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

**YÜKSEK LİSANS**

# RİZE GENELİNDEKİ İÇME VE KULLANMA SULARINDAN İZOLE EDİLEN *Escherichia coli* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİN MOLEKÜLER KARAKTERİZASYONU

**SERDAR KUŞTUL**
**TEZ DANIŞMANI**
**Prof. Dr. ŞENGÜL ALPAY KARAOĞLU**

**JÜRİ ÜYELERİ**
**Prof. Dr. Şengül ALPAY KARAOĞLU**
**Prof. Dr. Elif SEVİM**
**Dr. Öğr. Üyesi Yeşim AKTÜRK DİZMAN**

**RİZE-2022**
**Her Hakkı Saklıdır**

**T.C.**
**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ**
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

# RİZE GENELİNDEKİ İÇME VE KULLANMA SULARINDAN İZOLE EDİLEN *Escherichia coli* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİN MOLEKÜLER KARAKTERİZASYONU

Prof. Dr. Şengül ALPAY KARAOĞLU danışmanlığında, Serdar KUŞTUL tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararı ile oluşturulan jüri tarafından …/…/… tarihinde Biyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS** tezi olarak kabul edilmiştir.

| **Jüri Üyeleri** | | **Unvanı, Adı Soyadı** | **İmza** |
|---|---|---|---|
| Başkan | : | Prof.Dr. Şengül ALPAY KARAOĞLU | |
| Üye | : | Prof.Dr. Elif SEVİM | |
| Üye | : | Dr. Öğr. Üyesi Yeşim AKTÜRK DİZMAN | |

**Doç. Dr. Ahmet YANIK**
**ENSTİTÜ MÜDÜRÜ**

# ÖNSÖZ

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda "Yüksek Lisans Tezi" olarak hazırlanmıştır. Çalışma Rize ili ve 11 ilçesindeki 18 belediye ile 346 köyde toplam 784 istasyondan İl Sağlık Müdürlüğü'nce Mayıs 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında alınan 2167 adet numuneden izole edilen *E. coli* izolatlarının antibiyotik direnç profilinin tespiti üzerine gerçekleştirildi.

Çalışmamda tez konusunun belirlenmesinden sonuçlanmasına kadar tüm aşamalarda rehberim olan, her türlü yardım ve desteğinden yararlandığım danışman hocam olan Prof. Dr. Şengül ALPAY KARAOĞLU 'na sonsuz şükranlarımı sunarım. Tüm çalışma boyunca bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim Prof. Dr. Elif SEVİM' e teşekkür ederim. Bu çalışmanın bu noktaya gelmesinde, özellikle laboratuvar kısmı olmak üzere her aşamada emeği geçen Dr. Arif BOZDEVECİ' ye ve Şeyma SUYABATMAZ' a teşekkür ederim. Öğrencisi olmaktan gurur ve onur duyduğum Biyoloji Bölümündeki tüm hocalarıma eğitim gördüğüm dönem boyunca göstermiş oldukları ilgi, alaka ve destekten dolayı teşekkürü borç bilirim. Araştırmada kullandığım numunelerin toplanması ve paylaşılması hususunda desteklerini esirgemeyen başta Rize İl Sağlık Müdürü Dr. Mustafa TEPE olmak üzere, Halk Sağlığı Başkanlığı Çevre Sağlığı Birimine, Rize Halk Sağlığı Laboratuvarına ve sahada numunelerin toplanmasında emeği geçen tüm Çevre Sağlığı Teknisyen/Teknikerlerine şükranlarımı sunarım.

Serdar KUŞTUL

## TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan "Rize Genelindeki İçme ve Kullanma Sularından İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarında Antibiyotik Direncin Moleküler Karakterizasyonu" başlıklı bu tezi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim. …/…/…

Serdar KUŞTUL

***Uyarı:*** *Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.*

## ÖZET

## RİZE GENELİNDEKİ İÇME VE KULLANMA SULARINDAN İZOLE EDİLEN *Escherichia coli* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİN MOLEKÜLER KARAKTERİZASYONU

**Serdar KUŞTUL**

**Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi**
**Lisansüstü Eğitim Enstitüsü**
**Biyoloji Anabilim Dalı**
**Yüksek Lisans Tezi**
**Danışmanı: Prof. Dr. Şengül ALPAY KARAOĞLU**

Bu çalışmada; Mayıs 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında Rize İl Sağlık Müdürlüğünce Rize il genelindeki (11 ilçe, 6 belde, 346 köy) 784 istasyondan alınan ve Rize Halk Sağlığı Laboratuvarında Chromogenic Coliform Agar besiyerlerinde kontaminasyon sayısı belirlenen 2167 su örneği incelendi. Tek koloni düşürme yöntemiyle izole edilen 544 *Escherichia coli* izolatında antibiyotik direnç varlığı araştırıldı. Saflaştırılan *E. coli* izolatları ilk olarak "Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu" testi esas alınarak geliştirilen "Pratik Tarama Metodu" ile 7 antibiyotiğe karşı direnç varlığı tarandı. Tarama sonucunda çoklu antibiyotik dirençli 86 suş belirlendi. Bu suşlarda disk difüzyon tekniği (Kirby-Bauer yöntemi) kullanılarak; 12 antibiyotiğe (amoksisilin klavulanik asit, aztreonam, sefotaksim, amikasin, sefazolin, gentamisin, tetrasiklin, sefuroksim, ampisilin, kloramfenikol, siprofloksasin ve imipenem) karşı direnç profili araştırıldı. Test edilen suşlarda en az 3, en çok 11 antibiyotiğe karşı çoklu direnç gözlendi. Disk difüzyon sonucu en yüksek direnç %59,3 ile amoksisilin-klavulanik aside, en düşük direnç %1,16 ile imipeneme karşı tespit edildi. Tüm suşların DNA'sı kaynatma tekniği ile izole edildi. Bazı direnç genlerine (*bla*TEM, *bla*SHV, *bla*CTX-M-1, *bla*CTX-M-2, *bla*OXA, *bla*PER, *qnr*A, *qnr*B, *qnr*S, *aac* ve *tet*A) özgü primerler kullanılarak direnç gen içerikleri araştırıldı. Suşların 42 tanesinin en az bir antibiyotiğe karşı direnç geni içerdiği belirlendi. *E. coli* suşlarında en sık görülen antibiyotik direnç genlerinin *tet*A ve *bla*TEM olduğu belirlendi. Çoklu antibiyotik direnci içeren izolatların tamamının klorsuz sulardan izole edilmesi ve çevre orjinli bu suşlarda özellikle penisilin türevi çoklu direnç geni varlığının belirlenmesi, insan kaynaklı kirliliğin söz konusu olduğunu düşündürmektedir.



**2022, 111 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** Antibiyotik Direnci, Direnç Genleri, *E. coli*, İçme Suları

## ABSTRACT

## MOLECULAR CHARACTERIZATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN *Escherichia coli* STRAINS ISOLATED FROM DRINKING AND POTABLE WATERS IN RIZE

**Serdar KUŞTUL**

**Recep Tayyip Erdogan University**
**Graduate Education Institute**
**Department of Biology**
**Master Thesis**
**Supervisor: Prof. Dr. Şengül ALPAY KARAOĞLU**

In this study; between May 2019 and May 2020, 2167 water samples were used, which were taken from 784 stations in Rize province (11 districts, 6 town municipalities, and 346 villages) by the Rize Provincial Health Directorate and the number of contamination in Chromogenic Coliform Agar media was determined by the Rize Public Health Laboratory. The presence of antibiotic resistance was investigated in 544 *Escherichia coli* isolates isolated by the single colony drop method. Purified *E coli* isolates were first screened for resistance against 7 antibiotics with the "Practical Screening Method" developed based on the "Minimum Inhibition Concentration" test. As a result of the screening, 86 strains with multiple antibiotic resistance were determined. By using the disk diffusion technique (Kirby-Bauer method) in these strains; the resistance profile against 12 antibiotics (amoxicillin, clavulanic acid, aztreonam, cefotaxime, amikacin, cefazolin, gentamicin, tetracycline, cefuroxime, ampicillin, chloramphenicol, ciprofloxacin, and imipenem) was investigated. Multi-resistance to at least three and at most 11 antibiotics was observed in the tested strains. As a result of disc diffusion, the highest resistance was determined to amoxicillin-clavulanic acid with 59.3%, and the lowest resistance was detected to imipenem with 1.16%. DNA was isolated by boiling technique in all of the strains and the presence of resistance genes (*bla*TEM, *bla*SHV, *bla*CTX-M-1, *bla*CTX-M-2, *bla*OXA, *bla*PER, *qnr*A, *qnr*B, *qnr*S, *aac* ve *tet*A) was investigated by using primers specific to some resistance genes. It was determined that the most common antibiotic resistance genes in *E. coli* strains were *tet*A and *bla*TEM. The fact that all of the isolates containing multiple antibiotic resistance were isolated from non-chlorinated water and the presence of penicillin-derived multiple resistance genes in these strains of environmental origin suggests that there is human-induced pollution.



**2022, 111 pages**

**Keywords:** Antibiotic resistance, Drinking water, *E. coli*, Resistance genes

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ ..... II
ÖZET ..... III
ABSTRACT ..... IV
İÇİNDEKİLER ..... V
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... VII
TABLOLAR DİZİNİ ..... VIII
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ ..... IX
1. GENEL BİLGİLER ..... 1
1.1. Giriş ..... 1
1.2. Literatür Özeti ..... 4
1.3. Dünyadaki Su Kaynakları ..... 10
1.4. Türkiye'nin Su Durumu ..... 11
1.5. İçme ve Kullanma Suyu Standartları ..... 12
1.6. İçme ve Kullanma Suyu Kaynaklarında Kirlenme ..... 14
1.6.1. Fiziksel Kirlenme ..... 14
1.6.2. Evsel Kirlenme ..... 15
1.6.3. Kimyasal Kirlenme: ..... 15
1.6.4. Mikrobiyolojik Kirlenme ..... 15
1.6.4.1. Sularla Bulaşan Önemli Mikroorganizmalar ..... 16
1.6.4.2. Su Kirlilik Göstergesi Olarak Kullanılan İndikatör Mikroorganizmalar 18
1.7. Antibiyotikler ve Antibiyotiklerin Sınıflandırılması ..... 23
1.7.1. Antibiyotik Alt grupları ..... 26
1.7.1.1. Beta-Laktam Antimikrobiyaller ..... 26
1.7.1.2. Glikopeptidler ..... 29
1.7.1.3. Aminoglikozidler ..... 30
1.7.1.4. Tetrasiklinler ..... 30
1.7.1.5. Makrolidler ..... 31
1.7.1.6. Linkozamidler ..... 31
1.7.1.7. Sulfonamidler ..... 31
1.7.1.8. Kinolonlar ..... 32

1.7.1.9. Polipeptidler ..... 32
1.8. Bakterilerde Antibiyotiklere Karşı Direnç ..... 33
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR ..... 41
2.1. Materyal ve Yöntem ..... 41
2.1.1. Araştırma Alanı ve Su Örneklerinin Toplanması ..... 41
2.1.2. İçme-Kullanma Sularının Membran Filtrasyon Metoduyla Analizi ..... 44
2.1.4. Eosin Metilen Blue (EMB) Besiyeri ..... 47
2.1.5. LB sıvı besiyeri ..... 48
2.1.6. Suşların Canlandırılması ..... 48
2.1.7. Mueller Hinton Broth (MHB) ..... 48
2.1.8. Hızlı ve Pratik Antibiyotik Direnci Tarama Metodu ..... 49
2.1.9. Mueller Hinton Agar (MHA) ..... 50
2.1.10. Çalışmada Kullanılan Antibiyotik Diskleri ve Zon Çapı Sınır Değerleri ..... 51
2.1.11. Çoklu Direnç İçeren Suşların Moloküler Analizi ..... 52
2.1.11.1. Kaynatma Yöntemiyle DNA İzolasyonu ..... 52
2.1.11.2. PZR Amplifikasyonu ..... 53
2.1.11.3. Agaroz Jel Elektroforezi ve Görüntüleme ..... 54
3. BULGULAR ..... 56
3.1. İzole Edilen *E. coli* Suşlarının Lokasyonları ve Sayıları ..... 56
3.2. Mikro Metod Direnç Tarama Sonuçları ..... 56
3.3. *E. coli* Suşlarının Disk Difüzyon Yöntemiyle Antibiyotik Duyarlılıklar ..... 57
3.4. PZR Amplifikasyonu Test Sonuçları ..... 63
4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR ..... 66
5. ÖNERİLER ..... 79
KAYNAKLAR ..... 82
EK -1 ..... 93
EK-2 ..... 98

# ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** Yeryüzündeki su kaynakları ..... 10

**Şekil 2.** Su çevrimi ..... 11

**Şekil 3.** Antimikrobiyallerin etki mekanizması ..... 24

**Şekil 4.** β-laktamların molekül yapısı ..... 27

**Şekil 5.** Çevresel ortamlarda antibiyotiklerin yayılımı. ..... 34

**Şekil 6.** Rize il sınırları genelinde belirlenen örneklem alanı ..... 41

**Şekil 7.** İçme-kullanma sularından numune alımı ..... 43

**Şekil 8.** Kullanılan su numune şişeleri ..... 44

**Şekil 9.** Membran filtrasyon yöntemi ..... 45

**Şekil 10.** CCA'da *E. coli* (a) ve koliform bakteri (b) kolonilerinin görünümü. ..... 46

**Şekil 11.** *E. coli* kolonilerinin EMB besiyerinde görünümü. ..... 47

**Şekil 12.** *E. coli* suşlarının Mueller-Hinton sıvı besiyerinde büyütülmesi ..... 48

**Şekil 13.** Eliza plaklarında hazırlanan besiyeri+antibiyotik ortamı ..... 50

**Şekil 14**. MHA disk difüsyon zon çapı örnekleri ..... 52

**Şekil 15**. *qnr*A-S ve *aac* genlerinin bant görüntüleri ..... 65

# TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 1.**İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmeliğe Göre Gösterge Parametreleri ... 13

**Tablo 2.** İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmeliğe Göre İçme/Kullanma Sularında Aranılan Mikrobiyolojik Değerler ... 13

**Tablo 3.** İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmeliğe Göre İçme Sularında Aranan Kimyasal Değerler ... 13

**Tablo 4.** Sularla İlişkili En Sık Görülen Hastalıklar ... 16

**Tablo 5.** Antimikrobiyal İlaçlara Ait Etki Mekanizmaları ... 25

**Tablo 6.**Antibiyotiklerin Etki Mekanizmalarına Göre Gruplar Ve Örnekleri ... 26

**Tablo 7.** Bazı Antibiyotiklerin Direnç Bildirim Tarihleri . ... 35

**Tablo 8.** Antibiyotik Gruplarına Karşı Gelişen Direnç Mekanizmaları . ... 37

**Tablo 9.** Rize İli Içme-Kullanma Suyu Kontrol İzlem Numune Sonuçları(Mayıs 2019-2020) . 42

**Tablo 10.**Rize İçme-Kullanma Suyu Denetim İzlem Numune Sonuçları(Mayıs 2019-2020) ... 42

**Tablo 11.** Antibiyotikler Ve Duyarlılık-Dirençlilik Konsantrasyon Değerleri ... 49

**Tablo 12.** Antibiyotiklerin EUCAST Sürüm 9.0'a Göre MİK Ve Zon Sınır Değerleri ... 51

**Tablo 13.** PZR Amplifikasyonunda Kullanılan Primerler ... 53

**Tablo 14.** PZR Termal Programı ... 54

**Tablo 15.** İzole Edilen *E. coli* Suşlarına Ait Lokasyonlar Ve Sayıları ... 56

**Tablo 16.** Ön Taramada Belirlenen Antibiyotik Direnç Sayıları (Tekli) ... 57

**Tablo 17.** Ön Taramada Belirlenen Çoklu Direnç Gösteren Suşların Dağılımı ... 57

**Tablo 18**. *E. coli* Suşlarının EUCAST Sürüm 9.0 Göre Antibiyotik Diski Zon Çapı Değeri ... 58

**Tablo 19.** *E. coli* Suşlarının Disk Difüzyon Dirençleri (EUCAST Sürüm 9.0'a Göre) ... 60

**Tablo 20.** *E. coli* Suşlarının Çoklu Antibiyotik Direnç Profilleri ... 60

**Tablo 21.** Disk Difüzyon Metoduna Göre Çoklu Direnç Tablosu ... 62

**Tablo 22.** Direnç Geni Tespit Edilen Suşlar (N=86) ... 64

## SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|---|---|
| ARI | Antibiotic Resistance Index |
| CFU | Colony Forming Unit |
| ÇAD | Çoklu Antibiyotik Direnç Değer Oranı |
| DSİ | Devlet Su İşleri |
| DSÖ | Dünya Sağlık Örgütü |
| ECDPC | European Centre for Disease Prevention and Control |
| EPA | Environmental Protection Agency |
| CLSI | Clinical and Laboratory Standards Institute |
| EUCAST | European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GSBL | Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz |
| HUS | Hemolitik Üremik Sendrom |
| MİK | Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu |
| PZR | Polimeraz Zincir Reaksiyonu |

# 1. GENEL BİLGİLER

## 1.1. Giriş

Su, tüm canlılarda olduğu gibi insan yaşamı için de metabolik faaliyetlerin sürdürülebilmesi adına vazgeçilmez bir maddedir. Yaşa, cinsiyete ve kiloya bağlı olarak değişmekle birlikte yetişkin bir insanın vücut ağırlığının ortalama %70'i sudur (Güler, 2012). Günlük alınan su miktarı vücudun kaybettiği su miktarı ile bir denge içerisinde olmalıdır. Bahsedilen dengeyi korumak ve dehidrasyon, üriner sistem rahatsızlıkları ve daha bir çok önemli sağlık problemlerinden sakınmak için yetişkinlerce günlük en az 2 ile 2.5 litre civarında su tüketilmelidir (Karagöz vd., 2009).

Su; vücuttaki metabolik dengenin sağlanması ve devam etmesinde, organizmadaki biyo-kimyasal reaksiyonların gerçekleştirilmesinde ve oluşan zararlı maddelerin dışarı atılmasında, kısacası canlılığın devamında son derece önemlidir.

İnsanların içme suyuna olan ihtiyacı yanında kullanma suyuna olan ihtiyacı da oldukça önem arz etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nce (DSÖ) kullanma suyuna olan ihtiyaç kişi başı 150 litre/gün olarak kabul görmekle birlikte, bahsedilen bu sayı gelişmiş ülkelerde günlük 500 litre/gün miktarına kadar yükselme, gelişmemiş ülkelerde ise 50 litre/gün'e kadar düşme eğilimi göstermektedir.

Sağlık ve su konusu bir bütün olarak değerlendirilmeli, bu hususta içme ve kullanma suları beraber ele alınmalıdır. Keza su metabolizmaya doğrudan içme suyu olarak alınmanın yanında; banyo yapmak, diş fırçalamak ve yapılan yemeklerle de girmektedir (Sünter, 2009).

İçme ve kullanma suyu tanımı; genel itibariyle içmek, besinlerin hazırlanması, temizlik gibi evsel ihtiyaçlar ile, hazır gıdaların ve diğer insan tüketimi için olan ürünlerin hazırlanmaları, işlenmeleri, depolanmaları ve pazarlanmaları amaçlarıyla kullanılan, kaynağına bakılmaksızın, özgün hali ile veya arıtma görmüş olarak ister kaynağından ister ise dağıtımdan elde edilen ve "İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelikte" belirtilen sayısal değerleri sağlayan ve ticaret amacıyla satışa sunulmayan sulardır (T.C. Resmi Gazete, 2005).

Sağlıklı ve güvenli içme ve kullanma suyu elde edilerek tüketime verilmesi ve insanlara bu şekilde ulaştırılması, halk sağlığı açısından son dere önem arz etmektedir. DSÖ istatistiklerine göre, gelişmekte olan ülkelerde tespit edilen hastalıkların %80'inin

kaynağının içme suyu olduğu bildirilmektedir (Balkaya, 2005). Dünyada yaklaşık 2,1 milyar insanın güvenli olmayan içme suyu kullanmaya devam ettiği, yıllık ortalama 200 milyon insanın içme-kullanma suyu kaynaklı hastalıklara yakalandığı ve 2 milyondan fazla insanın ise sağlıksız sulardan bulaşan hastalıklar sebebiyle öldüğü bildirilmektedir (WHO and UNICEF, 2017).

Özellikle hayatsal faaliyetlerin devamı için gerekli olan suyun, insanlarca doğadaki su döngüsünden alınarak kullanıldıktan sonra tekrar doğaya bırakılmak suretiyle su döngüsüne iadesinin sağlandığı bilinmektedir. Bu döngüsel durumlar esnasında suyla temas eden madde ve canlılar, sulardaki fiziksel, kimyasal ve biyolojik nitelikleri değiştirerek, "su kirliliği" olarak isimlendirilen durumun meydana gelmesine sebep olurlar. Su kirliliğinin sebepleri esas itibariyle evsel ve sanayi kaynaklı atık sular şeklinde gruplandırılsa da, suların kirlenme sebepleri fazlasıyla kompleks bir yapı göstermektedir (Koloren vd., 2016).

Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de görülen bulaşıcı enfeksiyon hastalıkları içerisinde su ile bulaş gösteren hastalıklar önemli bir yere sahiptir. Halk sağlığı açısından bu hastalıklarla sürekli ve verimli bir şekilde mücadele edebilmek, gerekli plan ve programları oluşturabilmek için su ile bulaşan enfeksiyon hastalıklarının çok iyi tanınması gerekmektedir (Berberoğlu, 2012).

Ülkeler arası yolculukların sıklaşması, insanların davranışsal özelliklerinde görülen değişimler, çevresel değişiklikler ve bozulmalar, halk sağlığı alanındaki çalışmalarda görülen yetersizlikler ile mikroorganizmaların yapısal ve davranışsal değişimler, vb. suyla bulaşan hastalıkların yoğunluğunu etkileyen kriterlerdir (Irmak, 2008).

Ülkemizde gittikçe su ihtiyacının artması ve su kaynaklarında görülen azalma, yüzey orijinli su kaynaklarının arıtılması ile su ihtiyacının karşılanması zorunluluğu sularda kimyasal kirlilik olgusunun da özellikle önem arz etmesine sebep olmuştur (Güler, 2012).

Yüzeysel orijinli sular (akarsu, göl, baraj, vb.) bilhassa kirlenmeye çok açıktır. Suların tarım faaliyetlerinde kullanılması ve alıcı ortama verilen evsel atık sulardaki artış, sulardaki mikrobiyolojik parametrelerde ciddi değişikliklere sebep olmaktadır. Sularda mikrobiyolojik olarak kirliliğe sebep olan bakteri, virüs ve diğer hastalık etkeni mikro canlıların kaynağı genellikle hasta ya da hastalığı taşıyan insan ve hayvan dışkılarıdır. Hayvanlara ait dışkı ve idrar kalıntılarının sulara karışmasıyla hayvansal

kökenli hastalıklar insanlara bulaşabilmektedir. Bu tür bulaş özellikle direkt ya da dolaylı temas ile olamaktadır. Sular fekal kökenli kirliliğin yanında, toprak ve bitkilerde doğal olarak bulunabilen çeşitli mikroorganizmalarla da temas etmesiyle kirlenebilir. Her ne kadar bu mikroorganizmalar için hastalık oluşturucu değerlendirmesi yapılmasa da fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilmektedirler (Irmak, 2008).

Sularda patojen bakterilerin varlığı sadece sporadik ya da salgınlar şeklindeki enfeksiyonların ortaya çıkması açısından değil aynı zamanda virulan ve dirençli suşların yayılması ve virulans genleri ile direnç genlerinin bakteriler arasında nakli açısından da önemlidir. Bu nedenle su gibi çevre örneklerinden izole edilen bakterilerde antibiyotiklere direnç özelliklerinin belirlenmesi epidemiyolojik bilgilerin tamamlanması açısından önem taşımaktadır (Gümüş, 2011).

Antimikrobiyal dirençli bakterilerin ortaya çıkışı, antimikrobiyal tedavinin etkinliğini azaltarak morbidite, mortalite ve sağlık bakımı harcamalarında artışa yol açtığı için halk sağlığı açısından büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Bu süreci yönlendiren ana faktör, insan ve hayvan tıbbının yanı sıra su ürünleri yetiştiriciliği ve tarımda antimikrobiyal kullanımının seçici baskısıdır. Su gibi çevresel bir rezervuarda antibiyotiğe dirençli bakterilerin yaygınlığının belirlemesi, antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların insan ve hayvan popülasyonları arasında yayılmasının yanı sıra, direnç genlerinin doğal bakteri ekosistemlerine de girmesi açısından önemlidir (Amaya vd., 2012).

Su kalitesinin bilinmesi, halk sağlığının korunması için mevcut kalitenin devam ettirilmesi ya da iyileştirilmesi açısından ve suyun kullanım amacının belirlenmesi bakımından önemlidir. Bu sebeplerle çalışmamızda; ülkemizin insani amaçlı tüketilen su kaynakları açısından en zengin illerinden biri olan Rize'deki içme ve kullanma sularında kontaminant olarak bulunan enterik bakterileri temsilen seçilen *Escherichia coli* türünde antibiyotik direnç profilinin çıkarılması hedeflenmiştir. İçme-kullanma sularında halk sağlığı açısından ciddi tehlike oluşturan antimikrobiyal direncin ilimizdeki çevresel durumunun tespit edilmesi amacıyla, çalışmada İl Sağlık Müdürlüğünce il genelinde belirlenen ve rutin olarak denetim/kontrol numune çalışması yapılan 784 istasyondan Mayıs 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında alınan örneklerde çalışılmıştır. Rize Halk Sağlığı Laboratuvarında mikrobiyolojik analizleri tamamlanan 2167 numune kullanılmıştır.

Rize Halk Sağlığı Laboratuvar'ında içme ve kullanma suları TS EN ISO 9308-1

standardı doğrultusunda membran filtrasyon metoduyla yıl boyunca belirli periyotlarda analiz edilmektedir. Mikrobiyal inceleme için özel seçici besiyerleri kullanılmaktadır. İncelemeleri tamamlanan besiyerleri, materyal olarak kullanılarak *E. coli* suşlarının izolasyonu için RTEÜ Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji ve Moleküler Biyoloji Araştırma Laboratuvarları'na getirildi. *E. coli* kültürleri saflaştırılarak çalışma materyali olarak kullanılmıştır. Su numunelerinden mikrobiyolojik kirlilik göstergesi olarak izole edilen 544 *E. coli* suşunda antibiyotik direnç varlığı çeşitli metodlarla araştırılmıştır. Bu çalışma ile indikatör mikroorganizma olan *E. coli*'nin Rize genelindeki içme sularında kontaminasyon sıklığı ile suşların antibiyotik direnç içeriklerinin belirlenmesi, varlığı durumunda direncin doğal florada yayılmasının önlenmesi hedeflenmiştir.

## 1.2. Literatür Özeti

Sucul habitatlar gibi doğal ekosistemlerde çok çeşitli mikroorganizmalar bir arada yaşarlar. Mikroorganizmalarca oluşturulan bu toplulukta hem çevresel (non-patojenik) mikroorganizmalar hem de hayvan ya da insan (hasta/taşıyıcı) dışkılarıyla suya katılan patojen mikroorganizmalar beraber bulunmaktadır. Çevresel bakteriler, diğer suşlara aktarıldığında önemli virulans özellikleri kazandıran genler için bir depo görevi görür (Martinez, 2008).

İçme suyu kaynaklarının kontaminasyonu, antibiyotik direnç genleri ve bu genlerin hücre teması yoluyla transferi üzerine yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır.

Çelikel ve Gürbüz (2018), yaptıkları çalışmada Mardin ilinde kullanılan kuyu ve şebeke sularında *E. coli* ve koliform grubu bakterilerin kontaminasyon varlığının araştırılmasını amaçlamışlardır. Araştırma materyali olarak Mardin iline bağlı 9 ilçeden iki farklı dönem halinde toplanmış 188 şebeke ve 50'si kuyu suyu olmak üzere toplam 238 adet su örneği kullanılmış ve örnekler membran filtrasyon yöntemi ile test edilmiştir. Analizi yapılan kuyu suyu örneklerinin %2'sinde ve şebeke suyu örneklerinin ise %26,6'sında *E. coli* ve koliform grubu bakteri kontaminasyonu tespit edilmiştir. Çalışma kapsamında analizleri yapılan örneklerin %21,43'ünün "TS 266" standardına ve "İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelikte" bildirilen limit değerlere uygun olmadığı belirlenmiştir.

Avcı vd. (2014), yaptıkları çalışmada Malatya'da 2012 yılında toplanan içme suyu kontrol izlem sonuçları değerlendirilmiş, kesitsel nitelikte olan bu çalışmada il genelinden 2012 yılında alınan toplamda 1502 adet kontrol izlem numunelerinin sonuçları "İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmeliğe" göre değerlendirilmiştir. Su örneklerinin mikrobiyolojik analiz sonuçları ve bakiye klor ölçüm sonuçları bölgesel ve mevsimsel olarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmayla il merkezinde ve ilçelerde 2012 yılında içme ve kullanma sularının %30,2'sinin içilmeye uygun olmadığı tespit edilmiştir.

Verep vd. (2019), Rize ili Salarha Vadisi'ndeki derelerden evsel, tarımsal ve endüstri kaynaklı atık sular sebebiyle meydana gelebilecek mikrobiyolojik ve deterjan kaynaklı kirliliğin tespit edilmesi amacıyla çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bakteriyolojik kirlilik olarak toplam koliform seviyesi 5261 kob/100 mL, fekal koliform seviyesi 1825 kob/100 mL, fekal streptokok seviyesi 1814 kob/100 mL ve *E. coli* sayısının ise 604 kob/100 mL olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışma neticesinde; Salarha havzası akarsuları toplam ve fekal koliform bakteri bakımından II. Sınıf yani az kirli, fekal streptokok bakımından havza sularının yüzme suyu kalitesine uygun olmadığı ve *E. coli* sayısı bakımından ise rekreatif amaçlarla kullanılamayacak bir su kalitesine sahip olduğu belirlenmiştir.

Avcı ve vd. (2006) tarafından yapılan çalışmada Tokat ilinde içme ve kullanma suları koliform bakteri yönünden incelenmiştir. Yapılan çalışmada Tokat Halk Sağlığı Laboratuvarına analiz için gönderilen 2495 içme ve kullanma su örneği incelenmiştir. Çalışma sonucunda, 119 örnekte (%34,7) ısıya toleranslı *E. coli* (fekal koliform), 223 örnekte (%65,3) ise toplam koliform tespit edilmiştir.

Gaur vd. (1992) yaptıkları çalışmada, Hindistan'ın kırsal kesimlerindeki içme sularından izole ettikleri koliform bakteriler üzerinde aktarılabilir antibiyotik direncini incelemişler. Belirlenen dört numune istasyonundan toplam 231 koliform bakteri izole etmişler ve bunların 220'sinde ampisilin, tetrasiklin, streptomisin ve kloramfenikol antibiyotiklerine karşı direnç tespit etmişlerdir.

Walia vd. (2004), yaptıkları çalışmada kontamine olmuş içme sularından izole edilen *E. coli* suşlarında aktarılabilir antibiyotik direnç durumunu incelemişlerdir. İzole edilen *E. coli* suşları klinikte ve veterinerlik alanında oldukça yoğun kullanılan 15 farklı antibiyotiğe karşı direnci belirlemişlerdir. *E. coli* izolatlarının %93'ünde bir veya daha fazla antibiyotiğe karşı direnç tespit etmişlerdir.

Papandreou vd. (2000), Yunanistan'ın güneybatısındaki Patras ilinin içme suyu dağıtım ağından izole ettikleri fekal ya da non-fekal Gram negatif 239 bakterinin 20 farklı antibiyotiğe karşı direncini incelenmişlerdir. İzole edilen suşların %91,32'sinde çoğul antibiyotik direnç durumunu gözlemlemişlerdir.

Farenhorst vd. (2017), yaptıkları çalışmada Kanada'da bulunan 600 içme suyu rezervinin yaklaşık %20'sinde kirlilik göstergesi olarak kabul edilen bakteri seviyeleri tespit etmişlerdir. Bu içme suyu kaynaklarında endişe verici derecede yüksek *E. coli* seviyeleri bulunduğu, özellikle şebeke suyu bulunmayan ve su ihtiyacını varillerle karşılayan evlerde 20 ile 62.000 kob/100mL arasında değişen koloni tespit edildiği bildirilmiştir.

Kahraman vd. (2017), çeşitli tıbbi örneklerden izole ettikleri *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarını araştırmış, bu izolatlarda %55 oranında genişlemiş spekturumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi bildirmişlerdir.

Sevim vd. (2006), Rize merkez ve ilçelerinden toplanan 287 içme ve kullanma suyu örneklerinden izole edilen 41 adet *Bacillus* cinsine ait suşun tiplendirmesini ve çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarını araştırmışlardır. Bu suşların; penisilin, ampisilin, amikasin, basitrasin, kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, novobiyosin ve vankomisine karşı direnç durumları agar disk difüzyon yöntemiyle incelenmiştir. *Bacillus* cinsine ait bu suşların %100'ünün basitrasine, %75'inin ampisiline, %70,3'ünün penisiline ve %31,7'sinin ise novobiyosine karşı dirençli olduğu belirlenmiş, amikasin ve vankomisin direncine rastlanılmamıştır.

Chen vd. (2010), 2007-2009 yılları arasında nehirden aldıkları su örneklerinde, membran filtrasyon yöntemi ile 1914 termotolerant koliform (TC) bakteri izole etmişlerdir. İzolatlardan 319'unu (%16,7) GSBL üreten termotolerant koliform olarak tanımlamışlardır. 319 GSBL üreten TC'lerin 167'sini (%52,4) *E. coli*, 114'ünü (%35,8) *K. pneumoniae*, 9'unu *Citrocabter freundii*, 6'sını *Enterobacter cloacae* olarak tanımlamışlardır.

Thimm vd. (2001), yaptıkları çalışmada evsel atık sularla sulanmış tarım arazilerinde birtakım antibiyotiklere direnç gösteren *E. coli* suşlarına yüksek oranda rastlamışlardır.

Akkan ve Topkaraoğlu (2019), tarafından yapılan çalışmada Giresun ili Batlama Deresi'nden alınan örneklerden izole edilen *E. coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç düzeyleri incelenmiştir. Çalışma için 2016 Haziran ve 2017 Mayıs tarihleri arası

derenin farklı noktalarından yüzey suyu numuneleri toplanmıştır. Toplanan numunelerden izole edilen *E. coli* suşlarının antibiyotik direnç durumları incelenmiştir.

Aktürk vd. (2010), yaptıkları çalışmada Adana ili Tufanbeyli yol güzegahındaki 15 farklı çeşmeden toplanan su örneklerinden izole edilen Gram-negatif bakterilerin mevsimsel dağılımları ve antibiyotik direnç profilleri incelenmiştir. İzole edilen 269 suşun 13 farklı antibiyotiğe karşı direnç durumu agar disk difüzyon yöntemi kullanılarak araştırılmış; çalışma sonucunda en yüksek direnç sefalotin (%68,6) ve ampisilin'e (%52,1) karşı görülürken, en düşük direnç amikasin (%0,95), gentamisin (%1,2) ve tobramisine (%2,5) karşı bulunmuştur.

Balcı ve Dinçer (2008), tarafından yapılan çalışmada Seyhan Baraj Gölü'ne ait örneklerde toplam aerop bakteri, toplam koliform, fekal koliform, maya ve küf sayıları belirlenmiş ve bu suşların klinikte sıklıkla kullanılan çeşitli antibiyotiklere karşı direnç frekansı araştırılmıştır. İncelenen izolatlar antibiyotik hassasiyet testlerine tabi tutulmuş; sefazolin %47,7, sefuroksim %18,3, ampisilin %15,47, streptomisin %12,64, seftriakson %11,32, gentamicin %4,71 ve imipenem'e %4,52 oranında direnç gösterdikleri tespit edilmiştir. Ayrıca izolatların %46,14'ü iki veya daha fazla antibiyotiğe karşı direnç gösterdiği tespit edilmiştir.

Kayserili vd. (2019) yaptıkları çalışmada, 2016 Haziran ve Eylül ayları arasında Gümüşhane ili merkez ve ilçelerinden toplanan su örneklerinden 50 adet *E. coli* izolatı tanımlanmış, bu izolatların disk difüzyon yöntemi ile günümüzde tıbbi tedavilerde sıklıkla kullanılan 13 antibiyotiğe karşı direnç durumu tespit edilerek, GSBL varlığı incelenmiştir. İnceleme neticesinde *E. coli* suşlarının 38 adedi çalışmada kullanılan bütün antibiyotiklere karşı duyarlı bulunurken, 12 adedi çeşitli antibiyotiklere karşı dirençli veya orta duyarlı bulunmuştur. İncelenen izolatlar sefoksitine %16 dirençli-%6 orta duyarlı; sefepime %2 dirençli; seftazidime %2 dirençli; ampisilin aulbaktama %2 dirençli-%2 orta duyarlı; piperasiline %2 dirençli; sefuroksime %2 dirençli-%6 orta duyarlı bulunmuştur. Trimetoprim/sülfametoksazol, ertapenem, ampisilin, gentamisin ve amikasine karşı direnç ve GSBL varlığı tespit edilememiştir.

Amaya vd. (2012), Leon-Nikaragua'da Ekim 2008'den Mayıs 2009'a kadar farklı su kaynaklarından toplanan 493 *E. coli* izolatı arasındaki 87 kuyu suyunun sekizinde yüksek düzeyde antibiyotik direnci bulundu. Kuyulardan elde edilen dirençli izolatlar arasında %19'u; ampisilin, seftazidim, seftriakson, sefotaksim, kloramfenikol,

siprofloksasin, gentamisin, nalidiksik asit ve trimetoprim-sülfametoksazole direnç tespit edildi.

Bai vd. (2015) tarafından Şangay'daki Huangpu ve Yangtze Nehri'nden elde edilen kaynak suyu ve arıtım atıklarından izole edilen bakterilerin ampisilin, kanamisin, rifampisin, kloramfenikol ve streptomisine direnç durumları araştırıldı. Kaynak su olarak Yangtze Nehri yerine Huangpu Nehri'ni kullanan su arıtma tesisi atıklarında ampisilin, streptomisin, rifampisin ve kloromfenikole karşı yüksek antibiyotik direnç oranları, kanamisine karşı ise düşük antibiyotik direnç oranı tespit edildi. İzole edilen dirençli bakterilerin %75'inin çoklu antibiyotiğe dirençli olduğu bulundu.

Fakayode ve Ogunjobi (2018), yaptıkları çalışmada Nijerya'nın Osun eyaletindeki içme suyu mikrobiyolojik kalitesi araştırıldı. İzole edilen bakteriler, disk difüzörü kullanılarak on üç antibiyotiğe duyarlılık açısından test edildi. *Acinetobacter spp., Pseudomonas spp., Enterobacter spp., Escherichia spp.* ve *Klebsiella spp.* izolatlarında en yüksek ampisiline (%80,9), en düşük rifampisine (%2,1) olmak üzere antibiyotiklere değişen derecelerde direnç tespit edildi. Tüm su örneklerinde birden fazla antibiyotiğe dirençli bakteri tespit edildi.

Fernando vd. (2016), Kanada'da yaptıkları çalışmada kaynak ve içme suyunda koliform bakterilerinin yanı sıra çeşitli antibiyotik direnç genlerinin varlığını araştırdılar. İçme suyu kaynaklarından elde edilen izolatlar çeşitli antibiyotik direnç genleri için pozitif bulundu. Bu izolatlarda çeşitli antibiyotik direnç genleri; *amp*C, *tet* (A), *mec*A, β-laktamaz genleri (*bla*SHV, *bla*TEM, *bla*CTX-M, *bla*OXA-1 ve *bla*CMY-2-tipleri) ve karbapenemaz genleri (*bla*KPC, *bla*IMP, *bla*VIM, *bla*NDM, *bla*GES ve *bla*OXA-48 genleri) tespit edildi.

Furukawa vd. (2017), sulardaki klor dezenfeksiyonunun antibiyotik direnci üzerindeki etkilerini aydınlatmak üzere yaptıkları çalışmada, sularda vankomisine dirençli enterokok konsantrasyonu ve genini (*van*A) tespit etmişler. Klor dezenfeksiyonunun bakteriyi inaktive edip azaltabilmesine rağmen, antibiyotiğe dirençli genleri yok edemediğini tespit etmişlerdir.

Hu vd. (2019), Çin'de Ekim 2017 tarihinde bir içme suyu arıtma tesisinde yaptıkları çalışmada altı antibiyotik sınıfına (β-laktam, aminoglikozid, makrolid, tetrasiklin, sülfonamid ve kinolon) ait antibiyotik direnç genlerinin varlığı araştırılmış ve yüksek konsantrasyonlarda antibiyotik direnç genlerinin varlığı tespit edilmiştir.

Huerta vd. (2013), İspanya'nın Katalonya bölgesinde yaptıkları çalışmada, kimyasal ve biyolojik olarak geniş bir kirliliğe maruz kalan üç su kaynağı rezervuarında antibiyotik konsantrasyonu ve antibiyotik direnç genlerinin varlığı araştırılmış, özellikle makrolidler başta olmak üzere antibiyotiklere direnç kazandıran genlerin varlığı ve bu genlerin bakteriler arasında yayılımları tespit edilmiştir.

Jin vd. (2018), antidepresan fluoksetinin çoklu antibiyotik direncine yol açıp açmadığını araştırmak ve altta yatan mekanizmaları ortaya çıkarmak için çalışma yapmışlar. Yaptıkları çalışmada, *E. coli*'nin 30 gün boyunca Luria Bertani (LB) besiyerinde tekrarlanan alt kültürden sonra 5-100 mg/L'de fluoksetine maruz kalması mutasyon sıklığını artırarak kloramfenikol, amoksisilin ve tetrasikline karşı direncin arttığını, ayrıca bu izolatların florokinolonlar, aminoglikozid, β-laktamlar, tetrasiklin ve kloramfenikole karşı çoklu dirençler sergilediğini tespit etmişlerdir.

Khan vd. (2016), yaptıkları çalışmada İskoçya Glasgow'da musluk suyundaki mikroorganizmaların çeşitliliğini ve bazı antibiyotik direnç genlerinin ve gen transfer mekanizmalarının oluşumunu araştırmışlar; antibiyotiğe dirençli bakterilerin, su dağıtım sisteminde bulunduğunu ve bunlardan bazılarının direnç genlerinin dağılımına yardımcı olabilecek integraz genlerini de içerdiğini tespit etmişlerdir.

Lu vd. (2018), Çin'de Sarı Nehir ve buradan beslenen içme suyu arıtma tesislerinden 6 şehir boyunca aldıkları ham su, arıtımdan çıkan atık su ve arıtılmış su örneklerinde antibiyotik direnç genleri ve bu genlerin aktarılabilirliğini araştırmışlar, 17 antibiyotik dirençli suş ve 2 aktarılabilir antibiyotik direnç geni tespit etmişlerdir.

O'Flaherty vd. (2018), yaptıkları çalışmada içme suyu yoluyla antibiyotiğe dirençli *E. coli*'ye potansiyel insan maruziyetini araştırmışlar ve bu maruziyetin ortalama olarak $3{,}44\times10^{-7}$ ve $2{,}95 \times 10^{-1}$ cfu/gün arasında değiştiğini tespit etmişlerdir.

Plaatjie (2019) yaptığı çalışmada, Güney Afrika'da biri Kuzey Batı ve diğeri Gauteng eyaletinde olmak üzere iki su üretim tesisinden topladığı numunelerde içme suyundaki antibiyotiğe dirençli bakterileri ve potansiyel olarak patojenik bakterileri belirlemeyi amaçlamıştır. Çalışma sonucunda izole ettiği patojenik suşlarda ampisilin (%89), trimethroprim (%77), sefalotin (%62) ve penisilin G (%53)'ye karşı dirençli; neomisin, eritromisin ve streptomisine karşı duyarlılık yüzdesi yüksek ve orta direnç yüzdesini düşük olarak tespit etmiştir.

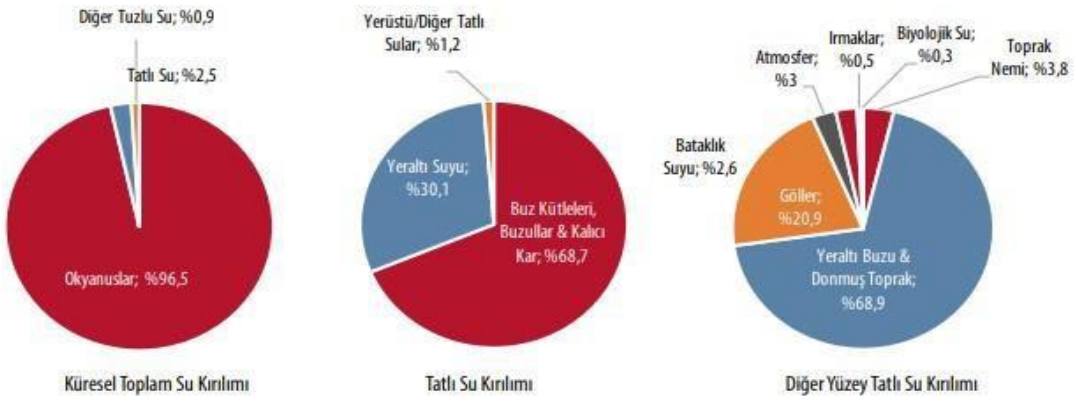
Shi vd. (2013), Çin Nanjing'de yaptıkları çalışmada klorlamanın mikrobiyal antibiyotik direnci üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamışlar, çalışma neticesinde

su arıtma tesisinde uygulanan klor dezenfeksiyonu sonucunda hayatta kalan bakterilerin kloramfenikol, trimetoprim ve sefalotine dirençli olduğunu tespit etmişlerdir.

Xi vd. (2009), yaptıkları çalışmada Michigan ve Ohio'daki çeşitli şehirlerden kaynak suları, içme suyu arıtma tesisleri ve musluk suyundan antibiyotiğe dirençli bakterileri ve antibiyotik direnç genlerin varlığını araştırmışlar. Çalışma neticesinde antibiyotiğe dirençli bakterilerin ve antibiyotik direnç genlerinin musluk suyunda bulunma oranının kaynak sularına ve arıtılmış sulara göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

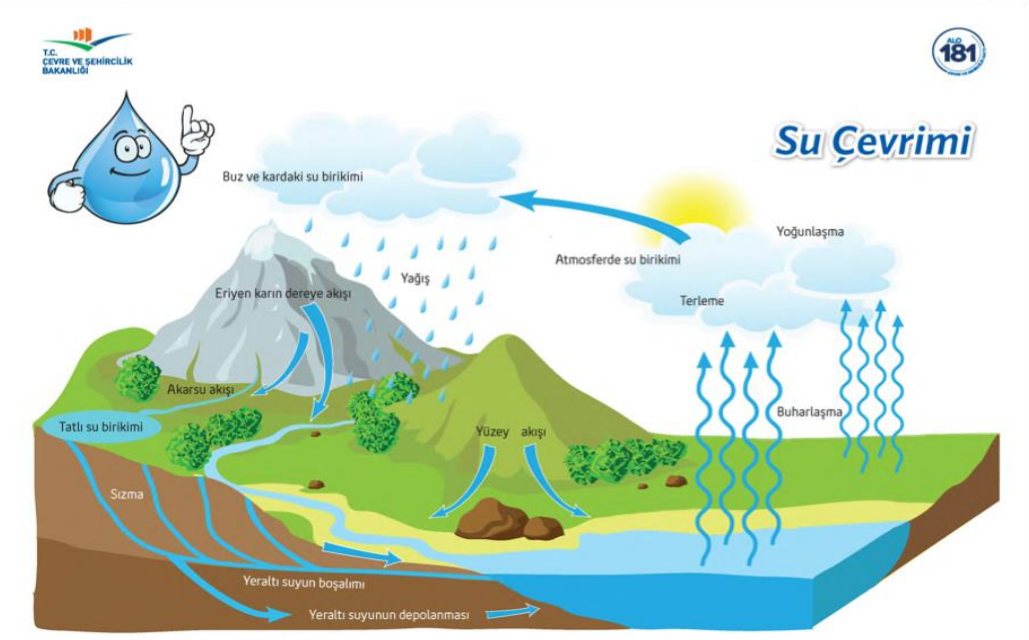
### 1.3. Dünyadaki Su Kaynakları

Dünyanın %71'i su ile kaplı olup, miktar olarak 1.400.000.000 $km^3$ hacime tekabül eder. Bahsedilen miktarın %97,5'i tuzlu su olarak deniz ve okyanuslarda bulunmaktadır. Bu sulardaki tuz içeriği oransal olarak yüksek olduğundan canlıların kullanımına uygun değildir. Geriye kalan %2,5 oranında canlı yaşamın kullanımına uygun olan ve tatlı su diye isimlendirilen su kaynakları ise; buz kütlelerinde, toprak altı kaynaklarda, akarsu, göl, atmosferde su buharı ve bulut formunda bulunmaktadır. Bahsedilen bu tatlı su kaynaklarının çok büyük bir kısmı buzul kütlelerinde (%68) ve derin yer altı kaynaklarda (%30), çok az bir kısmı ise (%0,4) atmosferik ve yüzeysel su olarak bulunur. Yeryüzündeki su kaynakları Şekil 1'de oransal olarak gösterilmiştir.




**Şekil 1.** Yeryüzündeki su kaynakları (Hakyemez, 2019)

Su milyonlarca yıl öncesinden günümüze Şekil 2'de gösterilen su döngüsü sayesinde gelmiştir. Su döngüsü, suyun yüzeysel kaynaklardan buharlaşarak atmosfere yükselmesi ile başlayan, daha sonra yoğunlaşıp tekrar yeryüzüne yağış şeklinde dönmesi ile tamamlanan bir süreçtir. Bu süreçte atmosferde su buharının birbirine tutunmasıyla bulutlar oluşmaktadır. Bu bulutlar hava akımları sayesinde yer değiştirerek ya da yükselmeye devam ederek daha soğuk hava tabakalarıyla karşılaşıp yoğunlaşarak yeryüzüne çeşitli yağış (kar, yağmur ve dolu gibi) şeklinde geri döner. Bu döngü süreklidir.




**Şekil 2.** Su çevrimi (URL-6)

### 1.4. Türkiye'nin Su Durumu

Dünya ve kıta Avrupa'sındaki diğer ülkelerle karşılaştırıldığında, ülkemiz kişi başı tüketilebilir su miktarı olarak su kıtlığı olan ülkeler kategorisinde bulunmaktadır. Ülkemizde kişi başı ortalama yıllık tükelitebilir su miktarı 1519 $m^3$ civarında seyretmekte ve dünyada bu miktar 2000 $m^3$'ün aşağısında olan ülkeler su sıkıntısı yaşayan ülke olarak sınıflandırılmaktadır (Kayaer ve Çiftçi, 2018).

## 1.5. İçme ve Kullanma Suyu Standartları

Ülkemizde içme ve kullanma sularının takibi ve denetleme çalışmaları Avarupa Birliği İçme Suyu Direktifi (98/83/EC) temel alınarak uyumlaştırılan "İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik" kapsamında yürütülmektedir. Sağlık Bakanlığınca 17.02.2005 tarihli ve 25730 sayılı "Resmi Gazete" de yayımlanıp yürürlüğe konulan bu Yönetmelik kapsamında sular;

İnsani Tüketim Amaçlı Su: Özgün hali ile veya işlemden geçirildikten sonra, şebeke, tankerler, şişeler ya da çeşitli kaplarla tüketime verilen içme, yemek pişirme, gıdaların hazırlanması veya çeşitli evsel ihtiyaçlar için kullanılan tüm sular ile suyun niteliğinin, gıda maddelerinin son halinin sağlığa uygunluk durumunu etkilemeyeceği koşullar haricinde insani tüketim amaçlı ürünlerin ya da gıda maddelerinin üretiminde, işlenmesinde, depolanması ya da piyasaya sunulmasında kullanılan tüm suları,

Kaynak Suyu: Jeolojik durumları uygun yer birimlerin içerisinde kendiliğinden oluşan, bir ya da daha fazla çıkış yerinden toprak üzerine doğal olarak çıkan ya da teknolojik yöntemlerle çıkarılan ve Yönetmeliğin 36. maddesinde olur verilen durumlar haricinde herhangi bir uygulamaya tabi tutulmaksızın Ek-1'de bulunan koşulları taşıyan, etiketleme zorunluluklarını taşıyan ve satış amacıyla ambalajlanıp piyasaya sunulan yer altı sularını,

İçme Suyu: Jeolojik durumları uygun yer birimlerinin içerisinde kendiliğinden oluşan, bir çıkış yerinden devamlı akan ya da teknolojik yöntemlerle çıkartılan ve **(**Değişik ibare: RG-7/3/2013-28580**)** Sağlık Bakanlığınca uygun bulunan dezenfeksiyon, filtre işlemi, çöktürmek, saflaştırmak vb. işlemler uygulanabilen, nicelik değerleri eksiltilerek ya da arttırılarak Ek-1'de bulunan sınır değerler elde edilmek suretiyle, etiketleme zorunluluklarını taşıyan ve satış amacıyla ambalajlanıp piyasaya sunulan yer altı sularını,

İçme-Kullanma Suyu: Genel itibariyle içmek, yemek yapmak, temizlik gibi evsel ihtiyaçlar ile, gıdaları ve çeşitli insani tüketim amaçlı ürünleri hazırlama, işlenme, saklama ve pazarlama amacı doğrultusunda kullanılan, kaynağına bakmaksızın, doğal hali ile veya arıtma işlemine tabi tutularak ister kaynağından ister ise şebekeden temin edilen ve Ek-1'de bulunan sınır değerleri karşılayan, ticari olarak satışa sunulamayan suları idafe eder, şeklinde tanımlanmaktadır (T.C. Resmi Gazete, 2005). "İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik" kapsamında içme ve içme/kullanma

sularında bulunması gereken gösterge değerler Tablo 1'de verilmiştir. "İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik" kapsamında içme ve içme/kullanma sularında aranan mikrobiyolojik değerler Tablo 2'de, kimyasal değerler ise Tablo 3'de verilmektedir.

**Tablo 1.**İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmeliğe göre gösterge parametreleri

| İçme-Kullanma Suları | İçme Suları | Kaynak Suları |
|---|---|---|
| Renk/Bulanıklık/Koku/Tat | Renk/Bulanıklık/Koku/Tat | Renk/Bulanıklık/Koku/Tat |
| İletkenlik | İletkenlik | İletkenlik |
| pH | pH | pH |
| $NO_2^-$ (nitrit) | | |
| $NH_4^+$ (amonyum) | $NH_4^+$ (amonyum) | $NH_4^+$ (amonyum) |
| Al (alüminyum) | Al (alüminyum) | |
| Fe (demir) | Fe (demir) | |
| *C. perfringens* (Spor) | *Clostridium perfringens* (Spor) | *C. perfringens* (Spor) |
| *Escherichia coli* | *Escherichia coli* | *E. coli* |
| *Koliform bakteri* | Koliform bakteri | Koliform bakteri |
| | *Pseudomonas aeruginosa* | *P. aeruginosa* |
| | 22 ve 37 °C koloni sayımı | 22 ve 37 °C koloni sayımı |

**Tablo 2.** İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmeliğe göre içme/kullanma sularında aranılan mikrobiyolojik değerler

| Parametre | Sınır Değer |
|---|---|
| *Escherichia coli* | 0/100 mL |
| Enterokoklar | 0/100 mL |
| Koliform bakteriler | 0/100 mL |

**Tablo 3.** İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmeliğe göre içme sularında aranan kimyasal değerler

| Parametre | Sınır Değer (µg/L) | Parametre | Sınır Değer (µg/L) |
|---|---|---|---|
| Akrilamid | 0,1 | Florür | 1,5 |
| Antimon | 5,0 | Kurşun | 10 |
| Arsenik | 10 | Cıva | 1,0 |
| Benzen | 1,0 | Nikel | 20 |
| Benzo apiren | 0,010 | Nitrat | 50 |
| Bor | 1 | Nitrit | 0,5 |
| Bromat | 10 | Pestisitler | 0,10 |
| Kadmiyum | 5,0 | Toplam pestisitler | 0,50 |
| Krom | 50 | Polisiklik aromatik hidrokarbonlar | 0,10 |
| Bakır | 2 | Selenyum | 10 |
| Siyanür | 50 | $C_2Cl_4$ (tetrakloreten) ve trikloroten | 10 |
| 1,2-dikloretan | 3,0 | Toplam Trihalometanlar | 100 |
| Epikloridin | 0,10 | Vinil Klorür | 0,50 |

## 1.6. İçme ve Kullanma Suyu Kaynaklarında Kirlenme

Dünyamızda yaşamsal faaliyetler için azami derecede önem taşıyan faktörlerden birisi olan ve bir çok coğrafyada kıtlığı yaşanılan su kaynaklarının çeşitli nedenlerle kirlenmesi çok önemli bir ekolojik problem halini almıştır. Su kirliliği; su kaynaklarının fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik, radyoaktif ve ekolojik özelliklerinin negatif olarak değişmesi şeklinde gözlemlenen ve direkt yada dolaylı olarak yaşamsal kaynaklarda, insanların sağlık durumunda, balıkçılık faaliyetlerinde, su kalitesinde ve suyun çeşitli amaçlarla kullanılmasında sorun teşkil edici bozulmalara sebep olacak madde ya da enerji atıklarının su kaynaklarına verilmesi şeklinde tanımlanabilmektedir (Dorak vd., 2019).

Ekolojik kirlenme öğelerinden birisi olan su kirliliği, çeşitli su kaynaklarında özellikle insan etkisi neticesinde oluşan ve su kaynaklarının kullanılabilme kapasitesini sınırlayan ya da tamamiyle engel olan, bu sebeple ekolojik denge durumlarını bozabilen kalitedeki değişimler olarak tanımlanabilmektedir (Sönmez vd., 2012).

25687 sayılı "Su Kirliliği Kontrol Yönetmeliğinde" ise su kirliliği; su kaynaklarının fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik, radyoaktif ve ekolojik niteliklerini olumsuz olarak değişmesi şeklinde gözlemlenen ve direkt ya da dolaylı olarak biyolojik kaynaklarda, insan sağlığında, balıkçılık faaliyetlerinde, su kalitesinde ve suyun çeşitli amaçlarla kullanılmasında engelleyici bozulmalara neden olacak madde veya enerji atıklarının su kaynaklarına verilmesi olarak tanımlanmaktadır (T.C. Resmi Gazate, 2004).

### 1.6.1. Fiziksel Kirlenme

Ağır sanayi işletmelerinin çevreye verdikleri atıklar arsenik, fenol, siyanür, krom vb. gibi toksik özellikli maddeler içermektedirler. Fiziksel kirlenme içerisinde özellikle termik kirlenme olarak ifade edilen, sanayisi gelişmiş ülkelerde akarsu ve göl gibi su kaynakları etrafında kurulan fabrikaların kondansatörlerini soğutmak için bulunduğu çevreden aldığı ve kullandıktan sonra ısınmış ve aynı zamanda kirlenmiş olarak direkt bulunduğu ortama geri verdiği kirli ve sıcaklık değeri yüksek sular çevresel tehdit oluşturmaktadır (Özaslan, 2009).

### 1.6.2. Evsel Kirlenme

Evsel kirlilik sebeplerinin başında kanalizasyon atıkları ve çöpler gelmektedir. Yüksek oranlarda organik atıkların su kaynaklarına geçmesi bu organik maddeleri parçalayan bakterilerce kullanılan oksijen miktarını da arttırır. Diğer bir evsel kirlilik sebebi olan deterjanların, içerisinde yüksek miktarlarda bulunan fosfat ve nitratların su kaynaklarında artması sularda alg patlamalarına neden olabilmektedir (Girgin, 2019).

### 1.6.3. Kimyasal Kirlenme:

Tarımsal faaliyetlerde suni gübre ile pestisit kullanılmasının artması ve endüstride kullanılan çok çeşitli kimyasal maddeler su kaynaklarının kimyasal kirlenme potansiyelinin ortaya çıkışına sebep olmuştur (Güler ve Çobanoğlu, 1994). Su kaynaklarındaki kimyasal kirlenmenin en büyük tehlikesi kirliliğin oluşumundan itibaren arıtma işleminin çok zor, pahalı ve uzun zaman almasıdır. Özellikle yüzeysel su kaynaklarında (göl, dere, baraj, vb.) kirlilik unsuru ortadan kaldırılsa dahi bu su kaynaklarındaki kimyasal kirlilik düzeyi 15-20 yıl daha devam edebilmektedir (Ceylan, 2018).

### 1.6.4. Mikrobiyolojik Kirlenme

Su kaynakları bir çok patojen mikroorganizma için uygun bir yaşam alanı oluşturur. İçme ve kullanma sularında bulunabilen kirletici unsurlar, yeraltına sızan kirli sulardan ve özellikle gerekli şartları taşımayan atık su sistemlerinden kaynaklanmaktadır (Tickner and Gaiser, 2004). Diğer yandan gerekli yapı şartlarını taşımayan ve koruma alanları uygun olmayan kaynak ve kuyu suları, tarımsal faaliyetlerden ve evsel atık sulardan karışan kirli sularla kirlenmeye oldukça müsaittir (Hooda vd., 2000). Suyla ilgili hastalıklar genelde dört gruba ayrılmaktadır:

**Su İle Bulaşan Hastalıklar:** Genellikle içme-kullanma sularına lağım sularının karışmasıyla oluşabilen ve oral-fekal yolla bulaş oluşturan hastalıklardır. Bu tarz kirlilik etkeni içeren sularla hazırlanan besinlerle de bulaş gerçekleşebilir. Kolera, ishalli hastalıklar, tifo ve bağırsak parazitleri su bulaşık hastalıklara örnek olarak gösterilebilir.

**Sudan Gelen Hastalıklar:** İçerisinde parazit bulunan suların içilmesi veya kullanılması sebebiyle oluşabilen hastalıklardır. Şistozomiyaz ve drakunkuliyaz (gine kurdu hastalığı) gibi hastalıklar sudan gelen hastalıklara örnek verilebilir.

**Su İlişkin Hastalıklar:** Özellikle sivrisinekler gibi su kaynaklarında yaşayan böceklerin taşıdığı etkenlerle bulaşan hastalıklardır.

**Su Kıtlığı Hastalıkları:** Su kıtlığı çekilen yerlerde su yetersizliği sebebiyle kişisel hijyen uygulamalarının eksikliğinden ve yaşam ortamlarının yetersiz temizliği sebebiyle oluşabilen hastalıklardır. Birçok araştırmada, şebeke suyunun yaygın olduğu toplumlarda bulaşıcı hastalıkların görülme hızlarında ve bu hastalıklar sebebiyle gerçekleşen ölüm oranlarında ciddi boyutta azalma olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca gelişmemiş toplumlarda evlerde şebeke suyu kullanımı sayesinde bebek ölüm hızlarında %55 oranında azalma sağlandığı kaydedilmiştir (Güler, 2012). Çok çeşitli olan sularla ilgili hastalıkların en yaygın görülenleri ve bu hastalıkların patojenleri Tablo 4'te verilmiştir (Kamanlı Can, 2011).

**Tablo 4.** Sularla ilişkili en sık görülen hastalıklar

| | **Hastalıklar** | **Patojenler** |
|---|---|---|
| Bakteriyel | Tifo Paratifo | *Salmonella thyphi* |
| | Basilli dizanteri | *Shigella spp.* |
| | Kolera | *Vibrio cholera* |
| | Akut gastroenterit | *Escherichia coli* |
| Viral | Hepatit A ve E | Hepatit A ve E virüsü |
| | Çocuk felci | Poliomyelit virüsü |
| | Akut gastroenterit | Virüs-bakteri |
| | Amipli dizanteri | *Entamoeba histolytica* |
| Paraziter | Akut gastroenteritler | *Giardia lamblia* / *Cryptosporodium spp.* |

### 1.6.4.1. Sularla Bulaşan Önemli Mikroorganizmalar

***Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli*:** Gram-negatif, endospor oluşturmayan ve mikroaerofilik bir bakteri türüdür. Sağlık açısından önemli riskler taşımaktadır. Oral olarak alındığında hastalık etkeni olmaktadır. Klor bileşiklerine direnci düşüktür. Önemli hayvan rezervuarlarındandır. Özellikle klorlanmamış yüzeysel sularda ve depolardaki içme sularının sekonder kontaminasyonu sonucu hastalık oluşumuna neden olmaktadır. Akut gastroenteritin sık görülme nedenlerindendir

(Theron, 2002). Suyun içerisinde kaldığı 1 hafta ile 1 ay arasında hastalık veya hastalık yayma eğilimini koruyabilir (Güler ve Çobanoğlu, 1997).

***Salmonella typhi*:** Enterobacteriaceae familyasında bulunan, Gram negatif, çubuk şekilli ve fakültatif anaerob bakteri türüdür. Sağlık açısından yüksek derecede öneme sahip olduğundan insan sağlığı için büyük risk taşımaktadır. Oral yolla vücuda girdiğinde hastalık etkisi daha tesirli olmaktadır. Klor bileşenlerine karşı oldukça duyarlıdır. Enfektif dozu yüksektir (Güler ve Çobanoğlu, 1997). Hastalığın bulaş yolu hasta insanların kanalizasyon atıklarıyla temas ederek kirlenmiş yiyecek ve suyun vücuda alınmasıyla gerçekleşir. Etkeni bulunduran dışkı ve idrarla kontamine olmuş içme-kullanma suları tifo salgınlarına sebep olur (Kamanlı Can, 2011).

**Diğer salmonellalar*:*** Klor bileşiklerine karşı oldukça duyarlıdır; ancak klorsuz sularda uzun süre kalabilmektedir. Oral yolla vücuda girdiğinde hastalık etkisi artmaktadır. Su içerisinde 1 ayın üzerinde hastalık veya hastalık yayma potansiyelini koruyabildiğinden halk sağlığının korunması açısından yüksek derecede risk taşımaktadır (Güler ve Çobanoğlu, 1997).

***Shigella*** spp.**:** Gram negatif, sporsuz, hareketsiz ve çubuk şekilli bakteri cinsidir. Klor bileşiklerine karşı oldukça duyarlıdır; klorsuz sularda 1 haftaya kadar kalabilmekte ve hastalık veya hastalık yayma potansiyelini koruyabilmektedir. Halk sağlığının korunması bakımından orta derecede risk taşımaktadır. Oral yolla vücuda girdiğinde hastalık etkisi artmaktadır (Güler ve Çobanoğlu, 1997). *Shigella* yüksek yayılım ve ölüm hızlarına sebep olan bakteri kaynaklı bir bağırsak enfeksiyon etkenidir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde hastane yatışlarına ve salgınlara sebep olmaktadır (Kara vd., 2015).

***Vibrio cholera*:** İnsanlarda kolera hastalığına sebep olan virgül şeklinde Gram-negatif bakteri türüdür. Klor bileşiklerine karşı oldukça duyarlıdır; klorsuz sularda 1 haftaya kadar kalabilmekte ve hastalık veya hastalık yayma potansiyelini koruyabilmektedir. Oral yolla alınınca hastalık oluşturmaktadır. Halk sağlığının korunması açısından yüksek risk taşımaktadır (Güler ve Çobanoğlu, 1997). Kolera, bağırsak kökenli olup ağız yolundan bulaş gösteren diğer hastalıklar gibi; uygun olmayan alt yapı sebebiyle kanalizasyon sularının içme-kullanma sularına karıştığı, su kıtlığı olan veya sık su kesintisi yaşanan, tarımda insan dışkısını gübre amacıyla kullanan, arıtma olmaksızın kanalizasyonların direkt dere, göl ve deniz gibi alıcı ortamlara verildiği, özellikle gelişmemiş ülkeler kategorisinde olup hijyen ve temizliğin

yeterince sağlanamadığı ülkelerde şiddetli epidemilere neden olmaktadır (Acehan, 2007).

***Yersinia enterocolitica:*** Gram negatif, basil şeklinde ve 22-29 °C'de hareketli olan bakteri türüdür. Su içerisinde 1 ayın üzerinde hastalık yapma veya hastalık yayma potansiyelini koruyabilir. Klor bileşiklerine duyarlıdır. Oral yolla alındığında sindirim sisteminde etkili olmaktadır. Halk sağlığı açısından yüksek derecede risklidir (Güler ve Çobanoğlu,1997). Bakteri ağız yolu ile vücuda alınmasından sonra, 2 ile 11 gün arasında ince bağırsaktaki lenf doku içerisinde çoğalıp, ilgili dokuda kanlanmaya (hiperemi) ve ülsere neden olur. Hastalığın neden olduğu ishal özellikle 5 yaş altındaki çocuk ve bebeklerde ağır seyreder. Belirtiler arasında yüksek ateş, karın ağrısı ve dehidratasyon bulguları mevcuttur (Acehan, 2007).

***Legionella*** spp.: Gram negatif, 20-42 °C üreme sıcaklığı olan ve genellikle kokobasil şeklinde olan bakterilerdir. Bu bakterilerin doğal ekolojik ortamları su olduğu için doğal olarak su ortamlarında uzun yıllar yaşayabilirler. Klor bileşiklerine karşı çok yüksek direnç gösteren bu bakteriler, üremek için durgun suları tercih ederler ve hareketli ortam oluşturduğundan şebekelerde bulunma oranları düşüktür (Akkaya ve Özbal, 2011).

***Aeromonas*** spp.: Özellikle su ortamlarında serbest yaşayan Gram negatif, çubuk şekilli ve heterotrofik özellik gösteren bakterilerdir. İnsanlarda fırsatçı patojen olup ve hastane infeksiyonları oluşturular. Yetişkin ve çocuklarda kolera benzeri ishaller oluştururlar. Durgun sularda, çeşme suyunda, su depolarında ve drenaj borularında üreyebilirler (Mete vd., 2002).

**Atipik *Mycobacterium*:** İnce ve uzun, çomak şeklinde, hareketsiz ve aside dirençli (ARB) Gram-negatif bakterilerdir. Halk sağlığı açısından orta derecede risk taşımaktadır. Solunum yoluyla ve deri temasıyla alındığında etkilidir. Klor bileşiklerine karşı yüksek direnç gösterir. Su ortamlarında üreyebilimektedirler (Güler ve Çobanoğlu, 1997).

### 1.6.4.2. Su Kirlilik Göstergesi Olarak Kullanılan İndikatör Mikroorganizmalar

**Fekal (termotoleran) Koliform*:*** Fekal koliform tabiri, Christiaan Eijkman'ın 1904 yılında fekal kaynaklı koliform bakterilerin fekal olmayanların gelişemediği 46 °C'ye yükseltilmiş inkübasyon sıcaklığında glukozdan gaz oluşturma özelliği göstermeleriyle ortaya çıkmıştır. Fekal koliformların miktarı, bulundukları ortamın

koşulları ile yakından ilişkilidir. Bu sebeple fekal koliform bakteriler farklı ortamlarda farklı değişik sayıda bulunabilirler (Kamanlı Can, 2011). Fekal koliformlar 44-45 ºC'de laktozu fermentasyona uğratabilen koliform bakterilerdir. *Escherichia, Enterobacter, Klebsiella* ve *Citrobacter* cinslerinin bir kısmı bu gruba ait üyelerdir. *E. coli* dışındakiler; endüstri atık suları ile veya toprak ve bitki işleyen fabrika atıklarıyla kontaminasyona uğramış sularda bulunabilir. Fekal koliformların şebeke suyunda bulunması boru hatlarında bir problem olduğu ya da suda hiç klor olmadığını gösterir. Ayrıca arıtma tesislerinde etkinliğin ölçülmesinde de kullanılırlar (Girgin Çiçek, 2019).

**Toplam Koliform*:*** Safra asidi varlığında üreyebilen, 35-37 ºC'de 24 ile 48 saat arasında laktozu fermentasyona uğratarak asit, aldehit ve gaz üreten gram olumsuz çubuk şekilli sporsuz bakterileri ifade eder. Arıtma işleminden geçmiş sularda koliform bakteri bulunmamalıdır. Bu işlemden sonra suda bulunmaları arıtmanın yetersiz olduğunu ya da arıtma sonrası kontaminasyon olduğunu gösterir (Güler ve Acar Vaizoğlu, 2015). Koliform bakteriler memeli canlıların gastrointestinal sistemlerinde doğal olarak varolduğundan fekal kontaminasyonun en iyi indikatörleri olarak görülmüşlerdir. Ancak bazı koliform bakteriler fekal orijinli değildir. *E. coli* tipik olarak fekal kökenli bir koliform grubu bakteri olup, öncelikli doğal yaşam ortamı memeli canlıların sindirim sistemleridir. Bu sebeple fekal koliform olarak adlandırılan tipik indikatör bakteri *E. coli*'dir. *Enterobacter aerogenes, Citrobacter freundii ve Klebsiella pneumoniae* ise insan ve sıcakkanlı hayvanların sindirim sistemlerinden başka doğa bitki ve toprakta üreyebilmeleri, sulara buralardan bulaşabilmeleri nedeniyle fekal kirliliğin indikatörü olarak kullanılmamaktadır. Bu bakteriler toplam koliform olarak isimlendirilmektedirler (Kamanlı Can, 2011).

**Fekal Streptokok*:*** Bu gruba ait bakteriler genellikle insan ve hayvan dışkılarında bulunur. Kontamine oldukları sularda çok nadir olarak üreyebilirler. *E. coli* ve koliform grubu bakterilerden daha dayanıklıdırlar. Suyun kalite kontrolünde birincil, arıtma işleminde etkinliğin ölçülmesinde ise ikincil indikatör mikroorganizma olarak değerlendirilir (Milli Eğitim Bakanlığı, 2011).

***Clostridium perfringens:*** Gram-pozitif, çubuk şekilli, spor oluşturan ve anaerobik patojen bir bakteridir. Genellikle mikroskopta tek veya ikili halde görünmekle birlikte nadir olarak kısa zincir de oluşturabilirler. Sporlar uca yakın (subterminal) ya da uç (terminal) konumda bulunurlar. Bu bakteriler hareketsizdirler, kapsül oluşturur ve jelatini parçalarlar. Çeşitli karbohidratları fermentasyona

uğratabilme yetenekleri vardır. *Clostridium* cinsinde sülfiti indirgeyebilen tek tür *Clostridium perfringens'* dir. Ayrıca nitratı da indirgerler ve sütü fermente ederek gaz oluşumuna sebep olurlar. TSC (Tryptose Sulfite Cyclocerine) agarda siyah koloni oluştururlar (Kamanlı Can, 2011). Sularda bulunmaları insan ve hayvan dışkısıyla veya diğer çevresel kaynaklardan kontaminasyonu gösterir. Sporlar sularda çok uzun süre kalabilirler ve dezenfeksiyon işlemine karşı son derece dirençlidirler. Sularda bulunmaları dezenfeksiyon ve arıtma işlemlerinin yetersiz olduğunu göstermekle birlikte su kaynaklarının önceden veya uzak mesafelerde kontamine olduğunu da gösterebilir (Güler ve Vaizoğlu, 2015).

***Pseudomonas aeruginosa:*** Gram olumsuz, basil ya da kokobasil, sporsuz ve hareketli, nonfermentatif fırsatçı patojendir (Ustaçelebi,1999). Şebeke sularında olması şebekenin temizlik ve dezenfeksiyonunda problem olduğunu gösterir. Sularda ısı artışı ve akışın yavaşlaması gibi etkenler çoğalma hızlarını arttırır (Güler ve Vaizoğlu, 2015).

***Escherichia coli:*** İlk defa Theodor von Escherich tarafından yeni doğan bebeklerin dışkılarından izole edilerek tanımlanmış ve *Bacterium coli commune* olarak adlandırılmış olan *E. coli* memeli canlıların doğal bağırsak florasının bir elemanıdır (Murray vd., 2005). *E. coli,* Enterobacteriaceae ailesinin *Escherichia* cinsinde bulunan bir bakteridir. *Escherichia* cinsi içerisinde *E. coli, E. fergusonii, E. adecarboxylata, E. hermanii, E. blattae, E. vulnaris ve E. alberti* olmak üzere yedi tür mevcuttur (Omerovic vd., 2017).

*E. coli* alt türlerinin serotiplendirilmesi bakterilerin yüzeyindeki antijenik yapıların çeşit ve durumuna dayanmaktadır. Serotiplendirme için ilk şemayı Kaufmann geliştirmiş olup bu serotiplendirme *E. coli*'nin somatik (O), flagellar (H) ve kapsül (K) antijenlerine göre yapılır (Ustaçelebi, 1999). "O" antijeni hücre dış zarını oluşturan beş ya da daha fazla farklı polisakkarit grubu ihtiva eden lipopolisakkarit yapıda ve ısıya dirençli yüzey antijenidir. Bu sebeple bugüne kadar 180'den fazla farklı "O" grubu izole edilmiştir. K antijeni de polisakkarit (n-asetil nöraminik asit) yapıdadır. Toplam 60 farklı "K" antijeni olduğu kabul edilmektedir. "H" antijenleri ise flagellanın bir parçası olup hareketli suşlarda bulunur. Diğer bir antijen olan F (fimbrial) antijenleri moleküler yapıları bilinmeden önce "K" antijeni olarak tanımlanmıştır. Ancak kendi yapılarının ortaya çıkmasıyla K antijen profilinden ayrılmışlardır. F antijeni tek tek suşların tanımlanmasında kullanılmaktadır (Omerovic vd., 2017).

*E. coli* Gram-negatif enterik basildir. Uygun besi ortamında en ideal üreme ısısı 37 ºC ve pH: 7 ile 7.2 aralığıdır. Ancak 20 ile 44 ºC arasında ve pH: 5 ile 8 arasında da üreyebilir. Laktoz ve mannitolden fermentasyonla asit ve gaz, triptofandan indol üretir. Bazı suşlar 37 ºC'de üreyip 44 ºC'de üreyemez ve gaz oluşturamaz. *E. coli* EMB agarda metalik yeşil koloniler oluşturur (Ustaçelebi, 1999). Chromocult coliform agarda (CCA) *E. coli* koliform bir bakteri olarak Salmon-GAL'ı **(**6-Chloro-3-indolyl-β-D-galactopyranoside) parçalaması ve beraberinde X-Glucuronide substratını da parçalayıp diğer koliformlardan koyu mavi ve menekşe renkli koloni oluşturmasıyla ayrılır (Halkman, 2014).

*E. coli'*nin İMVİC olarak bilinen biyokimyasal özellikleri (triptofandan indol oluşturma, metil kırmızısı testi, voges proskauer testi, sitratı kullanma) "+ + – –" olarak gösterilir. Ayrıca oksidaz negatif olup üreyi parçalayamazlar. Hidrojen sülfür ($H_2S$) oluşturamazlar, ancak bazı türleri sisteinli besiyerinde az miktarda $H_2S$ oluşturabilirler. Katalaz pozitif, potasyum siyanür testi ise negatiftir (Uygun Kızmaz, 2014). *E. coli* genel olarak kanalizasyonla kontamine olmuş sularda bulunur. Bu sebeple suların fekal kirlilik göstergesi tespiti için indikatör mikroorganizma olarak kullanılır (Öztürk, 2003). İçme ve kullanma suları *E. coli* bakterisinin tabii yaşam alanı değildir ve bu bakteriler temiz sularda üreyemezler. *E. coli* 'nin içme ve kullanma sularında tespit edilmesi, suyun kaynağından tüketiciye ulaşana kadar bir veya daha fazla aşamada fekal kirliliğe maruz kaldığını gösterir (Kayesili Orhan vd., 2019).

Genellikle *E. coli* suşu bağırsak flora elemanı olduğu için flora elemanı biyotipleri zararsızdır. Ancak O157: H7 serotipi gibi bazı serotiplere ait suşlar ciddi gıda zehirlenmelerine neden oldukları, özellikle bağışıklığı bozulmuş veya baskılanmış insanlarla yaşlı ve çocuklarda ölümlere sebep teşkil ettikleri bildirilmektedir (Odonkor ve Ampofo, 2013).

Patojenik *E. coli* Virotipleri: Genellikle sık rastlanan hastane infeksiyonu etkenleri arasında da yer alan *E. coli* suşlarına özgün virülans faktörleriyle bağırsak infeksiyonlarında ve bağırsak dışı infeksiyonlarda etkendirler. Bağırsak dışı infeksiyon etkeni olan *E. coli* suşları ExPEC olarak (idrar yolu infeksiyonu, sepsis, menenjit) adlandırılırken, bağırsakta infeksiyon oluşturan *E. coli* suşları hastalık yapma mekanizmalarına göre 6 grup içerisinde yer alırlar. Bu gruplar: Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), Enteropatojenik *E. coli* (EPEC), Enterohemorajik *E. coli* (EHEC),

Enteroagregatif *E. coli* (EAEC), Diffüz adherent *E. coli* (DAEC) ve Enteroinvazif *E. coli* (EIEC) olarak adlandırılmaktadır (Gümüş, 2011).

*Enterotoksijenik E. coli* (*ETEC)*: Gastroenterite neden olan ETEC sadece insanlarda bulunur ve gelişmemiş ülkelerde 2 yaş altı çocuk ve bebeklerde bakteriyel ishale sebep olur. ETEC suşu, özellikle gelişmiş ülkelerden, hijyen ve temizlik uygulamalarının daha düşük olduğu ülkelere seyahat eden insanlarda görüldüğünden turist ishali olarak isimlendirilen hastalığın en sık nedenidir (Thapar ve Sanderson, 2004). Hastalığın genel belirtileri ishal ve abdominal kramplar olup, bazan bunlarla birlikte bulantı, baş ağrısı, kusma ve ateş izlenebilmektedir. Fekal-oral yolla alınan kontamine su ve besinler ile bulaş gerçekleşmektedir. ETEC salgınları genel olarak hafif seyrederken, bazı yeni ETEC salgınları uzun hastalık süresiyle karşımıza çıkmaktadır (Savaşan, 2019).

*Enteropatojenik E. coli (EPEC)*: *E. coli*'ye ait tanımlanan ilk patotip EPEC'dir. Bu suşlar bütün hayvan ve insanlarda ishale sebep olabilmektedir. EPEC'deki temel özellik bağırsaktaki mukozanın belli hücre tiplerine tutunmasıdır. Böylece bağırsak membranındaki mikrovilluslarda lezyonlara ve epitel hücrelerine de tutunarak çeşitli bozukluklara sebep olur (Omerovic vd., 2017). EPEC suşları bebek ve çocuklarda sulu ishal etkenidir (Gümüş, 2011).

*Enterohemorajik E. coli (EHEC*): Hemolitik Üremik Sendrom (HUS) Hemorajik Kolit ve Trombotik Trombositopenik Purpura etkeni olan, şiddetli karın ağrısı ve kanlı ishale neden olan *E. coli* serotiplerini içerir. 5 yaş altı çocuklar ile 65 yaş üstü bireylerde belirtiler daha ağır seyretmektedir. İnvazyon oluşturmaz. Su ve gıda kaynaklı bulaş sonucu enfeksiyon meydana gelir. Yaşlı bakım evlerinde ve kreşlerde salgınlara sebep olurlar (Savaşan, 2019).

*Enteroagregatif E. coli (EAEC):* EAEC çoğunlukla çocuklarda ve yetişkinlerde görülen kalıcı ishalle ilişkilendirilen *E. coli* türlerindendir. İdrar yolu enfeksiyonlarına da sebep olabilmektedirler. Dünyada birkaç ishal salgınından sorumlu oldukları bildirilmiştir. EAEC enfeksiyonlarının genellikle gıda ve su kaynaklarının kirlenmesine bağlı olarak ortaya çıktığı belirtilmiştir. EAEC suşları kendine özgü olarak, insan epitelyum hücrelerinden HEp-2'ye (laringeal epitel hücre hattı) tutunup birbiri üstüne yığılarak yığılmış tuğla deseni oluşturmaktadır (Kaplan, 2017).

*Diffüz adherent E. coli (DAEC):* DAEC, yenidoğanlardan ziyade daha çok 1 ile 5 yaş arasındaki çocuklarda ishale sebep olmaktadır. Diffuz adherent *E. coli* orijinal

olarak; Hep-2 hücrelerine diffüz olarak yapışmakla beraber, mikrokoloni oluşturmayan E. coli'leri ifade eder. Enteroagregatif *E. coli'* nin keşfedilmesiyle beraber çoğu araştırmacı DAEC'i bağımsız bir grup olarak kabul etmektedir (Omerovic vd., 2017).

*Enteroinvazif E. coli (EIEC):* Enterotoksin oluşturmayıp bağırsak mukozasında direkt invazyon yapar ve buradaki epitel hücrelerin içine girerek çoğalıp bu hücreleri tahribata uğratırlar. EIEC suşlarının oluşturduğu belirtiler şiddetli karın ağrısı, ateş, abdominal kramplar, halsizlik ve sulu ishale kendini gösterip bu belirtileri takiben mukus ve kan içeren dışkıyla devam eden ağır dizanteri izleyebilir (Savaşan, 2019). Bu suşlarla bulaşma sularla ve kontamine gıdalarla gerçekleşip, insandan insana bulaşma görünmez (Odonkor ve Ampofo, 2013).

*E. coli'* nin doğal yaşama alanı insan ve hayvan bağırsakları olmasına rağmen, bu bakteri neredeyse her doku ve organda enfeksiyon oluşturabilmektedir. *E. coli*' nin toplum kaynaklı infeksiyonları içerisinde en çok; UPEC suşlarının oluşturduğu idrar yolu infeksiyonları (%80) ve EPEC suşlarının oluşturduğu ishallerdir. Ayrıca *E. coli,* yeni doğan menenjiti ve bakteriyemi gibi bakteriyel enfeksiyonların da en sık sebeplerinden birisidir. *E. coli* yine yaşlılarda görülen pnömonilerde de etken olabilmektedir. Bu kadar sık görülebilen gerek toplum kaynaklı ve gerekse hastane kaynaklı bu enfeksiyonların doğru ve etkin bir şeklide tedavi edilebilmesi büyük önem arzetmektedir. *E. coli* enfeksiyonlarının tedavisinde; aminoglikozidler, beta-laktamlar, kinolonlar, trimetoprim-sulfametoksazol, nitrofurantoin ve fosfomisin antibiyotikleri kullanılmaktadır (Kaplan, 2017; Savaşan, 2019).

### 1.7. Antibiyotikler ve Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

Antibiyotiklerin keşfi ilk defa 1929 yılında Alexander Fleming'in *Penicillium* küfünün agar plakta stafilokokların üremesini inhibe ettiğini gözlemlemesine dayanmaktadır. Antimikrobiyaller; özellikle toprakta bulunan mikroorganizmalar tarafından diğer mikroorganizmaları öldürmek ya da inhibe etmek için üretilen hücre metabolizma ürünleridir (Giguere vd., 2013). Antibiyotikler hastalık yapıcı mikroorganizmaları öldürüp, konak organizmaya zarar vermeyen seçici toksik maddelerdir (Sevim Çelik, 2005). Antibiyotikler bakteriler üzerinde bakteriyostatik ya da bakterisid etki gösterirler. Bakteriyostatik etkisi bakterilerin gelişmesini ya da üremesini durdururken, bakterisid etki bakteriler üzerinde öldürücü etki gösterirler

(Üyümez, 2019). Antimikrobiyal maddeler genel olarak beş mekanizma ile etki gosterirler (Öztürk, 1997):

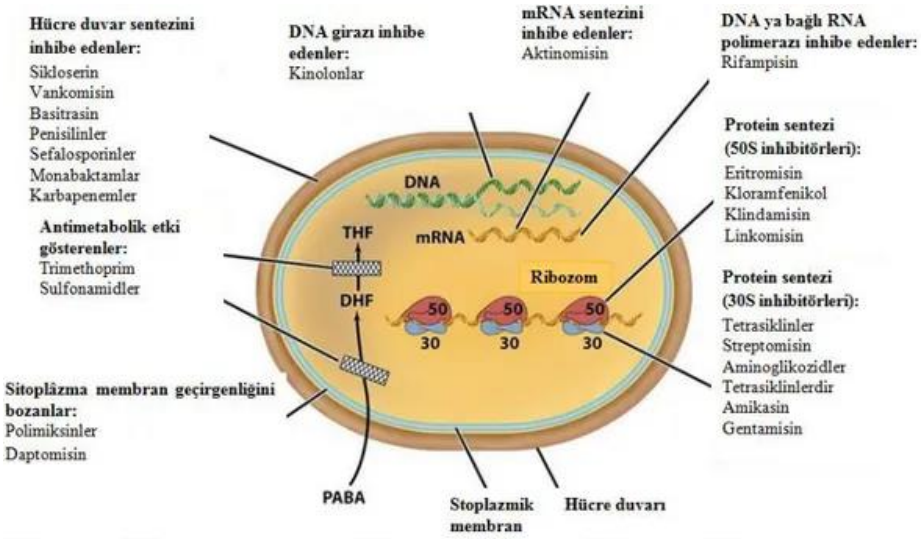
**Hücre Duvarı Sentezini Engelleyerek ya da Litik Enzimlerin Aktif Edilmesiyle Üremeyi Durduranlar:** Penisilinler ve sefalosporinler gibi Beta-laktam antibiyotikler; vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptidler; basitrasin, sikloserin, novobiosin gibi antimikrobiyal maddeler bu mekanizma ile etki gösterirler.

**Hücre Zarı İşlevini Bozanlar:** Polimiksinler, imidazoller, nistatin, amfoterisin-B bu yolla etki gösterirler.

**Protein Sentez İnhibitörleri:** Streptomisin, kanamisin, neomisin, amikasin, gentamisin, tobramisin gibi aminoglikozitler; eritromisin, azitromisin, klaritromisin, roksitromisin gibi makrolitler; linkomisin ve klindamisin gibi linkozamidler; tetrasiklinler, kloramfenikoller bu mekanizmayla etki gösterirler.

**Nükleik Asit Sentezini Bozanlar:** Rifampin, nalidiksikasit ile ofloksasin, siprofloksasin, norfloksasin, pefloksasin vb. diğer kinolonlar; metronidazol, tinidazol, ornidazol vb. nitroimidazol türevleri; nitrofuranlar, vidarabin, asiklovir, griseofulvin bu mekanizmayla etki gösterirler.

**Antimetabolik Etkili Olanlar:** Sulfonamidler, izoniazid, paraamino salisilik asit, ethambutol, trimethoprim ve primetamin gibi dihidrofolat reduktaz inhibitorleri, 5-fluorositozin bu şekilde etki göstermektedir. Antimikrobiyal etki mekanizmaları Şekil 3'te ve Tablo 5'te gösterilmiştir.




**Şekil 3.** Antimikrobiyallerin etki mekanizması (Kurt vd., 2013)

**Tablo 5.** Antimikrobiyal ilaçlara ait etki mekanizmaları (Kurt vd., 2013)

| Antimikrobiyal İlaç | Etki Yeri | Etki | Bakteriyosidal | Bakteriyostatik |
|---|---|---|---|---|
| **Penisilinler Sefalosporinler Karbapenemler ve Aztreonam gibi Beta-laktamlar** | Hücre duvarı | Transpeptidasyon (peptidoglikanın çapraz bağlarının inhibisyonu), hücre duvar sentezini bozma | + | Bazen Enterokoklar |
| **Vankomisin Dalbavansin Telavansin Teikoplanin** | Hücre duvarı (peptidoglikan pentapeptidinin terminal D-alanil-D-alanin prekürsörü) | Transglukozilasyon (disakkarit prekürsörlerin peptidoglikana polimerizasyonun inhibisyonu), hücre duvar sentez inhibisyonu | + | Bazen Enterokoklar |
| **Daptomisin** | Hücre zarı | Zarın daha hızlı depolarizasyonu | + | Bazen Enterokoklar |
| **Aminoglikozidler** | Protein sentezi (30S ribozomun) | Peptid uzamasının engellenmesi, mRNA'nın yanlış okunması, protein sentez inhibisyonu | + | |
| **Tetrasiklinler Glisilsiklinler** | Protein sentezi (30S ribozomun) | tRNA'nın inhibe edilmesi, protein sentez inhibisyonu | Bazen | + |
| **Kloramfenikol** | Protein sentezi (30S ribozomun) | Aminoaçil tRNA bağlanmasını engelleme, protein sentez inhibisyonu | Bazen | + |
| **Makrolidler Azalidler Ketolidler** | Protein sentezi (50S ribozomun) | Aminoasitlerin peptid zincirine transferinin engellenmesi, protein sentez inhibisyonu | Bazen | + |
| **Klindamisin** | Protein sentezi (50S ribozomun) | Aminoasitlerin peptid zincirine transferini engelleme, protein sentez inhibisyonu | Bazen | + |
| **Kinopristin-Dalfopristin** | Protein sentezi (50S ribozomun) | Peptid zincirlerinin sıkılaşmasını engelleme, protein sentezi inhibisyonu | + | + $K^R$ varlığında |
| **Linezolid** | Protein sentezi (50S ribozomun) | 70S başlatma kompleksinin oluşumasını engelleme, protein sentez inhibisyonu | Bazen | + |
| **Rifampin** | Nükleik asit sentezi (DNA bağımlı RNA polimeraz beta alt birimi) | RNA sentezi inhibisyonu | + | |
| **Metronidazol** | Nükleik asit sentezi | Nükleik asit hasarı, DNA sentez inhibisyonu | + | |
| **Kinolonlar** | Nükleik asit sentezi; DNA giraz, topoizomeraz 4 | DNA burulmasının bozulması, DNA sentez inhibisyonu | + | |
| **Sulfonamidler** | Folik asit sentezi; dihidropteroat sentetaz | 4-aminobenzoik asit, pteroat ve glutamik asitten dihidrofolat sentezinin kompetetif inhibisyonu | Bazen (TMP birlikte) | + |
| **Trimethoprim** | Folik asit sentezi (dihidrofolat redüktaz) | Dihidrofolattan tetrahidrofolata dönüşüm inhibisyonu | Bazen (S birlikte) | + |

TMP: Trimetoprim, $K^R$; Kinopristin direnci, S: Sülfonamid

Başlıca antibiyotik sınıfları ve bu sınıflara ait örnekler Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.**Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre gruplar ve örnekleri (Gangle, 2005)

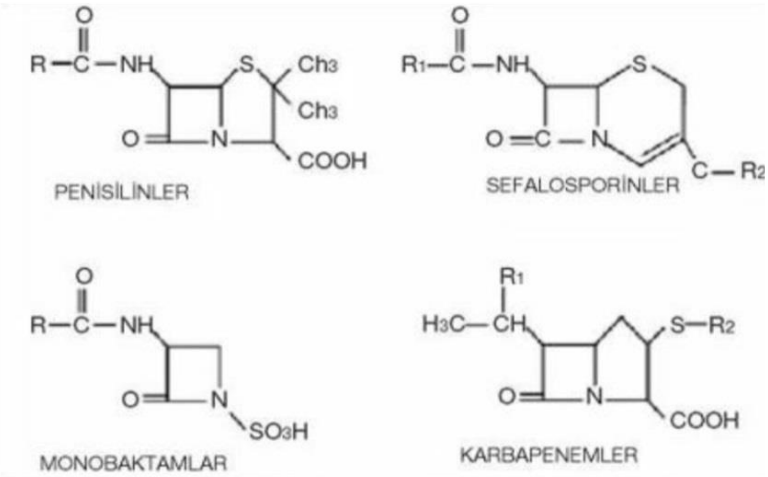
| | | | |
|---|---|---|---|
| **Hücre Duvarı Sentez İnhibitörleri** | ***B-Laktamlar*** | ***Glikopeptidler*** | |
| | Penisilinler | Vankomisin | |
| | Sefalosporinler | Avoparsin | |
| | Karbepenemler | Teikoplanin | |
| **Protein Sentez İnhibitörleri** | ***Aminoglikozidler*** | ***Tekrasiklinler*** | ***Makrolidler*** |
| | Streptomisin | Klortetrasiklin | Eritromisin |
| | Neomisin | Oksitetrasiklin | Azitromisin |
| | Kanamisin | | |
| | Gentamisin | | Klaritromisin |
| | ***Streptograminler*** | ***Kloramfenikol*** | |
| | Virginiamisim | | |
| | Quinupristin-Dalfopristin | | |
| | Pristinamisin | | |
| **Nükleik Asit Zentez İnhibitörleri** | ***Kinolonlar*** | ***Sülfonamidler*** | ***Rifampisin*** |
| | Siprofloksasin | Sülfamethoksazol-Trimetoprim | |
| | Norfloksasin | | |

### 1.7.1. Antibiyotik Alt grupları

#### 1.7.1.1. Beta-Laktam Antimikrobiyaller

Beta-laktam antibiyotiklerin tüm dünya genelinde yaygın şekilde kullanılmaya başlanmasıyla birçok beta-laktamaz enzimi ortaya çıkmıştır. Bu enzimlerin büyük bir kısmını GSBL'ler oluşturmaktadır. Gram negatif bakteriler tarafından oluşturulan bu GSBL'ler oksimino grup içeren antibiyotikleri hidrolize edebilen beta-laktamaz enzimleridir (Karadoğan, 2015).

Beta-laktam antibiyotikleri; penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, monobaktamlar ve beta-laktamaz inhibitorleri olmak üzere 5 gruptur. Bu gruplardaki antibiyotiklerin ortak özellikleri Şekil 4'te görüldüğü üzere yapılarında 4 atomlu beta-laktam halkası taşımaları olup, her gruba ait beta-laktam özelliği bu halkaya bağlanabilen farklı halka ya da yan zincirler ile belirlenmektedir. Beta-laktamaz inhibitörleri beta-laktam antibiyotiklerden sayılmakla birlikte yalnız başlarına antibakteriyel özellik taşımazlar. Beta laktamlar dünyada geniş kullanım alanı bulan, bakteri öldürücü etkisi olmakla birlikte canlı organizmalara zarar verme dereceleri düşük olan antibiyotiklerdir (Savaşan, 2019).




**Şekil 4.** β-laktamların molekül yapısı (İbrahimli, 2019)

**Penisilinler:** Penisilinler bakterisidal etki gösteren antibiyotiklerdir. Penisilinlerin anti-bakteriyel etki mekanizması bütün beta-laktam antibiyotiklerde olduğu üzere hücre duvar sentezinin inhibisyonuyladır. Penisilinler, bakterilerin hücre duvarının sentez aşamasında transpeptidasyon olayında görev alan ve transpeptidaz olarak adlandırılan penisilin bağlayan proteinlere bağlanıp enzimin inhibe edilmesine neden olurlar. Bu sayede normal şekilde olması gereken peptidoglikan yapı engellenerek, hücre duvar bütünlüğü bozulup bakterilerin dış etkilere karşı direncini kaybetmesi sağlanmış olur. Böylece bakterinin sitoplazma zarı parçalanarak hücre ölümü gercekleşir (Kurt vd., 2013).

Doğal penisilinler; diğer penisilin gruplarına göre molekül yapıları daha yalın haldedir. Gram olumlu bakterilere karşı yüksek derecede etkinlik gösteren penisilin çeşididir.

Antistafilokoksik (penisilinaza dirençli) penisilinler; penisilinaz enzimi üreterek penisilinleri parçalayabilen, özellikle stafilokoklar için geliştirilen ve stafilakokların büyük kısmına karşı etkili olan antibiyotiklerdir.

Aminopenisilinler; benzil penisilinlere ait yan zincirlere $NH_2$ (amino grubu) eklenmesiyle oluşan penisilin grubudur. Bu gruba ait başlıca üyeler; ampisilin ve bakampisilin, pivampisilin gibi ampisilin esterleri; amosisilin, siklasilin ve episilindir. Penisilinler arasında en yoğun kullanım gören gruptur. Penisilin G' ye göre gram-pozitif aerop ve anaerop bakteriler üzerindeki etkileri görece düşük olmakla beraber enterokoklara karşı daha yüksek etki gösterirler. Önceleri *E. coli, P. mirabilis, Shigella* spp., *Salmonella* spp., *H. influanzae ve B. fragilis* gibi bakteri türlerinin sebep olduğu

orta kulak enfeksiyonu, sinüzit, alt solunum yolu enfeksiyonları, enterik ateş, basilli dizanteri, menenjit, enterokokkal sepsis, listeriyoz gibi enfeksiyonlara karşı yaygın kullanılmakla birlikte, bu bakterilerce geliştirilen beta-laktamaz enzimleri sebebiyle zamanla etkisiz duruma gelmişlerdir.

Karboksipenisilinler (Karbenisilinler); asidik yan zincir olarak bir –COOH (karboksil grubu) bulunduran penisilin grubudur. Gram olumsuz bakterilere, özellikle *Pseudomonas* ve *Proteus* türleriyle, anaeroplara karşı etkilidir. Bu gruba ait üyeler; karbenisilin, tikarsilin ve indanil karbenisilinlerdir.

Açil üreidopenisilinler*;* bu grupta azlosilin, mezlosilin ve piperasilin vardır. *Pseudomonas*' lara karşı etkinlik derecesi karbenisilinlerden daha yüksektir. Ayrıca *B. fragilis* ile birlikte çoğu anaerop bakterilere*, Klebsiella* türlerine ve enterokoklara karşı etkilidir (Kurt vd., 2013).

**Sefalosporinler:** Bütün sefalosporinler 7-amino sefalosporinik asit çekirdeğinden meydana gelmiştir. Penisilinler gibi bakteri hücre duvarını sentezi inhibitörü olarak etki gösterirler. Bu sebeple bakterisidal etkilidirler. Sefalosporinler hem kronolojik olarak hem de antibakteriyel etkilerine göre 4 kuşakta sınıflandırılmıştır (Ustaçelebi vd., 1999).

Birinci kuşak sefalosporinler*;* Gram-pozitif bakterilere karşı etkili olup Gram-negatif bakterilere etkinlikleri düşük olan bu grup sefalosporinler içinden en çok bilinen sefaleksin, sefadroksil, sefazolin ve sefalotindir. Sefalotin ilk kullanıma giren sefalosporin olmasına rağmen yan etkileri nedeniyle kullanılmamaktadır.

İkinci kuşak sefalosporinler; birinci kuşak sefalosporinlere kıyasla Gram-negatif bakterilere karşı etkinlik dereceleri yüksek olan sefalosporinlerdir. Sefaklor, sefuroksim, sefotetan ve sefoksitin içeren bu grubun Gram-pozitif bakterilere de etkinlikleri vardır.

Üçüncü kuşak sefalosporinler; 1980'li yıllarda kulanıma giren ve Gram-pozitif bakterilere ise düşük, Gram negatif bakterilere karşı ise yüksek etkinlik gösteren bu grubun üyeleri sefotaksim, seftriakson, seftazidim, sefiksim ve sefdinirindir. Türkiye'de ve dünyada en fazla kullanılan üyesi seftriaksondur. Anaerop etkinlikleri düşük olmakla beraber *S. auresu*'a karşı etkinlik göstermezler.

Dördüncü kuşak sefalosporinler*;* hem Gram-pozitif bakterilere ve hem Gram-negatif bakterilere karşı yüksek etkinlik gösterirler. Özellikle Gram-pozitif etkinliği üçüncü kuşak sefalosporinlere nazaran daha güçlüdür. Ayrıca beta-laktamazlara karşı da dirençlidirler. Sefalosporinlerin en son ve en yeni kuşağı beşinci kuşak

sefalosporinlerde seftarolin ve seftobiprole yer almaktadır. Metisiline direçli *S. Aureus,* psödomonal ve nazokimyasal enfeksiyonların tedavisinde etkildirler. Bu gruptakı ilaçların bazılarının çocuklarda kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmamıştır (Yıldız vd., 2014).

**Monobaktamlar*:*** Monosiklik yapıda olan bir β-laktam halkasından oluşurlar. Monobaktamlar; Gram negatif bakterilerin penisilin bağlayan proteinlerine bağlanarak hücre duvarı sentez inhibitörü olarak etki gösterirler. Gram negatif bakterilerden özellikle *Enterobacteriaceae* ailesi ile *Pseudomonas* türlerine karşı daha etkilidirler. Ancak bu grup; anaerob bakteriler ile Gram pozitif bakterilere karşı etkisizdir. Klinik kullanımı olan aztreonam monobaktamlar içinde ilk sırada yer alır (Li vd., 2017).

**Karbapenemler*:*** Beta-laktam grubuna ait günümüze kadar geliştirilmiş olan en geniş spektrumlu antibiyotik grubudur. Gram pozitif bakterilere, gram negatif aerob ve anaerob bakterilere de etki gösterirler. Klinik olarak kullanılan iki üyesi meropenem ve imipenemdir. Bir toprak mantarı olan *Streptomyces cattleya*' dan üretilen tienamisin bu gruba ait ilk etken maddedir (Öncül, 2002).

**Beta-Laktamaz İnhibitörleri*:*** Molekül yapıları diğer beta-laktam grubu üyelerine benzerdir. Bu sebeple β-laktam grubu antimikrobiyaller Gram negatif ve pozitif bakteriler tarafından sentezlenen inhibitör dirençli β-laktamazlar tarafından inaktive edilebilir. β-laktamaz inhibitörleri β-laktam antibiyotiklerinin β-laktamazlara duyarlı katalitik bölgesine geri dönüşümsüz olarak bağlanıp bileşiğin hidroliz edilmesini engeller. Bununla birlikte β-laktamaz inhibitörleri bakterinin PBP'lerine bağlanarak antibiyotiğin daha yüksek etki göstermesini sağlar. En bilinen ve sıklıkla kullanılan β-laktamaz inhibitörleri; klavulanik asit, tazobaktam ve sulbaktamdır. Klavulanik asit, tazobaktam ve sulbaktam tam bir β-laktam gibi hareket ettikleri için partner bir β-laktam ile birlikte kullanılarak ana bileşiğin enzimatik hidrolizden korunması sağlanmış olur (İbrahimli, 2019).

### 1.7.1.2. Glikopeptidler

Bu grup antibiyotiklere ait klinik olarak kullanılan iki üye teikoplanin ve vankomisindir. Glikopeptid grubu antibiyotikler genellikle dirençli Gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyon hastalıklarının tedavi edilmesinde kullanılırlar. Bakterilerin hücre duvarı sentezlerini uzun peptid zincirlerindeki polimerize yapıyı bloklayarak inhibe ederler. Bu olayı bakterilerin hücre duvarı temel yapı birimleri olan

peptidoglikan tabakanın öncülleri olan D-alanin- D-alanin terminallerine sıkı bağlanıp, bu sayede trans-glukozilasyon reaksiyonun ve peptidoglikan oluşmasının engellenmesini sağlarlar. Aktif çoğalma dönemindeki bakteriler üzeringe bakterisidal etkileri vardır. Uzun peptid zincirleri olduklarından ve Gram negatif bakterilerdeki lipid membrandan geçemedikleri için bu bakterilere karşı etki gösteremezler (Kurt vd., 2013).

#### 1.7.1.3. Aminoglikozidler

Bu gruba ait üyeler; gentamisin, amikasin, netilmisin, tobramisin, streptomisin, arbekasin, isepamisin, viomisin, spektinomisin, neomisin, sisomisin paromomisin, dibekasin ve kanamisindir. 1940'lı yılların başında kullanılmaya başlanmalarına karşın düşük direnç oranlarına ve direnç gösteren bakteri enfeksiyonlarındaki tedavilerin kısıtlı olması sebebiyle günümüzde de kullanımına devam edilen antibiyotik grubudur. Bu grup antibiyotiklerdeki kimyasal yapı merkezdeki aminosiklitol halkaya amino şekerlerin glukozid bağları ile bağlanmasıyla oluşur. Amiloglikozidler protein sentezi inhibitörü olarak etki göstermektedir. Bakterilerin 30S ribozom alt birimlerine geri dönüşümsüz olarak bağlanıp kodonda değişmeye yol açarak mRNA'nın uygun şekilde bağlanmasının önüne geçerler. Bu sayede mRNA'ca taşınan mesajın yanlış okunmasına sebep olurlar. Streptomisin bakterilerin yalnıca 30S ribozom alt birimlerine bağlanıp protein sentezini inhibe ederken, bu gruba ait diğer üyeler 50S ribozom alt birimlerine de bağlanmak suretiyle etkinlik gösterebilirler (Kurt vd., 2013).

#### 1.7.1.4. Tetrasiklinler

Birçok Gram pozitif ve Gram negatif bakteri türlerine, klamidya, mikoplazma, riketsiya gibi hücre içi mikroorganizmalara, spiroketlere ve protozoalara karşı geniş spektrumlu etki gösteren bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Tetrasiklinler geniş spektrumlu olmalarının yanında maliyetlerinin düşük olması, gebe ve çocuklar haricinde yan etkilerinin az olması gibi avantajları sayesinde tüm dünyada en çok kullanılan antibiyotikler arasındadır. Ribozomların 30S alt birimlerine bağlanarak protein sentez inhibitörü olarak etki gösterirler (Kurt vd., 2013).

### 1.7.1.5. Makrolidler

Makrosiklik bir lakton halkası ve bu halkaya bağlı bir ya da iki dezoksiriboz içeren bir yapıda olan makrolidlerin ilk üyesi eritromisin (14 üyeli) 1950'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Penisiline karşı allerjisi bulunan hastaların endokardit profilaksilerinde ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında önemli bir alternatif olmasına rağmen yarılanma sürecinin kısa olması ve ağır gastrointestinal yan etkileri göstermesi sebebiyle tedavilerde olumsuzluklara sebep olmuştur. 1990'lı yıllarda kullanılmaya başlanan yarı sentetik makrolid, klaritromisin ve azitromisin daha iyi tolere edilmesinin yanında üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla beraber farklı endikasyonların da tedavisinde kullanılabilme avantajları bulunan makrolid üyeleridir. Genellikle bakteriyostatik etkili olan makrolidler, bakterilerin 50S ribozom alt birimine bağlanıp peptidil transferaz inhibisyonuyla protein sentezini bozarak etki gösterirler. Yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etki de gösterebilirler (Kurt vd., 2013).

### 1.7.1.6. Linkozamidler

1962' de *Streptomyces lincolnensis* bakterisinden linkomisin etken maddesi elde edilerek kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra linkomisinin yapısındaki hidroksil yerine klor atomu yerleştirilmesiyle kimyasal olarak türetilerek klindamisin elde edilmiştir. Linkomisin, prolin amino asidiyle kükürt içeren sekiz karbonlu amino şeker molekülünün birleşiminden oluşan bir amiddir. Bu grup antibiyotikler bakterilerin 50S ribozom alt birimlerine bağlanıp protein sentezi inhibitörü olarak etki ederler. Bu etkiyi tRNA ile ribozom bağlantısının ya da translokasyon reaksiyonunun inhibe edilmesi şeklinde gösterirler. Diğer bir etki şeklini, mRNA'nın erken ayrılmasına sebep olup transpeptidasyon yoluyla protein zincirinde uzamayı engelleyerek gösterirler (Kurt vd., 2013).

### 1.7.1.7. Sulfonamidler

Sulfonamidler anilin boyalarından köken almakta olup bakteriyostatik etki gösterirler. Bu antibiyotikler su içerisinde çok zor çözünürler ve bağırsaklardan emilimi

yavaş olup böbreklerden inaktif şekilde atılırlar. Bu antibiyotikler idrarın asit karakterli olduğu durumlarda böbrekleri tahriş edebilirler. Ayrıca kurdeşen, deri döküntüsü, arteritis nodosa gibi allerjik kaynaklı sistemik rahatsızlıklara sebep olabilirler. Streptokok, meningokok, stafilokok, *Shigella,* gonokok ve Gram olumsuz bakterilerde etkinlikleri yüksektir. Buna karşın; *Proteus, Salmonella*, *Riketsia*, *Klebsiella* ve *E. coli* gibi mikroorganizmalara karşı bakteriostatik etkisi zayıftır. Sulfamerazine+sulfadiazine şeklinde kendi aralarında ya da sulfamerazine+neomycine diğer antibiyotiklerle kombine şekilde kullanıldıklarında etkinliklerinde artış görülür. Bu grubun başlıca üyeleri; sulfadiazine, sulfamethazine, sulfamerazin, sulfocetomide, sulfosomidine, salicyl azosulfapyridine, sulfisoxale, sulfafurazole ve sulfamethoxazoldür. Bu antibiyotikler hızlı emilme ve hızlı atılma özelliğindedirler. Özellikle menenjit ve idrar yolu enfeksiyonlarında tercih edilirler (Kamanlı, 2011).

#### 1.7.1.8. Kinolonlar

Bu grup antibiyotikler güçlü bakterisidal etki gösteren, geniş spektrum etkiye sahip yapay antibiyotiklerdir. Klinikte gastrointestinal, üriner sistem, solunum yollları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde yoğun şekilde kullanılırlar. Bu grup antibiyotikler ilk defa 1962'li yıllarda antimalaryal olarak kullanılan klorokinden elde edilen nalidiksik asitten bir takım kimyasal işlemler sonucu türevlendirilen maddelerdir. Nalidiksik asit kullanımı; Gram negatif bakterilerin bazılarına karşı etkili olması, proteinlere karşı yüksek afinite göstermesi, 1,5 saat gibi kısa olan yarı ömürleri ve bakterilerce hızlı direnç geliştirilmesi gibi sebeplerle sınırlandırılmıştır. Bu grup antibiyotik üyelerinden florokinolonlar da ise daha geniş spektrumlu etki göstermesi ve yan etkilerin nispeten az olması nedeniyle yaygın bir kullanım alanı oluşmuştur (Kurt vd., 2013).

#### 1.7.1.9. Polipeptidler

Polimiksin-B, polimiksin E (kolistin) ve basitrasin bu grup antibiyotiklerin üyeleridir. Bu antibiyotiklerin yüksek dozlarda kullanılmaları böbrekleri tahriş edici etki gösterir. Klinikte genellikle özel durumlar için kullanılan bu antibiyotiklerden *Bacillus subtilis* 'ten elde edilen basitrasin cilt enfeksiyonlarında topikal antibakteriyal ajan olarak kullanılmaktadır. Penisilinlere benzer şekilde hücre duvar sentezini inhibe edici

etki gösterirler. Bağırsaklardan emilmediği için oral yolla verilmeyen basitrasin, intramuskuler olarak uygulandığında böbrekler üzerinde tahriş edici etki yapar. Polimiksin-B' nin de kas içi uygulaması basitrasin gibi böbrekler üzerinde doza bağlı olarak tahriş edici etki gösterir. Polimiksin B'nin kullanım alanı ve şekli basitrasin gibi olup bakterisidal etki gösterir. Polimiksin E genel itibariyle polimiksin B'ye benzer olup kolistin sülfat formu oral yolla gastrointestinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Sodyum kolistimetat formunun ise intramuskuler ve intravenöz uygulama şekilleri vardır. Kanatlı hayvanlarda bağırsak antibiyotiği olarak da kullanım alanı bulunmaktadır. Bağırsaklardan emilmediği için kanatlı hayvan dokularına geçemez ve satışa sunulan ürünlerde kalıntı oluşturmazlar (Kamanlı Can, 2011).

### 1.8. Bakterilerde Antibiyotiklere Karşı Direnç

Antibiyotik inaktivasyonu sonucu gelişen direnç: Antibiyotik ajanın bütünlüğünü bozan veya değiştiren enzimlerin üretilmesiyle gerçekleşir. Hem Gram pozitif ve hem de negatif bakterilerce antimikrobiyal ajanları parçalayabilen enzimler sentezlenmektedir. Örnek olarak; beta-laktam antibiyotikleri parçalayabilen beta-laktamaz enzimleri, aminoglikozid antibiyotikleri inaktif hale getiren fosforilaz, adenilaz ve asetilaz enzimleri, kloramfenikol ajanları inaktif edebilen asetil transferaz enzimi, eritromisinleri inaktif hale getiren esteraz enzimleri direnç geliştirmede çok önemli enzimlerdendir (Kayiş, 2019).

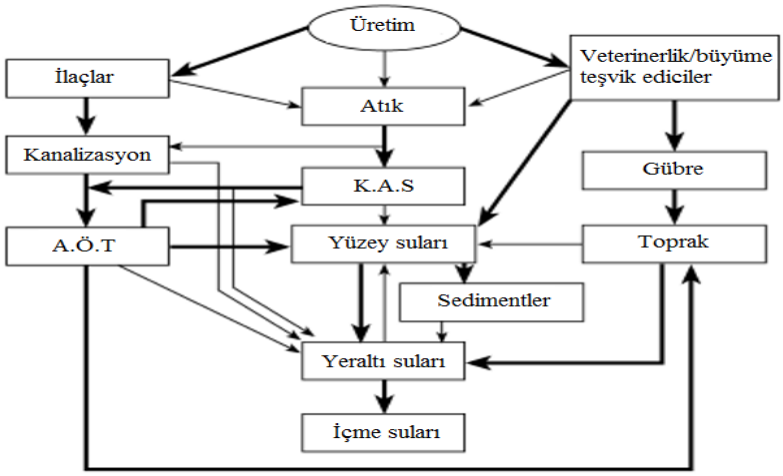
Hedef molekülün değişmesi sonucu gelişen direnç: Bakteriyel kromozomal gen üzerindeki mutasyon sebebiyle oluşan ve antibiyotik ajanların varlığında hedef bölge seçiminden kaynaklanmaktadır. RNA polimeraz üzerinde oluşan bir nokta mutasyon sonucunda rifamisin direnci ve DNA girazda oluşan hedef nokta mutasyonuyla kinolonlara karşı direnç oluşmaktadır. Kinolonlara karşı oluşan dirençten sorumlu mutasyonların çoğunluğu DNA giraz enzimini kodlayan genler üzerinde oluşmaktadır. (Pazarlı, 2010).

Aktif pompa sistemi ve hücre duvar geçirgenliğinin değişimi sonucu oluşan direnç: Aktif pompa sistemleri antibiyotik ajanların hücre zarından dışarı atılmasını sağlayarak hücre içi antibiyotik konsantrasyonunu en aza indiren zar proteinlerindendir. Hücre zarında geçirgenlikteki azalış antibiyotiklerin hücre içine girişini de azaltmaktadır. Antibiyotiklerin hücre içine girişlerinin azalması ve aktif pompayla dışarı

atılmaları klinik açıdan önem arz eden birçok bakteri türünde düşük düzeylerde direnç oluşumuna sebep olur. Aktif pompa sistemleri ilk olarak 20 yıl kadar önce tetrasiklin için tespit edilmiştir. Günümüzde ise aktif pompa sistemleri beta laktamların da aralarında olduğu çoğu antibiyotik grubuna karşı direnç gelişimde önemli yer tutmaktadır (Çiftçi ve Aksoy, 2015).

Diğer mekanizmalar ile gelişebilen direnç: Bazı bakteri türleri etkilendikleri antimikrobiyal ajanlara karşı metabolizmasında bulunan enzimleri inaktif hale getirerek ya da metabolizmalarında gerçekleşen reaksiyon sıralamalarını değiştirerek özgün antibiyotik maddelere karşı dirençli duruma gelebilirler. Bu şekildeki etki mekanizması sulfonamide ve trimetoprime dirençli çoğu bakteride görülmektedir. Bu duruma örnek olarak; dihidropteroat ve dihidrofolat redüktaz enzimlerin inhibisyonlarının engellenmesi verilebilir (Çiftçi ve Aksoy, 2015).

Halkın sağlığı için esas problem antibiyotik direnç genlerinin çevresel kökenli bakteriler aracılığıyla insan patojen bakterilerine aktarılmasıdır. Bakteri popülasyonları arasında direnç genlerinin yatay olarak yayılabilme yeteneklerinden ötürü çevredeki dirençli bakteri sayısındaki artış halk sağlığı açısından ciddi şekilde endişe vericidir (Sevim vd., 2006). Çevresel antibiyotik yayılımı Şekil 5'te gösterilmiştir.




**Şekil 5.** Çevresel ortamlarda antibiyotiklerin yayılımı, AÖT: atık su ön arıtma tesisleri, KAS: katı atık sahaları (Kümmerer, 2003).

Mikroorganizmaların antimikrobiyal etki gösteren ilaçlara karşı koyma yeteneğine "direnç" denir. 1970'li yıllardan itibaren artan şekilde mikroorganizmalarca antimikrobiyal ajanlara karşı oluşturulan direnç problemi günümüzde çok önemli bir duruma gelmiştir. Özellikle hastanalerde yatan ve bağışıklık sistemi baskılanmış hasta

sayılarındaki artış, tedavilerde antimikrobiyal ajanların düzensiz şekilde kullanıılması ve hayvancılıkta yoğun şekilde antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle mikroorganizmalarda oluşan direnç yoğun şekilde artmaya devam etmektedir. (Kayiş, 2019). Bazı antibiyotiklerin kullanıma girişi ve direnç bildiriliş tarihleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Bakteriler, karşılaştıkları antimikrobiyal ajanların etkilerini ortadan kaldırmak için farklı savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Bu mekanizmaların işlevselliklerinde rol oynayan moleküllerin yapımlarını kodlayan genler dikey gen transferi ile bir sonraki nesile aktarılmaktadır. Bununla beraber plazmidler, transpozonlar, integronlar gibi ekstrakromozomal gen taşıyan hareketli genetik elementlerin farklı cins ve türlerdeki bakteriler arasında konjugasyon ile yatay gen transferi de mümkündür. Metabolik aktiviteler, sıcaklık ya da besinlerin sınırlı oluşundan etkilenen üreme değişimleri, kalsiyum veya magnezyum gibi iyonlar ve artış gösteren fosfat seviyesi, bir genetik elementin su ortamlarındaki transferlerini belirleyen doğal faktörlerdir. Plazmidlerin türler arası transferinin doğal çevresel koşullarda gerçekleştiği ve olası plazmid transferinin sucul ortamlarda bakterilerin hayatta kalma oranı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Prado vd., 2008; Baquero vd., 2008, Zorbozan, 2019).

**Tablo 7.** Bazı antibiyotiklerin direnç bildirim tarihleri (Karaaslan, 2013).

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

Belirli bir mikroorganizma için bir antibiyotiğin minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değeri Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute-CLSI) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi'nce (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-EUCAST) belirlenen standart MİK değerinden yüksek çıkması antimikrobiyal direnç olarak adlandırılır (Üyümez, 2019). Bakterilerde direnç mekanizmaları başlıca doğal (insintrik) ve kazanılmış direnç olmak üzere 2 ana başlık altında incelenmektedir (Çiftçi ve Aksoy, 2015):

**Doğal Direnç:** Bir takım antimikrobiyal etkili ajanların genetik özelliklerinden dolayı bakterileri etkilememesi durumu doğal direnç şeklinde tanımlanmaktadır (Kayiş, 2019). Örnek olarak, hücre duvarı sentez inhibitörü olarak etki gösteren penisilinlerin hücre duvarı bulunmayan bakteriler üzerine etki göstermemesi doğal direnç olarak değerlendirilir. Protein sentez inhibitörü olarak etklinlik gösteren antimikrobiyal ilaçların etki gösterebilmesi için bakteri hücresine girmesi gerekmekte ve hücre içine giremediği durumlarda ise etkisi sınırlı olmaktadır. Örnek olarak hücre duvarından geçerek sitoplazmadaki hedefe ulaşabilmek için oldukça büyük olan makrolidler Gram negatif bakterilerin hücre duvarlarından geçemedikleri için, bu bakteriler makrolid antibiyotiklerin aktivitelerine karşı doğal direnç gösterirler (Çiftçi ve Aksoy, 2015).

**Kazanılmış Direnç:** Antimikrobiyal ajanlara karşı tabii olarak duyarlı olan bakterilerin çeşitli mekanizmalarla antibiyotik ajanlardan etkilenmeyecek hale gelmeleri kazanılmış direç şeklinde adlandırılmaktadır. Bakterilerde kazanılmış direnç mekanizmaları farklılık göstermekte olup, direnç kazanma mekanizmaları genetik ve biyokimyasal olarak incelenir. Biyokimyasal mekanizmalar kendi içerisinde de çok fazla çeşitlilik göstermek üzere aşağıda açıklanan 4 grup içerisinde incelenir. Bir bakteri türü bu direnç mekanizmalarından biriyle direnç geliştirebileceği gibi, birden çok mekanizmayla da direnç geliştirebilmektedir. Bu mekanizma çeşitliliği; antibiyotiklerin doğal yapısına, etki ettiği hedef bölgeye, bakterinin türüne ve direnç plazmitlerinin var olmasına ya da genetik mutasyona bağlı olarak değişmektedir (Çiftçi ve Aksoy, 2015).

**Beta Laktamlara Karşı Direnç:** Beta laktam antibiyotiklere karşı direnç mekanizması dört şekilde oluşur;

β-Laktamaz enzimiyle antibiyotiğin inaktif olması; Beta laktamaz enzimleri kromozomal ya da plazmid kaynaklı ilgili genlerin aktarılması sonucu üretilirler. Bu

enzimlerle penisilin, sefalosporin ve benzer β-laktam antibiyotik ajanların yıkıma uğratılması suretiyle direnç oluşturulur. Bu direnç AmpC ve OXA-51 gibi gen bölgeleriyle aktarılır. Beta laktamaz enzimleri molekül yapıları ve fonksiyonlarına göre; "A, B, C, D beta laktamaz" şeklinde sınıflandırılırlar (Kayiş, 2019). Bazı antibiyotik gruplarına karşı gelişen direnç mekanizmaları Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Antibiyotik gruplarına karşı gelişen direnç mekanizmaları (Karaaslan, 2013).

| Antibiyotik Grubu | Direnç Mekanizması | Direnç Sağlayan Gen |
|---|---|---|
| **β- laktamlar** | Penisilin bağlayan protein alterasyonu, β- laktamazlar | *bla*TEM, *bla*SHV, *bla*CTX-M, *bla*NDM-1, OXA, AmpC |
| **Glikopeptidler** | Hedef bölge alterasyonları | vanA- C-D- E-G |
| **Kinolonlar** | Giraz ve topoizomeraz IV'n alterasyonları, dışarı atılım | *qnr*A, B, C, S |
| **Makrolid Linkozamid Streptogramin B** | 23S rRNA alterasyonu, ribozom yapısının farklılaşması, dışarı atılım, enzimatik inaktivasyon | ermA, B- C-D-E-F |
| **Aminoglikozidler** | 16S rRNA alterasyonu, ilaç inaktivasyonu, dışarı atılım | aac(2'), aac(3), aac(6') |
| **Kloramfenikol** | Asetiltransferazlar, fosfotransferazlar aracılı enzimatik inaktivasyon | catA1, A2, A3, catB, catB2, catB3 |
| **Sulfonamid** | Dihidropteorat redüktaz alterasyonu | sull, sul2, sul3 |
| **Tetrasiklin** | Enzimatik inaktivasyon, dışarı atılım | otrA, B, C, tetA, B, C, D, E, G |

PBP'lerin değişmesiyle gelişen direnç; bakteri duvarında yer alan penisilin ve diğer beta laktam antibiyotikleri bağlayan penisilin bağlama proteinlerinin değişmesi sonucunda antimikrobiyal ajanlar hedefe bağlanamaz. Bu değişim ilgili genlerdeki mutasyon sonucunda oluşur ve böylece beta-laktam antibiyotiklerin PBP'lere bağlanması engellenir (Çiftçi ve Aşık, 2011).

Aktif pompa sistemleriyle direnç gelişmesi; düzenleyici genlerle kontrol edilen aktif pompa sistemleri yapısal olarak antimikrobiyal ajanların hücre dışına atılmasında iş görebildiği gibi, bazılarının mutasyona uğraması sonucunda bu pompa sistemlerinin daha fazla çalışmasına, dolayısıyla antibiyotiklerin daha çok dışarı atılmasına neden olurlar (Işık, 2008).

Otolitik enzimlerin eksikliği ya da olmaması; penisilinlerce devinime geçirilen otolitik etkinlikte eksilme ya da etkinliğin tamamen ortadan kalkması neticesinde meydana gelen dirençtir (Öztürk, 2002).

**Aminoglikozid Antibiyotiklere Karşı Direnç:** Bu antibiyotiklere karşı direnç ribozomal, enzimatik direnç ve geçirgenliğin azalması şeklinde gerçekleşebilir. Ribozomal direnç özellikle streptomisine karşı dirençte önem arz eder. Ribozomun 30S alt biriminde gerçekleşen bir mutasyon neticesinde meydana gelen değişimden kaynaklanır. Enzimatik şekilde oluşan direnç ise kromozom ya da plazmid kaynaklı olarak enzimlerin yapısında meydana gelen değişimden dolayı gerçekleşir. Enzim yapısında değişime neden olan 3 enzim grubu; asetiltransferazlar, fosfotransferazlar ve adeniltransferazlardır. Geçirgenliğin azalması, kromozomal mutasyonla hücre zarının içiyle dışında oluşan değişiklikler neticesinde ilacın hücre içine alınamamasıyla gerçekleşir. Diğer bir sebep ise; aminoglikozitler pozitif yüklü olduğundan hücre içerisine ATP ile taşınırlar ve gelişen bir mutasyonla hücre içerisindeki elektrik yükünde değişim meydana gelmesiyle direnç gelişir (Kayiş, 2019).

**Kloramfenikollere Direnç:** Kloramfenikollere karşı bakteriyel direnç mekanizmaları; kloramfenikolu inaktif eden asetil KoA transferaz enziminin üretimi, antimikrobiyal ajanın bakteri içine girmesinin engellenmesi ve bakterilerin ribozomunda meydana gelen mutasyon kaynaklı değişimlerdir (Kurt vd., 2013).

**MLSB (Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B) Grubu Antibiyotiklere Direnç*:*** MLSB olarak bilinen makrolidler, linkozamidler ve streptogramin B grubu antibiyotikler kimyasal yapılarının farklı olmalarına rağmen neredeyse aynı şekilde etki mekanizması gösterirler. Bu sebeple bu grup antibiyotiklerden birisinde direnç gelişmesine neden olan genler grupta bulunan diğer antibiyotiklerde de direnç gelişmesine katkıda bulunabilirler. Gram negatif bakteriler makrolidler, linkozamidler ve streptogramin B grubu antibiyotikleri dış zarlarından geçirmediğinden bu bakteriler bu grup antibiyotiklere karşı doğal direnç gösterirler. MLSB grubu antibiyotiklere karşı direnç; bakteriyal 23S ribozom alt birimine bağlanıp protein sentezinin inhibe edilmesiyle, erm (ezrin-radiksin-moesin) genlerince kodlanan metilaz enzimleriyle (en sık rastlanan direnç mekanizmasıdır) ve pompa sistemiyle antimikrobiyal ajanların dışa atılımı şeklinde gerçekleşebilir (Durmaz vd., 2014).

**Glikopeptid Antibiyotiklere Direnç*:*** Gram negatif bakteriler glikopeptid antimikrobiyal ajanları hücre duvarlarından geçirmedikleri için bu antibiyotiklere karşı

doğal direnç gösterirler. Enterokok bakterilerde vankomisin direnç mekanizması D-ala-D-ala ligaz enziminin peptidoglikan molekülündeki D-ala-D-ala yapıyı değiştirerek vankomisinlerin bu bölgeye tutunmalarının engellenmesiyle oluştuğu bildirilmiştir. Enterekok bakterilerde vankomisine dirençte etkili 4 gen bölgesi; *Van-A, Van-B, Van-C* ve *Van-D*'dir (Kayiş, 2019).

**Tetrasiklinlere Direnç*:*** Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin birisinde oluşan direnç, diğer tetrasiklinlerde de çapraz direnç şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Bakterilerde antibiyotik maddenin dışarı pompalanması ya da ribozomal korunmadan sorumlu 32 farklı gen tanımlanmıştır ve bu genler plazmidler veya transpozonlar aracılıyla taşınarak direnç oluşumunu etkileyebilmektedir. Tetrasiklinlere karşı direnç mekanizmaları arasında en önemlisi, tetrasiklinlerin bakteri hücrelerinden aktif olarak dışarı pompalanması olarak bildirilmektedir. Antibiyotik ajanların hücre dışına pompalanmasından daha şiddetli ve etkili olan ribozomal korunma aracılığıyla oluşan direnç ise daha nadir olarak oluşmakta ve bazı sitoplazma proteinleri tarafından yönetilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu proteinlerin ribozoma bağlandıkları ve bunun sonucunda tetrasiklinlerin bağlanmasını bozacak şekilde değişime sebep oldukları ortaya konulmuştur. Bu mekanizmayla özellikle tetrasiklin, doksisiklin ve minosiklin arasında çapraz direnç oluştuğu görülmektedir (Yavuz, 2015; Dinler, 2019).

**Kinolonlara Direnç:** Kinolon grubu antibiyotikler Gram negatif bakterilere dış membranındaki porin proteinlerden veya fosfolipit tabakadan difüzyonla girmektedirler. Kinolonlara karşı direnç oluşumu kromozomal mutasyonlarla gerçekleşmektedir. Bu oluşumun iki temel mekanizması bulunur. Birincisi; hedef enzim bölgesinde değişikliklere neden olunması, ikincisi ise antimikrobiyal maddenin hücre içerisine girişinin azaltılmasıdır. Kinolon grubu antibiyotiklere karşı plazmidler yoluyla direnç gelişmesi pek gözlenen bir durum değildir (Park vd., 2011; Kayiş, 2019).

**Rifampisin Antibiyotiklere Direnç:** Bakterilerde, DNA bağımlı RNA polimeraz enzimini kodlayan gen bölgesinde (rpoB) değişimlere sebep olan kromozomal mutasyonlar neticesinde direnç gelişimi gözlemlenir. Rifampisin grubu antibiyotikler Gram negatiflerin dış zarlarını geçemediklerinden bu bakteriler rifampisinlere karşı doğal direnç gösterirler (Kayiş, 2019).

**Sulfonamid ve Trimetoprim Grubu Antibiyotiklere Direnç*:*** Bu grup antibiyotiklere karşı direnç, kromozomal ya da plazmid kaynaklı olarak gerçekleşebilir.

Kromozom kaynaklı oluşan dirençte; para aminobenzoik asidin yüksek düzeyde sentezlenmesiyle folat metabolizmasındaki sülfonamidlerin inhibe edilmesi söz konusudur. Plazmid kaynaklı olan dirençte ise sülfonamidlere düşük bağlanma ilgisi gösteren dihidropteroat enziminin sentezlenmesi durumu vardır. Bu grup antibiyotiklere karşı en sık görülen direnç mekanizması plazmid ya da transpozon kontrolünde trimetoprime dirençli dihidrofolatreduktaz enziminin sentezlenmesidir (Öztürk, 2002; Kayiş, 2019).

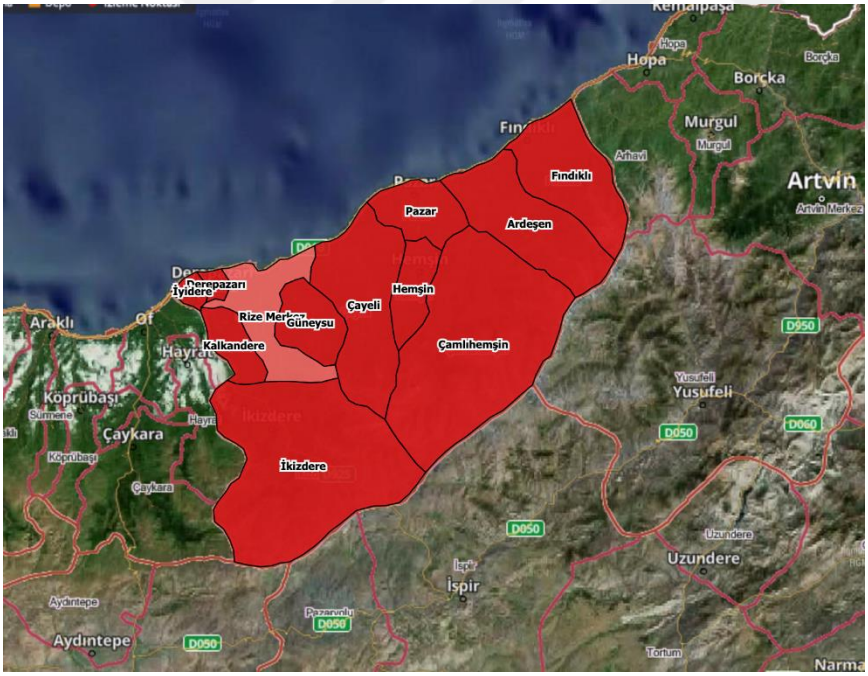
# 2.YAPILAN ÇALIŞMALAR

## 2.1. Materyal ve Yöntem

### 2.1.1. Araştırma Alanı ve Su Örneklerinin Toplanması

Bu çalışma Rize İl Sağlık Müdürlüğü ve RTEÜ Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü işbirliği ile Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji ve Moleküler Biyoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada; Rize İl Sağlık Müdürlüğü tarafından örneklem alanı Şekil 6'da gösterilen Rize il geneline (11 ilçe, 6 belde belediyesi ve 346 köy) ait analiz sonuçları Tablo 9 ve 10'da gösterilen toplam 784 istasyondan Mayıs 2019 - Mayıs 2020 tarihleri arasında alınan ve Rize Halk Sağlığı Laboratuvarınca CCA besiyerlerinde kontaminasyon sayısı belirlenen 2167 su örneği kullanılmıştır.




**Şekil 6.** Rize il sınırları genelinde belirlenen örneklem alanı

Tablo 9' da sonuçları gösterilen 1679 adet "Kontrol İzlem Numune Çalışması" içme ve kullanma suyunun Sağlık Bakanlığınca hazırlanan "İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkındaki Yönetmelik" Ek-2 Tablo A'da bulunan parametrelerin Ek-1'de yer alan değerlere uygunluğunun kontrolü amacıyla yapılmaktadır. Ayrıca bu çalışmayla

suyun tat, koku, renk, görünüş (organoleptik) ve mikrobiyolojik kalitesi ile eğer arıtım yapılmışsa, bu arıtımın özellikle dezenfeksiyon yönünün etkinliği hususunda düzenli bilgi sağlanmaktır. Kontrol izlem analizleri denetleme izlemesine göre kimyasal parametreler açısından daha az parametrik analiz çeşidi içermekte olup, L2 hizmet tipine haiz her ilin Halk Sağlığı Laboratuvarlarınca rutin olarak yıl içinde bir noktadan en az iki numune (mevsimsel farklılığı görmek hedeflenerek) alınarak yapılmaktadır.

**Tablo 9.** Rize ili içme-kullanma suyu kontrol izlem numune sonuçları (Mayıs 2019-2020)

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

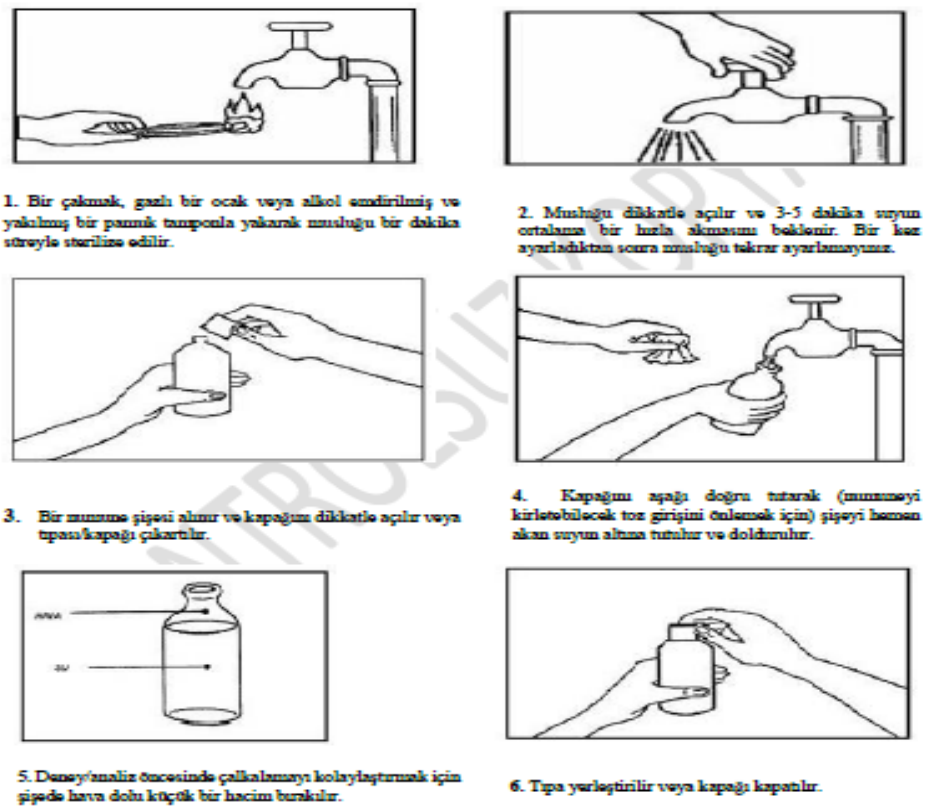
Tablo 10'da sonuçları gösterilen 488 adet "Denetim İzlem Numune Çalışması"; içme ve kullanma sularının "İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkındaki Yönetmelik" Ek-1 (A) ve (B)'deki tüm sınır değerlerin uygunluğunun belirlenmesi ve gerekli verilerin sağlanması amacıyla yapılmaktadır.

**Tablo 10.**Rize içme-kullanma suyu denetim izlem numune sonuçları(Mayıs 2019-2020)

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

Denetleme izlem analizleri, kontrol izlemesine göre daha geniş kimyasal parametrik analiz çeşidine sahip olup, kimyasal parametreler bakımından L1 hizmet tipine haiz Bölge Halk Sağlığı Laboratuvarlarınca, mikrobiyolojik parametreler bakımında ise L2 hizmet tipine haiz her ilin Halk Sağlığı Laboratuvarlarınca yapılmaktadır.

Çalışmada kullanılan su örnekleri, il genelinde İl Sağlık Müdürlüğünce yerel yönetimlerle koordineli şekilde "İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmeliğe" göre belirlenen, yıl boyu tüketilen suyun kalitesini yansıtacak şekilde periyodik olarak numune çalışmaları yapılan 784 noktadan bir yıl boyunca (Mayıs 2019- Mayıs 2020) toplanan su numunelerini kapsamaktadır. Bu numuneler, Sağlık Bakanlığı "İçme ve Kullanma Sularının Denetimi ve Numune Alma Usulleri Genelgesi" doğrultusunda İl Sağlık Müdürlüğü ekiplerince alım tekniği Şekil 7'de gösterildiği üzere, steril tek kullanımlık şişelere alınmakta ve soğuk zincirde Rize Halk Sağlığı Laboratuvarı'na getirilmektedir.




**Şekil 7.** İçme-kullanma sularından numune alımı (URL-1)

İl Sağlık Müdürlüğünce yürütülen numune çalışmalarında öncelikle sularda bakiye klor ölçme işlemi gerçekleştirilmiştir. Ölçüm sonucunda; Şekil 8'de gösterilen, klorsuz sular için 500 mL'lik tek kullanımlık steril şişeler, klor içeren sular için ise sudaki klorun etkisini gidermek amacıyla 20 mg/L sodyum tiyosülfat içeren 500 mL'lik tek kullanımlık steril şişeler kullanılmıştır.




**Şekil 8.** Kullanılan su numune şişeleri

### 2.1.2. İçme-Kullanma Sularının Membran Filtrasyon Metoduyla Analizi

Analizi için 500 mL'lik steril numune kaplarında soğuk zincirde Rize Halk Sağlığı Laboratuvar'ına getirilmiş olan su örnekleri bekletilmeden işleme alınmış ve analizler "TS EN ISO 9308-1" standardı doğrultusunda Şekil 9'da gösterilen membran filtrasyon metoduyla gerçekleştirilmiştir. Bu metod gereğince; 100 mL su numunesi 0,45 µm por çapı bulunan membran filtreden süzülmüş ve CCA agar besiyeri (Sartorius-Almanya) üzerine konularak 36 ± 2 °C'de, aerop ortamda 21 ± 3 saat inkübasyona bırakılmıştır.

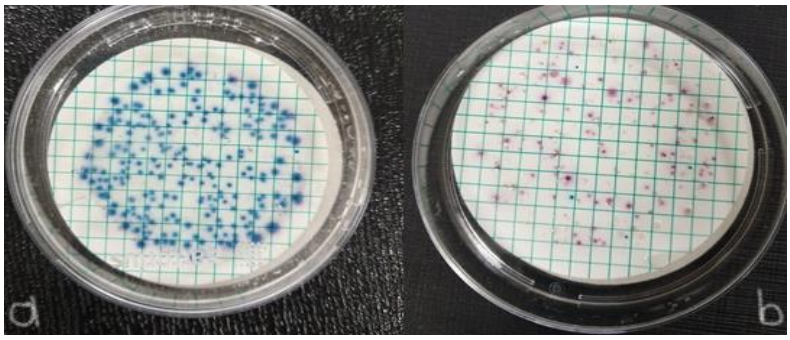


**Şekil 9.** Membran filtrasyon yöntemi (Kamanlı Can, 2011)

### 2.1.3. Chromocult Coliform Agar (CCA)

ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA) yönergelerine uygun olarak üretilen bu besiyeri, canlı hücre dışında (in vitro) yapılmakta olan standart mikrobiyolojik analizlerde *E. coli* ve koliform grup bakteriler aranması ve sayılarının tespit edilmesi için seçici katı besi ortamı olarak kullanılmaktadır. Besiyeri içeriği; pepton 3,0 g/L, NaCl 5,0 g/L, monosodyum fosfat 2,2 g/L, disodyum fosfat 2,7 g/L, sodyum piruvat 1,0 g/L, triptofan 1,0 g/L, sorbitol 1,0 g/L, tergitol-7 0,15 g/L kromojenik karışım, 0,4 g/L, agar-agar 10,0 g/L içermektedir.

Besiyeri bileşiminde bulunan pepton, piruvat ve fosfat tampon ağır hasarlı koliform grubu bakterilerin kendilerini yenilemelerini sağlarken; tergitol-7 Gram pozitif bakterilerin ve bazı Gram negatiflerin gelişimlerini inhibe eder. Koliform bakteriler için karakteristik bir özellik olan Beta-galaktosidaz enzimi Salmon GAL kromojenik substratı parçalayıp, bu grup bakterilerin pembe- kırmızı koloni oluşturmasını sağlar. *E. coli* için karakteristik olan Beta-glucuronidase enzimiyle ise besiyeri yapısında bulunan X-Gluc ($C_{14}H_{13}BrClNO_7$) substratı parçalanır. Bu durumda *E. coli,* koliform bakteri olarak Salmon GAL substratını parçalayabilmesinin yanı sıra X-Gluc substratını da parçalamak suretiyle diğer koliform grubu bakterilerden Şekil 10'da gösterildiği üzere koyu mavi ve menekşe renkli koloni rengi oluşturmasıyla farklılık gösterir. Ayrıca besiyeri yapısında bulunan triptofan varlığıyla direkt koloni üzerinde "indol testi" yapılmasına imkân tanır. CCA besiyeri ortamında diğer Gram negatif bakteriler renksiz (şeffaf) koloniler oluştururlar. Beta-glucuronidase enzim aktivitesi gösteren bazı Gram negatifler ise açık mavi-turkuaz renkli koloni oluşturabilirler (URL-2).



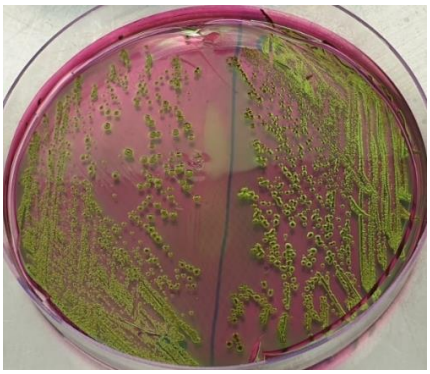

**Şekil 10.** CCA'da *E. coli* (a) ve koliform bakteri (b) kolonilerinin görünümü.

Çalışmada Sartorius (Almanya) CCA besiyeri kullanılmıştır. Rize Halk Sağlığı Laboratuvarında "TS EN ISO 9308-1" standardı doğrultusunda memran filtrasyon yöntemiyle bakteriyolojik analizleri yapılan ve üreme tespit edilen örnekler, *E. coli* suşlarının izole ve identifiye edilmesi için RTEÜ Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji ve Moleküler Biyoloji Laboratuvarlarına getirildi. Örneklerdeki koyu mavi ve menekşe renkli koloniler seçilip iğne öze ile alınarak Eosine Methylene Blue (EMB) plaklarına tek koloni düşürme metoduna göre ekimleri yapıldı.

### 2.1.4. Eosin Metilen Blue (EMB) Besiyeri

Mikrobiyolojik analizlerde *Enterobacteriaceae* familyasına ait patojen üyeler ile koliform grubu bakteriler için seçici besiyeri ortamı olarak kullanılır.
Besiyeri içeriği; Peptone 10,0 g/L, dipotasyum fosfat 2,0 g/L, laktoz 5,0 g/L, sukroz 5,0 g/L, eosin Y (yellowish) 0,4 g/L, metilen mavisi 0,07 g/L, agar-agar 13,5 g/L içermektedir.

Etki mekanizması; bileşimindeki boyalar Gram pozitifler başta olmak üzere bunlarla birlikte bulunabilen floranın gelişmesini inhibe eder. İçeriğindeki laktoz ve sakkaroz bulunması sebebiyle esas itibariyle bu iki karbohidrat bakımından Gram negatif olan *Salmonella* ve *Shigella* cinslerinin belirlenmesi için geliştirilmiş olmakla birlikte, yaygın şekilde koliform grubu bakterilerin sayılmasında ve *E. coli'*nin tanımlanmasında da kullanılmaktadır. 35-37 ℃'de 24 saat inkübasyon neticesinde Şekil 11'de görüldüğü üzere menekşe renkli ve yansıyan ışıkla metalik yeşil parlak görünen koloniler *E. coli* gösterir. Besiyerinin hazırlanması ticari firmanın önerisi dahilinde litrede 36,0 g olacak şekilde saf su içerisinde çözüldükten sonra otoklavda 121 ℃'de 15 dakika steril edilip 45-50 ℃'ye soğutularak steril petri kaplarına yaklaşık 25 mL olacak şekilde döküldü. Hazırlanan besiyeri pH'sı 7.1±0.2'dir (URL-2). Plaklar kullanılacağı süreye kadar buzdolabında muhafaza edildi.



**Şekil 11.** *E. coli* kolonilerinin EMB besiyerinde görünümü.

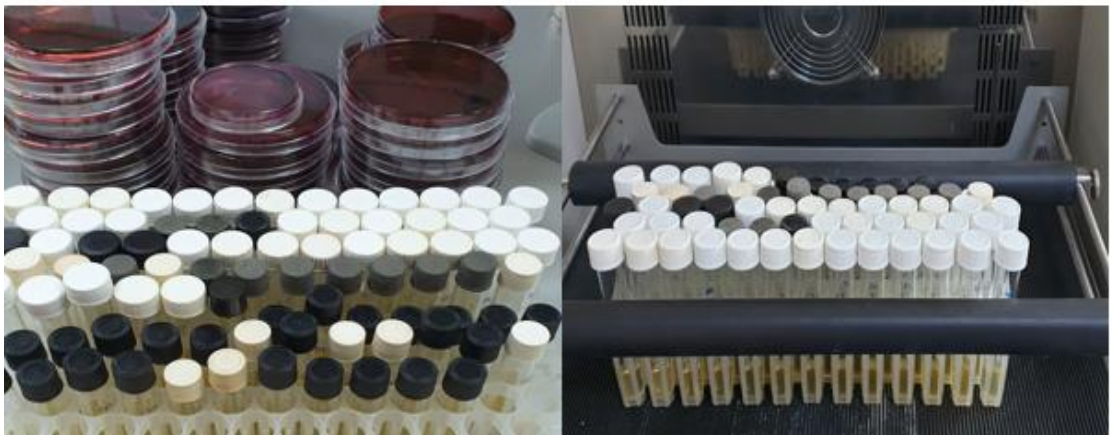
EMB' de 37 ℃'de 24 saat inkübasyon neticesinde menekşe renkli ve ışıkla yansıyan metalik yeşil parlak görünen koloniler tek koloni olarak alınıp ependorf tüpler içerisinde LB broht ve %20 gliserol karışımında -20 ℃'de saf kültür olarak saklandı.

### 2.1.5. LB sıvı besiyeri

Bileşimi; 5,0 g/L maya ekstraktı; 10,0 g/L pepton (kazein); 10,0 g/L sodyum klorür (NaCl) şeklindedir. 25 g dehidre besiyerinin 1 litre saf suda eritilip, 121 ℃'de 15 dk. otoklavda sterilize edilerek hazırlanan besiyeri, berrak, sarımsı kahverenginde olup, 25 °C'de pH 'sı 7.0±0.2 'dir. Bu besiyeri *E. coli*'nin gelişimini destekleyecek şekilde formüle edilmiştir.

### 2.1.6. Suşların Canlandırılması

LB sıvı besiyeri ve gliserol içerisinde -20 °C'de tek koloni saklama işlemine 1 yıl süreyle (Mayıs 2019-Mayıs 2020) devam edilerek, 2167 örnekten 544 *Escherichia coli* suşu tek koloni düşürme yöntemiyle alınarak saklama işlemi gerçekleştirildi. Deneysel çalışma için -20 ℃'de stoklanan bu suşlar kullanıldı. Antibiyotik dirençli suşların belirlenebilmesi için; izole edilen ve stoklanan suşlar tekrar tek koloni düşürme (seyreltme) yöntemiyle EMB'ye ekilerek 35-37 ºC'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda tek koloni seçilen *E. coli* suşları Mueller-Hinton broth (MHB) besiyerlerine Şekil 12'de göründüğü üzere ekilerek McFarland 0.5 bulanıklığına (yaklaşık 1.0 x $10^{7-8}$ cfu/mL) erişinceye kadar yaklaşık 2-6 saat 35 °C'de çalkalamalı inkübatörde inkübe edildi.



**Şekil 12.** *E. coli* suşlarının Mueller-Hinton sıvı besiyerinde büyütülmesi

### 2.1.7. Mueller Hinton Broth (MHB)

Standart mikrobiyolojik analizlerde gelişim göstermeyen veya zor gelişen birçok bakteri türlerini üretmek, antibiyotik ve MİK değerlerini belirlemek için kullanılan

besiyeridir. Besiyeri içeriği; et infüzyonu 2,0 g/L; kazein hidrolizat 17,5 g/L; nişasta 1,5 g/L; agar-agar 13,0 g/L'dir. Dehidre besiyerinden 21 g alınarak 1 litre damıtılmış suda çözülüp, 121 °C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi. Hazırlanan besiyeri berrak, sarımsı renktedir ve 25 $^{o}$C'de pH'sı 7.4±0.2'dir.

### 2.1.8. Hızlı ve Pratik Antibiyotik Direnci Tarama Metodu

Hızlı ve pratik antibiyotik direnci tarama testi için bir metod geliştirilmiştir. Bu amaçla sıvı dilüsyon tekniği modifiye edilerek kullanıldı. Bu işlem çok sayıda bakteriyel izolatın disk difüzyon ya da MİK tekniği ile antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinin hem uzun zaman alması hem de kültür-antibiyogram maliyetini çok arttırması nedeniyle MİK yönteminin modifiye edilmesiyle geliştirilmiştir. Bu amaçla öncelikle Tablo 11'de verilen temel antibiyotik grup temsilcilerine ait antibiyotikler belirlendi. Belirlenen antibiyotiklerin *E. coli* için belirlenen standart direnç ve duyarlılık konsantrasyonu literatürden (CLSI, 2014; EUCAST, 2019) alınarak, bu konsantrasyonlara göre antibiyotik stok solüsyonları hazırlandı. Suşların antibiyotik direnci ön taramasında kullanılan 7 antibiyotik ve bu antibiyotiklerin MİK değerleriyle konsantrasyon oranları Tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Antibiyotikler ve duyarlılık-dirençlilik konsantrasyon değerleri (CLSI, 2014; EUCAST, 2019)

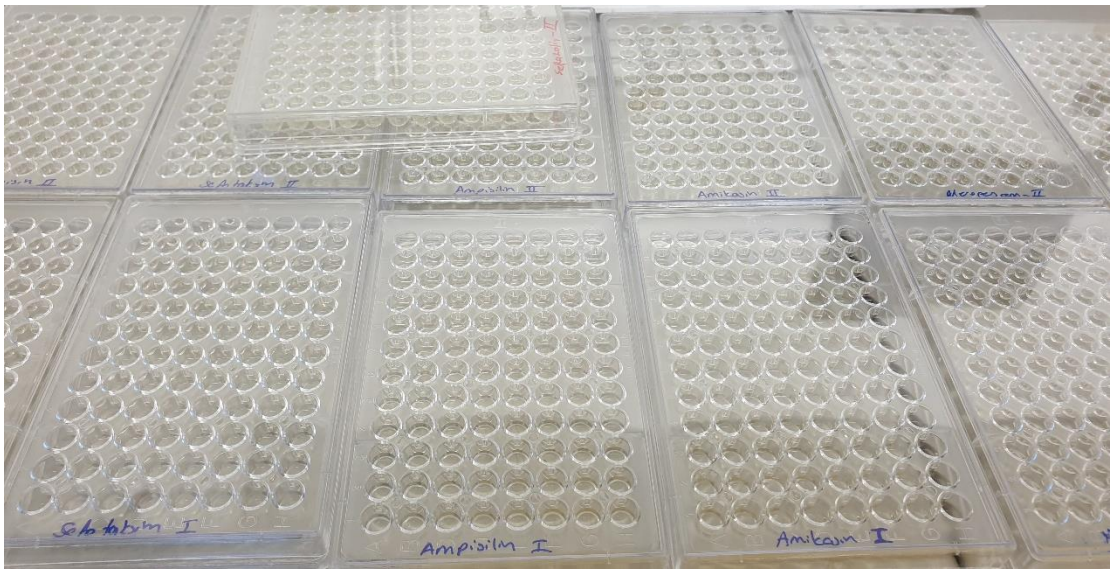
| **Antibiyotik** | **Sınıfı** | **Stok Kons. (µg/ml)** | **1. Seyreltme** | **2. Seyreltme** | **3. Seyreltme** | **MİK sınır değeri (µg/mL)** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **≤ S** | **I** | **≥ R** |
| Ampisilin | Penisilin | 128 | 64 | 32* | 16 | 8 | | 32 |
| Sefazolin | Sefalosporin (1. Kuşak) | 64 | 32* | 16 | 8 | 8 | 16 | 32 |
| Sefotaksim | Sefalosporin (3. Kuşak) | 64 | 32* | 16 | 8 | 8 | | 32 |
| Amikasin | Aminoglikozid | 64 | 32* | 16 | 8 | 16 | | 32 |
| Gentamisin | Aminoglikozid | 32 | 16 | 8* | 4 | 4 | | 8 |
| Netilmisin | Aminoglikozid | 64 | 32* | 16 | 8 | 12 | | 32 |
| Meropenem | Karbapenem | 32 | 16* | 8 | 4 | 4 | 8 | 16 |

* Direnç MİK değerleri

EMB besiyerinde canlandırılan taze bakteri (bir gecelik) kültürleri kullanıldı. Steril cam tüplere 2,5 mL MHB besiyeri alındı ve taze kültürden tek koloni ekimleri yapılan *E. coli* suşları McFarland 0.5 bulanıklığına ulaşana kadar çalkalamalı

inkübatörde 37 °C'de inkübe edildi. Bu kültürlerden steril ependorf tüpler kullanılarak aseptik şartlarda, 0,1 mL alınarak içerisinde 0,9 mL MHB besiyeri içeren (1/10 dilüsyon) ortama ilave edilerek yaklaşık $1x10^{6-7}$ cfu/mL bakteri içerecek şekilde süspansiyonları hazırlandı.

Steril ve kapaklı eliza plaklarına antibiyotik stok solusyonlar kullanılarak her bir bakteri için üç tekrarlı ve üç dilüsyon serisi içeren sulandırım hazırlandı (Tablo 11, Şekil 13). Eliza plakalarındaki dilüsyon için önce plakalara 100 µL MHB broth dağıtıldı. Daha sonra stok antibiyotik solusyonundan 100 µL ilave edilerek pipetasyon ile homojen karıştırıldı. Üç ayrı kuyucukta hazırlanan stok solusyonlar kullanılarak seri (1/2, 1/4 ve 1/8) antibiyotik dilüsyonları yapıldı. Bu kuyucuklardaki besiyeri antibiyotik karışımına taze hazırlanan $1x10^{6-7}$ kob/mL bakteri süspansiyonlarından 5 mikrolitre damlatıldı. Her bakteri için üç tekrar yapıldı. Kapakları kapatılarak 18-24 saat 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra kuyucuklarda gözlenen bulanıklılık üreme pozitif, berraklık ise üreme negative olarak kabul edildi. Kültür kontrolü için antibiyotiksiz kuyucuklardaki üreme dikkate alındı.




**Şekil 13.** Eliza plaklarında hazırlanan besiyeri+antibiyotik ortamı

### 2.1.9. Mueller Hinton Agar (MHA)

Standart olarak yapılan antimikrobiyal aktivite klinik çalışmalarında önem arz eden patojen bakterilerin antibiyotik ve sulfonamitlere karşı duyarlılığını (agar difüzyon/dilüsyon) belirlemek amacıyla kullanılan katı besiyeridir. Besiyeri içeriğinde

et infüzyonu 2,0 g/L; kazein hidrolizatı 17,5 g/L; nişasta 1,5 g/L; agar agar 13,0 g/L içermektedir. Besiyerinin hazırlanışı dehidre besiyeri, 34,0 g/L konsantrasyonda saf su içerisinde ısıtılarak eritildi ve otoklavda 115 °C'de 10 dakika otoklavda steril işleminden sonra steril plastik petrilere 12,5'er mL döküldü. Besiyeri pH değeri 25 $^{o}$C'de 7.4±0.2'dir.

### 2.1.10. Çalışmada Kullanılan Antibiyotik Diskleri ve Zon Çapı Sınır Değerleri

Hızlı ve pratik antibiyotik direnç tarama metoduyla yapılan tarama neticesinde çoklu direnç tespit edilen 86 adet *E. coli* suşunun antibiyotik duyarlılıkları *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST-2021) kurallarına uygun olarak disk difüzyon test yöntemiyle tespit edilmiştir. Çalışmada kullanılan 12 antibiyotik diski, içerikleri ve standart duyarlı-dirençli zon çapları EUCAST ve CLSI'ya göre Tablo 12'de gösterilmiştir. McFarland 0.5 bulanıklığına (yaklaşık 1-2 x $10^8$ cfu/mL'dir) ayarlanmış inokülüm süspansiyonuna steril pamuk uçlu eküvyon çubuğu batırılıp, fazla sıvıyı uzaklaştırmak için eküvyon tüpün iç duvarında döndürüldü. İnokülüm plağın yüzeyine homojen şekilde yayıldı. Antibiyotik diskleri 2 cm uzaklıklarda olacak şekilde 15 dakika içerisinde agar yüzeyine yerleştirildi.

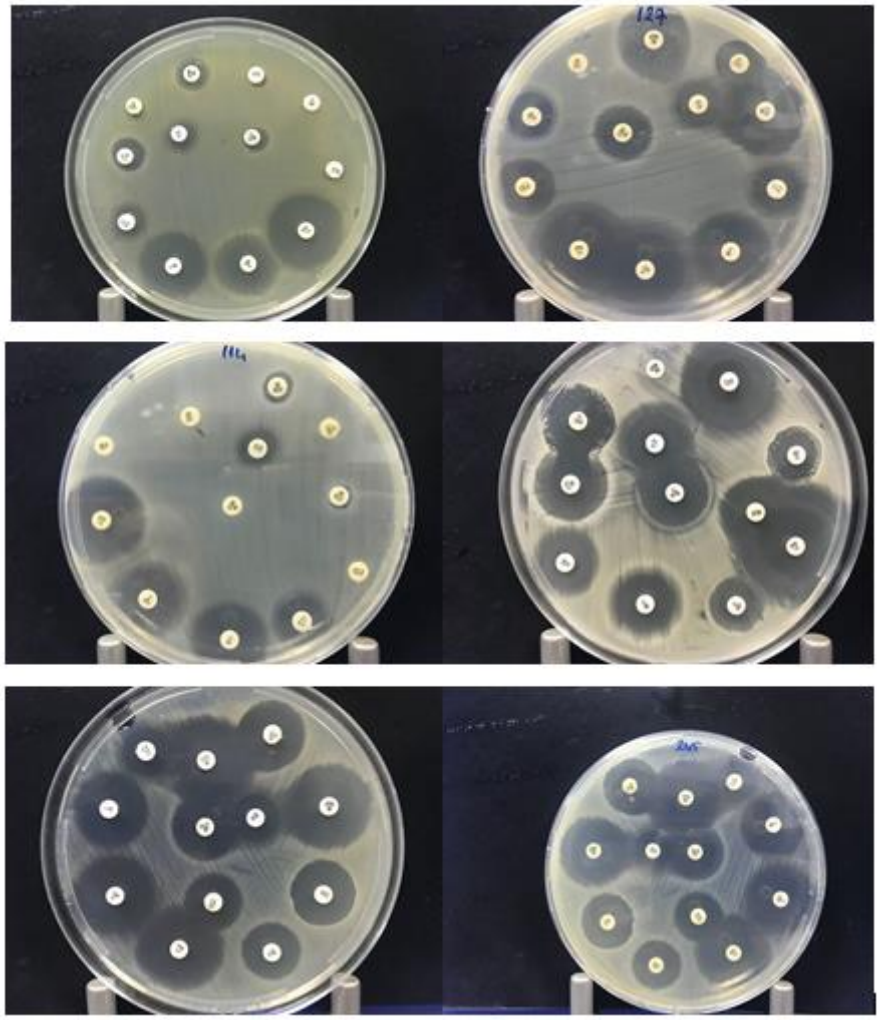
**Tablo 12.** Kullanılan antibiyotiklerin EUCAST sürüm 9.0'a göre (01.01.2019) MİK ve zon sınır değerleri (URL-3)

| **Antibiyotik** | **Sınıfı** | **Disk içeriği (µg)** | **Zon çapı sınır değeri (mm)** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **S ≥** | **R <** | **TBA** |
| Amoksisilin-Klavulanat **(AMC)** | Penisilin | 20-10 | 19 | 19 | 19-20 |
| Aztreonam **(ATM)** | Monobaktam | 30 | 26 | 21 | |
| Sefotaksim **(CTX)** | Sefalosporin (3. Kuşak) | 5 | 20 | 17 | |
| Amikasin **(AK)** | Aminoglikozid | 30 | 18 | 15 | |
| Sefazolin **(CZ)*** | Sefalosporin (1. Kuşak) | 10 | 23 | 19 | |
| Gentamisin **(CN)** | Aminoglikozid | 10 | 17 | 14 | |
| Tetrasiklin **(TE)*** | Tetrasiklinler | 30 | 15 | 12-14 | |
| Sefuroksim **(CXM)** | Sefalosporin (2. Kuşak) | 30 | 19 | 19 | |
| Ampisilin **(AM)** | Penisilin | 10 | 14 | 14 | |
| Kloramfenikol **(C)** | Kloramfenikol | 30 | 17 | 17 | |
| Siprofloksasin **(CİP)** | Kinolon | 5 | 25 | 22 | 22-24 |
| İmipenem **(İPM)** | Karbapenem | 10 | 22 | 17 | |

S: Duyarlı, R; Dirençli, TBA; Teknik belirsizlik alanı; * CLSI'ya (2014) göre değerlendirildi

Zonların iç içe girmesini ve maddeler arası etkileşimi önlemek için plakta yer alacak disk sayısı sınırlı tutuldu. Diskler yerleştirildikten sonra 15 dakika içerisinde agar plaklar ters çevirilerek eşit ısı dağılımı için etüv içerisine yayılmak suretiyle 35±1 °C'de

16-20 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda Şekil 14'te örneği gösterilen plaklarda oluşan zon çapları, çap ölçer (kumpas) yardımıyla ölçülerek kaydedildi.



**Şekil 14**. MHA disk difüsyon zon çapı örnekleri

### 2.1.11. Çoklu Direnç İçeren Suşların Moloküler Analizi

#### 2.1.11.1. Kaynatma Yöntemiyle DNA İzolasyonu

Direnç tespit edilen suşlar; EMB'de 37 °C'de 18-24 saat inkübasyonu yapıldıktan sonra öze yardımıyla toplanıp 5 mL LB besiyerine inoküle edildi ve bir gece 37 ℃'de sallayıcılı inkübatörde inkübasyona bırakıldı. Kültürlerin 1,5 mL'si ependorf tüplerine alınarak 13.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Üst faz olan süpernatant kısım atılarak, alt faz kısım olan pellet 500 µL distile suda çözüldü. İki kez steril distile su ile yıkandı. Homojenat 95 ℃'de 10 dk kaynatılarak hücre patlatıldı, 13.000 rpm'de 5

dk santrifüj edilip çöktürülerek süpernatant kısım DNA amplifikasyonu için kullanmak üzere -20 ºC'de saklandı.

### 2.1.11.2. PZR Amplifikasyonu

Çalışmada MİK ve Agar Difüzyon Testi sonuçlarına göre çoklu antibiyotik direnci belirlenen suşlarda, direncin kaynağının plazmit/kromozomal gen bölgesi olduğunu göstermek amacıyla ticari olarak temin edilen spesifik primerler kullanılarak direnç geni varlığı araştırıldı.

**Tablo 13.** PZR amplifikasyonunda kullanılan primerler

| **Primer Çifti** | **Hedef Gen** | **Primer Dizisi (5'-3')** | **Boyutu (bp)** | **Referans** |
|---|---|---|---|---|
| TEM(F)<br>TEM(R) | *bla*TEM | AGTATTCAACATTTYCGTGT<br>TAATCAGTGAGGCACCTATCTC | 847 | Iraz vd., 2015 |
| SHV(F)<br>SHV(R) | *bla*SHV | ATGCGTTATATTCGCCTGTG<br>TTAGCGTTGCCAGTGCTC | 843 | Hanson vd, 2002 |
| OXA(F)<br>OXA(R) | *bla*OXA | TTTTCTGTTGTTTGGGTTTT<br>TTTCTTGGCTTTTATGCTTG | 427 | Coque vd., 2008 |
| PER(F)<br>PER(R) | *bla*PER | ATGAATGTCATCACAAAATG<br>TCAATCCGGACTCACT | 927 | Kiratisin vd., 2008 |
| CTXM1(F)<br>CTXM1(R) | *bla*CTXM-1 | GCGTGATACCACTTCACCTC<br>TGAAGTAAGTGACCAGAATC | 260 | Iraz vd., 2015 |
| CTXM2 (F)<br>CTXM2(R) | *bla*CTXM-2 | TGATACCACCACGCCGCTC<br>TATTGCATCAGAAACCGTGGG | 341 | Iraz vd., 2015 |
| qnrA(F)<br>qnrA(R) | *qnrA* | ATTTCTCACGCCAGGATTTG<br>GATCGGCAAAGGTTAGGTCA | 516 | Pazarlı vd., 2017 |
| qnrB (F)<br>qnrB (R) | *qnrB* | GATCGTGAAAGCCAGAAAGG<br>ACGATGCCTGGTAGTTGTCC | 469 | |
| qnrS (F)<br>qnrS (R) | *qnrS* | ACGACATTCGTCAACTGCAA<br>TAAATTGGCACCCTGTAGGC | 417 | |
| aac (F)<br>aac (R) | *aac* | TTGCGATGCTCTATGAGTGGCTA<br>CTCGAATGCCTCCCGTGTTT | 482 | |
| tetA (F)<br>tetA (R) | *tetA* | GTAATTCTGAGCACTGTCGC<br>CTGCCTGGACAACATTGCTT | 917 | Çolakoğlu vd., 2010 |

Kullanılan primerler Tablo 13'te verilmiştir. Bu amaçla; *bla*TEM, *bla*SHV, *bla*PER, *bla*OXA, *bla*CTX-M-1, *bla*CTX-M-2, *qnrS*, *qnrA*, *qnrB*, *aac*, *TET* primerleri kullanıldı.

Hedef gen bölgelerinin tespiti için Tablo 13'te gösterilen primerler kullanılarak, PZR karışımı toplam hacmi 25 µl olacak şekilde; 1,5 µl forward primer (F) ve 1,5 µl reverse primer (R), 5 µl buffer (KCl, 10 mM Tris-HCl, pH 9.0, % 1 Triton-X-100), 1 mM her bir deoksinükleotid trifosfat (dNTP; dATP, dGTP, dCTP, dTTP), 3 mM MgCl2, 8,5 µl distile su, 0,5 µl *Taq* polimeraz ve 4 µl DNA izolatı kullanılarak hazırlandı. *bla*TEM, *bla*SHV, *bla*PER, *bla*OXA, *bla*CTX-M-1, *bla*CTX-M-2, *qnrS, qnrA, qnrB, aac, tet*A genlerinin PZR amplifikasyonunda kullanılan termal program Tablo 14' te gösterilmiştir.

**Tablo 14.** PZR termal programı

| | ***bla*TEM *bla*SHV* *bla*PER** | ***qnr*S** qnrA qnrB** aac* | ***bla*OXA** | ***tet*A** | ***bla*CTX M-1 *bla*CTX M-2+** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Denatürasyon** | 95°C 3 dk | 95°C 3 dk | 95°C 3 dk | 94°C 3 dk | 95°C 3 dk |
| **Denatürasyon** | 95°C 50 sn | 95°C 50 sn | 95°C 50 sn | 94°C 45 sn | 95°C 50 sn |
| **Primer Bağlanması** | 50°C 50 sn<br>56°C 50 sn* | 56°C 50 sn**<br>58°C 50 sn | 50°C 50 sn | 50°C 45 sn | 54°C 30 sn<br>58°C 30 sn+ |
| **Uzama** | 72°C 1 dk | 72°C 45 sn<br>*(qnr B)* 30 sn | 72°C 45 sn | 72°C 1 dk | 72°C 30 sn |
| **Son Uzama** | 72°C 5 dk | 72°C 5 dk | 72°C 5 dk | 72°C 5 dk | 72°C 5 dk |

*: *bla*SHV, **: *qnr*S, *qnr*B, +: *bla*CTX M-2

### 2.1.11.3. Agaroz Jel Elektroforezi ve Görüntüleme

Agaroz jelin hazırlanması: Kaynatma metoduyla izole edilen DNA örneklerinin, PZR amplifikasyonu neticesinde elde edilen ürünlerin görüntülenebilmesi için %1'lik agaroz jel hazırlandı. PZR ürün sayısına bağlı olarak uygun taraklar ve agaroz miktarı (AppliChem) kullanıldı. Tris Asetat EDTA tampon çözeltisi ilave edilerek mikrodalga fırında yaklaşık 3 dakika ısıtma ve kaynatma işlemi ile çözüldü. Agaroz yaklaşık 60-65 ℃'ye kadar soğuduktan sonra %0,01'lik etidyum bromid eklenerek 10 sn çalkalandı. Uygun tarak içeren tepsiye boşaltılarak, jelin donması için oda sıcaklığında yaklaşık 20 dakika kadar bekletildikten sonra agaroz jel elektroforez küvetine yerleştirildi.

Yükleme: PZR ürünü ve DNA ürünlerinin varlığının gözlenmesi için örneklerden 10 µl alınıp, 2 µl yükleme tamponuyla pipetasyon ile karıştırıldıktan sonra jel kuyucuklarına yüklendi. Amplikonların büyüklüklerini belirlemek için DNA marker kullanıldı. Yürütme: Elektroforez işlemi 120 Volt doğru akımda 25 dakika uygulandı.

Görüntüleme: PZR ile elde edilen amplikonların büyüklükleri jel görüntüleme sistemi ve ultraviyole (UV) filtre kullanılarak gözlemlenip fotoğraflandı.

## 3. BULGULAR

Bu çalışma; İl Sağlık Müdürlüğü tarafından Rize il genelindeki (11 ilçe, 6 belde belediyesi ve 346 köy) 784 istasyondan Mayıs 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında alınan ve Rize Halk Sağlığı Laboratuvarınca CCA besiyerlerinde kontaminasyon sayısı belirlenen 2167 su örneği kullanılarak, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

### 3.1. İzole Edilen *E. coli* Suşlarının Lokasyonları ve Sayıları

Çalışmada, CCA petrilerinde kontaminasyon gözlemlenen 2167 su örneğinden tek koloni düşürme yöntemiyle izole edilip saklanan 544 *E. coli* suşuna ait belde, belediye ve köy bazlı lokasyon ve sayıları Tablo 15'te verilmiştir.

**Tablo 15.** İzole edilen *E. coli* suşlarına ait lokasyonlar ve sayıları

| İlçe | Örnek | Uygun değil | İlçe | Köy | Belde Bld. | *E. coli* | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ardeşen | 116 | 87 | 7 | 69 | 5 (Tunca) | 81 | 93,1 |
| Çamlıhemşin | 98 | 80 | - | 26 | - | 26 | 32,5 |
| Çayeli | 351 | 297 | - | 84 | 1 (Büyükköy) | 85 | 28,6 |
| Derepazarı | 164 | 132 | - | 28 | - | 28 | 21,21 |
| Fındıklı | 125 | 99 | - | 30 | - | 30 | 30,3 |
| Güneysu | 127 | 112 | - | 25 | - | 25 | 22,32 |
| Hemşin | 140 | 123 | 6 | 31 | - | 37 | 30,08 |
| İkizdere | 128 | 88 | - | 18 | - | 18 | 20,45 |
| İyidere | 83 | 65 | - | 16 | - | 16 | 24,61 |
| Kalkandere | 136 | 122 | 1 | 28 | - | 29 | 23,77 |
| Pazar | 321 | 284 | 3 | 86 | - | 89 | 31,33 |
| Rize Merkez | 378 | 220 | 1 | 78 | 1 (Muradiye) | 80 | 36,36 |
| Toplam | **2167** | **1677** | **18** | **519** | **7** | **544** | **32,43** |

### 3.2. Mikro Metod Direnç Tarama Sonuçları

Mayıs 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında toplanıp saklandıktan sonra eliza plaklarıyla farklı dilüsyonlarda hazırlanarak 24 saat inkübasyona bırakılan 495 kültüre ait dirençli suşların tekli antibiyotik direnç sayıları Tablo 16'da, çoklu antibiyotik direnç sayıları ve suş kodları Tablo 17'de gösterilmiştir.

**Tablo 16.** Ön taramada belirlenen antibiyotik direnç sayıları (tekli)

| Antibiyotik | Toplam Suş | Direnç Sayısı | Direnç (%) |
|---|---|---|---|
| Ampisilin | 495 | 396 | 80 |
| Sefazolin | 495 | 40 | 8,08 |
| Sefotaksim | 495 | 21 | 4,24 |
| Amikasin | 495 | 23 | 4,64 |
| Gentamisin | 495 | 35 | 7,07 |
| Netilmisin | 495 | 23 | 4,64 |
| Meropenem | 495 | 7 | 1,41 |

**Tablo 17.** Ön taramada belirlenen çoklu direnç gösteren suşların dağılımı

| Antibiyotik | Sayı | Dirençli Suşların Numaraları |
|---|---|---|
| Ampisilin+ Sefazolin | 17 | 53, 71, 83, 428, 444, 445, 472, 479, 481, 483, 501, 505, 509, 515, 517, 524, 537 |
| Ampisilin + Amikasin | 3 | 450, 477, 529 |
| Ampisilin + Meropenem | 1 | 526 |
| Ampisilin + Gentamisin + Netilmisin | 14 | 108, 111, 147, 152, 155, 156, 157, 158, 160, 161, 263, 290, 292, 293 |
| Ampisilin + Sefotaksim + Gentamisin | 13 | 7, 14, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 137, 145 |
| Ampisilin + Sefazolin + Gentamisin | 11 | 33, 34, 54, 82, 95, 103, 206 (L+), 234, 295, 516, 544 |
| Ampisilin + Amikasin + Gentamisin | 12 | 47, 119, 127, 146, 149, 231, 233, 245, 264, 268, 296, 518 |
| Ampisilin + Gentamisin + Meropenem | 3 | 132, 133, 134 |
| Ampisilin + Amikasin + Meropenem | 1 | 536 |
| Ampisilin + Sefazolin + Sefotaksim + Gentamisin | 3 | 38, 206 (L-), 521 |
| Ampisilin + Amikasin + Gentamisin + Netilmisin | 2 | 251, 279 |
| Ampisilin + Sefazolin + Gentamisin + Netilmisin | 2 | 35, 112 |
| Ampisilin + Sefazolin + Amikasin + Gentamisin | 1 | 533 |
| Ampisilin + Sefotaksim + Amikasin + Gentamisin | 1 | 534 |
| Ampisilin + Sefazolin + Sefotaksim + Amikasin + Gentamisin | 1 | 114 |
| Ampisilin + Sefazolin + Sefotaksim + Netilmisin + Meropenem | 1 | 527 |
| Ampisilin + Sefazolin + Sefotaksim + Amikasin + Gentamisin + Netilmisin | 1 | 532 |

### 3.3. *E. coli* Suşlarının Disk Difüzyon Yöntemiyle Belirlenen Antibiyotik Duyarlılıkları

Hızlı ve pratik antibiyotik direnç tarama yöntemiyle yapılan ön tarama sonucu çoklu direnç tespit edilen 86 *E. coli* suşunun uygulanan disk difüzyon tekniği neticesinde EUCAST Sürüm 9.0 (2019) zon sınır değerlerine göre direnç durumu Tablo 18'de gösterilmiştir.

**Tablo 18.** *E. coli* suşlarının EUCAST(sürüm 9.0) göre antibiyotik diski zon çapı değerleri *(n=86)*

| Suş No | Antibiyotikler | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **AMC** | **ATM** | **CTX** | **AK** | **CZ** | **CN** | **TE** | **CXM** | **AM** | **C** | **CİP** | **İPM** |
| 7 | - | - | - | - | - | - | + | + | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | + | - | - | + | - | + | - | - | - | - | - |
| 19 | - | - | + | - | - | + | - | - | - | + | - | - |
| 20 | + | - | - | + | - | - | + | - | - | - | - | - |
| 21 | + | - | - | - | + | - | - | + | - | - | + | - |
| 25 | - | + | - | - | + | - | + | + | - | - | - | - |
| 26 | - | - | - | + | - | - | - | + | - | + | - | - |
| 27 | + | - | - | - | - | - | + | + | - | - | - | - |
| 28 | + | - | - | + | + | - | + | + | - | - | - | - |
| 29 | + | + | - | + | + | + | - | + | - | - | - | - |
| 33 | + | + | - | + | + | - | - | + | - | - | - | - |
| 34 | + | - | - | + | + | + | - | - | + | + | + | - |
| 35 | + | + | + | + | + | - | + | + | + | - | - | - |
| 38 | - | - | - | + | - | - | - | + | - | - | - | - |
| 47 | + | - | + | + | - | + | - | + | - | + | + | - |
| 53 | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 54 | + | - | - | + | + | - | + | + | - | - | - | - |
| 71 | - | - | - | + | + | + | - | - | - | - | - | - |
| 82 | + | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 83 | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 95 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - |
| 103 | + | + | - | - | - | - | + | - | - | + | - | - |
| 108 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 111 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - |
| 112 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - |
| 114 | + | + | + | + | + | - | + | + | + | - | + | - |
| 119 | - | - | - | - | + | - | - | + | - | - | - | - |
| 127 | + | - | - | + | + | - | - | + | - | | - | - |
| 132 | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 133 | + | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 134 | + | - | - | - | - | - | - | + | - | | - | - |
| 137 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 145 | + | - | - | - | - | + | + | + | - | + | - | - |
| 146 | - | - | - | - | - | - | + | + | - | + | - | - |
| 147 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | + | - |
| 149 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 152 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 155 | + | + | - | + | + | + | - | + | - | + | + | - |
| 156 | + | - | - | - | - | + | - | + | - | - | + | - |
| 157 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - |
| 158 | + | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - |
| 160 | + | + | - | - | - | - | - | + | + | + | - | - |
| 161 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - |
| 206+ | + | + | - | + | + | + | - | + | - | + | - | - |
| 206- | + | + | + | + | + | - | + | + | + | - | - | - |
| 231 | + | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - |
| 233 | - | - | - | - | + | - | - | + | + | - | - | - |
| 234 | + | + | + | + | + | - | + | + | + | - | - | - |
| 245 | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 251 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - |
| 263 | + | - | - | + | - | + | - | - | - | - | + | - |

**Tablo 18. devamı**

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 264 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 268 | - | + | - | - | - | + | + | + | - | - | + | - |
| 279 | - | - | - | + | - | - | - | - | + | - | - | - |
| 290 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + | + | - |
| 292 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - |
| 293 | - | + | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 295 | + | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - |
| 296 | + | - | - | + | - | - | - | + | - | - | + | - |
| 428 | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 444 | + | - | - | - | + | - | - | + | + | - | - | - |
| 445 | - | - | - | - | + | - | - | + | - | - | - | - |
| 450 | + | - | - | - | - | + | - | + | + | - | + | - |
| 472 | + | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - |
| 477 | + | - | - | + | + | + | + | + | + | + | - | - |
| 479 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 481 | + | - | - | - | + | - | - | - | + | - | - | - |
| 483 | + | - | - | - | + | - | - | + | - | - | - | - |
| 501 | - | - | - | + | - | - | + | - | - | - | + | - |
| 505 | + | + | - | + | + | + | - | + | - | + | - | - |
| 509 | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 515 | + | - | - | - | + | - | - | - | + | - | - | - |
| 516 | + | + | + | - | + | - | - | + | + | - | - | + |
| 517 | + | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 518 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 521 | + | + | + | - | + | - | - | + | + | - | + | - |
| 524 | + | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 526 | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | - |
| 527 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 529 | + | - | + | + | + | - | - | + | + | - | - | - |
| 532 | + | - | - | - | + | - | + | + | + | - | - | - |
| 533 | + | - | - | + | + | + | + | - | + | - | + | - |
| 534 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 536 | + | - | - | + | + | + | + | + | - | + | - | - |
| 537 | + | - | + | - | + | - | - | + | - | + | + | - |

*****Sefazolin için CLSI (2014) zon sınır değerleri referans alındı. ******Tetrasiklin için CLSI (2014) zon sınır değerleri referans alındı. AMC; Amoksisilin Klavulanik asit, ATM; Aztreonam, CTX; Sefotaksim, AK; Amikasin, CZ; Sefazolin, CN; Gentamisin, TE; Tetrasiklin, CXM; Sefuroksim, AM; Ampisilin, CIP; Siprofloksasin, İPM; İmipenem

Disk difüzyon testleri sonucunda tespit edilen antibiyotik dirençleri oranları Tablo 19'da gösterilmiştir. En yüksek direnç %59,3 ile amoksisilin-klavulanik aside, en düşük direnç %1,16 ile imipeneme karşı belirlenmiştir.

Disk difüzyon testleri sonucunda tespit edilen çoklu direnç profilleri ve sıvı dilüsyon (MİK) testi sonucuyla olan uyumunu gösteren veriler Tablo 20'de verilmiştir.

Disk difüzyon metodu ve MİK metodu arasında antibiyotik gruplarına göre bakıldığında yüksek oranda benzerlik olduğu gözlenmiştir. Disk difüzyonda zon çapı değerleri duyarlı ve dirençli alındığı, ara değerler alınmadığı için uyum düşük gözlenmektedir. Ancak ara değerler dikkate alındığında yüksek benzerlik (bu değerler belirtilmemiştir) bulunmaktadır.

**Tablo 19.** *E. coli* suşlarının disk difüzyon dirençleri (EUCAST sürüm 9.0'a göre) (n;86)

| Antibiyotikler | *E. coli* Suşlarının Disk Direnç Profili | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Duyarlı Suş Sayısı | Duyarlı Suş (%) | Dirençli Suş Sayısı | Dirençli Suş (%) |
| **Amoksisilin-klavulanik asit (AMC)** | 35 | 40,70 | 51 | 59,30 |
| **Aztreonam (ATM)** | 40 | 48,78 | 20 | 23,25 |
| **Sefotaksim (CTX)** | 72 | 83,72 | 12 | 13,95 |
| **Amikasin (AK)** | 21 | 24,41 | 33 | 38,37 |
| **Sefazolin (CZ)*** | 12 | 13,95 | 37 | 43,02 |
| **Gentamisin (CN)** | 29 | 33,72 | 19 | 22,09 |
| **Tetrasiklin (TE)*** | 52 | 60,46 | 22 | 25,58 |
| **Sefuroksim (CXM)** | 36 | 41,86 | 50 | 58,14 |
| **Ampisilin (AM)** | 64 | 74,41 | 22 | 25,58 |
| **Kloramfenikol (C)** | 67 | 77,90 | 19 | 22,10 |
| **Siprofloksasin (CİP)** | 51 | 59,30 | 17 | 19,76 |
| **İmipenem (İPM)** | 84 | 97,67 | 1 | 1,16 |

***Bu antibiyotikler için CLSI (2014) zon sınır değerleri referans alındı.

**Tablo 20.** *E. coli* suşlarının çoklu antibiyotik direnç profilleri

| *E. coli* Suş No | Antibiyotik Direnç Profili | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Disk Difüzyon Metodunda Direnç | Direnç Sayısı | Sıvı Dilüsyon Metodunda Direnç | Direnç Benzerlik Sayısı |
| **7** | TE, CXM | 2 | AM, CTX, CN | 3 |
| **14** | -* | 0 | AM, CTX, CN | 3 |
| **18** | ATM, CZ, TE | 3 | AM, CTX, CN | 3 |
| **19** | CTX, CN, C | 3 | AM, CTX, CN | 3 |
| **20** | AMC, AK, TE | 3 | AM, CTX, CN | 3 |
| **21** | AMC, CZ, CXM, CİP | 4 | AM, CTX, CN | 3 |
| **25** | ATM, CZ, TE, CXM | 4 | AM, CTX, CN | 3 |
| **26** | AK, CXM, C | 3 | AM, CTX, CN | 3 |
| **27** | AMC, TE, CXM | 3 | AM, CTX, CN | 3 |
| **28** | AMC, AK, CZ, TE, CXM | 5 | AM, CTX, CN | 3 |
| **29** | AMC, ATM, AK, CZ, CN, CXM | 6 | AM, CTX, CN | 3 |
| **33** | AMC, ATM, AK, CZ, CXM | 5 | AM, CZ, CN | 3 |
| **34** | AMC, AK, CZ, CN, AM, C, CİP | 7 | AM, CZ, CN | 3 |
| **35** | AMC, ATM, CTX, AK, CZ, TE, CXM, AM | 8 | AM, CZ, CN, NET | 5 |
| **38** | AK, CXM | 2 | AM, CZ, CTX, CN | 2 |
| **47** | AMC, CTX, AK, CN, CXM, C, CİP | 7 | AM, AK, CN | 2 |
| **53** | AMC | 1 | AM, CZ | - |
| **54** | AMC, AK, CZ, TE, CXM | 5 | AM, CZ, CN | 3 |
| **71** | AK, CZ, CN | 3 | AM, CZ | 1 |
| **82** | AMC, AK | 2 | AMP, CZ, CN | 1 |
| **83** | AMC | 1 | AM, CZ | - |
| **95** | CXM | 1 | AM, CZ, CN | 1 |
| **103** | AMC, ATM, TE, C | 4 | AM, CZ, CN | - |
| **108** | -* | 0 | AM, CN, NET | |
| **111** | CXM | 1 | AM, CN, NET | - |
| **112** | CXM | 1 | AM, CZ, CN, NET | 1 |
| **114** | AMC, ATM, CTX, AK, CZ, TE, CXM, AM, CİP | 9 | AM, CZ, CTX, AK, CN | 5 |

**Tablo 20. devamı**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **119** | CZ, CXM | 2 | AM, AK, CN | - |
| **127** | AMC, AK, CZ, CXM | 4 | AM, AK, CN | 1 |
| **132** | AK | 1 | AM, CN, MEM | 1 |
| **133** | AMC, CZ | 2 | AM, CN, MEM | - |
| **134** | AMC, CXM | 2 | AM, CN, MEM | - |
| **137** | -* | 0 | AM, CTX, CN | - |
| **145** | AMC, CN, TE, CXM, C | 5 | AM, CTX, CN | 2 |
| **146** | TE, CXM, C | 3 | AM, AK, CN | - |
| **147** | AMC, ATM, CTX, AK, CZ, CN, TE, CXM, AM, CİP | 10 | CN, NET, AM | 4 |
| **149** | -* | 0 | AM, AK, CN | - |
| **152** | AMC, ATM, CTX, AK, CZ, CN, TE, CXM, AM, C, CİP | 11 | AM, CN, NET | 3 |
| **155** | AMC, ATM, AK, CZ, CN, CXM, C, CİP | 8 | AM, CN, NET | 2 |
| **156** | AMC, CN, CXM, CİP | 4 | AM, CN, NET | 1 |
| **157** | CXM | 1 | AM, CN, NET | - |
| **158** | AMC, CXM | 2 | AM, CN, NET | - |
| **160** | AMC, ATM, CXM, AM, C | 5 | AM, CN, NET | 1 |
| **161** | CXM | 1 | AM, CN, NET | - |
| **206+** | AMC, ATM, AK, CZ, CN, CXM, C | 7 | AM, CZ, CN | 3 |
| **206-** | AMC, ATM, CTX, AK, CZ, TE, CXM, AM | 8 | AM, CZ, CTX, CN | 5 |
| **231** | AMC, CXM | 2 | AM, AK, CN | - |
| **233** | CZ, CXM, AM | 3 | AM, AK, CN | 1 |
| **234** | AMC, ATM, CTX, AK, CZ, TE, CXM, AM | 8 | AM, CZ, CN | 5 |
| **245** | AK | 1 | AM, AK, CN | 1 |
| **251** | C | 1 | AM, AK, CN, NET | - |
| **263** | AMC, AK, CN, CİP | 4 | AM, CN, NET | 2 |
| **264** | -* | 0 | AM, AK, CN | - |
| **268** | ATM, CN, TE, CXM, CİP | 5 | AM, AK, CN | |
| **279** | AK, AM | 2 | AM, AK, CN, NET | 2 |
| **290** | AM, C, CİP | 3 | AM, CN, NET | 1 |
| **292** | CXM | 1 | AM, CN, NET | - |
| **293** | ATM, CZ | 2 | AM, CN, NET | - |
| **295** | AMC, C | 2 | AMP, CZ, CN | - |
| **296** | AMC, AK, CXM, CİP | 4 | AM, AK, CN | 1 |
| **428** | AMC | 1 | AM, CZ | - |
| **444** | AMC, CZ, CXM, AM | 4 | AM, CZ | 3 |
| **445** | CZ, CXM | 2 | AM, CZ | 2 |
| **450** | AMC, CN, CXM, AM, CİP | 5 | AM, AK | 2 |
| **472** | AMC, AM | 2 | AM, CZ | 1 |
| **477** | AMC, AK, CZ, CN, TE, CXM, AM, C | 8 | AM, AK | 3 |
| **479** | -* | 0 | AM, CZ | - |
| **481** | AMC, CZ, AM | 3 | AM, CZ | 2 |
| **483** | AMC, CZ, CXM | 3 | AM, CZ | 2 |
| **501** | AK, TE, CİP | 3 | AM, CZ | - |
| **505** | AMC, ATM, AK, CZ, CN, CXM, C | 7 | AM, CZ | 2 |
| **509** | AMC | 1 | AM, CZ | - |
| **515** | AMC, CZ, AM | 3 | AM, CZ | 2 |
| **516** | AMC, ATM, CTX, CZ, CXM, AM, İPM | 7 | AM, CZ, CN | 4 |
| **517** | AMC, AK | 2 | AM, CZ | - |
| **518** | -* | 0 | AM, AK, CN | - |
| **521** | AMC, ATM, CTX, CZ, CXM, AM, CİP | 7 | AM, CZ, CTX, CN | 4 |

| **Tablo 20. devamı** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **524** | AMC, CZ | 2 | AM, CZ | 1 |
| **526** | ATM, AK, CN, CXM, C | 5 | AM, MEM | - |
| **527** | -* | 0 | AM, CZ, CTX, NET, MEM | - |
| **529** | AMC, CTX, AK, CZ, CXM, AM | 6 | AM, AK | 2 |
| **532** | AMC, AK, CZ, CN, TE, AM, CİP | 7 | AM, CZ, CTX, AK, CN, NET | 4 |
| **533** | AMC, AK, CZ, CN, TE, AM, CİP | 7 | AM, CZ, AK, CN | 4 |
| **534** | -* | 0 | AM, CZ, CN | - |
| **536** | AMC, AK, CZ, CN, TE, CXM, C | 7 | AM, AK, MEM | 2 |
| **537** | AMC, CTX, CZ, CXM, C, CİP | 6 | AM, CZ | 3 |

AMC: Amoksisilin-Klavulanik Asit; TE: Tetrasiklin; ATM: Aztreonam; CXM: Sefuroksim;AM: Ampisilin; C: Kloramfenikol; CTX: Sefotaksim; CİP: Siprofloksasin; İPM: İmipenem;AK: Amikasin; CZ: Sefazolin; CN: Gentamisin, *; Disk difüzyon metodunda CLSI'ye göre ara zonda bulunmaktadır.

Çoklu antibiyotik direnci disk difüzyon yöntemine göre kıyaslandığında çok farklı antibiyotik kombinasyonları içerdiği gözlenmiştir. En yüksek antibiyotik direnci birlikteliği Çayeli ilçesi Kaçkar köyünden izole edilen 147 nolu ve Pazar ilçesi Darılı köyünden izole edilen 152 nolu suşlarda sırasıyla 11 ve 10 ayrı antibiyotiğe birlikte direnç belirlendi (Tablo 21). Direnç profiline bakıldığında amoksilin klavulonat ve sefuroksim en fazla gözlenen ortak dirençli antibiyotik olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 21.** Disk difüzyon metoduna göre çoklu direnç tablosu

| **Suş no** | **Antibiyotik birliktelikleri** | **Antibiyotik sayısı** |
|---|---|---|
| **147** | AMC, ATM, CTX, CXM, AK, CZ, CİP, TE, AM, CN, | 10 |
| **152** | AMC, ATM, CTX, CXM, AK, CZ, CİP, TE, AM, CN, C, | 11 |
| **114** | AMC, ATM, CTX, CXM, AK, CZ, CİP, TE, AM, | 9 |
| **155** | AMC, ATM, CXM, AK, CZ, CN, C, CİP | 8 |
| **35, 206(-), 234** | AMC, ATM, CXM, AK, CZ, TE, CTX, AM, | |
| **477** | AMC, CXM, AK, CZ, CN, TE, AM, C | |
| **34** | AMC, AK, CZ, CN, AM, CİP, C | 7 |
| **47** | AMC, CXM, CTX, AK, CN, C, CİP | |
| **206(+), 505** | AMC, CXM, ATM, AK, CN, CZ, C | |
| **516** | AMC, CXM, ATM, CTX, CZ, AM, İPM | |
| **521** | AMC, CXM, ATM, CTX, CZ, AM, CİP | |
| **532, 533** | AMC, AK, CZ, CN, TE, AM, CİP, | |
| **536** | AMC, AK, CZ, CN, TE, C, CXM, | |
| **29** | AMC, CXM, ATM, AK, CZ, CN, | 6 |
| **529** | AMC, CXM, CTX, AK, CZ, AM | |
| **537** | AMC, CXM, CTX, CZ, C, CİP | |
| **28, 54** | AMC, CXM, AK, CZ, TE, | 5 |
| **33** | AMC, CXM, ATM, AK, CZ, | |
| **145** | AMC, CXM, CN, TE, C | |
| **160** | AMC, CXM, ATM, AM, C | |
| **450** | AMC, CXM, CN, AM, CİP | |
| **268** | ATM, CXM, CN, TE, CİP | |
| **526** | ATM, CXM, AK, CN, C | |
| **21** | AMC, CXM, CZ, CİP | 4 |
| **25** | ATM, CXM, CZ, TE, | |

**Tablo 21 devamı.**

| | | |
|---|---|---|
| **127** | AMC, CXM, AK, CZ, | 4 |
| **156** | AMC, CXM, CN, CİP | |
| **296** | AMC, CXM, AK, CİP | |
| **263** | AMC, AK, CN, CİP | |
| **103** | AMC, ATM, TE, C | |
| **18** | ATM, CZ, TE | 3 |
| **19** | CTX, CN, C | |
| **20** | AMC, AK, TE | |
| **27** | AMC, CXM, TE | |
| **481, 515** | AMC, CZ, AM | |
| **483** | AMC, CXM, CZ | |
| **26** | CXM, AK, C | |
| **146** | CXM, C, TE | |
| **233** | CXM, CZ, AM | |
| **71** | AK, CZ, CN | |
| **290** | AM, C, CİP | |
| **501** | AK, TE, CİP | |
| **7** | CXM, TE, | 2 |
| **38** | CXM, AK, | |
| **119** | CXM, CZ, | |
| **82** | AMC, AK | |
| **133, 445** | AMC, CZ | |
| **134, 158, 231** | AMC, CXM | |
| **295** | AMC, C | |
| **472** | AMC, AM | |
| **293** | ATM, CZ | |
| **279** | AK, AM | |

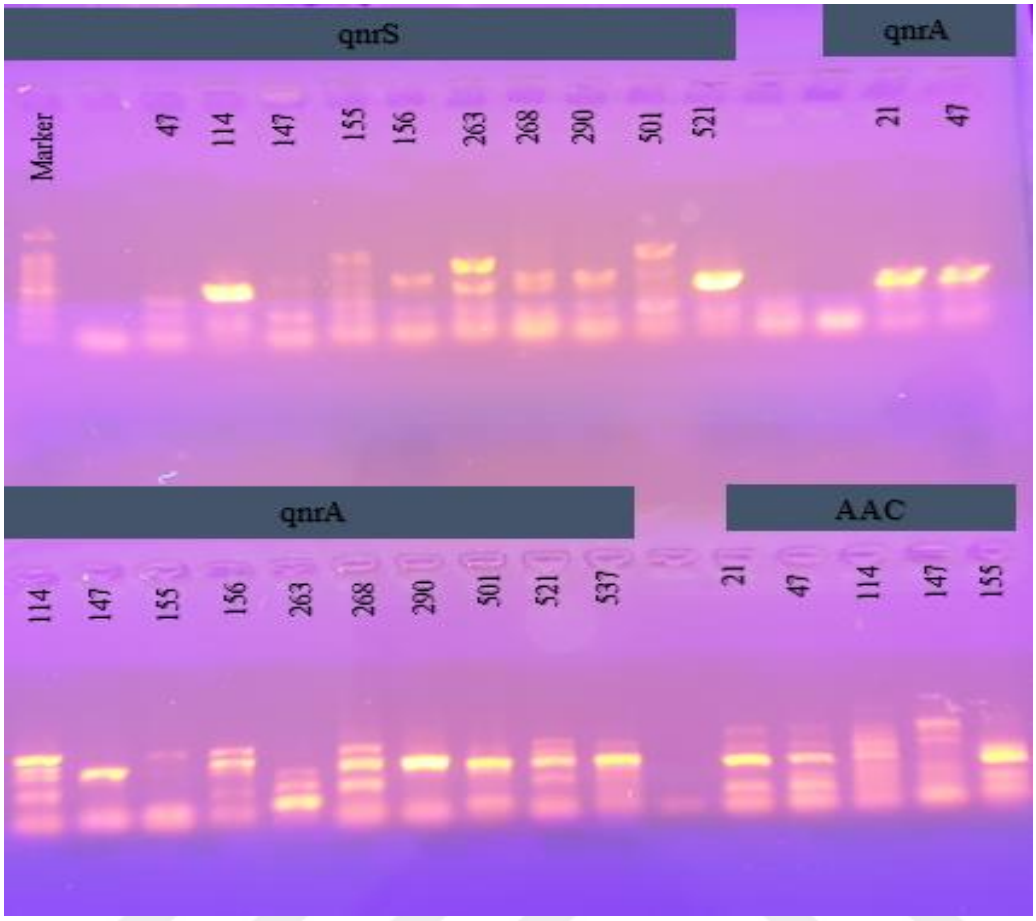
### 3.4. PZR Amplifikasyonu Test Sonuçları

Çalışmada hem sıvı dilüsyon hem de disk dizffüzyon yöntemine göre antibiyotik direnci gözlenen suşlar belirlendikten sonra plazmit ya da kromozomal aracılı direncin varlığını belirlemek amacıyla moleküler tekniklerle direnç genleri araştırıldı. Bu amaçla Tablo 13'teki spesifik primerler kullanılarak PZR yapıldı.

**Tablo 22.** Direnç geni tespit edilen suşlar (n=86)

| Gen | Suş Sayısı | Suş Numarası |
|---|---|---|
| *bla*TEM | 12 | 47, 119, 160, 206$^{(-)}$, 233, 234, 245, 251, 263, 477, 501, 505 |
| *bla*SHV | 7 | 27, 111, 145, 155, 292, 444, 450 |
| *bla*OXA | 0 | - |
| *bla*PER | 8 | 34, 53, 82, 155, 295, 472, 483, 521 |
| *bla*CTX-M-1 | 0 | - |
| *bla*CTX-M-2 | 0 | - |
| *qnr-A* | 10 | 21, 47, 114, 147, 156, 268, 290, 501, 521, 537 |
| *qnr-S* | 8 | 47, 114, 156, 263, 268, 290, 501, 521 |
| *qnr-B* | 11 | 47, 114, 147, 155, 156, 263, 268, 290, 501,521,537 |
| *Aac* | 12 | 21, 47, 114, 147, 155, 156, 263, 268, 290, 501, 521, 537 |
| *tetA* | 15 | 20, 25, 35, 114, 145, 146, 147, 160, 206 (-), 234, 268, 501, 516, 529, 536 |

Beta-laktam antibiyotiklere dirençli oldukları belirlenen suşlarda *bla*TEM, *bla*SHV, *bla*CTX-M-1, *bla*CTX-M-2, *bla*OXA ve *bla*PER genleri ; kinolon grubu antibiyotiklere dirençli olan suşlarda *qnr*A, B ve S; aminoglikozid direnci içeren suşlarda *aac* gen bölgeleri ve tetrasiklin direnci içeren suşlarda ise *tetA* direnç genleri araştırıldı (Tablo 22, Şekil 15). Penisilin grubu direnç geni içeren suş sayısının 26 olduğu, bu grupta en yüksek direncin sırasıyla *bla*TEM, *bla*PER ve *bla*SHV genleri olduğu belirlendi.




**Şekil 15**. *qnrA-S* ve *aac* genlerinin PZR görüntüleri

# 4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Sağlıklı ve güvenli içme ve kullanma suyu elde edilerek tüketime verilmesi ve insanlara bu şekilde ulaştırılması, halk sağlığı açısından son derece önem arz etmektedir. DSÖ istatistiklerine göre, gelişmekte olan ülkelerde tespit edilen hastalıkların kaynağının %80'inin içme suyu olduğu bildirilmektedir (Balkaya, 2005). DSÖ'ce dünyada yaklaşık 2,1 milyar insanın güvenli olmayan içme suyu kullanmaya devam ettiği, yıllık ortalama 200 milyon insanın içme-kullanma suyu kaynaklı hastalıklara yakalandığı ve 2 milyondan fazla insanın ise sağlıksız sulardan bulaşan hastalıklar sebebiyle öldüğü bildirilmektedir (WHO and UNICEF, 2017).

Su kirliliği; su kaynaklarının fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik, radyoaktif ve ekolojik özelliklerinin negatif olarak değişmesi şeklinde gözlemlenen ve direkt ya da dolaylı olarak yaşamsal kaynaklarda, insanların sağlık durumunda, balıkçılık faaliyetlerinde, su kalitesinde ve suyun çeşitli amaçlarla kullanılmasında sorun teşkil edici bozulmalara sebep olacak madde ya da enerji atıklarının su kaynaklarına verilmesi şeklinde tanımlanabilmektedir (Dorak vd., 2019). Doğadaki su döngüsü esnasında çeşitli organik atıklardan inorganik tuzlara ve canlı organizmalara kadar birçok maddeyi bünyesine alan su, kirlenerek direkt tüketilebilme özelliğini yitirmektedir. İçme ve kullanma sularıyla ilgili en sık karşılaşılan ve en önemli risk faktörü olarak görülen durumun mikrobiyolojik kirlilik olduğu bilinmektedir.

Su kaynakları birçok patojen mikroorganizma için uygun bir yaşam alanı oluşturur. "İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmeliğe" göre, içme ve kullanma sularının 100 ml'sinde Koliform bakteri, *E. coli* ve *Enterococcus* bulunmamalıdır. İçme ve kullanma sularında bulunabilen kirletici unsurlar, yeraltına sızan kirli sulardan ve özellikle gerekli şartları taşımayan atık su sistemlerinden kaynaklanmaktadır (Tickner ve Geiser, 2004). Sularda mikrobiyolojik olarak kirliliğe sebep olan bakteri, virüs ve diğer hastalık etkeni mikro canlıların kaynağı genellikle hasta ya da hastalığı taşıyan insan ve hayvan dışkılarıdır. Sular fekal kökenli kirliliğin yanında, toprak ve bitkilerde doğal olarak bulunabilen çeşitli mikroorganizmalarla da temas etmesiyle kirlenebilmektedir. Her ne kadar bu mikroorganizmalar için hastalık oluşturucu değerlendirmesi yapılmasa da opportunist enfeksiyon etkenleri içerebilmekte ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Irmak, 2008).

Rize'de coğrafik şartlar sebebiyle yerleşim alanları genellikle sahil şeridi ve

vadilerde akarsu kenarlarında yoğunlaşmaktadır. İçme ve kullanma suyu ihtiyacı: Merkez, Çayeli, Derepazarı, İyidere ve Kalkandere ilçeleriyle, Muradiye, Salarha, Kendirli beldeleri ve 20 köyde yüzeysel kaynaktan beslenen Andon Arıtma Tesisinden; Ardeşen, Pazar ve Fındıklı ilçelerinde kaynak ve kuyu sularından; Çamlıhemşin, Hemşin ve İkizdere ilçelerinde kaynak sularından; Güneysu ilçesinde yüzeysel sudan beslenen arıtma tesisinden; köylerde ise arıtmasız ve dezenfeksiyondan yoksun yüzeysel sulardan ve kaynak sularından karşılanmaktadır.

Çalışmada; Tablo 9'da verilen Mayıs 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında Rize il genelinden alınan 1679 adet kontrol izlem numunelerinde il/ilçe/belde yerleşim yerlerinde uygunsuzluk oranı %24,03, köylerde ise bu oran %88 olmak üzere il geneli uygunsuzluk oranı %74,21 olarak bildirilmektedir (ÇBS, 2021). Tablo 10'da verilen denetim izlem numunelerinde ise il/ilçe/belde yerleşim yerlerinde uygunsuzluk oranı %34,21, köylerde ise bu oran %92,88 olmak üzere il geneli uygunsuzluk oranı %88,32 olarak tespit edilmiştir. Mayıs 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında Rize il genelinden toplam 2167 numune üzerinden oranlama yapıldığında; il/ilçe/belde yerleşim yerlerinde uygunsuzluk oranı %25, köylerde ise uygunsuzluk oranı %89,24 olmak üzere il genelinde bu oran %77,38 olarak karşımıza çıkmaktadır.

Rize iline ait köylerin çoğunluğu altyapıdan yoksun olup, evsel atıkların bertarafı genellikle, gerekli şartları taşımayan foseptik çukurlarla idame ettirilmektedir. Kırsal yerleşimde mikrobiyal kirliliğin önemli bir sebebi bölgenin bol yağış almasıdır. Gerekli şartları taşımayan bu foseptik çukurlardan gerek kaynak sularına gerekse yüzeysel sulara yağışlar nedeniyle olan sızmalar, içme ve kullanma sularında çevre orjinli mezofilik mikroorganizmaların karışımı ile bakteriyolojik kirliliğe sebebiyet vererek ciddi halk sağlığı problemlerine neden olabilmektedirler. Tüm bu sebepler dikkate alındığında Tablo 9 ve 10'da gözlenen kirliliğin beklenen bir sonuç olduğu gözlenmiştir. Kent merkezlerinde klorlamanın yapılmış olmasından dolayıdır ki bakteriyel kirlilik kırsal yerleşime oranla çok daha düşük olduğu izlenmiştir.

Çalışmamızda Rize merkez ve 11 ilçesinde yıl içerisinde alınan toplam 2167 kontrol /denetim örneklerinden 544 *E. coli* suşu saflaştırılmış ve antibiyotik direnci açısından değerlendirmeye alınmıştır (Tablo 15). İlçelerin coğrafik yapısı ve kırsal yerleşim lokasyon sayılarına ve kullanılan su miktarına göre örnekleme yapılmaktadır. Çalışmada köylerden alınan örneklerde daha fazla sayıda *E. coli* izolasyonu yapılması, bu suların klor içermemesinden ve yüzeysel kontaminasyonun yoğunluğundan

kaynaklandığı kanaatine varılmıştır. En yüksek *E. coli* kirliliğin Ardeşen ilçesine ait köylerde olduğu (%93) gözlenirken en düşük İkizdere ilçesine ait köylerde (%20.45) olduğu gözlenmiştir. Örneklerde Ardeşen ilinde toplam 116 örnek alınmış, 87 örneğin uygun olmadığı belirlenmiş, uygun olmayan bu örneklerin %93.1'inde *E. coli* varlığı belirlenmiştir. Diğer tüm ilçelerde ve il merkezinde *E. coli* kontaminasyonu %20.1 ile %36,36 aralığında değişmekte olduğu belirlendi. Bu durum özellikle köylerde içme/kullanma suyu olarak kullanılan suların yoğun bir yüzeysel kirlilik karışımı ile karşı karşıya kaldığını göstermektedir. Ardeşen ilçesinin jeolojik yapısının ve yerleşim alanlarının sık/kalabalık olmasının su kaynaklarının daha fazla kirlenmesine neden olduğu düşünülmektedir.

Rize ilinde merkezi yerleşim yerleriyle köyler arasındaki kirlilik düzeylerindeki farklılık temel olarak; merkezi yerleşim yerlerinde yeterliliğinde ve sürekliliğinde aksaklılar olsa da suların şebekeye verilmeden önce arıtım ve klorlama gibi işlemlere tabi tutulmasına karşılık, köylerin neredeyse tamamında arıtım ve klorlama yapılmadan yüzeysel ve kaynak sularının içme-kullanma suyu olarak kullanılmasından ileri geldiği düşünülmektedir.

Çamur vd. (2019), ülkemizde içme-kullanma suyunun kalite standartlarına uygunluğunu izleyen/denetleyen sağlık personelinin uygunsuzluk nedenleri ve çözüm önerileri hakkındaki görüşlerini öğrenmek amacıyla yaptıkları çalışmada; 81 İl Sağlık Müdürlüğü'ne elektronik ortamda anket formu gönderilerek toplam 79 ilde içme-kullanma suyu kalitesini izleyen 496 personele ulaşılmış, katılımcıların %66,8 mikrobiyolojik uygunsuzluk nedeni olarak su sağlama ve dağıtım sistemine ait sorunlar ile etkin bir dezenfeksiyon işleminin olmamasını göstermiştir. Dünyanın birçok yerinde olduğu gibi ülkemizde de etkinliliği, kolay uygulanabilirliği ve ucuz oluşu gibi avantajları sebebiyle suların dezenfeksiyonunda genellikle klorlama yöntemi kullanılmaktadır. Akgör vd. (2006), yaptıkları çalışmada, Aydın şehir merkezinde şebekenin farklı noktalarından alınan 924 adet su numunelerinde bakiye klor miktarı ile suyla bulaşan hastalıkların görülme sıklığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve bakiye klor miktarının arttıkça ishal vakalarının azaldığını tespit etmişlerdir. Avcı vd. (2014) yaptıkları çalışmada; Malatya'da 2012 yılında toplamda 1502 adet kontrol izlem numunelerinin sonuçlarını "İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmeliğe" göre değerlendirilerek sularda bakiye klor miktarının azaldığı aylarda uygunsuzluk oranlarının arttığını, ayrıca uygunsuzluk oranlarının il/ilçe/belde merkezlerinden

köylere doğru gidildikçe artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar çalışmamız ile benzer olduğu gözlenmektedir.

Van ve yöresindeki içme ve doğal kaynak sularının koliform grubu ve *E. coli* yönünden incelenmesi amacıyla 24 doğal kaynak ve 176 şebeke suyu olmak üzere değişik yerlerden toplam 200 su örneği toplanmıştır. Membran filtrasyon tekniği kullanılarak %17.5 koliform ve %10 *E. coli* varlığı bildirilmiştir (Ekici vd., 2010). Patır vd. (1992), Elazığ bölgesindeki 23 kuyu suyundan %50'sinde *E. coli* bulunduğunu belirlemişlerdir. Köksal vd. (2007) İstanbul'un içme suyu kaynakları ve şebeke sularını indikatör ve bazı patojen bakteriler açısından değerlendirdikleri bir çalışmada şebeke sularında %5 koliform ve %2 *E. coli* bulduklarını bildirmişlerdir. Hasde vd. (2002) Ankara'da inceledikleri 28 kuyu suyundan %50'sinde *E. coli* bulunduğunu tespit etmişlerdir.

Toprak, büyük bir mikrobiyal çeşitliliğe sahip ve oldukça heterojen bir ortamdır (Or vd., 2007). Meteorolojik faktörler, üst toprak katmanlarındaki faaliyet ve mekanizmaları etkileyerek toprak termofilik/mezoflik/psikrofilik bakterilerinin aktivasyonuna neden olur (Portillo vd., 2012). Mezofiller, 20 °C ile 45 °C arasındaki orta sıcaklıklarda ve 30-39 °C aralığında optimum büyüme sıcaklığına sahip mikroorganizmalardır. Hayvanlar ve insanlar için tehlikeli olan patojenlerin çoğu normal insan vücut sıcaklığında (37 °C) büyüyebilen mikroorganizmalardır. Hem toprak hem de su ortamlarından izole edilirler. Topraktaki mikroorganizmalar, su akışındaki değişiklikler ve hücre hareketliliği gibi faktörlere bağlı olan taşınma mekanizmalarıyla suya ulaşabilirler. Bu nedenle, ister sızma isterse yüzey akışı olsun, suyun izlediği yol, bakterilerin hareket yönünü belirler ve su kaynaklarının mikrobiyal kirliliğine neden olur (Bitton ve Harvey 1992).

Çalışmamızda izole edilen suşlarda çevresel ya da insan kaynaklı direnç genlerinin varlığı ve antibiyotik direncinin araştırılması planlandı. Ancak çok sayıda izole edilen suşlarda antibiyotik direnci araştırmak hem maliyet hem de zaman açısından oldukça büyük zorluklar içermektedir. Bu sebeple belli başlı grup temsilcisi antibiyotiklere karşı hızlı ve pratik tarama yapılarak dirençli suşların seçilmesi hedeflendi. Bu amaçla ilk olarak bu çalışmada MİK tekniği esas alınarak bir metod geliştirildi. Bu metoda göre suşların antibiyotiklere olan direnç/duyarlılık sınırı baz alınarak iki tekrarlı seri dilüsyonlar yapıldı. Dilüsyonlar Eliza plaklarında 100 mikrolitre gibi küçük hacimlerde ve dirençlilik sınırı baz alınarak (bir alt ve bir üst dilüsyonlar

olmak üzere) her suş için üç ayrı dilüsyonda üreyebilme özelliği test edildi. Bu yöntemle çok sayıda suşun tek bir Eliza plakası kullanılarak direnç sınırı üstünde ya da altında olup olmadığı belirlenebilmektedir. Bu amaçla; hücre duvarı sentez inhibitörü olan β-Laktam grubu antibiyoriklerden; ampisilin (penisilin alt grubundan), sefazolin (1. kuşak sefalosporin), sefotaksim (3. kuşak sefalosporin), meropenem (karbapenem alt grubundan), protein sentez inhibitörü olan aminoglikozid antibiyotiklerden gentamisin, amikasin ve netilmisin eldeki mevcut imkanlar dahilinde seçilerek tarama yapılmıştır. Bu metod sayesinde toplam 495 adet suşun, seçilen 7 antibiyotiğe karşı çoklu direnç içeren ve direnç alt/üst sınır değerleri (MİK) aralığında üç ayrı dilüsyonda üreyebilme özelliği gösteren 86 suş belirlendi (Tablo 17). Bu izolatların test edilen antibiyotiklere karşı dirençli olduğu sonucuna varıldı. Antibiyotikler genel olarak grup temsilcileri olması, kolay bulunabilmesi ve uygun maliyetli olması özelliklerine göre seçildi. Bu sayede çok sayıda suşun kısa sürede taranması sağlandı. Elde edilen sonuçlara bakıldığında bu metodun geliştirilerek kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Sıvı dilüsyon metoduna göre Tablo 16'da gösterildiği üzere en yüksek direnç beklendiği gibi %80 (396) olarak ampisilinde belirlendi. Sıvı dilüsyon çalışmasında çoklu direnç belirlenen 86 suş içinde (Tablo 17) genel olarak bakıldığında sırasıyla en fazla ampisilin+sefazolin birlikteliğine (17 suş), ampisilin+gentamisin+netilmisin (14 suş), ampisilin+sefotaksim+gentamisin (13 suş), ampisilin+amikasin+gentamisin (12 suş) ve ampisilin+sefazolin+gentamisin (11) birlikteliklerinde gözlendi. Sefalosporin direnci %4-8 aralığında, aminoglikozid direnci %4-7 aralığında belirlendi. Toplam 7 (%1,4) suşta meropenem direnci belirlenmesi önemli bulundu.

Çoğu penisilin (ampisilin, metisilin, oksasilin) en iyi Gram pozitif bakteriler üzerinde çalışır, ancak ampisilin gibi bazı türevler Gram negatif bakteriler üzerinde de çalışır. Yarı sentetik bir β-laktam antibiyotik olan ampisilin (AMP), insan ve çiftlik hayvanlarında *E. coli* enfeksiyonunu tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak son zamanlarda direnç oranı artmıştır (Hidron vd., 2008; Zhang vd., 2012). AMP, bakterilerin aktif replikasyon aşamasında etkindir, bakteri hücre duvarının sentezini inhibe eder. Bakteriler genellikle bu antibiyotik grubuna β-laktamazları kodlayarak, hücre duvarındaki hedef proteini değiştirerek, dış zarın geçirgenliğini azaltarak ve ilaç akış pompasının ifadesini arttırarark direnç gösterebilir (Mubita vd., 2008; Thaker vd., 2012). *E. coli* izolatlarında beta-laktam-beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına karşı direnç yaygın olarak rapor edilmiştir. Direncin en önemli

nedeni TEM-1 beta-laktamaz enziminin aşırı üretilmesi ve dış membran geçirgenliğinde değişikliktir. Diğer nadir görülen nedenler inhibitörlere dirençli TEM (IRT) enzimi ve/veya kromozomal Amp-C beta-laktamaz enziminin üretimidir. Tüm beta-laktam-beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları bu mekanizmalardan aynı derecede etkilenmezler. Antibiyotiklerin gelişigüzel, yanlış kullanımı ve daha önce bildirildiği gibi (Okeke ve Lamikanra, 2001) standart altı antibiyotik tüketimi, yıllar içinde bu çalışmada kaydedilmiş verilerde olduğu gibi yüksek antibiyotik direnci oranına katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmektedir.

Sevim Çelik vd. (2005), yaptığı çalışmada Rize ili ve çevresindeki içme sularından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında aktarılabilir direnç ve tem-tipi β-laktamaz genlerinin araştırmıştır. Çalışmada izole edilen 117 *E. coli* suşu 11 farklı antibiyotiğe karşı direnci test edilmiş, bu suşların %61,5'inde çoğul antibiyotik direnci gözlenmiştir. Direnç oranları sırasıyla; %48,7 sulbactam- ampisilin, %47 ampisilin, %30,7 seftazidim, %27,3 sefuroksim, %19,6 trimetoprim sulfametaksazol, %17,9 amikasin, %15,3 netilmisin, %13,6 gentamisin, %12,8 tetrasiklin, %10,2 sefazolin ve %2,5 kloramfenikol olarak belirlenmiştir. Aynı bölgede geçmişte yapılmış olan bu çalışmada ilimiz çevre koşullarından izole edilen bakterilerde genel olarak ampisilin direnci %47'lerdeyken (Sevim Çelik vb., 2005), bugün %80'lere ulaşmış olması önemli bir sonuç olarak düşünülmektedir. Bu durumun muhtemel nedenlerinden biri yüksek olasılıkla MİK altı dilüsyonların çevre orjinli kaynaklara bulaşından ve bakteri temasından kaynaklanmış olabileceği, ancak bu konuda yine belirli periyotlarda benzer çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Bai vd. (2015) tarafından Şangay'daki Huangpu ve Yangtze Nehri'nden elde edilen kaynak suyu ve arıtım atıklarından izole edilen bakterilerde %75'inde çoklu antibiyotik direnci bildirilmiştir. Fakayode ve Ogunjobi (2018), Nijerya'nın Osun Eyaletindeki içme suyundan elde ettikleri izolatların on üç antibiyotiğe karşı duyarlılık testlerini yaptıkları çalışmada *Escherichia* ve *Klebsiella* izolatlarında en yüksek ampisiline (%80,9) karşı direnç tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ampisilin direncinin yüksek olması doğada var olan direnç ile ilişkili olduğu aşikardır. Özşavlı vd. (2018) yaptıkları çalışmada, Kilis'te içme ve kullanma suyu olarak kullanılan 6 farklı kaynağın fekal kirlilik durumu incelenmiştir. İncelenen örnekler mevsimsel (ekim, ocak, nisan ve temmuz) olarak alınmış ve "En Muhtemel Sayı Yöntemi" ile total koliform durmunu test edilmiştir. Örneklerden izole edilen suşların antibiyotik direnç profilleri;

amoksisiline (%77,5), ampisiline (%100), sefazoline (%65) ve sefoksitine (%65) dirençli olarak belirlenmiştir.

Direnç sınırının üstünde olan 86 suş daha sonra disk difüzyon tekniği (Kirby-Bauer yöntemi) kullanılarak; amoksisilin klavulanik asit (AMC), aztreonam (ATM), sefotaksim (CTX), amikasin (AK), sefazolin (CZ), gentamisin (CN) tekrasiklin (TE), sefuroksim (CXM), ampisilin (AM), kloramfenikol (C), siprofloksasin (CİP) ve imipenem (İPM) olmak üzere 12 antibiyotiğe karşı EUCAST sınır değerleri referans alınarak zon çapları belirlendi (Tablo 18). Değerler duyarlı ve dirençli olarak alınmış olup EUCAST sisteminde ara değer duyarlı olarak alınmış olduğundan dolayı çalışmada da bu değerler duyarlı kabul edilmiştir. Sıvı dilüsyon tekniğinde belirlenmiş olduğumuz gibi disk difüzyon testinde de suşların büyük çoğunluğunda çoklu direnç gözlenmiştir. Bu durum yapılan "Pratik Tarama Testi" nin de çok yerinde ve doğru sonuç verdiğini göstermiştir. Seçilen 86 suş arasında en yüksek antibiyotik direnci sırasıyla %59,3 ile amoksisilin-klavulanik asit, %58,14 sefuroksim, sefazolin %43,02 ve %38,37 amikasin gözlenirken en düşük direnç sırasıyla %1,16 ile imipeneme ve %13,95 ile sefotaksim'e karşı gözlenmiştir (Tablo 19). Bu sonuçlar seçilen suşların her iki metod ile de doğrulanmış şekilde en az 2 antibiyotiğe karşı yüksek direrнç içerdiğinin bir göstergesidir.

Antibiyotik direnci çalışmasının her iki metodu kıyaslandığında (Disk difüzyon ve MİK metodu arasında) seçilen 86 suştan 31'inde uyum gözlenmezken, 55 (%64) suşta sonuçlar açısından önemli bir uyum olduğu belirlenmiştir (Tablo 20). Disk difüzyonda ara dirençler duyarlı kabul edilmiştir, bu sonuçlar sıvı dilüsyonda olduğu gibi dirençli kabul edilmiş olsaydı bu oran %80'lerin üstünde bir uyum gözlenecekti. Bu sonuçlar bir sonraki çalışmalarda MİK için seçilecek antibiyotiklerin biraz daha irdelenmesi gerektiğinin ve belki orta duyarlı suşların sıvı ortamda üreyemedikleri dikkate alınarak dirençli kabul edilmesi durumunda daha tutarlı sonuçlar alınacağını göstermektedir. Hızlı tarama çalışmasında sadece 7 antibiyotik MİK için kullanılmış olup disk yönteminde kullanılan antibiyotiklerin tümü kullanıldığında uyum oranının çok daha yüksek olacağı düşünülmektedir. Sonuçlar değerlendirildiğinde geliştirdiğimiz tarama yöntemi çok sayıda suşun çoklu antibiyotik direncinin taranmasında pratik ve ucuz bir metod olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda kullanılan 86 *E. coli* suşundan disk difüzyon testinde sadece 9'unda test edilen antibiyotiklerden hiçbirine direnç gözlenmedi. Ancak bu 9 suşun

tümü en az bir antibiyotiğe karşı CLSI'ya göre orta duyarlı olarak belirlenmiştir (Tabloda gösterilmemiştir). Dolayısıyla disk difüzyon yöntemine göre suşların 64'ünün (%74,41) iki veya daha fazla antibiyotiğe karşı direnç gösterdiği belirlenmiştir. Toplam 86 suşun 12 antibiyotiğe olan direnci incelendiğinde en fazla sayıda antibiyotik grubu direnci içeren suşlar sırasıyla 152 nolu suş (11 antibiyotik dirençli), 147 nolu suş (10 antibiyotik dirençli) ve 114 nolu suş (9 antibiyotik dirençli) olduğu gözlenmiştir. İlk iki suş 114 no ile ortak antibiyotiklere karşı direnç içerdiği, 152 nolu suşun ise 147'den farklı olarak ekstra bir kloramfenikol direnci içerdiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar, suşların muhtemel bir integron gen kaseti taşıdığını ve halk sağlığı açısından büyük problem oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bu suşlarda plazmit izolasyonu yapılıp direnç geni araştırılmalıdır. Toplam 8 farklı antibiyotiğe dirençli bulunan 5 suştan; 35 nolu suş Derepazarı ilçesi Yanıktaş köyü, 155 nolu suş Derepazarı ilçesi Çukurlu köyü, 206(-) Merkez Örnek köyü, 234 nolu suş İkizdere ilçesi Güneyce köyü ve 477 nolu suş Merkez Ortapazar köyü istasyonlarından izole edilmiştir. Bu izolatlardan; 35, 206(-) ve 234 suşlarında 5 antibiyotiğe benzer direnç içermesi ilginç bulunmuş olup, bu durum kirlilik kaynağının altında yatan nedenin aynı olmuş olabileceğini düşündürmektedir. Toplam 7 farklı antibiyotiğe dirençli suş sayısı 9 olup bunlar arasındaki ilişkiye bakıldığında 516 ve 521 suşları arasında yanlızca bir antibiyotik farklı olduğu, farklı kaynaktan alınan 206(+) ve 505 nolu suşların benzer direnç özelliği göstermesi kirlilik kaynağı açısından benzer olduğunu düşündürmektedir. Suşlardan 532, 533 ve 536 kaynak suları açısından incelendiğinde kontaminasyon kaynağının benzer olduğu düşünülmektedir. Altı antibiyotiğe dirençli olan 29 ve 529 suşları karşılaştırıldığında ayrı ayrı yerlerden izole edilmelerine rağmen 5 antibiyotiğe karşı benzer direnç içermesi önemli bulunmuştur. Diğer 2-5 antibiyotiğe dirençli suşlarda da muhtemel benzerlikler olup ekolojik açıdan kıyaslanabilir ancak moleküler çalışma yapılmadıkça kaynak açısından değerlendirilemeyeceği düşünülmektedir.

Antibiyotiklerin birçoğu yaşadığımız ekosisteme insani faaliyetler sonucu yayılmaktadır. Bu nedenle, suda bulunan antibiyotik kalıntılarının potansiyel etkisi insani faaliyetler nedeniyle her geçen gün daha da artmaya devam etmektedir. Sucul ortamlarda antibiyotik kalıntılarının yaratabileceği etki endişe oluşturmaktadır. Öyle ki on metreden fazla derinliklerde bulunan yer altı sularında dahi bazı antibiyotiklerin saptandığı bildirilmiştir (Zhang vd., 2009). Birçok bakteri türü, bulaşıcı hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için antibiyotikler toplu olarak üretilmeye başlanmadan çok

önce antibiyotikleri tolere etme yeteneğini geliştirmişlerdir. Direnç mekanizmalarının eski ve halen devam eden evriminin önemli bir itici gücü, günümüzde farmasötik olarak kullanılan birçok antibiyotiğe benzer ikincil metabolitlerin doğal üretimi var olması ve mikroorganizmaların bu maddelerle temas etmiş olmasıdır. Direncin evriminde çevrenin rolünün ve insanlarda zaten dolaşan dirençli bakterilerin populasyonda direnç gelişimini tetiklediği bilinmektedir. Antibiyotik direnci, hem bir bakterinin önceden var olan genomundaki mutasyonlardan hem de yabancı DNA'nın alınmasından kaynaklanabilir. Bakterilerde antibiyotik direnci ile ilişkili mutasyonlar, antibiyotikle tedavi edilen hasta insan veya hayvan florasındaki bakterilerde kolaylıkla oluşabilir. Yeni direnç faktörlerinin oluşumu ile ilgili olarak, su, toprak ve oldukça değişken ekolojik nişlere sahip diğer ortamlar, insan ve evcil hayvan mikrobiyotasını büyük ölçüde aşan çeşitliliğe sahip eşsiz bir gen havuzu sağlar (Rinke vd., 2013; Schulz vd., 2017). Çevresel mikrobiyomun en çarpıcı özelliği, patojenler tarafından antibiyotiklerin etkisine karşı koymak için potansiyel olarak edinilebilecek ve kullanılabilecek çok sayıda gen sağlayan muazzam çeşitliliği içermesidir (Forsberg vd., 2012; Pawlowski vd., 2016). Doğal, yarı sentetik veya sentetik bileşikler olsun, şimdiye kadar onaylanmış tüm antibiyotik sınıfları, hedefledikleri patojenlerin en azından bazılarında dirençle karşılanmıştır.

Karayakar vd. (2004), Mersin ili kıyı bölgelerinden topladıkları su örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının 1. kuşak sefalosporinlerden sefazol (CF) ve 3. kuşak sefalosporinlerden seftriakson ile seftizoksime karşı doğal dirençlilik frekanslarını incelemiştir. Doğal direnç ve plazmit kaynaklı direnç en çok sefazole karşı oluşurken, sefazolin sırayla seftizoksim ve seftriaksona karşı gelişen direncin takip ettiğini ortaya koymuşlardır. Akkan ve Topkaraoğlu (2019), Giresun ili Batlama Deresi'nden izole ettikleri *E. coli* suşları üzerinde yaptıkları antibiyotik direnç araştırmasında; ampisiline %59, tetrasikline %50,8, nalidiksik aside %44,4, eritromisine %42,9, kloramfenikole %38,1, sefazoline %36, sefuroksime %35,9 ve sefotaksime %28,4 olarak direnç tespit edilmiştir. 7 izolat çalışmada kullanılan bütün antibiyotiklere karşı duyarlı, 3 izolat ise bütün antibiyotiklere karşı dirençli bulunmuştur. Ayrıca örneklerin çoklu antibiyotik direnç değer oranı %73,28 olduğu tespit edilmiştir.

Egervarn vd. (2017), yaptıkları çalışmada İsveç'teki beş su arıtma tesisinde Şubat-Kasım 2012'de toplanan yüzeysel su örneklerinde geniş spektrumlu sefalosporinaz

üreten *E. coli* (ESC-Ec) varlığı araştırıldı. Analiz edilen 98 yüzey suyu örneğinin 27'sinde ESC-Ec bulundu. Toplamda izolatların %74'ü çok dirençli olarak tespit edildi. Karbapenemlere dirençli izolat tespit edilmedi. Altı tip ESBL/pAmpC geni bulundu.

Malezya'daki arıtılmış kanalizasyon atıklarını ve yüzey suyu kaynaklarını içeren klinik olmayan ortamdan izole edilen patojenik bakteriler arasında antimikrobiyal direnç prevalansını ampisilin, amoksisilin, tetrasiklin, siprofloksasin ve eritromisin için duyarlılık testi disk difüzyon ve kültür temelli teknik kullanılarak araştırmıştır. Arıtılmış kanalizasyon atıklarından izole edilen *E. coli*'nin yaklaşık %82,13'ü, *K. pneumonia*'nın %78,56'sı, *E. faecalis*'in %80,94'ü ve *S. aureus*'un %71,41'i ampisilin, amoksisilin ve eritromisin dahil olmak üzere antibiyotiklere karşı çoklu dirence sahip olduğu bildirilmiştir (Adel vd., 2015).

Kazanılmış (edinilmiş) direnç iki süreç tarafından yönlendirilir. Dikey evrim veya mutasyon ve seçilim, doğal seçilime çok benzer. Bazen bakteriler kendiliğinden mutasyona uğrar. Kendiliğinden mutasyonlar nadirdir ve her yüz milyonda bir bakteride kendiliğinden mutasyon oluşur. Bununla birlikte, çok sayıda bakteri düşünüldüğünde, fark edilenden daha sık olur. Çoğu zaman mutasyona uğramış bakteriler ölür. Bir bakteri kolonisi bir antibiyotiğe maruz kaldığında, bakterilerin çoğu yok edilir. Hayatta kalanlar, ilaca direnmelerine izin veren bir mutasyona sahip olur. Bu bakteriler daha sonra çoğalır ve dirençli bir koloni gelişir (NLM, 2001). Antibiyotik direncinde hızla büyümenin en önemli etkeni insanlar değil hayvanlardan kaynaklanmaktadır. Antibiyotikler balık, sığır ve kümes hayvanı yemlerinde büyüme takviyesi olarak kullanılmaktadır. Hayvanların her yıl insanlardan 30 kat daha fazla antibiyotik aldığı tahmin ediliyor. Bu bir soruna neden oluyor çünkü yemdeki antibiyotikler hayvanlardaki enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılanlarla aynıdır. Bu nedenle, hayvan enfeksiyon kaparsa, yemde halihazırda kullanılan küçük miktarlar nedeniyle bakteri antibiyotiğe zaten dirençlidir. Diğer bir problem ise, hayvanların gübresinde bulunan ve daha sonra gübre için kullanılan antibiyotiğe dirençli bakterilerdir. Bu antibiyotikler toprak ve su yoluyla dolayısıyla yiyecek ve suyumuza geçer, böylece hayvanlarda dirençli bakterilerin insanlara geçişi sağlanmış olur (Levy, 1992).

Antibiyotikler çevreye salınarak karmaşık bir çevre sorunu yaratır. Antibiyotikler, insan, hayvancılık ve tarımda kullanılır ve bu durum çevrede varlığının artmasına neden olur. Çevresel antibiyotikler bir dizi risk oluşturur ve insan/hayvan sağlığı üzerinde önemli etkilere neden olur. Bununla birlikte, bu, antibiyotiğe dirençli

ve çoklu ilaca dirençli bakterilerin gelişmesinin sonucudur. Sağlık hizmetleri, hayvancılık ve mahsul işleme alanında, antibiyotik ilaçların tedbirsiz kullanımı antibiyotiğe dirençli bakteriler üretir. Bu tehdit, her yıl antibiyotiğe dirençli enfeksiyonlardan muzdarip tahmini 700.000 kişiyle, dünyadaki gelişmekte olan en derin tehdittir.

Antibiyotikler, hayvanlarda olduğu kadar insanlarda da enfeksiyonları tedavi etmek ve önlemek için kullanılan önemli bileşiklerdir (Bunce ve Hellyer, 2018). Antibiyotikler, hayvan gübrelerinin tarımda kullanılması ve tıbbi tedavide kullanılmaları yoluyla çevreye salınır ve genellikle çevreyi kirletir. Çoğu antibiyotik çevrede kalıcı olmasına rağmen (Ezzariai vd., 2018), bazıları biyolojik olarak parçalanabilir veya kısmen (Thiele-bruhn, 2003) ve de genellikle yavaş (Gartiser vd., 2007) parçalanabilir olduğu bildirilmektedir. Yüzey sularındaki, topraktaki ve ayrıca kanalizasyon arıtma sistemlerindeki mikroorganizmalar antibiyotikleri bozundurabilirler. Ampisilin, oksitetrasiklin, doksisiklin ve tiamfenikol içeren tortular önemli ölçüde bozulduğu (Maki vd., 2006), penisilin gibi β-laktam antibiyotikler, bakteriyel β-laktamazlar tarafından biyolojik olarak parçalanabildiği (Kümmerer, 2009) bildirilmektedir. Bununla birlikte, su sistemleri ve tortullarda florokinolon antibiyotiklerinin bozunması çok azdır (Lai ve Lin, 2009).

Antibiyotikler çevrede uzun süredir mevcuttur, ancak olumsuz etkiler yalnızca son birkaç on yılda gözlemlenmiştir. İnsan da dahil olmak üzere flora, fauna üzerindeki akut ve kronik etkileri hakkında çok sayıda yayın olmasına rağmen, bunların bireysel ve birleşik sağlık etkileri belirsizdir. Bu antibiyotiklerin çevresel akıbeti, etkisi ve potansiyel riskleri hakkında daha kapsamlı bir anlayış gereklidir. Artan antibiyotik direnci eğilimine karşı yeni önleme yöntemleri geliştirmek için, altta yatan direnç mekanizmalarının derinlemesine anlaşılması çok önemlidir. İnsan sağlığına yönelik tehditler göz önüne alındığında, çevresel antibiyotiklerin ortadan kaldırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda antibiyotiklere karşı sıvı dilüsyon ve disk difüzyon testiyle direnç belirlenen suşlarda yapılan direnç geni araştırması sonucunda çoklu direnç geni taşıyan suşlar belirlenmiştir (Tablo 22). Toplam 11 spesifik direnç geni primerleri kullanılarak yapılan çalışmada 86 suştan 41'inde en az 1 en fazla 5 direnç geni birlikteliği belirlenmiştir. Bu sonuçlarla modifiye sıvı dilüsyon tekniği ile antibiyotik direncinin belirlenmesinde başarılı olunabileceği sonucunu doğruladığı gibi direncin gen kaynaklı

olduğunu da göstermektedir. İncelenen *bla*OXA, *bla*CTX-M-1 ve 2 genlerini taşıyan suş belirlenememiştir. En yüksek direnç geni varlığı *tet*A, *aac* ve *bla*TEM genlerinde belirlendi. 155 nolu suşta *bla*SHV ve *bla*PER direnç geni birlikteliği belirlendi. Kinolon direnci için üç ayrı gen bölgesi araştırıldı ve toplamda 12 suşta direnç geni belirlendi. 47, 114, 156, 268, 290, 501 ve 521 suşlarında test edilen her üç kinolon direnç geni bölgesinin var olduğu, 147 ve 537 suşlarında *qnr*A ve B, 263 nolu suşta *qnr*B ve S genleri birlikteliği belirlenmiştir. Aminoglikozid direnç geni içeren suş sayısı 12 tane olup bu suşların tümü aynı zamanda en az bir ya da 3 kinolon direnç genini içerdiği belirlendi. Tetrasiklin direnç geni içeriği yönünden incelendiğinde toplan 15 suş belirlendi. 114, 147 268 ve 501 nolu suşların kinolon, aminoglikozid ve tetrasiklin antibiyotiklerine karşı çoklu direnç geni içerdikleri gözlendi. Suş 145'te *tet*A ve *bla*SHV; 160, 206(-), 234, 501 suşlarında ise *tet*A ve *bla*TEM direnç geni birlikteliği belirlendi.

Çevresel faktörler ve antropojenik aktivitelerin içme ve kullanma sularına olan etkinliğinin gözlenmesi açısından bu çalışmanın önem taşıdığı düşünülmektedir. Antibiyotik direncinin artan prevalansı göz önüne alındığında, doğal ortamdaki antibiyotiğe dirençli bakterilerin (ARB) antibiyotik direnci iletim mekanizmalarını ve göç dinamiklerini anlamak, kritik öneme sahiptir. Antibiyotiğe dirençli ve çoklu dirençli bakteri suşlarının sayısındaki artış, yirmi birinci yüzyılın önemli bir sağlık güvenliği sorunudur ve klinik uygulamalar için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Her yıl en az 700.000 kişi antibiyotiğe dirençli bakteriler ile temas nedeniyle öldüğü, DSÖ raporuna göre bu rakamın 2050'de 10.000.000'u geçmesi beklentisi bildirilmektedir (WHO, 2012; ECDPC, 2014). Ayrıca, sorunun ölçeği küreseldir ve tek tek uluslar veya bölgelerle sınırlı değildir. ARB'ler daha fazla göç ederek, doğal çevresel suşlarla etkileşime girebilir ve sonuçta çevresel bakterilerde çeşitli antibiyotik direnç genleri (ARG) için doğal bir rezervuar gelişimine yol açabilir (Marti vd., 2014).

Walia vd. (2004) kontamine olmuş içme sularından izole edilen *E. coli* suşlarında aktarılabilir antibiyotik direnç durumunu araştırdıkları çalışmada, izole edilen *E. coli* suşlarının birinin altı ve diğerinin ise yedi antibiyotiğe karşı dirençli olduğunu gözlemlemişlerdir. *E. coli* izolatlarında büyüklüğü yaklaşık olarak 1.4 Kb ile 40 Kb arasında olan bir veya daha fazla plazmit içerdiklerini, ampisilin ve tetrasiklin dirençlerini konjugasyon aracılığıyla diğer bakterilere transfer edebildiğini gözlemlemişlerdir. Bu sonuçlarda içme sularında potensiyel virülans genlerin kaynağı

olarak transfer edilebilir bir R-plazmidi taşıyan *E. coli* suşları hakkında önemli bir veri olmuştur.

Gaur vd. (1992) Hindistan'ın kırsal kesimlerinde içme sularından izole ettikleri koliform bakterilerin aktarılabilir antibiyotik direnci üzerine yaptıkları çalışmada, antibiyotik dirençli 117 izolatı konjugasyon deneyine tabi tutulmuş, yalnızca %15,3'ünün bu dirençleri alıcı *E. coli* K- 12 suşuna aktarabildiği bildirilmiştir. *E. coli* ve *Klebsiella* sp. türlerinin çoğul ilaç dirençli suşlarında yüksek seviyede R-plazmit transferi ile olduğunu gözlemlemişlerdir.

Enterik patojen sınıfının kaynağı insan dışkısıdır ve bu patojenlerin birçoğu için çiftlik hayvanları gibi sıcak kanlı hayvanlar ile vahşi memeliler ve kuşlar risk faktörleridir. İçme suyunun bu patojenlerle kontaminasyonu sıklıkla oluştuğu bilinmektedir. Kaynak sularının insan ve çiftlik hayvanları dışkılarıyla kirlenmesinde kanalizasyon sistemlerinin olmayışı, depolama rezervuarlarına veya şebekeye patojenlerin girişi, arıtma tesisislerinin olmayışı, açık depolama veya fiziksel eksiklikler neticesinde sızıntıların oluşumu gibi pek çok faktör yer almaktadır. Bu faktörlere şiddetli yağmurlar, kar erimesi ve su baskınları neticesinde yüzeyel ve yeraltı su kaynaklarının kontamine olması gibi doğal yollarla patojenlerin girişi eklenince mikrobiyal kirlilik daha da artmaktadır. Özellikle kırsal alanlarda klorlama sisteminin olmadığı köy ve mezralarda bu tür bulaşlar genellikle yaz aylarında artış göstermekte ve ciddi halk sağlığı problemlerine neden olmaktadır.

## 5. ÖNERİLER

Bu çalışma Rize merkez ve ilçelerine ait yerleşim birimlerinde içme ve kullanma sularının mikrobiyal kirliliğine neden olan *E. coli* suşlarında antibiyotik direnç profilinin pratik yöntemle ve disk difüzyon metoduyla araştırılması esas alınmıştır.

Çalışmada çok sayıda suşların pratik ve hızlı olarak antibiyotik direnci varlığı araştırılmıştır. Bu amaçla sıvı dilüsyon tekniği geliştirilmiştir. Bu metodun çoklu antibiyotik direnci taşıyan suşların belirlenmesinde etkin bir yöntem olarak kullanılabilirliği ortaya konmuştur. Ancak yöntemin daha da optimize edilerek grup temsilcisi antibiyotikler seçilerek uygulanabilirliği geliştirilebileceği düşünülmektedir.

Çalışmada geliştirilen sıvı dilüsyon yöntemi ile seçilen 544 suştan 86'sında çoklu antibiyotik direnci belirlenmiş ve disk düffüzyon metoduyla da doğrulanmış, ayrıca 41'inde direnç geni varlığı moleküler metodlarla ortaya konmuştur.

Antibiyotik direnç geni taşıyan suşlarda plazmit izolasyonu yapılmalı ve direnç geni plazmit üzerinde kodlanıp kodlanmadığı PZR tekniği ile belirlenmelidir.

Plazmit aracılı kodlanan direnç genlerinin konjugatif plazmit üzerinde olup olmadıkları transformasyon ile araştırılmalıdır.

Çevreye salınan antibiyotiklerin seçici baskısı, bakteriler arasında direnç genlerinin oluşması ve bu direnç genlerinin saprofit ya da patojen bakteriler arasında yayılmasına neden olmaktadır. Bu nedenle içme-kullanma sularında düzenli olarak yapılan mikrobiyolojik kirlilik tespitinin yanında, potansiyel direnç taşıyıcılıklarının da araştırılmasının halk sağlığı ve bilimsel çalışmalar açısından faydalı olacağı düşünülmektedir.

Rize genelinde özellikle köylerde çok yüksek olan mikrobiyolojik kirliliğin önüne geçilebilmesi adına, öncelikle içme-kullanma sularının, kaynaktan alınmasından tüketimine kadar şebeke ve sistemin fiziksel olarak uygun hale getirilmesi gerekmektedir. Su şebeke ve depolarının ilgili yerel idarelerce gerekli periyodik bakımları yapılmalı, uygun olmayan şebeke ve depolar için gerekli düzenlemeler acilen yapılmalıdır.

Su depolarında klorlama ekipmanları mümkünse yedekleriyle beraber bulunmalı ve şebeke uç noktalarında bakiye klor miktarı 0.2-0.5 ppm olacak şekilde düzenli ve sürekli klorlama sağlanmalıdır. Kullanılacak suların kaynak, kuyu veya yüzelsel orjinli olmasına bakılmaksızın "İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik"

kapsamında yeterli ve sürekli olarak klorlanması mikrobiylojik risklerin önlenmesi açısından yerinde olacaktır. İçme-kullanma su kaynaklarının güvenliğinin sağlanması için koruma alanlarının takibi sürekli yapılmalı, koruma alanı bulunmayan su kaynağı çevrelerine acilen koruma alanları oluşturulmalıdır.

Mikrobiyolojik kirliliğin altında yatan esas risk faktörü olan lağım suları için kanalizasyon sistemleri olmayan veya yetersiz kalan köy/belde ve belediyelerde gerekli düzenlemelerin acilen yapılmasının elzem olduğu, çalışmada belirlenen antibiyotik direnç profillerinde açıkça gözlenmektedir. Çok sayıda antibiyotiğe karşı tekli ve/veya çoklu direnç bulunmuştur. Bu sonuç su kaynaklarının insani faktörlerle etkilendiğinin ve antibiyotik direncinin özellikle de betalaktamaz antibiyotiklere olan direncin tetiklenmiş olduğunun bir göstergesidir. Ayrıca arazi şartları nedeniyle kanalizasyon sistemi yapılamayacak köylerde sızdırmasız foseptik çukurlarının yapılması sağlanmalıdır ve bu çukurlar periyodik olarak vidanjörlerle çekilip arıtma tesislerine boşaltılmalıdır. Yine özellikle hayvancılık yapılan köylerde hayvan atıklarının depolanması için gerekli usullere uyulmasının sağlanması ve hayvan atıklarının gübre olarak kullanılması amacıyla ev bahçelerinde ya da ortak alanlarda açıkta biriktirilmesinin önüne geçilmelidir.

Şebeke suyu kullanıldığı halde su deposu bulunan bina veya kurum/kuruluşlarca bu depolarının periyodik olarak temizliklerinin ve su analizlerinin yaptırılması gereklidir.

Aşırı yağışlar sebebiyle Rize ilinde meydana gelebilen sel felaketleri, arıtım tesislerinde ve şebekelerde sorunlara neden olduğundan mikrobiyolojik kirliliğe sebep olabilmektedir. Bu afet dönemlerinde ilgili kurum/kuruluş ve yerel idarelerce menşei bilinmeyen suların içilmemesi, şebeke sularının kaynatılıp soğutulmak suretiyle kullanılması yönünde halkı bilgilendirici anonslar yapılmasına önemle riayet edilmelidir.

Yine yerel idarelerce yapılacak rutin bakım ve onarım çalışmalarında vatandaşlar, su kesintilerine karşı alacağı önlemler ve özellikle kesinti giderildikten sonra muslukların bir süre akıtıldıktan sonra kullanılması hususunda bilgilendirilmelidir.

Mikrobiyolojik kirliliğin kontrol altına alınması ve sularla bulaşan hastalıkların önüne geçerek halkın sağlığının korunması ve bu vesileyle tedavi masraflarının azaltılarak kaynak israfının önüne geçilmesi için sulara yönelik yapılan çalışmalarda kurumlar arası işbirliğinin arttırılması gerektiği düşünülmektedir.

Yerel yönetim birimlerinin su sanitasyonu konusunda ekipman ve ilgili personelin bilgi eksikliği mikrobiyolojik kirlilikle mücadelede çok önemli bir engel teşkil etmektedir. Bu durumu önlemek adına ekipman eksikliği giderilmeli ve ilgili personellerin periyodik olarak eğitimlere alınarak güncel gelişme ve mevzuatlardan haberdar edilmesi sağlanmalıdır.

Rize ilinde bazı köylerin toplu olarak içme-kullanma suyu ihtiyacının grup suyu adı altında yüzeysel sulardan karşılandığı bilinmektedir. Bu şekilde yapılan veya yapılacak olan içme-kullanma su sistemlerinde "İçme Suyu Temin Edilen Suların Kalitesi ve Arıtılması Hakkında Yönetmelik" kapsamında uygun arıtma tesisi yapılması ve arıtımdan sonra suların klorlanarak tüketime sunulması gereklidir.

Mikrobiyolojik kirliliğin tespit edilmesi çalışmalarında, muhtemel bir sorun da "İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkındaki Yönetmelikte" belirtilen analizlerin yapılacağı laboratuarlarda personel ve akipmanın yetersiz olabilmesi; numune alınması, saklanması ve zamanında laboratuvara ulaştırılması esnasında ortaya çıkabilen olumsuzluklardır. Bu durumun önlemesi için; numune çalışması yürüten personellerin ekipman ve özellikle araç bakımından daha fazla desteklenerek, mevcut laboratuvar da hizmet tipi seviyesi yükseltilerek personel ve ekipman bakımından güçlendirilmelidir.

Çalışma süresince yapılan gözlemlerde halkımızın temiz içme-kullanma suyu temini konusunda yeterli bilgiye sahip olmadığı sonucuna varılmıştır. Özellikle vatandaşlara yönelik su dezenfeksiyonunun gerekliliği konusunda bilinçlendirme çalışmaları arttırılmalıdır.

Evsel atık sular antibiyotik dirençliliğinde en önemli kaynak olduğundan akılcı antibiyotik kullanım politika uygulamaları arttırılarak, antibiyotiklerin yoğun ve yanlış kullanımı engellenmelidir. Ayrıca enfeksiyon hastalıklarında erken tanının artması hedeflenerek viral enfeksiyonlarda gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi, enfeksiyon hastalıklarında antibiyogram testleri yapılarak doğru ve spesifik antibiyotiğin kullanılmasıyla geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasının azaltılması, hayvan yemlerinde antibiyotik kulanılmasının engellenmesi öncelikli önlemler olarak uygulanmalıdır.

Evsel ve endüstriyel atıkların kontrol altına alınması hususunda kamu politikaları arttırılmalıdır. Ayrıca yerel yönetimlerin atık suların arıtılmasında özellikle de hastanelerin bağlığı olduğu atık su sistemlerinde daha etkili strateji ve yöntemler kullanmaları antibiyotik kalıntılarının risk oluşturma potansiyelini düşürecektir.

## KAYNAKLAR


Acehan, G. (2007). İçme sularının mikrobiyolojik kirlenme potansiyelinin incelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, Türkiye, s. 250.

Adel A. S. Al-Gheethi, Aisyah Molhit, Jeremiah Bala David, Efaq AN and Norli Ismail (2015). Prevalence of antimicrobial resistance bacteria in non-clinical environment. International Conference on Environmental Research and Technology (ICERT 2015). Penang, Malaysia.

Akgör, Ş., Evci, E. D., Okyay, P., Ergin, F., Atasoylu, G. ve Beşer, E. (2006). Aydın belediyesi içme suyu bakiye klor değerlerinin suyla bulaşan hastalıklar ile ilişkisi. *TSK Koryucu Hekimlik Bülteni, 2006: 5 (1)*

Akkan, T., Topkaraoğlu, T. (2019). Tatlısu kaynaklarımızdaki *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik direnç düzeylerinin belirlenmesi: Giresun batlama deresi örneği. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 4 (3), 539-544.DOI: 10.35229/jaes.650210

Akkaya, Z. ve Özbal, Y. (2011). Kayseri'deki farkli binalarin su depolarinda L*egionella* araştirilmasi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, *20* (1), 9-17.

Aktürk, S., Matyar, F., Dinçer, S. (2010). Adana-Tufanbeyli yol hattındaki çeşme sularından izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik dirençlerinin incelenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, *40*(1), 54-9.

Akyıldız, E., Saral, A., Köse, T. ve Düzgün, A.Ö. (2020). Klinik *E. coli* izolatlarında virülans faktör genlerinin ve genişlemiş spektrumlu beta laktamazların araştırılması. *Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, *10*(1), 122-127.

Amaya, E., Reyes, D., Paniagua, M., Calderon, S., Rashid, M., Colque, P., Kuehn, I., Möllby, R., Weintraub, A., … Nord, C. (2012). Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* isolates from different aquatic environmental sources in león, Nicaragua. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 18 9*, E347-54.

Avcı, H. H., Pehlivan, E., Avci, S. ve Selçuk, E. B. (2014). Malatya ili içme suyu kontrol izlemesi sonuçlarının halk sağlığı açısından değerlendirilmesi. *İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, *21*(1), 21-26.

Avcı, S., Bakici, M. Z. ve Erandaç, M. (2006). Tokat ilindeki içme sularının koliform bakteriler yönünden araştırılması. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, *24*(4), 107-112.

Bai, X., Ma, X., Xu, F., Li, J., Zhang, H., and Xiao, X. (2015). The drinking water treatment process as a potential source of affecting the bacterial antibiotic resistance. *The Science of the total environment*, *533*, 24-31.

Balcı, R. S., Dinçer, S. (2008). Seyhan baraj gölünün bakteriyolojik kirlilik düzeyinin belirlenmesi ve *Enterobacteriaceae* üyelerinde antibiyotik dirençliliği. *Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü* Cilt:17-2.

Balkaya, N. (2005). İçme suyu kalitesi ve türk içme suyu standartları, *Standard Ekonomik ve Teknik Dergi*, vol.505, s.29-37.

Balkaya, N. ve Açıkgöz, A. (2004). İçme suyu kalitesi ve Türk içme suyu standartları. *Standard Dergisi Ocak*, s. 29.

Baquero, F., Martínez, J. L., and Cantón, R. (2008). Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Current opinion in biotechnology*, *19*(3), 260-265.

Berberoğlu U., (2012). Su Mikrobiyolojisi ve Uygulamaları El Kitabı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara.

Berglund, F., Böhm, M. E., Martinsson, A., Ebmeyer, S., Österlund, T., Johnning, A., and Kristiansson, E. (2020). Comprehensive screening of genomic and metagenomic data reveals a large diversity of tetracycline resistance genes. *Microbial genomics*, *6*(11).

Berglund, F., Marathe, N. P., Österlund, T., Bengtsson-Palme, J., Kotsakis, S., Flach, C. F., and Kristiansson, E. (2017). Identification of 76 novel B1 metallo-β-lactamases through large-scale screening of genomic and metagenomic data. *Microbiome*, *5*(1), 1-13.

Bitton G., Harvey R., (1992) Transport of pathogens through soils and aquifers. In Environmental Microbiology. 19th ed. by Ralph Mitchell. New York, USA, 103-123.

Bunce, J.T. Hellyer P., (2018). Antibiotic resistance and antibiotic prescribing by dentists in England 2007–2016**.** Br. Dent. J., 225, pp. 81-84, 10.1038/sj.bdj.2018.525

Ceylan, A. (2018). Çevre sağlığı ders notları. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.

Chen, H., Shu, W., Chang, X., Chen, J. A., Guo, Y. and Tan, Y. (2010). The profile of antibiotics resistance and integrons of extended-spectrum beta-lactamase producing thermotolerant coliforms isolated from the Yangtze River basin in Chongqing. *Environmental pollution*, *158*(7), 2459-2464.

Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-third Informational Supplement. M100-S23, CLSI Vol 34, No:1, 2014. Wayne, PA.

Çamur, D., İlter, H. ve Topbaş, M., (2019). Drinking water non-compliance reasons and solutions according to the health professionals who monitor the drinking water in Turkey Türkiye'de içme-kullanma suyu kalitesini izleyen sağlik çalişanlarina göre uygunsuzluk nedenleri ve çözüm önerileri. *Turk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, vol.76, no.3, 255-266.*

Çelikel G. A., ve Gürbüz, S. (2018). Mardin'de kullanılan şebeke ve kuyu sularının mikrobiyolojik kalitesi. *Zeugma I. Uluslararası Multidisipliner Çalışmalar Kongresi,* Gaziantep, 13-16 Eylül 2018, ss 1104-1109.

Çiftci, İ. H. ve Aşık, G. (2011). *Acinetobacter Baumannii'* nin antibiyotik direnç mekanizmalari. *Ankem Dergisi, 25*(3), 196-207.

Çiftçi, A. ve Aksoy, A. (2015). Antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizmaları *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics, 1*(2), 1-10.

Dantas, G., Sommer, M. O., Oluwasegun, R. D., and Church, G. M. (2008). Bacteria subsisting on antibiotics. *Science, 320*(5872), 100-103.

Dinler, O. (2019). Samsun yöresinde üretilen yumurta örneklerinde tetrasiklin grubu antibiyotik kalıntılarının araştırılması. (Doktora Tezi). Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Türkiye, s. 87.

Dorak, S., Aşık, B. B., ve Özsoy, G. (2019). Tarımda su kalitesi ve su kirliliğinin önemi: bursa Nilüfer çayı örneği. *Bursa Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 33*(1), 155-166.

Durmaz, S., Kiraz, A., Toka, O. T. and Perçin, D. (2014). Macrolide-lincosamide streptogramin B resistance phenotypes in *Staphylococcus aureus*. *Eur J Gen Med, 11*(4), 217-220.

Egervärn, M., Englund, S., Ljunge, M., Wiberg, C., Finn, M., Lindblad, M., and Börjesson, S. (2017). Unexpected common occurrence of transferable extended spectrum cephalosporinase-producing *Escherichia coli* in Swedish surface waters used for drinking water supply. *The Science of the total environment, 587-588*, 466-472.

Ekici, K., Körkoca, H., Sancak, Y.C., Atalan E. (2010). Van ve yöresi içme sularında koliform ve e. coli araştırılması. *Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med*. 29, 2: 21-25.

Ezzariai, A.,Hafidi, M., Khadra, A.,Aemig, Q.,Fels, L., Barret, M. Merlina, G. Paturea u, D., … Pinelli E. (2018). Human and veterinary antibiotics during composting of sludge or manure: global perspectives on persistence, degradation, and resistance genes J. Hazard. Mater., 359, pp. 465-481., 10.1016/j.jhazmat.2018.07.092

Fakayode, I.B., and Ogunjobi, A.A. (2018). Quality assessment and prevalence of antibiotic resistant bacteria in government approved mini-water schemes in Southwest, Nigeria. *International Biodeterioration & Biodegradation, 133*, 151-158.

Farenhorst, A., Li, R., Jahan, M., Tun, H.M., Mi, R., Amarakoon, I., Kumar, A., … Khafipour, E. (2017). Bacteria in drinking water sources of a first nation reserve in Canada. *The Science of the total environment, 575*, 813-819.

Fernando, D. M., Tun, H. M., Poole, J., Patidar, R., Li, R., Mi, R., ... Kumar, A. (2016). Detection of antibiotic resistance genes in source and drinking water samples

from a first nations community in Canada. *Applied and environmental microbiology*, *82*(15), 4767-4775.

Forsberg, K. J., Reyes, A., Wang, B., Selleck, E. M., Sommer, M. O. and Dantas, G. (2012). The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. S*cience*, *337*(6098), 1107-1111.

Furukawa, T., Jikumaru, A., Ueno, T., and Sei, K. (2017). Inactivation effect of antibiotic-resistant gene using chlorine disinfection. *Water*, *9*(7), 547.

Gangle, B.J. (2005). Sources and occurence of antibiotic in the environment. (Master of Science). University of Maryland, Baltimore, USA, pp. 125.

Gartiser, S., Urich, E., Alexy, R., and Kümmerer, K. (2007). Ultimate biodegradation and elimination of antibiotics in inherent tests. *Chemosphere*, *67*(3), 604-613.

Gaur, A., Ramteke, P.W., Pathak, S.P. and Bhattacherjee, J.W. (1992). Transferable antibiotic resistance among thermotolerant coliforms from rural drinking water in India. *Epidemiol Infect*, 109(1): 113-20.

Giguere, S., Prescott, J. F. and Dowling, P. M. (Eds.). (2013). *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. John Wiley and Sons.

Girgin Çiçek, M. (2019). Üniversite yerleşkesinde bulunan binalara ait su depolarının uygunluğu ve içme suyunun mikrobiyolojik kalitesinin değerlendirilmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D., Diyarbakır, Türkiye, s. 100.

Güler Ç., Vaizoğlu S.A., Çobanoğlu Z. (2012). Çevre Sağlığı (Çevre ve Ekoloji Bağlantılarıyla). Yazıt Yayıncılık 1. Cilt, s., 227-978-605-4445-21-9, 992.

Güler, Ç. ve Acar Vaizoğlu, S. (2015). Su, Hacettepe Üniversitesi Halk Sağlığı Temel Bilgiler Kitabı Cilt 2, 590-608.

Güler, Ç. ve Çobanoğlu, Z. (1997). Su Kalitesi, Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi No: 43 Birinci Baskı, s. 92.

Gümüş, D. (2011). Kullanma ve içme sularında ehec, epec, ve etec suşlarının varlığının ve antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. (Doktora Tezi). İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, s. 94.

Hakyemez C., (2019). Su/Yeni Elmas, Türkiye Sınai Kalkınma Bankası A.Ş. Su Raporu, 2-18.

Halkman, K. (2014). İnsani Tüketim Amaçli Sularda Membran Filtrasyon Yöntemi İle Mikrobiyolojik Analizler. Ankara Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü Su Mikrobiyolojisi, s. 12.

Hasde, M., Oğur, R. ve Tekbaş, Ö. F. (2002). Ankara il merkezinde bulunan askeri birliklerdeki kuyu sularının polimeraz zincir reaksiyon sistemi ile mikrobiyolojik analizlerinin yapılması. *Gülhane Tıp Dergisi*, *44*(4), 373-377.

Hidron AI., Edwards JR., Patel J., et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(11):996–1011. doi:10.1086/591861

Hooda, P. S., Edwards, A. C., Anderson, H. A., and Miller, A. (2000). A review of water quality concerns in livestock farming areas. *Science of the total environment*, *250*(1-3), 143-167.

Hu, Y., Zhang, T., Jiang, L., Luo, Y., Yao, S., Zhang, D., Lin, K., Cui, C. (2019). Occurrence and reduction of antibiotic resistance genes in conventional and advanced drinking water treatment processes. *Science of the Total Environment*, *669*, 777-784.

Huerta, B., Marti, E., Gros, M., López, P., Pompêo, M., Armengol, J., Barceló, D., Balcázar, J. L., Rodríguez-Mozaz, S., Marcé, R. (2013). Exploring the links between antibiotic occurrence, antibiotic resistance, and bacterial communities in water supply reservoirs. *Science of the Total Environment*, *456*, 161-170. https://doi.org/ 10.1016/j.scitotenv.2013.03.071.

Irmak H., (2008). Sularla İlişkili Hastalıklar. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Klasmet Matbaacılık Ankara, 978-975-590-243-2, s. 52.

Işık, Y. (2008). *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde kinolon direncinin moleküler olarak saptanması. (Yüksek Lisans Tezi). Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Tükiye, s. 111.

İbrahimli, U. (2019). Çoklu antimikrobiyal dirençli *Escherichia coli*'de genişlemiş spektrumlu β-laktamaz direncinin karakterizasyonu. (Yüksek Lisans Tezi). Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa, Türkiye, s. 76.

Jin, M., Lu, J., Chen, Z., Nguyen, S. H., Mao, L., Li, J., … Guo, J. (2018). Antidepressant fluoxetine induces multiple antibiotics resistance in *Escherichia coli* via ROS-mediated mutagenesis. *Environment international*, *120*, 421-430.

Kahraman, E. P., Karakeçe, E., Erdoğan, F., Uluyurt, H., Köroğlu, M., Çiftci, İ. H. (2017). Klebsiella pneumoniae izolatlarının antibiyotiklere direnç durumlarının değerlendirilmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, *9*(1), 12-18.

Kamanlı Can, N. (2011). Çeşitli su örneklerinde membran filtrasyon ve konvansiyonel yöntemlerle mikrobiyolojik kalite analizi ve antibiyotik dirençliliğinin saptanması. (Doktora Tezi). Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye, s. 223.

Kaplan, E.S. (2017). Isparta ili çevresindeki su kaynaklarında *Escherichia coli* düzeyinin ve patotiplerinin belirlenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta, Türkiye, s. 115.

Kara, T. T., Özdemir, H., Kurt, F., Güriz, H., Çiftçi, E., Aysev, A. D. ve İnce, E. (2015). Prevalence of *Salmonella* and *Shigella* spp. and antibiotic resistance status in

acute childhood gastroenteritis/akut çocukluk çagi gastroenteritlerindeki *Salmonella* ve *Shigella* sıklığı ve antibiyotik direnç durumları. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi, 9*(3), 102.

Karaaslan, E. (2013). Çevreden izole edilen suşların antimikrobiyal direnç durumlarının araştırılması ve klinik suşlarla karşılaştırılması. (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Üniversitesi, Sağlik Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, s. 107.

Karadoğan, E. (2015). Toplum ve hastane kökenli genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalarla oluşan üriner sistem enfeksiyonlarında risk faktörleri ve tedavi yaklaşımları. (Tıpta Uzmanlık Tezi). Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Konya, Türkiye, s. 88.

Karagöz, A., Karaalp, E., Kulaklı, F., Öncel, L., Aslan, D. (2009). Ankara'da yerel bir belediye'de çalışanların su tüketim sıklıklarının saptanması. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 21 (4)., Retrieved from https://dergipark.org.tr/tr/pub/omujecm/issue/20396/215873

Karayakar, F., Ay, Ö. ve Cicik, B. (2004). Mersin kıyı şeridinden alınan su örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının bazı antibiyotiklere karşı plasmid kökenli dirençliliğin saptanması. *Ekoloji Dergisi, 13*(52), 28-32.

Kayaer, M. ve Çiftçi, S. (2018). 'Su sorunu' ve türkiye'nin tatlısu potansiyeli çerçevesinde türkiye'nin sınıraşan sularının stratejik, etik ve hukuki boyutlarının değerlendirilmesi. *PESA Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 4 (3) , 386-404. Retrieved from https://dergipark.org.tr/tr/pub/pesausad/issue/39154/446338

Kayiş, U. (2019). Antimikrobiyal direnç mekanizmaları. *Aydın Sağlık Dergisi*, 5 (1), 1-12. Retrieved from https://dergipark.org.tr/tr/pub/asder/issue/45815/578317

Kayserili Orhan, F., Altoparlak, Ü., Odacı, L. (2019). Gümüşhane ili içme sularından izole edilen id *Escherichia coli* izolatlarında antibiyotik direnci ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının araştırılması. *ANKEM Dergisi*, *33*(1), 12-17.

Khan, S., Knapp, C. W., and Beattie, T. K. (2016). Antibiotic resistant bacteria found in municipal drinking water. *Environmental Processes*, *3*(3), 541-552.

Koloren, Z., Taş, B., Kaya, D. (2016). Gaga gölü (Ordu, Türkiye)'nün mikrobiyolojik kirlilik seviyesinin belirlenmesi. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi*, 2 (1), 74-85 . Retrieved from https://dergipark.org.tr/tr/pub/kfbd/issue/22233/238662

Köksal Çakirlar, F., Oğuzkurt, N. ve Samasti, M. (2007). İstanbul içme sularının bakteriyolojik yönden incelenmesi: *Aeromonas* sorunu. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, *37*(3), 164-168.

Kurt, H., Gündeş S., Geyik M.F. (2013). Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., ISBN 978-975-420, S.S. 562, Özgüneş İ., 44-48.

Kümmerer, K. (2003). Significance of antibiotics in the environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *52*(1), 5-7.

Kümmerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment–a review–part II. *Chemosphere*, *75*(4), 435-441.

Lai, H. T., and Lin, J. J. (2009). Degradation of oxolinic acid and flumequine in aquaculture pond waters and sediments. *Chemosphere*, *75*(4), 462-468.

Levy, S.B., 1992. The Antibiotic Paradox. Plenum Press, New York.

Li, R., Oliver, R. A., and Townsend, C. A. (2017). Identification and characterization of the sulfazecin monobactam biosynthetic gene cluster. *Cell chemical biology*, *24*(1), 24-34.

Lu, J., Tian, Z., Yu, J., Yang, M. and Zhang, Y. (2018). Distribution and abundance of antibiotic resistance genes in sand settling reservoirs and drinking water treatment plants across the Yellow River, China. *Water*, *10*(3), 246.

Maki, T., Hasegawa, H., Kitami, H., Fumoto, K., Munekage, Y. and Ueda, K. (2006). Bacterial degradation of antibiotic residues in marine fish farm sediments of Uranouchi Bay and phylogenetic analysis of antibiotic-degrading bacteria using 16S rDNA sequences. *Fisheries science*, *72*(4), 811-820.

Marti, E., Variatza, E., and Balcazar, J. L. (2014). The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends in microbiology*, *22*(1), 36-41.

Martinez, J.L., (2008). Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science*, *321*(5887), 365-367.

Mete, E., Kaleli, I., Demir, M., Cevahir, N. (2002). Cesitli su örneklerinde *Aeromonas* sıklıgının arastırılması. *Ankem Dergisi*, *16*, 430-433.

Milli Eğitim Bakanlığı, (2011). Çevre Sağlığı Suların Analiz Parametreleri. Ankara, Türkiye, 70.

Mubita C, Syakalima M, Chisenga C, Munyeme M. Antibiograms of faecal *Escherichia coli* and *Enterococci* species isolated from pastoralist cattle in the interface areas of the Kafue basin in Zambia - short communication. *Veterinarski Arhiv*. 2008;78: 179–185.

Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Pfaller, M.A. (2005). Medical Microbiology. Pennsylvania: Elseiver Mosby, ISBN: 978-0-323-29956-5, 323-339.

National Library of Medicine (NLM). Penicillins. Nov. 2001 https://www.nlm.nih.gov/?_ga=2.242968647.434113322.1644406194 1941814912202 .1644406193

Odonkor, S. T. and Ampofo, J. K. (2013). *Escherichia coli* as an indicator of bacteriological quality of water: an overview. *Microbiology research*, *4*(1), 5-11.

O'Flaherty, E., Borrego, C. M., Balcázar, J. L. and Cummins, E. (2018). Human exposure assessment to antibiotic-resistant *Escherichia coli* through drinking water. *Science of the Total Environment*, *616*, 1356-1364.

Okeke I, Lamikanra A. Quality and bioavailability of ampicillin capsules dispensed in a Nigerian semi-urban community. *Afr J Med Sc.* 2001; 30:47–51

Omerovic, M., Müştak, H. K., ve Kaya, İ. B. (2017). *Escherichia coli* patotiplerinin virülens faktörleri. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, *28*(1), 1-6.

Or, D., Smets, B. F., Wraith, J. M., Dechesn, A., and Friedman, S. P. (2007). Physical constraints affecting bacterial habitats and activity in unsaturated porous media – a review. *Adv. Water Resourc.* 30, 1505–1527. doi: 10.1016/j.advwatres.2006. 05.025.

Ögedey, E. D., Cömert, F., Köktürk, F., Külah, C. ve Aktaş, E. (2016). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (gsbl) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp*. izolatlarında CTX-M enzimlerinin belirlenmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 46(2):88-96. doi:10.5222/TMCD.2016.088.

Öncül O. (2002). Antibiyotikler, *I. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi.* İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Kasım 2002, İstanbul, s. 23-38

Özaslan, A. (2009). Adana içme suyunda fekal koliform düzeyinin belirlenmesi ve antibiyotik dirençlilik frekansı. (Yüksek Lisans Tezi). Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, Türkiye, s. 64.

Özşavlı, A., Şahin, F., Sadak, M., ve Güler, K. Ç. (2018). İnvestigation of kilis drinking water in terms of coliform bacteria. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, *6*(1), 65-68.

Öztürk, M. (2003). İstanbul'da dolum sonrası kaynak sularının mikrobiyolojik incelenmesi. (Doktora Tezi). İstanbul Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, s. 87.

Öztürk, R. (1997). Antibiyotiklerin etki mekanizmaları, antimikrobik ilaçlara karşı direnç gelişmesi ve günümüzde direnç durumu. *Pratikte Antibiyotik Kullanımı Simpozyumu,* İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 2-3 Mayıs 1997, İstanbul, s. 27-51.

Öztürk, R. (2002). Antimikrobik ilaclara karşı direnc gelişlme mekanizmaları ve günümüzde direnç durumu. *Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi.* İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Kasım 2002, İstanbul, s. 83-100.

Papandreou, S., Pagonopoulou, O., Vantarakis, A. and Papapetropoulou, M. (2000). Multi antibiotic resistance of gram-negative bacteria isolated from drinking water samples in south west greece. *J Chemother,* 12(4): 267-73.

Park, S., Lee, K. M., Yoo, Y. S., Yoo, J. S., Yoo, J. I., Kim, H. S., … Chung, G. T. (2011). Alterations of gyrA, gyrB, and parC and activity of efflux pump in fluoroquinolone-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Osong public health and research perspectives*, *2*(3), 164-170.

Patır, B., Güven, A. M. ve Arslan, A. (1992). Elazığ bölgesi içme ve kullanma, kaynak, kuyu ve göl sularının hijyenik kaliteleri üzerinde araştırmalar. *FÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, 6*, 1-2.

Pawlowski, A. C., Wang, W., Koteva, K., Barton, H. A., McArthur, A. G. and Wright, G. D. (2016). A diverse intrinsic antibiotic resistome from a cave bacterium. *Nature communications*, *7*(1), 1-10.

Pazarlı, O. (2010). Kinolon dirençli *Escherıchıa coli* ve *Klebsiella spp*. suşlarında direnç genlerinin araştırılması. (Uzmanlık Tezi). Zonguldak Karaelmas Üniversitesi,Tıp Fakültesi, Zonguldak, Türkiye, s. 83.

Plaatjie, M. T. A. (2019). Characteristics of antibiotic resistant bacteria in raw and drinking water from water production facilities. (Doctoral dissertation). North-West University, Potchefstroom, South Africa, pp. 158.

Portillo, M. C., Santana, M., and Gonzalez, J. M. (2012). Presence and potential role of thermophilic bacteria in temperate terrestrial environments. *Naturwissenschaften* 99, 43–53.doi: 10.1007/s00114-011-0867-z

Prado, T., Pereira, W. D. C., Silva, D. M., Seki, L. M., Carvalho, A. D. A., and Asensi, M. D. (2008). Detection of extended-spectrum β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in effluents and sludge of a hospital sewage treatment plant. *Letters in applied microbiology*, *46*(1), 136-141.

Rinke, C. (2013). Insights into the phylogeny and coding potential of microbial dark matter. *Nature* 499, 431–437.

Savaşan, N. (2019). Yakın doğu üniversitesi hastanesine başvuran hastalardan soyutlanan *E. coli* kökenlerinin mikrobiyolojik ve klinik fenotipik karakterlerinin analizi. Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, s. 99.

Schulz, F., Eloe-Fadrosh, E. A., Bowers, R. M., Jarett, J., Nielsen, T., Ivanova, N. N., … Woyke, T. (2017). Towards a balanced view of the bacterial tree of life. *Microbiome, 5*(1), 1-6.

Sevim, Ç. E. (2005). Rize ili ve çevresindeki içme sularından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında aktarılabilir direnç ve tem-tipi β- laktamaz genlerinin araştırılması. (Yüksek Lisans Tezi). Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, Türkiye, s. 87.

Sevim, Ç.E., Karaoğlu, Ş. A., Sevim, A., ve Özgümüş, O. B. (2006). İçme sularından izole edilen *Bacillus* suşlarının identifikasyonu ve antibiyotiklere direnç profilleri. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, *36*(4), 219-223.

Shi, P., Jia, S., Zhang, X. X., Zhang, T., Cheng, S., Li, A. (2013). Metagenomic insights into chlorination effects on microbial antibiotic resistance in drinking water. *Water research*, *47*(1), 111-120.

Simonsen, G. S. (2018). Antimicrobial resistance surveillance in Europe and

beyond. *Eurosurveillance*, *23*(42), 1800560.

Sönmez, A., Hisar, O. ve Yanık, T. (2012). Karasu ırmağında ağır metal kirliliğinin tespiti ve su kalitesine göre sınıflandırılması. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, *43*(1), 69-77.

Sünter, A.T. (2009). İçme ve kullanma sularının arıtılması ve dezenfeksiyonu. *6. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi*, Antalya, 5-9 Nisan 2009, 425-438.

T.C. Resmi Gazete, (2004). Su Kirliliği Kontrol Yönetmeliği. 25687, 31/12/2004, 1-56.

T.C. Resmi Gazete, (2005). İnsani Tüketim Amaçli Sular Hakkinda Yönetmelik. 25730, 17/02/2005, 1-35.

Thaker H, Brahmbhatt M, Nayak J. Study on occurrence and antibiogram pattern of *Escherichia coli* from raw milk samples in Anand, Gujarat, India. *Veterinary World*. 2012;**5**:556–559. doi:10.5455/vetworld.

Thapar, N. and Sanderson, I. R. (2004). Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *The Lancet*, *363*(9409), 641-653.

Theron, J. and Cloete, T. E. (2002). Emerging waterborne infections: contributing factors, agents, and detection tools. *Critical Reviews in Microbiology*, *28*(1), 1-26.

Thiele-Bruhn, S. (2003). Pharmaceutical antibiotic compounds in soils–a review. *Journal Of Plant Nutrition And Soil Science*, *166*(2), 145-167.

Thimm, T., Hoffmann, A., Fritz, I. and Tebbe, C. C. (2001). Contribution of the earthworm *Lumbricus rubellus* (Annelida, Oligochaeta) to the establishment of plasmids in soil bacterial communities. *Microbial ecology*, *41*(4), 341-351.

Tickner, J. and Geiser, K. (2004). The precautionary principle stimulus for solutions-and alternatives-based environmental policy. *Environmental Impact Assessment Review*, *24*, 801-824.

TSE 266, (1997). Sular-içme ve kullanma suları. Türk Satandartları Enstitüsü, Nisan1997, Ankara.

Ustaçelebi, Ş. ve Cengiz, A.T. (1999). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Hacettepe Üviversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Güneş Kitabevi, S.S. 1339, S. 480-485

Uygun Kızmaz, Y. (2014). Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (gsbl) üreten *Escherichia Coli* (*E. coli)* suşlarının etken olduğu üriner sistem infeksiyonlarında dışkıda gsbl üreten *E. coli* taşıyıcılığının saptanması. (Uzmanlık Tezi). Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye, s. 94.

Üyümez, Y.N., (2019). *E. coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamazların 3 farklı yöntemle araştırılması**. (**Yüksek Linsans Tezi).

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü**,** Afyonkarahisar, Türkiye, s. 75.

Verep, B., Taşpınar Ö. B. ve Mutlu, C. (2019). Investigation of bacteriological and detergent-based pollution in the salarha basin rivers. *Anatolian Env. and Anim. Sciences, 4*(3), 565-574.

Walia, S.K., Kaiser, A., Parkash, M. and Chaudhry, G.R. (2004). Self-transmissible antibiotic resistance to ampicillin, streptomycin, and tetracyclin found in *Escherichia coli* isolates from contaminated drinking water. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, 39(3): 651-62.

WHO and UNICEF, (2017). Progress on Drinking Water Sanitation and Hygiene. Cenevre, İsviçre, New York, U.S.A. s. 114.

WHO, (2016). Drinking Water Directive. Background paper on microbiologically safe water and microbiological parameters, World Health Organization.

Xi, C., Zhang, Y., Marrs, C. F., Ye, W., Simon, C., Foxman, B., and Nriagu, J. (2009). Prevalence of antibiotic resistance in drinking water treatment and distribution systems. *Applied and environmental microbiology*, *75*(17), 5714-5718.

Yavuz. O. (2015). Antibiyotiklere karşı çapraz direnç. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics*, 1(2):52-60.

Yıldız, İ., Varkal, M., Ünüvar, E. (2014). Günümüzde sefalosporinler ve antibiyotik direnci. *Çocuk Dergisi*, 14 (1) , 22-27 . DOI: 10.5222/j.child.2014.022.

Zhang X, Paganelli FL, Bierschenk D, et al. Genome-wide identification of ampicillin resistance determinants in *Enterococcus faecium*. *PLoS Genet*. 2012;**8**(6):e1002804. doi:10.1371/journal.pgen.1002804

Zhang, X. X., Zhang, T. and Fang, H. H. (2009). Antibiotic resistance genes in water environment. *Applied microbiology and biotechnology*, *82*(3), 397-414.

URL1,(2021). https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuketici-guvenligi-halk-sagligi-lab-db/Su_Numunesi_Kabul_Kriterleri.pdf (12 Mart 2021).

URL2,(2021). http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx (15 Mart 2021).

URL3,(2021).https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCASTfiles/Breakpointtables/v 9.0_Breakpoint Tables.pdf (20 Mart 2021).

URL4,(2021).https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=59202a0696b7e4d462166956&assetKey=AS%3A496054988533760%401495280134033 (20 Temmuz 2021).

URL5, (2021). http://cbs.cevresaglik.gov.tr/cevresaglik/giris.aspx (01.12.2021).

URL6, (2021). https://webdosya.csb.gov.tr/db/bolu/icerikler/su-20180222083149.pdf

## EK -1

**(Değişik:RG-7/3/2013-28580)**

Parametreler Ve Sınr Değerleri

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

İçme suları için:

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

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

Kaynak suları için:

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

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

b) Kimyasal Parametreler

| Parametre | Parametrik değer | Birim | Notlar |
|---|---|---|---|
| Akrilamid | 0.1 | µg/L | Not 1 ve 2 |
| Antimon | 5.0 | µg/L | |
| Arsenik | 10 | µg/L | |
| Benzen | 1.0 | µg/L | |
| Benzo (a) piren | 0,010 | µg/L | |
| Bor | 1 | mg/L | |
| Bromat | 10 | µg/L | |
| Kadmiyum | 5,0 | µg/L | |
| Krom | 50 | µg/L | |
| Bakır | 2 | mg/L | Not 3 |
| Siyanür | 50 | µg/L | |
| 1,2-dikloretan | 3,0 | µg/L | |
| Epikloridin | 0,10 | µg/L | Not 1 ve 2 |
| Florür | 1,5 | mg/L | |
| Kurşun | 10<br>(içme-kullanma suları için 31 Aralık 2012 tarihine kadar 25 µg/L olarak uygulanır) | µg/L | Not 3 ve 4 |
| Cıva | 1,0 | µg/L | Not 2 |
| Nikel | 20 | µg/L | Not 3 |
| Nitrat | 50 | mg/L | Not 5 |
| Nitrit | 0,50 | mg/L | Not 5 |
| Pestisitler | 0,10 | µg/L | Not 2, 6 ve 7 |
| Toplam pestisitler | 0,50 | µg/L | Not 2, 6 ve 8 |
| Polisiklik aromatik hidrokarbonlar | 0,10 | µg/L | Belli bileşiklerin konsantrasyonları toplamı; Not 9 |
| Selenyum | 10 | µg/L | Not 2 |
| Tetrakloreten ve trikloreten | 10 | µg/L | Belli parametrelerin konsantrasyonları toplamı |
| Trihalometanlar-toplam | 100<br>(içme-kullanma suları için 31 Aralık 2012 tarihine kadar 150 µg/L olarak uygulanır) | µg/L | Belli bileşiklerin konsantrasyonları toplamı; Not 10 |
| Vinil Klorür | 0,50 | µg/L | Not 1 ve 2 |

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

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

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

Not 4: Kurşun parametresi için belirtilen değerlere uyum sağlamak amacı ile verilen süre boyunca insani tüketim amaçlı suların kurşun miktarını

mümkün olduğu kadar azaltmak için bütün tedbirlerin alınması sağlanır.
Bu değere uyumun sağlanmasına yönelik önlemlerin alınması sırasında Kurum, içilebilir nitelikteki sularda kurşun miktarının en yüksek olduğu yerlere öncelik vermelidirler.

Not 5: Kurum, kullanılmış su arıtma işleminde [nitrat]/50 + [nitrit]/3≤1 formülünü esas alınır ve nitrat ($NO_3$) ve nitrit ($NO_2$) miktarları için mg/L birimi kullanılır. Nitritler için de 0,10 mg/L değerine uyulur.

Not 6: Pestisitler;
Organik insektisitler (böcek öldürücüler),
Organik herbisitler (bitki öldürücüler),
Organik fungusitler (mantar öldürücüler),
Organik nematositler (solucan, kurt öldürücüler),
Organik akarisitler,
Organik algisitler (yosun öldürücüler),
Organik rodentisitler (kemirici öldürücüler),
Organik slimisitler (balçık, salgı öldürücüler) ile,
bunlarla bağlantılı ürünleri (diğerlerinin yanı sıra, büyüme kontrol edicileri) ve bunların ilgili metabolitlerini, parçalanma yada reaksiyon ürünlerini ifade eder.
Söz konusu pestisitlerden suda bulunması muhtemel pestisitler izlenir.

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

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

Not 9: Belirtilen bileşikler şunlardır:
Benzo (b) floranten,
Benzo (k) floranten,
Benzo (ghi) perilen,
İndeno (1,2,3- cd) piren

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

c) Gösterge parametreleri

| Parametre | Parametrik Değer | Birim | Notlar |
|---|---|---|---|
| Alüminyum | 200 | µg/L | |
| Amonyum | 0,50 | mg/L | |
| Klorür | 250 | mg/L | Not 1 |
| *C. perfringens* (sporlular dahil) | 0 | sayı/100 ml | Not 2 |
| Renk | Tüketicilerce kabul edilebilir ve herhangi bir anormal değişim yok | | |
| İletkenlik | 2500 | 20 °C'de $\mu S/cm^{-1}$ | Not 1 |
| pH | ≤ 9,5-6,5≤ | pH birimleri | Not 1 ve 3 |
| Demir | 200 | µg/L | |
| Mangan | 50 | µg/L | |
| Koku | Tüketicilerce kabul edilebilir ve herhangi bir anormal değişim yok | | |
| Oksitlenebilirlik | 5,0 | mg/L O2 | Not 4 |
| Sülfat | 250 | mg/L | Not 1 |
| Sodyum | 200 | mg/L | |
| Tat | Tüketicilerce kabul edilebilir ve herhangi bir anormal değişim yok | | |
| 22 °C'de koloni sayımı | Anormal değişim yok | | Not 11 |
| Koliform bakteri | 0 | Sayı/100 ml | Not 5 |
| Toplam Organik Karbon (TOC) | Anormal değişim yok | | Not 6 |
| Bulanıklık | Tüketicilerce kabul edilebilir ve herhangi bir anormal değişim yok | | Not 7 |

d) Radyoaktivite

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

Not 1: Su aşındırıcı olmamalıdır.

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

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

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

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

Not 6: Günde 10.000 $m^3$'ten az su verilmesinde bu parametrenin ölçülmesine gerek yoktur.

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

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

Not 9: Trityum, potasyum –40, radon ve radonun bozunmasından oluşan ürünler hariç; izleme frekansları, izleme metotları ve izleme noktaları için en doğru

yerler daha sonra Ek-2'de belirtilecektir.

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

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

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

## EK-2

**(Değişik: RG-7/3/2013-28580)**

İZLEME

Analizi Yapılacak Parametreler

1) Kontrol için izleme:

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

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

Tablo A. Kontrol izleme parametreleri.

| İçme-Kullanma Suları | İçme Suları | Kaynak Suları* | Notlar |
|---|---|---|---|
| Renk | Renk | Renk | |
| Bulanıklık | Bulanıklık | Bulanıklık | |
| Koku | Koku | Koku | |
| Tat | Tat | Tat | |
| İletkenlik | İletkenlik | İletkenlik | |
| Hidrojen iyonu konsantrasyonu (pH) | Hidrojen iyonu konsantrasyonu (pH) | Hidrojen iyonu konsantrasyonu (pH ) | |
| Nitrit | | | Not 3 |
| Amonyum | Amonyum | Amonyum | |
| Alüminyum | Alüminyum | | Not 1 |
| Demir | Demir | | Not 1 |
| *C. perfringens* (Sporlar dâhil) | *C. perfringens* (Sporlar dahil) | *C. perfringens* (Sporlar dahil) | Not 2 |
| *E. coli* | *E. coli* | *E. coli* | |
| Koliform bakteri | Koliform bakteri | Koliform bakteri | |
| | *P. aeruginosa* | *P. aeruginosa* | |
| | 22 ve 37 $^{o}$C'de koloni sayımı | 22 ve 37 $^{o}$C'de koloni sayımı | |

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

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

Not 2: Suyun sadece yüzey suyundan alınması ya da yüzey suyundan etkilenmesi

halinde gereklidir. Diğer tüm durumlarda, parametreler denetleme izlemesine dâhil edilir.

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

2) Denetleme İzlemesi:

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

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

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

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

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

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

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

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

(b) Suyun kalitesinin bozulmasına neden olacak olası bir faktör yoksa

azaltabilir. Bu sayı tabloda belirtilen numune sayısının % 50'sinden az olamaz. Bu konuda Kurum bilgilendirilir.

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

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

| Her bir gün için satışa sunulmak üzere şişede ya da kapta üretilen suyun miktarı ($m^3$) (Hacimler, takvim yılına göre alınmış ortalama değerlerdir). | Her yıl için kontrol izlemesi sayısı | Her yıl için denetim izlemesi sayısı |
|---|---|---|
| ≤10 | 1 | 1 |
| (>10)-(≤60) | 12 | 1 |
| >60 | 12<br>60 $m^3$ üzerindeki her 5 $m^3$/gün için 1 kontrol izlemesi daha ilave edilir. | 1<br>60 $m^3$ üzerindeki her 100 $m^3$/gün için 1 denetim izlemesi daha ilave edilir. |