

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SAKARYA İLİNDE İÇME VE KULLANMA  
SULARINDAN İZOLE EDİLEN ESCHERİCHİA  
COLİ SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇ  
DURUMLARININ BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Naşide DÖNMEZ

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. İhsan Hakkı ÇİFTÇİ

NİSAN/2024

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SAKARYA İLİNDE İÇME VE KULLANMA  
SULARINDAN İZOLE EDİLEN ESCHERİCHİA  
COLİ SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇ  
DURUMLARININ BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Naşide DÖNMEZ

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji

“Bu tez ....../....../2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği/Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

| JÜRİ ÜYESİ | KANAATİ | İMZA |
|------------|---------|------|
|            |         |      |
|            |         |      |
|            |         |      |

## BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 22/09/2023 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

.../.../...

Adı-Soyadı

İmza

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince, her konuda desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden sık sık yararlandığım değerli hocam Doç. Dr. İhsan Hakkı ÇİFTÇİ ve Prof. Dr. Mehmet KÖROĞLU 'na, tez çalışmamın uygulanma ve çalışmalarında yardımını esirgemeyen Sakarya Halk Sağlığı Laboratuvarı Su Mikrobiyolojisi Birim Sorumlusu Bio. Fatma KESTANE ve çalışma arkadaşım Uzm. Bio. Gökhan ÇAVDAR'a, SEAH Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına, eğitim hayatım boyunca hep yanımda olup destek veren, eşim ve çocuklarıma, çalışmamda yardımcı olan tüm arkadaşlarıma TEŞEKKÜRLERİMİ sunarım. Saygılarımla.

Naşide DÖNMEZ  
Sakarya/2024

## KISALTMA ve SİMGELER

|                      |                                                |
|----------------------|------------------------------------------------|
| <b>BM</b>            | : Birleşmiş Milletler                          |
| <b>WHO</b>           | : World Health Organization                    |
| <b><i>E.coli</i></b> | : Eschericia coli                              |
| <b>AMR</b>           | : Antimikrobiyal Direnç                        |
| <b>DNA</b>           | : Deoksiribonükleik Asit                       |
| <b>RNA</b>           | : Ribonükleik Asit                             |
| <b>İnPEC</b>         | : İntestinal <i>E.coli</i>                     |
| <b>ExPEC</b>         | : Ekstra İntestinal <i>E.coli</i>              |
| <b>ETEC</b>          | : Enterotoksijenik <i>E.coli</i>               |
| <b>EPEC</b>          | : Enteropatojenik <i>E.coli</i>                |
| <b>EHEC</b>          | : Enterohemojenik <i>E.coli</i>                |
| <b>EIEC</b>          | : Enteroinvaziv <i>E.coli</i>                  |
| <b>EAEC</b>          | : Enteroagregatif <i>E.coli</i>                |
| <b>DAEC</b>          | : Diffüz Adheren <i>E.coli</i>                 |
| <b>EAHEC</b>         | : Enteroagregatif hemorajik <i>E.coli</i>      |
| <b>UPEC</b>          | : Üropatojenik <i>E.coli</i>                   |
| <b>CFA</b>           | : Kolonizasyon Faktör Antijeni                 |
| <b>CS</b>            | : Koli Yüzey Antijeni                          |
| <b>PCF</b>           | : Putative Colonization Factor                 |
| <b>CF</b>            | : Colonization Factor                          |
| <b>ST</b>            | : Stabil Toksin (Isıya Dayanıklı Toksin)       |
| <b>LT</b>            | : Labile Toksin (Isıya Duyarlı Toksin)         |
| <b>BFP</b>           | : Bundle Forming Pilus (Demet Oluşturan Pilus) |
| <b>pEAF</b>          | : EPEC Adherence Factor Plasmid                |
| <b>HUS</b>           | : Hemolitik Üremik Sendrom                     |
| <b>İYE</b>           | : İdrar Yolu Enfeksiyonu                       |
| <b>STEC</b>          | : Shiga Toksin Üreten <i>E.coli</i>            |
| <b>NBM</b>           | : Neonatal Menejit                             |
| <b>HIV</b>           | : Human Immunodeficiency Virus                 |
| <b>SXT</b>           | : Shiga Toksin                                 |

|                                 |                                                              |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>VT</b>                       | : Verotoksin                                                 |
| <b>Gb3</b>                      | : Globotriaosilseramide                                      |
| <b>CT</b>                       | : Kolera Endotoksin                                          |
| <b>CTFR</b>                     | : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator        |
| <b>BH</b>                       | : Bloody Diarrhea                                            |
| <b>SPATE</b>                    | : Serine Protease Auto Transporter                           |
| <b>CNF</b>                      | : Cytotoxic Necrotizing Factor                               |
| <b>CDT</b>                      | : Cytotlethal Expanded Toxin                                 |
| <b>CU</b>                       | : Şaperon-usher                                              |
| <b>ÇİD</b>                      | : Çoklu İlaç Direnci                                         |
| <b>MBL</b>                      | : Metallo-beta-laktamaz                                      |
| <b>EMB</b>                      | : Eosin-Methylrn-Blue Laktoz Sukroz                          |
| <b>EUCAST</b>                   | : European Comnittee on Antimicrobial Susceptibility Testing |
| <b>CCA</b>                      | : Cromojenik Coliform Agar                                   |
| <b>ml</b>                       | : Mililitre                                                  |
| <b>°C</b>                       | : Santigrat Derece                                           |
| <b>Kob</b>                      | : Koloni Birimi                                              |
| <b>GSBL</b>                     | : Genişletilmiş Spektrumlu $\beta$ -Laktamaz                 |
| <b>Dk</b>                       | : Dakika                                                     |
| <b><math>\mu</math></b>         | : Mikron                                                     |
| <b><math>\mu\text{m}</math></b> | : Mikrometre                                                 |
| <b>AK</b>                       | : Amikasin                                                   |
| <b>AMC</b>                      | : Amoksilin/ Klavulanik Asit                                 |
| <b>AM</b>                       | : Ampisilin                                                  |
| <b>ATM</b>                      | : Aztreonam                                                  |
| <b>CZ</b>                       | : Sefazolin                                                  |
| <b>FEB</b>                      | : Sefepim                                                    |
| <b>CAZ</b>                      | : Seftazidin                                                 |
| <b>FOX</b>                      | : Sefoksitin                                                 |
| <b>CRO</b>                      | : Seftriakson                                                |

|             |                                         |
|-------------|-----------------------------------------|
| <b>CiP</b>  | : Siprofloksasin                        |
| <b>GN</b>   | : Gentamisin                            |
| <b>ETP</b>  | : Ertapenem                             |
| <b>IPM</b>  | : İmipenem                              |
| <b>MEM</b>  | : Meropenem                             |
| <b>TPZ</b>  | : Piperasilin                           |
| <b>SXT</b>  | : Trimetoprim-sülfametaksazol           |
| <b>CXT</b>  | : Sefotaksim                            |
| <b>STR</b>  | : Streptomisin                          |
| <b>TET</b>  | : Tetrasiklin                           |
| <b>KL</b>   | : Kloramfenikol                         |
| <b>CXM</b>  | : Sefuroksim                            |
| <b>MXF</b>  | : Moksifloksasin                        |
| <b>SAM</b>  | : Ampisilin Sulbaktam                   |
| <b>NA</b>   | : Nalidiksik Asit                       |
| <b>OF</b>   | : Ofloksasin                            |
| <b>ET</b>   | : Eritromisin                           |
| <b>CFP</b>  | : Cefoperozone                          |
| <b>KL</b>   | : Kloramfenikol                         |
| <b>KAN</b>  | : Kanamisin                             |
| <b>CLI</b>  | : Klindamisin                           |
| <b>ESBL</b> | : Extended spectrum $\beta$ -lactamases |
| <b>TEM</b>  | : Temoniera                             |

|              |                                     |
|--------------|-------------------------------------|
| <b>SHV</b>   | : For Sulphydral Variable           |
| <b>MBL</b>   | : Metallo $\beta$ -Laktamaz         |
| <b>CTX-M</b> | : A Plasmid-Mediated Cefotaximase   |
| <b>OXA</b>   | : Oxacillinases                     |
| <b>IRT</b>   | : İnhibitör Resistant TEM           |
| <b>PER</b>   | : Pseudomonas extended resistance   |
| <b>VEB</b>   | : Vietnam ESBL                      |
| <b>GES</b>   | : Guyana extended extended spectrum |
| <b>BEL</b>   | : Belçika ESBL                      |
| <b>SFO</b>   | : Seratia fonticola                 |
| <b>OXY</b>   | : Klebsiella oxytoca                |



## İÇİNDEKİLER

|                                                             |      |
|-------------------------------------------------------------|------|
| BEYAN.....                                                  | i    |
| TEŞEKKÜR .....                                              | ii   |
| KISALTMA ve SİMGELER.....                                   | iii  |
| İÇİNDEKİLER .....                                           | vii  |
| ÖZET.....                                                   | x    |
| SUMMARY .....                                               | xi   |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....                                       | xii  |
| TABLOLAR LİSTESİ.....                                       | xiii |
| RESİMLER LİSTESİ.....                                       | xiv  |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                                       | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                      | 3    |
| 2.1. <i>E.coli</i> 'NİN TARİHÇESİ VE TAKSONOMİSİ .....      | 3    |
| 2.2. <i>E.coli</i> TÜRLERİ .....                            | 4    |
| 2.2.1. İshalli Hastalık Yapan Türleri.....                  | 4    |
| 2.2.1.1. Enterotoksijenik <i>E.coli</i> .....               | 4    |
| 2.2.1.2. Enteroinvaziv <i>E.coli</i> .....                  | 5    |
| 2.2.1.3. Enteropatojenik <i>E.coli</i> .....                | 5    |
| 2.2.1.4. Enterohemorajik <i>E.coli</i> .....                | 6    |
| 2.2.1.5. Enteroagregatif <i>E.coli</i> .....                | 6    |
| 2.2.1.6. Diffüz adheren <i>E.coli</i> .....                 | 7    |
| 2.2.2. İdrar Yolu Enfeksiyonu Yapan Türü.....               | 7    |
| 2.2.2.1. Üropatojenik <i>E.coli</i> .....                   | 7    |
| 2.3. <i>E.coli</i> 'NİN İNSAN SAĞLIĞI AÇISINDAN ÖNEMİ ..... | 8    |
| 2.4. <i>E.coli</i> KÜLTÜR VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ ..... | 9    |
| 2.5. <i>E.coli</i> VİRÜLANS ETMENLERİ .....                 | 9    |
| 2.5.1. Salgılanan Virülans Faktörler .....                  | 10   |
| 2.5.1.1. Shiga toksin (STX).....                            | 10   |
| 2.5.1.2. St Endotoksin / Lt Endotoksin .....                | 10   |
| 2.5.1.3. Ototransporter toksin (SAT) .....                  | 11   |
| 2.5.1.4. Sideroforlar .....                                 | 11   |
| 2.5.1.5. Hemolizin.....                                     | 12   |

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| 2.5.1.6. Sitotoksik nekrotizan faktör (CNF).....                 | 12 |
| 2.5.1.7. Sitoletal genişlemiş toksin (CDT).....                  | 12 |
| 2.5.2. Yüzey Virülans Faktörleri.....                            | 12 |
| 2.5.2.1. Kapsül .....                                            | 12 |
| 2.5.2.2. Pilus/Fimbria .....                                     | 12 |
| 2.6. <i>E.coli</i> POTANSİYEL KAYNAKLARI.....                    | 13 |
| 2.7. <i>E.coli</i> 'NİN NEDEN OLDUĞU HASTALIKLAR .....           | 13 |
| 2.8. ANTİBİYOTİK DİRENCİ.....                                    | 14 |
| 2.8.1. <i>E.coli</i> 'de Antibiyotik Direnci.....                | 15 |
| 2.8.1.1. $\beta$ -Laktam antibiyotikler.....                     | 15 |
| 2.8.1.1.1. Penisilinler .....                                    | 16 |
| 2.8.1.1.2. Sefalosporinler .....                                 | 17 |
| 2.8.1.1.3. Karbapenemler .....                                   | 17 |
| 2.8.1.1.4. Monobaktamlar .....                                   | 18 |
| <b>3. MATERYAL/METOT</b> .....                                   | 19 |
| 3.1.MATERYAL .....                                               | 19 |
| 3.1.1. Su Örneklerinin Toplanması .....                          | 19 |
| 3.1.2. Örneklerin <i>E.coli</i> Yönünden Analizi.....            | 20 |
| 3.1.2.1. Kalite kontrol suşları .....                            | 20 |
| 3.1.2.2. Kullanılan malzemeler .....                             | 20 |
| 3.1.2.3. Kullanılan besiyerleri .....                            | 20 |
| 3.1.2.4. Kullanılan antibiyotik diskleri .....                   | 22 |
| 3.2. METOT.....                                                  | 22 |
| 3.2.1. <i>E.coli</i> İzolasyonu.....                             | 22 |
| 3.2.2. Örneklerin Boyanması .....                                | 24 |
| 3.2.3. Tiplendirme .....                                         | 24 |
| 3.2.4. Su Numunelerinden Elde Edilen Kökenlerin Depolanması..... | 25 |
| 3.2.5. Antibiyotik Duyarlılık Çalışmaları .....                  | 26 |
| <b>4. BULGULAR</b> .....                                         | 30 |
| 4.1. ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ.....                        | 30 |
| 4.2. İZOLE EDİLEN SUŞLAR .....                                   | 30 |
| <b>5. TARTIŞMA</b> .....                                         | 36 |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....                                | 42 |
| <b>KAYNAKLAR</b> .....                                           | 43 |

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| <b>ÖZGEÇMİŞ.....</b> | <b>51</b> |
|----------------------|-----------|



## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** *E.coli* enfeksiyonları dünya genelinde ciddi bir sorun haline gelmiştir. Hem yapay hem de doğal antibiyotiklere karşı artan direnç ile, yeni ve çok daha ciddi hastalıkların ortaya çıkması ile hastalığın tekrarlamasına ve kronikleşmesine neden olmaktadır. Bu çalışma ile içme kullanma sularındaki fekal kirlilik kaynağı olan *E.coli*'lerin insan sağlığı açısından risk oluşturup oluşturmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışmada; Sakarya ili merkez ve ilçelerinden alınan 450 içme kullanma suyu numunesi analize alındı. Bu içme kullanma sularından izole edilen 70 *E.coli* suşu; 16 (onaltı) farklı antibiyotiğe duyarlılıkları açısından değerlendirildi. Duyarlılıkların belirlenmesi için, disk difüzyon yöntemi kullanıldı.

**BULGULAR:** Suşların %24,28'inin bir veya daha fazla antibiyotiğe dirençli olduğu bulundu. Suşlar içinde en yüksek direnç oranı %24,28 ile amoksisilin-klavunata karşı olduğu, bunu %7,14 ile ampisilin, %4,29 ile sefoksitin, %2,85 ile amikasin, %1,42 ile seftazidim, sefazolin, seftriakson, siprofloksasin ve gentamisin'in takip ettiği görüldü. Suşlar piperacilin, sefepim, trimetoprim-sülfameteksazol, ertapenem, imipenem, meropenem, ve aztreonam'a karşı % 100 duyarlı olarak gözlemlendi. Kontrol için kullanılan *E.coli* ATCC 25922 referans suşu sonuçları tüm kullandığımız antibiyotiklere duyarlı bulundu.

**SONUÇ:** Sonuç olarak fekal kirlilik göstergesi olan *E.coli* varlığı içme kullanma sularında halk için risk oluşturmakta olup, antibiyotik direnç özellikleri ile ilgili sörveyans çalışmaları yapılması, çevresel bulaşı önlemek için gerekli çabanın gösterilmesi ve halkın bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Antibiyotik Direnci, *Escherichia coli*, Fekal kirlilik, İçme suyu, Sakarya

## SUMMARY

### **Determination Of Antibiotic Resistance Status Of *E.coli* Strains Isolated From Drinking And Use Water In Sakarya Province**

**INTRODUCTION AND PURPOSE:** *E.coli* infections have become a serious problem worldwide. Increasing resistance to both artificial and natural antibiotics causes the disease to recur and become chronic, with the emergence of new and more serious diseases. This study aimed to determine whether *E.coli*, a source of fecal pollution in drinking water, poses a risk to human health.

**MATERIALS AND METHODS:** In this study; 450 drinking water samples taken from the center and districts of Sakarya province were analyzed. 70 *E.coli* strains isolated from these drinking water; They were evaluated for their sensitivity to 16 (sixteen) different antibiotics. To determine the sensitivities, the disc diffusion method was used.

**RESULTS:** 24.28% of the strains were found to be resistant to one or more antibiotics. The highest resistance rate among the strains was against amoxicillin-clavulanate with 24.28%, followed by ampicillin with 7.14%, cefoxitin with 4.29%, amikacin with 2.85%, ceftazidime, cefazolin, ceftriaxone with 1.42%. It was observed that ciprofloxacin and gentamicin followed. The strains were observed to be 100% sensitive to piperacillin, cefepime, trimethoprim-sulfamethoxazole, ertapenem, imipenem, meropenem, and aztreonam. The results of the *E.coli* ATCC 25922 reference strain used for control were found to be sensitive to all the antibiotics we used.

**CONCLUSION:** As a result, the presence of *E.coli*, which is an indicator of fecal pollution, poses a risk to the public in drinking water, and surveillance studies on antibiotic resistance properties should be carried out, necessary efforts should be made to prevent environmental contamination and public awareness should be raised.

**Key Words:** Antibiotic Resistance, *E.coli*, Fecal pollution, Drinking water, Sakarya

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> Farklı $\beta$ -laktam antibiyotik sınıflarının çekirdek yapıları..... | 16 |
| <b>Şekil 2.</b> R'nin değişken bir grup olduğu penisilinin çekirdek yapısı. ....       | 16 |
| <b>Şekil 3.</b> Sefalosporin antibiyotiklerin genel kimyasal yapısı.....               | 17 |
| <b>Şekil 4.</b> Sakarya Halk Sağlığı Laboratuvarı Numune Alma Rehberi .....            | 19 |
| <b>Şekil 5.</b> Antibiyotik disklerinin yerleşim planı .....                           | 27 |



## TABLÖLAR LİSTESİ

|                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Çalışmada kullanılan antibiyotikler ve sınıflandırması.....                                                                                                   | 28 |
| <b>Tablo 2.</b> EUCAST değerlendirme kriterleri .....                                                                                                                         | 29 |
| <b>Tablo 3.</b> İnsani tüketim amaçlı sular hakkında yönetmelik EK 1'e göre içme kullanma sularında bakılan parametreler ve 100 ml'deki olması gereken sayısal değerleri..... | 30 |
| <b>Tablo 4.</b> İlçelere göre <i>E.coli</i> üreyen numune sayıları, dirençli kökenler ve direnç oranları .....                                                                | 31 |
| <b>Tablo 5.</b> Geyve ilçesinden izole edilen <i>E.coli</i> 'lerin direnç durumu .....                                                                                        | 32 |
| <b>Tablo 6.</b> Pamukova ilçesinden izole edilen <i>E.coli</i> 'lerin direnç durumu.....                                                                                      | 33 |
| <b>Tablo 7.</b> Hendek ilçesinden izole edilen <i>E.coli</i> 'lerin direnç durumu .....                                                                                       | 33 |
| <b>Tablo 8.</b> Taraklı ilçesinden izole edilen <i>E.coli</i> 'lerin direnç durumu .....                                                                                      | 33 |
| <b>Tablo 9.</b> Sapanca ilçesinden izole edilen <i>E.coli</i> 'lerin direnç durumu .....                                                                                      | 34 |
| <b>Tablo 10.</b> Karasu ilçesinden izole edilen <i>E.coli</i> 'lerin direnç durumu .....                                                                                      | 34 |
| <b>Tablo 11.</b> Söğüt ilçesinden izole edilen <i>E.coli</i> 'lerin direnç durumu .....                                                                                       | 34 |

## RESİMLER LİSTESİ

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Resim 1.</b> CCA besiyerinde koliform ve <i>E.coli</i> ler .....                                        | 23 |
| <b>Resim 2.</b> Laktozlu buyyon içeren steril vialler .....                                                | 25 |
| <b>Resim 3.</b> Yeast extract agar da canlandırılan <i>E.coli</i> kökenlerine örnek .....                  | 25 |
| <b>Resim 4.</b> Kanlı agar besiyerinde üreyen <i>E.coli</i> kökenleri .....                                | 26 |
| <b>Resim 5.</b> EMB agar besiyerinde üreyen <i>E.coli</i> kökenleri.....                                   | 26 |
| <b>Resim 6.</b> 1 numaraları numunede MH besiyerinde <i>E.coli</i> antibiyotik direnç<br>görünümleri ..... | 27 |
| <b>Resim 7.</b> Referans suş <i>E.coli</i> ATCC 25922 antibiyotik direnç durumları.....                    | 27 |



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Su tüm canlıların ortak ihtiyacıdır. Dünya nüfusu her geçen gün pozitif yönde artmakta olmasına rağmen su kaynakları aynı pozitifliğe sahip değildir. Bu yüzden suya ulaşmaktan ziyade güvenilir ve temiz suya ulaşmak önem kazanmaktadır.

Güvenli ve kolayca bulunabilen su; ister içme, ister ev, gıda üretimi veya eğlence amaçlı kullanılsın, halk sağlığı açısından önemlidir. Su temini ve sanitasyonunun iyileştirilmesi ve su kaynaklarının daha iyi yönetilmesi, ülkelerin ekonomik büyümesini sağlayabilir ve yoksulluğun azaltılmasına büyük oranda katkıda bulunabilir. 2010 yılında BM Genel Kurulu, insanların su ve sağlık hakkını net olarak tanıdı. Herkes, şahsi ve evsel kullanım için güvenli, yeterli, sürekli, kabul edilebilir, fiziksel olarak ulaşılabilir ve uygun fiyatlı suya ulaşma hakkına sahiptir (WHO 2023). Su sistemlerinde patojen kontaminasyonu, adaptasyonu ve modifikasyonu gün geçtikçe artan ve endişe verici hale gelmiştir. Sanitasyon ve hijyen eksikliğinden kaynaklanan güvensiz suya atfedilebilen ishal hastalıkları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bilhassa çocuklar arasında yaygın hastalık ve ölüm oranlarından sorumludur (Ram et al 2008).

Su kaynaklarındaki mikrobiyal kontaminasyon genellikle doğrudan ve/veya dolaylı olarak yüzey sularına atık su deşarjları ile ilişkilidir. Bu deşarjlar, *Salmonella* spp, *Vibrio* spp. ve *E.coli* gibi patojenleri içeren su kaynaklarına giren fekal mikropların önemli bir kaynağıdır. Fekal koliformlar, özellikle *E.coli* bir bağırsak mikrobudur ve bu nedenle rutin su kalitesi izlemesinde fekal kirliliğin bir göstergesi olarak kullanılmıştır (Delair and Singh 2017).

Antibiyotiklerin gelişimi, antibiyotiklerin klinik kullanıma sunulması, büyük ihtimalle yirminci yüzyılın en önemli tıbbi atılımıdır. Antibiyotikler, bulaşıcı hastalıkların tedavisinin yanı sıra, organ nakli, kanserle mücadele ve riskli ameliyatlar gibi birçok modern tıbbi işlemi de mümkün kıldı. Ancak bunların kötüye kullanılması antimikrobiyallere karşı direncin (AMR) hızla artmasına neden olmuş ve bazı enfeksiyon hastalıklarının başarılı tedavisi için etkili tedavi edici ajan seçenekleri son derece azalmıştır (Hutchings, Truman and Wilkinson 2019).

Yaptığımız bu çalışma Sakarya il sınırları içinden alınan içme ve kullanma sularındaki *E.coli* kontaminasyon riskini ve elde edilen izolatların antibiyotik direnç durumunun belirlenmesini amaçlamıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. *E.coli*'NİN TARİHÇESİ VE TAKSONOMİSİ

*E.coli*, 1885 yılında Alman doktor Theodor Escherich tarafından ishalleri bir çocuğun dışkıında tanımlandı. 1893'te Danimarkalı bir veteriner, *E.coli* türlerinin bazılarının patojen, bazılarının patojen olmayan farklı türler içerdiğini ileri sürdü (Mainil 2013). İlk olarak 1895'te *Bacillus coli* olarak adlandırılan bu bakteri, 1919'daki orijinal keşfinden sonra *E.coli* olarak yeniden adlandırıldı, ardından gözden geçirilmiş isimlendirme 1958'de resmen tanındı ve böylece *Escherichia* bir cins olarak belirlendi. Keşfinden bu yana, *E.coli* en çok çalışılan ve en iyi tanımlanabilen mikroorganizmalardan biri olmuştur (Yu, Banting and Neumann 2021).

*E.coli*, gram negatif boyanma özelliğinde, basil şeklinde, yaygın bulunan bir bakteridir. Gammaproteobacteria sınıfında, Enterobacterales dizininde, Enterobacteriaceae ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılır (Jang et al 2017). 0.5 x 2.5 µm ölçülerinde gram negatif, çubuk şeklinde bir bakteri olan *E.coli*, topluca koliformlar olarak bilinen bir grup gram negatif enterik bakterinin bir alt kümesidir (Standridge 2008).

*E.coli*, fekal koliform grubunun bir üyesidir, üreazı parçalayamaz ve toplam ve/veya fekal koliformlardan daha spesifik bir fekal kontaminasyon göstergesidir (Lucky 2007).

*E.coli*'ler çok yönlü mikroorganizmalardır, insanlarda ve hayvanlarda gastrointestinal sistem mikrobiyotasının önemli üyeleridir. Bu zararsız kommensal organizma, virülans faktörlerini kodlayan genleri içeren kapsamlı mobil genetik unsurların bir karışımını kazanımı ile, gastrointestinal sistem ve üriner sistem başta olmak üzere geniş bir yelpazede hastalıklara neden olabilir. Doğumdan birkaç saat sonra *E.coli*'nin kolonize olabildiği ve bebeklerin gastrointestinal sistemine yerleşebildiği bilinmektedir. Çeşitli karşılıklı faydalar göz önüne alındığında, insanlar ve ortak *E.coli* suşları herhangi bir olumsuz etki oluşturmada bir arada bulunur. Ancak kommensal *E.coli*, gastrointestinal bariyerleri aşmış hastalarda veya bağışıklığı baskılanmış konakçılarda hastalığa neden olabilir (Mainil 2013).

İçme suyu yoluyla bulaşan hastalığa neden olan organizmalar (patojenler) ağırlıklı olarak dışkı kökenlidir ve bu nedenle enterik patojenler olarak bilinir (Ashbolt 2004). *E.coli*'nin kullanım kolaylığı, tüm genom dizisinin var olması ve hem anaerobik hem de aerobik ortamlarda üreme yeteneği gibi özgün özellikleri, mikroorganizmayı biyoteknoloji alanında neredeyse vazgeçilmez bir konakçı haline getirir. *E.coli*, hem tıbbi hem de endüstriyel alanda çok çeşitli çalışmalarda kullanılmaktadır ve rekombinant DNA teknolojisinde en sık kullanılan mikroorganizmadır (Allocati, Masulli, Alexeyev and Ilio 2013).

## **2.2. *E.coli* TÜRLERİ**

### **2.2.1. İshalli Hastalık Yapan Türleri**

Patojenik suşlar, hastalık lokalizasyonuna bağlı olarak intrainestinal *E.coli* (InPEC) ve ekstraintestinal *E.coli* (ExPEC) olarak ayrılır (Delair and Singh 2017).

*E.coli* suşları ağırlıklı olarak kommensaldır, ancak farklı sistemlerde (ekstraintestinal hastalıklara yol açan intrainestinal) hastalıklara neden olduğu bilinen patojenik suşlar vardır. ETEC, EPEC, EHEC, EIEC, EAEC, DAEC, ancak virülen özelliklerin kombinasyonu ile daha yeni suşlar olan Enteroagregatif hemorajik *E.coli*'nin (EAHEC) gelişmesinin ishale neden olduğu bildirilmiştir (Delair and Singh 2017).

#### **2.2.1.1. Enterotoksijenik *E.coli***

Enterotoksijenik *E.coli* (ETEC) enfeksiyonları dünya genelinde ishal hastalığının çok önemli bir nedenidir. Bu heterojen patojen grubunun sebep olduğu enfeksiyonlar, gelişmekte olan ülkelerde ishal morbiditesinin ve bebek ölümlerinin başlıca nedenleri olmaya devam etmektedir (Allen, Randolph and Fleckenstein 2006).

ETEC, hafif, kendi kendini sınırlayan hastalıktan şiddetli kusma hastalığına kadar değişebilen sulu ishale neden olur. ETEC, ince bağırsak mukozasının yüzeyinde kolonize olur ve bağırsak sekresyonuna yol açan enterotoksinleri salgılar. Kolonizasyona, CFA (kolonizasyon faktörü antijeni), CS (koli yüzey antijeni) veya PCF (varsayılan kolonizasyon faktörü) ve ardından bir sayı ile belirtilen bir veya daha fazla proteinli fimbriyal veya fibriler kolonizasyon faktörü (CF'ler) aracılık eder. ETEC aynı zamanda hayvanlarda ishal hastalığının da önemli bir nedenidir ve bu

hayvan suşları, insan ETEC suşlarında bulunmayan K88 ve K99 gibi fimbriyal bağırsak kolonizasyon faktörlerini eksprese eder (Kaper, Nataro and Mobley 2004). ETEC, mukus, irin veya kan içermeyen sulu ishale neden olur. Hastalar sadece ara sıra kusar, ateş, mide bulantısı ve karın krampları yaşarlar. Ayrıca ısıya dayanıklı (ST) ve/veya ısıya duyarlı (LT) enterotoksin üretirler (Lucky 2007).

#### **2.2.1.2. Enteroinvaziv *E.coli***

Enteroinvaziv *E.coli* (EIEC) kökenleri fizyolojik, biyokimyasal, patojenik ve genetik olarak *Shigella* kökenleri ile yakın olarak ilişkilidir. Pek çok çalışma *Shigella* ve *E.coli*'nin tür düzeyinde taksonomik olarak ayırt edilemez olduğunu göstermiştir, ancak *Shigella*'nın klinik önemi nedeniyle isimlendirme ayrımı hala korunmaktadır (Kaper et al 2004).

EIEC, ETEC'den ayırt edilemeyen sulu ishale neden olur ve bazen bir enterotoksin üretir. Dahası, EIEC mide asiditesinden kurtulur, ince bağırsak kolonize eder, hücreden hücreye yayılır ve hücre tahribatına neden olur (Lucky 2007).

#### **2.2.1.3. Enteropatojenik *E.coli***

Enteropatojenik *E.coli* (EPEC). tanımlanan ilk patotiptir. Birleşik Krallık'ta büyük bebek ishali salgınları, Bray'in 1945'te ishali çocuklardan izole edilen ancak sağlıklı çocuklardan izole edilmeyen, serolojik olarak farklı bir grup *E.coli* suşunu tanımlamasına yol açtı. EPEC'e bağlı büyük bebek ishal salgınları sanayileşmiş ülkelerde büyük ölçüde ortadan kaybolmuş olsa da, EPEC gelişmekte olan ülkelere potansiyel olarak ölümcül bebek ishali için ciddi bir sebebi olmaya devam etmektedir. Karakteristik bir bağırsak histopatolojisi EPEC enfeksiyonlarıyla ilişkilidir; 'Bağlanma ve silinme' (A/E) olarak bilinen bakteriler, bağırsak epitel hücrelerine sıkı bir şekilde bağlanır ve yapışan bakterilerin hemen altında polimerize aktin birikmesi de dahil olmak üzere çarpıcı hücre iskeleti değişikliklerine neden olur (Kaper et al 2004).

Ökaryotik hücrelerde yapışma-silme lezyonlarını teşvik eder. Bu lezyonlara eae (*E.coli* attaching-effacing) geni ile ifade edilen, dış membranda bulunan adeziv yapıda olan ve intimin olarak adlandırılan protein aracılık eder. EPEC şu anda tipik ve atipik alt gruplara ayrılmıştır. Tipik EPEC, demet oluşturan pilusu (BFP) kodlayan EPEC

bağlılık faktörü plazmidini (pEAF) ve çeşitli virülans genlerinin karmaşık bir düzenleyicisini taşır, atipik EPEC, pEAF'den yoksundur veya işlevsel bir BFP'yi ifade etmez. Tipik EPEC, HeLa ve HEp-2 hücreleri üzerindeki kompakt bakteri kümeleri ile karakterize edilen lokalize aderans paternini (LA) ifade eder. Tersine, atipik EPEC çoğunlukla LA benzeri paterni (gevşek bakteri kümeleri ile) veya diğer DEC patotiplerinin yapışma modellerini ifade eder (Yingst, Saad and Felt 2006).

EPEC, şiddeti ve süresi değişen sulu ishale neden olur. Enfeksiyon, ateş, kusma, gıda intoleransı, dehidratasyon ve kilo kaybına yol açan epitel hücre zarındaki lezyonun bağlanması ve silinmesi ile karakterizedir (Lucky 2007).

#### **2.2.1.4. Enterohemorajik *E.coli***

Enterohemorajik *E.coli* (EHEC), ilk kez 1982 yılında insan hastalığının nedeni olarak tanımlanan EHEC, hemolitik üremik sendroma (HUS), kanlı ishale (hemorajik kolit) ve kansız ishale neden olur. EHEC'in rezervuarı sığır bağırsak sistemidir ve ilk salgınlar az pişmiş hamburger köftesi tüketimiyle ilişkilendirilmiştir. Sonrasında, sosisler, marul, pastörize edilmemiş süt, kavun, turp filizleri ve bazı meyva suları (elma suyu) da dahil olmak üzere çeşitli gıda maddeleri hastalıkla ilişkilendirildi. İkincisi Japonya'da 8.000 vakalık bir salgından sorumluydu. EHEC enfeksiyon için gereken son derece düşük enfeksiyöz doz ana neden olmakla birlikte etken, rekreasyonel ve belediye içme suyu, kişiden kişiye bulaşma, hayvanat bahçesi ve çiftlik ziyaretleriyle ilişkili çok sayıda salgına da neden olmuştur. Yayınlanan bir raporda, kontamine ortamda etkene maruz kalmanın ardından potansiyel hava yoluyla bulaşının olduğu da gösterilmiştir (Kaper et al 2004).

EHEC karın ağrısına, ardından ishale ve bazen günler sonra kanlı hale gelen kusmaya neden olabilir. EPEC'e benzer virülans mekanizmalarını ifade edebilir ve Hemolitik Üremik Sendroma (HUS) neden olan toksin 1 ve/veya toksin 2 gibi (Shiga benzeri) iki toksini üretebilir. EHEC, toksinini konakçı hücrenin sitoplazması içinde serbest bırakır ve bu da protein sentezini bozarak hücrenin ölümüne neden olur (Lucky 2007).

#### **2.2.1.5. Enteroagregatif *E.coli***

Enteroagregatif *E.coli* (EAEC), hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde çocuklarda ve yetişkinlerde sıklıkla inatçı ishalin bir sebebi olarak gittikçe daha fazla

tanınmakta ve dünya genelinde birçok salgının nedeni olarak tanımlanmaktadır. Şu anda EAEC, LT veya ST salgılamayan ve HEp-2 hücrelerine, bakterilerin birbirine 'yığılmış tuğla' konfigürasyonunda yapıştığı, oto-agregatif olarak bilinen bir düzende yapışan *E.coli* olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımın hem patojenik hem de patojenik olmayan klonları kapsamı muhtemeldir ve tüm EAEC'lerin ortak bağlilik fenotiplerine katkıda bulunan herhangi bir ortak faktöre sahip olup olmadığı konusu da tartışmalı olmaya devam etmektedir. EAEC enfeksiyonunun temel stratejisi, bağırsak mukozasının, muhtemelen ağırlıklı olarak kolonun kolonizasyonunu ve ardından enterotoksinlerin ve sitotoksinlerin salgılanmasını içeriyor gibi görünmektedir (Kaper et al 2004).

EAEC, ateş veya kan olmadan sulu mukoid ishale neden olur. Sitotoksin salınımına bağlı mukozal hasara neden olur ve bu bağırsak mukozasında kalın bir mukus jeli oluşturur (Lucky 2007).

#### **2.2.1.6. Diffüz adheren *E.coli***

DAEC suşları, Afa/Dr adhezin ailesinden üretilen adhezin tipinden bağımsız olarak, epitel hücrelerine yaygın yapışmaları ile karakterize edilen, potansiyel olarak patojenik *E.coli*'nin son derece heterojen bir grubudur. Afa/Dr DAEC, çocuklarda sistit vakalarının %25-50'sinden ve yetişkinlerde, özellikle hamile kadınlarda piyelonefrit vakalarının %30'undan sorumludur. Afa/Dr-pozitif *E.coli*, 2 ile 5 yaş arasındaki çocuklarda ishale neden olur. İshalin bu yaş grubuyla sınırlı olması, bağırsak epitel tabakasının yapısal ve fonksiyonel olarak olgunlaşmamış olmasının yanı sıra savunma mekanizmalarının eksikliğinden kaynaklanabilir (Turniak and Sobieszczańska 2019).

### **2.2.2. İdrar Yolu Enfeksiyonu Yapan Türü**

#### **2.2.2.1. Üropatojenik *E.coli***

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) insanlarda çok sık görülen enfeksiyon hastalıkları arasındadır. Üropatojenik *E.coli* (UPEC), İYE'lerin ana etiyolojik ajanıdır ve hem semptomatik enfeksiyona hem de asemptomatik bakteriüriye neden olabilir (Abraham et al 2012).

İYE pratikte en sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlar arasındadır. Klinikte önemli morbidite ve yüksek tıbbi maliyete neden olmaktadır. *E.coli*, toplum orjinli İYE'nin

%80-90'ına ve hastane orjinli idrar yolu enfeksiyonlarının %30-50'sine sebep olan en baskın patojendir (Ejrnæs 2011).

UPEC, adhezinler, sideroforlar, kapsüler polisakkaritler ve toksin üretimi de olmak üzere çeşitli virülans etmenlerinin üretimi yoluyla idrar yoluna bağlanma, kolonize etme ve istila etme kapasitesine sahiptir (Díaz et al 2020).

### 2.3. *E.coli*'NİN İNSAN SAĞLIĞI AÇISINDAN ÖNEMİ

Mikrobiyolojik kalitenin yaygın olarak kullanılan 'göstergesi' olan bazı *E.coli* suşları, yaşamı tehdit eden İYE, hemolitik kolit, neonatal menenjit, nozokomiyal septisemi, HUS ve cerrahi alan enfeksiyonlarında etken olabilmek için yeterli virülans faktörlerine sahiptir.

İnsanlarda ishale neden olabilen EPEC, EIEC, EHEC, STEC, EAEC, ETEC ve yaygın olarak yapışan *E.coli* (DAEC) patotipler bilinmektedir. Çok az sayıda çalışma, yüzey sularında *E.coli*'nin farklı patotiplerine özgü genleri barındıran patojenik *E.coli*'nin varlığı hakkında bilgi sağlamaktadır (Ram et al 2008).

*E.coli* suşları mikrobiyotada kommensal yaşam sürdürür, ancak birçok patojenik suş da vardır. Bunlar bağırsak patojenleri ve bağırsak dışı patojenler (ExPEC=bağırsak dışı patojenik *E.coli*) olarak ikiye ayrılabilir. Bu son grup çok çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir. En yaygın olanları piyelonefrit, böbrek yetmezliği ve üretkenlik kaybına dönüşebilen İYE'dir. İYE'leri yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 7 milyondan fazla hasta ziyaretinden ve bir milyondan fazla hastaneye yatıştan (komplikasyonlar nedeniyle) sorumludur. Ek hastalıklar arasında sanayileşmiş ülkelerde yaklaşık 1000 canlı doğumda 0,25'ten ve gelişmekte olan ülkelere 1000'de 2,66'dan sorumlu olan neonatal menenjit (NBM) bulunmaktadır. ExPEC suşları aynı zamanda karın içi enfeksiyonlar, solunum yolu enfeksiyonları, yara ve cerrahi enfeksiyonlarda da yaygındır.

Başlangıçta *E.coli*'nin patojenik kökenleri ile ilişkili enfeksiyonlar, diğer enfeksiyon hastalıklarına oranla önemsiz gibi görünmekteydi. Ancak 20.yüzyılda antibiyotiklerin kullanılmaya başlanmasıyla durum değişti. Antibiyotikler birçok bulaşıcı hastalığı (veba, tifo, kolera) neredeyse ortadan kaldırdı. Bu durum *E.coli* gibi daha az öldürücü ancak antibiyotiklere daha hızlı direnç kazanan bakterilerin neden olduğu



enfeksiyonların sıklığını arttırdı. ExPEC bakım evlerinde, hastanede yatan kişilerde ve kan dolaşımı enfeksiyonlarının başta gelen nedenidir. ExPEC'in neden olduğu en ciddi sendromlardan biri sepsistir. Bu tablo genellikle enfeksiyonu takip eden süreçte (İYE vb.) ikincil bir durum ya da komplikasyon olarak ortaya çıkar. ExPEC kaynaklı sepsis, toplum ve hastane orjinli enfeksiyonlardaki bakteriyemi vakalarının yüzde kırkıdan fazlasından sorumlu olup, bu enfeksiyonlardan kaynaklanan ölümlerin ana nedenidir (%80'den fazlası). Benzer şekilde immün sistem defekti olan veya baskılanmış hastalarda (HIV, kemoterapi, yaşlılık) başlıca ölüm nedenleri arasındadır (Ron 2010).

#### **2.4. *E.coli* KÜLTÜR VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ**

*E.coli*,  $44 \pm 0.5$  °C sıcaklıkta triptofandan indol üreten, pozitif metil kırmızısı testi sonucu veren, asetil-metil karbinol üretemeyen ve sitratı yegane karbon kaynağı olarak kullanamayan termotolerant bir koliformdur. *E.coli*, sıcakkanlı hayvanların bağırsak florası arasında en yaygın koliformdur ve varlığı esas olarak dışkı kontaminasyonu ile ilişkili olabilir. Bu nedenle içme suyunda *E.coli*'ye izin verilmez (Rompré et al 2002). *E.coli*, laboratuvarında 44.5°C'de büyüme, laktozun hidrolizi, sitratın karbon kaynağı olarak kullanılamaması, triptofandan indol üretimi ve negatif Voges-Proskauer testini içeren bir dizi reaksiyon kullanılarak tanımlanır. Alternatif olarak, *E.coli*, galaktosidaz ve glukuronidaz enzimleri için bilinen pozitif bir test verisi ile tanımlanabilir (Standridge 2008).

*E.coli*, optimum büyüme koşullarında hızla büyüebilir ve ~ 20 dakika içinde çoğalabilir (Jang et al 2017).

#### **2.5. *E.coli* VİRÜLANS ETMENLERİ**

Ortak yaşam ya da patojenik *E.coli* kökenlerinin farklı fenotipik ve genotipik varyantları vardır. *E.coli* kökenleri geleneksel olarak üç tip (somatik (O), kapsül (K) ve kamçı (H)) antijene dayalı olarak serotiplendirilmiştir (Jang et al 2017).

Mevcut virölans faktörünün tipine ve konakçı klinik bulgulara göre, *E.coli* kökenleri patojenik tiplere ayrılır. Bağırsak patojenleri, kontamine suyun ve yiyeceğin fekal-oral yoldan alınması ile yayılmaktadır (Allocati et al 2013).

### **2.5.1. Salgılanan Virölans Faktörler**

#### **2.5.1.1. Shiga toksin (STX)**

EHEC için temel virölans faktörü, verotoksin (VT) olarak da bilinen Shiga toksindir (STX). STX, holotoksinin hedef hücre yüzeyindeki glikolipid globotriaosilseramide (Gb3) bağlanmasından sorumlu beş özdeş B alt biriminden ve ribozomal RNA'yı parçalayarak protein sentezinin durmasına neden olan tek bir A alt biriminden oluşur. STX ailesinin, yaklaşık %55 amino asit homolojisini paylaşan STX1 ve STX2 olmak üzere iki alt grubu vardır. STX kolonda üretilir ve kan dolaşımı yoluyla böbreğe gider, burada böbrek endotel hücrelerine zarar verir ve doğrudan toksisite, lokal sitokin ve kemokin üretiminin indüksiyonu yoluyla mikro damar sistemini tıkar, böbrek iltihabına neden olur. Bu hasar, hemolitik anemi, trombositopeni ve ölümcül olabilen akut böbrek yetmezliğine (HUS) yol açabilir. STX aynı zamanda bağırsak epitel hücrelerinde apoptozu da indükler (Kaper et al 2004).

#### **2.5.1.2. St Endotoksin / Lt Endotoksin**

ETEC enterotoksinleri iki gruptan birine aittir: Isıya duyarlı enterotoksinler (LT) ve ısıya dayanıklı enterotoksinler (ST). ETEC suşları yalnızca bir LT'yi, yalnızca bir ST'yi veya hem LT'leri hem de ST'leri eksprese edebilir. LT'ler, yapı ve fonksiyon bakımından kolera endotoksini (CT) ile yakından ilişkili olan bir enterotoksin sınıfıdır. Ağırlıklı olarak insan izolatlarında bulunan LT-1'dir. LT-II protein bazı hayvan ETEC izolatlarında bulunur. CT ile ~%80 amino asit özdeşliğine sahiptir ve CT gibi beş özdeş B alt biriminden ve tek bir A alt biriminden oluşur. B alt birimleri, holotoksinin hücre yüzeyi gangliosidleri GM1 ve GD1b'ye bağlanmasına aracılık eder ve A alt birimi, toksinin enzimatik aktivitesinden sorumludur. LT, ADP-ribosil transferaz aktivitesine sahiptir ve bir ADP-ribosil parçasını NAD'den, adenilat siklazı düzenleyen bazolateral membranın düzenleyici bir proteini olan uyarıcı G proteininin A alt birimine aktarır. Adenilat siklazın sonuçtaki kalıcı aktivasyonu, hücre içi cAMP seviyelerinin artmasına, cAMP'ye bağımlı kinazların aktivasyonuna ve sonuçta epitel

hücrelerinin ana klor ilişkili kanal üzerinden kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyicisinin (CTFR) aktivasyonuna yol açar. CFTR fosforilasyonunun net sonucu, sekretuar kript hücrelerinden Cl-sekresyonunun artmasıdır, bu da ishale yol açar. LT ayrıca prostaglandin sentezini uyarabilir ve enterik sinir sistemini uyarabilir; bu aktivitelerin her ikisi de salgılanmanın uyarılmasına ve emilimin engellenmesine yol açabilir. LT ayrıca toksik aktivitesinden bağımsız olarak güçlü bir mukozal adjuvandır (Kaper et al 2004).

#### **2.5.1.3. Ototransporter toksin (SAT)**

Patojen bakteriler, son derece özelleşmiş protein salgılama sistemleri ile ortaya çıkmıştır. Tip V sekresyon yolu, gram-negatif bakteriler tarafından virülans faktörlerini iletmek için kullanılan en yaygın salgılama mekanizması olarak kabul edilmektedir. Gram negatif bakterilerde, ototaşıyıcı yolu tarafından salgılanan serin proteazların çoğu virülans rol oynar (Ruiz-Perez and Nataro 2014).

STEC enfeksiyonu, asemptomatik, hafif seyirli ve kanlı ishale (BH) ve hatta yaşamı tehdit edebilen HÜS'e kadar uzanan geniş bir klinik görünüm yelpazesine neden olabilir. Enterobacteriaceae ailesinin serin proteaz ototaşıyıcılarının bir üyesi olan EspP, insan pıhtılaşma faktörü V'yi parçalayarak mukozal kanamaya yol açma yeteneğine sahiptir ve ayrıca bakterilerin konakçı hücrelerin yüzeyine yapışmasında rol oynar (Wang et al 2024).

#### **2.5.1.4. Sideroforlar**

Demir, mikroorganizmaların yaşamları için ihtiyaç duydukları önemli bir besin maddesi olduğundan, kendilerine demir sağlayan karmaşık bir dizi mekanizma geliştirmiştir. Sideroforlar bakteriyel sağkalım için çok önemlidir ve *E.coli*, *K.pneumoniae* veya *P.aeruginosa* virülansında önemli bir yere sahiptir. *E.coli* dört tip siderofor sentezler bunlar sırasıyla enterobaktin, salmochelinler (enterobaktinin glikosile edilmiş formlarıdır), yersiniabaktin ve aerobaktin olarak bilinir (Martin, Tronnet, Garcie and Oswald 2017).

#### **2.5.1.5. Hemolizin**

Birçok *E.coli* suşu, kanlı agar üzerinde meydana getirdiği kolonilerin etrafını çevreleyen hemoliz bölgesi oluşturur. Bu tam bir hemoliz olduğundan beta-hemolizin olarak ifade edilir. Hemolizin, *E.coli* tarafından salgılanan tek proteini temsil eder (Bhakdi et al 1988).

#### **2.5.1.6. Sitotoksik nekrotizan faktör (CNF)**

CNF'ler birkaç patojenik gram-negatif bakterinin ürettiği Rho GTPaz aktive edici tek zincirli ekzotoksin ailesidir. Bakteriye ekzotoksinler ciddi hücre hasarı, doku hasarına ve hayvan konakçılarının ölümüne neden olan oldukça zararlı virülans faktörleridir. Bu toksinler genellikle temel hücresel süreçlere katılan konakçı hücre fonksiyonlarının fizyolojik yollarına müdahale ederler. CNF ailesi, Rho GTPaz aktive eden AB tipi toksinlerdir. Moleküler kütlesi yaklaşık 115 kDa olup 1014 amino asitten oluşmaktadır (Chaoprasid and Dersch 2021).

#### **2.5.1.7. Sitoletal genişlemiş toksin (CDT)**

*E.coli* türlerinde tanımlanan ikinci toksin/faktör hedef hücrelerde DNA hasarına neden olabilecek bir genotoksin olan cdt1-cdt4'ten oluşan sitoletal toksindir (CDT). CDT'ler mitozu bloke etme yeteneğine sahiptir (Onlen Guneri, Koksall, Kizilyildirim, Bedir ve Nagiyev 2022).

### **2.5.2. Yüzey Virülans Faktörleri**

#### **2.5.2.1. Kapsül**

*E.coli*'nin birçok kökeni, hücre dışı polisakkarit kapsüller üretir. Bazı kapsüller *E.coli*'nin patojenik suşları ile ilişkilendirilmiştir ve K1 antijeni (polisialik asit) üretenler genellikle septisemi, idrar yolu enfeksiyonları ve menenjit ile ilişkilendirilmiştir. K1 antijeni, *E.coli* suşları arasında bulunabilen spesifik bir yüzey polisakkarit türüdür (Scholl, Adhya and Merrill 2005).

#### **2.5.2.2. Pilus/Fimbria**

Mikroorganizmaların hayatta kalması, sık sık değişen ortamlara uyum sağlama ve çeşitli çevresel ipuçlarına yanıt verme yeteneklerine büyük ölçüde bağlıdır. Fimbrialar

(pili), birçok bakterinin yüzeyinden uzanan bağlanma, istila etme hatta biyofilm üretimi de dahil olmak üzere pek çok işleve aracılık eden uzun, protein yapıda organellerdir. Gram-negatif bakterilerde fimbriyalar, şaperon-usher (CU) yolu, tip IV sekresyon yolu ve hücre dışı diğer etkiler de dahil olmak üzere bir dizi değişik protein translokasyon sistemi ile ilişkilidir. Genellikle organelin ucunda bulunan fimbrial adezinler, tipik olarak spesifik reseptör hedeflerini kilit ve anahtar şeklinde tanır, böylece bakterinin belirli bir yüzeyi hedeflemesini ve doku tropizmi göstermesini sağlar (Bessaiah, Anamalé, Sung and Dozois 2022).

## **2.6. *E.coli* POTANSİYEL KAYNAKLARI**

Çevre kaynaklı patojenik *E.coli* kontaminasyonu, evsel atıklar, mezbahalardan gelen atık sular, gübre ve diğer hayvansal atıklar, kanalizasyon ve atık su arıtma ile ilişkili tesislerinden salınan atık sular yoluyla meydana gelebilir. (Jang et al 2017).

Yakın zamanda ortaya konan veriler, bu bakterinin bağırsak sistemi dışında uzun süre canlı kalabildiğini ılıman, tropikal ve subtropikal iklimlerde toprak, kum ve tortuda çoğalabildiğini göstermiştir. *E.coli* O157:H7 ve diğer patojenik *E.coli*'nin de gübrede ve yeşil yapraklı sebzelerin (örneğin marul ve ıspanak) yüzeyinde kaldığı ve gıda zehirlenmesi salgınlarına neden olabileceği bilinmektedir (Jang et al 2017).

*E.coli*'nin doğal ortamlarda üremesi ve hayatta kalması hem biyotik hem de abiyotik faktörlerden etkilenebilir. Abiyotik faktörler arasında sıcaklık, su ve besin mevcudiyeti, pH ve güneş radyasyonu bulunmaktadır (Jang et al 2017).

## **2.7. *E.coli*'NİN NEDEN OLDUĞU HASTALIKLAR**

*E.coli*, enterit, sepsisemi, İYE ve yeni doğan bebeklerde menenjit ve benzeri farklı enfeksiyonların başta gelen etkenidir (Allocati et al 2013).

İnsanlardan izole edilen gastrointestinal ve bağırsak dışı hastalıklara neden olan *E.coli* kökenleri için dokuz patotip tanımlanmıştır. Bunlardan yedi patotip enterik patojenik *E.coli* olarak tanımlanmıştır (EPEC, EHEC, ETEC, EIEC, EAEC, DAEC, AIEC). Söz konusu bu yedi patotip çoğunlukla ishal ve bağırsak bozukluklarına neden olurlar. Ancak EHEC patotipinin HUS gibi ekstraintestinal hastalıklarda rol oynadığı da

gösterilmiştir. Bu patotiplerin çoğu, gıda kaynaklı patojenler olarak halk sağlığı sorunları oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkeler de dahil olmak üzere genellikle gelişmekte olan ülkelerde birçok ölümcül salgına neden olmuştur. Enterik *E.coli* patotipleri, belirgin biçimde farklı patogeneze yoluyla birçok hastalıkta rol oynar. Patogeneze, patojenlerin sıklıkla virülans faktörünü kodlayan genleri eksprese ederek hastalık veya bozukluğa neden olduğu süreçtir (Pakbin, Brück and Rossen 2021).

Patojenik suşlar, ishalli hastalıkları içeren bağırsak enfeksiyonlarının yanı sıra İYE, menenjit ve sepsis gibi hastalıklara neden olan bağırsak dışı enfeksiyonlara neden olmaktan sorumludur (Yu, et al 2021).

Sanitasyon ve hijyen eksikliğinden kaynaklanan güvenli olmayan suya atfedilebilen ishalli hastalıklar, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklar arasında oldukça yaygın morbidite ve mortaliteden sebebidir (Ram et al 2008).

## **2.8. ANTİBİYOTİK DİRENCİ**

Antibiyotiklerin insan, hayvan ve bitki patojenlerine karşı geniş çapta kullanılması, yaşadığımız çevrede antibiyotiklere dirençli bakterilerin yaygınlaşmasına yol açmıştır. Antibiyotiğe dirençli kökenlerin, insan ve hayvanların gübresi yanı sıra tarımsal atıklar aracılığı ile de çevrede hakimiyet kurması çok ciddi bir sorundur (Reinthal et al 2003; Pandey et al 2023)

Antimikrobiyal dirençli bakteriyel patojenler günümüzde yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Hem gram negatif hem de gram pozitif bakterilerde gözlenen çoklu ilaç direnci tedaviyi zorlaştırmakta ve bu tip etkenlerle meydana gelen enfeksiyonlar geleneksel olarak kullanılan antibiyoterapilerle tedavi edilememektedir (Frieri, Kumar and Boutin 2017).

Bu yüzden bakteriler arasında antibiyotiklere karşı gelişen yaygın direnç, her yıl yüz binlerce ölümün nedeni olmaktadır. En ciddi sorun, son çare ilaçları da dahil olmak üzere, sık olarak kullanılan antibiyotiklere dirençli (tüm ilaçlara dirençli) bakteri sayısının sürekli artmasıdır. En basit direnç türü, doğal direnç adı verilen bir duyarlılık eksikliğidir. Bu, bir türün, suşun veya tüm bakteri grubunun sabit bir özelliğidir. Belirli bir mikroorganizma, belirli antibiyotik gruplarına karşı doğal direnci nedeniyle bir antibiyotiğe karşı duyarsızdır. Antibiyotik için bir reseptörün yokluğu, düşük afinite,

hücre duvarı geçirimsizliği veya enzim üretimi ile bağlantılı olabilir. Bakteriler, antibiyotikler de dahil olmak üzere antibakteriyel ajanlara karşı kendilerini savunurken, evrimleri sırasında antibakteriyel ajanların etkilerine karşı koyan çeşitli mekanizmalar geliştirmişlerdir. Direnç genlerinin kazanılması sonucunda bakteriler çeşitli efektör mekanizmalar geliştirerek belirli bir antibiyotiğe karşı kısmen veya tamamen dirençli hale gelmişlerdir (Urban et al 2022)

### **2.8.1. *E.coli*'de Antibiyotik Direnci**

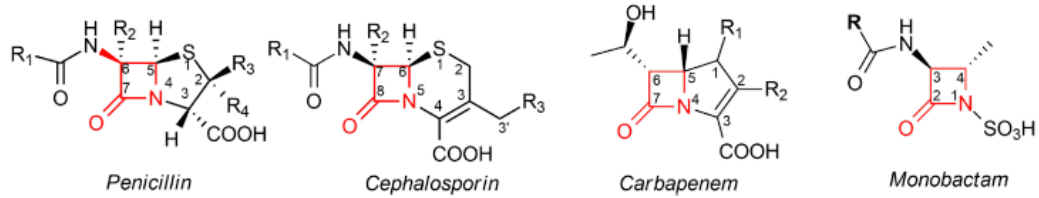
Florokinolonlar, sefalosporinler, ve trimetoprim-sülfametoksazol, *E.coli*'nin neden olduğu toplum kaynaklı ve hastane orjinli enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılmakta idi. Söz konusu ajanlara karşı gelişen direnç, güvenli kullanım düzeyinin üzerine çıkınca morbidite ve mortalitenin artmaması için sınırlandırıldı.  $\beta$ -Laktam antibiyotiklerden özellikle 3.kuşak sefalosporinler, *E.coli*'nin neden olduğu ciddi toplum kaynaklı veya hastane kökenli enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmaya başlandı (Pitout 2012). Ancak günümüzde karbapenemler de dahil olmak üzere pek çok antibiyotiğe karşı direnç gelişimi söz konusudur. *E.coli*'deki karmaşık antibiyotik direnç mekanizmaları ağını anlamak, ilgili enfeksiyonlar nedeniyle bu büyüyen halk sağlığı kriziyle mücadele etmek için etkili stratejilerin geliştirilmesi açısından çok önemlidir. Bu mekanizmaları açıklığa kavuşturarak, mevcut antibiyotiklerin etkinliğini korumak ve sağlık hizmetleri için sürdürülebilir bir gelecek sağlamak amacıyla yenilikçi terapötik yaklaşımların tasarlanmasının ve akılcı antibiyotik kullanım uygulanmalarının dikkatle sürdürülmesi gereklidir (Nasrollahian, Graham and Halaji 2024)

#### **2.8.1.1. $\beta$ -Laktam antibiyotikler**

Antibiyotikler, bakterisidal veya bakteriyostatik özelliklere sahip mikroorganizma türleri tarafından da üretilen kimyasal maddeler olarak tanımlanmaktadır.  $\beta$ -Laktam antibiyotikler, dünya çapında antibakteriyel ajanların en önemli ilaç sınıflarından biridir. İlk  $\beta$ -laktam antibiyotiğin (Penisilin G) keşfi ve pazarı, modern kemoterapinin sembolik bir dönüm noktasıdır (Lima et al 2020).

$\beta$ -Laktam antibiyotikler, ciddi gram negatif enfeksiyonların tedavisinde temel terapötik ajanlar olarak görülmektedir (Martirosov and Lodise 2016). Bu grup

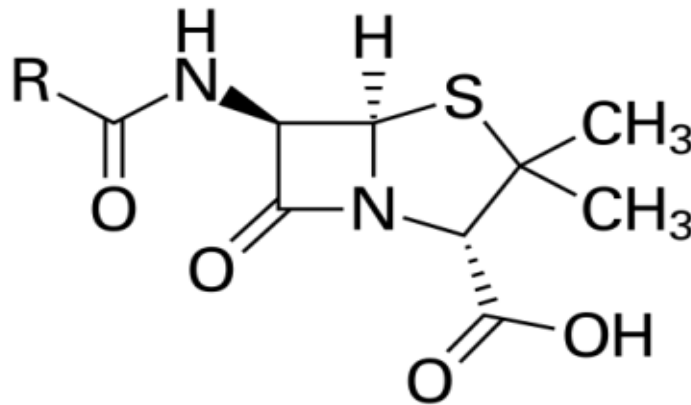
antibiyotikler, farklı organizmalar tarafından doğal olarak üretilen ya da yapay olarak sentezlenebilen geniş bir molekül grubudur (sırasıyla penisilinler ve sefalosporinler için *Penicillium* spp. ve *Cephalosporium* spp.'ye ait küfler ve monobaktamlar ve karbapenemler için farklı türlere ait bakteriler) (De Rosa, Verdino, Soriente and Marabotti 2021).



**Şekil 1.** Farklı  $\beta$ -laktam antibiyotik sınıflarının çekirdek yapıları. Penisilinler,  $\beta$ -laktam kısmı beş üyeli bir tiazolidin halkasına kaynaştırılır; Sefalosporinlerde,  $\beta$ -laktam kısmı altı üyeli bir dihidrotiazin halkasına kaynaştırılır; Karbapenemlerde,  $\beta$ -laktam kısmı bir pirolin halkasına kaynaştırılır; Monobaktamlarda,  $\beta$ -laktam halkası herhangi bir diğerine kaynaşmaz (De Rosa et al 2021).

#### 2.8.1.1.1. Penisilinler

Keşfedilen ilk antibiyotik, 1909'da Alman Dr.Paul Ehrlichand ve Japon asistanı Sahachiro Hata tarafından Salvarsan olarak pazarlanan arsfenamindi. Penisilin keşfedilen ilk doğal antibiyotiktir. Bugün bildiğimiz şekliyle penisilin, 1928'de İskoç Dr.Alexander Fleming tarafından "tesadüfen" keşfedildi (Lalchhandama 2021).

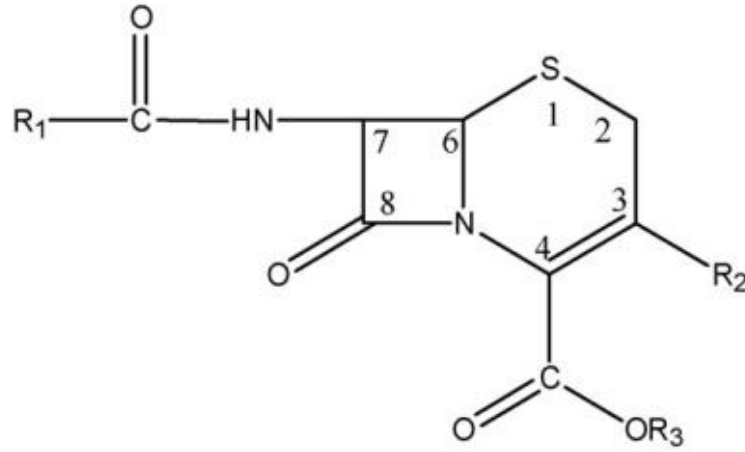


**Şekil 2.** R'nin değişken bir grup olduğu penisilinin çekirdek yapısı; Merkezi "kare" yapı, bakteri hücre duvarlarının yok edilmesi için anahtar bileşen olan  $\beta$ -laktam halkasıdır (Lalchhandama 2021).



#### 2.8.1.1.2. Sefalosporinler

Sefalosporinler, kabaca keşif zamanlarına ve antimikrobiyal özellikleri göz önüne alınarak beş alt gruba (1, 2, 3, 4. ve 5. nesil olarak) ayrılmış ajanlardan oluşmaktadır. Genel olarak, birinci nesilden beşinci nesle ilerleme, gram-negatif antibakteriyel spektrumun genişlemesi, gram-pozitif organizmalara karşı aktivitede bir miktar azalma ve  $\beta$ -laktamazlara karşı artan direnç ile ilişkilidir (El-Shaboury, Saleh, Mohamed and Rageh 2007; Wang, Zhu, Chen and Du 2024).



Şekil 3. Sefalosporin antibiyotiklerin genel kimyasal yapısı (El-Shaboury et al 2007).

#### 2.8.1.1.3. Karbapenemler

Karbapenemler, çoklu ilaca dirençli (ÇİD) bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için kullanılan son çare ilaçlar arasında gösterilmektedir. Karbapenem direncinin yaygınlaşması ya da farklı enfeksiyon etkenleri arasında direnç gözlenmesi çok ciddi bir sorundur. Diğer betalaktam antibiyotikler gibi Karbapenem grubu antibiyotikler de penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanıp mikroorganizmanın hücre duvarı sentezini inhibe ederler. Doripenem, meropenem, imipenem, ertapenem, razupenem, tomopenem, tebipenem/pivoxil ve panipenem gibi klinik olarak kullanılan ve son yıllarda gündeme gelen karbapenemler söz konusudur (Potter, D'Souza and Dantas 2016; Lo, Welch, Alonto and Vicaldo-Alonto 2008).

$\beta$ -laktam antibiyotik grupları arasında yer alan karbapenemler, birçok  $\beta$ -laktamaz tarafından hidrolize edilmeye karşı dirençli hale getiren benzersiz bir  $\beta$ -laktam çekirdeğe sahiptir. Bu ajanlar, çoğu gram-negatif bakteriye karşı oldukça kuvvetli antimikrobiyal etki gösterirler. Genellikle  $\beta$ -laktam antibiyotiklere dirençli gram-

negatif organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar için ampirik ya da teröpotik olarak kullanılırlar (Martirosov and Lodise, 2016; Bassetti and Righi 2015).

#### **2.8.1.1.4. Monobaktamlar**

Monobaktamlar gibi monosiklik beta laktamlar, metallo-laktamazlara (MBL'ler) karşı özünde stabil olan bir  $\beta$ -laktam antibiyotik sınıfıdır Aztreonam halen kullanımda olan tek monobaktamdır. Aztreonam, *Chromobacterium violaceum*'dan elde edilen sentetik bir monosiklik  $\beta$ -laktamdır. Gram-negatif mikroorganizmaların PBP3'üne yüksek afinite gösterir. Monobaktam-PBP3 bağlanması bakteri hücre duvarı sentezi durur ve bakteri lizise uğrar (Blais et al 2018).

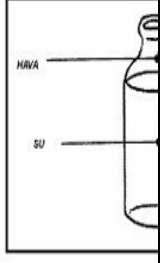


### 3. MATERİYAL/METOT

#### 3.1.MATERİYAL

##### 3.1.1. Su Örneklerinin Toplanması

Bu çalışmada Sakarya merkez ve ilçelerinden toplanan içme kullanma suyu örnekleri kullanıldı. Bu amaçla 2023-2024 yılı içerisinde önceden belirlenen noktalardan alınan 450 adet su numunesi 20 mg/lt sodyum tiyosülfat içeren 500 ml'lik su numune şişelerinde toplanarak bekletilmeden laboratuvara getirildi. Su numuneleri alınırken şekil 4 de belirtilen yöntemle alınmasına dikkat edildi.

|                                                                                                                                         |                                                                                                                                                 |                                                                                    |                                                                                                                                          |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       |                                                               |  |                                                       |                  |                                                                                               |
| 1. Bir çakmak, gazlı bir ocak veya alkol emdirilmiş ve yakılmış bir pamuk tamponla yakarak musluğu bir dakika süreyle sterilize ediniz. | 2. Musluğu dikkatle açınız ve 3-5 dakika suyun ortalama bir hızla akmasını sağlayınız. Bir kez ayarladıktan sonra musluğu tekrar ayarlamayınız. | 3. Steril numune kabını alınız ve kapağını dikkatle açınız.                        | 4. Kapağını aşağı doğru tutarak (numuneyi kirletebilecek toz girişini önlemek için), kabı hemen akan suyun altına tutunuz ve doldurunuz. | 5. Analiz öncesinde çalkalamayı kolaylaştırmak için, kapta hava dolu küçük bir hacim bırakılmalıdır. | 6. Kapağın iç kısmına ve numune kabının kapak kısmına elinizi değdirmeden kapağı kapatınız. Numune kabı üzerindeki tarih, saat, numunenin alındığı yer gibi bilgileri doldurunuz. |

**Şekil 4.** Sakarya Halk Sağlığı Laboratuvarı Numune Alma Rehberi (Erişim

Tarihi:05.04.2024)

Alınan numuneler soğuk zincirde tutularak laboratuvara ulaştırıldı ve analize alındı.

### 3.1.2. Örneklerin *E.coli* Yönünden Analizi

#### 3.1.2.1. Kalite kontrol suşları

Mevcut çalışmada *E.coli* izolasyonu ve tanımlanması için, *E.coli* ATCC 25922, referans suşu kullanılmıştır.

#### 3.1.2.2. Kullanılan malzemeler

- Membran filtre (Sartorius Stedim)
- Etüv (Microtest)
- Analitik terazi ( )
- Otoklav (ERS-75)
- +4°C ve -20°C'lik buzdolabı (Beko)
- Mc Farland Densitometresi

#### 3.1.2.3. Kullanılan besiyerleri

- **CCA-Cromojenik Coliform Agar (Biolife)**

Besiyeri içeriği 27.1 gr/L olacak şekilde eritildi, pH:6.8±0,2 ye ayarlandı. Otoklavlama yapılmadı. 45-50 °C de 60 mm'lik steril tek kullanımlık plastik petrilere alev yanında döküldü. Soğuyup donmaları beklendi. Ağar donduktan sonra uygun miktarda besiyeri (%2) sterilizasyon kontrolü için etüvde inkübe edildi. Geri kalanlar kullanılıncaya kadar +4°C derece buzdolabında saklandı.

- **Laktozlu Broth (Merck 1.07661.0500)**

Ticari olarak sağlanan besiyeri tartılarak, tek kuvvet için 13,0 g/L, çift kuvvet için 26,0 g/L olacak şekilde hazırlandı. Tartılan toz besiyerleri saf su içinde eritildi. Kullanım için cam tüplere (içinde Durham tüpü bulunan) 10'ar ml dağıtıldı. Sterilizasyon için otoklavda 121°C'da 15 dakika tutuldu. Uygun miktarda besiyeri (%2) sterilizasyon kontrolü için etüvde inkübe edildi. Hazırlanmış besiyerinin sarımsı ve berrak olduğu, pH'ının 6,9 olduğu gözlemlendi. Besiyerleri kullanılıncaya kadar +4°C derece buzdolabında saklandı.

- **Yeast Extract Agar (Biolife 4022752)**

Ticari olarak sağlanan besiyeri tartılarak 24,0 gr/L olacak şekilde hazırlandı. pH:7,2 ye ayarlandı. Uzun süreli saklanabilmesi aşıısından 15 ml olarak cam tüplere paylaştırılıp 121°C’de 15 dk otoklavlandı. Uygun miktarda besiyeri (%2) sterilizasyon kontrolü için etüvde inkübe edildi. Kullanılacağı zaman benmari içine konularak eritilen cam tüpler dökme ısıısına gelene kadar ısıtılıp içerikleri alev yanında 90 mm’lik petrilere dökölüp donduruldu.

- **Kanlı Agar**

Ticari olarak sağlanan besiyeri tartılarak içeriği 38,0 gr/L olacak şekilde steril distile su içinde eritildi ve pH:7,2 olacak şekilde ayarlandı. 121 °C’de 15 dk otoklavlandı. 45-50°C dereceye soğutulmuş besiyeri içerisine %5 oranında kan ilave edilip, karıştırıldı. Alev yanında 90 mm’lik petrilere 15-20 ml olacak şekilde dökölerek donduruldu. Uygun miktarda besiyeri (%2) sterilizasyon kontrolü için etüvde inkübe edildi. Hazırlanan besiyerleri kullanılıncaya kadar +4°C derece buzdolabında saklandı.

- **EMB Agar (MERCK 1.01347.0500)**

Ticari olarak sağlanan besiyeri tartılarak içeriği 36,0 gr/L olacak şekilde steril distile su içinde eritildi ve pH:7,2 olacak şekilde ayarlandı. 121°C’de 15 dk otoklavlandı. Besiyeri 45-50°C dereceye kadar soğuduğunda alev yanında 90 mm’lik petrilere 15-20 ml olacak şekilde dökölerek donduruldu. Uygun miktarda besiyeri (%2) sterilizasyon kontrolü için etüvde inkübe edildi. Hazırlanan besiyerleri kullanılıncaya kadar +4°C derece buzdolabında saklandı.

- **Müller Hinton Agar (MERCK 1.05437.0500)**

Ticari olarak sağlanan besiyeri tartılarak içeriği 34,0 gr/L olacak şekilde steril distile su içerisinde homojen bir şekilde eritildi. Çözeltinin pH’ı 7,4’e ayarlandı. Sterilizasyon amacıyla 121°C’de 15 dk otoklavlandı. 45-50°C dereceye kadar soğuduğunda alev yanında steril 90 mm’lik petri kaplarına 15-20 ml olacak şekilde dökölüdü. Uygun miktarda besiyeri (%2) sterilizasyon kontrolü için etüvde inkübe edildi. Hazırlanan besiyerleri kullanılıncaya kadar +4°C derecede buzdolabında saklandı.

#### **3.1.2.4. Kullanılan antibiyotik diskleri**

Sefazolin 30 (CZ-30)

Meropenem 10 (MEM-10)

Ceftazidime 30 (CAZ-30)

Ciprofloxacin 5 (CİP-5)

Ertapenem 10 (ETP-10)

Trimetoprim-sülfametaksazol (SXT-25)

Aztreonam 30 (ATM 30)

Piperacilin (TPZ-110)

Cefoxitin 30 (FOX-30)

Ceftriaxone (CRO-30)

Cefepime (FEB-30)

İmipenem (IPM-10)

Gentamisin (CN-10)

Ampicilin (AM-10)

Amoxicilin (AMC-30)

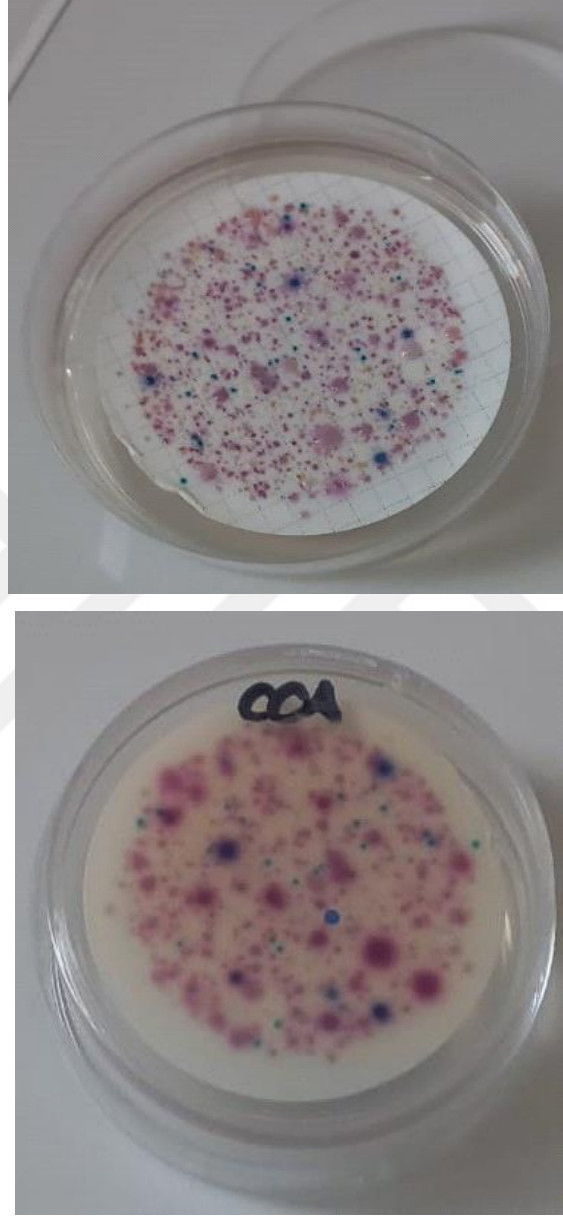
Amikasin (AK-30)

### **3.2. METOT**

#### **3.2.1. *E.coli* İzolasyonu**

Ortam sterilizasyonu için bek alevi kullanıldı. Laboratuvara getirilen su numuneleri bekletilmeden membran filtre sistemi ile ekildi. Bu işlem için 0,45 µ por çapına sahip selüloz filtreler kullanıldı. Öncelikle membran filtre düzeneğine alkol sıkılıp yakılarak sterilize edildi. Selüloz filtreler düzeneğe yerleştirilip kaplar oturtularak kilitlendi ve 100 ml çizgisine gelene kadar su numunesi konularak süzme işlemi yapıldı. Kaplar dikkatlice açılarak steril pens yardımı ile alınan selüloz filtre kağıdı ticari olarak sağlanan cromojenik coliform agar (CCA) besiyeri üzerine hava boşluğu kalmayacak şekilde dikkatlice yerleştirildi. Petri kapları ters çevrilerek 36±2°C'lik etüve yerleştirildi ve 18-24 saat inkübasyon sonrası üreme kontrolü yapıldı.

İnkübasyon sonrası TS EN ISO 9308-1 standardına göre petrilerde görülen pembe-kırmızı koloniler koliform şüphelisi olarak, koyu mavi-mor koloniler *E.coli* olarak değerlendirildi. (Erişim Tarihi:05.04.2024)



**Resim 1.** CCA besiyerinde koliform ve *E.coli* ler

CCA besiyerinde üreyen *E.coli*' ler numaralandırılıp ve içine steril laktozlu buyyon eklenmiş steril vialler içine tek kullanımlık plastik steril öze ile alınarak derin dondurucuda (-20 C) çalışmanın yapılma zamanına kadar depolandı.

### 3.2.2. Örneklerin Boyanması

CCA besiyerlerine alınan örnekler üremeyi takip amacıyla mikroskop incelemelerinde kullanılacak preparatlar hazırlandı. Besiyerlerine ekilen örnekler dört sahaya tek koloni düşürme yöntemi ile ekildi ve 37°C’de etüvde 18-24 ile 48 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresinden sonra besiyerlerinde üreme görülen örnekler pozitif kabul edildi.

Preparat hazırlanırken lama sürülen örnekler tespit amacıyla 45 derecelik açıyla ateşten geçirildi. Ardından Gram boyama yöntemiyle boyandı. Gram boyama aşağıdaki gibi yapıldı;

Lamin üzerine kristal viyole döküldü ve 1 dakika beklendikten sonra yıkandı.

Lamin üzerine lugol döküldü ve 1 dakika beklendikten sonra yıkandı.

Lamin üzerine alkol döküldü ve 15 saniye beklendikten sonra yıkandı.

Lamin üzerine sulu fuksin döküldü ve 30 saniye beklendikten sonra yıkandı.

Lamin altı alkolle temizlendikten sonra örnekler kurumaya bırakıldı. Kuruyan örnekler daha sonra mikroskopta 100’lük objektifte immersiyon yağı damlatılarak incelendi.

### 3.2.3. Tiplendirme

İzole edilen kökenlerin identifikasyonu için VITEK MS System (bioMérieux, Inc.) kullanıldı. İzole edilen saf kültürden eküvyon çubuk ile alınan örnekler cihaz için kullanılan metal plaka kuyucuklarına sürüldü. Kuyucukların üzerine matrix solüsyonu eklenerek oda ısısında kurumaya bırakıldı. Kuyucuklardaki bakteri kökenleri kristalize olduktan sonra metal plakalar cihaza yerleştirildi. Cihaz *E.coli*’yi tanımlamak için kökenlerin sahip olduğu biyomolekülleri lazer ışınları sayesinde iyonize edip, iyonize haldeki biyomoleküller yüklü vakum borusu içerisinde sistemdeki dedektöre ulaşırlar. Dedektör, biyomoleküllerin ağırlıklarına göre varış hızlarını ölçüp, kökenlerin biyomolekül profillerini çıkarır. Sonuç olarak *E.coli* kökenlerini sistemin veri ağındaki referanslara göre cins/tür bazında tanımlanır. (Neppelenbroek et al 2014)



#### 3.2.4. Su Numunelerinden Elde Edilen Kökenlerin Depolanması

Su numunelerinden elde edilen üremeler sonunda 70 adet *E.coli* izole edilmiş olup 6-8 ay süresince derin dondurucudan ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) saklanmıştır. Çalışma zamanında derin dondurucudan çıkarılan vialler bakterinin canlandırılması için oda ısısında bekletildikten sonra genel üretici olan Yeast Extract Agar içeren petrilere yoğun ekim yapıldı,  $36\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'lik etüve yerleştirildi, ardından 18-24 saat inkübe edildi.

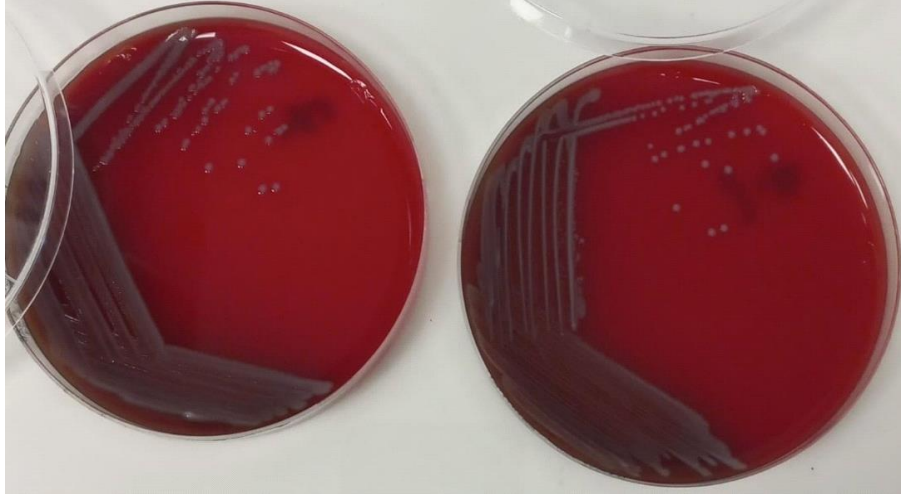


**Resim 2.** Laktozlu buyyon içeren steril vialler

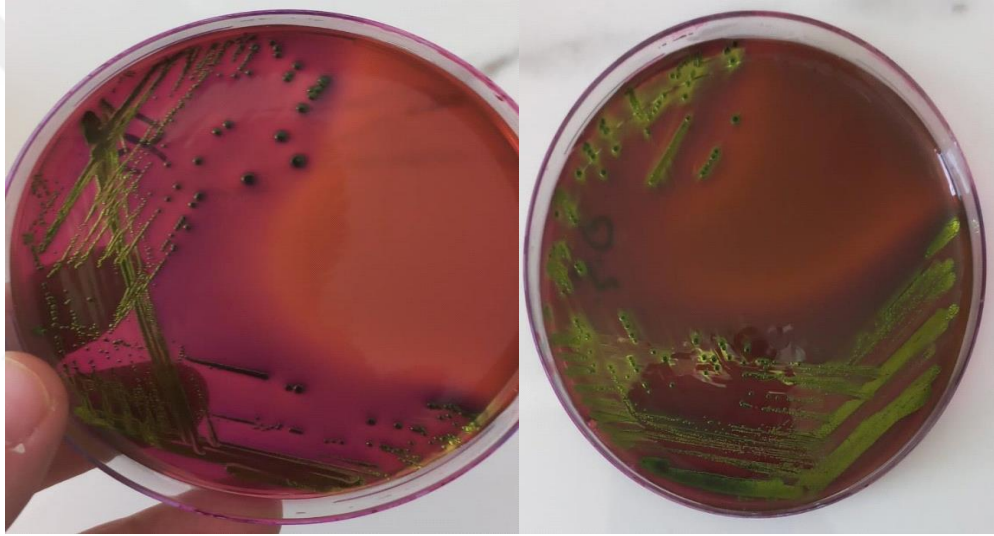


**Resim 3.** Yeast extract agar da canlandırılan *E.coli* kökenlerine örnek

18-24 saatlik inkübasyon süresinden sonra canlanmaya başlayan *E.coli* kökenleri EMB agar ve kanlı agar içeren plaklara tek koloni ekim yöntemi ile pasaj yapıldı,  $36\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'lik etüve yerleştirildi ve yeniden 18-24 saat inkübasyona bırakıldı.



**Resim 4.** Kanlı agar besiyerinde üreyen *E.coli* kökenleri

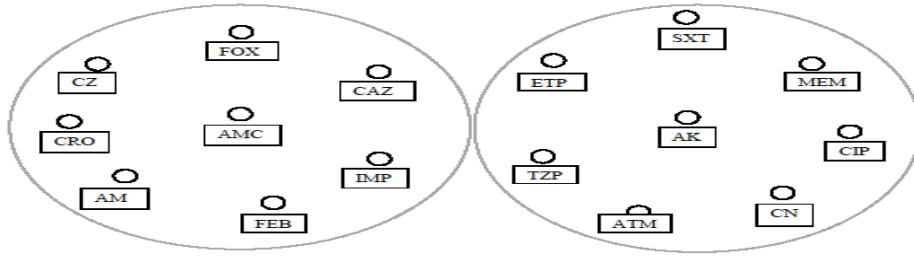


**Resim 5.** EMB agar besiyerinde üreyen *E.coli* kökenleri

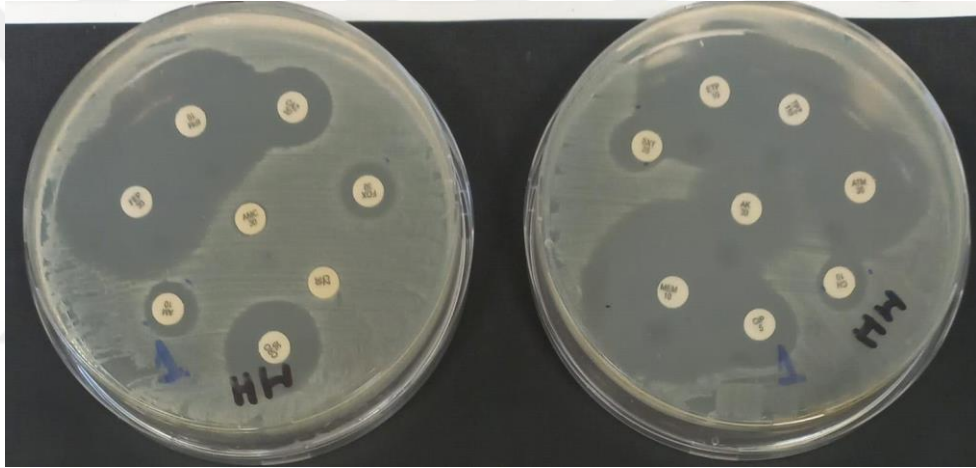
### 3.2.5. Antibiyotik Duyarlılık Çalışmaları

Kanlı agar veya EMB agar besiyerinde tek koloni olarak düşen *E.coli* ler 2 ml salin solüsyonu konmuş tüplere pamuklu öze yardımı ile eklenip vortekslendikten sonra Mc Farland Densitometresi kullanılarak 0,50-0,65 Mc Farland standardına göre ayarlanarak MH besiyeri yüzeyine eşit çizgiler oluşturacak ve boşluk kalmayacak şekilde yayıldı. *E.coli* için 16 çeşit antibiyotik diski kullanılacağından, her *E.coli* bakterisi için iki adet müller hinton besiyerine Şekil 5 de planlandığı gibi yerleştirilerek  $36\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'lik etüvde 18-24 saat inkübasyona bırakıldı.

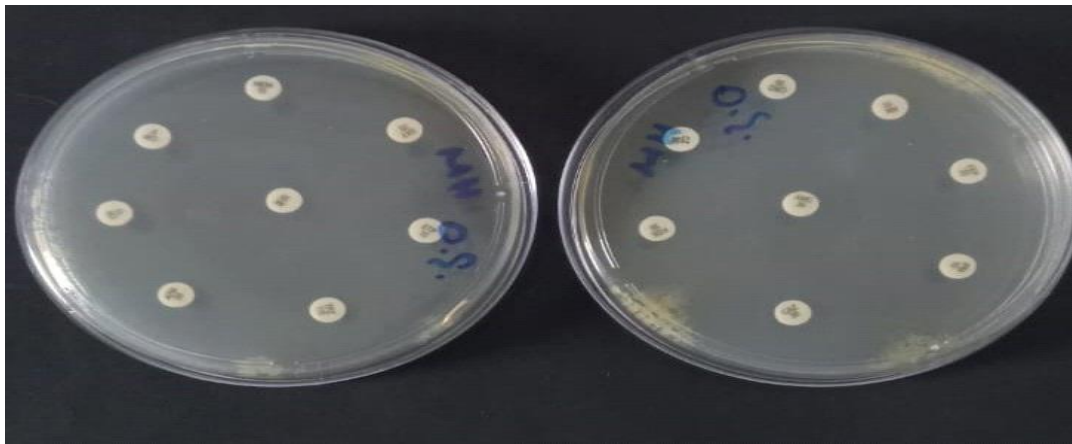
**Şekil 5.** Antibiyotik disklerinin yerleşim planı



18-24 saatlik inkübasyon süresi sonunda oluşan zon çapları cetvel yardımı ile ölçülerek not edildi ve EUCAST verilerine göre değerlendirildi.



**Resim 6.** 1 numaralı numune MH besiyerinde *E.coli* antibiyotik direnç görünümleri



**Resim 7.** Referans suş *E.coli* ATCC 25922 antibiyotik direnç durumları.

| <b>Antibiyotik</b>          | <b>Sınıflandırılması</b> | <b>Kısaltması</b> |
|-----------------------------|--------------------------|-------------------|
| Amikasin                    | Aminoglikozit            | AK-30             |
| Amoxicilin/Klavulanik Asit  | Penisilin                | AMC-30            |
| Ampicilin                   | Penisilin                | AM-10             |
| Aztreonam                   | Monobaktam               | ATM 30            |
| Cefazolin                   | Sefalosporin (I.Kuşak)   | CZ-30             |
| Cefoxitin                   | Sefalosporin (II.Kuşak)  | FOX-30            |
| Ceftriaxone                 | Sefalosporin (III.Kuşak) | CRO-30            |
| Ceftazidime                 | Sefalosporin (III.Kuşak) | CAZ-30            |
| Cefepime                    | Sefalosporin (IV.Kuşak)  | FEB-30            |
| Ciprofloxacin               | Florokinolon             | CİP-5             |
| Gentamisin                  | Aminoglikozit            | CN-10             |
| Ertapenem                   | Karbapenem               | ETP-10            |
| İmipenem                    | Karbapenem               | IPM-10            |
| Meropenem                   | Karbapenem               | MEM-10            |
| Piperacilin                 | Penisilin                | TPZ-110           |
| Trimetoprim-sülfametaksazol | Sufonamid                | SXT-25            |

**Tablo 1.** Çalışmada kullanılan antibiyotikler ve sınıflandırması

| <b>Antibiyotikler</b>   | <b>R≥</b> | <b>S&lt;</b> |
|-------------------------|-----------|--------------|
| <b>Karbapenemler</b>    |           |              |
| Ertapenem               | 23        | 23           |
| İmipenem                | 22        | 19           |
| Meropenem               | 22        | 16           |
| <b>Florokinolonlar</b>  |           |              |
| Siprofloksasin          | 25        | 22           |
| <b>Aminoglikozidler</b> |           |              |
| Amikasin                | 18        | 18           |
| Gentamisin              | 17        | 17           |
| <b>Monobaktamlar</b>    |           |              |
| Aztreonam               | 26        | 21           |
| <b>Penisilinler</b>     |           |              |

|                               |     |     |
|-------------------------------|-----|-----|
| Ampicilin                     | 14* | 14* |
| Amoksisilin-klavunat          | 19* | 19* |
| Piperasilin                   | 20  | 20  |
| <b>Sefalosporinler</b>        |     |     |
| Sefazolin                     | 50  | 20  |
| Seftazidim                    | 22  | 19  |
| Sefriakson                    | 25  | 22  |
| Sefepim                       | 27  | 24  |
| Sefoksitin                    | 19  | 19  |
| <b>Çeşitli Antibiyotikler</b> |     |     |
| Trimetoprim-sülfameteksazol   | 14  | 11  |

**Tablo 2.** EUCAST değerlendirme kriterleri (Erişim Tarihi: 20.03.2024) \*A. Bazı Mueller-Hinton agar serilerinde ince bir iç bölge olarak görünebilecek büyümeyi göz ardı edin.

## 4. BULGULAR

Sakarya ilçelerinden toplanan içme ve kullanma sularından izole edilen *E.coli*'ler de antibiyotik direnç durumlarının belirlenmesinin amaçlandığı bu tez çalışması için 9 ilçeden 50'şer adet olmak üzere toplamda 450 adet su numunesi, "İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik" kriterleri uyarınca 100 ml olarak analize alındı. (T.C. Resmi Gazete, 17.02.2005, Sayı:25730)

| Parametre     | Parametrik Değer Sayı/100 ml |
|---------------|------------------------------|
| <i>E.coli</i> | 0/100 ml                     |
| Enterokok     | 0/100 ml                     |
| Koliform      | 0/100 ml                     |

**Tablo 3.** İnsani tüketim amaçlı sular hakkında yönetmelik EK 1'e göre içme kullanma sularında bakılan parametreler ve 100 ml'deki olması gereken sayısal değerleri. (T.C. Resmi Gazete, 17.02.2005, Sayı:25730)

### 4.1. ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ

Dondurulmuş olan *E.coli*'ler çalışmanın yapılacağı zaman çözündürüldü, oda ısısına gelmesi beklenerek Yeast Ekstrack Agar'a ekilerek 18-24 saat inkübe edildi. Sonrasında Kanlı Agar ve EMB Agar'a pasaj yapılarak mikroorganizmanın enzimleri aktifleştirildi ve çalışma için hazır hale getirildi.

### 4.2. İZOLE EDİLEN SUŞLAR

Analize alınan numuneler 18-24 saat  $36\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de inkübe edildikten sonra 70 adet *E.coli* izole edildi. *E.coli* üreyen numunelerin ilçelere göre dağılımı Tablo 4 de verilmiştir.

| İlçeler       | Örnek sayısı | <i>E.coli</i> |              | Dirençli bakteri |              |
|---------------|--------------|---------------|--------------|------------------|--------------|
|               | N            | n             | %            | n                | %            |
| Geyve         | 50           | 36            | 72           | 8                | 22.2         |
| Kocaali       | 50           | 9             | 18           | 0                | 0            |
| Hendek        | 50           | 7             | 14           | 3                | 42.6         |
| Pamukova      | 50           | 7             | 14           | 3                | 42.6         |
| Akyazı        | 50           | 6             | 12           | 0                | 0            |
| Taraklı       | 50           | 2             | 4            | 1                | 50           |
| Sapanca       | 50           | 1             | 2            | 1                | 100          |
| Söğütlü       | 50           | 1             | 2            | 1                | 100          |
| Karasu        | 50           | 1             | 2            | 1                | 100          |
| <b>Toplam</b> | <b>450</b>   | <b>70</b>     | <b>15.55</b> | <b>18</b>        | <b>25.71</b> |

**Tablo 4.** İlçelere göre *E.coli* üreyen numune sayıları, dirençli kökenler ve direnç oranları

Toplamda incelenen 450 su örneğinin %15.6 sında *E.coli* saptandı. İlçeler bazında yapılan değerlendirmede, Geyve bölgesinden elde edilen 50 adet su numunesinden 36'sında (%72) *E.coli* kökeninin ürediği gözlemlendi. Diğer ilçelerden alınan su örnekleri ile karşılaştırıldığında Geyve'den alınan su örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek oranda *E.coli* kökeni saptandı. ( $p<0.05$ ) Bakteri sıklığı bakımından Geyve'yi Kocaali, Hendek, Pamukova ve Akyazı takip etti. Taraklı, Sapanca, Söğütlü ve Karasu ilçelerinden alınan su örneklerinin en fazla %4'ünde *E.coli* pozitif bulundu. Çalışma kapsamında irdelenen 70 *E.coli* kökeni için gerçekleştirilen antibiyotik duyarlılık testleri sonrası %25,71 inin bir veya daha fazla antibiyotiğe dirençli olduğu belirlendi. Suşlar arasındaki en yüksek antibiyotik direnç oranının %24,28 ile AMC'ye karşı olduğu, bunu %7.14 ile AM, %4.29 ile FOX, %2,85 ile AK, %1,42 ile CZ, CAZ, CRO, CİP ve GN'in takip ettiği görüldü.

Suşların genel olarak TPZ, FEB, SXT, ETP, İMP, MEM ve ATM'ye karşı %100 duyarlı oldukları gözlemlendi. Çalışmada test edilen tüm antibiyotikler için *E.coli* ATCC 25922 referans suşunun duyarlı olduğu gözlemlendi. Direnç dağılımı homojen olmadığı için istatistiksel analiz gerçekleştirilemedi. Ancak hem su örneklerinde çok

sayıda köken saptanması hem de saptanan kökenlerin %22.2'sinin direnç ifade etmesi nedeniyle Geyve örnekleri dikkat çekici bulundu.

İlçeler bazında yapılan değerlendirmede, Geyve bölgesinden elde edilen 50 adet su numunesinden 36'sında (%72) *E.coli* kökeninin ürediği gözlemlendi. Diğer ilçelerden alınan su örnekleri ile karşılaştırıldığında Geyve'den alınan su örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek oranda *E.coli* kökeni saptandı. ( $p<0.05$ )

Geyve ilçesinden izole edilen 36 kökenin 8 tanesinde (%22.2) farklı antibiyotiklere karşı direnç belirlendi. Direnç tespit edilen kökenlerin 7'sinde AMC (%19.4), 3'ünde AM (%8.3) ve birinde FOX (%2.8) direnci belirlendi. Geyve ilçesi sınırları içerisinde alınan sulardan elde edilen suşların diğer ilçelerden alınan su örneklerinden izole edilen *E.coli* kökenlerine oranla daha yüksek düzeyde direnç gösterdikleri saptandı. Ancak dirençli kökenler arasında istatistiksel fark saptanmadı.

| Geyve | AK | AMC | AM | ATM | CZ | FEB | CAZ | FOX | CRO | CIP | GN | ETP | İPM | MEM | TPZ | SXT |
|-------|----|-----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 14    |    |     | R  |     |    |     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |
| 33    |    | R   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |
| 41    |    | R   |    |     |    |     |     | R   |     |     |    |     |     |     |     |     |
| 42    |    | R   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |
| 43    |    | R   | R  |     |    |     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |
| 54    |    | R   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |
| 56    |    | R   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |
| 57    |    | R   | R  |     |    |     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |

**Tablo 5.** Geyve ilçesinden izole edilen *E.coli*'lerin direnç durumu

Pamukova ilçesinde elde edilen su örnekleri için yapılan bakteriyolojik çalışmalarda 50 numunenin 7'sinde *E.coli* kökeninin ürediği gözlemlendi. İzole edilen bu suşlardan 3 tanesinde farklı direnç fenotipleri gözlemlendi. Pamukova ilçesinden gelen su örneklerinden izole edilen 7 kökenin 3'ü AMC (%42.9), biri AM (%14.3) ve biri AK (%14.3) direnci gösterdi. Pamukova ilçesinden alınan sulardan elde edilen *E.coli* suşlarda penisilinlere ve aminoglikozidlere direnç olduğu görüldü. Direnç oranları ve dirençli kökenler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.



| Pamukova | AK | AMC | AM | ATM | CZ | FEB | CAZ | FOX | CRO | CIP | GN | ETP | İPM | MEM | TPZ | SXT |
|----------|----|-----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 36       |    | R   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |
| 52       |    | R   | R  |     |    |     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |
| 53       | R  | R   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |

**Tablo 6.** Pamukova ilçesinden izole edilen *E.coli* 'lerin direnç durumu

Hendek ilçesinde elde edilen su örnekleri için yapılan bakteriyolojik çalışmalarda 50 numunenin 7'sinde (%14) *E.coli* kökeninin ürediği gözlemlendi. İzole edilen 7 kökenden 3 tanesinde (%42.9) antibiyotik direnci saptandı. Direnç oranları AMC için %42.9 ve AK için %14.3 olarak hesaplandı. Hendek ilçesinde alınan sulardan %14 oranında *E.coli* izole edilirken, kökenlerin penisilinlere ve aminoglikozidlere direnç gösterdiği saptandı. Direnç oranları ve dirençli kökenler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

| Hendek | AK | AMC | AM | ATM | CZ | FEB | CAZ | FOX | CRO | CIP | GN | ETP | İPM | MEM | TPZ | SXT |
|--------|----|-----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 38     |    | R   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |
| 50     |    | R   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |
| 51     | R  | R   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |

**Tablo 7.** Hendek ilçesinden izole edilen *E.coli* 'lerin direnç durumu

Taraklı ilçesinde elde edilen su örnekleri için yapılan bakteriyolojik çalışmalarda 50 numunenin 2'sinde (%4) *E.coli* kökenine rastlandı. İzole edilen kökenler arasında sadece bir tanesinde direnç gözlemlendi. İzole edilen kökenler arasında AMC (%50) ve FOX (%50) direnci belirlendi. Sonuç olarak Taraklı bölgesinden alınan sulardan elde edilen suşlarda penisilinler ve sefalosporinler için direnç olduğu görüldü. Direnç oranları ve dirençli kökenler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

| Taraklı | AK | AMC | AM | ATM | CZ | FEB | CAZ | FOX | CRO | CIP | GN | ETP | İPM | MEM | TPZ | SXT |
|---------|----|-----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 40      |    | R   |    |     |    |     |     | R   |     |     |    |     |     |     |     |     |

**Tablo 8.** Taraklı ilçesinden izole edilen *E.coli* 'lerin direnç durumu

Sapanca ilçesinde elde edilen su örnekleri için yapılan bakteriyolojik çalışmalarda 50 numunenin 1inde (%2) *E.coli* kökeni üretildi. Sapanca su örneklerinden izole edilen kökenin AMC direnci gösterdiği saptandı. Sonuç olarak Sapanca bölgesinden alınan

sulardan elde edilen suşlarda penisilinlere direnç olduğu görüldü. Direnç oranları ve dirençli kökenler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

| Sapanca | AK | AMC | AM | ATM | CZ | FEB | CAZ | FOX | CRO | CİP | GN | ETP | İPM | MEM | TPZ | SXT |
|---------|----|-----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 49      |    | R   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |

**Tablo 9.** Sapanca ilçesinden izole edilen *E.coli*'lerin direnç durumu

Karasu ilçesinde elde edilen su örnekleri için yapılan bakteriyolojik çalışmalarda 50 numunenin 1'inde (%2) *E.coli* kökeni üretildi. Karasudan alınan su örneklerinden izole edilen kökenin AMC direnci gösterdiği belirlendi Karasu ilçesinden alınan sulardan elde edilen kökende penisilinlere direnç olduğu görüldü. Karasu kökenleri ve direnç oranları için istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

| Karasu | AK | AMC | AM | ATM | CZ | FEB | CAZ | FOX | CRO | CİP | GN | ETP | İPM | MEM | TPZ | SXT |
|--------|----|-----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 8      |    | R   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |

**Tablo 10.** Karasu ilçesinden izole edilen *E.coli*'lerin direnç durumu

Söğüt ilçesinde elde edilen su örnekleri için yapılan bakteriyolojik çalışmalarda 50 numunenin 1'inde (%2) *E.coli* kökeni üretti. Söğüt ilçesinden alınan sudan izole edilen köken üç farklı antibiyotik grubundan 7 farklı antibiyotiğe direnç gösterdi (AMC, AM, CZ, CAZ, FOX, CRO, CİP, GN) direnci belirlendi. Sadece Söğüt ilçesinden izole edilen bir *E.coli*'de diğer suşlardan farklı olarak CZ, CRO, CİP ve GN' direnç belirlendi. Direnç dağılımındaki farklılığa rağmen Söğüt kökenleri ve direnç oranları için (örneklem sayısının yetersizliği nedeniyle olabilir) istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

| Söğüt | AK | AMC | AM | ATM | CZ | FEB | CAZ | FOX | CRO | CİP | GN | ETP | İPM | MEM | TPZ | SXT |
|-------|----|-----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1     |    | R   | R  |     | R  |     | R   | R   | R   | R   | R  |     |     |     |     |     |

**Tablo 11.** Söğüt ilçesinden izole edilen *E.coli*'lerin direnç durumu

Kocaali ilçesinden elde edilen su örnekleri için yapılan bakteriyolojik çalışmalarda 50 numunenin 9'unda (%18) *E.coli* kökeni üretti. Kocaali ilçesinden alınan sudan izole edilen köken kullanılan üç grup antibiyotiğe de duyarlı bulundu.

Akyazı ilçesinden elde edilen su örnekleri için yapılan bakteriyolojik çalışmalarda 50 numunenin 6'sında (%12) *E.coli* kökeni üredi. Akyazı ilçesinden alınan sudan izole edilen köken kullanılan üç grup antibiyotiğe de duyarlı bulundu.

Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre Akyazı ve Kocaali hariç diğer 7 ilçenin hepsinde penisilinlere karşı direnç tespit edilirken, bunu sırası ile aminoglikozidler, II.ve III. kuşak sefolosporinler takip etmektedir. Çalışmanın sonucuna göre Sakarya ilçelerinden alınan numunelerde I. ve IV. kuşak sefolosporinlere, sulfonamidlere, karbapenemlere ve monobaktamlara direnç belirlenmemiştir.



## 5. TARTIŞMA

Su yaşamın devamlılığı için çok önemli bir faktördür. Su olmadan bir insan en fazla birkaç gün hayatta kalabilir. Zira insan vücudunun yaklaşık %75'i sudur ve yaşamın devamlılığı ve vücudun homeostazı için gereklidir. Su, vücut ısısının düzenlenmesi, insan vücudunda bir kayganlaştırıcı, vücuttaki zararlı toksinlerin atılması ve besinlerin vücutta taşınması gibi bir takım farklı işlev için kullanılır (Khalifa and Bidaisee 1993). Suyun önemi kritiktir, ancak en önemlisi temiz su kavramıdır. Evrendeki her insanın günde 20 ile 50 litre arasında temiz, güvenli suya ihtiyaç duyduğu tahmin edilmektedir (Khalifa and Bidaisee 1993).

Temiz su, esasen fiziksel, kimyasal ve biyolojik kirleticilerden uygun şekilde arındırılmış ve içme, banyo yapma, yemek pişirme gibi amaçlar için kullanılabilen su anlamına gelir. İçilebilir kullanım ile ilgili olarak, temiz su, içmeye uygun su anlamına gelir. Bu, yine tüm kirleticilerden arınmış olması ve uygun bir su düzenleme otoritesinin yönergelerine uyması gerektiği anlamına gelir. Su, su kütlesinin kaynağına, çevresel faktörlere ve insan faaliyetine bağlı olarak çeşitli maddelerle kirlenebilir. Fiziksel kirleticiler, kil, mikroorganizmalar veya toprak akışı gibi malzemelerin varlığı nedeniyle suyun bulanıklığına yol açar ve su kütlelerindeki parçacıklar mikropları (patojenik veya patojenik olmayan) barındırabilir. Mikroplar, su kütlelerine esas olarak, örneğin hayvan ve insan atıkları veya çiftliklerden gelen akış şeklinde girer (Pandit and Kumar 2015).

Su kalitesini belirlemek için kullanılan en önemli standartlar, insan temasının güvenliği, ekosistemlerin sağlığı ve içme suyu ile ilgilidir. *E.coli*'ler gram negatif bakterilerdir ve hayvanların ve insanların bağırsaklarında yaygın olarak bulunan mikrobiyota üyeleri olup bir tür fekal koliformdır. Çoğu *E.coli* hastalığa neden olmaz, ancak bir kişi *E.coli*'den hastalanırsa, birincil enfeksiyon bölgesi gastrointestinal sistemdir ve semptomlar mide bulantısı, kusma, ishal ve ateşi içerebilir. Sudaki *E.coli* varlığı, son kanalizasyon veya hayvan atığı kontaminasyonunun güçlü bir göstergesidir. *E.coli* ve atıkların suyu muza birçok farklı şekilde girebileceğini unutmamak gerekmektedir. Örneğin, yağış ve kar erimesi sırasında, *E.coli* kara yüzeyinden derelere, nehirlere, akarsulara, göllere veya yeraltı sularına karışabilir. Diğer yollar, doğal yaban hayatı, başarısız septik sistemler, rekreasyonel faaliyetler ve

yerel arazi kullanım uygulamalarından (örneğin, gübre olarak kullanılan gübre, hayvancılık, konsantre besleme operasyonları) oluşur (Rock and Rivera 2014).

Yaptığımız bu çalışma Sakarya ilçelerinden alınan içme ve kullanma sularındaki *E.coli* riskinin ve elde edilen izolatların antibiyotik direnç durumunun belirlenmesini amaçlamıştır.

İçme ve kullanma sularında olması gereken *E.coli* değeri “İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkındaki Yönetmeliğe” göre 0 (sıfır) kob/100 ml olarak belirtilmiştir. Yaptığımız çalışma sonuçlarına göre analize alınan 450 adet numunenin %15.55’i *E.coli* yönünden yönetmeliğe uymamaktadır.

Ayrıca elde edilen suşların %25,71 inin bir ya da birden fazla antibiyotiğe karşı dirençli olduğu belirlenmiştir. Suşlar arasındaki en yüksek direnç oranının %24,28 ile AMC’ye karşı olduğu, bunu %7.14 ile AM, %4.29 ile FOX, %2,85 ile AK, %1,42 ile CZ, CAZ, CRO, CİP ve GN’in takip ettiği görülmüştür. Suşlar TPZ, FEB, SXT, ETP, İMP, MEM ve ATM’ye karşı % 100 duyarlı olarak gözlemlenmiştir. Sadece 1 numunede sefazolin, seftriakson, siprofloksasin ve gentamisin için direnç tespit edilmiştir.

Bozkır ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada idrar yolu enfeksiyonlarından izole ettikleri 135 *E.coli* suşunda 20 farklı antibiyotiğe duyarlılıklarını incelemişler. Suşların %65.1’inin bir veya daha fazla antibiyotiğe dirençli olduğu ayrıca suşlar arasında 69 değişik direnç profili bulunduğunu belirtmişler. Suşlar arasındaki en yüksek direnç oranının %50.4 ile AM, %40.7 ile tetrasikline (TET), %40 ile nalidiksik aside (NA), %31.1 ile ofloksasin (OF) ve moksifloksasine (MXF), %28.9 ile AMC ve CİP olduğu, MEM %100 duyarlı olduğu, bunu % 2.2 oranı ile AK ve % 1.48 oranı ile İMP takip ettiğini belirlemişler. (Bozkır, Uysal ve Arslan 2020) Çalışmamızdan farklı olarak idrar numuneleri kullanılmış olup, kullanılan antibiyotikler karşılaştırıldığında AM, AMC ve MEM direnç/duyarlılık oranları benzerdir.

Aktürk ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları araştırmada Adana-Tufanbeyli yol hattı üzerindeki 15 farklı çeşmeden izole edilen 269 adet gram negatif bakterinin 13 çeşit antibiyotiğe direnç durumları araştırılmış. Elde edilen izolatlar arasında %44.5 *Proteus vulgaris*, %25.6 *E.coli*, %18.9 *P.aeruginosa* ve %10.4 *Citrobacter* türleri tespit edilmiş. En yüksek direnç %68.6 ile sefalotine, %52.1 ile AM karşı en düşük direnç ise AK, GN ve tobramisine (TOB) karşı belirlenmiş (Aktürk, Matyar ve Dinçer

2010). Çalışmamıza benzer şekilde penicilin ve sefalosporinlere direnç tespit edilirken, aminoglikozidlere daha düşük direnç belirlenmiş.

Adana’da 2009 yılında yapılan çalışmada içme kullanma suyunda mevsime bağlı olarak, total koliform, aerob bakteri ve fekal koliform mikroorganizmalar araştırılmış, antibiyotik direnç durumları araştırılmış, Adana içme suyunda *E.coli*’ye rastlanmadığı bildirilmiştir (Ozaslan 2009).

Gümüşhane’de 2019 yılında yapılan çalışmada içme kullanma sularından izole edilen 50 adet *E.coli* 13 antibiyotiğe duyarlılığı ve GSBL varlığı araştırılmış. *E.coli* suşlarının 38’i araştırılan antibiyotiklerin tamamına karşı duyarlı olduğu bulunurken, 12 kökenin değişik antibiyotiklere dirençli veya orta duyarlı bulunmuştur. Suşlar FOX’a %16 dirençli, %6 orta duyarlı; CAZ’a %2 dirençli; FEP’e %2 dirençli; TPZ’ye %2 dirençli, ampisilin sulbaktam (SAM) %2 dirençli, %2 orta duyarlı, CXM %2 dirençli, %6 orta duyarlı bulunmuş. SXT, GN, AK, ETP ve AM karşı herhangi bir direnç ve GSBL varlığına rastlanmamış (Kayserili Orhan, Altoparlak ve Odacı 2019). Çalışmamızda benzer şekilde 70 *E.coli* değerlendirilmiş olup, FOX, CAZ ve AM dirençli, SXT, GN ve ETP duyarlı bulunmuştur.

Giresun’da 2020 yılında yapılan çalışmada Batlama Deresinden izole edilen *E.coli* suşlarının antibiyotik direnç durumları araştırılmış. İzole edilen *E.coli* suşlarının antibiyotik direnç durumları NA %44,4, Eritromisin (ET) %42,9, AM %59, TET %50,8, kloramfenikol (KL) %38,1, CZ %36, CXM %35,9 ve sefotaksim (CTX) %28,4 olarak belirlenmiş. 7 suşun kullanılan tüm antibiyotiklere karşı hassas, 3 suşun ise kullanılan tüm antibiyotiklere karşı direnç gösterdiği tespit edilmiş (T Akkan ve Topkaraoğlu 2020). Çalışmamıza benzer şekilde AM ve CZ için direnç tespit edilmiştir.

Bitlis’te 2019 yılında yapılan çalışmada merkez ve ilçelerden temin edilen içme kullanma suyunda mikrobiyolojik ve fizikokimyasal analizler yapılmış. 164 materyal ile yapılan çalışma mikrobiyolojik analizler sonucunda %12’si koliform, %30’u enterokok, %8’i *E.coli*, %24’ü sülfid indirgeyen anaerob’lar yönünden uygunsuz bulunmuş (Alemdar, Kahraman, Agaoglu ve Alişarlı 2009)

İzmit’te 1997 yılında yapılan çalışmada 23 deniz suyu numunesinden izole edilen 8 *E.coli* suşunun antibiyotik direnci araştırılmış. Antibiyotik dirençlilikleri %50 TET,

%62.5 SAM, %62.5 penicilin, %50 GN, %12.5 AK, %37.5 KL, %25 cefoperozone (CFP), %37.5 kanamisin (KAN), %62.5 SXT olarak tespit edilmiş (Cingilli 1997).

Kilis'te 2018 yılında yapılan çalışmada 6 farklı içme suyu kaynağında fekal kirlilik araştırılmış. EMS yöntemi ile koliform tespiti yapılmış, Mc Conkey agarda *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* identifiye edilmiş. AM (%100), AMC (%77.5), CZ (%65) ve FOX (%65) antibiyotiklerine karşı direnç belirlenmiş. (Sahin 2018) Çalışmamızda membran filtrasyon yöntemi ve *E.coli* izolasyonu için cromojenik koliform agar kullanılmıştır. Kiliste yapılan çalışmayla benzer şekilde AM, AMC ve FOX a direnç tespit edilmiştir.

Yine Kilis'te 2019 yılında yapılan çalışmada, Devlet Hastanesi kanalizasyon suyundan Mc Conkey besiyeri kullanılarak Enterobacteria ailesine ait suşlar izole edilmiş. Laktozu parçalama özelliklerine göre 30 bakteri suşu seçilmiş. Seçilen suşlar biyokimyasal aktivitelerine ve morfolojik karakterlerine göre tanımlanmış. Biyokimyasal test sonucuna göre *E.coli* (Biyotip I ve II)-(Ara tip I ve II), *Klebsiella spp.* ve *Citrobacter spp.* suşları içeren 20 suşun kısmi tiplendirilmesi yapılmış. Bu 20 suştan değişik aktiviteler gösteren 8 suş seçilerek antibiyotik dirençlilikleri belirlenmiş. Seçilen 8 bakteri suşu için farklı etki mekanizmalarına sahip 11 adet antibiyotik (KL, ET, TET, klindamisin (CLI), SXT, streptomisin (STR), AM, CTX, vankomisin (VAN), GN ve CFP) test edilmiş. Test edilen tüm suşlar için MAR indeksi 0.2'nin üzerinde olduğu bulunmuş, en yüksek ÇAD indeksi *E.coli* Biyotip I ve *Citrobacter spp* suşlarında 0.75 olarak hesaplanmış (Mercimek Takcı, Bakırhan, Kaptanoglu ve Genc 2019).

Van'da 2011 yılında yapılan çalışmada toplam 120 adet içme, kaynak ve kuyu suyu analiz edilmiş. İçme sularında Koliform, *E.coli*, *Aeromonas spp.* aranması ve sayımında membran filtrasyon yöntemi kullanılmış. Değişik kaynaklardan toplanan su örneklerinden *Aeromonas spp.* %30, Koliform %16,6 ve *E.coli* %8,3 oranında tespit edilmiş (Toroman Sencuk 2011).

İstanbul'da 2017 yılında yapılan çalışmada iki hastaneye ait musluk/depolardan ve farklı markalara ait 50 doğal kaynak içme suyu örneğinden toplanan 134 örnekte EPEC, EHEC, ve ETEC suşlarının varlığı ve antibiyotiklere direnç durumları araştırılmış. 184 su örneğinin 5'inden (%2,7) *E.coli* izole edilmiştir. 5 örnekten izole edilen 36 *E.coli* izolatının birinin GSBL pozitif olduğu gösterilmiş. PCR çalışmaları

sonucunda 1 içme suyundan izole edilen 10 *E.coli* izolatında lt geni pozitif bulunmuş, suşlar ETEC olarak tanımlanmış (Gümüş 2017).

Mozambik'te yapılan bir çalışmada içme suyunun mikrobiyolojik kalitesi, 5 örnekleme alanından 91 su numunesi toplanarak ve analiz edilerek değerlendirilmiş. İndikatör fekal kontaminasyon olarak *E.coli*, üç bakteriyel patojen, *Vibrio cholerae*, *Salmonella spp.* ve *Campylobacter spp.* ve antibiyotik direnci belirleyicisi olarak CTX'e dirençli *E.coli* varlığı değerlendirilmiş. Sonuçlar, her tür su örneğinde dışkı kontaminasyonu göstermiş: Giriş suyu örneklerinin %100'ünde, arıtılmış su örneklerinin %21'inde ve musluk suyu örneklerinin %22'sinde *E.coli* bulunmuş. Çalışma sırasında *Salmonella spp.* tesbit edilmemiş. Giriş suyunun %63'ünde, arıtılmış suyun %16'sında ve musluk suyu örneklerinin %9'unda CTX dirençli *E.coli* tespit edilmiş, bu izolatlarda diğer birçok antibiyotiğe de direnç bulunmuş (AM, STR, TET ve KL) (Taviani et al 2022).

Çalışmamızda benzer şekilde içme kullanma sularında *E.coli* tespit edilmiş olup sefalosporinlere ve penisilinlere yaygın direnç tespit edilmiştir.

Bangladeş'te yapılan bir çalışmada 175 musluk suyu örneğinden elde edilen toplam 233 *E.coli* izolatı, 16 farklı antibiyotiğe duyarlılık, virülans ve antibiyotik direnci ile ilişkili genlerin varlığı açısından analiz edilmiş. İzolatların yaklaşık %36'sı (n = 84) ÇİD ve bunların %26'sı (n = 22) GSBL için pozitif bulunmuş (Talukdar et al 2013).

Gana'da yapılan bir çalışmada, 524 su örneği toplam *E.coli*, koliformlar, toplam heterotrofik bakteriler ve *P. aeruginosa* için analiz edilmiş. Örnekler arasında poşetler, şişelenmiş su, musluk suyu, sondaj kuyusu ve kuyu suyu varmış. Poşet ve şişelenmiş su örneklerinin çoğu, test edilen parametreler için Gana'nın güvenli içme suyu standartlarının sınırları dahilinde bulunmuş. Musluk ve sondaj suyunun %50'sinden fazlası da *E.coli* ve *P.aeruginosa* içermemiş. Genel olarak, musluk ve yeraltı suyu örneklerinden elde edilen 115 *E.coli* suşunun çoğu CXM (% 88.7), SXT (% 62.6) ve AMC'ye (% 52.2) dirençli bulunmuş. ÇİD ağırlıklı olarak *E.coli* izolatları arasında (%58) görülmüş (Ahmed et al 2022).

Yapılan literatür tarama sonuçları da çalışmamızı desteklemekte olup, benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

*E.coli* insanların ve sıcak kanlı hayvanların bağırsaklarında yaşayan, dışkı olarak dışarı atıldığında toprakta çoğalmaya devam edebilen bir bakteridir. Su ve gıdalarda fekal



koliform grubu bakterilerin, özellikle *E.coli*'lerin bulunması dışkı kontaminasyonu ve yine bağırsak kökenli Salmonella ve Shigella gibi primer patojenlerin de olabileceğinin göstergesidir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre en çok tarım ve hayvancılık yapılan ilçelerde içme kullanma sularında *E.coli* tespit edilmiştir. Bu bölgelerde tavuk çiftliklerinin ve ahırların fazla olması, tarlalara hayvan gübreleri atılması, zirai atıkların yağmur suları ile temiz su kaynaklarına karışması, içme suyu olarak kullanılacak olan kuyuların kümes ve ahırlara yakın bölgelerde olmasının kirliliği tetiklediği düşünülmektedir.

Ayrıca içme ve kullanma sularında tespit edilen *E.coli*'lerin antibiyotiklere duyarlı olması beklenirken, çalışmamız sonucunda en çok penisilinlere ve sefalosporinlere direnç tespit edilmiştir. Bu da göstermektedir ki insanlar tarafından bilinçsizce kullanılan antibiyotikler, hayvan yemlerine eklenen antibiyotikler, hayvan tedavilerinde bilinçsizce kullanılan antibiyotikler bu direncin oluşmasına sebep olmaktadır. Bu nedenler göz önüne alındığında halkın temiz su ve yanlış kullanılan antibiyotiklerin sonuçları hakkında bilgilendirilmesi, klorlama, ters osmos, UV gibi dezenfeksiyon yöntemlerinin anlatılması ve farkındalığın artırılması gerekmektedir.

Tüm dünya nüfusu her geçen gün artmakta olup, suya olan ihtiyaç da her geçen gün artmaktadır. Bu nedenle suyun temiz olup tekrar kullanılabilirliği yani sürekliliğini sağlamak bir zorunluluktur.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar güvenli, hijyenik suya ulaşmanın ve bilinçsiz antibiyotik kullanımının önemini ortaya koymuştur. En önemli çözümün halkın bilinçlendirilmesi olduğu kanısına varılmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizde çok sayıda yer altı ve yer üstü su kaynağı bulunmaktadır. Sakarya doğal içme suyu kaynakları açısından bakıldığında ülkemizin en zengin bölgelerinden biridir. Bu sular belediyeler tarafından işlenip şebeke suyu olarak sunuluyor ya da bazı firmalar tarafından işlenerek piyasaya sürülüyor olsa bile, işlenmemiş hali ile de halk tarafından lezzetli ve doğal olduğu düşünülerek tüketilmektedir. Bu nedenle işlenmemiş sulardaki kontaminasyonlar dikkate alınmalıdır.

Çocukluk çağı hastalıklarının pek çoğu fekal-oral yolla yayılmakta olup, su bunun için önemli bir kaynaktır. Şebeke ve kaynak suları bir bütün olarak görülmeli ve takibi için etkin çalışmalar yapılmalıdır.

İlgili yönetmelikler gereği *E.coli* bakterisi içme kullanma suyu, kaynak suyu, mineralli sular, havuz suları, kaplıca suları vb tüm sularda kontrol parametresi olarak bakılmakta, çevre sağlığı birimleri tarafından takibi yapılmaktadır. Halkı bilinçlendirmek amacı ile bu sonuçların paylaşılması gerekmektedir.

Halkın farkındalığının oluşması için su kaynaklı oluşabilecek hastalıklar, suların kirlilik sebepleri, temiz suya ulaşma yolları ve akılcı antibiyotik kullanımı anlatılmalıdır.

Tarım arazilerinde kullanılan gübrelerin yağışlar ile su kaynaklarını kirletmesini engellemek için önlemler alınmalı, ahırlar, kümesler vb. insanların yaşam alanlarından ve su kaynaklarından uzağa konumlandırılmalıdır.

Büyük şehirler için kanalizasyon alt yapısının ve su kontaminasyonunun düzenli takibinin yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Abraham S, Chapman A, Zhang R, Chin J, Mabbett A, Totsika M and Schembri M (2012). “Molecular characterization of *E.coli* strains that cause symptomatic and asymptomatic urinary tract infections”, *Journal of Clinical Microbiology*, 50(3), ss. 1027-1030. Available at: <https://doi.org/10.1128/JCM.06671-11>.
- Ahmed H, Zolfo M, Williams A, Ashubwe-Jalemba J, Tweya H, Adeapena W, Labi AK, Adomako LAB, Addico ND, Banu A, Akrong O, Quarcoo G, Borbor S and Osei-Atweneboana M (2022). “Antibiotic-Resistant Bacteria in Drinking Water from the Greater Accra Region, Ghana: A Cross-Sectional Study, December 2021-March 2022”, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph191912300>.
- Aktürk S, Matyar F ve Dinçer S. (2010). “Adana-Tufanbeyli Yol Hattındaki Çeşme Sularından İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Dirençlerinin İncelenmesi” Evaluation of Antibiotic Resistance of Gram Negative Bacteria Isolated from Adana-Tufanbeyli Road Line Tap Water”, 40, ss. 54-59.
- Akkan T, Topkaraoğlu T. (2020). “Tatlısu Kaynaklarımızdaki *Escherichia coli* İzolatlarının Antibiyotik Direnç Düzeylerinin Belirlenmesi: Batlama Deresi Örneği, Giresun” *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences (Anadolu Çevre ve Hayvancılık Bilimleri Dergisi)* Year:4, No:3, 2019 (539-544) Yıl:4, Sayı:3, 2019 (539-544) <https://doi.org/10.35229/jaes.650210>
- Alemdar S, Kahraman T, Agaoglu S, Alisarli M. (2009). “Bitlis İli İçme Sularının Bazı Mikrobiyolojik ve Fizikokimyasal Özellikleri”, *Ekoloji*, 19(73), ss. 29-38. Available at: <https://doi.org/10.5053/ekoloji.2009.734>.
- Allen KP, Randolph MM and Fleckenstein JM (2006). “Importance of heat-labile enterotoxin in colonization of the adult mouse small intestine by human enterotoxigenic *E.coli* strains”, *Infection and Immunity*, 74(2), ss. 869-875. Available at: <https://doi.org/10.1128/IAI.74.2.869-875.2006>.

- Allocati N, Masulli M, Alexeyev MF and Ilio C (2013). “*E.coli* in Europe: An overview”, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(12), ss. 6235-6254. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph10126235>.
- Ashbolt NJ. (2004). “Microbial contamination of drinking water and disease outcomes in developing regions”, *Toxicology*, 198(1-3), ss. 229-238. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.01.030>.
- Bassetti M and Righi E (2015). Development of novel antibacterial drugs to combat multiple resistant organisms. *Langenbeck's archives of surgery*, 400(2), 153-165. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1280-4>
- Bessaiah H, Anamalé C, Sung J, Dozois CM (2022). “What flips the switch? Signals and stress regulating extraintestinal pathogenic *E.coli* type 1 fimbriae (pili)”, *Microorganisms*, 10(1), ss. 1-26. Available at: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010005>.
- Bhakdi S, Mackman N, Menestrina G, Gray L, Hugo F, Seeger W and Holland IB (1988). “The hemolysin of escherichia coli”, *European Journal of Epidemiology*, 4(2), ss. 135–143. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF00144740>.
- Blais J, Lopez S, Li C, Ruzin A, Ranjitkar S, Dean C, Leeds J, Casarez A, Simmons R and Reck F. (2018). “In Vitro Activity of LYS228, a Novel Monobactam Antibiotic, against Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae” <https://doi.org/10.1128/aac.00552-18>
- Bozkir MA, Uysal A ve Arslan E (2020). “Üropatojenik *E.coli* Suşlarının Antibiyotik Direnç Profilleri ve Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) Özelliklerinin Değerlendirilmesi Evaluation of Antibiotic Resistance Profiles and Extended Spectrum of Beta Lactamase (ESBL) Propertie”, 46, ss. 41-65.
- Chaoprasid P and Dersch P (2021). “The cytotoxic necrotizing factors (Cnfs)-a family of rho gtpase-activating bacterial exotoxins”, *Toxins*, 13(12), ss. 1-24. Available at: <https://doi.org/10.3390/toxins13120901>.
- Cingilli H (1997). “İzmit Körfezinde Deniz Kirlenmesine Sebep Olan *E.coli* Varlığı ve Körfezden İzole Edilen *E.coli*’lerde R Plazmidine Bağlı “Bulaşıcı Tipte Antibiyotik

Direnç” Özelliğinin Aranması”, Gebze Üniversitesi, Gebze Yüksek Teknoloji Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans, Gebze, Prof. Dr.Abdülkadir AKÇİN

Delair Z and Singh A (2017). “Genotyping, Phenotyping and Phylogenetic Classification of Environmental *E.coli* Isolates Declaration Of Independent Work”, 0002(August).

De Rosa M, Verdino A, Soriente A, Marabotti A. (2021). The Odd Couple(s): An Overview of Beta-Lactam Antibiotics Bearing More Than One Pharmacophoric Group. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(2):617. <https://doi.org/10.3390/ijms22020617>

Díaz JM, Dozois CM, Avelar-González FJ, Hernández-Cuellar E, Pokharel P, De Santiago AS and Guerrero-Barrera AL (2020). “The Vacuolating Autotransporter Toxin (Vat) of *E.coli* Causes Cell Cytoskeleton Changes and Produces Non-lysosomal Vacuole Formation in Bladder Epithelial Cells”, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10(June), ss. 1-12. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00299>.

Ejrnæs K (2011). “Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*.”, *Danish medical bulletin*, 58(4), s. B4187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21466767>.

El-Shaboury SR, Saleh GA, Mohamed FA, Rageh AH (2007). “Analysis of cephalosporin antibiotics”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 45(1), ss. 1-19. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.06.002>.

Frieri M, Kumar K and Boutin A (2017). “Antibiotic resistance”, *Journal of Infection and Public Health*, 10(4), ss. 369-378. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.08.007>.

Gumus D. (2011) “Kullanma ve İçme Sularında Ehec, Epec Ve Etec Suşlarının Varlığının ve Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması”, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora, İstanbul, Prof. Dr.Mine Anğ KÜÇÜKER

- Hutchings M, Truman A and Wilkinson B (2019). “Antibiotics: past, present and future”, *Current Opinion in Microbiology*, 51(Figure1), ss. 72-80. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>.
- Jang J, Hur HG, Sadowsky MJ, Byappanahalli MN, Yan T and Ishii S (2017). “Environmental Escherichia coli: ecology and public health implications-a review”, *Journal of Applied Microbiology*, 123(3), ss. 570-581. Available at: <https://doi.org/10.1111/jam.13468>.
- Kaper JB, Nataro JP and Mobley HLT (2004). “Pathogenic Escherichia coli”, *Nature Reviews Microbiology*, 2(2), ss. 123-140. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrmicro818>.
- Kayserili Orhan F, Altoparlak U ve Odacı L (2019). “An Investigation of Antibiotic Resistance and Extended Spectrum Beta-Lactamase Presence in *E.coli* Strains Isolated from Drinking Water Collected from Gümüşhane Province”, *AnkeDergisi*, 33(1), ss. 12-17. Available at: <https://doi.org/10.5222/ankem.2019.193>.
- Khalifa M, Bidaisee S (1993). “The importance of drinking”, *Israel Journal of Medical Sciences*, 29(2-3), ss. 109-110.
- Lalchhandama K (2021). “History of Penicillin”, *WikiJournal of Medicine*, 8(1). Available at: <https://doi.org/10.15347/WJM/2021.003>.
- Lima LM, Monteiro da Silva BN, Barbosa G and Barreiro EJ (2020). “ $\beta$ -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 208, s. 112829. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829>.
- Lo TS, Welch JM, Alonto AM and Vicaldo-Alonto EA (2008). A review of the carbapenems in clinical use and clinical trials. Recent patents on anti-infective drug discovery, 3(2), 123–131. <https://doi.org/10.2174/157489108784746588>
- Lucky MT (2007). “The bacterial pathogenicity of source waters based on enterovirulent *E.coli* as model pathogens”, (May). University Of Johannesburg, Faculty Of Science, Barnard TG, P. Jagals (Prof.)

- Mainil J (2013). “*E.coli* virulence factors”, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 152(1-2), ss. 2-12. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2012.09.032>.
- Martin P, Tronnet S, Garcie C and Oswald E (2017). “Interplay between siderophores and colibactin genotoxin in *Escherichia coli*”, *IUBMB Life*, 69(6), ss. 435-441. Available at: <https://doi.org/10.1002/iub.1612>.
- Martirosov DM and Lodise TP (2016). “Emerging trends in epidemiology and management of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae”, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 85(2), ss. 266-275. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.10.008>.
- Mercimek Takci HA, Bakirhan P, Kaptanoglu M ve Genc S (2019). “Kilis Devlet Hastanesi Kanalizasyon Suyundan İzole Edilen Enterobacteriaceae Suşlarının Antibiyotik Dirençlilik Profilleri”, *International Journal of Advances in Engineering and Pure Sciences*, 31(3), ss. 261-266. Available at: <https://doi.org/10.7240/jeps.589186>.
- Nasrollahian S, Graham JP and Halaji M (2024). “A review of the mechanisms that confer antibiotic resistance in pathotypes of *E. coli*”, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14(April), ss. 1–28. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1387497>.
- Neppelenbroek K, Seó RS, Urban VM, Silva S, Dovigo LN, Jorge JH and Campanha NH (2014). “Identification of *Candida* species in the clinical laboratory: a review of conventional, commercial, and molecular techniques”, *Oral Diseases*, 20(4), ss. 329-344. Available at: <https://doi.org/10.1111/odi.12123>.
- Onlen Guneri C, Koksall F, Kizilyildirim S, Bedir B ve Nagiyev T (2022). “The Distribution of Cytotoxic Necrotizing Factors (CNF-1, CNF-2, CNF-3) and Cytolethal Distending Toxins (CDT-1, CDT-2, CDT-3, CDT-4) in *E.coli* Isolates Isolated from Extraintestinal Infections and the Determination of their Phylogenetic Relatio”, *International Journal of Clinical Practice*, 2022. Available at: <https://doi.org/10.1155/2022/7200635>.
- Ozaslan A (2009). “Adana İçme Suyunda Fekal Koliform Düzeyinin Belirlenmesi ve Antibiyotik Dirençlilik Frekansı”, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans, Adana, Prof. Dr.Sadık DİNÇER

- Pakbin B, Brück WM and Rossen JWA (2021). “Virulence factors of enteric pathogenic *Escherichia coli*: A review”, *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms22189922>.
- Pandey S, Doo H, Keum GB, Kim ES, Kwak J, Ryu S, Choi Y, Kang J, Kim S, Lee NR, Oh KK, Lee J-H and Kim HB (2023) “Antibiotic Resistance in Livestock, Environment and Humans: One health perspective”, *Journal of Animal Science and Technology*, 66(2), ss. 266–278. Available at: <https://doi.org/10.5187/jast.2023.e129>.
- Pandit AB and Kumar JK (2015). “Clean Water for Developing Countries”, *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 6, ss. 217-246. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-061114-123432>.
- Pitout JDD (2012). “Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*: A Combination of Virulence with Antibiotic Resistance”, *Frontiers in Microbiology*, 3(JAN), ss. 1-7. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00009>.
- Potter RF, D’Souza AW and Dantas G (2016). “The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae”, *Drug Resistance Updates*, 29, ss. 30-46. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.drug.2016.09.002>.
- Ram S, Vajpayee P, Tripathi U, Singh RL, Seth PK and Shanker R (2008) “Determination of antimicrobial resistance and virulence gene signatures in surface water isolates of *Escherichia coli*”, *Journal of Applied Microbiology*, 105(6), ss. 1899-1908. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2008.03879.x>.
- Reinthaler FF, Posch J, Feierl G, Wüst G, Haas D, Ruckebauer G, Mascher F and Marth E (2003). “Antibiotic resistance of *E. coli* in sewage and sludge”, *Water Research*, 37(8), ss. 1685-1690. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(02\)00569-9](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(02)00569-9).
- Rock C and Rivera B (2014). “Water quality, *E. coli* and your health”, *College of Agriculture and Life Sciences*, (March), s.4. Available at: <https://extension.arizona.edu/sites/extension.arizona.edu/files/pubs/az1624.pdf>.
- Rompré A, Servais P, Baudart J, De-Roubin M-R and Laurent P (2002). “Detection and enumeration of coliforms in drinking water: current methods and emerging



- approaches”, *Journal of Microbiological Methods*, 49(1), ss. 31-54. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0167-7012\(01\)00351-7](https://doi.org/10.1016/S0167-7012(01)00351-7).
- Ron EZ (2010). “Distribution and evolution of virulence factors in septicemic *Escherichia coli*”, *International Journal of Medical Microbiology*, 300(6), ss. 367-370. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.04.009>.
- Ruiz-Perez F and Nataro JP (2014). “Bacterial serine proteases secreted by the autotransporter pathway: Classification, specificity, and role in virulence”, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(5), ss. 745-770. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1355-8>.
- Sahin F (2018). “Kilis İçme Suyu Kaynaklarında Fekal Koliform Düzeyinin Belirlenmesi ve Çoklu Antibiyotik Dirençliliği”, Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans, Kilis, Ayşenur ÖZSAVLI (Dr. Öğretim Üyesi) *Plant, cell & environment*, 29(2), ss. 192-201. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3040.2005.01412.x>.
- Scholl D, Adhya S and Merrill C (2005). “*E.coli* K1’s capsule is a barrier to bacteriophage T7”, *Applied and Environmental Microbiology*, 71(8), ss. 4872-4874. Available at: <https://doi.org/10.1128/AEM.71.8.4872-4874.2005>.
- Standridge J (2008). “*E. coli* as a public health indicator of drinking water quality”, *Journal / American Water Works Association*, 100(2), ss. 65-75. Available at: <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.2008.tb08143.x>.
- Talukdar PK, Rahman M, Rahman M, Nabi A, Islam Z, Hoque M.M, Endtz HP and Islam MA (2013). “Antimicrobial Resistance, Virulence Factors and Genetic Diversity of *E.coli* Isolates from Household Water Supply in Dhaka, Bangladesh”, *PLoS ONE*, 8(4). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061090>.
- Taviani E, van den Berg H, Nhassengo F, Nguluve E, Paulo J, Pedro O and Ferrero G (2022). “Occurrence of waterborne pathogens and antibiotic resistance in water supply systems in a small town in Mozambique”, *BMC Microbiology*, 22(1), ss. 1-11. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02654-3>.

- Toroman Selçuk Z, (2011) “Van Ve Yöresi İçme Sularında *Aeromonas* Spp., Koliform, *Escherichia Coli* Varlığının Araştırılması ve İzole Edilen *Aeromonas* Türlerinin Antimikrobiyel Maddelere Dirençliliklerinin Belirlenmesi” Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans, Van, Doç.Dr. Kamil Ekici
- Turniak M and Sobieszczkańska B (2019). “ Diffusely Adhering *E.coli* ”, *Postępy Mikrobiologii - Advancements of Microbiology*, 58(2), ss. 143-152. Available at: <https://doi.org/10.21307/pm-2019.58.2.143>.
- Urban-Chmiel R, Marek A, Stępień-Pyśniak D, Wiczorek K, Dec M, Nowaczek A and Osek J (2022) “Antibiotic Resistance in Bacteria—A Review”, *Antibiotics*, 11(8), s. 1079. Available at: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081079>.
- Wang L, Hua Y, Bai X, Zhang J, Mernelius S, Chromek M, Frykman A, Hansson S, Matussek A. (2024) “Prevalence and Characteristics of Plasmid-Encoded Serine Protease EspP in Clinical Shiga Toxin-Producing *E.coli* Strains from Patients in Sweden”, *Microorganisms*, 12(3), s. 589. Available at: <https://doi.org/10.3390/microorganisms12030589>.
- Wang L, Zhu J, Chen L, Du H (2024) “Cefiderocol: Clinical application and emergence of resistance”, *Drug Resistance Updates*, 72(August 2023), s. 101034. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.drug.2023.101034>.
- WHO (2023). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/drinking-water> (Erişim Tarihi: 17.04.2024)
- Yingst, SL, Saad, MD ve Felt, SA (2006) “cdc-16191-DS1(0)”, 12(3), ss. 1297-1299.
- Yu D, Banting G. ve Neumann NF (2021) “A review of the taxonomy, genetics, and biology of the genus *Escherichia* and the type species *Escherichia coli*”, *Canadian Journal of Microbiology*, 67(8), ss. 553-571. Available at: <https://doi.org/10.1139/cjm-2020-0508>.

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

**Adı-Soyadı** : Naşide DÖNMEZ

**Doğum yeri ve tarihi** : Eskişehir/1976

**Uyruğu** : TC

**Medeni durumu** : XXXXXXXXX

**İletişim adresi ve telefonu** : XXXXXXXX/ XXXXXXXX

**Yabancı dili** : İngilizce

### II- Eğitimi

1983-1987 Eskişehir Ziya Gökalp İlkokulu

1987-1990 Eskişehir Mimar Sinan Ortaokulu

1990-1993 Eskişehir Bahçelievler Lisesi

1994-1996 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Laboratuvar Bölümü

2013-2016 Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

2021-2024 Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı Yüksek Lisans

2024- Eskişehir Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Emlak Yönetimi  
bölümünde okumaya devam ediyor.

### III- Ünvanları

1996- Laboratuvar Teknikeri

2016- Biyolog

#### **IV- Mesleki Deneyimi**

1997-2001 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

2001-2024 Sakarya Halk Sağlığı Laboratuvarı

#### **V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar**

#### **VI- Bilimsel İlgi Alanları**

#### **VII- Bilimsel Etkinlikleri**

11. Uluslararası Değişen Dünyada Tıp, Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Kongresi

#### **VIII- Diğer Bilgiler**