, K382, K400, K401
Sefotaksim* (≥32µg/ml) N=44	K4, K5, K7, K9, K11, K15, K17, K19, K20, K21, K22, K23, K27, K46, K50, K64, K69, K122, K145, K147, K152, K160, K161, K168, K171, K189, K199, K200, K228, K233, K239, K250M, K270, K281, K287, K295, K302, K330, K340, K382, K398, K400, K401, K403
SXT* (≥128 µg/ml) N=80	K46B, K50, K64, K65, K104M, K145, K147, K160, K161, K162, K165, K168, K172, K174, K176, K178M, K181, K205, K208, K213, K216, K217, K220, K226, K228, K233, K236, K242, K243, K250, K270, K281, K294, K295, K299, K302, K303, 308, K331, K312, K314, K316, K319, K321, K323, K326, K327, K329, K330, K331, K334, K338, K339, K340, K341, K342, K343, K346, K357, K349, K351, K354, K355, K359, K361, K365, K366, K373, K375, K379, K380, K383, K389, K391, K395, K396, K398, K400, K401, K402
Amikasin* (≥32 µg/ml) N=15	K334, K236, K294, K340, K241, K243, K343, K346, K353, K357, K361, K380, K383, K388, K394
Gentamisin* (≥16 µg/ml) N=58	K75, K77, K116, K145, K147, K163, K164, K162, K165, K167, K169M, K170, K171, K172, K173, K174, K176, K177, K180B, K181, K182, K183, K186A, K189B, K200, K205, K213, K220, K226, K236, K241, K242, K243, K261, K270, K280, K281, K290, K293, K294, K303, K306, K308, K327, K329, K334, K341, K343, K346, K361, K370, K382, K384, K391, K398, K400, K401, K403
Kanamisin* (≥32 µg/ml) N=19	K7, K11, K25, K27, K63, K72, K74, K75, K77, K78, K79, K85, K109, K116, K122, K130, K131, K138, K143
Kloramfenikol* (≥16 µg/ml) N=24	K4, K5, K27, K36, K37, K42, K45, K55, K61, K64, K65, K68, K75, K77, K88, K99, K101, K110, K119, K122, K131, K132, K148, K149
Nalidiksik Asit* (≥ 128 µg/ml) N=28	K1, K3, K4, K8, K20, K22, K23, K55, K59, K60, K75, K77, K82, K88, K105, K108, K109, K111, K115, K119, K122, K123, K127, K130, K137, K145, K147, K150
Meropenem* (≥16 µg/ml) N=2	K75, K77
İmipenem (IPM) N= 9	K211, K340, K343, K346, K349, K351, K353, K357, K382
Levofloksasin* (≥2 µg/ml) N=49	K160, K162M, K189A, K189B, K200, K206, K213, K221, K233, K236, K241, K242, K250M, K275, K281, K294, K302, K334, K340, 343, K346, K348, K349, K350, K351, K353, K354, K355, K357, K361, K379, K380, K382, K383, K384, K385, K388, K389, K390, K391, K392, K395, K396, K398, K400, K401, K402, K403, K404
Siprofloksasin* (≥5 µg/ml) N=46	K91, K105, K108, K109, K114, K129, K135, K136, K145, K147, K152M, K166, K167M, K171, K189B, K223, K233, K294, K299, K302, K303, K327, K334, K340, K341, K343, K346, K349, K351, K353, K354, K357, K361, K382, K384, K390, K391, K392, K395, K396, K398, K400, K401, K402, K403, K404

Tablo 19 (Devam). Mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemiyle tespit edilen antibiyotik direnç profili (Devamı)

Aztreonam* (≥4 µg/ml) N=60	K161, K166, K168, K171, K172, K178M, K181, K199, K200, K205, K208, K216, K217, K220, K226, K228, K233, K236, K237, K241, K242, K245, K246, K250M, K281, K286, K294, K295, K299, K302, K319, K326, K327, K330, K331, K334, K372, K389, K340, K341, K343, K346, K349, K351, K353, K354, K357, K361, K382, K384, K385, K390, K391, K395, K396, K398, K400, K401, K402, K403
Aztreonam (ATM) N=16	K191, K340, K343, K346, K349, K351, K353, K354, K357, K370, K382, K389, K391, K395, K398, K403
Amoksisilin- Klavulanik Asit (AMC) N=178	K5, K6, K7, K8, K22, K37, K42, K46B, K47, K55, K63, K64, K68, K71, K73, K79, K80, K82, K85, K88, K91, K94, K96, K98, K99, K101, K104M, K105, K106, K108, K110, K111, K112, K114, K115, K116, K119, K120, K122, K127, K130, K131, K135, K136, K138, K143, K145, K147, K152, K156, K160, K161, K162, K162M, K163M, K164, K165, K166, K167M, K168, K169M, K171, K172, K174, K176, K177, K178M, K178, K180, K181, K182, K183, K184, K186A, K189A, K189B, K191, K199, K200, K201, K205, K208, K210, K211, K213, K216, K217, K218, K220, K221, K223, K224, K225, K228, K233, K236, K237, K239, K240, K241, K242, K243, K245, K246, K248, K250M, K261, K270, K275, K280, K281, K294, K295, K299, K302, K306, K308, K311, K312, K314, K316, K319, K321, K323, K326, K327, K329, K330, K331, K334, K337, K339, K340, K342, K343, K345, K347, K348, K349, K350, K351, K353, K354, K355, K356, K357, K359, K360, K361, K362, K364, K365, K366, K367, K369, K370, K372, K373, K374, K375, K376, K377, K378, K379, K380, K382, K385, K388, K390, K391, K395, K398, K399, K400, K401, K402, K403, K404
Sefoksitin (FOX) N=90	K5, K6, K8, K22, K42, K46B, K47, K50, K64, K68, K71, K73, K80, K82, K85, K88, K91, K94, K96, K98, K99, K101, K105, K106, K108, K109, K111, K112, K114, K115, K116, K119, K120, K122, K127, K129, K130, K131, K135, K136, K138, K143, K145, K147, K152, K168, K170, K174, K177, K181, K182, K183, K217, K123, K124, K136, K181, K216, K217, K237, K239, K250M, K275, K280, K295, K321, K323, K331, K338, K339, K340, K343, K346, K349, K351, K353, K354, K355, K357, K360, K361, K371, K372, K382, K389, K391, K398, K400, K401, K403
Seftriakson (CRO) N=75	K6, K7, K8, K22, K37, K42, K46B, K50, K55, K64, K68, K71, K73, K75, K79, K80, K82, K85, K88, K94, K96, K98, K109, K105, K106, K108, K114, K115, K116, K119, K122, K127, K129, K131, K135, K136, K143, K145, K152, K152M, K170, K174, K181, K182, K189B, K191, K228, K340, K241, K343, K346, K349, K351, K353, K354, K355, K357, K361, K370, K374, K375, K378, K382, K385, K389, K390, K391, K395, K398, K399, K400, K401, K402, K403, K404
Fosfomisin (FF) N=106	K80, K82, K85, K88, K91, K94, K96, K98, K99, K101, K105, K106, K108, K109, K110, K111, K112, K114, K115, K116, K120, K122, K127, K130, K131, K135, K136, K138, K143, K145, K147, K152, K152M, K156, K161, K165, K160, K162M, K163M, K164, K165, K166, K167M, K168, K169M, K170, K171, K172, K174, K177, K178, K178M, K180, K181, K182, K183, K184, K186A, K189A, K199, K200, K201, K205, K208, K209, K211, K216, K217, K218, K220, K221, K223, K224, K225, K231, K233, K237, K239, K240, K241, K242, K245, K246, K248, K250, K261, K270, K275, K280, K281, K295, K299, K302, K306, K311, K312, K314, K316, K319, K321, K323, K326, K327, K330, K331, K334
Piperasilin Tazobaktam (TPZ) N=63	K80, K88, K104M, K105, K106, K122, K127, K135, K136, K164, K167M, K170, K172, K177B, K208, K216, K217, K220, K228, K233, K236, K241, K270, K280, K295, K299, K302, K308, K311, K314, K321, K323, K331, K340, K342, K343, K346, K349, K350, K351, K353, K354, K355, K357, K360, K361, K362, K370, K374, K375, K378, K382, K385, K388, K389, K390, K391, K395, K398, K399, K402, K403, K404

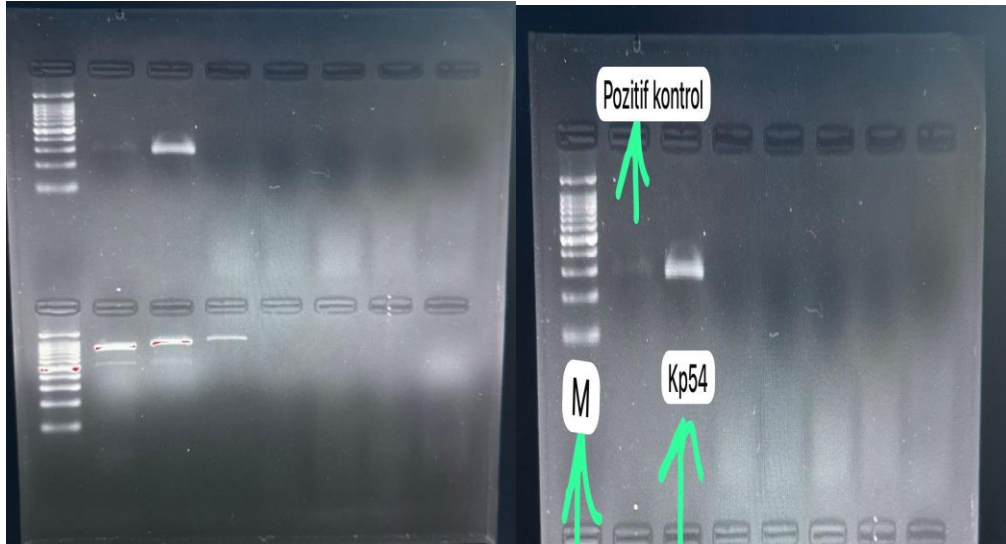
Tablo 19 (Devam). Mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemiyle tespit edilen antibiyotik direnç profili

Sefepim (FEP)	K162M, K163M, K164, K165, K166, K167M, K168, K168B, K169M, K170, K171, K172, K173, K177, K177B, K180, K180B, K181, K182, K183, K184, K186A, 189A, K189B, K199, K200, K201, K208, K210, K 211, K216, K217, K218, K220, K221, K223, K224, K225, K226, K233, K237, K239, K240, K389, K340, K343, K346, K349, K351, K353, K354, K357, K370, K382, K385, K390, K391, K395, K398, K402, K403
---------------	--

*Bu antibiyotikler MIK yöntemi ile test edilmiş diğerleri disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir.

3.1. PZR Amplifikasyonu Test Sonuçları

Çalışmada mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemiyle *Klebsiella* spp. suşlarının antibiyotik dirençleri tespit edilmiştir. Antibiyotik direnci tespit edilen *klebsiella* spp. suşlarından çoklu ilaç direnci gösteren suşlar içerisinde 1-15 arasında farklı sayıda antibiyotiğe karşı çoklu direnç gösteren 60 adet *klebsiella* spp. suşunda moleküler deneylerle direnç genleri araştırılmıştır. Araştırmada *blaOXA*, *blaTEM*, *blaSHV*, *blaCTX-M*, *blaKPC*, *blaVIM*, *blaIMP*, *blaOXA*- 48 olmak üzere 8 adet direnç genine bakılmıştır. Çalışma sonucunda 60 *Klebsiella* spp. izolatının sadece 4'ünde (K54-K164-K189B-K343) *blaCTX-M* pozitif olarak saptanmış olup diğer 56 izolatta, kromozomal yapıda bakılan direnç genlerinden hiç biri tespit edilmemiştir. K54 numaralı suşda CTX-M genine ait jel görüntüsü şekil 23'de görülmektedir.



Şekil 23. CTX-M genine ait jel görüntüsü

Antibiyotik dirençleri belirlenen *Klebsiella* spp. izolatlarından özellikle çoklu antibiyotik direnci olanların randomize seçimi yapılarak kromozomal direnç geni

taşıma özellikleri moleküler tekniklerle araştırıldı. Seçim yapılırken özellikle amikasin, meropenem ve imipenem antibiyotiklerine dirençli olan tüm suşlar incelenirken, farklı sayıda antibiyotiklere de direnç içeren izolatlar kullanıldı. Çalışmada test edilen 20 antibiyotikten 15 tanesine dirençli olan K340 izolatında ise taranan genlerin hiçbirisi tespit edilmemiştir. PCR ile direnç geni taranan *Klebsiella* spp. izolatlarına ait antibiyotik direnç profilleri tablo 20’de gösterilmektedir.

Tablo 20. Çalışmada PCR ile direnç geni taranan *Klebsiella* spp. izolatlarında antibiyotik direnç profilleri (N=60)

Suş No	Pcr İle Gen Taranan Dirençli Suşların Dirençli Oldukları Antibiyotikler	Sayı
K54	AM	1
K164	AM, CN, AMC, FF, TPZ, FEP	6
K189b	AM, CTX	2
K343	AM, AK, AMC, ATM, CN, CIP, CRO, FEP, FOX, K, IPM, TPZ, SXT	13
K4	AM, C, CZ, CTX, NA	5
K6	AM, CZ, AMC, FOX, CRO	5
K37	AM, AMC, CZ, C, CRO	5
K46	AM, CTX,	2
K64	AM, AMC, C, CZ, CTX, CRO, SXT, FOX,	8
K68	AM, AMC, CZ, C, CRO, FOX,	6
K75*	IPM, MEM, CRO, K, C, CN, NA	7
K77*	AM, CZ, CN, K, C, NA,	6
K145	AM, AMC, CZ, CTX, CN, CIP, FOX, CRO, FF, NA, SXT	11
K152	AM, AMC, CZ, CTX, CRO, FOX, FF	7
K160	AM, AMC, CZ, CTX, FF, LEV, SXT	7
K168b	AM, AMC, ATM, CTX, FOX, FF, SXT, FEP	8
K170	AM, CN, FOX, CRO, FF, TPZ, FEP	7
K173	AM, CN, FEP	3
K177b	AM, AMC, CN, FOX, FF, FEP	6
K181	AM, ATM, AMC, CZ, CN, FOX, SXT	6
K182	AM, CZ, CN, AMC, FOX, CRO, FF, FEP	8
K183	AM, CZ, CN, AMC, FOX, FF, FEP	7
K200	AM, AMC, ATM, CZ, CTX, CN, FEP, LEV	8
K201	AM, AMC, FF, FEP	4
K211*	AM, AMC, FF, IPM, MEM	5
K236*	AM, AK, ATM, AMC, CN, CZ, LEV, SXT, TPZ	9
K233	AM, ATM, AMC, CZ, CTX, CIP, FF, FEP, LEV, SXT, TPZ,	11
K241*	AM, AK, ATM, AMC, CN, CZ, CRO, FF, LEV, TPZ	10
K243	AM, AK, AMC, CN, SXT,	5
K250	AM, FF, SXT,	3
K293	AM, CZ, CN,	3
K294*	AM, AK, ATM, AMC, CN, CIP, LEV, SXT,	
K295	AM, ATM, AMC, CZ, CTX, SXT, FOX, FF, TPZ	9
K334*	AM, AK, ATM, AMC, CN, CIP, LEV, SXT,	8
K335	AM	1
K340*	AM, CZ, CTX, SXT, AK, IPM, MEM, LEV, CIP, ATM, AMC, FOX, CRO, TPZ, FEP,	15
K343*	AM, ATM, AMC, SXT, AK, CN, CRO, FOX, IPM, MEM, CIP, TPZ, FEP	13
K346*	AM, AK, ATM, CZ, CIP, CRO, CN, FOX, FEP, IPM, LEV, TPZ, SXT	13
K349*	AM, ATM, AMC, CZ, CIP, CRO, FOX, SXT, IPM, MEM, LEV, TPZ	12

Tablo 20 (Devam). Çalışmada PCR ile direnç geni taranan *Klebsiella* spp. izolatlarında antibiyotik direnç profilleri (N=60)

K351*	AM, AMC, ATM, CZ, CIP, CRO, FOX, FEP, TPZ, IPM, LEV, SXT,	12
K353*	AM, AK, ATM, AMC, CIP, CRO, IPM, LEV, FOX, TPZ, FEP	11
K354	AM, ATM, AMC, CZ, CIP, CRO, FEP, FOX, LEV, SXT, TPZ,	11
K357*	AM, ATM, AMC, AK, CZ, CIP, FOX, CRO, FEP IPM, LEV, SXT, TPZ,	13
K361*	AM, AK, ATM, AMC, CN, CZ, CIP, CRO, FOX, LEV, SXT, TPZ	12
K370	AM, ATM, AMC, CN, CRO, FEP, TPZ,	7
K371	AM, CZ, FOX,	3
K380*	AM, AK, AMC, SXT, LEV	5
K382*	AM, ATM, AMC, CZ, CTX, CN, CIP, CRO, FOX, LEV, TPZ, FEP	12
K383*	AM, AK, SXT, LEV	4
K388*	AM, AK, LEV, AMC, TPZ	5
K385	AM, ATM, AMC, CRO, FEP, LEV, TPZ	7
K389	AM, ATM, FOX, CRO, TPZ, LEV, FEP SXT	8
K390	AM, ATM, AMC, CIP, CRO, FEP, TPZ, LEV	8
K391	AM, ATM, AMC, CN, LEV, CIP, CRO, FOX, FEP, SXT, TPZ,	11
K395	AM, ATM, AMC, CIP, CRO, FEP, LEV, SXT, TPZ,	10
K398	AM, ATM, AMC, CTX, CN, CIP, CRO, FOX, FEP, LEV, SXT, TPZ	12
K400	AM, ATM, AMC, CZ, CTX, CN, CIP, CRO, FOX, LEV, SXT,	11
K401	AM, ATM, AMC, CZ, CTX, CN, CIP, CRO, FOX, LEV, SXT	11
K402	AM, ATM, AMC, CIP, CRO, FEP, LEV, SXT, TPZ	9
K403	AM, ATM, AMC, CIP, CRO, LEV, TPZ	7

AM: Ampisilin, AK: Amikasin, AMC: Amox/Klav., ATM: Aztreonam, C: Kloramfenikol, CIP: Siprofloksasin, CN: Gentamisin, CRO: Seftriakson, CTX: Sefotaksim, CZ: Sefazolin, FF: Fosfomisin, FEP: Sefepim, FOX: Sefoksitin, NA: Nalidiksik asit, SXT: Trimet./Sülfametak.: TPZ: Piperasin/tazobaktam, K: Kanamisin, IPM: İmipenem, MEM: Meropenem, LEV: Levofloksasin

4. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLE

4.1. Tartışma ve Sonuç

Su, canlıların yaşamı için en çok ihtiyaç duyduğu ve kirlenmeye karşı oldukça duyarlı olan bir bileşiktir. Bulaşıcı hastalıkların meydana getirdiği salgınlardan en önemli sebeplerinden biri içme suyunun mikrobiyolojik kirliliğidir (Akman vd., 2000). Dünyada her yıl yaklaşık 25 milyon insan su kirlenmesi veya su ktlığına bağılı olarak ortaya çıkan hastalıklardan ötürü hayatını kaybetmektedir. İçme suları vasıtasıyla çeşitli virüs, bakteri, helmint ve protozoon salgınları meydana gelmektedir. Bu enfeksiyonlar çoğunlukla hayvan ve insan dışkısı yoluyla fekal olarak yayılmaktadır (Köksal vd., 2007).

Sulardan dolayı meydana gelebilecek sağıık sorunlarının önlenmesi amacıyla içme ve kullanma sularının uygun arıtma işlemlerine tabi tutulması oldukça önemlidir (Toraman, 2011). Gelişmemiş ve gelişmekte olan ölkelerde yetersiz sanıtasuyona bağılı olarak içme suları mikrobiyal patojenlerin en büyük kaynağıdır (Ashbolt, 2004). Sucul ekosistemlerde meydana gelen bakteriyolojik kirlilik; yerleşim alanlarındaki yoğun nüfus artışı, yetersiz ve uygunsuz kanalizasyon sistemleri ve ortama bilinçsizce bırakılan atıklardan dolayı zaman içerisinde artmaktadır (Çolakoğılu, 2007).

İçme ve kullanma suyu olarak kullanılabilecek sularda enterik bakterilerin meydana getirdiğı bir mikrobiyal kirliliğın bulunmaması gerekir (Avcı vd., 2006). Suların bakteriyolojik açıdan kalitesi indikatör ya da hijyen indeksi mikroorganizmalarca belirlenmektedir. Bu sebepten ötürü sularda koliform, fekal koliform, *E.coli*, *Enterococcus* ve sülfat indirgeyen anaeroblar araştırılmaktadır. Bu bakterilerin içme ve kullanma sularındaki mevcudiyeti doğrudan ya da dolaylı bir şekilde oluşan fekal bulaşmayı, patojen mikroorganizmaların bulunma olasılığını ve hijyenik kalitenin yetersiz olduğunu ortaya koymaktadır (Alemdar vd., 2009).

Koliform bakteriler; fakültatif anaerobik, sporsuz, gram-negatif, çubuk şeklinde ve 48 saatte 35°C'de laktozu fermente etmek suretiyle gaz oluşturabilen bakterilerdir (APHA, 2012). Koliform grubu bakteriler *Enterobacteriaceae* familyası içerisinde yer almaktadır. İçme ve kullanma sularının mikrobiyolojik yapısı açısından önem arz eden *Citrobacter*, *E.coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Hafnia*,

Edwardsiella, *Serratia*, *Providencia*, *Proteus*, *Arizona* ve *Erwinia* cinsleri koliform grubu bakterilerin üyesidir. Koliform bakteriler insanların ve sıcak kanlı hayvanların bağırsak sistemlerinde bulunmaktadır. Bu bakımdan fekal kontaminasyonun belirlenmesi konusunda indikatör mikroorganizmalar olarak değerlendirilmektedir. *E.coli* içme suyunda kesinlikle bulunmaması gereken ve fekal kirlenmenin kesin kanıtı olan bakteridir (Kayhan vd., 2018).

Gümüş (2012) gerçekleştirmiş olduğu çalışmada Karaman il merkezinde bulunan 72 su çeşmesinden almış olduğu su numunelerini analiz etmiş olup 28 (%38,8) çeşmeden alınan numunelerde bakteriyolojik kirlilik saptanmıştır. Numunelerin %18'inde *E.coli*, %31,94'ünde koliform bakteri ve %12,5'inde koliform bakteri ve *E.coli* tespit edilmiştir.

Şekerci (2012) yılında yapmış olduğu bir çalışmada Erzurum il merkezinde 45 çeşmeden almış olduğu su numunelerinden 10 numune de (%22,7) toplam koliform ve fekal koliform tespit etmiştir.

Günşen vd. (2000) yapmış oldukları bir çalışmada Bursa Uludağ'daki kaynak sularının kalitesini araştırmışlardır. Çalışma kapsamında kaynak sularından aldıkları 280 numunenin %7,69'unda koliform bakteri tespit etmişlerdir. Buna bağlı olarak koliform bakteri tespit edilen bu kaynakların suları mikrobiyolojik açıdan standartlara aykırı olarak rapor edilmiştir.

Demirtaş (1997) yapmış olduğu çalışmada Sivas ilinde çeşitli kuyu sularından 130 numune almış olup bu numunelerin analizi sonucunda %64,6 'sında total koliform, %46,2 oranında ise ısıya toleranslı koliform bakteri tespit etmiştir.

Alemdar vd. (2009) Bitlis ili içme sularında yapmış oldukları bir çalışmada örneklerin %12'sinin koliform bakteriler yönünden standartlara uygun olmadığını tespit etmişlerdir.

Köksal vd. (2007) İstanbul'un içme suyu kaynakları ve şebeke sularının indikatör ve patojen bakteriler yönünden inceledikleri çalışmada şebeke sularında %5 oranında koliform, %2 oranında *E.coli* tespit etmişlerdir.

Algur (1988) Erzurum ovasındaki bazı köylerin içme sularında yapmış olduğu çalışmada %57,5 oranında koliform bakteri olduğunu tespit etmiştir.

Akgör vd. (2006) yapmış oldukları bir çalışmada Aydın ili şehir merkezinde şebekenin farklı lokasyonlarından aldıkları 924 adet su numunesinde bakiye klor

miktarı ile su vasıtasıyla bulaşan hastalıkların görülme sıklığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda sulardaki bakiye klor miktarının artmasına bağlı olarak ishal vakalarının azaldığını tespit etmişlerdir.

Avcı vd. (2014) Malatya’da yapmış oldukları bir çalışmada 2012 yılında toplam 1502 adet kontrol izlem numunelerinin sonuçlarının “İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmeliğe” göre değerlendirmek suretiyle sularda bakiye klor miktarının azaldığı aylarda suların uygunsuzluk oranlarının arttığını ve bu uygunsuzluk oranlarının il-ilçe-belde merkezlerinden köylere doğru gidildikçe artmakta olduğunu tespit etmişlerdir.

İçme ve kullanma sularından izole ettiğimiz *Klebsiella* spp. suşlarında antibiyotik direncinin moleküler karakterizasyonunu tespit etmek amacıyla yapmış olduğumuz çalışmamızda Mayıs 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında Rize il genelinde (11 ilçe, 6 belde belediyesi) 784 istasyondan alınan 2167 su örneğinden 231 örnekte ve %10,65 oranında *Klebsiella* spp. bakterisi tespit edilmiştir. Ayrıca Tablo 13’de sonuçları gösterilen Rize il genelinden alınan 1679 adet kontrol izlem numunesinde il, ilçe, belde yerleşim yerlerinden alınan numunelerde uygunsuzluk oranı %24,03 olarak köylerden alınan numunelerde uygunsuzluk oranı %88 olarak ve tüm il genelinde ise uygunsuzluk oranı %74,21 olarak tespit edilmiştir (Kuştul, 2022).

Tablo 14’de sonuçları gösterilen denetim izlem numunelerinde ise il, ilçe, belde yerleşim yerlerinden alınan numunelerde uygunsuzluk oran %34,21 olarak köylerden alınan numunelerde %92,88 olarak ve tüm il genelinde alınan numunelerde uygunsuzluk oranı %88,32 olarak tespit edilmiştir. Mayıs 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında Rize il genelinde içme ve kullanma sularından alınan toplam 2167 su numunesinde ise il, ilçe, belde yerleşim yerlerinden alınan örneklerde uygunsuzluk oranı %77,38 olarak tespit edilmiştir (Kuştul, 2022).

Rize iline bağlı köylerin büyük çoğunluğunda altyapı sistemleri bulunmamaktadır. Buna bağlı olarak yöre halkı evsel atık suların depolanması amacıyla konutları için bireysel foseptik çukurları ve basit kanalizasyon sistemi inşa etmektedirler. Bölgenin aşırı yağış alması ve foseptik çukurları ile kanalizasyon sistemlerinin fiziksel açıdan yetersiz olması sebebiyle bu foseptik çukurlardan gerek kaynak sularına gerekse yüzeysel sulara sızmalar meydana gelmekte bu

sızmalar sonucunda içme ve kullanma sularında mikrobiyal kirlilik ortaya çıkarak halk sağlığı tehlikeye girmektedir. Köylerdeki suların uygunsuzluk yüzdesinin yüksek olmasının da bu sebeplere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Diğer araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalar sonucunda ortaya koydukları çıkarımlara benzer olarak bu çalışmada da şehir merkezlerinde bulunan suların köylerdeki sulara nazaran uygunluk yüzdesinin daha yüksek olması, şehir merkezlerinde gelişmiş altyapı ve kanalizasyon sistemlerinin mevcudiyeti ve klorlama çalışmalarının yapılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Antibiyotik direnci dünya çapında üzerinde ciddiyle durulan halk sağlığı ve gıda güvenliğini tehdit eden önemli bir problemdir. Suların çeşitli insan aktiviteleri ile kirlenmesi sonucunda sularda bulunan mikrobiyal floranın mevcut olan antibiyotik dirençlerini korumakla birlikte yeni direnç mekanizmaları oluşturmakta ve çoklu antibiyotik direnç sistemlerinin gelişmesine neden olmaktadır. Tıpta ve veterinerlikte antibiyotiklerin aşırı bir şekilde kullanımlarının bakteriler üzerinde seçili bir baskı oluşturarak antibiyotik direncinin ortaya çıktığı düşünülmektedir (Young, 1993). Antibiyotik direnci yüksek tıbbi maliyetlere, uzun süre hastanede yatışa ve mortalitenin artmasına sebep olmaktadır. Antibiyotik direnci doğal olarak meydana gelmekle birlikte antibiyotiklerin yanlış kullanılması direnç gelişim sürecinin hızlanmasına sebep olan önemli bir unsurdur (Cambray vd., 2010 ; Jung vd. 2009).

Toprak ve su ekosistemleri bakterilerin doğadaki en önemli rezervuarlarını oluşturmaktadır. Bu ekosistemlerde ihtiva edilen bakteriler tıbbi tedavide kullanılmakta olan antibiyotiklerin büyük bir çoğunluğuna karşı direnç oluşumundan sorumlu bir gen havuzuna sahiptirler. Bu direnç genleri bakterilerde doğrudan veya dolaylı olarak aktarılabilmektedir (Wright, 2010)

Tetrasiklin antibiyotığının veterinerlikte ve zirai faaliyetlerde yoğun bir şekilde kullanılmasından dolayı bu antibiyotik çevre kökenli direnç genlerinin tespitinde önemli bir role sahiptir. Uygun olmayan antibiyotik kullanımları ve antibiyotik atıklarının çevreye karışmasından ötürü antibiyotiklere karşı hem klinik kökenli hem de çevresel kökenli bakterilerde antibiyotik direnci artmakta olup toplum sağlığı tehdit altına girmektedir (Davis ve Amabile Cuevas, 2003).

Bakterilerin türlerine göre dirençlilik frekansları ele alındığında *Klebsiella* spp.'nin antibiyotik direnç frekansı en yüksek tür olduğu bilinmektedir. Özellikle %79 oranında ampisilin'e karşı direnç göstermeleri bu türün doğal yapısından kaynakladığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (Niemi vd. 1983).

Tüm dünyada var olduğu gibi ülkemizde de ESBL salgılayan Enterobacteriaceae üyelerinin neden olduğu enfeksiyonlarda artış görülmektedir. ESBL'ler hemen hemen enterik bakterilerin tamamında tespit edilmiş olmasına rağmen daha çok *K. pneumoniae* suşlarında görülmektedir (Bush,1996; Coudron vd., 1997).

Altuğ vd. (2005) Haliç yüzey sularında yapmış oldukları çalışmada *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *E.coli*, *Salmonella* spp., *Proteus* spp. ve *Enterobacter* spp.'den oluşan Enterobacteriaceae üyesi 73 bakteri izole etmişlerdir. İzole ettikleri bu bakterilerde beta laktam antibiyotiklerin direnç durumlarını araştırmışlar ve en düşük antibiyotik direnç frekansını %10 oranında imipenem'e, en yüksek antibiyotik direnç frekansını %25 ile ampisilin'e karşı olduğunu tespit etmişlerdir. Bakterilerin göstermiş olduğu antibiyotik dirençlilik sırasını *E.coli* > *Klebsiella* spp. > *Citrobacter* spp. > *Proteus* spp. > *Enterobacter* spp. olarak tespit etmişlerdir.

Goni-Urriza vd. (2000) Arga Nehri'nden izole ettikleri Enterobacteriaceae suşlarının %72'sinin nalidiksik asid'e, %24,3'ünün tetrasiklin'e ve %20,5'inin beta-laktam antibiyotiklerine dirençli olduklarını tespit etmişlerdir.

Balcı ve Dinçer (2008) Seyhan Baraj Gölü'nde yapmış oldukları çalışmada 426 tanesi Enterobacteriaceae üyesi (179 *E.coli*, 179 *Enterobacter* spp., 47 *Citrobacter* spp. ve 21 *Klebsiella* spp.) olmak üzere toplamda 530 bakteri izole etmişlerdir. Bu 530 izolat üzerinde yapmış oldukları antibiyotik direncinin tespit edilmesine yönelik çalışmada sefazolin'e % 47,7, sefuroksim'e % 18,3, ampisilin'e %15,47, streptomisin'e %12,64, seftriakson'a %11,32, gentamisin'e %4,71, imipenem'e %4,52 oranında direnç gösterildiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca çalışılan 7 antibiyotikten 1 antibiyotiğe direnç oranı %53,8, 2 antibiyotiğe direnç oranı %21,84, 3 antibiyotiğe direnç oranı %12, 4 antibiyotiğe direnç oranı %7,38, 5 antibiyotiğe direnç oranı %4,92, 6 antibiyotiğe direnç oranı %0, 7 antibiyotiğe direnç oranı %0 olarak tespit etmişlerdir.

Ash vd. (2002) Amerika’da bulunan 16 nehir’in 22 farklı bölgesinden su numunesi almak suretiyle mikrobiyolojik incelemelerde bulunmuşlardır. Yapmış oldukları incelemelerde su numunelerinden *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* ve *Proteus* cinsi bakterileri tespit ederek izolasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Bu isolatlar üzerinde yapmış oldukları antibiyotik direncinin belirlenmesine yönelik çalışmalarda sefotaksim, seftazidim ve imipenem antibiyotiklerine karşı direnç mevcudiyeti saptanmıştır.

Pathak ve Gopthal (2008) içme sularından 34 adet Enterobacteriaceae üyesi bakteri izole etmişler ve 10 antibiyotiğe karşı direnç durumlarını incelemişlerdir. Çalışma sonucunda isolatların toplam sekiz antibiyotiğe direnç gösterdiklerini tespit etmişlerdir. Ayrıca isolatların en az dört antibiyotiğe çoklu direnç gösterdiklerini saptamışlardır.

Tao vd. (2010) Güney Çin’de 3 farklı nehir ve akarsuyun toplamda 15 farklı bölgesinden 361 adet Enterobacteriaceae üyesi bakteri izole etmişlerdir. Bu 361 isolatın antibiyotik dirençlerini incelemeleri sonucunda kloramfenikol’e %0-43, siprofloksasin’e %0-25, trimetoprim-sülfametoksazol’e %0-62 ve tetrasiklin’e %0-58 oranında direnç olduğunu tespit etmişlerdir.

Silva vd. (2006) işlenmemiş atık sulardan izole ettikleri 20 *Klebsiella* isolatının %5’inin Tetrasiklin’e dirençli olduğunu tespit etmekle beraber isolatların trimetoprim-sülfametoksazol’e ve siprofloksasin’e duyarlı olduklarını saptamışlardır. Ayrıca işlenmiş atık sulardan izole ettikleri 23 *Klebsiella* isolatının ise %8,7’sinin trimetoprim-sülfametoksazol’e, %4,4’ünün siprofloksasin’e ve %13’ünün tetrasiklin’e dirençli olduğunu bulmuşlardır.

Toroğlu vd. (2005) Kahramanmaraş Aksu Nehri’nde yapmış oldukları çalışmada nehrin 5 farklı bölgesinden su numuneleri almak suretiyle mikrobiyolojik analizler gerçekleştirmişlerdir ve izole ettikleri 20 *Klebsiella* isolatının antibiyotik direncini araştırmışlardır. Araştırma sonucunda 1. bölgeden izole ettikleri 4 isolatın %100’ü aztreonam’a, %75’i seftazidim’e ve %25’i imipenem’e dirençli olarak saptanmıştır. Sefotaksim’e karşı ise direnç tespit etmemişlerdir. 2. bölgeden izole ettikleri 5 isolatın tamamı aztreonam’a dirençli iken seftazidim’e %60 ve imipenem’e %20 oranında direnç gözlenmiş olup sefotaksim’e direnç saptanmamıştır. 3. bölgeden izole ettikleri 4 isolatın ise %25’i aztreonam’a ve

%12'si imipenem'e direnç gösterirken seftazidim ve sefotaksim'e direnç gözlenmemiştir. 4. bölgeden izole edilen 1 izolatın seftazidim'e direnç gösterirken aztreonam'a, imipenem'e ve sefotaksim'e direnç göstermediği tespit edilmiştir. 5. bölgeden izole ettikleri 6 izolatta ise %50 oranında aztreonam'a, %17 oranında seftazidim'e ve %35 oranında imipenem'e direnç gözlenirken sefotaksim'e karşı direnç gözlenmemiştir.

Bittencourt vd. (2007) Brezilya'da bir akarsudan ve bir nehirden almış oldukları su numunelerinden 52 adet *Klebsiella* spp. izole etmişlerdir. Bu izolatların kloramfenikol'e ve tetrasiklin'e %50 oranında dirençli olduklarını tespit etmişlerdir.

Filali vd. (2000) kanalizasyon sularıyla karışmış olan atık sulardan izole ettikleri *K. pneumoniae* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı MİK değerlerini araştırmışlardır. Araştırma sonucunda siprofloksasin'in MİK değerini 0,125 µg/ml, kloramfenikol'ün MİK değerinin 400 µg/ml ve tetrasiklin'in MİK değerinin 100 µg/ml olarak saptamışlardır.

Marisol vd. (2000) nehir sularından izole ettikleri Enterobacteriaceae üyesi 110 adet izolatın antibiyotik direnç durumlarını araştırmışlar ve izole edilen toplam izolatın %20'sinin nalidiksik asid'e dirençli olduklarını tespit etmişlerdir.

Akkan vd. (2011) hastane atık suları ile kontamine olmuş deniz suyundan izole ettikleri gram negatif bakterilerin sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı direnç durumlarını araştırmışlardır. İzole ettikleri toplam 85 adet gram negatif bakterinin sefepim'e karşı %5, sefotaksim'e karşı %8, sefuroksim'e karşı %28 ve sefazolin'e karşı %85 oranında direnç gösterdiklerini tespit etmişlerdir.

Moges vd. (2014) Etiyopya'nın kuzeybatısında yer alan hastanelerin atık sularından izole ettikleri *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *E. Coli*, *Citrobacter* spp. ve *Staphylococcus* spp. suşlarına ait 65 izolat üzerinde gerçekleştirdikleri antibiyotik direncine yönelik çalışmalarında bakterilerde çoklu antibiyotik direncinin varlığını tespit etmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada ise Rize il genelindeki 784 ayrı istasyondan alınan 2167 su numunesinden izole edilen 380 adet *Klebsiella* spp. izolatında mikrodilüsyon yöntemi ve disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik direnç durumları araştırılmıştır. Çalışma kapsamında ampisilin, sefazolin, sefotaksim, trimetoprim/sulfametoksazol, amikasin, gentamisin, kanamisin, kloramfenikol, nalidiksik asit, meropenem,

levofloksasin, siprofloksasin, aztreonam antibiyotiklerine karşı direnç durumu mikrodilüsyon yöntemiyle tespit edilmiştir. Tablo 18’de sonuçları gösterilmekte olan mikrodilüsyon yöntemiyle tespit edilen tekli antibiyotik dirençlerine bakıldığında en yüksek antibiyotik direncinin %100 ile ampisilin’e karşı, en düşük antibiyotik direncinin de %0,70 ile meropenem’e karşı olduğu görülmektedir. Ayrıca tablo 18’de gösterilen disk difüzyon yöntemiyle tespit edilen tekli antibiyotik dirençlerine bakıldığında ise en yüksek antibiyotik direncinin amoksisilin/klavulanik asit’e karşı %94,18, en düşük antibiyotik direncinin ise imipenem’e karşı %8,8 olduğu görülmektedir.

Diğer araştırmacılar tarafından Enterobacteriaceae üyesi suşlarla yapılan mikrobiyolojik çalışmalar neticesinde tespit edilen antibiyotik direnç profilleri ile Enterobacteriaceae üyesi *Klebsiella* spp. izolatlarıyla yapılan bu çalışmada saptanan antibiyotik direnç profilleri kıyaslandığında benzer sonuçların olduğu gözlenmektedir. Hem bu çalışmanın hemde diğer araştırmacılar tarafından yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde imipenem ve meropenem gibi karbapenem grubu, levofloksasin ve siprofloksasin gibi kinolon grubu ve amikasin, gentamisin, kanamisin gibi aminoglikozid grubu antibiyotiklere direnç oranının daha düşük olduğu görülmektedir. Ampisilin antibiyotigine karşı direnç oranının ise hem bu çalışmada hemde diğer araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Ampisilin’e karşı gösterilen bu yüksek direnç oranı eldeki bilimsel verilerin ışığında değerlendirildiğinde *Klebsiella* spp. suşlarında doğal bir direncin varlığını göstermektedir. Ayrıca diğer çalışmaların ve bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde 3. ve 4. kuşak Sefalosporinlere karşı direnç oranının 1. ve 2. kuşağa göre daha düşük olduğu görülmektedir. Çoklu antibiyotik direnci açısından kıyaslandığında ise diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da çoklu antibiyotik direncine sahip suşlar tespit edilmiştir.

Dünya genelinde hastalıklarla mücadele etmek amacıyla antibiyotikler yoğun olarak kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan rapora göre kişi başına tüketilen antibiyotik oranının en yüksek olduğu ülke Avrupa’da Türkiye olduğu bilinmektedir. Bu kimyasal ürünler hastalıkların tedavisinde olumlu sonuçlar oluşturmakla beraber antibiyotik dirençli bakterilerin dolayısıyla antibiyotik direnç genlerinin yayılmalarına neden olmaktadır. Antibiyotik direnç genleri; direnç

plazmidleri (R), transpozonlar ve integronların horizontal transferleri yoluyla aktarılmaktadır (Leverstein vd., 2001). Beta-laktam grubu antibiyotiklerin klinikte kullanıma başlanması sonucunda plazmid aracılı beta-laktamazlar yayılım göstermiştir. Plazmid aracılı beta-laktamazlar içerisinde en sık görüleni TEM-1'dir. TEM-1 geni (*bla*TEM-1) Tn3 transpozonuyla taşınmakta olup Enterobacteriaceae familyası üyelerinin %20-60'ına yayıldığı bilimsel olarak rapor edilmiştir (Matthew, 1979). İntegronlar; trimetoprim, kloramfenikol, aminoglikozidler, tetrasiklinler ve bazı beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı direnci kodlayan gen kasetlerini taşıma veya entegre edebilme yeteneklerine sahiptirler (Grinsted vd.,1990).

Hedef proteinleri kodlamakta olan antibiyotik direnç genleri primer antibiyotik direnci olarak gelişmiştir. Bu sebepten dolayı tüm bakterilerin genomlarında antibiyotik direnç genleri yer alabilmektedir (Wright, 2007). Antibiyotik direnci yalnızca patojen bakterilerle sınırlı değildir. Bu direnç çevresel bakteriler arasında da oldukça hızlı bir şekilde yayılım göstermektedir. Doğal ekosistemlerde varlık gösteren mikroorganizmalar arasında geniş genetik farklılıklar bulunmaktadır. Dolayısıyla bu ekosistemler direnç mekanizmalarının en yaygın görüldüğü alanlardır (Levy ve Marshall, 2004).

Beta-laktamaz genleri içerisinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) genleri, beta-laktam antibiyotiklere direnci arttıran önemli faktörlerden biridir. GSBL üreten bakteriler son yıllarda oldukça fazla sağlık sorunu ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında bu bakterileri tespit etmek amacıyla yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (Cavallo vd., 2001; Rupp vd., 2003). GSBL'lerin tespit edilmesi amacıyla kullanılan yöntemler başlıca iki gruba ayrılmaktadır. 1.'si fenotipik yöntemler, 2.'si ise moleküler yöntemlerdir. Fenotipik yöntemler GSBL üretimden sorumlu olan spesifik gen tiplerini (SHV,TEM ve CTX-M gibi) ayırt edememektedir. Bu sebepten ötürü moleküler yöntemlerle GSBL enzim türlerinin tanısı konulabilmektedir (Pitout vd., 2008).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (*bla*SHV, *bla*TEM, *bla*CTX-M1), Enterobacteriaceae üyelerinde de beta-laktam antibiyotik direncinden sorumlu olarak gösterilen 1. mekanizma olarak kabul edilmektedir (Bradford, 2001; Peirano ve Pitout, 2019). GSBL enzimleri genellikle plazmidler tarafından kodlanırlar ve sefotaksim, seftazidim, seftriakson gibi oksiminino-sefalosporinleri ve bir monobaktam

olan Aztreonam'ı hidrolize ederler. Bu enzimler genellikle *E.coli* ve Enterobacteriaceae ailesinde ve nonfermantatif bakterilerde görülmekte olup bazı türleri beta laktamaz inhibitörleri ile inhibe olmaktadır (Akyar vd., 2010). GSBL üreten suşlardan ilk tespit edilen enzimler TEM türü beta-laktamazlardır (Giamarellou, 2005). Esen vd., (2001) tarafından yapılan bir çalışmada TEM türü beta-laktamazların *K. pneumoniae* suşlarında %70 oranında varolduğu tespit edilmiştir. Martinez vd., (2012) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada *K. pneumoniae* suşlarının %75'inde TEM türü beta-laktamaz genleri saptanmıştır. Bu çalışmada ise *Klebsiella* spp. suşlarının %0'ının TEM türü GSBL geni taşıdıkları tespit edilmiştir.

SHV türü beta laktamazlardan biri olan SHV-1 enzimi dünya çapında en fazla *K. pneumoniae* de bulunmaktadır. Bu enzim genellikle tikarsilin, piperasilin ve ampisilin'i hidrolize edebilirken oksiminino-sefalosporinlere karşı aktivite göstermemektedir. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda sefotaksim ve seftazidim'e karşı direnç artışı tespit edilmiştir (Stürenburg ve Mack, 2003). Öksüz ve Gürler, (2009) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada *K. pneumoniae* suşlarında %92,9 oranında SHV geni saptanmıştır. Nakhaei vd., (2012) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada *K. pneumoniae* suşlarında %13,5 oranında SHV geni tespit edilmiştir. Ayrıca Rastegar vd., (2012) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise *K. pneumoniae* suşlarında %43,1 oranında SHV geni tespit edilmiştir. Sedighi vd., (2017) tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise *K. pneumoniae* suşlarında *blaSHV* pozitifliği %19 olarak tespit edilmiştir. Görüldüğü üzere gerek yurt dışında gerek ülkemizde yapılan çalışmalarda farklı izolatlarda, farklı oranlarda SHV direnç genleri saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada ise *Klebsiella* spp. izolatlarında %0 oranında SHV beta- laktamaz geni tespit edilmiştir.

CTX-M beta laktamazları ilk olarak 1989 yılında Almanya'da *E.coli* bakterisinde saptanmıştır. Günümüzde ise *Salmonella* spp. türleri ve Enterobacteriaceae familyasının bir çok türünde tespit edilebilmektedir. CTX-M grubu beta-laktamazlar subsrat olarak sefotaksimi kullanılmaktadırlar (Bradford, 2001; Paterson ve Bonomo, 2005). Hazirolan vd., (2018) tarafından gerçekleştirilen çalışmada *E.coli* ve *K. pneumoniae* üyelerinden oluşan Enterobacteriaceae izolatlarında %96,9 oranında CTX-M beta-laktamaz genleri tespit edilmiştir. Wienke

vd., (2012) tarafından yapılan çalışmada ise *K. pneumoniae*' da %87,9 oranında CTX-M beta-laktamaz geni saptanmıştır. Bu çalışmada ise *Klebsiella* spp. suşlarında %6.6 oranında CTX-M beta-laktamaz geni tespit edilmiştir. CTX-M beta-laktamaz genlerinin ortaya çıkış sebebinin sefotaksim ve seftriakson'un toplumda yaygın olarak kullanılıyor olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

OXA grubu enzimler ambler grup D'de bulunan ve en çok *P. aeruginosa*'da saptanan GSBL'lerdir. OXA-11, OXA-14, OXA-15 ve OXA-16 seftazidim direncine neden olurken OXA-17 sefotaksime karşı direnç oluşturmaktadır. OXA-31'in ise sefepime direnç gösterirken seftazidime karşı duyarlı olduğu saptanmıştır (Aubert ve ark., 2001). Haciseyitoğlu vd., (2017) tarafından yapılan çalışmada 44 *K. pneumoniae* izolatının 33'ünde OXA-48 beta-laktamaz geni tespit edilmiştir. Ece vd., (2018) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise 14 *K. pneumoniae* izolatının tamamında OXA-48 pozitif olarak tespit edilmiştir. Messaoudi vd., (2020) tarafından yapılan çalışmalarda 240 karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatının 196'sında OXA-48 benzeri gen tespit edilmiş olup içlerinden seçilen alt gruba ileri analiz yapılarak 27 *K. pneumoniae* izolatı arasında 10 izolatın *bla*OXA-48 ve 17 izolatın *bla*OXA-204 genlerini ihtiva ettiği saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada ise %0 oranında OXA-48 beta-laktamaz geni tespit edilmiştir.

Özellikle geniş spektrumlu β -laktamaz üreten Enterobacteriaceae'den (ESBL-E) kaynaklanan antimikrobiyal direncin artışı, sıklıkla ampirik antibiyotik tedavisinin başarısızlığına neden olarak morbidite ve mortaliteye yol açtığı için önemli bir küresel sağlık sorunu oluşturmaktadır. *E. coli* ve *K. pneumoniae*'den türetilen CTX-M genotipi, başlıca ESBL türlerinden biridir. Antimikrobiyal direnç (AMR) döneminde geniş spektrumlu β -laktamazların (ESBL'ler) neden olduğu gelişen direnç, daha yüksek morbiditeye, uzun süreli hastanede kalışlara ve pahalı tedavi seçeneklerine yol açtı (Maslikowska vd., 2016). ESBL'ler, plazmidlerinde veya kromozomlarında ESBL genleri taşıyan, β -laktam hidrolize eden enzimler üreten ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından haklı olarak en zorlu patojenler arasında kabul edilen Enterobacteriaceae ailesinin gram-negatif bakterileridir. ESBL üreten Enterobacteriaceae (ESBL-E), aztreonam ile birinci, ikinci ve üçüncü nesil sefalosporinlere, ek olarak ise penisiline direnç sağlar; ancak sefamisin veya karbapenemleri hidrolize edemez (Castanheira vd., 2021).

ESBL'ler, Enterobacteriaceae ailesinden birkaç gram-negatif bakteri tarafından salgılanan hidrolize edici enzimlerdir. Geniş spektrumlu oksimino-sefalosporin (üçüncü ve dördüncü nesil) ve monobaktamın (aztreonam) inaktivasyonuna neden olurlar; ancak sefamisin (sefoksitin) veya karbapenemlerin (meropenem, imipenem, ertapenem ve doripenem) inaktivasyonuna neden olmazlar (Rahman vd., 2018; Pana ve Zaoutis, 2018). Genellikle, bu enzimler klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi β -laktamaz inhibitörleri (BLI'ler) tarafından nötralize edilir (Rahman vd., 2018). ESBL'yi kodlayan genler çoğunlukla transpozonlarda veya plazmidlerin diğer direnç genleriyle birlikte insersiyon dizilerinde bulunur. Sonuç olarak, hızla yayılabilirler ve aminoglikozidler, trimetoprim, sülfonamidler, tetrasiklinler, kloramfenikol ve florokinolon gibi birden fazla antimikrobiyale karşı direnç oluşturabilirler (Bush ve Jacoby, 2010; Mammeri vd., 2005; Paterson ve Bonomo, 2005).

ESBL, hastane kaynaklı patojenler *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter* spp. tarafından üretilir (Mulani vd., 2019). ESBL genleri barındıran farklı ailelerin çok çeşitli gram negatif bakteri türleri arasında, *E. coli* en yaygın konakçıdır ve bunu *K. pneumoniae* takip eder. ESBL kodlayan genler doğası gereği oldukça çeşitlidir ve *bla*TEM, *bla*SHV ve *bla*CTX-M gibi benzersiz özelliklere sahip birçok aileye sınıflandırılabilir.

CTX-M tipi ESBL, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. enterica* serovar Typhimurium ve *Shigella* spp.'de baskın olduğu bildirilmektedir (Bialvaei vd., 2016). ESBL, β -laktamazların yapısal ve işlevsel olarak mutasyona uğramış versiyonlarıdır. Hastanelerde ve toplumlarda, ayrıca gıda hayvanlarında, taze sebzelerde, suda ve çevrede 80'den fazla CTX-M türü bildirilmiştir (Amelia vd., 2016).

Antibiyotiklerin kemoterapi ajanları olarak kullanımı, insanlık tarihinde tarihi bir dönüm noktasıdır. Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonları kontrol etmek, morbidite ve mortaliteyi azaltmak, insan yaşamının uzunluğunu ve kalitesini uzatmak ve ekonomik büyümeyi teşvik etmek için kullanılmıştır (Aminov, 2010 ; Ma vd., 2016). Antibiyotikler, DNA'nın süper sarmal yapısı, transkripsiyon, translasyon ve hücre duvarı biyosentezi gibi temel bakteriyel süreçleri hedef alır (Ma vd., 2016; Van Hoek vd., 2011). Antibiyotikler, bakteriyel öldürmeyi teşvik ettiklerinde bakteri öldürücü, bakteriyel büyümeyi engellediklerinde ise

bakteriyostatiktir. Bakteriler, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla bakteri öldürücü antibiyotiklerin varlığında hayatta kalabilir ve büyüebilir. Bu antibiyotik direnci, antibiyotikler tarafından hedeflenen proteinleri kodlayan genlerdeki değişikliklerden kaynaklanabilir. Genetik değişiklikler ayrıca, antibiyotiklerin sitoplazmik konsantrasyonunu antibakteriyel etki için gereken eşiğin altına düşüren eflüks pompalarının bolluğunun artmasına da neden olabilir. Ek olarak, bakteriler bir antibiyotiği yok eden veya bir antibiyotik hedefini artık bir antibiyotik tarafından etkili bir şekilde inhibe edilemeyecek şekilde değiştiren ürünler barındırabilir. Son ürünler genellikle aktarılabılır plazmidlerdeki veya yer değiştirilebilir elementlerdeki genler tarafından belirlenir (Van Hoek vd., 2011).

İlaç direncinin, genetik mekanizmaların yanı sıra genetik olmayan mekanizmalardan da ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Ancak, genetik olmayan direncin genetik ilaç direncinin evrimini nasıl etkilediği hala belirsizdir. Statik ve sidal ilaçlara maruz kalma sırasında genetik olmayan dirençten genetik dirence geçişi nicel olarak araştırmak için kaynak rekabetini içeren deterministik ve stokastik popülasyon modelleri geliştiriyoruz. Genetik ilaç direncinin evriminin, mikroplara tedavi sırasında hayatta kalma ve çoğalma yeteneği sağlayan mutasyonların veya direnç genlerinin doğal seçiliminden kaynaklandığı bilinmektedir (Salmond ve Welch, 2008). Genetik olmayan mekanizmaların seçici ilaç ortamlarında mikrobiyal fenotipik çeşitliliği ve hayatta kalma durumlarını desteklediği de gösterilmiştir (Fraser ve Kaern, 2009). Antibiyotik direncinin gelişimi genellikle genetik değişikliklerle, direnç genlerinin edinilmesiyle veya antibiyotiğin aktivitesi için önemli olan elementlerdeki mutasyonlarla ilişkilidir. Ancak bazı durumlarda direnç herhangi bir genetik değişiklik olmadan elde edilebilir; buna fenotipik direnç denir. Kalıtsal olmayan direnç, biyofilmlerde büyüme, durağan bir büyüme fazı veya kalıcılık gibi belirli süreçlerle ilişkilidir. Son çalışmalar ayrıca antibiyotiklere duyarlılığın büyük ölçüde bakteri metabolizmasına bağlı olduğunu ve küresel metabolik düzenleyicilerin bu fenotipi düzenleyebileceğini göstermiştir. Bu düzenleme, bakterilerin antibiyotiklere karşı daha dirençli veya daha duyarlı olabileceği durumları içerir. Antibiyotik direncinin gelişimi üzerine yapılan çoğu çalışma kalıtsal dirençle ilgilenir. Bu görüşe göre, bir direnç fenotipinin edinilmesi genetik bir değişiklik gerektirir; mutasyonlar (nokta mutasyonları, delesyonlar ve

eklemeler dahil) veya antibiyotik direnç genlerinin yatay gen transferi yoluyla edinilmesi gerekir (Corona ve Martinez, 2013). Ancak, bakterilerin genetik bir değişiklik olmaksızın antibiyotiklere geçici olarak dirençli hale geldiği başka durumlar da tanımlanmıştır (Levin ve Rozen, 2006). Bunlar arasında en çok incelenenler ilaç ilgisizliği, biyofilmlerde büyüme ve kalıcılık olgusudur. Ancak, bakterilerin metabolik durumlarına bağlı olarak antibiyotiklere duyarlılıklarında değişiklikler gösterdiği başka durumlar da vardır. Antibiyotiklere karşı bu direnç fenotipi, bazı bakterisidal antibiyotiklerin beta-laktamlar olarak aktivitesini engelleyen bir büyüme durması durumuna atfedilirken, giderek artan sayıda kanıt, bakteri popülasyonlarının metabolik durumu ile antibiyotiklere duyarlılık fenotipi arasındaki bağlantının çok daha karmaşık olduğunu göstermektedir. Belirli direnç mekanizmalarının indüklenmesi (örneğin kromozomal olarak kodlanmış β -laktamazların, β -laktamlar tarafından indüklenmesi) nedeniyle de artan direnç elde edilebilmesine rağmen, bu konu genellikle fenotipik direnç olarak değerlendirilmez. Fenotipik heterojenliğin ilaç direnci için önemli etkileri vardır (Levin ve Rozen, 2006; Farquhar vd., 2021). Kalıtsal direnç potansiyel olarak genetik mekanizmalardan bağımsız olarak ortaya çıkabilir (Charlebois vd., 2011). Tolerans adı verilen genetik olmayan ilaç direncinin bir başka biçimi, mantarlarda meydana gelir; bu durumda, antifungal ilaç tedavisi sırasında, duyarlı hücrelerle genetik olarak aynı olan, yavaş büyüyen bir hücre alt popülasyonu ortaya çıkar (Berman ve Krysan, 2020). İlgili olgular bakterilerde ve kanserlerde görülür (Gefen ve Balaban, 2009 ; Wakamoto vd., 2013 ; Vallette vd., 2019).

Bakterilerin bakteri öldürücü antibiyotiklere karşı hayatta kalma yeteneği, önceden var olan bakteri genomundaki genetik değişikliklerden, diğer organizmalardan gen edinilmesinden ve antibiyotik toleransına yol açan kalıtsal olmayan olaylardan kaynaklanır. Kalıtsal olmayan antibiyotik toleransı, bakteri popülasyonunun büyük bir kısmı veya persister olarak adlandırılan küçük bir alt popülasyon tarafından sergilenebilir. Antibiyotiklere karşı kalıtsal olmayan direnç, toksin-antitoksin modüllerinin bir parçası olan toksinlerin aktivitesine, evrensel enerji birimi ATP'ye ve sinyal molekülü guanozin (penta) tetrafosfata atfedilmiştir. Ancak, bu moleküller birçok organizmada antibiyotiklere karşı kalıtsal olmayan direnç için vazgeçilmezdir. Buna karşılık, besin kısıtlaması, bakteriyostatik

antibiyotiklerle tedavi veya bakteri büyümesini yavaşlatan genlerin ifadesi değişmez bir şekilde kalıtsal olmayan direnci teşvik eder (Pontes ve Groisman, 2020).

Antibiyotiklere duyarlılığın bakteriyel metabolik duruma bağlı olarak değişebilmesi iki yönlü bir yoldur. Bakteriler antibiyotiklere karşı geçici olarak daha dirençli olabilir ve bu durum tedaviyi tehlikeye atabilir. Tersine, antibiyotiklere duyarlılığı artıran belirli metabolik durumlar olabilir. Bu durum son zamanlarda kalıcı hücrelerle savaşmak için beslenmeye dayalı stratejiler geliştirmek için kullanılmıştır (Allison vd., 2011). Bazı son çalışmalar, bakterilerin ilaca ilgisizliğinin söz konusu antibiyotik türüne özgü olduğunu göstermiştir. Bölünmeyen hücreler ampisilin ve tetrasikline tamamen dirençlidir. Buna karşılık, siprofloksasin ve streptomisin, aktivite seviyeleri hücreler aktif olarak büyürken olduğundan daha düşük olmasına rağmen, hareketsiz hücrelere karşı aktiftir (Levin ve Rozen, 2006).

Bakterilerin antibiyotiklere karşı duyarlılığının geçici olarak değiştiği bazı durumlar tanımlanmıştır. (A) İlaç ilgisizliği, antibiyotik yalnızca belirli bir bakteriyel fizyolojik durumda etkili olduğunda ortaya çıkar. Bu durum ilk olarak bölünmeyen büyüyen hücreleri öldürmeyen β -laktam antibiyotikler için tanımlanmıştır; (B) Bir bakteri popülasyonunda, popülasyonun büyük kısmını öldüren koşullarda antibiyotikler tarafından öldürülmeyen, persistans adı verilen bir hücre alt popülasyonu vardır. Büyüme yeniden başladığında, bu persistans bakteriler antibiyotiklere duyarlı hale gelir ve bu da direnç fenotipinin geçici olduğunu, genetik bir değişikliğin sonucu olmadığını gösterir; (C) Bakteriler genellikle yüzeylere yapıştıklarında biyofilmler oluşturarak büyürler ve bu koşullar altında antibiyotiklere karşı daha dirençlidirler. Besin ve oksijen gradyanları, biyofilm içindeki derinliklerine bağlı olarak bakterilerde farklı metabolik durumlara neden olur ve bu da antibiyotiklere karşı duyarlılıklarını etkileyebilir. Dahası, matrisin bileşikleri antibiyotığın difüzyonunu bozabilir ve sonunda ilacı bağlayarak serbest konsantrasyonunu azaltabilir. Biyofilmin yoğun bölgelerinde tetiklenebilen çoğunluk algılama, bakterilerin antibiyotiklere duyarlılığını da değiştirebilir. (D) Bakteriler, sıcaklık, spesifik indükleyicilerin varlığı, reaktif oksijen türleri (ROS) veya spesifik metabolik durumlar gibi çeşitli çevresel ve dahili faktörlere yanıt olarak antibiyotiklere olan geçirgenliklerini değiştirirler. Değişiklikler antibiyotik duyarlılığını çeşitli düzeylerde etkileyebilir. Birincisi, lipopolisakkaritin (LPS)

modifikasyonu ile antibiyotiğin bağlanması azaltmak veya daha fazla yüzey oluşturan ve hücre başına etkili antibiyotik miktarını en aza indiren dış zar vezikülleri oluşturmak. İkincisi, antibiyotiğin bakteri içine nüfuz etmek için kullandığı sulu kanallar olan bakteriyel porinlerin sayısını veya türünü değiştirmek, antibiyotikleri hücrenin dışında tutmaya yardımcı olabilir. Üçüncüsü, antibiyotiği sitoplazmaya ulaştığında dışarı atan çoklu dışarı akış pompalarını ifade etmek, antibiyotiğin toksik aktivitesini azaltır.

Dahası, antibiyotiklerin subinhibitör konsantrasyonlarının bakteri popülasyonları tarafından biyofilm oluşumunu tetikleyebileceği açıklanmıştır (Hoffman vd., 2005 ; Linares vd., 2006). Bu da antibiyotiklerin kendilerine karşı geçici, spesifik olmayan direnç oluşturabileceğini düşündürmektedir. Biyofilmlerin antibiyotiklere daha dirençli olmasının birkaç olası nedeni vardır.. En bariz olanı, biyofilmlerin, bileşiklerin antibiyotik olarak serbest difüzyonunun sıvı kültürlerdekinden (planktonik hücreler) daha zor olduğu karmaşık yapılar olmasıdır (Suci vd., 1994 ; Corbin vd., 2011). Biyofilm yapısının kendisi, antibiyotiklere bağlanan, onları izole eden ve dolayısıyla biyofilm yapısı içindeki bu bileşiklerin serbestçe bulunabilen konsantrasyonunu azaltan unsurlar içerebilir. *P. aeruginosa* biyofilmlerinin aerobik bölgelerinin kinolonlara duyarlı ve katyonik peptitlere dirençli olduğu, hipoksik bölgelerde ise bunun tam tersinin meydana geldiği bulunmuştur (Rani vd., 2007). Biyofilmlerin katyonik peptitlerine direncin olası nedenlerinden biri, yapılarının kendisine dayanır. Biyofilm hücre dışı matrisini oluşturan bileşiklerden biri DNA'dır. Bu makromolekül katyonları şelatlar ve iki değerlikli katyonların azaltılmış konsantrasyonları, katyonik peptitler PhoP-PhoQ'ya karşı direncin ana sensör düzenleyicisinin ekspresyonunu tetikler (Mulcahy vd.,2008). Daha sonra, biyofilm matrisini parçalayabilen DNase kullanımının, biyofilmin antibiyotiklere duyarlılığını arttırabileceği öne sürülmüştür (Hoiby vd., 2010). Metabolik değişikliklerin biyofilimde büyüyen bakterilere karşı antibiyotiklere duyarlılık üzerindeki etkisine ek olarak, klasik direnç belirleyicileri de direnç fenotipinde yer alabilir. Örneğin; eflüks pompası MexAB-OprM, *P. aeruginosa* biyofilmlerinin duyarlılığının olmamasına katkıda bulunur (Pamp vd., 2008). Ancak planktonik hücreler durumunda ilgili değildir. Tüm bu sonuçlar, biyofilmlerde büyüyen bakterilerin antibiyotiklere duyarlılığını değiştiren birkaç eş zamanlı

mekanizmanın olduğunu göstermektedir. Biyofilmlerin oluşumunda rol oynayan sinyalleri ve mekanizmaları anlamak, biyofilmlerin ortadan kaldırılmasına yardımcı olabilir. *P. aeruginosa* durumunda, çoğunluk algılama (QS) tepkisi biyofilm oluşumunu tetikler. QS'nin inhibisyonu böylece biyofilm oluşumunu azaltır ve sonuç olarak antibiyotiklere duyarlılığı artırır. Biyofilm oluşumunu engelleyen bileşiklerden biri de makrolid grubu antimikrobiyal ajan olan azitromisindir (Nalca vd., 2006). Gram negatif bakteriler olan *P. aeruginosa* makrolidlere karşı doğal olarak dirençli olsa da, güçlü anti-QS ve anti-biyofilm aktivitesi göz önüne alındığında azitromisin kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi için tercih edilen bir ilaç olarak önerilmiştir (Giamarellos-Bourboulis, 2008 ; Wagner ve Iglewski, 2008).

Antibiyotiklerin etkinliğindeki ana faktörlerden biri bakteri hücresinin içine nüfuz etmeleridir. Bu, antibiyotiklere karşı ilk bariyerin bakteri zarflarından oluştuğu anlamına gelir. Sonuç olarak, bakteri geçirgenliğindeki değişiklikler antibiyotiklere duyarlılığı etkileyebilir (Fernandez ve Hancock, 2012 ; Pages vd., 2008). Mikroorganizmaların antibiyotiklere geçirgenliği üç farklı mekanizma yoluyla düzenlenebilir. İlk olarak, bakteriler lipopolisakkariti değiştirerek yüzeylerini değiştirebilir, antibiyotikle moleküler etkileşimleri ve dolayısıyla penetrasyonunu azaltabilir. Membran veziküllerinin üretimini mevcut membran yüzeyini artırır, bu da hücreye girmek için mevcut olan etkili antibiyotik konsantrasyonunu da azaltabilir. İkinci olarak, porinlerin veya antibiyotik taşıyıcılarının sayısındaki veya türündeki değişiklikler antibiyotiklere duyarlılığı değiştirebilir. Üçüncüsü, antibiyotik sitozole ulaştığında, efluks pompaları aracılığıyla hücrenin dışına aktif olarak pompalanabilir.

Gram negatif bakterilerde, antibiyotik penetrasyonuna karşı ilk bariyer, esas olarak dış yüzünde lipopolisakkarit (LPS) tarafından oluşturulan dış membrandır. LPS, katyonik antibiyotiklerin bağlandığı anyonik grupları sunar ve antibiyotik alımının ilk adımını temsil eder (Peterson vd., 1985). Düşük Mg^{2+} miktarlarına sahip ortamlarda katyonik antibiyotiklere karşı direncin indüklenmesi *Salmonella typhimurium*'da da tanımlanmıştır (Groisman vd., 1997). Aminoglikozitlere karşı geçici dirence yol açan LPS modifikasyonunun benzer bir fenomeni *S. maltophilia*'da tanımlanmıştır (Rahmati-Bahram vd., 1996). Yazarlar, bakteriler 30 °C'de büyütüldüğünde LPS deseni ile aminoglikozitlere karşı dirençte artış arasında bir

korelasyon bulmuşlardır. Bu tür koşullarda geçici direnç indüksiyonunun moleküler temeli henüz açıklığa kavuşturulmamış olsa da, bu sonuçlar büyüme sıcaklığının aminoglikozitlerin bağlanması veya alınımı zorlayan LPS bileşimini etkilediğini güçlü bir şekilde önermektedir.

Gram negatif mikroorganizmalarda geçici olarak direnç oluşturabilecek bir diğer mekanizma Dış Zar Kesecikleri (OMV) oluşumudur. OMV'lerin antibiyotikler de dahil olmak üzere farklı çevresel streslere karşı ilk savunma mekanizmasını tetikleyebileceği öne sürülmüştür (Manning ve Kuehn, 2011). OMV'ler periplazma ve aktif proteinleri çevreleyen bakteri dış zarının parçalarından yapılır. OMV'lerin oynayabileceği roller arasında salgılama, hücreler arası sinyal trafiği ve bakterinin hayatta kalma ile ilgili işlevlerinde yer aldıkları öne sürülmüştür (Kulp ve Kuehn, 2010). LPS gibi, OMV'ler katyonik peptitleri ve antibiyotikleri bağlayabilir; bu da ilacın serbest konsantrasyonunu azaltan bir yakalama mekanizması ile bu bileşiklere geçici direnç sağlayabileceklerini düşündürmektedir. Sıcaklık ve besin kısıtlaması gibi bazı faktörlerin OMV üretimini artırabileceği bilinmektedir. Ayrıca, OMV'lerin bileşimi ve sayısı biyofilmlerde ve planktonik kültürlerde farklıdır (Manning ve Kuehn, 2011). Bu tür çevresel koşullar altında OMV oluşumunun uyarılmasının geçici antibiyotik direncine yol açıp açmayacağı hala araştırılmayı bekleyen açık bir sorudur.

Çalışmamızda çoklu antibiyotik direnci gözlenen izolatlarda bile antibiyotik direnç genleri gözlenememesinin nedeni çevre orijinli doğal suş olmalarına bağlanmaktadır. Örneklerin tümü klorsuz köy suları olup herhangi bir antibiyotik direnci geni içeren suşlarla temas etmediğini göstermektedir. Bu durum halk sağlığı açısından değerlendirildiğinde önemli bir kazanım olduğu hala kaynak sularımızın bakir olduğunun bir göstergesi olarak düşünülmektedir.

Sonuç olarak; yapılan çalışmalarda elde edilen veriler doğrultusunda klorlama çalışmalarının yapıldığı ve şehirleşme oranının yüksek olduğu bölgelerden alınan su numunelerinin uygunluk oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca mikrodifüzyon ve disk difüzyon yöntemi sonucunda, su numunelerinden izole edilen çok sayıda suşda çoklu antibiyotik direncinin geliştiği tespit edilmiştir. Ancak moleküler deney sonuçlarında az sayıda (4 adet suşda CTX-M) suşda direnç genine rastlanması halk sağlığı açısından olumlu bir sonuç oluşturmaktadır.

4.2. Öneriler

Tablo 13 ve Tablo 14'deki sonuçlar dikkate alındığında su numunelerinin toplandığı kırsal alanlarda(köylerde) mikrobiyolojik kirliliğin yüksek olduğu gözlenmektedir. Bu sebeple kırsal kesimde içme ve kullanma sularının kaynaktan başlayarak tüketim alanına kadar ulaştığı tüm sistem fiziksel açıdan uygun hale getirilmeli ve yerel yönetimlerin katkılarıyla su şebeke hatlarında, su depolarında düzenli bakımlar yapılarak mikrobiyolojik kirliliğin önüne geçilmelidir.

Su depolarında düzenli aralıklarla uygun klorlama işlemi yapılmalıdır. İçme ve kullanma sularının “İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkındaki Yönetmelik” kapsamında yeterli ve düzenli olarak klorlanması mikrobiyolojik risk faktörlerinin ortadan kaldırılması açısından etkili olacaktır. İçme ve kullanma suyu kaynaklarının güvenliğinin sağlanması amacıyla su kaynaklarının çevresi koruma altına alınmalıdır. Ayrıca su depolarının mikroorganizmaların üremesini engelleyecek mimari bir yapıda inşa edilmesine özen gösterilmeli ve su depoları belirli periyotlarda boşaltılarak uygun dezenfektanlarla temizlenmelidir.

Su depolarının ve su kaynaklarının uygun şekilde güvenliğinin sağlanamamasından dolayı sular bölgede bulunan evcil veya vahşi hayvanların dışkıları vasıtasıyla kirlenerek fekal su kirliliği ortaya çıkabilmektedir. Dolayısıyla bu su kaynaklarının ve su depolarının su kirliliği kontrolü yönetmeliğine göre uygun şekilde güvenliğinin sağlanması gerekmektedir.

Özellikle kırsal kesimlerde hayvancılık faaliyeti sonucunda hayvansal dışkıların belirli bölgelerde biriktirilerek bahçelerde gübre olarak kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca lavabo sularında kırsal kesimlerde uygunsuz şekilde çevreye direne edildiği bilinmektedir. Tüm bu faktörlerin sonucunda su kaynakları kirlenerek sağlık problemlerinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Dolayısıyla bu konuda yerel yönetimler ve halk sağlığı alanında yetkili birimler vasıtasıyla halkın bilinçlenmesi sağlanmalıdır.

Rize ili'nin aşırı yağış alması sebebiyle sel felaketleri meydana gelebilmekte ve bunun sonucunda arıtım tesislerinde ve şebekelerde meydana gelen sorunlara bağlı olarak mikrobiyolojik kirlilik meydana gelmektedir. Dolayısıyla aşırı yağışların sebep olduğu bu afet dönemlerinde ilgili kurum ve kuruluşlar tarafından halkın bilinçlendirilmesi ve gerekli duyuruların yapılması gerekmektedir.

Su kaynaklarının kirlenmesinin önlenmesi konusunda devlet kurumlarının işbirliği içerisinde olması, gerek halk sağlığının korunması gerekse sağlık kurumlarına yüklenen maddi yükün azaltılması konusunda etkili olacağı düşünülmektedir.

Yerel yönetim birimlerinin su sanitasyonu konusunda ekipman eksikliğinin bulunması ve ilgili personellerin bilgi eksikliği mikrobiyolojik kirliliğinin önlenmesi konusunda ciddi bir engel oluşturmaktadır. Bu sorunun önüne geçmek amacıyla ekipman eksiklikleri giderilerek personellerin hizmet içi eğitimlerinin düzenli olarak verilmesi gerekmektedir.

Mikrobiyolojik kirliliğinin tespit edilmesi amacıyla gerçekleştirilen çalışmalarda meydana gelebilecek önemli bir sorunda “İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkındaki Yönetmelik’te” belirtilen analizlerin uygulanacağı laboratuvarlarda ekipman ve personel eksikliğinin olması, numune alma, saklama ve numunelerin laboratuvarlara zamanında ulaştırılması esnasında ortaya çıkabilecek kontaminasyonlardır. Bu sorunun önüne geçebilmek amacıyla uygun sayıda ve tecrübede personelin görevlendirilerek ekipman açısından desteklenmesi sağlanmalıdır.

Hastanelerdeki tıbbi faaliyetler ve üniversite laboratuvarlarındaki araştırma faaliyetleri sonucunda açığa çıkan tıbbi atıklar uygun şekilde depolanarak imha işlemi gerçekleştirilmelidir.

Şehir içi kanalizasyon sistemlerinde düzenli periyotlarda kontroller sağlanmalı ve boru hatları titizlikle incelenmelidir.

KAYNAKÇA

- Acar, A. (2006). Vankomisin ve teikoplanin'in maliyet - minimizasyon analiziyle karşılaştırılması. (Yüksek Lisans Tezi). Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye.
- Acar, Z. (2009). Kanalizasyon sularından elde edilen Enterobacteriaceae üyelerine ait bazı gram negatif mikroorganizmalarda antibiyotik duyarlılıkları ve transformasyon olanaklarının araştırılması. (Yüksek Lisans Tezi). Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van, Türkiye.
- Ağca, H. (2011). *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimleri ve antibiyotik duyarlılık oranları. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, Cilt 25, Sayı 3, S.169-173.
- Akbal, A.U., Çoban, A.Y., Durupınar, B. (2018). Yeni antibakteriyeller. *Türk Mikrobiyoloji Dergisi*, 48(2) : S.87-99.
- Akgör, Ş., Evci, E.D., Okyay, P., Ergin, F., Atasoylu, G., Beşer, E. (2006). Aydın belediyesi içme suyu bakiye klor değerlerinin suyla bulaşan hastalıklar ile ilişkisi. *TSK Koryucu Hekimlik Bülteni*, 2006: 5 (1)
- Akın, M., Akın, G. (2007). Suyun önemi, Türkiye'de su potansiyeli, Su havzaları ve su kirliliği, *Ankara Üniversitesi Dil-Tarih-Coğrafya Fakültesi Dergisi*, Cilt 47, No: 2, S.105-118.
- Akkan, T., Kaya, A., Dinçer, S., (2011). Rate of cephalosporin resistance in gram-negative bacteria isolated from hospital sewage contaminated seawater. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 41(1), S.18-21. doi:10.5222/TMCD.2011.018.
- Akkan, T., Topkaraoğlu, T., (2019). Tatlısu kaynaklarımızdaki *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik direnç düzeylerinin belirlenmesi. *Anadolu Çevre ve Hayvancılık Bilimleri Dergisi*, Yıl:4 Sayı:3, S.539-544.
- Akkaya, R. (1997). Florokinolon grubu antibiyotikler. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 9(1), S.193-203.
- Akman, Y., Ketenoğlu, O., Evren, H., Kurt, L., Düzenli, S. (2000). Çevre kirliliği, Çevre biyolojisi. Palme Yayıncılık, Ankara, S. 268.
- Akova, M. (2004). Dikkat! Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) var. *Ankem Dergisi*, 19. Ankem Klinikler Ve Tıp Bilimleri Kongresi, 18 (Ek 2), S. 98-107.
- Aktürk, S. (2009). Adana – Tufanbeyli yol hattındaki çeşme sularının mikrobiyolojik kalitesinin belirlenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, Türkiye.

- Aktürk, S., Matyar, F., Dinçer, S. (2010). Adana-Tufanbeyli yol hattındaki çeşme sularından izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik dirençlerinin incelenmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 40(1), S.54-59.
- Akyar, I., Kocagöz, S., Kocagöz, T., Sarıgüzel Sar, N., Gültekin, M., Ercis, S vd., (2010). Beş yılda izole edilen 15434 *Escherichia coli* ve 3178 *Klebsiella* spp. suşunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin yıllara, kliniklere ve örnek türlerine dağılımı. *ANKEM Dergisi* 2010;24(1):34-41.
- Akyıldız, E. (2010). Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi gastroenteroloji kliniğine başvuran hastalardan izole edilen *Helicobacter pylori* suşlarının klaritromisin, tetrasiklin, metronidazol, amoksisilin, levofloksasin dirençlerinin belirlenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye.
- Al-Abdan, M. A., Bin-Jumah, M. N., Ali, D., & Alarifi, S. (2021). Investigation of biological accumulation and eco-genotoxicity of bismuth oxide nanoparticle in fresh water snail *Lymnaea luteola*. *Journal of King Saud University - Science*, 33(2), 101355.
- Albayrak, Ö. (2018). *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci ve dirençten sorumlu enzimlerin araştırılması. (Yüksek Lisans Tezi). Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyon, Türkiye.
- Alemdar, S., Kahraman, T., Ağaoğlu, S., Alişarlı, M. (2009). Bitlis ili içme sularının bazı mikrobiyolojik ve fizikokimyasal özellikleri. *Ekoloji* 19, 73, S.29-38.
- Algur, Ö.F. (1988). Erzurum ovasındaki bazı köylerin içme sularının mikrobiyolojik analizleri. *DOĞA TU Biyoloji*, 12, S. 9-13.
- Ali, D., Yadav, P. G., Kumar, S., Ali, H., Alarifi, S., & Harrath, A. H. (2014). Sensitivity of freshwater pulmonate snail *Lymnaea luteola* L., to silver nanoparticles. *Chemosphere*, 104, 134–140.
- Allison, K.R., Brynildsen, M.P., Collins, J.J. (2011). Metabolite-enabled eradication of bacterial persisters by aminoglycosides. *Nature* 2011, 473, 216–220.
- Altuğ, G., Yardımcı, C.H., Onaç İçöz, I., (2005). Haliç yüzey sularında Enterobacteriaceae üyelerinin bazı beta-laktam antibiyotiklerine dirençlilik frekansı. *Türk Sucul Yaşam Dergisi*, Ulusal Su Günleri Sempozyumu Özel Sayı, Yıl:3, Sayı:4, S.258-263.
- Altun, Z. (2011). Büyükçekmece Gölü'nün mikrobiyolojik ve kimyasal kirlilik düzeyinin belirlenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.

- Amelia, A., Nugroho, A., Harijanto, P.N. (2016). Diagnosis and Management of Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum β -Lactamase. *Acta Med. Indones.* 2016, 48, 156–166.
- Aminov, R. I. (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front. Microbiol.* 1:134. doi: 10.3389/fmicb.2010.00134
- Aminov, R.I. (2013). Biotic acts of antibiotics. *Front Microbiol.* doi: 10.3389/fmicb.2013.00241
- APHA (American Public Health Association). (2012). 9222-D. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 22th Edition, Washington, United States.
- Arda, B., Yamazhan, T., Ulusoy, T., Özinel, M.A. (2001). Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik duyarlılığındaki değişim. *Hastane Enfeksiyon Dergisi* 2001: 5(1): S.49- 53.
- Ardıç, E. (2021). Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının etken olduğu üst üriner sistem enfeksiyonlarında β -laktam / β -laktamaz inhibitörü ve karbapenem tedavilerinin etkinliğinin retrospektif değerlendirmesi. (Uzmanlık Tezi). Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye.
- Arshad, S., Huang, V., Hartman, P., Perri, M.B., Moreno, D., Zervos, M.J. (2017). Ceftaroline fosamil monotherapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a comparative clinical outcomes study. *Int J Infect Dis* 2017;57:27-31.
- Ash, R.J., Mauck, B., Morgan, M. (2002). Antibiotic resistance of gram-negative bacteria in rivers, united states. *Emerging Infectious Diseases*, 8, S.713-716.
- Ashbolt, N.J. (2004). Microbial contamination of drinking water and disease outcomes in developing regions. *Toxicology*, 198, S.229–238.
- Aubert, D., Poirel, L., Chevalier, J., Leotard, S., Pages, J-M., Nordmann, P. (2001), Oxacillinase-mediated resistance to cefepime and susceptibility to ceftazidime in *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45 (6), 1615- 1620.
- Avcı, H.H., Pehlivan, E., Avcı, S., Selçuk, E. B. (2014). Malatya ili içme suyu kontrol izlemesi sonuçlarının halk sağlığı açısından değerlendirilmesi. *Tutgu Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 21(1), S. 21-26.
- Avcı, S., Bakıcı, M.Z., Erandaç, M. (2006). Tokat ilindeki içme sularının koliform bakteriler yönünden araştırılması. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 28(4), S.107-112.

- Aydın, K. (2007). Makrolidler ve linkozamidler. *Ankem Dergisi*, 21 (ek 2): S.57-61.
- Balcı, R. S., Dinçer, S. (2008). Seyhan Baraj Gölü'nün bakteriyolojik kirlilik düzeyinin belirlenmesi ve Enterobacteriaceae üyelerinde antibiyotik dirençliliği. *Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, Cilt:17-2, S.122-131.
- Barka, E. A., Vatsa, P., Sanchez, L., Gaveau-Vaillant, N., Jacquard, C., Meier-Kolthoff, J. P., et al. (2016). Taxonomy, physiology, and natural products of actinobacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 80, 1–43. doi: 10.1128/MMBR.00019-15
- Bassetti, M., Magnasco, L., Del Puente, F., Giacobbe, D.R. (2020). Role of new antibiotics in the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections. *Curr Opin Infect Dis* doi: 2020; 10.1097/QCO.0000000000000631.
- Baxa, J., McCreary, E., Schulz, L., Pulia, M. (2019). Finding the niche: An interprofessional approach to defining oritavancin use criteria in the emergency department. *The American Journal Emergency Medicine*. 2019; doi: 10.1016/j.ajem.2019.158442.
- Baylan, O. (2010). Fosfomisin: dünü, bugünü ve geleceği. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 44: 311-321.
- Behnam, H., Saeedfar, S., Mojaveryazdi, F. S. (2013). Biological contamination of the water and its effects. Technology, education, and science international conference.
- Berman, J. and Krysan, D.J. (2020). Drug resistance and tolerance in fungi *Nat. Rev. Microbiol.* 18 319–31
- Berzeg, D. (2005). Çeşitli Klinik Materyallerden İzole Edilen *Enterococcus* suşlarında Antibiyotik Direnci, Yüksek Düzey Aminoglikozid Direnci ve E Test ile Vankomisin MİK Değerlerinin Değerlendirilmesi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, 95:5-6.
- Bialvaei, A.Z., Kafil, H.S., Asgharzadeh, M., Yousefi, M. (2016). CTX-M extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp. and *Escherichia coli* isolates in Iranian hospitals. *Braz. J. Microbiol.* 2016, 47, 706–711. [CrossRef]
- Bitton, G. (1994). Wastewater microbiology. S: 478, New York.
- Bolaji, A.S., Akande, I.O., Iromoni, F.A., Adewove, S.O., Opasola, O.A., (2011). Antibiotic Resistance Pattern Of Bacteria spp. Isolated From Hospital Waste Water in Ede South Western, Nigeria, *European Journal Of Experimental Biology*, 1(4), S.66-71.

- Boran, H., Terzi, E., Altinok, I., Capkin, E., Bascinar, N. (2013). Bacterial Diseases of Cultured Mediterranean Horse Mackerel (*Trachurus mediterraneus*) in Sea Cages, *Aquaculture*, 396, 399, 8-13.
- Bradford, P. A. (2001). Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews*, 14(4), 933-951.
- Buckwalter, M., Dowell, J.A. (2005). Population pharmacokinetic analysis of dalbavancin, a novel lipoglycopeptide. *J Clin Pharmacol* 2005;45 (11):1279-87.
- Bush, K., Jacoby, G.A. (2010). Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54, 969–976.
- Cabelli, V., Dufour, A. P., McCabe, L. J., Levin, M. A. (1982). Swimming-associated gastro enteritis and water quality. *American journal epidemiology*, 115, 606-616.
- Cabral, J. P. (2010). Water microbiology. Bacterial pathogens and water. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7, 3657–3703.
- Calandra, G., Lydick, E., Carrigan, J Weiss L., Guess, H. (1988). Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: Experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1988;84(5): 911-8.
- Cambray, G., Guerout, A-M., Mazel, D. (2010). Integrons. *Annu Rev Genet* 44(1):141-166. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-102209-163504>
- Casawell, M.W., Philips, I., (1981). Aspect of the Plasmid-Mediated Antibiotic Resistance and Epidemiology of *Klebsiella* Species, *Annals of Internal Medicine* S.70:459-460.
- Castanheira, M., Simner, P.J., Bradford, P.A. (2021). Extended-spectrum β -lactamases: An update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC-Antimicrob. Resist.* 2021, 3, dlab092. [PubMed]
- Cavallo, J. D., Leblanc, F., Fabre, R., Fourticq-Esqueöute, A. (2001). Survey of the antibiotic sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* in France and the distribution of beta-lactam resistance mechanisms: the GERPB 1999 study. *Pathologie-biologie*, 49(7), 534-539.
- Ceyhan, İ. (2007). Laboratuvarlarımız biyogüvenlik düzeylerine uygun çalışıyor mu? Biyogüvenlik kabinleri güvenli mi? Nasıl kontrol edilmelidir?. 5. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, S.423-437.
- Ceylan, T., Ünal, M. A. (2020). Patoloji ve Histoloji Laboratuvarı Uygulama Kitabı, Sağlık bilimleri serisi 7, Kapadokya Üniversitesi Yayınları:15, S.35.

- Chambers, F.H., Antimicrobial Agents. Ed: Goodman, L.S., Gilman, A. (2001). Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics 10th edition, 1143-1169, The McGraw-Hill Company, USA.
- Chapman, D. and Kimstach, V. (1996). Selection of water quality variables. In: Water Quality Assessments: A guide to use Biota, Sediments and Water Environmental Monitoring (Chapman, D.V., Ed.), pp.74-133, Second Edition. UNESCO, WHO, and UNEP. E & FN Spon, London UK.
- Charlebois, D. A., Abdennur, N., Kaern, M. (2011). Gene expression noise facilitates adaptation and drug resistance independently of mutation Phys.Rev.Lett.107 218101
- Chen, Z., Yu, D., He, S., Ye, H., Zhang, L., Wen, Y., Zhang, W., Shu, L., Chen, S. (2017). Prevalence Of Antibiotic-Resistant *Escherichia coli* in Drinking Water Sources in Hangzhou City, Frontiers in Microbiology, 16;(8):1133, S.1-11.
- Chilton, C.H., Freeman, J., Crowther, G.S., Todhunter, S.L., Wilcox, M.H. (2012). Effectiveness of a short (4 day) course of oritavancin in the treatment of simulated *Clostridium difficile* infection using a human gut model. J Antimicrob Chemother. 2012;67(10):2434-7. <https://doi.org/10.1093/jac/dks243>
- Chin, D.A. (2006). Water-Quality Engineering in Natural Systems, Published by John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. Published simultaneously in Canada.
- Chopra, I. (2002). New developments in tetracycline antibiotics: glycylcyclines and tetracyclines efflux pump inhibitors, Drug Resist Updat 2002;5(3-4): 119-25.
- Coelho, J., Woodford, N., Turton, J., Livermore, D.M. (2004). Multiresistant *Acinetobacter* in the UK: how big a threat? J Hosp Infect 2004;58(3):167-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2003.12.019> PMID:15501329
- Corbin, A., Pitts, B., Parker, A., Stewart, P.S. (2011). Antimicrobial penetration and efficacy in an in vitro oral biofilm model. Antimicrob. Agents Chemother. 2011, 55, 3338–3344.
- Crandon, J.L., Schuck, V.J., Banevicius, M.A., et al. (2012). Comparative in vitro and in vivo efficacies of human simulated doses of ceftazidime and ceftazidime-avibactam against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:6137-46.
- Çağışar, Ö. (2010). Kolonize vankomisin dirençli *Enterococcus* suşlarında linezolid ve tigesiklinin in-vitro aktiviteleri. (Uzmanlık Tezi). Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye.

- Çınar Aydın G., Yalçın A. N. (2017). Yeni geliştirilen antibiyotikler, *Türkiye Klinikleri j. pharmacol-special topics*, 5(2):107-13.
- Çiftçi, P.S., Çardak, M., Altuğ, G., (2011). The Levels of Indicator Bacteria Transported to the Black Sea by the Sakarya River (Karasu Region), *Journal of the Black Sea/Mediterranean Environment*, 17, S.56-66.
- Çolakoğlu, F. (2007). Rize Şehir Sahilinde Deniz Suyundan İzole Edilen Enterik Bakterilerde Antibiyotik Direncinin Karakterizasyonu.(Yüksek Lisans Tezi). K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Çökmüş, C. (2012). Mikroorganizmaların mikrobiyolojisi. Palme Yayıncılık. Ankara, Türkiye.
- David, T.K., Gerald, E.W. (1992). Mikrobiyoloji. Saray Tıp Kitabevleri, İzmir, 2. baskı, S:127-128.
- Davies, J. and Davies, D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 74, 417–433. doi: 10.1128/MMBR.00016-10
- Davies, J.(1994). Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 1994; 264:375-82.
- Davis, J., Amabile-Cuevas, CF. (2003). Tek rise of antibiotic resistance. In: Amabile-Cuevas CF, ed. *Multiple Drug Resistant Bacteria*. Wiltshire: Horizon Scientific Press,2003:1-7.
- Demir, H. (2009). Sarısu Deresi ve Karadeniz’e birleşme noktasında mikrobiyolojik ve kimyasal kirlilik seviyesinin saptanması. (Yüksek Lisans Tezi). Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- Demir, Y. (2013). Karbapenemlere dirençli Enterobacteriaceae üyesi bakterilerde VIM, IMP, NDM-1, KPC Ve OXA 48 enzimlerinin araştırılması. (Uzmanlık Tezi). Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gaziantep, Türkiye.
- Demirtaş, S. (1997). Sivas yöresindeki bazı kuyu sularında koliform bakteri araştırılması ve soyutlanan *E.coli* kökenlerinin antibiyotik direnci. (Uzmanlık Tezi). Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye.
- Demirtürk, N., Demirdal, N. (2004). Antibiyotiklerde direnç sorunu. *Kocatepe Tıp Dergisi*, Cilt 5 No: 2, S: 17-21.
- Dolapçı, İ. (2005). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: klinik mikrobiyoloji laboratuvarı tedavi ve enfeksiyon kontrolündeki rolleri. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 39: 229-240.
- Drlica, K. (1999). Mechanism of fluoroquinolone action. *Curr Opin Microbiol* 1999;2:504-8.

- Duncan, L.R., Sader, H.S., Huband, M.D., Flamm, R.K., Mendes, R.E. (2019). Antimicrobial Activity of Telavancin Tested In Vitro Against a Global Collection of Gram-Positive Pathogens, Including MultidrugResistant Isolates (2015-2017). Microbial Drug Resistance. doi: 10.1089/mdr.2019.0104.
- Durmuş, M. A. (2017). *Klebsiella pneumoniae* suşlarında karbapenem direncinin fenotipik ve genotipik yöntemler ile araştırılması. (Uzmanlık Tezi). İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye.
- Ece, G., Tunc, E., Otlı, B., (2018). Detection of bla OXA-48 and clonal relationship in carbapenem resistant *K. pneumoniae* isolates at a tertiary care center in Western Turkey. J Infect Public Health. 2018;11(5):640- 2.
- Eliopoulos, G.M. (1997). Vancomycin-resistant *enterococci*: mechanism and clinical relevance. Infect. Dis. Clin. North Am. 1997; 11: 851-865
- Ertürk, M. D. (2005). Acarlar Gölü'nde mikrobiyolojik ve kimyasal kirlenme olaylarının tespiti. (Yüksek Lisans Tezi). Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- Eryılmaz, H., İpek, Ş.İ., Yalçın Çelik, B. (2014). Borçka Baraj Gölü (Artvin) su kalitesinin araştırılması. *DPÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, sayı 33.
- Esen, Ş., Eroğlu, C., Sünbül, M., Leblebicioğlu, H. (2001). *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında TEM ve SHV türü beta-laktamazların sıklığı. *Mikrobiyol Bul* 2001;35:37-43.
- Fakayode, I.B., Ogunjobi, A.A. (2018). Quality assessment and prevalence of antibiotic resistant bacteria in government approved mini-water schemes in Southwest, Nigeria. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 133, 151- 158.
- Farquhar, K.S., Rasouli Koochi, S., Charlebois, D. A. (2021). Does transcriptional heterogeneity facilitate the development of genetic drug resistance? *BioEssays* 43 2100043
- Fernandez, L., Hancock, R.E.(2012). Adaptive and mutational resistance: Role of porins and efflux pumps in drug resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012, 25, 661–681.
- Filali, B.K., J.T. (2000). Waste water bacterial isolates resistant to heavy metals and antibiotics. *Curr. Micr*, 41, S.151-156.
- Forbes, A., Sahm, F., Weissfeld, S. (2003). Principles of antimicrobial action and resistance, Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology 11th edition, St. Louis, CV Mosby Co, Chapter 15, p.214–220
- Fraser, D. and Kaern, M. (2009). A chance at survival: gene expression noise and phenotypic diversification strategies *Mol. Microbiol.* 71 1333–40

- Gefen, O. and Balaban, N.Q. (2009). The importance of being persistent: heterogeneity of bacterial populations under antibiotic stress FEMS Microbiol. Rev. 33 704–17
- Giamarellos-Bourboulis, E.J. (2008). Macrolides beyond the conventional antimicrobials: A class of potent immunomodulators. Int. J. Antimicrob. Agents 2008, 31, 12–20.
- Giamarellou, H. (2005). Multidrug resistance in gram-negative bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamase (ESBLs). Clin Microbiol Infect 2005;11(Suppl 4):1-16.
- Gibbons, N.E., Cowan, S.T., Holt, J.G., Liston, J., Murray, R.G.E., Niven, C.F., ve ark. (1975). *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. (8th ed). Baltimore, Md.,USA:Waverly Press, Inc.
- Goni-Urriza M., Capdepuy, M., Arpin, C., Raymond, N., Caumette, P., Quentin, C., (2000). Impact of an Urban Effluent on Antibiotic Resistance of Riverine Enterobacteriaceae and *Aeromonas* spp., Applied and Environmental Microbiology, 66, S.125-132.
- Gorrie, C. L. et al. (2017). Gastrointestinal carriage is a major reservoir of *K. pneumoniae* infection in intensive care patients. Clin. Infect. Dis. 65, 208–215
- Göker, G., Gürler, N. (2007). Poliklinik hastalarının çeşitli klinik örneklerinden etken olarak izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* cinsi bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz varlığının araştırılması. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.
- Grinsted J., Cruz F., Schmitt R. (1990). The Tn21 subgroup of bacterial transposable elements. Plasmid 1990;24:163–89.
- Groisman, E.A., Kayser, J., Soncini, F.C. (1997). Regulation of polymyxin resistance and adaptation to low-Mg²⁺ environments. J. Bacteriol. 1997, 179, 7040–7045.
- Gülay, Z. (2002). Kinolon direnci, *Flora Dergisi*, 7(4): 225-232.
- Güler, Ç., Çobanoğlu, Z. (1994). Su kirliliği. Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi No: 12, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, TC. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, ISBN 975-7572-60-8, Ankara, Türkiye.
- Güler, Ç., Çobanoğlu, Z., (1997). Su kalitesi. Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi. Ankara, Türkiye.

- Güler, Ö. (2007). Klinik örneklerden izole edilen bakterilerde beta-laktamaz varlığının ve çeşitli antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıklarının araştırılması. (Uzmanlık Tezi). Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, Türkiye. s. 66.
- Gümüş, N.E. (2012). Karaman ili tatlı su çeşme sularının kimyasal ve bakteriyolojik yönden incelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Karaman, Türkiye.
- Günşen, U., Anar Ş., Gündüz, H. (2000). Uludağ'daki su kaynaklarının fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik özellikleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 7(2),S.21-24.
- Gür, D. (2005). Genişlemiş spektrumlu (ESBL) ve plazmid kaynaklı AmpC beta - laktamazlar, *Klinik Dergisi*, 18 (Özel Sayı) : 147-51.
- Gür, D. (2005). Genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar. beta-laktamazlar ve klinik önemi. Mezuniyet Sonrası Eğitim Dizisi 2. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 70-88.
- Haciseyitoglu, D., Dokutan, A., Abulaıla, A. (2017) . The First *Enterobacter cloacae* Co-Producing NDM and OXA-48 Carbapenemases and Interhospital Spread of OXA-48 and NDM-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Turkey. *Clin Lab*. 2017;63(7):1213-22.
- Hahn, A.W., Jain, R., Spach, D.H. (2016). New Approaches to Antibiotic Use and Review of Recently Approved Antimicrobial Agents. *Med Clin North Am*. 2016;100: 911-26
- Hare, R. (1983). The scientific activities of Alexander Fleming, other than the discovery of penicillin. *Med Hist* 1983; 27(4): 347-372.
- Hazirolan, G. (2020). Fosfomisin: Geçmişe dönüş. *Klinik dergisi*, 33 (3): 213-222, DOI: 10.5152/kd.2020.46.
- Hazirolan, G., Mumcuoglu, I., Altan, G., Özmen, B.B., Aksu, N., Karahan, Z.C. (2018). Fecal carriage of extended-spectrum Beta-lactamase and AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a turkish community. *Niger J Clin Pract* 2018;21:81-6.
- Heine, H.S., Bassett, J., Miller, L., et al. (2008). Efficacy of oritavancin in a murine model of *Bacillus anthracis* spore inhalation anthrax. *Antimicrobial and Agents Chemotherapy*. 2008; 52(9): 3350-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.00360-08>
- Henze, M., Van Loosdrecht, M.C.M., Ekama, G.A., Brdjanovic, D.(2008). Biological Wastewater Treatment: Principles, Modelling and Design. IWA Publishing, London, 33- 52s

- Hobbs, J.K., Miller, K., O'Neill A.J., Chopra, I. (2008). Consequences of daptomycin-mediated membrane damage in *Staphylococcus aureus*, J Antimicrob Chemother 2008;62(5):1003-8.
- Hodille, E., Delouere, L., Bouveyron, C., Meugnier, H., Bes, M., Tristan, A., et al (2017). In vitro activity of ceftobiprole on 440 *Staphylococcus aureus* strains isolated from bronchopulmonary infections. Médecine et maladies infectieuses 47 (2017) 152–157
- Hoffman, L.R., D'Argenio, D.A., MacCoss, M.J., Zhang, Z., Jones, R.A., Miller, S.I. (2005). Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. Nature 2005, 436, 1171–1175.
- Hoiby, N., Bjarnsholt, T., Givskov, M., Molin, S., Ciofu, O. (2010). Antibiotic resistance of bacterial biofilms. Int. J. Antimicrob. Agents 2010, 35, 322–332.
- Hopwood, D. A. (2007). *Streptomyces* in Nature and Medicine: The Antibiotic Makers. New York, NY: Oxford University Press, 2007.
- Işık, F. (2007). Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında geniş spektrumlu beta-laktamaz varlığının saptanmasında üç yöntemin (çift disk sinerji, kombine disk ve E-test) karşılaştırılması ve antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılması. (Uzmanlık Tezi). Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.
- İbrahimli, U. (2019). Çoklu antimikrobiyal dirençli *Escherichia coli*'de genişlemiş spektrumlu β -laktamaz direncinin karakterizasyonu. (Yüksek Lisans Tezi). Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa, Türkiye, s. 76.
- Jagan, N., Pendru, R., Jyothinath, K. (2018). Efficacy of Dalbavancin and Telavancin in the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. Maedica (Buchar). 2018; 13: 208-212.
- Jawetz, E., Melnick, J.L., Adelberg, E.A. (1995). Medical Microbiology. East Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1995:137-67
- Ji, Z. G. (2008). Hydrodynamics and Water Quality: Modeling Rivers, Lakes, and Estuaries. John Wiley & Sons, Canada.
- Jones, R.N., Sader, H.S., Flamm, R.K. (2013). Update of dalbavancin spectrum and potency in the USA: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;75(3):304-7.
- Jung J-H, Yoon E-J, Choi E-C, Choi S-S. (2009). Development of Taqman probbased real-time PCR method for erm(A), erm(B) ve erm(C), rapid detection of macrolide-lincosamide-streptogramin B-resistance genes, from clinical isolates. J Microbial Biotechnol 19(11):1464-1469

- Kamışlı, S., Dinçer, S. (2018). Atık su arıtma tesislerinden izole edilen gram negatif bakterilerin ağır metal ve antibiyotik dirençliliklerinin belirlenmesi, *Ç.Ü Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, Cilt: 35-4, S.62-70.
- Karaaslan, E. (2013). Çevreden izole edilen suşların antimikrobiyal direnç durumlarının araştırılması ve klinik suşlarla karşılaştırılması. (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, s. 107.
- Karadağ, A. (2005). Otoklav ile sterilizasyon. 4.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, S.78-86.
- Kattan J.N., Villegas M.V., Quinn J.P. (2008). New developments in carbapenems, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(12):1102-11.
- Kavsaoğlu, A. R., Mersinkaya, İ. (2019). Python ile mini jel elektroforez kontrol yazılımı ve sistem tasarımı. *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, GU J Sci,Part C, 7(4) : 969-984. DOI:10.29109/gujsc.621700.
- Kayhan, F.E., Gültekin, S., Sesal, C. (2018). İstanbul ili anadolu yakası doğal kaynak sularının bakteriyolojik kalite parametrelerinin değerlendirilmesi. *Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 35(1), S.37-42.doi:10.12714/egejfas.2018.35.1,07.
- Kayserili Orhan, F., Altoparlak, Ü., Odacı, L. (2019). Gümüşhane ili içme sularından izole edilen *Escherichia coli* izolatlarında antibiyotik direnci ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının araştırılması. *Ankem Dergisi*, 33(1), S.12-17. DOI:10.5222/ankem.2019.193.
- Khardori, N. (2006). Antibiotics Past, Present, and Future. *Med Clin N Am* 2006;90;1049-76.
- Kıraç, E. (2011). Klinik örneklerden izole edilen *Klebsiella* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. (Yüksek Lisans Tezi). Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, Türkiye.
- Koloren, Z., Taş, B., Kaya, D. (2011). Gaga Gölü (Ordu)'nın mikrobiyolojik kirlilik seviyesinin belirlenmesi. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi*, Cilt:1, Sayı 3, S.74-85.
- Köksal, F., Oğuzkurt, N., Samast, M. (2007). İstanbul içme sularının bakteriyolojik yönden incelenmesi: *Aeromonas* sorunu. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 37(3), 164–168.
- Kulp, A., Kuehn, M.J. (2010). Biological functions and biogenesis of secreted bacterial outer membrane vesicles. *Ann. Rev. Microbiol.* 2010, 64, 163–184
- Kurt, H., Gündüş S., Geyik, M.F. (2013). Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., ISBN 978-975-420, S.S. 562, Özgüneş İ., 44-48.

- Kuştu, S. (2022). Rize genelindeki içme ve kullanma sularından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direncin moleküler karakterizasyonu. (Yüksek Lisans Tezi). Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisans Üstü Eğitim Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye.
- Kuvvet, D. (2004). Elmalı Baraj Gölü'nde mikrobiyolojik (*E.coli*) ve kimyasal (Alüminyum, Demir, Kadmiyum ve Kurşun) kirlilik parametrelerinin saptanması. (Yüksek Lisans Tezi). Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.
- Le J., Castanheira M., Burgess D.S., McKee B., Iqbal R., Jones R.N. (2010). Clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase KPC-3 in Long Beach, California, J Clin Microbiol 2010;48(2): 623-5.
- Leverstein van Hall MA., Box ATA., Blok HEM., Paauw A., Fluit AC., Verhoef J. (2001). Evidence of extensive interspecies transfer of integron-mediated antimicrobial resistance genes among multidrug resistant Enterobacteriaceae in a clinical setting. J Infect Dis 2001; 186:49-56.
- Levin, B.R., Rozen, D.E. (2006). Non-inherited antibiotic resistance. Nat. Rev. Microbiol. 2006, 4, 556–562.
- Levy, S.B. ve Marshall, B. (2004). Antibacterial Resistance Worldwide: Causes, Challenges and Responses, Nature Medicine Supply, 10, 122-129.
- Lichnevski, M. (1996). *Shigella dysentery* and *Shigella* Infections. East. Mediterr. Health J., 2, 102-106.
- Lima-Buttencourt, C.I., Cursino, L., Gonçalves-Dornelas, H., Pontes, D.S., Nardi, R.M.D., Callisto, M., Chartone-Souza, E., Nascimento, A.M.A. (2007). Multiple antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae isolates from pristine freshwater. Genetics and Molecular Research, 6(3), S.510-521.
- Linares, J.F., Gustafsson, I., Baquero, F., Martinez, J.L. (2006). Antibiotics as intermicrobial signaling agents instead of weapons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006, 103, 19484–19489.
- Livermore, D.M, Mushtaq, S., Warner, M., Miossec, C., Woodford, N. (2008). NXL104 combinations versus Enterobacteriaceae with CTX-M extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases. J Antimicrob Chemother 2008;62:1053-6.
- Ma, C., Yang, X., Lewis, P.J. (2016). Bacterial transcription as a target for antibacterial drug development. Microbiol Mol Biol Rev 80:139–160. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00055-15>.
- Mammeri, H., Van De Loo, M., Poirel, L., Martinez-Martinez, L., Nordmann, P. (2005). Emergence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance in *Escherichia coli* in Europe. Antimicrob. Agents Chemother. 2005, 49, 71–76. [CrossRef]

- Manning, A.J., Kuehn, M.J. (2011). Contribution of bacterial outer membrane vesicles to innate bacterial defense. *BMC Microbiol.* 2011, 11, e258.
- Marisol, G. U., Capdepuy, M., Arpin, C., Raymond, N., Caumette, P., Quentin, C. (2000). Impact of an urban effluent on antibiotic resistance of riverine Enterobacteriaceae and *Aeromonas* spp. *Appl Environ Microbiol January*, 66(1), S.125-132.
- Martin, R. M. et al. (2016). Molecular epidemiology of colonizing and infecting isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *mSphere* 1, e00261–e00316
- Martinez, L., Pascual, A., Jacoby, G.A. (1998). Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998; 351:797-9.
- Martinez, P., Garzón, D., Mattar S. (2012). CTX-M-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from community-acquired urinary tract infections in Valledupar, Colombia. *Braz J Infect Dis* 2012;16(5):420-5.
- Maslikowska, J.A., Walker, S.A., Elligsen, M., Mittmann, N., Palmay, L., Daneman, N., Simor, A. (2016). Impact of infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* species on outcome and hospitalization costs. *J. Hosp. Infect.* 2016, 92, 33–41. [PubMed]
- Matthew, M. (1979). Plasmid-mediated β -lactamases of gramnegative bacteria: properties and distribution. *J Antimicrob Chemother* 1979; 5:349-58.
- Mayer, K.H., Opal, S.M., Medeiros, A.A. (1995). Mechanisms of antibiotic resistance. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 212-25.
- Messaoudi, A., Haenni, M., Bouallegue, O., et al. (2020). Dynamics and molecular features of OXA-48-like-producing *Klebsiella pneumoniae* lineages in a Tunisian hospital. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;20:87-93.
- Miller, G.H., Sabatelli, F.J., Hare, R.S., et al. (1997). The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms-changes with time and geographic area. A reflection of aminoglycoside usage patterns? *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 1): S46-62.
- Moges, F., Endris, M., Belyhun, Y., & Worku, W. (2014). Isolation and characterization of multiple drug resistance bacterial pathogens from waste water in hospital and non-hospital environments, Northwest Ethiopia. *BMC Research Notes* 7(215), 1-6.
- Mulani, M.S., Kamble, E.E., Kumkar, S.N., Tawre, M.S., Pardesi, K.R. (2019). Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front. Microbiol.* 2019, 10, 539. [CrossRef]

- Mulcahy, H., Charron-Mazenod, L., Lewenza, S. (2008). Extracellular DNA chelates cations and induces antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *PLoS Pathog.* 2008, 4, e1000213.
- Muslu, Y. (1985). Su Temini ve Çevre Sağlığı, İTÜ Matbaası, Cilt 3, s. 792.
- Mustafa, N. (2020). Poyrazlar Gölü'nün mikrobiyolojik kirlilik seviyesinin belirlenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya, Türkiye.
- Mülazımoğlu, L. (2010). 1986'dan günümüze karbapenemler. *Ankem Dergisi*, 24 (ek 2) : 33-35.
- Nakhaei Moghaddam, M., Forghanifard M.M., Moshrefi, S. (2012) Prevalence and molecular characterization of plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamase genes (*bla*TEM, *bla*CTX and *bla*SHV) among urinary *Escherichia coli* clinical isolates in Mashhad, Iran. *Iran J Basic Med Sci* 2012;15(3):833-9.
- Nalca, Y., Jansch, L., Bredenbruch, F., Geffers, R., Buer, J., Haussler, S. (2006). Quorum-sensing antagonistic activities of azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1: A global approach. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, 50, 1680–1688.
- Nordmann, P. (2014). Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect* 2014; 44(2): 51-6.
- Noveir, M.R. (1998). Gıda Kaynaklı *Escherichia coli* O157:H7 Üzerine Bir Araştırma. A.Ü.Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, S:71, Ankara.
- Ögenler, O., Okuyaz, S., (2017). Suyun durumu hakkında kısa bir değerlendirme. *Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 7(3): 178- 186.
- Öksüz L, Gürler N. (2009). *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların tiplendirilmesi ve plazmid profil analizi. *Mikrobiyol Bul* 2009;43:183-94.
- Öncül, O. (2010), Vankomisin ve teikoplanin hikâyesi. *Ankem Dergisi*: 24 (ek 2) : 101-109.
- Özaslan, A. (2009). Adana içme suyunda fekal koliform düzeyinin belirlenmesi ve antibiyotik dirençlilik frekansı. (Yüksek Lisans Tezi). Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.
- Özgür Akın, F.E. (2009). Çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin, kolistin ve polimiksin direncinin saptanmasında disk difüzyon, E Test ve broth mikrodilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması. (Uzmanlık Tezi). Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gaziantep, Türkiye.

- Özmen, E. (2013). Klinik örneklerden izole edilen gram negatif bakterilerde doripenem ve diğer karbapenemlerin in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması. (Uzmanlık Tezi). Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Erzurum, Türkiye.
- Özsüt, H. (1991). Nitrofurantoin, *Ankem Dergisi*, 5(1) : 74-78.
- Özşavlı, A., Şahin, F., Sadak, M., Güler, K.Ç. (2018). Kilis ili içme sularının koliform bakteri yönünden incelenmesi. *Türk Tarım- Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 6(1) : S.65-68.
- Öztürk, M. (2003). İstanbul'da dolum sonrası kaynak sularının mikrobiyolojik incelenmesi. (Doktora Tezi). İstanbul Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- Pages, J.-M., James, C.E., Winterhalter, M. (2008). The porin and the permeating antibiotic: A selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.* 2008, 6, 893–903.
- Pamp, S.J., Gjermansen, M., Johansen, H.K., Tolker-Nielsen, T. (2008). Tolerance to the antimicrobial peptide colistin in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms is linked to metabolically active cells, and depends on the pmr and mexAB-oprM genes. *Mol. Microbiol.* 2008, 68, 223–240.
- Pana, Z.D., Zaoutis, T. (2018). Treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLs) infections: What have we learned until now? *F1000Research* 2018, 7, F1000.
- Paterson, D. L. ve Bonomo, R. A. (2005). Extended Spectrum β -lactamase: a clinical update, *Clin Microbiol. Rev.*, 18 (4), 657-686.
- Pathak, S.P., Gopal, K. (2008). Prevalence of Bacterial Contamination with Antibiotic Resistant and Enterotoxigenic Fecal Coliforms in Treated Drinking Water. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 71, S.427–433.
- 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*, S.23-26.
- Pehlivanoğlu, F. (2019). Gram negatif bakterilerin beta-laktamaz enzim çeşitliliği ve türkiye'deki hayvan orjinli bakterilerdeki durum. *F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Dergisi*, 33 (2) : 113 – 122
- Peirano, G., ve Pitout, J. D. (2019). Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: update on molecular epidemiology and treatment options. *Drugs*, 79(14), 1529-1541.
- Pendleton, J.N., Gorman, S.P., Gilmore, B.F. (2013). Clinical relevance of the ESKAPE pathogens *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.*, 11 (3); 297-308.

- Peterson, A.A., Hancock, R.E., McGroarty, E.J. (1985). Binding of polycationic antibiotics and polyamines to lipopolysaccharides of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol.* 1985, 164, 1256–1261.
- Phuong Hoa, P.T., Nonaka, L., Hung Viet, P., Suzuki, S. (2008). Detection of the *sul1*, *sul2*, and *sul3* genes in sulfonamide-resistant bacteria from wastewater and shrimp ponds of north Vietnam. *Science of the Total Environment*, 405, 377- 384.
- Pitout, J.D., Laupland, K.B. (2008). Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8(3):159-66.
- Podscun, R., Ullmann, U. (1998). *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* ; 11: 589-603.
- Poirel L., Naas T., Nordmann P. (2010). Diversity, epidemiology, and genetics of class D beta-lactamases, *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(1):24-38.
- Pontes, M.H., Groisman, E.A. (2020). A physiological basis for nonheritable antibiotic resistance. *mBio* 11:e00817-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00817-20>.
- Pradeep, V., Deepika, C., Urvi, G., Hitesh, S. (2012). Water Quality Analysis of an Organically Polluted Lake by Investigating Different Physical and Chemical Parameters. *Chem. Environ. Vol. 2 Issue 1 January* (105-111).
- Rahman, S.U., Ali, T., Ali, I., Khan, N.A., Han, B., Gao, J. (2018). The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum Beta-Lactamases. *BioMed Res. Int.* 2018, 2018, 9519718. [CrossRef]
- Rahmati-Bahram, A., Magee, J.T., Jackson, S.K. (1996). Temperature-dependent aminoglycoside resistance in *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*; alterations in protein and lipopolysaccharide with growth temperature. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996, 37, 665–676.
- Rani, S.A., Pitts, B., Beyenal, H., Veluchamy, R.A., Lewandowski, Z., Davison, W.M., Buckingham-Meyer, K., Stewart, P.S. (2007). Spatial patterns of DNA replication, protein synthesis, and oxygen concentration within bacterial biofilms reveal diverse physiological states. *J. Bacteriol.* 2007, 189, 4223–4233.
- Redell, M., Sierra-Hoffman, M., Assi, M., Bochan, M., Chansolme, D., Gandhi, A., Sheridan, K., Soosaipillai, I., Walsh, T., Massey, J.(2019). The CHROME Study, a Real-world Experience of Single- and MultipleDose Oritavancin for Treatment of Gram-Positive Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2019; doi: 10.1093/ofid/ofz479. eCollection 2019 Nov.

- Resmi Gazete, 31 Aralık 2004 Sayı: 25687, “Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği”, T.C. Çevre ve Orman Bakanlığı, Ankara, Türkiye.
- Rice, L.B. (2008). Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J. Infect. Dis.*, 197 (8); 1079-1081.
- Rompre, A., Servais, P., Baudart, J., Laurent, P. (2002). Detection and enumeration of coliforms in drinking water: current methods and emerging approaches. *J. Microbiological Methods*. 49: 31-54.
- Rupp, M. E. ve Fey, P. D. (2003). Extended spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *Drugs*, 63(4), 353-365.
- Sader, H.S., Flamm, R.K., Jones, R.N. (2013). Antimicrobial activity of ceftarolineavibactam tested against clinical isolates collected from US. Medical Centers in 2010-2011. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1982-8.
- Salmond, G.P. and Welch, M. (2008). Antibiotic resistance: adaptive evolution *Lancet* 372 S97-103
- Sancak, B. (1999). Vankomisin dirençli *Staphylococcus aureus*. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 33 : 363-368.
- Sandalli, C., Ozgumus, O.B., Sevim, A. (2010). Characterization of tetracycline resistance genes in tetracycline resistant Enterobacteriaceae obtained from a coliform collection. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 26,11, 2099-2103.
- Saran, B., Karahan, Z.C. (2010). Antimikrobiyal ajanlara genel bakış. *Türk Üroloji Semineri*, 2010 : 1, 216-220
- Sathya, K., Nagarajan, K., Carlin Geor Malar G., Rajalakshmi, S., Raja Lakshmi P. (2022). A comprehensive review on comparison among effluent treatment methods and modern methods of treatment of industrial wastewater effluent from different sources. *Appl. Water Sci.*, 12 (4), p. 70.
- Sedighi, M., Halajzadeh, M., Ramazanzadeh, R., Amirmozafari, N., Heidary, M., Pirouzi, S. (2017). Molecular detection of beta-lactamase and integron genes in clinical strains of *Klebsiella pneumoniae* by multiplex polymerase chain reaction. *Rev Soc Bras Med Trop* 2017;50(3):321-8.
- Sesli Çetin, E., Tetik, T., Kaya, S., Cicioğlu Arıdoğan, B.C. (2011). Polimiksin B'nin imipeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına karşı in-vitro aktivitesi. *Ankem Dergisi*, 25(2) : 94-98. Doi:10.5222/Ankem.2011.094
- Sevim, A. (2005). Trabzon'daki derelerin fekal koliform kirliliği ve koliform bakterilerin antibiyotik direnç profillerinin araştırılması. (Yüksek Lisans Tezi). Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, Türkiye.

- Sevindik, E., Abacı, Z. T. (2013). Nested PCR ve kullanım alanları. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 6(2), S.22-26.
- Shah, N.J. (2015). Reversing resistance: The next generation antibacterials. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(3):248- 55.
- Sili, U., Mert, A. (2010). 1986'dan 2010'a beta-laktamaz inhibitörleri, *Ankem Dergisi*, 24 (Ek 2), S.28-32.
- Silva, M.F., Moreira, O.V., Pajuelo, M.G., Nunes, O.C., Manaia, C.M. (2007). Antimicrobial resistance patterns in Enterobacteriaceae isolated from urban wastewater treatment plant. *FEMS Microbiol Ecol*, 60,S.166-176.
- Sivri, N., Sandalli, C., Ozgumus, OB., Colakoglu, F., Dogan, D. (2012). Antibiotic Resistance Profiles of Enteric Bacteria Isolated from Kucukcekmece Lagoon (Istanbul-Turkey), *Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 12, 699- 707.
- Stürenburg, E., Mack, D. (2003). Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003;47(4):273-95.
- Su, H.C., Ying, G.G., Tao, R., Zhang, R.Q., Fogarty, L.R., Kolpin, D.W. (2011). Occurrence of Antibiotic Resistance and Characterization of Resistance Genes and Integrons in Enterobacteriaceae Isolated from Integrated Fish Farms in South China, *Journal of Environmental Monitoring*, 13,11, 3229-3236.
- Suci, P.A., Mittelman, M.W., Yu, F.P., Geesey, G.G. (1994). Investigation of ciprofloxacin penetration into *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1994, 38, 2125–2133.
- Şahin, F. (2018). Kilis içme suyu kaynaklarında fekal koliform düzeyinin belirlenmesi ve çoklu antibiyotik dirençliliği. (Yüksek Lisans Tezi). Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kilis, Türkiye.
- Şekerci, P. (2012). Erzurum ili çeşme sularının mikrobiyolojik, fiziksel, kimyasal analizi ve izole edilen *Escherichia coli* suşlarının moleküler tiplendirilmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, Türkiye, 27, S.74-75
- Şimşek, H. (2011). Sazlıdere Baraj Gölü'nün mikrobiyolojik ve kimyasal kirlilik düzeyinin belirlenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- Tabak, F. (2010). 2010'da daptomisin. *Ankem Dergisi*, 24 (ek 2): 110-113.

- Tanrıverdi, A. (2021). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* izolatlarının ertapenem, meropenem, imipenem, kolistin, fosfomisin ve temosilin'e fenotipik duyarlılığının belirlenmesi ve direnç genlerinin in house PCR yöntemiyle araştırılması. (Yüksek Lisans Tezi). Adıyaman Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Adıyaman, Türkiye.
- Tao, R., Ying, G.G., Su, H.C., Zhou, H.W., Sidhu, J.P.S. (2010). Detection of Antibiotic Resistance and Tetracycline Resistance Genes in Enterobacteriaceae Isolated from the Pearl Rivers in South China, Environmental Pollution, 158, 2101-2109.
- Taşpınar, B., Verep, B., Terzi, E., Çetindemir, D. (2015). Rize ili kıyı şeridinde bakteriyolojik kirliliğin araştırılması. *Yunus Araştırma Bülteni*, (2), S.17-27.
- Theron, J., Morar, O., Du Preez, M., Brözel, V.S., Venter, S.N. (2001). A Sensitive and Rapid PCR Method for the Detection of *Shigella* in Spiked Environmental Water Samples. *Wat. Res.*, 35, 869-874.
- Topal, M., Uslu Şenel, G., Arslan Topal, E.I., Öbek, E. (2015). antibiyotikler ve kullanım alanları. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 31(3):121-127.
- Toraman Selçuk, Z. (2011). Van ve yöresi içme sularında *Aeromonas Spp.*, Koliform, *Escherichia coli* varlığının araştırılması ve izole edilen *Aeromonas* türlerinin antimikrobiyel maddelere dirençliliklerinin belirlenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van, Türkiye.
- Toroğlu, E., Toroğlu, S., Alaeddinoğlu, F. (2006). Aksu Çayı'nda akarsu kirliliği. *Coğrafi Bilimler Dergisi*, 4(1), S.93-103.
- Toroğlu, S., Dinçer, S., Korkmaz, H. (2005). Antibiotic resistance in Gram negative bacteria isolated from Aksu River in (Kahramanmaraş) Turkey. *Annals of Microbiology*, 55(3), S.229-233.
- Tran, J.H., Jacoby, G.A. (2002). Mechanism of plasmid mediated quinolone resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:5638-42.
- Tunçcan, Ö., Keten, D., Dizbay, M., Hızıl, K. (2008). Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı. *Ankem Dergisi*, 22(4):188-192, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.
- Türkoğlu, F. (2008). Pediatri kliniğine başvuran annelerin çocuklarda antibiyotik kullanımı konusundaki bilgi ve tutumlarının araştırılması. (Uzmanlık Tezi). Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, İstanbul, Türkiye, S. 120.

- Ulusoy, S. (2004). Streptograminler (Kinopristin/Dalfopristin). *Ankem Dergisi*, 2004;18 (Ek 2): 174-177.
- Ulusoy, S. (2006). Tigesiklin. *Ankem Dergisi*, 20 (Ek 2): 117-119.
- Ulusoy, S. (2010). 1986'dan 2010'a kinolonlar. *Ankem Dergisi*, 24 (Ek 2): 96-100.
- Urgan, E. (2020). Bitlis ili ve çevresindeki kaynak sularının bazı mikrobiyolojik ve fizikokimyasal özelliklerinin araştırılması. (Yüksek Lisans Tezi). Bitlis Eren Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı, Bitlis, Türkiye.
- Usluer, G. (2007). Tetrasiklinler ve kloramfenikol. *Ankem Dergisi*, 21 (ek 2) : 45-51.
- Ustaoglu, F. (2017). Pazarsuyu Deresi (Bulancak-Giresun) su ve sediment kalitesinin belirlenmesi. (Doktora Tezi). Giresun Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Giresun, Türkiye.
- Üstkoyuncu, N., Eroglu, O. (2018). Anahtarlamalı relüktans motor tabanlı medikal santrifüj sistemi. *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, GU J Sci, Part C, 6(3) : 536-543. doi:10.29109/gujsc.368371.
- Üyümez, Y. N. (2019), *E. coli* ve *Klebsiella Spp.* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamazların 3 farklı yöntemle araştırılması. (Yüksek Lisans Tezi). Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Afyonkarahisar, Türkiye.
- Vallette, F. M., Olivier, C., Lezot, F., Oliver, L., Cochonneau, D., Lalier, L., Cartron, P-F., Heymann, D. (2019). Dormant, quiescent, tolerant and persister cells: four synonyms for the same target in cancer *Biochem. Pharmacol.* 162 169–76
- van Hoek, A.H., Mevius, D., Guerra, B., Mullany, P., Roberts, A.P., Aarts, H.J. (2011). Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Front Microbiol* 2:203. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00203>.
- Vasistha, P., Ganguly, R. (2016). Water quality assessment of natural lakes and its importance: An overview. *Materials Today: Proceeding*. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.02.092>
- Verep, B., Ölmez, B. T., Mutlu, C. (2019). Salarha havzası akarsularında bakteriyolojik ve yüzey aktif madde kirliliğinin incelenmesi. *Anadolu Çevre ve Hayvancılık Bilimleri Dergisi*, Yıl4 Sayı3, S.565-574.
- Wagner, V.E., Iglewski, B.H. (2008). *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms in CF Infection. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2008, 35, 124–134.
- Wakamoto, Y., Dhar, N., Chait, R., Schneider, K., Signorino-Gelo, F., Leibler, S., McKinney, J. D. (2013). Dynamic persistence of antibiotic-stressed mycobacteria *Science* 339 91–5

- Waksman SA and Tishler M. (1942). The Chemical Nature Of Actinomycin, An Anti-Microbial Substance Produced By Actinomyces Antibioticus. J. Biol. Chem. 1942; 142: 519-528
- Widyarani, D.R., Wulan, U., Hamidah, A., Komarulzaman, R.T., Rosmalina, N.(2022). Sintawardani Domestic wastewater in Indonesia: generation, characteristics and treatment Environ. Sci. Pollut. Res., 29 (22); 32397-32414.
- Wienke, M., Pfeifer, Y., Weissgerber, P., Marschal, M., Autenrieth, I.B., Gröbner, S. (2012). In vitro activity of tigecycline and molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from a university hospital in south-western Germany. Chemotherapy 2012;58(3):241-8.
- Winn, W.C., Allen, S.D., Janda, W.M., Koneman, E. W., Procop, G. W., Schereckenberger, P. C., Woods, G. L.(2006). Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th. Ed. Philadelphia, Newyork: Lippincott Williams&Wilkins. 250- 258.
- Wright G.D. (2007). The Antibiotic Resistome: The Nexus of Chemical Genetic Diversity, Nature Reviews Microbiology, 5(3), 175-186.
- Wright, G.D. (2010). Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic? Curr Opin Biotechnol 2010;13:589-94.
- Wu, Z., Wright G.D., Walsh, C.T. (1995). Overexpression, purification and characterization of VanX, a D-,D-dipeptidase which is essential for vancomycin resistance in Enterococcus faecium BM4147. Biochemistry 1995; 34: 2455-2463.
- Wyres, K. L. & Holt, K. E. (2018). *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. Curr. Opin. Microbiol. 45, 131–139.
- Yalman, I. Y. (2014). Kilis ili şehir şebeke suları, kuyu suları vb. su kaynaklarının mikrobiyal özelliklerinin tespit ve analizleri ile izole edilen bakterilerin antibiyotik dirençliliklerinin saptanması. (Yüksek Lisans Tezi). 7 Aralık Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kilis, Türkiye.
- Yamazhan, T. (2007). Sulfonamidler ve aminoglikozidler. *Ankem Dergisi*, 21 (ek 2) : 52-56.
- Yardımcı, C. H. (2009). Sapanca Gölü bakteriyolojik kirlilik düzeyi ile Enterobacteriaceae üyelerinde beta-laktam antibiyotik dirençlilik frekansının araştırılması. (Doktora Tezi). İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, S.32:36.

- Yavuzdemir, Ş., Aysev, A. D., Güriz, H. (2001). Hastane kökenli GSBL yapan 50 *Klebsiella pneumoniae* suşunun bazı antibiyotiklere direnç oranları ve GSBL belirlenmesinde disklerarası mesafenin önemi. *Flora Dergisi*, 6(3) : 196-200.
- Yıldırım, F., Kart Yaşar, K., Şengöz, G., Sandıkcı, S., Nazlıcan, Ö. (2009). Ertapenem, komplike üriner sistem enfeksiyonları için yeni bir antibiyotik seçeneği (Klinik Araştırma). *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, Cilt: 40, Sayı 1.
- Yıldız, İ., Varkal, M. A., Ünüvar, E. (2014). Günümüzde sefalosporinler ve antibiyotik direnci. *Çocuk Dergisi*, 14(1): 22-27, Doi:10.5222/J.Child.2014.022.
- Yıldız, N. E. (2016). Giresun içme suları bakteriyolojik kalitesinin belirlenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Giresun Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Giresun, Türkiye.
- Young, H.K. (1993). Antimicrobial resistance spread in aquatic environment, *Antimicrob Agents Chemother*, 31,S.627–35.
- Yunusoğlu, O., Berköz, M., Yardım, Y. (2020). Çoklu antibiyotik direnci gösteren bakterilere karşı geliştirilen yeni antibiyotikler; Dalbavansin, telavansin ve oritavansin, *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2020;13(2):45-54.
- Yüce Fırat, P. (2005). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının karbapenem ve beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlara karşı duyarlılıklarının araştırılması. (Uzmanlık Tezi). Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye.
- Yüce, A. (2001). Antimikrobik ilaçlara direnç kazanma mekanizmaları. *Klinik Dergisi*, Cilt 14, Sayı:2, s: 41- 46.
- Zamorano, L., Juan, C., Fernández-Olmos, A., et al. (2010). Activity of the new cephalosporin CXA-101 (FR264205) against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from chronically-infected cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(9):1482-7.
- Zhanel G.G, Wiebe R., Dilay L et al. (2007). Comparative review of the carbapenems, *Drugs* 2007;67(7):1027- 52.
- Zhanel, G.G., Calic, D., Schweizer, F., et al. (2010). New lipoglycopeptides: A comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin. *Drugs*. 2010;70(7):859-86.
- Zhanel, G.G., Snizek, G., Schweizer, F., et al. (2009). Ceftaroline: A novel broad-spectrum cephalosporin with activity against meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs*. 2009;69(7):809-31.
- URL1, (2022). <https://webdosya.csb.gov.tr/db/bolu/icerikler/su-20180222083149.pdf>

EKLER

Ek-1. Parametreler ve Sınır Değerleri

(Değişik:RG-7/3/2013-28580)

Parametreler ve Sınır Değerleri

a) (Değişik:RG-20/10/2016-29863) Mikrobiyolojik parametreler

İçme suları için:

Parametre	Parametrik değer	Notlar
<i>E. coli</i>	0/250 ml	
Enterococcus	0/250 ml	
Koliform bakteri	0/250 ml	
<i>P. aeruginosa</i>	0/250 ml	
Anaerob sporlu sülfid redükte eden bakteriler	0/50ml	
Patojen Stafilokoklar	0/100ml	
Kaynaktan alınan numunede maksimum: 22 °C’de koloni sayımı 37 °C’de koloni sayımı	20/ml 5/ml	Not 1
İmlâhanede ambalajlandıktan sonra alınan numunede; 22 °C’de koloni sayımı 37 °C’de koloni sayımı Piyasada satılan ambalajlı sulardan alınan numunede maksimum: 22 °C’de koloni sayımı 37 °C’de koloni sayımı	100/ml 20/ml İmlâhane için belirlenen sınır değerin on katıdır.	Not 1
Parazitler	0/5 L	

Not 1: İzin verilen maksimum sınır değeri olmayıp rehber değerdir.

Kaynak suları için:

Parametre	Parametrik değer	Notlar
<i>E.coli</i>	0/250 ml	
Enterococcus	0/250 ml	
Koliform bakteri	0/250 ml	
<i>P. aeruginosa</i>	0/250 ml	
Anaerob sporlu sülfid redükte eden bakteri	0/50 ml	
Patojen Stafilokok	0/100 ml	
Kaynaktan alınan numunede maksimum: 22 °C’de koloni sayımı 37 °C’de koloni sayımı	20/ml 5/ml	Not 1
İmlâhanede ambalajlandıktan sonra; 22 °C’de koloni sayımı 37 °C’de koloni sayımı Piyasada satılan ambalajlı sulardan alınan numunede maksimum: 22 °C’de koloni sayımı 37 °C’de koloni sayımı	100/ml 20/ml İmlâhane için belirlenen sınır değerin on katıdır.	Not 1

Not 1: İzin verilen maksimum sınır değeri olmayıp rehber değerdir.

Ek-1 (Devamı). Parametreler ve Sınır Değerleri

b) Kimyasal Parametreler:

Parametre	Parametrik değer	Birim	Notlar
Akrilamid	0,1	µg/L	Not 1 ve 2
Antimon	5,0	µg/L	
Arsenik	10	µg/L	
Benzen	1,0	µg/L	
Benzo (a) piren	0,010	µg/L	
Bor	1	mg/L	
Bromat	10	µg/L	
Kadmiyum	5,0	µg/L	
Krom	50	µg/L	
Bakır	2	mg/L	Not 3
Siyanür	50	µg/L	
1,2-dikloretan	3,0	µg/L	
Epikloridin	0,10	µg/L	Not 1 ve 2
Florür	1,5	mg/L	
Kurşun	10 (içme-kullanma suları için 31 Aralık 2012 tarihine kadar 25 µg/L olarak uygulanır)	µg/L	Not 3 ve 4
Çıva	1,0	µg/L	Not 2
Nikel	20	µg/L	Not 3
Nitrat	50	mg/L	Not 5
Nitrit	0,50	mg/L	Not 5
Pestisitler	0,10	µg/L	Not 2, 6 ve 7
Toplam pestisitler	0,50	µg/L	Not 2, 6 ve 8
Polisiklik aromatik hidrokarbonlar	0,10	µg/L	Belli bileşiklerin konsantrasyonları toplamı; Not 9
Selenyum	10	µg/L	Not 2
Tetrakloreten ve trikloreten	10	µg/L	Belli parametrelerin konsantrasyonları toplamı
Trihalometanlar-toplam	100 (içme-kullanma suları için 31 Aralık 2012 tarihine kadar 150 µg/L olarak uygulanır)	µg/L	Belli bileşiklerin konsantrasyonları toplamı; Not 10
Vinil Klorür	0,50	µg/L	Not 1 ve 2

Not 1: Bu parametrik değer; suyla temas eden polimerden kaynaklanan sudaki monomer kalıntılarının konsantrasyonunu ifade eder.

Not 2: İzinsiz kaynak ve içme suyu tesislerinde bu parametrelerin yılda bir kez izlenmesi yeterlidir.

Not 3: Bu değer yeterli örnekleme metoduyla musluktan alınan içme-kullanma sularından alınacak su numunelerine ve yine tüketici tarafından içilen, haftalık ortalama değeri temsil eden içme-kullanma amaçlı suların alınacak su numunelerine uygulanır. Örnekleme ve izleme metodları, 10 uncu maddenin dördüncü fıkrasına uyumlu olarak uygulanır. Kurum, bu parametrelere ilişkin, insan sağlığı üzerinde olumsuz etkiye neden olabilecek izleme ve analiz sonuçları değerlerinin en üst düzeye ulaştığı dönemleri dikkate alır.

Not 4: Kurşun parametresi için belirtilen değerlere uyum sağlamak amacı ile verilen süre boyunca insani tüketim amaçlı suların kurşun miktarını mümkün olduğu kadar azaltmak için bütün tedbirlerin alınması sağlanır. Bu değere uyumun sağlanmasına yönelik önlemlerin alınması sırasında Kurum, içilebilir nitelikteki sularda kurşun miktarının en yüksek olduğu yerlere öncelik vermelidirler.

Not 5: Kurum, kullanılmış su arıtma işleminde $[\text{nitrat}]/50 + [\text{nitrit}]/3 \leq 1$ formülünü esas alınıp ve nitrat (NO₃) ve nitrit (NO₂) miktarları için mg/L birimi kullanılır. Nitritler için de 0,10 mg/L değerine uyulur.

Not 6: Pestisitler;

Organik insektisitler (böcek öldürücüler),

Organik herbisitler (bitki öldürücüler),

Organik fungusitler (mantar öldürücüler),

Organik nematositler (solucan, kurt öldürücüler),

Organik akarisitler,

Organik algisitler (yosun öldürücüler),

EK-1 (Devam). Parametreler ve Sınır Değerleri

Organik rodentisitler (kemirici öldürücüler),
Organik slimisitler (balçık, salgı öldürücüler) ile,
bunlarla bağlantılı ürünleri (diğerlerinin yanı sıra, büyüme kontrol edicileri) ve bunların ilgili metabolitlerini,
parçalanma yada reaksiyon ürünlerini ifade eder.

Söz konusu pestisitlerden suda bulunması muhtemel pestisitler izlenir.

Not 7: Parametrik değer her bir pestisit için uygulanır. Aldrin, dieldrin, heptaklor ve heptaklor epoksit için parametrik değer 0,030 µg/L'dir.

Not 8: "Toplam pestisitler" izleme süreci içinde tespit edilen ve sayılan her bir pestisitinin toplamını ifade eder.

Not 9: Belirtilen bileşikler şunlardır:

Benzo (b) floranten,
Benzo (k) floranten,
Benzo (ghi) perilen,
İndeno (1,2,3- cd) piren

Not 10: Belirtilen bileşikler şunlardır: kloroform, bromoform, dibromoklorometan, bromodiklorometan. 9' uncu maddenin (c) bendinde belirtildiği üzere, mümkün olan hallerde, dezenfeksiyondan ödün vermemek kaydıyla trihalometanlar için Ek-1 (B)'de belirtilen parametre değerinden daha düşük bir değer elde etmek hedeflenir.

c) Gösterge parametreleri

Parametre	Parametrik Değer	Birim	Notlar
Alüminyum	200	µg/L	
Amonyum	0,50	mg/L	
Klorür	250	mg/L	Not 1
<i>C. perfringens</i> (sporlular dahil)	0	sayı/100 ml	Not 2
Renk	Tüketicilerce kabul edilebilir ve herhangi bir anormal değişim yok		
İletkenlik	2500	20 °C'de µS/cm-1	Not 1
pH	≤ 9,5-6,5≤	pH birimleri	Not 1 ve 3
Demir	200	µg/L	
Mangan	50	µg/L	
Koku	Tüketicilerce kabul edilebilir ve herhangi bir anormal değişim yok		
Oksitlenebilirlik	5,0	mg/L O ₂	Not 4
Sülfat	250	mg/L	Not 1
Sodyum	200	mg/L	
Tat	Tüketicilerce kabul edilebilir ve herhangi bir anormal değişim yok		
22 °C'de koloni sayımı	Anormal değişim yok		Not 11
Koliform bakteri	0	Sayı/100 ml	Not 5
Toplam Organik Karbon (TOC)	Anormal değişim yok		Not 6
Bulanıklık	Tüketicilerce kabul edilebilir ve herhangi bir anormal değişim yok		Not 7

d) Radyoaktivite

Parametre	Parametrik değer	Birim	Notlar
Trityum	100	Bq/L	Not 8 ve 10
Toplam gösterge dozu	0,10	mSv/yıl	Not 9 ve 10

Not 1: Su aşındırıcı olmamalıdır.

Not 2: Suyun yüzeyden alınmaması ya da yüzey suyundan etkilenmemesi halinde bu parametrenin ölçülmesi gerekmez. Suyun parametrik değere uymaması halinde, kurumun tedarik edilen suda patojen mikroorganizmalar (örneğin cryptosporidium) bulunmasından kaynaklanan insan sağlığına yönelik potansiyel bir tehlike olmadığını belirlemek için araştırması gerekir.

Not 3: Şişelere ya da kaplara konulan sular için minimum pH değeri 4.5 olarak belirlenebilir.

EK-1 (Devam). Parametreler ve Sınır Değerleri

Not 4: TOC parametresinin analiz edilmesi halinde bu parametrenin ölçülmesi gerekli değildir.

Not 5: Şişelere ya da kaplara konulan su için birim sayı/250 ml'dir.

Not 6: Günde 10.000 m³'ten az su verilmesinde bu parametrenin ölçülmesine gerek yoktur.

Not 7: Yüzeysel suyun arıtılması durumunda Kurum, arıtılmış sudaki bulanıklığın 1.0 NTU(Nephelometrik bulanıklık ünitesi) değerini aşmamasına dikkat eder.

Not 8: İzleme aralıkları daha sonra Ek-2'de belirlenir.

Not 9: Trityum, potasyum –40, radon ve radonun bozunmasından oluşan ürünler hariç; izleme frekansları, izleme metotları ve izleme noktaları için en doğru yerler daha sonra Ek- 2'de belirtilecektir.

Not 10: 1- İzleme frekansları hakkında Not 8'de öngörülen teklifler ve Ek-2'de yer alacak olan ve Not 9'da belirtilen izleme frekansları, izleme metotları ve izleme noktaları için en uygun yerler, Birliğin bu konudaki düzenlemeleri dikkate alınarak belirlenecektir.

2- Kurum, diğer izlemelere dayalı olarak, hesaplanan toplam gösterge dozu veya trityum düzeylerinin parametrik değerin çok altında olduğunu belirlemesi halinde, içme-kullanma suyunu trityum veya toplam gösterge dozunu hesaplanmasına esas teşkil eden radyoaktivite açısından izlemeyebilir. Böyle bir durumda bu kararın gerekçelerini, diğer izlemelerden elde edilen sonuçlarla birlikte, Komisyona bildirir.

Not 11: İçme-kullanma suyunda bir yıl boyunca alınan numunede tespit edilen koloni sayısının ortalamasının on katını ifade eder. Kaynak ve içme sularında ise suyun kaynağında veya imlahanesinde tespit edilen koloni sayısının on katını ifade eder.

Ek-2. Analizi Yapılacak Parametreler

(Değişik: RG-7/3/2013-28580)

İZLEME

Analizi Yapılacak Parametreler

1) Kontrol için izleme:

Kontrol izlemesinin amacı; insani kullanım amaçlı suyun bu Yönetmelikteki parametrik değerlere uyup uymadığını belirlemek amacıyla, tüketime verilen suyun organoleptik ve mikrobiyolojik kalitesi ve aynı zamanda içme-kullanma suyu arıtım yapılması durumunda, bu arıtımın (özellikle dezenfeksiyon) etkili olup olmadığı hakkında düzenli bilgi sağlamaktır.

Kontrol izlemesinde Tablo A'da yer alan parametrelerin mutlaka dikkate alınması gereklidir. Kurum bu listeye uygun gördüğü diğer parametreleri de ekleyebilir.

Tablo A. Kontrol izleme parametreleri.

İçme-Kullanma Suları	İçme Suları	Kaynak Suları*	Notlar
Renk	Renk	Renk	
Bulanıklık	Bulanıklık	Bulanıklık	
Koku	Koku	Koku	
Tat	Tat	Tat	
İletkenlik	İletkenlik	İletkenlik	
Hidrojen iyonu konsantrasyonu (pH)	Hidrojen iyonu konsantrasyonu (pH)	Hidrojen iyonu konsantrasyonu (pH)	
Nitrit			Not 3
Amonyum	Amonyum	Amonyum	
Alüminyum	Alüminyum		Not 1
Demir	Demir		Not 1
<i>C. perfringens</i> (Sporlar dâhil)	<i>C. perfringens</i> (Sporlar dâhil)	<i>C. perfringens</i> (Sporlar dâhil)	Not 2
<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	

*Kaynak sularında, demir, kükürt, mangan ve arseniğin ozonla zenginleştirilmiş hava kullanılarak ayrıştırılması halinde, ozon, bromat ve bromoform parametrelerine, aktif alüminyum kullanılarak florürün ayrıştırılması halinde florür parametresine de bakılır.

Not 1: Yalnızca arıtımda kullanıldığında gereklidir. Diğer tüm durumlarda, parametreler denetleme izlemesine dâhil edilir.

Not 2: Suyun sadece yüzey suyundan alınması ya da yüzey suyundan etkilenmesi halinde gereklidir. Diğer tüm durumlarda, parametreler denetleme izlemesine dâhil edilir.

Not 3: Dezenfeksiyon yöntemi olarak kloraminasyon kullanıldığında gereklidir. Diğer tüm durumlarda, parametreler denetleme izlemesine dâhil edilir.

2) Denetleme İzlemesi:

Denetleme izlemesinin amacı; bu Yönetmelikteki bütün parametrik değerlere uyulup uyulmadığını belirlemek için gerekli verileri temin etmektir. Sular Ek-1 (d)'deki 8, 9 ve 10 uncu notlara tabi olan radyoaktivite ile ilgili parametreler ve herhangi bir parametrenin belirli bir süre boyunca, parametrik değerinin ihlaline yol açacak miktarlarda bulunmayacağını yetkili otoritelerce belirlendiği parametreler dışında, Ek-1 de belirtilen parametreler ile 7 nci maddenin ikinci fıkrası uyarınca belirlenen bütün parametreler için denetleme izlemesine tabi tutulur.

EK-2 (Devam). Analizi Yapılacak Parametreler

Tablo B1. Bir dağıtım şebekesinden ya da bir tankerden sağlanan ya da gıda üretiminde kullanılan içme-kullanma amaçlı su için minimum numune alma ve analiz sıklığı.

Bir su şebekesi bölgesi içinde her gün dağıtılan ya da üretilen suyun miktarı (m3) (Not 1 ve 2)	Her yıl için kontrol izlemesi sayısı (Not 3, 4 ve 5)	Her yıl için denetleme izlemesi sayısı (Not 3 ve 5)
≤100	2	1
(>100)-(≤1000)	4	1
(>1000)-(≤10 000)	4 1000 m3 üzerindeki her 1000 m3/gün için 3 kontrol izlemesi daha ilave edilecektir.	1 1000 m3 üzerindeki her 3300 m3/gün için 1 denetim izlemesi daha ilave edilecektir.
(>10 000)-(≤100 000)	31 10.000 m3 üzerindeki her 1000 m3/gün için 3 kontrol izlemesi daha ilave edilecektir.	3 10.000 m3 üzerindeki her 10 000 m3/gün için 1 denetim izlemesi daha ilave edilecektir.
>100.000	301 100.000 m3 üzerindeki her 1000 m3/gün için 3 kontrol izlemesi daha ilave edilecektir.	10 100.000 m3 üzerindeki her 25 000 m3/gün için 1 denetim izlemesi daha ilave edilecektir.

Not 1: Bir su şebekesi bölgesi içme-kullanma suyunun bir ya da daha fazla kaynaktan geldiği ve içindeki su kalitesinin yaklaşık olarak aynı olduğu coğrafi bölgedir.

Not 2: Miktarlar bir takvim yılı üzerinden ortalama olarak hesaplanır. Müdürlük minimum sıklığı, 200 L/gün/kişi olarak varsaymak kaydıyla, su miktarı yerine bir su şebekesi bölgesindeki nüfusun sayısını kullanarak belirleyebilir.

Not 3: Aralıklı olarak kısa dönem su verilmesi halinde tankerlerle dağıtılan suyun izleme sıklığı müdürlük tarafından kararlaştırılır.

Not 4: Ek-1'de yer alan parametreler için, Müdürlük tabloda belirtilen numune ve parametrelerin sayısını aşağıdaki hususlara göre gözden geçirebilir.

(a) En azından birbirini izleyen iki yıl boyunca alınan numunelerin analiz sonuçları değişmez veya Ek-1'de belirtilen limitlerden belirgin biçimde daha iyi ise,

(b) Suyun kalitesinin bozulmasına neden olacak olası bir faktör yoksa azaltabilir. Bu sayı tabloda belirtilen numune sayısının % 50'sinden az olamaz. Bu konuda kurum bilgilendirilir.

Not 5: Numunelerin sayısı zaman ve yer bakımından mümkün olduğu kadar eşit dağılmış olmalıdır.

Tablo B2. Satış amacıyla ambalajlanan suların minimum numune alma ve analiz sıklıkları.

Her bir gün için satışa sunulmak üzere şişede ya da kapta üretilen suyun miktarı (m3) (Hacimler, takvim yılına göre alınmış ortalama değerlerdir).	Her yıl için kontrol izlemesi sayısı	Her yıl için denetim izlemesi sayısı
≤10	1	1
(>10)-(≤60)	12	1
>60	12 60 m3 üzerindeki her 5 m3/gün için 1 kontrol izlemesi daha ilave edilir.	1 60 m3 üzerindeki her 100 m3/gün için 1 denetim izlemesi daha ilave edilir.