



GİRESUN
ÜNİVERSİTESİ



FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GELEVERA DERESİ (GİRESUN)'NDEN İZOLE EDİLEN
BAKTERİLERİN AĞIR METAL VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Biyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi
Hakan IŞIK
162102023**

2020

GİRESUN

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

**GELEVERA DERESİ (GİRESUN)'NDEN İZOLE EDİLEN
BAKTERİLERİN AĞIR METAL VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hakan IŞIK

Enstitü Anabilim Dalı : Biyoloji

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Tamer AKKAN

Mayıs 2020

T.C.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GELEVERA DERESİ (GİRESUN)'NDEN İZOLE EDİLEN
BAKTERİLERİN AĞIR METAL VE ANTİBİYOTİK
DİRENÇ DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ


YÜKSEK LİSANS TEZİ

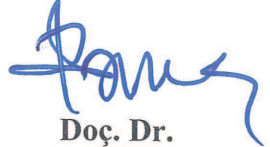
Hakan IŞIK

Enstitü Anabilim Dalı : Biyoloji

Bu tez 05/05/2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.


Doç. Dr.
Cengiz MUTLU
Jüri Başkanı


Doç.,Dr.
Okan YAZICIOĞLU
Üye


Doç. Dr.
Tamer AKKAN
Üye

Doç. Dr.
Bahadır KOZ
Enstitü Müdürü

BEYAN

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

Hakan IŞIK

05/05/2020



TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın tım aşamalarında her turlü bilimsel desteği sağlayan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Tamer AKKAN'a, bilgi birikim ve değerli gürüőleriyle katkı sağlayan kıymetli hocam Doç. Dr. Cengiz MUTLU'ya teşekkür ederim.

Arazi çalıőmalarımnda ve laboratuvar analizlerimde yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarıma teőekkürü bir borç bilirim.

Tez çalıőmalarım süresince gösterdikleri sabır ile maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
TABLOLAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VII
SUMMARY	VIII
BÖLÜM 1. GİRİŞ.....	1
1.1. Su Kirliliği.....	2
1.2. Antibiyotik Direnç Problemi.....	5
1.3. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması	6
1.4. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları	7
1.5. Antibiyotiklerin Direnç Mekanizmaları	7
1.5.1. Bakterilerde Doğal Direnç	8
1.5.2. Bakterilerde Kazanılmış Direnç	9
1.6. Ağır Metal Kirliliği ve Bakteriler	10
1.7. Ağır Metallerin Etkileri.....	11
1.8. Ağır Metallere Karşı Direnç Gelişimi.....	12
1.9. Tez Kapsamında Varlığı Araştırılan Elementler	14
1.9.1. Kurşun	14
1.9.2. Kadmiyum.....	14
1.9.3. Bakır.....	15
1.9.4. Manganez	15
BÖLÜM 2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	17
BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	24
3.1. Çalışma Alanı.....	24

3.2. Yüzey Suyu Numunelerinin Toplanması	26
3.3. Bakteri İzolasyonu	27
3.3.1. Kullanılan Besiyerleri	27
3.4. Kullanılan Ağır Metal Çözeltileri	27
3.5. Kullanılan Antibiyotikler	28
3.6. Bakteri İdentifikasyonu ve Antibiyotik Duyarlılık Testinin Yapılması.....	28
3.7. Çoklu Antibiyotik Direnç (ÇAD) İndeksi.....	29
3.8. Ağır Metal Direncinin Tespit Edilmesi.....	30
BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	31
4.1. 1. İstasyon Ağır Metal Direnç Düzeyleri	31
4.2. 2. İstasyon Ağır Metal Direnç Düzeyleri	32
4.3. 3. İstasyon Ağır Metal Direnç Düzeyleri	33
4.4. 4. İstasyon Ağır Metal Direnç Düzeyleri	34
4.5. 1. İstasyon Antibiyotik Direnç Düzeyleri	35
4.6. 2. İstasyon Antibiyotik Direnç Düzeyleri	36
4.7. 3. İstasyon Antibiyotik Direnç Düzeyleri	37
4.8. 4. İstasyon Antibiyotik Direnç Düzeyleri	38
4.9. Çoklu Antibiyotik Direnç (ÇAD) İndeksi.....	39
BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ	40
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	66

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Al	: Alüminyum
Cd	: Kadmiyum
Co	: Kobalt
Cu	: Bakır
Cr	: Krom
Fe	: Demir
Mn	: Manganez
µm	: Mikrometre
Ni	: Nikel
Zn	: Çinko
Pb	: Kurşun
ÇAD	: Çoklu Antibiyotik Direnci
KZ	: Sefazolin
NA	: Nalidiksik Asit
CXM	: Sefuroksim
AMP	: Amfisilin
MEM	: Meropenem
AK	: Amikasin
CTX	: Sefotaksim
E	: Eritromisin
C	: Kloramfenikol

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3. 1. Çalışma alanı haritası (Url-1'den düzenlenmiştir).....	25
Şekil 3. 2. Çalışma sahası (Çolaker, 2019; Kalaycı, 2019).....	26
Şekil 3. 3. Antibiyotik hassasiyet testi	29
Şekil 4. 1. 1. İstasyon antibiyotik direnç değerleri	35
Şekil 4. 2. 2. İstasyon antibiyotik direnç değerleri.....	36
Şekil 4. 3. 3. İstasyon antibiyotik direnç değerleri.....	37
Şekil 4. 4. 4. İstasyon antibiyotik direnç değerleri.....	38
Şekil 4. 5. İstasyonlara göre % ÇAD indeksi oranları	39

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması (Akkan, 1997)	7
Tablo 3. 1. Kullanılan besiyerleri.....	27
Tablo 3. 2. Kullanılan antibiyotikler	28
Tablo 4. 1. 1. İstasyon ağır metal direnç düzeyleri	31
Tablo 4. 2. 2. İstasyon ağır metal direnç düzeyleri	32
Tablo 4. 3. 3. İstasyon ağır metal direnç düzeyleri	33
Tablo 4. 4. 4. İstasyon ağır metal direnç düzeyleri	34
Tablo 4. 5. 1. İstasyon antibiyotik dirençli izolatların ağır metal direnç düzeyleri ...	35
Tablo 4. 6. 2. İstasyon antibiyotik dirençli izolatların ağır metal direnç düzeyleri ...	36
Tablo 4. 7. 3. İstasyon antibiyotik dirençli izolatların ağır metal direnç düzeyleri ...	37
Tablo 4. 8. 4. İstasyon antibiyotik dirençli izolatların ağır metal direnç düzeyleri ...	38
Tablo 4. 9. İzolatların ÇAD indeks değeri sonuçları	39

GELEVERA DERESİ (GİRESUN)'NDEN İZOLE EDİLEN BAKTERİLERİN AĞIR METAL VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

ÖZET

Bu çalışmada, Gelevera Deresi (Giresun)'nden izole edilen bakterilerin mevcut antibiyotik ve ağır metal direnç düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, Gelevera Deresi'ndeki dört istasyondan alınan yüzey suyu örnekleri Nisan 2017-Mart 2018'a kadar aylık olarak toplanmıştır. Seçici bir şekilde Gr (-) ve Gr (+) bakteri izolasyonunun ardından izole edilmiş olan 325 bakterinin 4 farklı ağır metale karşı direnç düzeyleri test edilmiştir. Toplam izole edilen 325 bakterinin Cd, Cu, Pb ve Mn ağır metallerine direnç düzeyleri % ifadeyle sırasıyla; %89, %60,2, %33, %29,8 (Cd > Cu > Pb > Mn) olarak belirlenmiştir. Her bir istasyonda ağır metal direnç düzeyleri yüksek olan izolatların, ilaveten antibiyotik direnç düzeyleri de tespit edilmiştir. İzole edilen bu suşların antibiyotik direnç düzeyleri sırasıyla; KZ: %69,6, CXM: %59,4, NA: %51,7, AMP: %46, CTX: %39,1, MEM: %31,4, AK: %21,7, E: %13 ve C: %3,3 olarak saptanmıştır. Ayrıca yüzey suyu örneği izolatlarındaki çoklu antibiyotik direnç değeri (ÇAD) oranı %80,5 olarak kayıt edilmiştir. Araştırmamızda yüksek direnç gösteren iki izolat Vitek-II Kompakt Sistem ile tanımlanarak *Serratia marcescens* (%99) ve *Enterococcus avium* (%91) olarak tanımlanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada Gelevera Deresi (Giresun)'nden izole edilen izolatların ticari olarak kullanılan antibiyotiklere ve ağır metallerle karşı yüksek düzeyde direnç gösterdiği ve bu durum içme suyu kaynakları üzerinde antibiyotik ve ağır metal kirliliğinin olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik, Ağır metal, Dirençlilik, Gelevera Deresi, Giresun

DETERMINING THE HEAVY METAL AND ANTIBIOTIC RESISTANCE LEVELS OF BACTERIA ISOLATED FROM THE GELEVERA CREEK (GİRESUN)

SUMMARY

The purpose of this study is to determine the current heavy metal and antibiotic resistance levels of isolates taken from the Gelevera Creek (Giresun). With this purpose in mind, surface water was collected monthly from four different stations starting from April 2017 and ending in March 2018. After the Gr (-) and Gr (+) bacteria isolation in a selective fashion, the 325 isolated bacteria were tested for their resistance against 4 different heavy metals. The resistance levels of these 325 bacteria against Cd, Cu, Pb and Mn heavy metals were detected respectively as 89%, 60,2%, 33%, 29,8% (Cd > Cu > Pb > Mn). The isolates with high resistance against heavy metals in each station were also tested for their resistance against antibiotics. The levels of resistance against antibiotics of these isolated strains were found respectively as follows: KZ: 69,6%, CXM: 59,4%, NA: 51,7%, AMP: 46%, CTX: 39,1%, MEM: 31,4%, AK: 21,7%, E: 13%, and C: 3,3%. Furthermore, the multiple antibiotic resistance (MAR) level of the sample surface water isolates were recorded as 80,5%. In our study, two highly resistant isolates were identified as *Serratia marcescens* (99%) and *Enterococcus avium* (91%) using the Vitek-II Compact System.

In conclusion, in this study, the isolates taken from the Gelevera Creek (Giresun) were found to be extremely resistance against commercially used antibiotics and heavy metals, and this situation shows that there is an antibiotic and heavy metal contamination in drinking water reserves.

Keywords: Antibiotic, Heavy metal, Resistance, Gelevera Creek, Giresun

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Organizmaların hayatlarını devam ettirmeleri için temel bir unsur olan su, en önemli doğal kaynaklarımızdan biridir. Su, yaşamla ilgili olan bütün özellikleri formunda barındırdığından dolayı yaşam için yeri doldurulması zor olan en temel bileşiktir. Çeşitli sebeplerle bir ortamdaki suyun kalitesinin veya dengesinin bozulması su kirliliğini de beraberinde getirmektedir. Başlıca tarım, endüstri ve evsel gereksinimler için kullanılan suyun kalitesi, yararlanıldığı alana göre önem arz etmektedir.

Evlerde kullanılacak suyun, hastalıklara sebep olan pestisitler ve ağır metaller gibi zararlı maddeleri içermemesi, aynı şekilde endüstriyel ve tarımsal alanlarda kullanılan suların özelliklerinin de amaçlarına uygun şekilde olması gerekmektedir (Kontaş, 2018). Su kaynaklarının bütünlüğünü ve sürdürülebilirliğini, tahmin edilen endüstriyel, kentsel ve iklimsel gelişmeler tehdit etmektedir (Kayhan ve ark., 2018). Canlıların yaşamlarını sürdürebilmeleri noktasında önemi hayati derecede büyük olan su, doğal olarak canlıların en kolay şekilde ulaşabilecekleri kaynaktır.

Yaşam ihtiyacımız için en gerekli öğelerinden biri olan su, tüm hayati etkinliklerimizi sağlaması yönünden kritik bir konumda bulunmaktadır. Ayrıca insan sağlığı konusunda en önemli çevresel kriterlerden bir tanesidir. Ek olarak su, yaşam koşullarını oluşturması yönüyle etkin olduğu kadar aynı zamanda kendisi de bir yaşam ortamı görevi görmektedir. Hayatın devamı için mutlaka olması gereken şartlardan biri olduğundan dolayı, suyun yaşamın içinde olması ve özelliklerinin bozulmamış olması önemlidir (Güler, 1997; Akın ve Akın, 2007).

Yeryüzündeki tüm canlılar yaşamlarını sürdürmeyi devam ettirebilmek için suya bağlı olarak yaşarlar. Yıllar boyunca insanlar su kaynaklarını bulmak ve elde etmek için savaşlar vermişlerdir. Bu süreç içerisinde kimi toplumlar su sayesinde gelişme

sağlar iken bazı toplumların ise çöküşüne sebep olmuştur. Su kaynaklarının giderek azalmakta olmasına bağlı olarak su sorunuyla karşılaşan toplumların oranı günden güne artmaktadır.

Dünyanın yaklaşık dörtte üçünün su ile çevrili olmasından dolayı akla dünyada su bolluğunun olduğu düşüncesi gelebilir. Ancak hiçte öyle düşünülmediği gibi olmayıp temiz ve içilebilir nitelikteki su miktarının sadece %0,74 civarındadır (Yıldız, 2013). Dünyanın takriben dörtte üçünü kaplayan bir madde için kıt sözcüğünün kullanılması garipsenmiş olunacaktır fakat gitgide yer altı su tablasının miktarı düşmekte, yüzeysel ve yer altı su kaynaklarımızın kirlilik oranında artmaktadır (Güler ve Çobanoğlu, 1997).

1.1. Su Kirliliği

Doğal kaynakların en önemlisi olan su, yapısında milyonlarca mikroskobik organizma bulunduğundan canlı bir ortam şeklinde tanımlanmaktadır (Akman ve ark., 2000). Su, tatlı su ve tuzlu su şeklinde yeryüzünün %70'inden fazlasını kaplar ve sucul çevre olarak bilinir (Öner, 1987). Yaşadığımız son yüzyıl içerisinde teknolojik alanda yaşanan gelişmeler ve hızlı sanayileşmeyle, ekolojik denge göz ardı edilerek bilinçsizce ve dikkatsizce davranılması sonucunda birçok canlı türünün yok olmasına, aşırı kirlenmeye, ekilebilir tarım alanlarında azalmaya, aşırı nüfus artışına ve nükleer tehlike gibi birçok çevresel sorunları beraberinde getirmiştir (Borden, 1985). Dünya genelinde seyahat imkanlarının daha kolay ve yaygın hale gelmesi, insanların demografik ve tavır özelliklerinin farklılaşması, ekolojik farklılıklar, ulus sıhhati çalışmalarının az olması ve mikroorganizmalardaki yapı ve tavır modellerinin farklılaşması, su ile bulaşan enfeksiyonların artması konusundaki etkisi olan etkenlerdir (Irmak, 2006).

Sistemsiz ve plansız kentleşme, fazla insan popülasyonu artışı, bozulan doğa ve çevre şartları, sera gazlarındaki salınımının fazlalaşması ve aşırı sanayileşme ile çoğalan endüstriyel kirlilik gibi nedenlerle içilebilir su kaynakları giderek eksilmekte, kimyevi ve bakteriyolojik kirliliğin büyüklüğü günden güne çoğalmaktadır (Muluk ve ark., 2013).

Su kirliliği; kimyasal, fiziksel, bakteriyolojik, radyoaktif ve benzeri zararlı maddelerin, ölçülebilecek miktarda veya sağlığı etkileyebilecek yoğunlukta suya karışmasıdır (Tekbaş, 2006). Su kirliliği genel olarak su kalitesinin dolayısıyla su ortamının doğal dengesinin bozulmasıdır. Suyu kirleten etmenlerin arasında insan ve hayvan kökenli özellikle fekal kökenli bazı patojenik bakteri, parazit ve virüslerin yanı sıra ağır metaller, bazı radyoaktif izotoplar, fosfor, azot, sodyum ve diğer yararlı bazı elementler yer almaktadır (Akman ve ark., 2000).

Büyüyen dünyada tüm hastalıkların takribi %80'inin sağlıklı su ve temizlik şartlarının noksanlığından kaynaklandığı öngörülmektedir. Her sene yarıdan fazlasını çocukların oluşturmuş olduğu 5 milyondan fazla insan, su kirliliğinin sebep olduğu durumdan dolayı hayatını kaybetmektedir (Anonim, 2007). Gelecekteki hayat süresi giderek artmakta olan nüfusun bağışıklık sistemi ve nüfusun artmış olan yaş seviyesiyle birlikte düşeceğinden mikrobiyolojik riskler çok daha fazla önem oluşturacaktır (Berberoğlu, 2012).

Son yıllarda artan nüfus sayısı ile birlikte dünyada bulunan tatlısu kaynaklarına talebin artmasıyla beraber az sayıda bulunan bu kaynakların korumaya alınması konusu önem kazanmıştır (Kolpin ve ark., 2002). Suya bağlı olan ihtiyacın artışına paralel olarak su kaynaklarının kalitesinin izlenmesi büyük önem arz etmektedir (Uğurluoğlu, 2013).

Birleşmiş Milletler 2030 gündemi Sürdürülebilir Kalkınma Hedeflerini (SDGs), "2030'a kadar kirliliği azaltarak, çöp boşaltmayı ortadan kaldırarak, zararlı kimyasalların ve maddelerin salınımını en aza indirgeyerek, artırılmamış atık su oranını yarıya indirerek ve geri dönüşümü ve güvenli tekrar kullanımı küresel olarak ciddi ölçüde artırarak su kalitesinin yükseltilmesi" açık şekilde vurgulanmıştır (DESA, 2018).

Sucul ortamlarda oluşan kirlenmeyi ve etkilerini tespit etme amacıyla yürütölen çalışmalar su niteliğinin fiziksel ve kimyasal yönden sonuç alınması suyun o anki durumu ile ilgili bilgi vermesi bakımından çok önemlidir (Kazancı ve ark., 1997; Berberoğlu, 2012). Suyun fiziksel kirlenmesine genel itibariyle iki faktör neden

olmaktadır. Suyun fiziksel faktörlerinin değişmeye uğraması ve su tabakasının fiziksel doğasının bozulmasıdır. Bu iki önemli etken suyun fiziksel kirlenmesi konusunda etkin olan faktörlerdir.

Su kirliliğinde neden olan en büyük etkenlerden birinde kimyasalların yaratmış olduğu kirlenme olduğu varsayılmaktadır. Sanayileşmenin getirmiş olduğu gelişme ile birlikte tarımda kullanılan yapay gübrelerin ve pestisitlerin kullanımının yaygınlaşması ve sanayi alanında kullanılmakta olan sayısız kimyasal madde yüzünden sulardaki kirlilik riskini önemli derecede arttıran faktörler olarak görülmektedir (Güler ve Çobanoğlu, 1994).

Sucul ekosistemlerin, hava ve toprağa göre daha fazla kirlenmesi, su sistemlerinin endüstriden, sanayiden ve kentsel atıklardan gelen kirleticileri taşıyan kanalizasyon suları ve diğer atıklar için hem alıcı hem de uzaklaştırıcı bir bölge olarak kullanılmasından kaynaklanmaktadır (Yarsan ve ark., 2000; Kır ve ark., 2007).

Su içerisinde var olabilecek ve insan sağlığını tehlikeye sokabilecek zararlı biyolojik faktörler arasında patojen bakteriler, virüsler ve parazitler vardır (Lawa, 1998). Söz konusu sucul ortamlardaki mikrobiyolojik kirliliğin sebebi ile ilgili olarak zihnimizde uyanan ilk düşünce fekal kökenli kirlenmeden kaynaklı olmasına rağmen şu an günümüzde en önemli sorun olarak gözüken ve gittikçe artan “Antibiyotik Direnci” de bu etkenler arasına eklenmiştir.

Bu sorun ile ilgili olarak 2014 yılında Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) açıklamış olduğu rapor ile birlikte tıbbın bakterilere karşı mücadelede antibiyotik devri öncesine gerilediğini ve çoğu tedavi amaçlı kullanılmakta olan antibiyotiklerin birçoğunun etkin olarak çalışmadığını ve bu yüzden insanlığın geri kalan yaşam sürecinde büyük bir felaketin beklediğini çarpıcı bir şekilde insanlara duyurmuştur (Anonim, 2014). Fakat mevcut durumları değerlendirdiğimizde ilk düşünmüş olduğumuz tıbbi kökenli izolatlardaki antibiyotik dirençliliği olmasına rağmen, yaşamın kaynağı olan su ve bu habitatta yaşamını sürdürmekte olan bakterilerin antibiyotik dirençliliği şu anki söz konusu olan sorunun en başta gelen sebebidir. Bu yüzden bakteriler için önemli olan

sucul ortamlarda oluşabilecek bir salgın hastalığın yayılması konusunda etkili olduğu bilinmektedir. Bu sebepten dolayı sucul ortamlarda bu tehlike artmakta olup dünya genelinde bu sorunla mücadele edilmesi amacıyla bu ortamların mevcut durumları tespit edilerek harekete geçilmelidir.

Sucul ortamların doğal yapısı koruması ve insanların yaşamsal faaliyetlerinin devamı için suların sağlıklı ve güvenilir olmasını sağlamak amacıyla yapılması gereken ilk adım, kirlilik standartlarının ve canlıların sağlığını bozacak olan etkenlerin belirlenmesidir. Bu nedenle bu çalışmada ülkemizin en önemli havzalarından biri olan Doğu Karadeniz Havzası'nda yer alan Giresun ilinin tarımsal, içme ve kullanma gibi farklı amaçlar için kullanılan tatlı su kaynaklarından biri olan Gelevera Deresi'nden izole edilen izolatların mevcut antibiyotik ve ağır metal direnç düzeyinin tespiti amaçlanmıştır.

1.2. Antibiyotik Direnç Problemi

Genel olarak mantarlar veya benzeri mikroorganizmalarca üretilmiş olan antibiyotikler, mikroorganizmalar ve diğer canlıların gelişmelerini durduran (biyostatik) ve hatta bunları öldüren (biyosidal) doğal ya da kimyevi maddeler olarak adlandırılmaktadır (Öner, 1992). Antibiyotiklerin mikroorganizmalara göstermiş oldukları etki şekillerine bakılarak bakteriyostatik olanlar ve bakteriyosidal olanlar şeklinde ikiye ayrılır. Bakteriyostatik özellik gösterenler bakterilerin çoğalmasını ve gelişmesini engeller iken bakteriyi doğrudan öldürmezler. Bakteriyosidal özellikte olanlar ise, bakterileri doğrudan etki ederek ortadan kaldırırlar. Etkileme şekline ve etkiledikleri mikroorganizmalara bakıldığında birçok sayıda antibiyotik vardır.

Antibiyotikler mikroorganizmanın hücre duvarı yapısını bozmak, protein sentezini bozmak veya mikroorganizmanın alması gereken maddeleri yok etmek antibiyotiklerin sahip olmuş olduğu etki etme yöntemleridir (Yalap ve Balcıoğlu, 2008). Antibiyotikler tıp, veterinerlik, tarım ve su ürünleri alanında hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca bazı antibiyotikler insan ve hayvan sağlığı

dışında farklı amaçlar için de kullanılmaktadır. Örneğin bazı antibiyotikler arıcılıkta bazıları da meyve yetiştiriciliğinde kullanılmaktadır (Kümmerer, 2008).

Son senelerde antibiyotiklere karşı gelişen direnç problemi dünyadaki yaşayan tüm canlıları tehdit altına sokan bir sorun haline gelmiştir (Akçam ve ark., 2004). Bunun birlikte viral enfeksiyonlarda antibiyotik kullanımındaki bilinçsizce tüketimden kaynaklı olarak antibiyotiklere karşı mikroorganizmaların direnç elde etmesine ve lüzumsuz harcamalar yapılmasına sebep olmaktadır (Öztürk, 2008).

Dünya genelinde antibiyotik ile ilgili olarak 100000-200000 ton arasında bir tüketim olduğu varsayılmaktadır. Avrupa Birliği'nde 1996 yılında yaklaşık olarak 10200 ton antibiyotik kullanmıştır. Tüketilmiş olan bu antibiyotik sayısının yaklaşık %50'si büyümeyi destekleyici ve veteriner ilaçları şeklinde kullanılmakta olup (Kümmerer, 2002) çağımızda artık farklı türdeki antibiyotiklerin toplum tarafından tüketiminin yaygınlaşması, immun sistemi çökmüş hastalarının sayısındaki artış, yoğun bakım ünitelerinin giderek artması ve gıda endüstrisinde de antibiyotik kullanımıyla birlikte mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci gitgide büyümektedir (Demirtürk ve Demirdal, 2004). Antibiyotik direnci dünyanın her yerinde tehlikeli derecede yüksek oranlara çıkmakta olup yaygın bulaşıcı hastalıkları tedavi etme çalışmalarımızı tehdit eden yeni direnç mekanizmaları küresel olarak ortaya çıkıyor ve yayılıyor (WHO, 2019).

1.3. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

Antibiyotiklerin çeşitli özelliklerine göre sınıflandırılması mümkündür. Ancak en çok yaygın olan sınıflandırma biçimleri antibiyotiklerin etki mekanizmalarına ve etki güçlerine göre yapılan sınıflandırmalardır (Akkan, 1997). Ayrıca kimyasal yapılarına göre de sınıflandırılabilir.

1.4. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Antibiyotiklerin bakteriler üzerinde bakteriyostatik ve bakterisid etkileri vardır. Bütün bakteriler tarafından gerçekleştirilen yavaş gelişme, hızlı gelişme ve dinlenme evrelerinden meydana gelen üç çoğalma evresi bulunmaktadır. Antibiyotikler etki göstermiş olduğu evre bakterilerin hızlı ve yavaş gelişme dönemleridir. Bu olay bakterilerin gelişimi ve üremesinin durdurulması (bakteriostatik etki) veya bakterilerin öldürülmesi (bakterisid etki) şeklinde olur. Örneğin sefalosporinler, aminoglikozidler, penisilinler, florokinolonlar, vankomisin ve basitrasin bakterisid etki, sülfonamidler, tetrasiklinler ve makrolidler ise bakteriyostatik etkiyi kapsamaktadır (Başoğlu, 2000).

Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılmasını 5 ana başlıkta inceleyebiliriz;

Tablo 1. Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması (Akkan, 1997)

Bakterilerin hücre duvar sentezini bozarak ve litik enzimleri aktive edenler;	Sitoplazma membran permeabilitesini bozanlar;	Ribozomlarda protein sentezini bozanlar;	Bakteri genetik materyali üzerine etki yapanlar;	Bakteriyel Antimetabolitler;
Beta-Laktamlar Penisilinler Monobaktamlar	Polimiksinler Gramisidin Katyonik Deterjanlar	Tetrasiklinler Makrolitler Füsidik Asid	Florokinolonlar Aktinomisinler Mitomisinler	Sülfonamidler Etambutol Trimetoprim

1.5. Antibiyotiklerin Direnç Mekanizmaları

Bir mikroorganizma türündeki bazı suşlarına karşı antibiyotiğin etki etmemesi veya antibiyotiğe duyarlı bir suşun farkı direnç mekanizmalarından biri ile dirençli hale gelmesi antibiyotik direnci denilebilir (Harrison ve Lederberg, 1998; Goodman ve ark., 2001; Ergonul, 2005). Bir bakterinin antimikrobiyal bir ajanın öldürücü veya üremeyi önleyici özelliklerine karşı engel olabilmeye yeteneği direnç olarak tanımlanır (Tenover ve Hugles, 1996).

Antibiyotik direnci belli bir antibiyotiğin klinik infeksiyonda etkisiz olması şeklinde ifade edilmektedir. Patojenik bakteriler için antibiyotik dirençliliği klinik ya da mikrobiyolojik olarak isimlendirilmektedir. Mikrobiyolojik direncin ortaya çıkabilmesi için laboratuvar testlerinde eşik değerin tespit edilmesiyle belirlenebilir. Klinik direnç ise, teröpötik eksikliğin olasılığı ile ilişkili antimikrobiyal aktivitenin düzeyidir. Klinik direnci ortaya çıkaran testin eşik değeri, infeksiyon alanı olarak ya da ilacın dozu gibi klinik ortamın durumu ile farklılaşmaktadır. In vitro olarak da antibiyotik dirençliliği, organizmalara karşı antibiyotiğin geliştirmiş olduğu minimal bakterisit konsantrasyonu (MBC) ve minimal inhibisyon konsantrasyonunun (MİK) gerekli laboratuvar koşulları sağlanmış olan gözlemler ile ölçülmesi olarak adlandırılır (Scott, 2009; Macgowan ve Macnaughton, 2013).

Sucul ekosistemlerde bakterilerin ilk başlarda duyarlı olmuş oldukları bir antibiyotiğe dirençli seviyeye ulaşmaları, insanlar tarafından doğal ortamlara atılan evsel atıkların bu ortamlara bulaşması ile ilişkilidir (Karayakar ve Ay, 2006). Farklı türde antibiyotiklerin insanlar arasında tüketiminin artışta olması, immün sisteminin işlevini yerine getiremeyen hastaların sayısında artma olması, yoğun bakım ünitelerinin sayısının artışı, gıda endüstrisinde kullanılan antibiyotik gibi nedenlerle mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci gitgide artış göstermektedir. Toplum kaynaklı enfeksiyon nedenlerinden *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae* en fazla direnç sorunu yaşatan mikroorganizmalardır (Aksaray ve ark., 2000; Töreci, 2003). Bakterilerde direnç mekanizmaları genel olarak 2 ana başlık altında incelenmektedir (Davies ve Davies, 2010).

1.5.1. Bakterilerde Doğal Direnç

Bakteriler, doğal olarak antibiyotiklere dirençli hale gelmiş olabilir. Bu tür direnç gelişimi bakterinin genetik özelliği ile ilgili olup ilaç kullanımı ile bağlantısı yoktur. Doğal direnç antimikrobiyal ilacın yapısal bir özellikten dolayı hedefine ulaşamamasının ya da ilacın hedefi olan özelliği mikroorganizmaların tür olarak yapılarında barındırmamalarından kaynaklanmaktadır.

Bu mikroorganizmalar türe özgü hücre özelliklerinden dolayı ya da ilacın hedefi olan yapıyı içermemelerinden dolayı doğal dirençli durumdadırlar. Örneğin *Klebsiella*'lar amino-penisilinlere (amfisilin) ve karboksi-penisilinlere (karbenisilin, tikarsilin) doğal olarak dirençlidir (Leung ve ark., 2006). Temelinde mikroorganizmaların metabolik şekilde inaktif fazda olması ya da ilacın tesir şekline müsait hedef yapıların olmaması vardır.

1.5.2. Bakterilerde Kazanılmış Direnç

Kazanılmış direnç, antibiyotik tarafından hedeflenen genlerin mutasyonu ve plazmid, bakteriyofaj, transpozon ve diğer taşınabilir genetik materyallerin horizontal transferi ile gerçekleşmektedir. Genel olarak bu değişim, bakteriyofaj aracılığıyla transdüksiyon, plazmid ve konjugatif transpozonlar ile konjugasyon, diğer ölen organizmaların DNA'sı, plazmid, kromozomal DNA'nın kromozomuyla birleşme ile transformasyon işlemleri ile sonuçlanmaktadır (Alekhshun ve Levy, 2007).

Kazanılmış antibiyotik direnci ortaya çıkış şekli ya mikroorganizma kromozomunda gerçekleşen değişimler ya da transpozon, plazmid veya integron vasıtasıyla direnç geninin duyarlı mikroorganizmalara geçirilmesiyle ortaya çıkmaktadır (Abdel-Rahman ve Kearns, 2004). Genetik değişim mekanizmaları ile birlikte mutasyon ve seleksiyon, antibakteriyel ajanların bakteri ortamlarına girip birçok bakteri türüne hızlı şekilde adapte olmasına kolaylık sağlamaktadır. Bazı durumlarda sadece mutasyon, organizmalar üzerinde klinik olarak yüksek seviyede direncin görülmesinde yeterlidir. *S. aureus*'da yüksek seviyede rifampine karşı direnç buna örnektir (Tenover, 2006).

Dirençlilik artık tüm dünya genelinde ortak bir sorun olup hızlı ulaşım sayesinde insanlarla birlikte dirençli mikroorganizmaların da hızla tüm dünya üzerine yayılmasına neden olabilmektedir. Büyümekte olan ülkelerde bulunan ve hiç antibiyotik almamış bebeklerin bile kolon floralarında yüksek miktarda direnç genleri bulduran bakterilere rastlanabilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise geri kalmış ülkelere göre sorunun çok daha vahim epidemiyolojik vakaları rastlanmaktadır (Doğancı, 2001).

1.6. Ağır Metal Kirliliği ve Bakteriler

Ağır metal tanım olarak karşımıza çevresel problemler sonucunda ortaya çıkmakta ve oldukça yoğunluğu çok fazla olan ve az konsantrasyonlarda bile zehirleyici veya toksik olan metal olarak tanımlanmaktadır (Kahvecioğlu ve ark., 2007). Metaller içerisinde yoğunluğu 5 g/cm^3 'den fazla olan grup ağır metaller şeklinde tanımlanır. Ağır metaller örneğin Fe, Cu, Zn, Hg, Pb, Co, Cr, Mn, Se, Cd ve Ni söylenebilir (Özdemir, 1981).

İnsanların bazı kimyevi yapıdaki maddelere ve bilhassa ağır metaller ile etkileşim içinde olmaları durumunda oluşabilecek halk sağlığı sorunları her geçen gün daha da artmaktadır. Pb, Hg, Cd, Co gibi metaller toksik özellik gösteren ağır metallerdir. Organizmalar, bu maddelerin az miktarlarda olduğu doğal koşullarda gelişimlerini sürdürebildiklerinden, bunların zehirli etkilerini ortadan kaldıracak bir mekanizmaya sahip olmamışlardır (Parlak, 1985). Su kirliliği için en önemli ağır metaller Zn, Cu, Pb, Cd, Hg, Ni ve Cr'dur. Bu metallerden Cu, Ni, Cr ve Zn gibi bazıları, organizmaların yaşamları için esas elementler olmalarına rağmen, yüksek konsantrasyonlarda toksik etkiler göstermektedirler (Yılmaz ve ark., 2016).

Ağır metallerin çözülebilir yapıda bir özelliği olmadığından dolayı etkin çevre kirleticileridir. Ağır metaller genel olarak farklı sektörlerde kullanılmaktadır ve bu yüzden ağır metaller çevreye yayılmaktadır (Zouboulis ve ark., 2004). Ağır metallerin su kaynaklarına ulaşması, endüstride kullanılan maddeler veya toprağın bileşiminde bulunan ağır metallerin asit yağmurlarınca çözünmesi ve bu çözünmüş olan ağır metallerin de akarsu, göl, ırmak ve yeraltı su kaynaklarına ulaşması sonucunda gerçekleşir. Ağır metallerin çevreye ulaşmasındaki en fazla rolü olan endüstriyel kuruluşlar; demir çelik sanayi, çimento üretimi, cam üretimi, termik santraller, atık çamur yakma ve çöp tesisleridir (Rether, 2002).

Hızla artan nüfus ve endüstrileşmenin bir sonucu olarak su kaynaklarındaki ağır metal seviyelerinin artış gösterdiği, yapılan birçok çalışmada belirtilmektedir (Karadede ve Ünlü, 2000; Wagner ve Boman, 2003; Sönmez ve ark., 2016). Ağır metaller

organizmaların yaşam ve sağlık işleyişlerini riske atmaktadırlar. Canlı organizmanın maruz kaldığı doza ve sıklığa göre genetik hasarlara, bağışıklık sistemini bozmaya ve kanser gibi ciddi sağlık sorunları için elverişli ortam hazırlamaktadırlar (Çağlanırmak ve Hepçimen, 2010).

İnsanlar üzerinde ağır metallerin istenmeyen sonuçları olduğu kadar diğer canlılar için de kötü sonuçlara sebep olmaktadır. Ağır metal kirliliği mikroorganizmalarda bulunan nükleik asit, hücre duvarı, protein yapısı ve yaşamsal işlevler gibi önemli olan faaliyetleri etkileyerek yaşam döngülerini bozmaktadır. Ağır metaller tarafından kirlenmiş olan bölgelerde canlılığını sürdüren mikroorganizmaların biyoçeşitliliğinin bozulması, ölüm ve türlerinin ortadan yok olması gibi kötü sonuçlarla karşı karşıya kalmaktadırlar (Yavuz ve Sarıgöl, 2016).

Sonuç olarak, sucul ortamlarda yaşayan organizmalarda birikerek zararlı seviyelere ulaşır ve canlı hayatını tehdit ederler (Kır ve ark., 2007). Ayrıca, ekosistemdeki bireylerin biyolojik etkinliklerine zarar vererek, besin zincirinde bulunan organizmalar arasındaki dengenin bozulmasına da yol açmaktadırlar (Uzunoğlu, 1999).

1.7. Ağır Metallerin Etkileri

Canlıların yaşam döngüsü üzerinde metaller büyük paya sahiptir. Ağır metaller insanlar tarafından belli bir seviyeye kadar almış olduğu gıdalar, su ve solunum vasıtasıyla vücutlarına giriş sağlamaktadır. İnsan, vücudunun metabolik faaliyetini yürütmesi için iz elementler gibi bazı ağır metallere (örneğin potasyum, sodyum, kalsiyum, bakır, demir, çinko ve selenyum) gerek duymaktadır. Redoks tepkimeleri, enzimlerin yapısal bileşeninde ve osmotik basıncın düzenlenmesi gibi olaylarda kullanılırlar. Fakat yüksek oranlarda alınan ağır metaller canlılar için toksik etki gösterebilir. Ağır metal zehirlenmesine sebep olabilecek durumlara örnek, içme suyuna kontamine olduğu (kurşun borular), emisyon kaynaklarının olduğu bölgelerde hava konsantrasyonun çok fazla olduğu için oluşabilir (Muter, 2001).

Bir ağır metalin yaşam için gerekli olup olmadığı etki gösterdiği organizmaya da bağlı olarak değişir. Örneğin, hayvanlarda iz element olarak bulunan nikel, bitkiler açısından zehir etkisi göstermektedir. Manganez (Mn) insan bünyesindeki bazı enzimlerin bileşiminde kofaktör görevi görmektedir. İnsanlarda manganez birikimi sonucunda Parkinson hastalığına benzeyen bazı hastalıklar ve psikotik semptomlar ortaya çıkmaktadır (Murray ve ark., 1991). Yüksek konsantrasyonlara ulaştığında ise toksik etki ortaya çıkarmaktadır (Todorović ve ark., 2009). Fakat manganez bitkiler için çok önemli olan bir mikro elementtir. İnsan vücudunda görev aldığı gibi fotosentez, terleme ve biyosentez gibi birçok olayda bitki hücrelerinde de rol almaktadır.

Kalsiyum, kobalt, krom, bakır, demir, potasyum, magnezyum, sodyum, nikel ve çinko gibi bazı metaller ihtiyaç duyulan besinler olduğundan organizmalar için gereklidirler. Bunların dışında gümüş, alüminyum, kadmiyum, kurşun ve cıva gibi metallerin herhangi bir biyolojik fonksiyonlar yoktur ve canlı için gereklilik göstermez. Hücre için en önemli metaller, enzimlerin yapısına katılarak önemli biyokimyasal reaksiyonların katalizlenmesinde rol alırlar. Bazıları proteinlerin yapısına katılır, bazıları da bakteri duvarında yer alarak ozmotik basınç ayarının korunmasında görev yapar (Hughes ve Poole, 1989; Ji ve Silver, 1995).

Canlılarda demir (Fe) büyük oranda zararlı etki gösterebilen ve toksik etki yaratabilen bir elementtir. Doğada saf olarak demir bulmak zordur. Tüm canlılar için hayati değeri olan demir, yüksek miktarlarda organizmada büyük zararlara sebep olmaktadır (Mahesh ve ark., 2008).

1.8. Ağır Metallere Karşı Direnç Gelişimi

Mikroorganizmalar, ağır metaller ile kirlenmiş olan bir alanda hayatlarını devam ettirebilmek için farklı toksik metal iyonlarına direnç geliştirmişlerdir (Nies ve Silver, 1995; Nies, 1999). Bunu gerçekleştirebilmek için metallerin geçirgenliğinin önlenmesi, hücre içinden metalin aktif bir biçimde çıkarılması, metallerin bağlanması,

hücre dışına gönderme ve farklı biçimlerde metallerin daha düşük toksik forma dönüştürülmesi şeklindedir (Nies ve Silver, 1995; Silver, 1996; Bruins ve ark., 2000). Tüm diğer metallere karşı olarak genel bir direnç mekanizması geliştirilmemiştir ve dirençlilik türden türe çeşitlilik göstermektedir. Karşılaşılan ilk direnç organomerküriyellere ve cıva'ya karşı olmuştur. Canlılarda ağır metallere karşı direnç sistemlerinin prokaryotik yaşamın başlangıcından hemen sonra ortaya çıktığı ve neredeyse bütün bakterilerde var olduğu raporlanmıştır (Ji ve Silver, 1995).

Yapılan çalışmalarda bazı metallere karşı dirençli mikroorganizmalar tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda, çoğunlukla, *Staphylococcus sp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Bacillus sp.* gibi önemli dirençlilik gösteren Gram negatif ve Gram pozitif aerobik bakterilerin olduğu saptanmıştır. Toksik metallere karşı direnç mekanizmalarının geliştirilmesine yol açan etmen ya mikroorganizmaların bulunduğu çevrede toksisiteye sebep olan metalin varlığı ya da bu metalin organizma üzerinde yarattığı strestir (Guzzo ve ark., 1999).

Genel olarak antibiyotik direnci ile ağır metal direnci arasında bağ vardır (Nakahara ve ark., 1977; Harnett ve Gyles, 1984; McEntee ve ark., 1986; Schwarz ve Hobel, 1989; Belliveau ve ark., 1991). Bazı durumlarda belirli antibiyotik ve ağır metal direnci aynı plazmid üzerinde bulunur (Nakahara ve ark., 1977).

Mikroorganizmalardaki metal dirençlilik mekanizmaları; geçirgen bariyer sayesinde metallerin hücre dışında bırakılması, aktif taşıma ile metalin mikroorganizmadan uzaklaştırılması, intrasellüler ayırım, metallerin enzimatik detoksifikasyon ile daha az toksik hale getirilmesi ve hücresel hedeflerin metal duyarlılıklarının azaltılması şeklinde olabileceği bildirilmiştir (Bruins ve ark., 2000).

1.9. Tez Kapsamında Varlığı Araştırılan Elementler

1.9.1. Kurşun

Yeryüzünde kurşun (Pb) geniş kapsamda bulunan bir element olmakla birlikte toprak içerisindeki konsantrasyonu yaklaşık olarak 12,5 ppm'lik bir değerdir. Toprak ve sediment parçacıkları sayesinde son derece yüksek miktarlarda absorbe edilir. Ayrıca kurşun bulaşmış sucul ortamlarda sertlik, pH, tuzluluk, sıcaklık ve organik madde gibi çevresel faktörler son derece etkilenmektedir (Kesler, 1994).

Başlıca kurşun kaynakları benzine eklenmiş kurşun, kurşun içeren boyalar, kurşun lehimli konserve kutular, seramik sırlar ve endüstriyel kirlenmedir. Kurşun, önemli bir enzim inhibitörüdür; merkezi sinir sistemi, hematolojik sistem, böbrekler, endokrin sistemi, gastrointestinal sistem ve kemikler üzerine olumsuz etkileri vardır (Yapıcı ve ark., 2002).

1.9.2. Kadmiyum

Kadmiyum (Cd), suda çözünme özelliği en fazla olan elementtir. Bu sebeple doğadaki yayılımı da hızlı olmaktadır. Suda Cd^{+2} halinde, sucul organizmalar tarafından biyolojik sistemlere alınır ve akümüle olur (Özden, 2008).

Kadmiyum kirliliğine neden olan en büyük faktör olarak fosfat gübreleri gösterilmiştir. Avrupa ülkeleri tarafından 1990'lar boyunca fosfat gübrelerindeki kullanım ile ilgili olarak çıkarılan kısıtlamalar sonucunda fosfat gübrelerinin kullanımında düşüş olmuştur (Yavuz ve Sarıgül, 2016). Tarımda kullanılan gübrelerin önemli bir kadmiyum kaynağı oldukları bilinmektedir. Aynı zamanda, kadmiyum teratojenik ve karsinojenik etkileri olan toksik bir metaldir. Bu ağır metale uzun ve sık süreli maruz kalındığında insanlarda kardiyovasküler ve diğer ciddi rahatsızlıkların gelişmeleri için uygun ortamı hazırlamaktadır (Bebianno ve Machado, 1997).

1.9.3. Bakır

Bakır (Cu), yer kabuğunda bulunan kayalar içerisinde doğal bakır veya bakır içeren sülfür (kalkopirit, kalkosit) ve karbonat mineralleri şeklinde (malahit, azurit) bulunmaktadır (Ekici ve Yarsan, 2009). Bakır'ın sucul ortamlarda fazla miktarda olması özellikle bakteri, mantar, deniz yosunları ve balıklar için zehirleyici etki yapmaktadır. İnsanların almış olduğu fazla miktardaki bakır karaciğerde ve midede rahatsızlıklara yol açar (Tuğrul, 1999).

İnsan aktiviteleri sonucunda meydana gelen bakır kirliliği, emisyonla, atmosferik depositlerle, tarım alanlarında kullanılan pestisitlerle, hayvan dışkılarının gübre olarak kullanılmasıyla, ayrıca kömür ve maden yataklarının varlığı dolayısıyla oluşmaktadır (Sosse ve ark., 2004; Aygün Ertürk, 2013).

1.9.4. Manganez

Manganez (Mn), çeşitli endüstrilerde seramik, pil, elektrik malzemesi ve cam üretiminde kullanılmaktadır. Bildiğimiz tüm canlı organizmaların vazgeçilmez bir unsurudur. Birçok enzim manganez içerir. Bitkilerin fotosentezinin kökeninde bulunan bir elementtir. Yani manganez olmaz ise fotosentez olmaz ve dolayısıyla oksijen olmazdı. Manganez yaşamın sürdürülebilmesi için gerekmekte olan başlıca iz element olup, tahıl, hububat ve çay gibi pek çok gıda içerisinde bulunmaktadır. Sucul ortamlara bulaşması doğal kaynaklardan, atıkların deşarjıyla ve atmosferik taşınım ile gerçekleşir.

Genel olarak insan vücudunda böbrek, karaciğer ve pankreasta birikir. İnsanların genel olarak düşük miktarlarına maruz kalmaları su, hava ve gıda yoluyla olabileceği gibi, ilgili maden ve işyerlerinde çalışanlar çok yüksek miktarlarda maruz kalabilirler. Manganeze yüksek dozlarda maruz kalan memeli canlılarda ise zehirlenme (toksik) etkisi yapmaktadır. Etkilenmiş olan kişilerin zihinsel ve duygusal rahatsızlıklar ile yavaş ve hantal vücut hareketleri gözlenmiş olup, bu belirtilerin kombinasyonu "magnetism" olarak isimlendirilen bir hastalıktır. Ayrıca solunum problemlerine sebep

olan manganez insanlarda kanserojen olmadığı açıklanmıştır (ATSDR, 2003). Ağır metaller arasında en zehirsiz elementlerdendir. Manganez, sanayi atıkları ile maden cevherlerinin çıkarılması aşamalarında, ayrıca diğer bazı faaliyetler sonucunda doğaya karışır ve organizmalar için zararlı etkiler gösterir. Sucul ekosistemlerdeki canlıların biyolojik aktivitelerini olumsuz yönde etkilediği gibi, besin zincirinde de dengenin bozulmasına yol açmaktadır (Uzunoğlu, 1999).



BÖLÜM 2. LİTERATÜR ÖZETİ

Akinbowale ve ark. (2007), Avustralya'daki dokuz gökkuşağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) çiftliğinden izole edilen 129 *Pseudomonas spp.* ve 90 *Aeromonas spp.* antibiyotik ve ağır metal direnç düzeyleri araştırılmıştır. Tüm izolatların, 15 farklı antibiyotiğe ve 7 farklı ağır metale karşı duyarlılığı test edilmiştir.

Rajbanshi (2008), Guheswori'de Bagmati bölgesi Kanalizasyon Projesi atıksu arıtma tesisinin oksidasyon kanalından izole edilen bakterilerin 10 ağır metale 150 µg/mL ile 500 µg/mL arasında değişen ağır metal konsantrasyonlarında vermiş oldukları toleransları ve çoklu antibiyotik dirençliliğinin olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir.

Patoli ve ark. (2010), Haydarabad kentinde çeşitli yerlerden alınan içme suyu numunelerinden elde edilen izolatlarda, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı antibiyotik direnç gelişimini araştırmışlardır.

Aktürk ve ark. (2010), Adana Tufanbeyli yol hattındaki 15 farklı çeşme suyundan izole edilmiş olunan Gram negatif bakterilerin mevsimsel olarak dağılımı ve antibiyotik direncinin araştırılması yapılmıştır. İzole edilen bakteriler arasında en yüksek direnç sefalotin ve amfisiline karşı görülürken en düşük direnç sırası ile amikasin, gentamisin ve tobramisine karşı olduğu raporlanmıştır.

Moore ve ark. (2010), Kuzey İrlanda'da nehir ve akarsulardan izole edilen bakterilerde toplam antibiyotik direncinin belirlenmesi için çalışarak, antibiyotik direncinin günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu haline geldiğini belirtmişlerdir.

Alam ve ark. (2011), Çalışmada kanalizasyon atık sularından totalde 198 bakteri izole edilmiş olup izole edilen bakterilerden ağır metal direncinin yaygınlığı ve antibiyotik dirençliliği tespit edilmiştir.

Malik ve Aleem (2011), Yamuna Nehri'nden, atık sularla sulanan topraklardan ve yer altı sularından alınan toplam 144 *Pseudomonas spp.* izolatu bazı ağır metallere ve antibiyotiklere karşı direnç düzeylerinin belirlenmesi için çalışmışlardır.

Ruban ve Gunaseelan (2011), Bengal Körfezi, (Hindistan'dan) Krishna Godavari havzası sediment örneklerinden izole etmiş oldukları 53 izolatu antibiyotiklere verdiği direnç verisini tetrasiklin, streptomisin ve kloramfenikole karşı yüksek oranda direnç olduğunu raporlamışlardır.

Samanta ve ark. (2012), Hindistan'da Dhapa, Kolkata, Batı Bengal belediye atık sularından izole edilen izolatların ağır metal toleransı ve antibiyotiğe direnç özellikleri belirlemek için 11 farklı antibiyotik (kloramfenikol, streptomisin, tetrasiklin, norfloksasin, rifampisin, kanamisin, neomisin, amfisilin, nalidiksik asit, metisilin, trimetoprim-sülfametoksazol) ve Cd, Cr, Ni ve Co ağır metal iyonları kullanılmıştır. En fazla direnç Cd > Cr > Ni > Co şeklinde gözlenirken iken antibiyotik dirençliliği ise kanamisin (30 µg/disk), amfisilin (25 µg/disk) ve metisilin (5 µg/disk) gibi antibiyotiklere yüksek dirençli olduğu gözlemlenmiştir.

Jafarzade ve ark. (2012), Malezya'nın deniz ortamlarından izole edilen WPRA3, SM11-3j ve SC-G18 gibi üç patojenik olmayan kırmızı pigmentli bakterinin ağır metal direncini ve antibiyotik duyarlılığını belirlemek için çalışmışlardır.

Sipahi (2012), Giresun ilinde tüketime sunulmuş olan deniz balıklarından izole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinin antibiyotik ve ağır metal dirençlilik düzeylerini raporlamıştır.

Sivri ve ark. (2012), Küçükçekmece Lagünü'ndeki (İstanbul) izole edilen toplam 232 Gram negatif bakterinin, fekal bakteri yoğunluğunu ve antibiyotiklere karşı direncini saptamak amacıyla çalışmışlardır.

De Niederhäusern ve ark. (2013), İtalya'da Monte Cotugno Gölü'nden su örneklerinden izole edilen 165 izolata antibiyotik ve ağır metal direncinin araştırılması sonucunda Cu, Ni, Pb ve Zn'ye karşı yüksek oranda ağır metal direnci gösterirken, Ag ve Hg'ye karşı duyarlı olduğu ve aynı zamanda test edilen bir veya daha fazla antibiyotiğe karşı büyük oranda direnç gösterdiğini saptamışlardır.

Atieno ve ark. (2013), Kenya, Nairobi'deki mezbah atıksularından izole edilmiş olunan fekal koliform, fekal streptokok ve patojenlerin ağır metal ve bununla ilişkili olan antibiyotik direncini rapor etmişlerdir.

Shammi ve Ahmed (2013), Bangladeş'te iki büyük nehir olan Buriganga ve Shitalkhya'dan izole edilen *Bacillus spp.* bakterilerinde ağır metal toleransı ve antibiyotik direnci toleransı tespitine yönelik çalışma yürütmüşlerdir.

İcgen ve Yılmaz (2014), Türkiye Kızılırmak Nehri (Kırıkkale)'den toplanan su örnekleri içinden 290 izolat seçilerek ağır metal ve antibiyotik direncinin birlikte oluşması hakkında daha fazla bilgi edinmek için araştırma yapmışlardır.

Matyar ve ark. (2014), Adana, Seyhan Baraj Gölü ve Seyhan Nehri'ndeki beş farklı bölgeden izole edilmiş olan 268 Gram negatif bakteride antibiyotik ve ağır metal direnç duyarlılığı sırasıyla agar difüzyon ve seyreltme yöntemleri ile belirlemişler. Amfisilin, streptomisin ve sefazoline karşı yüksek direnç olduğu saptanmıştır.

Kamışlı (2014), Batı Adana (evsel) ve Adana Hacı Sabancı Organize Sanayi Bölgesi (endüstriyel) Atık Su Arıtma Tesislerinden alınan su örneklerinden izole edilmiş olan Gram negatif bakterilerin antibiyotik ve ağır metal dirençliliklerinin belirlenmesi amaçlanmış olup toplam 285 Gram negatif bakteri izole edilerek 16 antibiyotik ve 4 ağır metale karşı dirençlilikleri test edilmiştir.

Yalman (2014), Kilis ili merkezde yaşıyan halkın kullanma ve içme suyu olarak yararlandığı 5 farklı çeşme suyundan mevsimsel olarak almış oldukları numunelerden elde edilen izolatların antibiyotik dirençlilikleri araştırılmış ve çoklu antibiyotik dirençliliği (ÇAD) raporlanmıştır.

Kimiran-Erdem ve ark. (2015), İstanbul-Türkiye'deki Küçükçekmece'deki acı su lagününden izole edilen 100 izolatın ağır metal ve antibiyotik direnç değerleri tespit edilmiştir.

Adekanmbi ve Falodun (2015), Nigeria'da Oyo Eyaleti'nin İbadan'da Bodija pazarı çevresindeki nehre akan mezbaha atık sularından izole edilen 22 *Staphylococcus aureus*'un duyarlılık ve tolerans profilini belirlemek için antibiyotik ve ağır metal ile dirençlilik kapasitelerini belirlemişlerdir.

Tomova ve ark. (2015), Aldatma ve Galindez Adaları'ndaki sediment örneklerinden izole edilen 24 Antarktika bakterisi antimikrobiyal aktiviteleri, 13 antibiyotiğe ve 7 ağır metale olan direnç oranları ile karakterize etmişlerdir.

Matyar (2016), Hastane kanalizasyonlarından sağlamış olan Gram negatif bakteriyel izolatların mikrobiyal çeşitliliği ve antibiyotik dirençlilik seviyelerinin belirlenmesi için 219 Gram negatif bakteriyel izolatın 16 farklı antibiyotiğe karşı dirençliliği test edilmiştir.

Çardak ve ark. (2016), Türkiye, Marmara Denizi'nden, İstanbul ve Çanakkale Boğazlarından alınan örneklerde *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotik direnç oranları araştırılmış. İzolatlar, amoksisilin, amfisilin, aztreonam, seftazidin, sefotaksim, sefuroksim, ofloksasin, vankomisin, tetrasiklin, kanamisin ve gentamisin'e karşı test edilerek sırasıyla: kanamisin, vankomisin ve amfisiline karşı yüksek direnç tespit etmişlerdir.

Chen ve ark. (2017), Çin’de yaptıkları çalışmada, içme suyu kaynaklarından izole edilen toplam 200 *E. coli* izolatının antimikrobiyal ajanlara karşı direnç gelişimi araştırılmıştır.

Sinegani ve ark. (2017), Yapılan çalışmada maden atıklarından, meralardan ve farklı ağır metal seviyeleri içeren tarımsal topraklardan izole edilen 237 izollatta antibiyotik ve ağır metal toleransı, amfisilin ve amoksisilin için yüksek derecede direnç gözlenmiş ve Gram (-) izolatlar arasında antibiyotiklere ve Hg karşı birlikte direnç olduğunu, Gram (+) bakterilerde izolatlar arasında Zn, Ni, Hg ve betalaktam antibiyotiklere karşı yüksek bir direnç oranı bulmuşlardır.

Manegabe ve ark. (2017), Kongo Demokratik Cumhuriyeti, Bukavu Kasabası, Kahwa Nehir 'den izole edilen çevresel patojen bakterilerin gösterdiği antibiyotik direnci ve ağır metallere karşı toleransı araştırılmıştır.

Marinescu ve ark. (2017), Farklı bölgelerdeki atıksu tiplerinden ve tatlısu kaynaklarından izole edilen bakterilerin sergilediği antibiyotik ve ağır metal direnç yaygınlığı araştırılmıştır.

Kanal (2017), Doğu Karadeniz Bölgesi’nde (Ordu, Trabzon, Gümüşhane) deniz ve tatlısularda yetiştiriciliği yapılmakta olan balıklardan 24 bakteri (*L. garvieae*) ile sediment örneklerinden izole edilen 139 bakteri (64 *E. coli*, 75 *Enterococcus spp.*) çoğunlukla balık yetiştiriciliğinde kullanılmakta olan antibiyotiklere karşı direnç gelişimini araştırmışlardır.

Akkan (2017), Batlama Deresi (Giresun)’nden izole edilen *Enterobacteriaceae* izolatlarının dirençlilik oranlarını tespit ederek amfisilin ve eritromisine yüksek oranlarda olduğunu raporlamıştır.

Topkaraoğlu (2018), Giresun’un merkez Batlama Deresi’nden 1 yıl boyunca mevsimsel olarak farklı istasyonlardan izole edilen *E. coli*’lerin mevcut antibiyotik direnç gelişimini belirlemek için çalışmışlardır.

Şahin (2018), Kilis ilinde halka açık olan 6 farklı içme suyu kaynağından izole etmiş oldukları izolatlarda antibiyotik dirençlilikleri belirlenmiştir. En fazla oranla sırasıyla amoksisilin, amfisilin, sefazolin ve sefoksitin antibiyotiklerine karşı dirençlilik saptamışlardır.

Sair ve Khan (2018), Kuzey Pakistan'daki nehirlerden izole edilen 168 Gram negatif izolatın, 10 antibiyotiğe ve 5 farklı ağır metalle karşı direnç seviyelerinin belirlenmesi amacıyla araştırma gerçekleştirmişlerdir.

Mohd ve Malik (2018), Hastane atık sularından toplam 69 koliform bakteri izole edilerek antibiyotik ve ağır metal direnç düzeyini belirlemek amacıyla izolatlar 10 farklı antibiyotiğe ve 6 farklı ağır metale karşı duyarlılığı test edilmiştir.

Jardine ve ark. (2019), Güney Afrika'daki kaplıcaların sediment ve su numunelerinden 40 aerobik bakteri izole edilerek 10 farklı antibiyotiğe karşı direnç oranlarını ve 29 izolatın 8 ağır metal iyonuna 10 ve 40 mM deki değişen oranlardaki dirençlilik oranını tespit etmişlerdir.

Nyandjou ve ark. (2019), Nigeria, Zaria Metropolis şehrinde bulunan dört atık çöp sahasından toplanan 112 toprak numunesi izole edilerek mikroorganizmalarda antibiyotik direnç oranları hesaplanmıştır.

Dweba ve ark. (2019), İlk kez Güney Afrika hayvancılık üretim sistemlerinden izole edilen hayvancılıkla ilişkili *S. aureus'un* antibiyotik ve ağır metal direncinin belirlenmesi amacıyla yapmış oldukları çalışmada, izolatların en az üç antibiyotiğe dirençli olduğu ve kadmiyum, çinko, kurşun ve bakır'a karşı değişen oranlarda direnç gösterdiği rapor edilmiştir.

Türetken ve ark. (2019), Sapanca Gölü'nden 2008-2010 yılları arasında alınan su örneklerinden antibiyotik ve ağır metal direncinin sıklığını tespit etmek amacıyla yapmış oldukları çalışmada, 84 izolat arasında en yüksek bakteri direnci sırasıyla

vankomisin, amfisilin ve amoksisilin-klavulanata karşı tespit edilmiştir. Ağır metal iyonlarına karşı ise en yüksek nikel klorür ve daha sonra sırasıyla bakır, çinko, cıva ve kadmiyuma karşı ağır metal direnci saptamışlardır.

Orhan Kayserili ve ark. (2019), Gümüşhane ili Halk Sağlığı Laboratuvarı'na kontrol izleme analizleri için getirilen içme sularından izole edilen *Escherichia coli* izolatlarından halk tarafından yaygın olarak kullanılmakta olan antibiyotiklere karşı direnç gelişimini araştırmışlardır.

Verawaty ve ark. (2020), Endonezya, Güney Sumatra, Palembang 'daki su ekosistemlerinden izole edilen *E. coli* izolatlarının antibiyotiklere direnç gelişimini raporlamıştır.

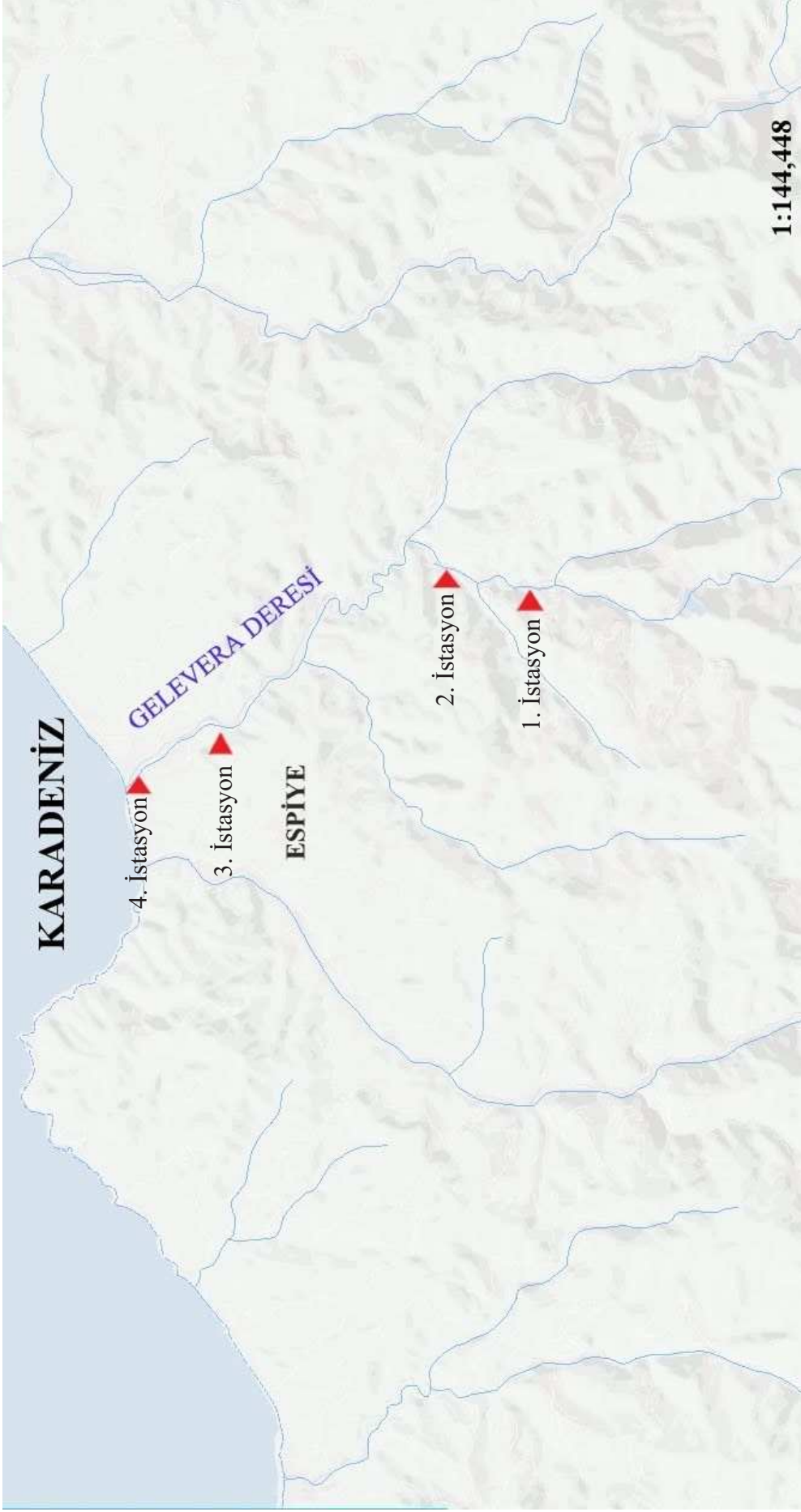
Alam ve ark. (2020), Kuzey Hindistan'ın hastane atık sularından koliform bakteri üreten Beta-laktamazlarda metal ve antibiyotik dirençliliği araştırılmıştır.

Ekundayo ve Okoh (2020), Güney Afrika'da 3 nehirden izole edilen *Plesiomonas shigelloides*'in (n=182) antibiyogram testi yapılmıştır. Tatlısu *P. shigelloides* izolatları 24 antibiyotiğe karşı test edilerek sefalosporin, kinolonlar ve florokinolonlara karşı çoklu direncin olduğu tespit edilmiştir.

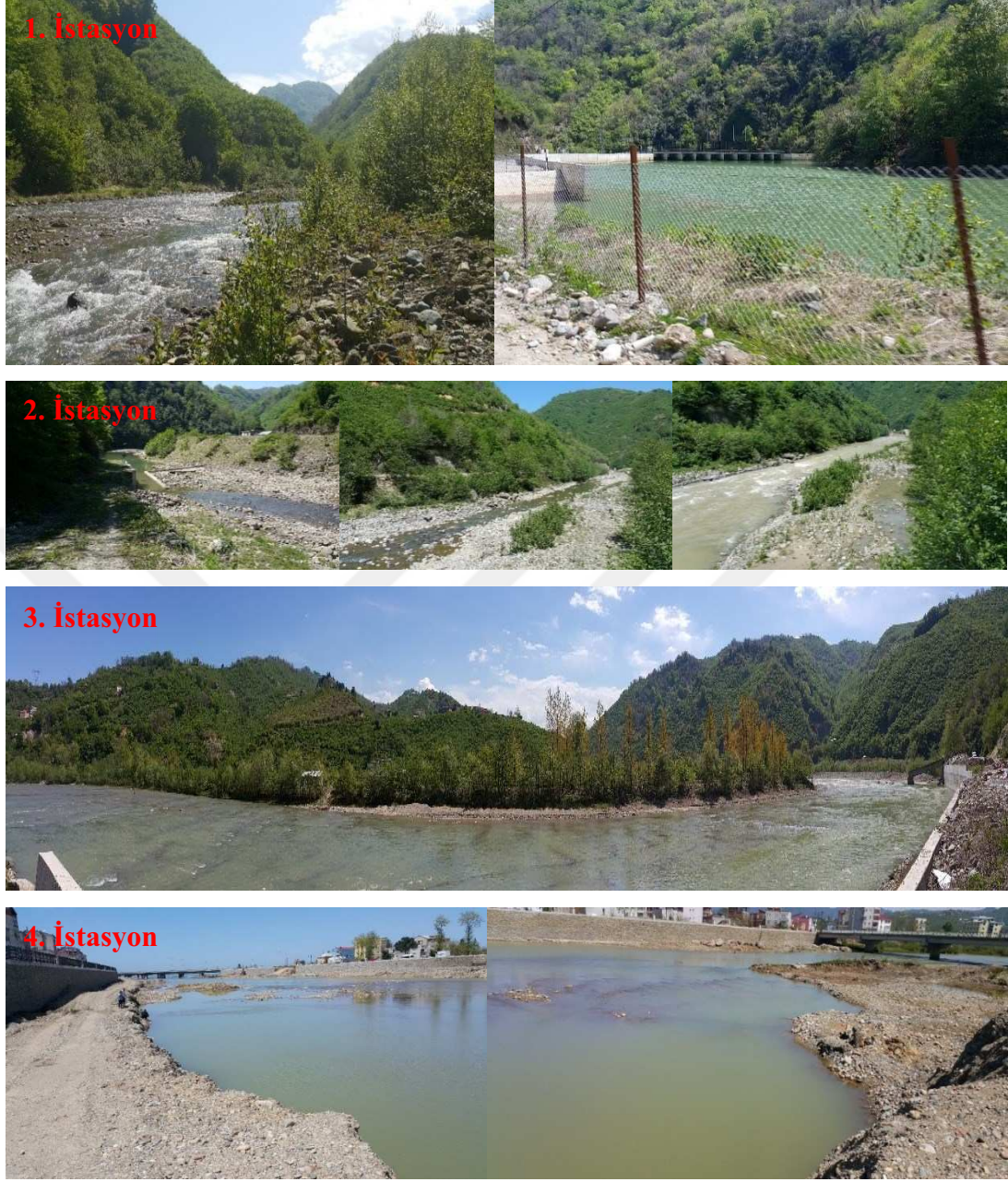
BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Alanı

Nisan 2017-Mart 2018 tarihleri arasında Karadeniz Bölgesi Giresun ili sınırları içerisinde bulunan Gelevera Deresi'ndeki bakteriyal floradaki ağır metal ve antibiyotik direnç düzeyini belirlemek amacıyla yapılmış olan bir çalışmadır. Gelevera Deresi'nin diğer adı Özlüce Deresi olup Gümüşhane ili sınırındaki Balaban Dağları'ndan doğan, Karadona, Karaovacık ve Çukur Derelerinden beslendiği gibi küçük ağıya sahip dere ve ırmaklardan da beslenmektedir. Gelevera Deresi sahil kısmına 14 km uzaklıkta olup, yüz ölçümü tahmini olarak 351 km² dir. 80 km'lik uzunluğuna sahip olan Gelevera Havzası doğuda Tirebolu, Güce ve Doğankent ilçeleri, batıda Yağlıdere havzası, kuzeyde Karadeniz ve güneyde ise Kürtün ile çevrili; Sapmaz, Ericcek ve Direkbükü köylerinden geçerek Giresun ili Espiye ilçesinin doğusundan denize dökülmektedir. Ayrıca dere yatağının eğimi fazla olduğundan suyun akış hızının da hızlı olduğu bilinmektedir.



Şekil 3. 1. Çalışma alanı haritası (Url-1’den düzenlenmiştir)



Şekil 3. 2. Çalışma sahası (Çolaker, 2019; Kalaycı, 2019)

3.2. Yüzey Suyu Numunelerinin Toplanması

Bakteri izolasyonun sağlanması amacıyla daha önceden steril edilmiş koyu renkli cam özellikteki numune şişeleri ile su örnekleri, akarsu yüzeyinin 20 cm aşağısından steril şekilde alınarak (250 mL) ve soğuk zincir uygulaması ile muhafaza edilerek 2 saat içerisinde laboratuvara getirilmiştir (APHA, 1992).

3.3. Bakteri İzolasyonu

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

3.3.1. Kullanılan Besiyerleri

Araştırma boyunca bakteri izolasyonu, stok kültürlerinin hazırlanması ve antibiyotik dirençlilik testlerinin uygulanması aşamasında kullanılan besiyerleri Tablo 3.1'deki gibidir.

Tablo 3. 1. Kullanılan besiyerleri

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

3.4. Kullanılan Ağır Metal Çözeltileri

Her bir suş için dört ayrı ağır metalin ayrı ayrı olarak minimal inhibisyon konsantrasyonları (MİK) bulunmuştur. Bunun için 100 µg /mL'den 3200 µg /mL'ye kadar konsantrasyonlarda Cu⁺², Cd⁺², Pb⁺² ve Mn⁺² Mueller Hinton Agar kullanmak suretiyle bakterilerin minimal inhibisyon konsantrasyonları hesaplanmıştır. Hazırlanmış olan metallerin sulu çözeltileri besi ortamına steril filtre (Whatmann, 0,2µm çapında) yardımı ile sterilizasyon işleminden geçirilerek aktarılmıştır. Kullanılanmış olan metallerin moleküler formülleri şu şekildedir; CdCl₂.2H₂O,

CuSO₄.5H₂O, Pb(NO₃)₂ ve MnCl₂.2H₂O (Merck). Denenen bakteri suşu kontrol organizmanın MİK değerinden daha yüksek bir ortamda üreyebiliyorsa dirençli olarak kabul edilmiştir. *E. coli* K12 standart suşu (Akinbowale ve ark., 2007) göre kontrol organizma olarak kullanılmıştır.

3.5. Kullanılan Antibiyotikler

İzole edilen suşların antibiyotik dirençlilik profilleri belirlenmesi için KZ, CXM, NA, AMP, CTX, MEM, AK, C, E antibiyotik diskleri kullanılarak belirlenmiştir (Tablo 3.2).

Tablo 3. 2. Kullanılan antibiyotikler

Antibiyotik	Kısaltma, Doz (µg/mL)
Sefazolin	KZ, 30
Nalidiksik Asit	NA, 30
Sefuroksim	CXM, 30
Amfisilin	AMP, 10
Meropenem	MEM,10
Amikasin	AK, 30
Sefotaksim	CTX, 30
Eritromisin	E, 15
Kloramfenikol	C, 30

3.6. Bakteri İdentifikasyonu ve Antibiyotik Duyarlılık Testinin Yapılması

Antibiyotik ve ağır metal dirençliliği yüksek olan izolatlar belirlenerek Vitek 2 (Biomerieux) otomatik bakteri tanımlama sistemi sayesinde mikroorganizmaların identifikasyonu sağlanmıştır. Antibiyotik dirençlilik testi disk difüzyon yöntemi ile (Bauer ve ark., 1966) 9 farklı antimikrobiyal disk kullanılarak belirlenmiştir. Bakterilerin zenginleştirilmesi için LB broth besiyerine öze yardımı ile birlikte ekim yapılmış, 37°C’ de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübe edilen örnekler sterilizasyonları yapılmış eküvyonlar yardımıyla Nutrient Agara ve yüzey kuruduktan sonra antibiyotik emdirilmiş diskler steril dispenser ile besiyerlere yerleştirilmiştir. 24 saat inkübasyon işlemi sonrasında oluşan zon çapları ölçülerek bakterilerin antibiyotik dirençlilik

profilleri belirlenmiştir. İnkübasyon sonucu elde edilen zonlar örnek olarak aşağıda Şekil 3.3' de gösterilmiştir.



Şekil 3. 3. Antibiyotik hassasiyet testi

3.7. Çoklu Antibiyotik Direnç (ÇAD) İndeksi

Çoklu antibiyotik direçlilik (ÇAD) indeksi test organizmalarının direçli olduğu antibiyotik sayısının toplam denenen antibiyotik sayısına oranı ile hesaplanmaktadır (Ehindimu, 2003). İzolat insan veya hayvan kaynaklı antibiyotiklere yoğun miktarda maruz kalmışsa, 0,2 den daha yüksek bir ÇAD indeks değeri ortaya çıkmaktadır. Fakat antibiyotik çok nadir kullanılmışsa ya da hiç kullanılmamışsa ÇAD indeks değeri 0,2 den küçük ya da 0,2 ye eşit olarak gözlemlenmektedir (Krumperman, 1985).

3.8. Ağır Metal Direncinin Tespit Edilmesi

Mikroorganizmalarda ağır metal direnci belirlenmesinde kültürel yöntemler, genom sekansı, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), DNA probları, protein elektroforezi ve Western blotlama gibi metotlar kullanılmaktadır. Ağır metal direncinin belirlenmesinin yanında Minimum İnhibisyon Konsantrasyonunu (MİK) belirlenmesi de gerekmektedir. MİK tayini farklı oranlarda ağır metal içeren katı veya sıvı besiyerileri kullanılarak yapılabilir (Hassen ve ark., 1998).

İzole edilmiş olan her suş için 4 farklı ağır metalin minimal inhibisyon konsantrasyonları (MİK) hesaplanmıştır. MİK değerleri 100, 200, 400, 800, 1600 ve 3200 µg/mL konsantrasyonlarında Cu^{+2} , Cd^{+2} , Pb^{+2} ve Mn^{+2} ağır metalleri içeren Müller Hinton Agar besiyerinde bakterilerin ağır metal dirençlilikleri tespit edilmiştir. İncelenen bakteri suşu kontrol organizmanın MİK değerinden daha yüksek bir ortamda üreyebiliyorsa dirençli olarak kabul edilmiştir. *E. coli* K12 standart suşu (Akinbowale ve ark., 2007) göre kontrol organizma olarak kullanılmıştır.

BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. 1. İstasyon Ağır Metal Direnç Düzeyleri

1. istasyondan izole ettiğimiz 77 izolatin ağır metal direnç düzeyleri yüzde olarak sırasıyla Cd:77,9, Cu:45,5, Mn:9,1 ve Pb:9,1 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, izolatların farklı konsantrasyonlardaki metallere karşı gösterdikleri direnç düzeyleri Tablo 4.1'deki gibidir.

Tablo 4. 1. 1. İstasyon ağır metal direnç düzeyleri

		Metal Konsantrasyonu (µg/mL)					Toplam Direnç	
		100	200	400	800	1600		
Ağır Metaller	Cu	30	12	12	10	1	35	
		39	15,6	15,6	13	1	45,5	
	Cd	x	3	12	28	12	5	60
		y	3,9	15,6	36,4	15,6	6,5	77,9
	Mn	x	0	11	27	15	7	7
		y	0	14,3	35,1	19,5	9,1	9,1
	Pb	x	3	9	32	26	7	7
		y	3,9	11,7	41,6	33,8	9,1	9,1

x= Dirençli İzolat Sayısı

y= % Direnç Değeri

4.2. 2. İstasyon Ağır Metal Direnç Düzeyleri

2. istasyondan izole ettiğimiz 81 izolatın ağır metal direnç oranı yüzde olarak sırasıyla; Cd:87,7, Cu:67,9, Mn:21 ve Pb:14,8 olarak kayıt edilmiştir. Ayrıca, izolatların farklı konsantrasyonlardaki metallere karşı gösterdikleri direnç düzeyleri Tablo 4.2'deki gibidir.

Tablo 4. 2. 2. İstasyon ağır metal direnç düzeyleri

		Metal Konsantrasyonu ($\mu\text{g/mL}$)					Toplam Direnç	
		100	200	400	800	1600		
Ağır Metaller	Cu	22	16	27	11	1	55	
		27,2	19,8	33,3	13,6	1	67,9	
	Cd	x	4	22	19	23	3	71
		y	4,9	27,2	23,5	28,4	3,7	87,7
	Mn	y	0	16	13	18	17	17
			0	19,8	16	22,2	21	21
	Pb		4	4	23	28	12	12
			4,9	4,9	28,4	34,6	14,8	14,8

x= Dirençli İzolat Sayısı

y= % Direnç Değeri

4.3. 3. İstasyon Ağır Metal Direnç Düzeyleri

3. istasyondan izole ettiğimiz 84 izolatın ağır metal direnç düzeyleri yüzde olarak sırasıyla; Cd:78,6, Cu:66,7, Mn:11,9 ve Pb:10,7 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, test edilen bakterilerin farklı metal derişimlerine karşı gösterdikleri direnç düzeyleri Tablo 4.3'deki gibidir.

Tablo 4. 3. 3. İstasyon ağır metal direnç düzeyleri

		Metal Konsantrasyonu (µg/mL)					Toplam Direnç	
		100	200	400	800	1600		
Ağır Metaller	Cu	17	23	24	6	3	56	
		20,2	27,4	28,6	7,1	3,6	66,7	
	Cd	5	14	24	19	4	66	
		x	6	16,7	28,6	22,6	4,8	78,6
	Mn	y	1	18	15	25	10	10
		1,2	21,4	17,9	29,8	11,9	11,9	
	Pb	4	6	22	35	9	9	
		4,8	7,1	26,2	41,7	10,7	10,7	

x= Dirençli İzolat Sayısı

y= % Direnç Değeri

4.4. 4. İstasyon Ağır Metal Direnç Düzeyleri

4. istasyondan izole ettiğimiz 83 izolatın ağır metal direnç oranları yüzde olarak sırasıyla; Cd:79,5, Cu:72,3, Mn:16,9 ve Pb:16,9 olarak tespit. Ayrıca, çalışma süresince izole edilen bakterilerin farklı konsantrasyonlardaki metallere karşı gösterdikleri direnç düzeyleri Tablo 4.4'deki gibidir.

Tablo 4. 4. 4. İstasyon ağır metal direnç düzeyleri

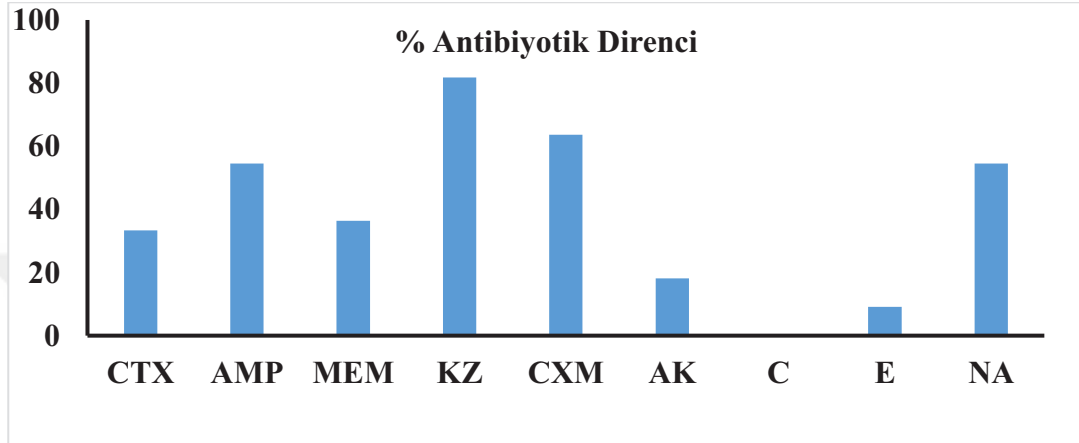
		Metal Konsantrasyonu (µg/mL)					Toplam Direnç	
		100	200	400	800	1600		
Ağır Metaller	Cu		15	26	28	4	2	60
		x	18,1	31,3	33,7	4,8	2	72,3
	Cd		6	7	31	21	1	66
		x	7,2	8,4	37,3	25,3	1,2	79,5
	Mn		0	14	22	14	14	14
		y	0	16,9	26,5	16,9	16,9	16,9
	Pb		2	5	30	17	14	14
			2,4	6	36,1	20,5	16,9	16,9

x= Dirençli İzolat Sayısı

y= % Direnç Değeri

4.5. 1. İstasyon Antibiyotik Direnç Düzeyleri

1. İstasyonda ağır metal direnç düzeyi yüksek olan 11 izolatin antibiyotik direnç düzeyleri; KZ: %81,8, CXM: %63,3, NA: %54,5, AMP: %54,5, MEM: %36,4, CTX: %33,3, AK: %18,2 ve E: %9,1 olarak kayıt edilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4. 1. 1. İstasyon antibiyotik direnç değerleri

Antibiyotik direnci tespit edilen izolatların yüzde ağır metal direnç düzeyleri sırasıyla; Cd:100, Cu:45,5, Mn:27,3 ve Pb:18,2 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. 1. İstasyon antibiyotik dirençli izolatların ağır metal direnç düzeyleri

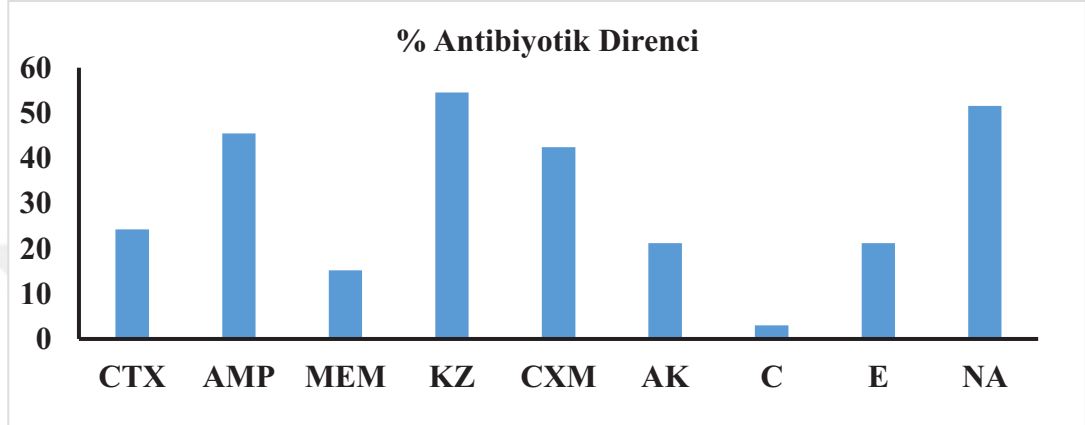
		Metal Konsantrasyonu (µg/mL)					Toplam Direnç	
		100	200	400	800	1600		
Ağır Metaller	Cu	5	0	2	3	0	5	
		45,5	0	18,2	27,3	0	45,5	
	Cd	x	0	1	5	3	2	11
		y	0	9,1	45,5	27,3	18,2	100
	Mn	y	0	2	4	1	3	3
			0	18,2	36,4	9,1	27,3	27,3
	Pb		0	0	5	4	2	2
			0	0	45,5	36,4	18,2	18,2

x= Dirençli İzolat Sayısı

y= % Direnç Değeri

4.6. 2. İstasyon Antibiyotik Direnç Düzeyleri

2. İstasyonda ağır metal direnci yüksek olan 33 izolatin antibiyotik direnç düzeyleri; KZ: %54,5, NA: %51,5, AMP: %45,5, CXM: %42,4, CTX: %24,2, E: %21,2, AK: %21,2, MEM: %15,2 ve C: %3 olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4. 2. 2. İstasyon antibiyotik direnç değerleri

Antibiyotik direnci tespit edilen izolatların ağır metal direnç düzeyleri ise yüzde olarak sırasıyla; Cd:87,9, Cu:75,8, Mn:45,5 ve Pb:30,3 olarak kayıt edilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6. 2. İstasyon antibiyotik dirençli izolatların ağır metal direnç düzeyleri

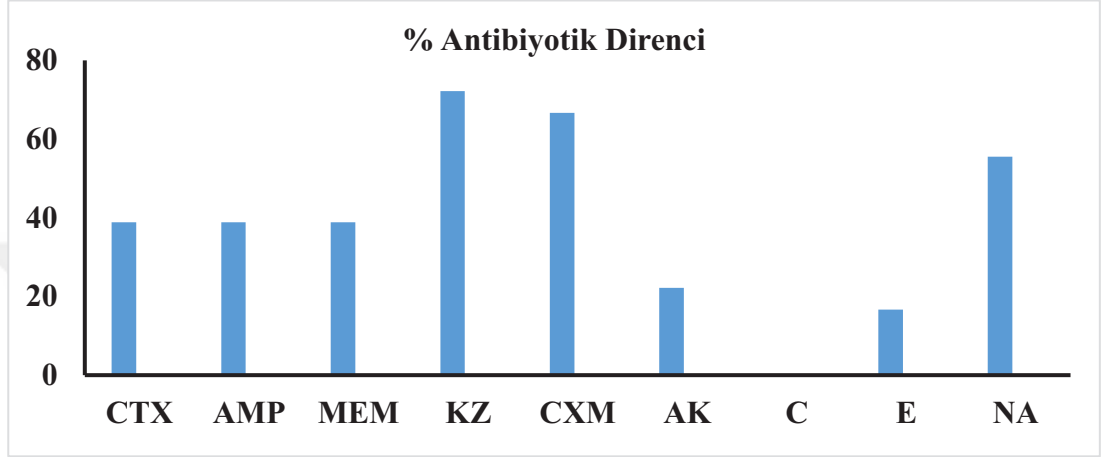
		Metal Konsantrasyonu (µg/mL)					Toplam Direnç	
		100	200	400	800	1600		
Ağır Metaller	Cu		6	4	12	8	1	25
		x	18,2	12,1	36,4	24,2	3	75,8
	Cd		1	10	8	7	3	29
		x	3	30,3	24,2	21,2	9,1	87,9
	Mn		0	5	2	5	15	15
		y	0	15,2	6,1	15,2	45,5	45,5
	Pb		1	2	5	9	10	10
		y	3	6,1	15,2	27,3	30,3	30,3

x= Dirençli İzolat Sayısı

y= % Direnç Değeri

4.7. 3. İstasyon Antibiyotik Direnç Düzeyleri

3. İstasyonda ağır metal direnci yüksek olan 18 izolatin antibiyotik direnç düzeyleri; KZ: %72,2, CXM: %66,7, NA: %55,6, AMP: %38,9, CTX: %38,9, MEM: %38,9, AK: %22,2 ve E: %16,7 olarak belirlenmiştir (Şekil 4.3).



Şekil 4. 3. 3. İstasyon antibiyotik direnç değerleri

Antibiyotik direnci tespit edilen izolatların yüzde ağır metal direnç düzeyleri sırasıyla; Cd:83,3, Cu:44,4, Pb:38,9 ve Mn:16,7 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4. 7. 3. İstasyon antibiyotik dirençli izolatların ağır metal direnç düzeyleri

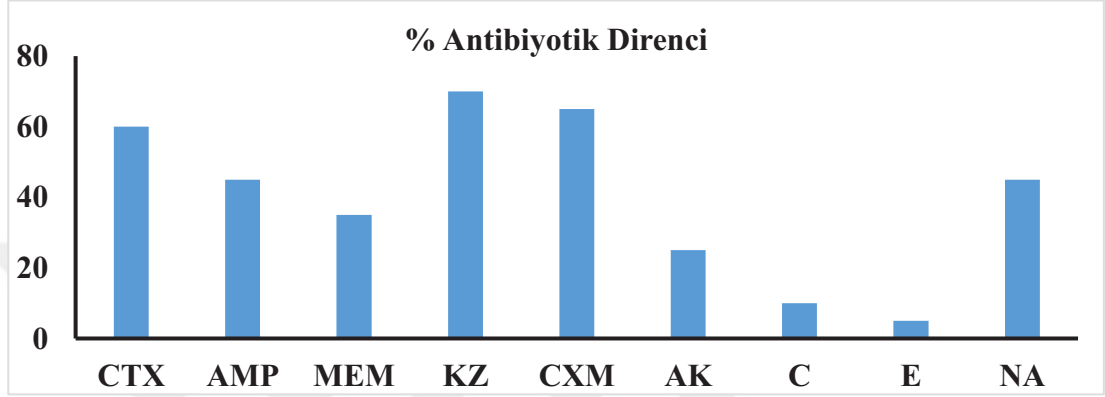
		Metal Konsantrasyonu (µg/mL)					Toplam Direnç	
		100	200	400	800	1600		
Ağır Metaller	Cu	8	2	3	2	1	8	
		44,4	11,1	16,7	11,1	5,6	44,4	
	Cd	x	1	4	3	5	2	15
		y	5,6	22,2	16,7	27,8	11,1	83,3
	Mn	y	0	5	2	7	3	3
			0	27,8	11,1	38,9	16,7	16,7
	Pb		1	2	2	5	7	7
			5,6	11,1	11,1	27,8	38,9	38,9

x= Dirençli İzolat Sayısı

y= % Direnç Değeri

4.8. 4. İstasyon Antibiyotik Direnç Düzeyleri

4. İstasyonda ağır metal direnç seviyesi yüksek olan 20 izolatın antibiyotik direnç düzeyleri; KZ: %70, CXM: %65, CTX: %60, AMP: %45,9, NA: %45, MEM: %35, AK: %25, C: %10 ve E: %5 olarak kayıt edilmiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4. 4. 4. İstasyon antibiyotik direnç değerleri

Antibiyotik direnci tespit edilen izolatların ağır metal direnç düzeyleri yüzde olarak sırasıyla; Cd:85, Cu:75, Pb:45 ve Mn:30 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4. 8. 4. İstasyon antibiyotik dirençli izolatların ağır metal direnç düzeyleri

		Metal Konsantrasyonu (µg/mL)					Toplam Direnç	
		100	200	400	800	1600		
Ağır Metaller	Cu		4	5	6	2	2	15
		x	20	25	30	10	10	75
	Cd		0	1	8	7	1	17
		x	0	5	40	35	5	85
	Mn		0	3	3	5	6	6
		y	0	3	3	5	6	30
	Pb		0	0	5	4	9	9
		y	0	0	25	20	45	45

x= Dirençli İzolat Sayısı

y= % Direnç Değeri

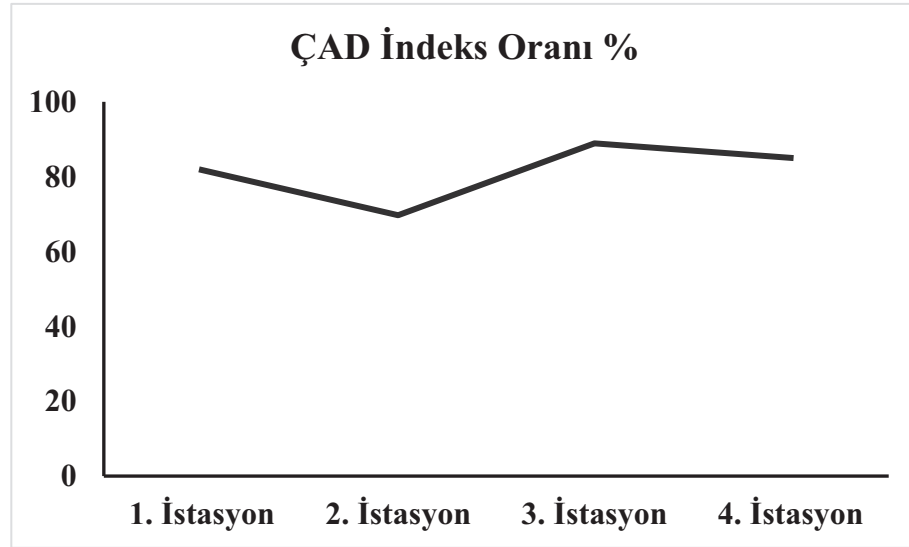
4.9. Çoklu Antibiyotik Direnç (ÇAD) İndeksi

Çalışma süresince izole edilen toplam 82 izolattan 66'sında en az 2 antibiyotiğe karşı direnç saptanmış olup, %80,5 oranında ÇAD İndeksi referans aralığının aşıldığı tespit edilmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4. 9. İzolatların ÇAD indeks değeri sonuçları

Antibiyotik sayısı	9	8	7	6	5	4	3	2*	1	0
Dirençli İzolat sayısı	1	0	0	6	16	15	16	12	10	6
* ÇAD>0,2 N=82				66 (%80,5)						

Ayrıca istasyonlara göre bu oran Şekil 4.5'deki gibidir.



Şekil 4. 5. İstasyonlara göre % ÇAD indeksi oranları

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünya nüfusunun artışı ve buna bağlı olarak sanayileşme ile birlikte evsel atıkların bilinçsizce çevreye boşaltılması sularımızı her geçen gün kirletmektedir. Bakterilerin sürekli olarak yeni antibiyotiklere dirençli duruma gelmesinde, değişik ortam koşullarına kolayca adapte olmasında ve bu olayın plasmid olarak isimlendirilen ekstrakromozomal DNA birimlerinin yüklendiği dirençlilik informasyonu etkin rol almaktadır (Saunders, 1984; Urban ve Rahal, 1997). Günümüzde su kaynaklarımızdaki mikrobiyal kirliliğin düzeyi kontrol edilebilecek seviyeleri aşmıştır. Sağlıklı ve güvenilir içme suyunun sağlanması insan sağlığı için çok önemli bir konudur.

Dünya genelinde su kaynaklarından izole edilen bakterilerin antibiyotik ve ağır metal direnç düzeyleri ile ilgili yapılmış olan çalışma bulgularına baktığımızda; Nepal, Bagmati Bölgesi Kanalizasyon Projesi atıksu arıtma tesisinin kanalından izole edilen izolatların 150 µg/mL ila 500 µg/mL arasında değişen ağır metal konsantrasyonunda 10 izolatın Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) ile ağır metallere karşı yüksek direnç göstermiş olup, 6 dirençli izolatın ağır metallere karşı çoklu toleranslı olduğu ve 10 izolatın %10'unu tek antibiyotiğe dirençli iken %90'ını çoklu antibiyotik dirençliliği gösterdiği raporlanmıştır (Rajbanshi, 2008).

Hindistanın başkenti Delhi'den geçen Mathura ve Okhla'daki Yamuna Nehri'nden alınan su örneklerinden elde edilen toplam 144 *Pseudomonas spp.* izolatının bazı ağır metallere ve antibiyotiklere karşı dirençleri test edilmiştir. Çalışmada sudan izole edilen *Pseudomonas* izolatlarının %91,6'sı Zn⁺²'ye, %89,5'i Cr⁺³'e, %85,4 'ü Cr⁺⁶'ya ve %83,3'ü Ni⁺²'ye direnç göstermiştir. Nehir suyundan alınan izolatlarda tetrasiklin ve polimiksin B'ye (%81,2) karşı yüksek düzeyde direnç gözlemlendi. Bununla birlikte, atık

su ile sulanan topraklardan *Pseudomonas* izolatlarının %87,5'i sülfadiazine direnç gösterirken, %79,1'i hem amfisilin hem de eritromisine direnç göstermiştir. Yeraltı suyu ile sulanan topraklardan izole edilmiş olanlar, nehir suyu ve atık su ile sulanan topraklara kıyasla ağır metaller ve antibiyotiklere karşı daha az direnç olduğunu tespit etmişlerdir (Malik ve Aleem, 2011).

Nijerya, Oyo Eyaleti, Ibadan'daki Bodija Abattoir'den akan atık sularından izole edilmiş olan toplam 22 *Staphylococcus aureus* izolatı 6 ağır metale kurşun, bakır, çinko, krom, kadmiyum, nikel ve 5 antibiyotiğe karşı göstermiş olduğu direnç raporlanmıştır. Toplam izolatların %41'i 1500 µg/mL konsantrasyonda 6 metale karşı direnç tespit edilmiş olup, diğerleri ise çeşitli derecelerde direnç göstermiştir. Antibiyotik direnç yüzdesi ise %100'ü seftazidime, %63,6'sı oksasiline, %22,7'si tetrasiklin'e, %9,1'i siprofloksasine ve vankomisine karşı direnç göstermiştir (Adekanmbi ve Falodun, 2015).

Avustralya'daki gökkuşağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) çiftliklerinden toplam 129 *Pseudomonas spp.* ve 90 *Aeromonas spp.* izole edilmiş, hem sediment hem de balıktan alınan *Aeromonas* izolatlarının antibiyotik direnç yüzdeleri sırasıyla amoksisilin %85,7 ve %97,9; sefalotin %83,3 ve %85,4; seftiofur %4,8 ve %8,3; tikarsilin %31 ve %39,6; oksitetrasiklin %30,9 ve %10,4; florfenikol %4,8 ve %2,1; streptomisin %26,2 ve %33,3; ve sülfametoksazol %14,3 ve %18,8 olarak rapor edilmiştir. Aynı şekilde hem sediment hem de balıktan alınan tüm *Pseudomonas* izolatlarının antibiyotik direnç yüzdeleri: %95,3 ve %90,9 amoksisilin; sefalothin %96,5 ve %97,7; seftiofur %87,1 ve %90,9; sefotaksim %10,6 ve %38,6; tikarsilin %88,2 ve %86,6; oksolinik asit %9,4 ve %4,6; kloramfenikol %78,8 ve %65,9; florfenicol %92,9 ve %90,9; streptomisin %50,6 ve %43,2 ve nitrofurantoin ve trimetoprim %87,1 ve %95,5 olarak kayıt edilmiştir. Çalışma, *Aeromonas spp.* balık izolatlarının %9,1'inde ve sediment izolatlarının ise %41,9'unda kadmiyum direncinin saptandığı, *Pseudomonas spp.* balık izolatlarının %82,5'i ve sediment izolatlarının %79,7'si kadmiyuma dirençli olduğu. *Aeromonas spp.* balık izolatlarının %95,3'ünde ve sediment izolatlarının %81,8'inde kadmiyum'a dirençlilik bulunur iken, *Pseudomonas spp.* balık izolatlarının %100'ü ve sediment izolatlarının %98,6'sı

kadmiyuma dirençlidir. *Aeromonas spp.* balık izolatlarının %81,4'ünde ve sediment izolatlarının %30,3'ünde kobalt direncinin saptandığı, *Pseudomonas spp.* tüm sediment izolatları kobalta duyarlı iken balık izolatlarının %15'inde direnç gözlenmiştir. *Aeromonas spp.* tüm sediment izolatları duyarlı iken balık izolatlarının %97,7'si manganeze dirençli olduğu. *Pseudomonas spp.*'nin sediment izolatlarında %91,9'u ve balık izolatlarının %67,5'i manganeze direnç gözlenmiştir. *Aeromonas spp.* balık izolatlarının %83,7'ünde ve sediment izolatlarının %81,8'inde çinkoya dirençlilik bulunur iken, *Pseudomonas spp.* balık izolatlarının %92,5'i ve sediment izolatlarının %81,1'i çinkoya dirençli olduğu. *Pseudomonas spp.* sediment izolatların %98,6'sının sadece kurşuna dirençli olduğu ayrıca diğer tüm izolatların hem kurşuna hem de bakıra dirençli olduğu raporlanmıştır (Akinbowale ve ark., 2007).

Hindistan'da Uttar Pradesh eyaletindeki tabakhane atık sularından ve topraktan izole edilen 198 izolatta ağır metal direncinin yaygınlığı sırasıyla; Cr⁺⁶ (%89,9) 'a, Cr⁺³ (%73,7), Cd⁺² (%43,4), Zn⁺² (%41,9), Ni⁺² (%30,8) ve Cu⁺² (%25,6) iken izolatların çoğu Hg⁺² 'ye duyarlı olduğu bildirilmiştir (Alam ve ark., 2011).

Hindistan, Batı Bengal, Kolkata, Dhapa, Belediye atıklarından izole edilmiş *Bacillus sp.* ağır metal toleranslı ve antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların tespiti yapılmıştır. Sırasıyla Cd⁺²> Cr⁺⁶> Ni⁺²> Co⁺² metallerin varlığında izolatların direnç oranları ve antibiyotik direncinin kanamisin (30 µg/disk), amfisilin (25 µg/disk) ve metisilin (5 µg/disk) gibi çok çeşitli antibiyotiklere dirençli olduğu da gözlemlenmiştir (Samanta ve ark., 2012).

Aldatma ve Galindez Adaları'ndaki sediment örneklerinden izole edilen 24 Antartika bakterisi antimikrobiyal aktiviteleri, 13 antibiyotiğe ve 7 ağır metale vermiş olduğu yanıtlar ile karakterize edilmiştir. Sonuçlar A1 grubu suşlarının tümünün kurşun, bakır ve nikel'e karşı tümü ve çinko iyonlarına %92'si dirençli olduğu, A2 suşları kurşun ve nikel iyonlarına tümü, bakır iyonlarına %58'i ve çinko iyonlarına %42'si direnç göstermiştir. A1 suşlarının yarısı ve A2 suşlarının %83'ü krom iyonlarına direnç göstermiştir. Her gruptaki suşların büyük çoğunluğunun %75'i kobalt ve A1 suşlarının yaklaşık %92'si ve A2 suşlarının %83'ü kadmiyum iyonlarına duyarlı olduğu

bildirilmiştir. Test edilen her iki grubun bakterileri, en sık lincomisin (%79), sefazolin (%75), amfisilin (%71), novobiosin ve eritromisin (%62), kloramfenikol ve vankomisin (%58) ve tetrasiklin (%42) karşısında yüksek derecede çoklu antibiyotik direnci olduğunu tespit etmişlerdir (Tomova ve ark., 2015).

Romanya'da Bükreş ve çevresindeki farklı atıksu bulaşmış olan ve tatlı su alan bölgelerden izole edilen bakterilerin antibiyotik ve ağır metal direnci sırasıyla %40'ının amoksisilin-klavulanik aside, %30'unun sefazolin ve tetrasikline, %25'inin sefoksitin ve seftazidime, %20'sinin seftriakson ve sülfametoksazole, %15'inin aztreonam, siprofloksasin, piperasilin ve imipeneme, %10'unun tobramisine ve %5'e sefotaksim ve amikasine dirençli olduğunu rapor edilmiştir. İzolatların ağır metal direnç oranı %15'inin cıvaya, %40'ının bakıra, %75'inin krom ve %80'inin çinkoya ve bütün izolatların %100'ü kadmiyuma ve alüminyuma dirençli olduğu saptanmıştır (Marinescu ve ark., 2017).

İtalya'da Monte Cotugno Gölü'nden su örneklerinden izole edilen 165 izolatın antibiyotik ve ağır metal direnç araştırılmıştır. Ağır metal direnç düzeyleri bakır, nikel, kurşuna karşı yüksek direnç olduğu ve çinko, gümüş ve cıvaya duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Test edilen bir veya daha fazla antibiyotiğe karşı büyük oranda (%83,7) direnç gözlemlenir iken birçok izolat da eritromisine (%27,1), tetrasikline (%58,1) ve yüksek oranda kanamisine (%67,2) karşı direnç gösterdiği rapor edilmiştir (De Niederhäusern ve ark., 2013).

İlk kez Güney Afrika hayvancılık üretim sistemlerinden izole edilen hayvancılıkla ilişkili *S. aureus*'un antibiyotik ve ağır metal direncinin belirlenmesi amacıyla yapmış oldukları çalışmada ağır metal direnci kadmiyum %90, çinko %88, kurşun %86 ve bakır %84, antibiyotik direnci *S. aureus* izolatlarının %90,8'inin en az üç antibiyotiğe dirençli olduğu ve bu nedenle çoklu ilaca dirençli olarak sınıflandırıldığı ve test edilmiş olan izolatların %98'i penisilin G'ye karşı direnç göstermiş olduğunu bildirmişlerdir (Dweba ve ark., 2019).

Güney Afrika'daki kaplıcaların sediment ve su numunelerinden 40 aerobik bakteri izole edilerek 10 farklı antibiyotiğe karşı direnç oranları ve 29 izolatın 8 ağır metal iyonuna karşı direnç geliştirdiği bulunmuştur. Antibiyotiklere karşı en yüksek derecede direnç seftriaksona (%52,5), nalidiksik acid (%37,5), ve sefprozil (%22,5), düşük direnç seviyesi ise streptomycin (%5) ve kanamisinine (%2,5) karşı tespit edildi. 10 ve 40 mM'de 8 farklı ağır metal iyonuna (Al, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Ni ve Pb) karşı tüm izolatlar tolere olmuştur ve her iki konsantrasyonda da ağır metal iyonu üzerinde büyüebilmişlerdir (Jardine ve ark., 2019).

Malezya'nın deniz ortamlarından izole edilen WPRA3, SM11-3j ve SC-G18 gibi üç patojenik olmayan kırmızı pigmentli bakterinin ağır metal direncini ve antibiyotik duyarlılığı test edilmiştir. WPRA3, SC-G18 ve SM11-3j izolatlarının penisilin, amfisilin ve tetrasikline karşı oldukça dirençli olduğu, nalidiksik aside ise karşı yüksek duyarlılık gösterdiler ve ayrıca tüm izolatlar streptomisin, kanamisin ve gentamisin, kloramfenikol'e duyarlı olduğu, izolatlarının ağır metal direnç bulguları sırasıyla Mn> Pb> Zn> Cr> Ni> Co, Mn> Cr> Zn> Ni, Co ve Zn> Ni, Cr> Co şeklinde bulunmuştur (Jafarzade ve ark., 2012).

Kongo Demokratik Cumhuriyeti, Bukavu Kasabası, Kahwa Nehir 'inde sedimentten izole edilen bakterilerin antibiyotik direnci %74,6'sı amfisiline, %57,4'ü tetrasikline %41,4'ü kloramfenikole, %39,6'sı trimoksazole ve %23,7'si siprofloksasine direnç göstermiştir. Ayrıca, sudan alınan izolatların %41,6'sı amfisiline, %36,4'ü kloramfenikole, %35,4'ü tetrasikline, %33,5'i ko-trimoksazole ve %17,2'si siprofloksasine direnç göstermiştir. Kadmiyum ve kurşun toleransı, nehir sedimentinden izole edilen bakterilerde daha belirgin olup çoklu antibiyotik direnci ve ağır metallere tolerans arasında artan bir ilişki gözlemlenmiştir (Manegabe ve ark., 2017).

Kenya, Nairobi'deki mezbah atıksularından izole edilmiş olunan fekal koliform, fekal streptokok ve patojenlerin ağır metal ve antibiyotik direnci arasındaki ilişki incelenmiştir. Elde edilen 40 izolattan 27'si ağır metallere karşı çoklu direnç göstermiştir. 27 izolatın göstermiş olduğu direnç cıva (%33,3), kobalt (%40,7), bakır

(%66,7), çinko (%70,4), kurşun (%77,8) ve nikel (%88,9) olarak bulunmuştur. Test edilen altı metalin her birinde yüksek direnç bulunan izolatlar arasında lincomycin (%77,8), tetrasiklin (%70,4) ve amfisilin (%66,7) karşı yüksek direnç direnci eğilimi saptanmıştır (Atieno ve ark., 2013).

Kuzey Pakistan'daki nehirlerden izole edilen 168 Gram negatif izolatın, 10 antibiyotiğe ve 5 farklı ağır metalle karşı direnç seviyeleri araştırılmıştır. Bulgular amfisilin (%44,7), streptomisin (%37,3) ve kloramfenikole (%33,9) direnç saptanmıştır. Ağır metal direnci örnekleme yerine bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik göstermiş ve MİK (minimal inhibitör konsantrasyon), 12,5 mg/mL ila 3200 mg/mL arasında değişmiştir (Sair ve Khan, 2017).

Hindistan, hastane atık sularından toplam 69 koliform bakteri izole edilerek antibiyotik ve ağır metal direnç sıklığı tespit edilmiştir. Amfisilin ve amoksasilin (%100), metisilin (%98,5), nalidiksik asit (%23,4), kloramfenikol (%33,3), rifampisin (%5,79) en az streptomisine karşı (%2,89) daha düşük direnç göstermiş olduğu bulunmuştur. Ağır metal direnç dağılımı ise %100'ünün krom ve nikle dirençli olduğunu raporlanmıştır (Mohd ve Malik, 2018).

Bangladeş'te iki büyük nehir olan Buriganga ve Shitalkhya'dan izole edilen *Bacillus spp.* bakterilerinde ağır metal ve antibiyotik direnci toleransını belirlemek için yapılan araştırmalar sonucunda tüm izolatların 1000 ppm kurşun da ve 400 ppm kromda da büyüdüğü, 1500 ppm kurşun ve 500 ppm kroma da tolerans gözlendiği ayrıca 50 ppm bakır da ve 50 ppm çinko da büyürken, 100 ppm bakır da büyüme gözlemlenmediği. Ağır metal toleranslı bakteriler aynı zamanda tetrasiklin (%100), seftazidime (%100), seftriakson (%100), amfisilin (%28) ve nalidiksik aside (%24) direnç gösterdiği tespit edilmiştir (Shammi ve Ahmed, 2013).

Hindistan'ın güneybatısında yer alan Hyderabad şehrinin içme suyu örneklerinden elde edilen *Escherichia coli*'nin antibiyotik duyarlılık profilini belirlemişlerdir. Toplanan 42 örnekten 27'sinde (%64,2) *E. coli* izole edilmiştir. Nalidiksik aside karşı maksimum direnç gözlemlenir iken (%92,6), ardından amfisilin (%88,8), seftriakson (%40,7),

siprofloksasin (%37,0), seftazidim (%25,2), sefotaksim (%18,5) ve gentamisin (%18,5) bulunmasına rağmen *E. coli* izolatlarının hiçbiri amikasine karşı direnç göstermediği tespit edilmiştir (Patoli ve ark., 2010).

Endonezya, Güney Sumatra, Palembang'daki su ekosistemlerinden izole edilen *Escherichia coli* izolatlarını antibiyotiklere karşı direnç oranları sırasıyla %82'sinin amfisiline, %71'inin tetrasikline, %57'sinin tobramisine, %57'sinin kotrimoksazole, %54'ü gentamisine, %50'si kanamisine, %50'si sefiksimine dirençli olduğu tespit edilmiştir (Verawaty ve ark., 2020).

Kuzey İrlanda'da nehir ve akarsulardan izole edilen bakterilerde toplam antibiyotik direnci amikasin (%17), gentamisin (%17), siprofloksasin (%33), kolistin (%42), linezolid (%42), tobramisin (%42), vankomisin (%42), ertapenem (%67), eritromisin (%42), meropenem (%75), rifampin (%75), teikhoplanin (%75), tetrasiklin (%75), trimetoprim (%75), fusidik asit (%83), aztreonam (%92), klindamisin (%92), penisilin (%92) ve sefoksitin (%100) olarak artan oranlarda direnç bulunmuştur (Moore ve ark., 2010).

Nigeria, Zaria Metropolis şehrinde bulunan dört atık çöp sahasından toplanan 112 toprak numunesi izole edilerek mikroorganizmalarda antibiyotik direnç oranları amfisiline %90, tetrasikline %81, amoksisilin-klavulanik asite %71 ve sülfometoksazol-trimetoprime %52 oranında karşı direnç bulunmuştur. Diğer yandan izole edilen %90 *Salmonella spp.* nitrofurantoin (30µg) hassas iken %100 gentamisin (30µg) ve kloramfenikol (30µg), %76'sı ciprofloksacin (10µg), %62'sini ofloksacin (10µg) ve %57'si ceftriaxone (30µg) 'e duyarlı olmuş olduğu tespit edilmiştir (Nyandjou ve ark., 2019).

Çin'de yapılan bir çalışmada ise içme suyu kaynaklarından izole edilmiş olan toplam 200 *E. coli* izolatının antimikrobiyal ajanlara karşı direnç profili belirlenerek bunlar arasından 99 izolatın (%49,5) test edilen 18 antibiyotiğin en az birine karşı direnç göstermiş olduğu ve antibiyotik direnç indeksini 0,13 olarak raporlamışlardır. En fazla antibiyotik direncinin tetrasikline (%42), ardından amfisiline (%29), piperasiline

(%27) ve trimetoprim-sülfametoksazole (%25,5) karşı olduğunu tespit edilmiştir (Chen ve ark., 2017).

Bengal Körfezi, (Hindistan'dan) Krishna Godavari havzası sediment örneklerinden izole etmiş oldukları 53 izolatın antibiyotiklere verdiği direnç verisini sırasıyla; amfisilin %30,1, kloramfenikol %24,5 ve streptomisin %13,2 direnç, tetrasikline karşı ise tüm izolatlar hassas rapor edilmiştir (Ruban ve Gunaseelan, 2011).

Kuzey Hindistan'ın hastane atık sularından koliform bakteri üreten beta-laktamazlarda metal ve antibiyotik dirençliliğinin taranması amaçlanmıştır. Bu amaçla izole edilen izolatların tümü metallere karşı MİK değerleri sırasıyla 400, 800 ve 1600 µg/mL'de değerler sergilemiştir. *E. coli* ve *Enterobacter* izolatlarında sırasıyla en yüksek direnç seviyesi metisiline (%88,3 - %80,6) ardından penisilin (%75 - %76), sefradin (%59,5 - %28,8) ve en az gentamisine (%1,9 - %5,7) karşı direnç gözlenmiştir (Alam ve ark., 2020).

Güney Afrika'nın 3 nehirinden izole edilen *P. shigelloides*'in (n = 182) antibiyogram testi yapılmıştır. Bu çalışmada, tatlısu *P. shigelloides* izolatları 24 antibiyotiğe karşı test edilerek sefalosporin, kinolonlar ve florokinolonlara karşı çoklu direnci olduğu tespit edilmiştir. Gastroenterit ve ekstraintestinal enfeksiyonların tedavisinde ilk basamak ajan olarak kullanılan 13 EUCAST (ERA) ve 11 tavsiye edilmeyen antibiyotik (NA) test edilmiştir. ERA'lara karşı direnç sefoksitin (%37,9), sefuroksim (%35,1), sefepim (%31,8), seftriakson (%29,6), siprofloksasin (%18,1), trimetoprim-sülfametoksazol (%10,4), piperasilin (%8,7), ertapenem (%4,9), norfloksasin (%4,4), levofloksasin (%2,7), meropenem (%1,1) ve imipenem (%0,5). İzolatlar NA'lara karşı daha yüksek dirence ($\geq 36,07$) sahip olmasına rağmen amikasin (%67,5), gentamisin (%73) ve tetrasikline (%80,7) duyarlı olduğu raporlanmıştır (Ekundayo ve Okoh, 2020).

Türkiyede yapılmış olan çalışma bulgularına baktığımızda; Giresun ili'nde tüketime sunulan deniz balıklarından izole edilmiş olan *Enterobacteriaceae* üyelerinin antibiyotik ve ağır metal dirençlilik düzeyleri 134 izolatın antibiyotik direnç düzeyleri

ise sırasıyla; eritromisin: %85,0, sefazolin: %79,8, sefotaksim: %78,3, sefuroksim akseti: %71,6, nalidiksik asit: %60,4, amfisilin: %58,9, amikasin: %53,7, tetrasiklin: %47,7 ve streptomisin: %17,9 olarak tespit edilmiş ve ayrıca, ÇAD referans değerini aşmış olan izolatların oranının %88 olduğu, izolatların yüksek düzeyde ağır metal dirençliliği olduğunda saptanmıştır (Sipahi ve ark., 2013).

Küçükçekmece Lagünü'ndeki (İstanbul) izole edilen toplam 232 Gram negatif bakterinin, fekal bakteri yoğunluğunu ve antibiyotiklere karşı direnci sırasıyla; amfisilin (%76,3), amoksisilin-klavulanik asit (%36,9), streptomisin (%20,7), nalidiksik asit ve tetrasiklin (%16,8), seftazidim (%16,4), kloramfenikol (%9,4), imipenem (%6,8) ve amikasin (%6,4) olduğu bildirilmiştir (Sivri ve ark., 2012).

Batlama Deresi (Giresun)'nden izole edilen *Enterobacteriaceae* izolatlarının dirençlilik oranlarını sırasıyla; amfisilin: %75, eritromisin: %64, nalidiksik asit: %48, tetrasiklin: %39, amikasin: %34, sefazolin ve kloramfenikol: %33, sefuroksim: %32 ve sefotaksim: %23 olarak raporlanmıştır. Çalışmada izolatların %77'sinin ÇAD referans sınırını aştığı ve iki izolatın test edilen tüm antibiyotiklere karşı direnç gösterdiği bildirilmiştir (Akkan, 2017).

Kilis ilinde halka açık olan 6 farklı içme suyu kaynağından izole etmiş oldukları izolatlarda antibiyotik dirençlilik profillerini amoksisilin (%77,5), amfisilin (%100), sefazolin (%65) ve sefoksitin (%65) olarak belirlemiştir (Şahin, 2018).

Doğu Karadeniz Bölgesinde (Ordu, Trabzon, Gümüşhane) deniz ve tatlı sularda yetiştiriciliği yapılmakta olan balıklardan 24 bakteri (*L. garvieae*) ile sediment örneklerinden izole edilen 139 bakteri (64 *E. coli*, 75 *Enterococcus spp.*) çoğunlukla balık yetiştiriciliğinde kullanılmakta olan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi kafeslerin olduğu yerden izole edilen *E. coli* suşlarında en yüksek direnç tetrasiklin (%23,0) antibiyotiğine karşı iken bunu gentamisin (%15,3) izlemiştir. Kafeslerden uzakta izole edilmiş olan *E. coli* suşlarında en yüksek direnç amoksisilin/klavulanik asit (%15) olarak tespit edilmiştir. Kafeslerin olduğu yerden izole edilen *Enterococcus spp.* suşlarında en yüksek direnç enrofloksasin (%71,4) antibiyotiğine karşı tespit

edilmiştir. Kafeslerin açığındaki istasyonlardan izole edilen *Enterococcus spp.* suşlarında en yüksek direnç gelişimi tetrasiklin (%28,5)'e karşı raporlanmıştır. Tatlı su ve deniz suyu balıklarından izole edilen *L. garvieae* suşlarında en yüksek direnç trimethoprim+sulphamethoxazol antibiyotiğine karşı olduğu belirtilmiştir (Kanal, 2017).

Giresun'un merkez Batlama Deresi'nden 1 yıl boyunca mevsimsel olarak farklı istasyonlardan izole edilen *E. coli*'lerin mevcut antibiyotik direnç gelişimi sırasıyla; amfisilin (%59), tetrasiklin (%50,8), nalidiksik asit (%44,4), eritromisin (%42,9), kloramfenikol (%38,1), sefazolin (%36), sefuroksim (%35,9), sefotaksim (%28,4) olarak tespit edilmiş ve çoklu antibiyotik direnç değeri (ÇAD) oranı %73,28 olarak raporlanmıştır (Topkaraoğlu, 2018).

Batı Adana (evsel) ve Adana Hacı Sabancı Organize Sanayi Bölgesi (endüstriyel) Atık Su Arıtma Tesis'lerinden alınan su örneklerinden izole edilen Gram negatif bakteriler 16 antibiyotik ve 4 ağır metale karşı dirençlilikleri araştırılmıştır. Evsel atık su arıtma tesisinden izole edilmiş olan izolatların %67 penisiline, %49 sefazoline karşı en yüksek direnç olduğu ve endüstriyel atık su arıtma tesisinden izole edilmiş olan izolatların %67 penisiline, %58 sefazoline karşı direnç gösterdiği raporlanmıştır. İzole edilen izolatların ÇAD indeksleri evsel atık su tesisinden 0,063 ile 0,69 ve endüstriyel atık su arıtma tesisinden 0,063 ile 0,56 olarak bulunmuştur. İzole edilen 285 bakterinin ağır metallerine sırasıyla dirençlilikleri Cu: %58, Ni: %48, Cd: %40 ve Cr: %36 olarak bulunmuştur (Kamışlı, 2014).

Kilis ili merkezde yaşayan halkın kullanma ve içme suyu olarak yararlandığı 5 farklı çeşme suyundan mevsimsel olarak almış oldukları numunelerden elde edilen izolatların çoklu antibiyotik dirençlilik oranlarına göre izolatların polimiksin B'ye, tetrasikline, amfisiline ve sefooperazona %50'den yüksek oranda dirençli olduğu ve en yüksek direnç oranı ise %100 oran ile polimiksin B'ye, en düşük direnç oranı ise %13,2 oranla gentamisin'e gösterdiği saptanmıştır (Yalman, 2014).

Adana-Tufanbeyli yol hattındaki 15 farklı çeşme suyundan alınan numunelerden izole edilen Gram negatif bakterilerin mevsimsel olarak dağılımı ve antibiyotik direnci sırasıyla en yüksek direnç sefalotine (%68,6) ve amfisiline (%52,1) amikasinine (%0,95) gentamisine (%1,2) ve tobramisine (%2,5) karşı direnç bulunmuştur. Çoklu antibiyotik dirençliliği (ÇAD) değerleri 0,23'ten 0,69'e kadar farklılık göstermiştir (Aktürk ve ark., 2010).

Türkiye, İstanbul'daki Küçükçekmece'de bulunan acı su Lagünü'nden izole edilen izolatların çoklu antibiyotik ve ağır metal dirençleri değerlendirilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testlerinde izolatların %68'i vankomisine dirençli, %38'i eritromisine, %23'ü penisilin G'ye, %19'u amfisiline, %13'ü nalidiksik asit ve streptomisine, %7'si kloramfenike, %5'i amikasinine, %2'si gentamisine ve %1'i kanamisinine karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir. Ağır metal dirençliliği bakımından sırasıyla %98'i demire, %95'i kadmiyuma, %85'i kobalta, %83'ü bakıra ve çinkoya ve %74'ü ise nikel karşı dirençli olduğu raporlanmıştır (Kimiran-Erdem ve ark., 2015).

Sapanca Gölü'nden 2008-2010 yılları arasında alınan su örneklerinden antibiyotik ve ağır metal direncinin sıklığını tespit etmek amacıyla yapmış oldukları çalışmada, 84 izolat arasında en yüksek bakteri direnci vankomisine %90,4, amfisilin %88,1 ve amoksisilin-klavulanat %64,2 gözlemlenmiştir. Direnç sefuroksim, kanamisin, aztreonam, seftazidim, sefotaksim ve oksasiline karşı %10,7 ve %59,5 arasında değişen oranlar saptanmıştır. Ağır metal iyonlarına karşı ise en yüksek frekans NiCl karşı %74,1 'si olarak kaydedilmiş ve bakır, çinko, cıva ve kadmiyum'a karşı ağır metal direnci sırasıyla %52,3, %46,4, %33,3 ve %26,1 olarak tespit edilmiştir (Türetken ve ark., 2019).

Türkiye Kızılırmak Nehri (Kırıkkale)'den toplanan su örnekleri içinden 290 izolat seçilerek ağır metal ve antibiyotik direnci incelemiştir. Lityum (%92), gümüş (%88), stronsiyum (%83), alüminyum (%79), baryum (%79), nikel (%67), kalay (%67) ve kurşun (%50) direnç oranı bulunmuştur. En az direnç sıralaması ise kobalt (%4), kadmiyum (%8), cıva (%8), krom (%13) ve antimon (%17) şeklinde gerçekleşmiştir. İzolatların hepsi çoklu antibiyotiğe dirençlilik göstermiştir. Aztreonam

(%63), pefloksasine (%54), trimetoprim-sülfametoksazole (%54), gentamisine (%50), oksasiline (%46), penisiline (%38), piperasiline (%38) ve amfisiline (%38) direnç bulunmuştur (Icgen ve Yılmaz, 2014).

Adana, Seyhan Baraj Gölü ve Seyhan Nehri'ndeki beş farklı bölgeden izole edilmiş olan 268 Gram negatif bakteride antibiyotik ve ağır metal direnç duyarlılığı amfisilin (%80,2), streptomisin (%71,6), sefazolin (%60,4) ve trimetoprim-sülfometoksazol (%44,0) olarak yüksek direnç görülmüştür. Çoklu antibiyotik direnç indeksleri 0,2 ile 0,81 arasında değişmekte olduğu kaydedilmiştir. Beş ağır metale direnç gelişimi, Şantiye 1, 2, 3, 4 ve 5 izolatları için sırasıyla; kadmiyum: %44,4, %15,9, %53,3, %92,6 ve %100, krom: %19,4, %1,6, %58,3, %14,8 ve %12,7, bakır: %41,7, %25,4, %71,7, %33,3 ve %56,4, kurşun: %22,2, %11,1, %41,7, %11,1 ve %38,2; ve nikel: %61,1, %15,9, %55,0, %57,4 ve %41,8'dir (Matyar ve ark., 2014).

Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi kanalizasyonlarından alınan su örneklerinden sağlamış olan Gram negatif bakteriyel izolatların mikrobiyal çeşitliliği ve antibiyotik dirençlilik seviyelerinin belirlenmesi için 219 Gram negatif bakteriyel izolatın 16 farklı antibiyotiğe karşı dirençliliği amfisiline (%98,6), streptomisine (%95,9), eritromisine (%90,0), sefepime (%13,2), imipeneme (%5) ve meropeneme (%3,2) oranında dirençlilik saptamışlardır. Hastane kanalizasyonlarından izole edilen tüm bakterilerin %35,6'ü, 9 farklı antibiyotiğe karşı dirençlilik gösterdiği ve çoklu antibiyotik dirençliliği (ÇAD) indeksi 0,25-0,94 aralığında olduğu raporlanmıştır (Matyar, 2016).

Türkiye Marmara Denizi'nden, İstanbul ve Çanakkale Boğazlarından alınan örneklerde *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotik direnç düzeyleri kanamisin (%82), vankomisin (%78) ve amfisilin (%60) oranının olduğu saptanmıştır (Çardak ve ark., 2016).

Gümüşhane ili Halk Sağlığı Laboratuvarı'na kontrol izleme analizleri için getirilen içme sularından izole edilen *E. coli* izolatlarından halk tarafından yaygın olarak kullanılmakta olan antibiyotiklere karşı direnç sırası sefoksitin'e %16 dirençli, %6 orta

duyarlı; sefepime %2 dirençli; seftazidime %2 dirençli; amfisilin sulbaktama %2 dirençli, %2 orta duyarlı; piperasiline %2 dirençli; sefuroksime %2 dirençli, %6 orta duyarlı olarak bulunmuştur (Orhan Kayserili ve ark., 2019).

Yüzey sularını genel olarak değerlendirdiğimizde, bu sulara var olan bakteriler, organizmalar, algler, protozoalar ve mantarlar gibi omurgalı ve omurgasız canlı topluluğundan oluşmaktadır. Bu canlılar içerisinde bazıları patojen yani hastalık yapma özelliği olan mikroorganizmalardır (Muslu, 1994). Bunlar suda var olan mikroorganizmalar; suda doğal olarak yaşayan canlıların mikroorganizmalar, toprakta yaşayan mikroorganizmalar, insanlar ve hayvanların bağırsakları tarafından kaynaklanan mikroorganizmalar olarak sıralanabilir (Tekinşen, 1976). Çalışma süresince test edilen izolatlardan antibiyotik ve ağır metal direnç oranı yüksek olanlardan rastgele seçilen 2 izolatın VITEK II ile yapılan idenfikasyon sonucunda *Serratia marcescens* ve *Enterococcus avium* olarak tespit edilmiştir.

Bu bağlamda genel olarak değerlendirme yaptığımızda Enterococcuslar insan ve hayvanların normal aerobik bağırsak florasının büyük bir kısmını oluştururlar (Robert ve Moellering, 2005). Enterococcuslar bakteriyemi, endokardit, üriner infeksiyonlar, intraabdominal ve pelvik infeksiyonlar, yara ve doku infeksiyonları, kolesistit, menenjit, neonatal sepsis, hastane kökenli pnömoni ve septisemi gibi infeksiyonlara sebep olabilmektedirler (Aktaş ve ark., 2012). *Enterococcus avium* insanlarda az rastlanan bir enfeksiyondur, bildirilmiş olan sadece birkaç vaka bulunmaktadır. *E. avium* Gram_pozitif olmayan pigmentli, spor olmayan, genellikle bir küre veya oval, daire şeklinde, bakteri oluşturması ve koloniler pürüzsüz olmasıyla bilinir (Collins ve ark., 1979; Schleifer ve Kilpper, 1984).

Serratia'lar, *Enterobacteriaceae* ailesinde basil şekilli Gram negatif bakteriler olarak bilinir. Bu familyanın diğer türlerinden; gastrointestinal yola daha az yerleşmesi, lipaz, jelatinaz ve DNA'a enzimlerinin olması özelliği ile diğerlerinden bir adım öne çıkar. Saprofitik bakteri olarak geniş yayılım göstermiş olan türleri bulunmaktadır ve bilhassa nişastalı gıdalarla birlikte çok iyi büyüme göstermiştir (Bozkurt ve ark., 2005). Solunum sistemi ve ürener sisteme nüfuz ederek ve özellikle yoğun bakım

ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyonlar yapmaya eğilimli olduğu raporlanmıştır. Bakteriemi, alt solunum yolları, cerrahi yaralar ve deri ve yumuşak dokularda enfeksiyonlarına yol açmakta ve nozokomiyal enfeksiyonların %2'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir (Hejazi ve Falkiner, 1997). *Serratia*' lar "Marcescin" adı verilen bakteriosinler ve O, H antijenleri bulunur. Enfeksiyonlar genellikle hastane enfeksiyonları olan üst solunum yolları, idrar yolları sepsis, endokardit ve menenjit şeklinde görülmektedir. Genel olarak *Serratia*'ların özellikle çocuk yaş grubunda enfeksiyonlara yol açtıkları, en sık idrar yolu enfeksiyonları, yara enfeksiyonları ve sepsise neden oldukları, antimikrobiyal duyarlılıklarının incelendiğinde; genelde amikasin, imipenem, siprofloksasin ve gentamisine duyarlı oldukları görülmektedir (Bozkurt ve ark., 2005).

Literatür ile mukayese edildiğinde bizim çalışmamızda da hem ülkemiz hem de ülkemiz dışında yer alan diğer ülkelerde rapor edilen diğer çalışmalar gibi izolatlarda değişen oranlarda ağır metal ve antibiyotik direncinin gözlemlendiği rapor edilmekle birlikte, tüm çalışmalardaki ortak payda olan; bakteriyal floradaki artan antibiyotik ve metal dirençliliği problemi maalesef bizim çalışmamızda da en önemli sorun olarak tespit edilmiştir. Yine, literatür çalışmaları ile mukayese edildiğinde Gelevera Deresi'nden izole edilen bakterilerin antibiyotik ve ağır metal direnç düzeylerinin azımsanmayacak düzeyde olduğu ve mutlak suretle düzenli izleme programı ile mevcut durumun kontrol edilmesi gerektiği sonucu ortaya çıkmaktadır. Özellikle izolatlar arasında ağır metal direnç gelişimi en fazla kadmiyuma karşı %89 düzeyinde tespit edilmiştir. Kadmiyum en toksik çevresel kirleticilerden biri olup düşük konsantrasyonları bile su canlıları için son derece zararlı etkilere sahiptir. Ağır metal direnç gelişimi yüksek olan izolatlarda, antibiyotik direnç gelişimi en fazla sefazoline karşı %69,6 olarak bulunmuştur. Ayrıca yüzey suyu örneği izolatlarındaki çoklu antibiyotik direnç değeri (ÇAD) oranı %80,5 olup bu oranın yüksek olması Gelevera Deresi'nin insan veya hayvan kaynaklı antibiyotiklere yoğun miktarda maruz kaldığı anlamına gelmektedir.

Ülkemizin doğal su kaynakları bakımından diğer ülkelere göre çok şanslı olduğu kesindir. Fakat son yıllarda bir hayli artan su kirliliği daha da belirgin bir hale gelmiştir. Bu kirlenmede evsel atık sularının rolü büyüktür. Evsel atık su kaynakları; evlerden, ticari işletmelerden, kurumlardan ve benzer binalardan çevreye bulaşan atık sulardır. Evsel kaynaklı veya hastane kaynaklı insanların kullanmış oldukları antibiyotik atıklarının atık sular ile birlikte çevreye verilmesi ve birçok sanayi kolunda ağır metal içeriği olan atıkların direkt ya da indirekt olarak doğaya kontemine olması her geçen gün artmaktadır. Genel olarak baktığımızda antibiyotik ve ağır metal dirençliliği gösteren organizmaların oluşumunda en etkin olarak evsel atık su kaynakları gelmektedir.

Su kaynaklarımızda antibiyotik ve ağır metal dirençliliğinin gelişmekte olduğu günümüzde, su kaynakları için yapılacak olan etkin kontrol çalışmaları insan sağlığı için çok gerekli olan araştırmalardır. Su ekosistemi içinde bulunan canlı çeşitliliği ve suların çevre ile olan etkin etkileşimi nedeniyle antibiyotik ve ağır metal direnç gelişiminin belirlenmesi, insan sağlığının korunması için gerekli önlemlerin alınmasında kolaylık sağlayacaktır. Gelevera Deresi bölgesinde HES, taş ocağı ve sanayi faaliyetlerindeki arıtmaların yetersiz olduğu, evlerin kanalizasyonlarının doğrudan dereye deşarj olduğu, tarımsal faaliyetlerde yoğun kullanılmış olan gübre ve zirai ilaçların yüzey akışları ile dereye bulaşmış olduğu baz alındığında bu faktörlerin antibiyotik ve ağır metal direncinin gelişiminde etkisinin olduğunu söyleyebiliriz.

Dolayısıyla yapmış olduğumuz araştırma bulguları neticesinde; antibiyotik ve ağır metal kökenli kirleticilerin bakteriyal flora üzerinde gerçekleştirmiş olduğu tahribat göz önüne alındığında, insan ve çevre sağlığı için tehdit oluşturacak uygulamaların önüne geçilebilmesi için gerekli hukuki işlemlerin yapılması veya güncellenmesi, etkin kontrol mekanizmalarının uygulamaya konulması ve Gelevera Deresi deşarj noktasının mutlak suretle kontrol altında tutulması ve benzer araştırmaların tüm akarsu hattı boyunca yapılmasının gerekli olduğu sonucuna varılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abdel-Rahman S.M, Kearns L.G. 2004. The pharmacokinetic-pharmacodynamic interface: determinants of anti-infective drug action and efficacy in pediatrics. textbook of pediatric infectious diseases. Feigin, Chenry, Demmler, Kaplan, Saunders, editors. Vol 2, 5th edition pp: 2965-2983.
- Adekanmbi, A.O., Falodun, O.I. 2015. Heavy metals and antibiotics susceptibility profiles of *Staphylococcus aureus* isolated from several points receiving daily input from the Bodija Abattoir in Ibadan, Oyo State, Nigeria. *Advances in Microbiology*, 5(13): 871.
- Akçam, F., Gönen, İ., Kaya, O., Yaylı, G. 2004. Hastane infeksiyonu etkeni enterobakterilerde beta-laktam antibiyotiklere duyarlılık ve ESBL sıklığının araştırılması. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(1): 6-9.
- Akın M, Akın G, 2007. Suyun Önemi, Türkiye’de su potansiyeli, su havzaları ve su kirliliği. *Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Dergisi*, 47(2): 105-118.
- Akinbowale, O.L., Peng, H., Grant, P., Barton, M.D. 2007. Antibiotic and heavy metal resistance in motile aeromonads and pseudomonads from rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) farms in Australia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 30(2): 177-182.
- Akkan, G. 1997. Pratikte antibiyotik kullanımı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İstanbul. s. 53-62.
- Akkan, T. 2017. Antibiotic resistance case study: *Enterobacteriaceae* isolated from Batlama Creek in Giresun, Turkey. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 5(8): 969-972.
- Akman, Y., Ketenoglu, O., Evren, H., Kurt, L., Düzenli, S. 2000. Çevre Kirliliği, Çevre Biyolojisi. Palme Yayıncılık, Ankara s. 268.
- Aksaray, S., Dokuzoğuz, B., Güvener, E. 2000. Surveillance of antimicrobial resistance among gram negative isolates from intensive care units in Eight Hospitals in Turkey. *J. Antimicrob. Chemother*, 45, 695.
- Aktaş, G., Bozdoğan, B., Derbentli, S. 2012. Linezolid ve dalbavansinin vankomisine dirençli enterokok suşlarına karşı in vitro aktivitesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 46(3): 359-65.
- Aktürk, S., Matyar, F., Dinçer, S. 2010. Adana-Tufanbeyli yol hattındaki çeşme sularından izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik dirençlerinin incelenmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 40(1): 54-59.

- Alam, M., Imran, M., Ahmad, S.S. 2020. Screening of metal and antibiotic resistance in beta-lactamase producing coliform bacteria from hospital wastewater of Northern India. *Recent Patents on Biotechnology*, 14(1): 63-77.
- Alam, M.Z., Ahmad, S., Malik, A. 2011. Prevalence of heavy metal resistance in bacteria isolated from tannery effluents and affected soil. *Environmental Monitoring and Assessment*, 178(1-4): 281-291.
- Alekshun, M.N., Levy, S.B. 2007. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*. 128 (6): 1037- 1050.
- Anonim, 2007. Water Quality Outlook. UNEP Global Environment Monitoring System (GEMS)/Water Programme Office, http://esa.un.org/iys/docs/san_lib_docs/water_quality_outlook.pdf.
- Anonim, 2014. World Health Organization. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance. France. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/> (Erişim Tarihi: 09.12.2019).
- APHA, 1992. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater, 18th ed. APHA, Washington, DC.
- Atieno, N.R., Owuor, O.P., Omwoyo, O. 2013. Heavy metal and associated antibiotic resistance of fecal coliforms, fecal streptococci and pathogens isolated from wastewaters of abattoirs in Nairobi, Kenya. *Journal of Applied Biosciences*, 64(1): 4858-4866.
- ATSDR, 2003. Agency for toxic substances and disease registry, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaq.html> Atsdr. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Aygün Ertürk, F. 2013. Ağır metallerin neden olduğu genetik ve epigenetik değişikliklerin moleküler yöntemlerle belirlenmesi. Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
- Başoğlu, A. 2000. Veteriner İç Hastalıklarında Genel Tedavi. Selçuk Üniv. Basımevi, Konya, 109-160.
- Bauer, A.W., Kirby, W.M.M., Sherris, J.C., Turck, M. 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am. J. Clin. Path.*, 45, 493-496.
- Bebiano M.J., Machado, M. 1997. Concentrations of metals and metallothioneins in *Mytilus galloprovincialis* along the South Coast of Portugal. *Marine Pollution Bulletin*, 34(8): 666-671.
- Belliveau, B.H., Staradub, M.E., Trevor, J.T. 1991. Occurrence of antibiotic and metal resistance and plasmids in *Bacillus* strains isolated from marine sediment. *Can. J. Microbiol.* 37(5): 513-520.
- Berberoğlu, U. 2012. Su Mikrobiyolojisi ve Uygulamaları El Kitabı (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara).
- Borden, R.J. 1985. Personality and ecological concerns. Ecological beliefs and behaviour. Greenwood, Westport.

- Bozkurt, H., Güdücüoğlu, H., Bayram, Y., Gülmez, S., Kutluay, N., Bozkurt, E.N., Berktaş, M. 2005. Klinik örneklerden üretilen *Serratia* cinsi bakterilerin çeşitli infeksiyonlardaki rolü ve antimikrobilyallere duyarlılıkları. *Van Tıp Dergisi*, 12(3): 182-188.
- Bruins, M.R., Kapil, S., Oehme, F.W. 2000. Microbial resistance to metals in the environment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 45(3): 198-207.
- Chambers F.H. Antimicrobial Agents.2001. Ed: Goodman LS, Gilman A. Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics 10th edition, pp; 1143-1169, The McGraw-Hill Company, USA.
- Chen, Z., Yu, D., He, S., Ye, H., Zhang, L., Wen, Y., Chen, S. 2017. Prevalence of antibiotic-resistant *Escherichia coli* in drinking water sources in Hangzhou city. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1133.
- Collins, M.D., ONES, D. 1979. The distribution of isoprenoid quinones in streptococci of serological groups D and N. *Microbiology*, 114(1): 27-33.
- ağlanırmak, N., Hepimen, A.Z. 2010. Ağır metal toprak kirliliğinin gıda zinciri ve insan sağlığına etkisi. *Akademik Gıda*, 8(2): 31-35.
- ardak, M., Altug, G., Ay, M., Erol, . 2016. Distribution of antibiotic resistance and the presence of vancomycin-resistance genes (*vanA* and *vanB*) in *Enterobacteriaceae* isolated from the Sea of Marmara, the Canakkale Strait and the Istanbul Strait, Turkey. *Oceanological and Hydrobiological Studies*, 45(2): 182-190.
- olaker, F. 2019. Gelevera Deresi (Giresun) Bakteriyolojik Kirlilik Düzeyinin Belirlenmesi. Giresun Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Davies, J., Davies, D. 2010. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74(3): 417-33.
- De Niederhäusern, S., Bondi, M., Anacarso, I., Iseppi, R., Sabia, C., Bitonte, F., Messi, P. 2013. Antibiotics and heavy metals resistance and other biological characters in Enterococci isolated from surface water of Monte Cotugno Lake (Italy). *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 48(8): 939-946.
- Demirtrk, N., Demirdal, T. 2004. Antibiyotiklerde direnç sorunu. *The Medical Journal of Kocatepe*, 5, 17-21.
- DESA, U. 2018. The sustainable development goals report 2018. United Nations.
- Doğancı, L. 2001. Antibiyotik direncinin sıklığı uzerine antibiyotik kullanımının etkisi. *Klimik Dergisi*, 14(2): 57-61.
- Dweba, C.C., Zishiri, O.T., El Zowalaty, M.E. 2019. Isolation and molecular identification of virulence, antimicrobial and heavy metal resistance genes in livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pathogens*, 8(2), 79.
- Ehindimu, J.O. 2003. Antibiotics susceptibility patterns of urine bacterial isolates in Zaria, Nigeria. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2(2): 223- 228.
- Ekici, H., yarsan, E. 2009. Akuakültür Canlılarında Zehirli Etki Oluşturabilecek Maddeler. *E.. Su rnleri Dergisi*, 26(3): 229-233.

- Ekundayo, T.C., Okoh, A.I. 2020. Antimicrobial resistance in freshwater *Plesiomonas shigelloides* isolates: implications for environmental pollution and risk assessment. *Environ. Pollut*, 257, 113493.
- Ergonul, O. 2005. Antibiyotik kullanımı ve direnc ilişkisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 1(11); 1-6.
- Guzzo, J., Diorio, D. C., Alexander, D. C., Dubow, M. S. 1999. Toward Understanding Metal Stres in Environment Microbial Flora. *Proceedins of the 8th International Symposium on Microbial Ecology*, Canada.
- Güler, Ç. 1997. Su Kalitesi (Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi No: 43, Ankara).
- Güler, Ç., Çobanoğlu, Z. 1994. Su Kirliliği, Çevre Sağlı Temel Kaynak Dizisi No: 12, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, TC. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü.
- Harnett, N.M., Gyles, C.L. 1984. Resistance to drugs and heavy metals, colicin production, and biochemical characteristics of selected bovine and porcine *Escherichia coli* strains. *Applied and Environmental Microbiology*, 48, 930-945.
- Harrison, P.F., Lederberg, J. 1998. Antimicrobial Resistance: Issues And Options: Workshop Report. Washington, D.C. National Academies Press.
- Hassen, A., Saidi, N., Cherif, M., Boudabous, A. 1998. Resistance of environmental bacteria to heavy metals. *Bioresource Technology*, 64(1): 7-15.
- Hejazi, A., Falkiner, F. R. 1997. *Serratia marcescens*. *Journal of medical microbiology*, 46(11), 903-912.
- Hughes, M. N., Poole, R. K. 1989. *Metals and Microorganism*. Chapman and Hall, London, p. 400.
- Icgen, B., Yilmaz, F. 2014. Co-occurrence of antibiotic and heavy metal resistance in Kızılırmak river isolates. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 93(6), 735-743.
- Irmak, H. 2006. *Sularla İlişkili Hastalıklar*, Sinem Matbaacılık, Ankara.
- Jafarzade, M., Mohamad, S., Usup, G., Ahmad, A. 2012. Heavy-metal tolerance and antibiotic susceptibilty of red pigmented bacteria isolated from marine environment. *Natural Resources*, 3(4): 171.
- Jardine, J., Mavumengwana, V., Ubomba-Jaswa, E. 2019. Antibiotic resistance and heavy metal tolerance in cultured bacteria from hot springs as indicators of environmental intrinsic resistance and tolerance levels. *Environmental Pollution*, 249, 696-702.
- Ji, G., Silver, S. 1995. Bacterial resistance mechanisms for heavy metals of environmental concern. *Journal of Industrial Microbiology*, 14(2): 61-75.
- Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Güven, A., Timur, S. 2007. Metallerin Çevresel Etkileri –I. (erişim adresi: www.metalurji.org.tr/dergi/dergi136/d136_4753.pdf, erişim tarihi: 13.05.2007)
- Kalaycı, K.A. 2019. Gelevera deresi (Giresun) Sediment Kalitesinin Belirlenmesi. Giresun Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.

- Kamışlı, S. 2014. Atık Su Arıtma Tesislerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Ağır Metal ve Antibiyotik Dirençliliklerinin Belirlenmesi. Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Kanal, S. 2017. Doğu Karadeniz Bölgesindeki Kafes İşletmelerinden İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotik Hassasiyetlerinin Belirlenmesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Karadede, H., Ünlü, E. 2000. Concentrations of some heavy metals in water, sediment and fish species from the Atatürk Dam Lake (Euphrates), Turkey. *Chemosphere*, 41(9): 1371-1376.
- Karayakar, F., Ay, Ö. 2006. Mersin balıkçı barınaklarından yakalanan *Sparus aurata* (Linnaeus 1758)'dan izole edilen *Enterobacteriaceae* grubu bakterilerin bazı III. kuşak sefalosporinlere karşı plasmid kökenli dirençliliğin saptanması. *Çev-Kor Ekoloji Dergisi*, 15(59): 32-36.
- Kayhan, F.E., Gültekin, S., Sesal, N.C. 2018. İstanbul ili Anadolu Yakası doğal kaynak sularının bakteriyolojik kalite parametrelerinin değerlendirilmesi. *Su Ürünleri Dergisi*, 35(1), 37-42.
- Kazancı, N., Girgin, S., Dügel, M., Oğuzkurt, D. 1997. Akarsuların Çevre Kalitesi Yönünden Değerlendirilmesinde ve İzlenmesinde Biyotik İndeks Yöntemi, pp. 100, Ankara.
- Kesler, S.E. 1994. *Mineral Resources, Economics and the Environment*. New York: Macmillan College Publishing Company, Inc., s 223, USA.
- Kır, İ., Tekin Özcan, S., Tuncay, Y. 2007. Kovada Gölü'nün su ve sedimentindeki bazı ağır metallerin mevsimsel değişimi. *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi*, 24(1-2): 155-158.
- Kimiran-Erdem, A., Arslan Aydoğdu, E.Ö., Gürün, S., Altun, Ö. 2015. Determination of multiple antibiotic and heavy metal resistance of the bacteria isolated from the Küçükçekmece Lagoon, Turkey. *Polish Journal of Environmental Studies*, 24(3): 1077-1084.
- Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L. B., Buxton, H.T. 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. *Environmental Science & Technology*, 36,1202-1211.
- Kontaş, S. 2018. Melet Irmağı Su, Sediment ve Bazı Balık Türlerinde Ağır Metal Birikimi ve Genotoksik Etkilerinin Araştırılması, Ordu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Krumperman, P.H. 1985. Multiple antibiotic resistance indexing of *Escherichia coli* to identify high-risk sources of fecal contamination of foods. *Applied and Environmental Microbiology*, 46, 165- 170.
- Kümmerer, K. 2002. Introduction: Pharmaceuticals in the Environment- Chapter 1; Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) as environmental pollutants, EPA, <http://www.epa.gov/esd/chemistry/pharma/kummer/intro.pdf>.
- Kümmerer, K. 2008. *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*, third ed. Springer, Berlin, Heidelberg.

- Lawa, 1998. Bewertung der Wasserbeschaffenheit von Fließgewässern in der Bundesrepublik Deutschland chemische Gewässergüteklassifikation. Berlin: Kulturbuchverlag Berlin GmbH, pp. 51-54.
- Leung, W.S., Chu, C.M., Tsang, K.Y., Lo, F.H., Lo, K.F., Ho, P.L. 2006. Fulminant community acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest*, 129,102-109.
- Macgovan, A., Macnaughton, E. 2013. Antibiotic resistance. *Medicine*. 41 (11): 642-648.
- Mahesh, S., Ginzburg, Y., Verma, A. 2008. Iron overload in myelodysplastic syndromes. *Leukemia Lymphoma*, 49: 427-438.
- Malik, A., Aleem, A. 2011. Incidence of metal and antibiotic resistance in *Pseudomonas spp.* from the river water, agricultural soil irrigated with wastewater and groundwater. *Environmental Monitoring and Assessment*, 178(1-4), 293-308.
- Manegabe, B.J., Marie-Médiatrice, N.K., Barr Dewar, J., Christian, S.B. 2017. Antibiotic resistance and tolerance to heavy metals demonstrated by environmental pathogenic bacteria isolated from the Kahwa River, Bukavu Town, Democratic Republic of the Congo. *International Journal of Environmental Studies*, 74(2): 290-302.
- Marinescu, F., Chifiriuc, M.C., Marutescu, L., Ilie, M., Savin, I., Anghel, A.M., Marcu, E. 2017. Prevalence of heavy metal and antibiotic resistance in bacterial isolates from wastewater and receiving aquatic environments. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 7(5): 2140-2144.
- Matyar, F. 2016. Identification and determination of antibiotic multiresistance of gram-negative bacteria isolated from hospital sewage. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 4(10), 845-849.
- Matyar, F., Gülnaz, O., Guzeldag, G., Mercimek, H.A., Akturk, S., Arkut, A., Sumengen, M. 2014. Antibiotic and heavy metal resistance in gram-negative bacteria isolated from the Seyhan Dam Lake and Seyhan River in Turkey. *Annals of microbiology*, 64(3): 1033-1040.
- McEntee, J.D., Woodrow, J.R., Quirk, A.V. 1986. Investigation of cadmium resistance in an *Alcaligenes sp.* *Applied and Environmental Microbiology*, 51(3): 515-520.
- Mohd, S., Malik, A. 2018. Prevalence of antibiotic and heavy metals resistance in coliforms isolated from hospital wastewater. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 12(2): 1011-1017.
- Moore, J.E., Rao, J.R., Moore, P.J., Millar, B.C., Goldsmith, C.E., Loughrey, A., Rooney, P.J. 2010. Determination of total antibiotic resistance in waterborne bacteria in rivers and streams in Northern Ireland: can antibiotic-resistant bacteria be an indicator of ecological change? *Aquatic Ecology*, 44(2): 349-358.

- Muluk, Ç.B., Kurt, B., Turak, A., Türker, A., Çalışkan Balkız, M.A. Ö., Gümrükçü, S., Sarıgül, G., Zeydanlı, U. 2013. Türkiye’de Suyun Durumu ve Su Yönetiminde Yeni Yaklaşımlar: Çevresel Perspektif. İş Dünyası ve Sürdürülebilir Kalkınma Derneği- Doğa Koruma Merkezi. Golden Medya Matbaacılık ve Ticaret A.Ş., İstanbul.
- Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W. 1991. Harper’s Illustrated Biochemistry, 22. edition, 720.
- Muslu, Y. 1994. Atıksuların Arıtılması, Cilt. 1 İstanbul Teknik Üniversitesi İnşaat Fakültesi Matbaası.
- Muter, O., Lubinya, I., Miller, D., Grigorjeva, L., Ventiya, E., Rapoport, A. 2001. Cr (VI) sorption by inact and dehydrated *Candida utulis* cells in the presence of the other metals. Process Biochemistry, 38, 123-131.
- Nakahara, H., Ishikawa, T., Yasunaga, S., Kondo, I., Kozukue, H., Silver, S. 1977. Linkage of mercury, cadmium, and arsenate and drug resistance in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Appl. Environ. Microbiol. 33, 975-976.
- Nies, D.H. 1999. Microbial heavy-metal resistance. Applied Microbiology and Biotechnology, 51, 730-750.
- Nies, D.H., Silver, S. 1995. Ion efflux systems involved in bacterial metal resistances. Journal of Industrial Microbiology, 14, 186-199.
- Nyandjou, Y.M.C., Yakubu, S.E., Abdullahi, I.O., Machido, D.A. 2019. Multidrug resistance patterns and multiple antibiotic resistance index of Salmonella species isolated from waste dumps in Zaria Metropolis, Nigeria. Journal of Applied Sciences and Environmental Management, 23(1): 41-46.
- Orhan Kayserili, F., Altoparlak, Ü., Odacı, L. 2019. Gümüşhane ili içme sularından izole edilen *Escherichia coli* izolatlarında antibiyotik direnci ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının araştırılması. ANKEM Dergisi, 33(1): 12-17.
- Öner, M. 1987. Mikrobial Ekoloji. Ege Üniversitesi Basım Evi, Bornova, İzmir. Sf:282.
- Öner, M. 1992. Genel Mikrobiyoloji, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kitaplar Serisi No: 94, İzmir, s.231- 245.
- Özdemir, H.İ. 1981. Genel Anorganik ve Teknik Kimya. Matbaa Teknisyenleri Basımevi, İstanbul.
- Özden, Y. 2008. Enne ve Porsuk Barajı Sedimentine Bağlı Ağır Metallerin *Cyprinus carpio*'nun Değişik Dokularına Biyoakümülyasyonunun Araştırılması. Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Öztürk, R. 2008. Akılcı antibiyotik kullanımı ve ülkemizde antimikrobik maddelere direnç sorunu. Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi, (61), 1-16.

- Parlak, H. 1985. *Mugil spp.* ve *Chasmichtys glusus* Üzerinde Kadmiyum, Demir ve Kurşunun Ayrı Ayrı ve Birlikte Oluşturdukları Toksik Etkilerin Araştırılması. Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
- Patoli, A.A., Patoli, B.B., Mehraj, V. 2010. High prevalence of multi-drug resistant *Escherichia coli* in drinking water samples from Hyderabad. Gomal Journal of Medical Sciences, 8(1): 23-26.
- Rajbanshi, A. 2008. Study on heavy metal resistant bacteria in Guheswori sewage treatment plant. Our Nature, 6(1): 52-57.
- Rether, A. 2002. Entwicklung und Charakterisierung Wasserlöslicher Benzoylthioharnstoffunktionalisierter Polymere zur Selektiven Abtrennung von Schwermetallionen aus Abwässern und Prozesslösungen, Münih Teknik Üniversitesi, Almanya, Doktora Tezi.
- Robert, C., Moellering, J. R. 2005. Enterococcus species, *Streptococcus bovis* and *Leuconostoc* species. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 2411-21.
- Ruban, P., Gunaseelan, C. 2011. Antibiotic resistance of bacteria from Krishna Godavari Basin, Bay of Bengal, India. Environmental and Experimental Biology, 9, 133-136.
- Sair, A. T., Khan, Z. A. 2018. Prevalence of antibiotic and heavy metal resistance in Gram negative bacteria isolated from rivers in northern Pakistan. Water and Environment Journal, 32(1): 51-57.
- Samanta, A., Bera, P., Khatun, M., Sinha, C., Pal, P., Lalee, A., Mandal, A. 2012. An investigation on heavy metal tolerance and antibiotic resistance properties of bacterial strain *Bacillus sp.* isolated from municipal waste. Journal of Microbiology and Biotechnology Research, 2(1): 178-189.
- Saunders, J.R. 1984. Genetics and evolution of antibiotic resistance. British Medical Bulletin, 40, 54- 60.
- Schleifer, K.H., Kilpper-Bälz, R. 1984. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the Genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecali* comb. nov. And *Enterococcus faecium* comb. nov. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 34(1): 31-34.
- Schwarz, S.T., Hobel, H. 1989. Plasmid and resistance to antimicrobial agents and heavy metals in *Staphylococcus hyicus* from pigs and cattle. Zentralbl Veterinarmed B., 36, 669-673.
- Scott, G. 2009. Antibiotic resistance. Medicine. 37 (10): 551- 556.
- Shammi, T., Ahmed, S. 2013. Heavy metal tolerance and antibiotic resistance of *Bacillus spp.* isolated from two major rivers in Bangladesh. Bangladesh Journal of Microbiology, 30(1-2): 17-22.
- Silver, S. 1996. Bacterial heavy metal resistance: new surprises. Annual Review of Microbiology, 50, 753-789.

- Sinegani, A.A.S., Younessi, N. 2017. Antibiotic resistance of bacteria isolated from heavy metal-polluted soils with different land uses. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 10, 247-255.
- Sipahi, N., Mutlu, C., Akkan, T. 2013. Giresun ilinde tüketime sunulan bazı balıklardan izole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinin antibiyotik ve ağır metal dirençlilik düzeyleri. *Gıda Dergisi*, 38(6): 343-349.
- Sivri, N., Sandalli, C., Ozgumus, O.B., Colakoglu, F., Dogan, D. 2012. Antibiotic resistance profiles of enteric bacteria isolated from Kucukcekmece Lagoon (Istanbul-Turkey). *Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 12(3): 699-707.
- Sosse, B.A., Genet, P., Dunand-Vinit, F., Toussaint, L.M., Epron, D., Badot, P.M. 2004. Effect of copper on growth in cucumber plants (*Cucumis sativus*) and its relationships with carbohydrate accumulation and changes in ion contents. *Plant Science*, 166(5): 1213-1218.
- Sönmez, A.Y., Kadak, A.E., Özdemir, R.C., Bilen, S. 2016. Kastamonu kıyılarından yakalanan bazı ekonomik balık türlerinde ağır metal birikiminin tespiti. *Alinteri Ziraat Bilimler Dergisi*, 31(B): 84-90.
- Şahin, F. 2018. Kilis İçme Suyu Kaynaklarında Fekal Koliform Düzeyinin Belirlenmesi ve Çoklu Antibiyotik Dirençliliği. Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Tekbaş, Ö.F. 2006. Su Kirliliği Epidemiyolojisi, Su Hijyeni ve Toplum Sağlığı. Kent ve Sağlık Sempozyumu Bildiri Özetleri Kitabı Bursa: 07/09 Haziran, ss. 76-85.
- Tekinşen, C.O. 1976. Suyun Bakteriyolojik Muayenesi. Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Yayınları, 10-11.
- Tenover, F.C. 2006. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *American Journal of Infection Control*. 34(5): 3- 10.
- Tenover, F.C., Hugles, J.M. 1996. The challenges of emerging infectious diseases development and spread of multiply resistant bacterial pathogens. *Jama*; 275, 300-304.
- Todorović, S., Giba, Z., Simonović, A., Božić, D., Banjanac, T., Grubišić, D. 2009. Manganese effects on in vitro development of lesser centaury [*Centaureum pulchellum* (Sw.) Druce]. *Archives of Biological Sciences*, 61(2): 279-283.
- Tomova, I., Stoilova-Disheva, M., Lazarkevich, I., Vasileva-Tonkova, E. 2015. Antimicrobial activity and resistance to heavy metals and antibiotics of heterotrophic bacteria isolated from sediment and soil samples collected from two Antarctic islands. *Frontiers in Life Science*, 8(4), 348-357.
- Topkaraoğlu, T. 2018. Tatlısu Kaynaklarımızdaki *Escherichia coli* İzolatlarının Antibiyotik Direnç Düzeylerinin Belirlenmesi: Batlama Deresi, Giresun. Giresun Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Töreci, K. 2003. “Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları”, Antibiyotikler, Leblebicioglu, H.; Usluer, G.; Ulusoy, S. (ed), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye 15-31.

- Tuğrul, D. 1999. "AAS ile Pinus Radiato'da bazı elementlerin tayini", Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Türetken, P.S.Ç., Altuğ, G., Çardak, M., Güneş, K. 2019. Bacteriological quality, heavy metal and antibiotic resistance in Sapanca Lake, Turkey. *Environmental Monitoring and Assessment*, 191(7): 469.
- Uğurluoğlu, A. 2013. Seydisuyu Havzası Yeraltı Su Kalitesinin ve Kirlilik Düzeyinin Belirlenmesi, Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Urban, C., Rahal, J.J. 1997. Klebsiella and extended spectrum β -lactamases. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 8(1): 37-43.
- Uzunoglu, O. 1999. Gediz Nehri'nden Alınan Su ve Sediment Örneklerinde Bazı Ağır Metal Konsantrasyonlarının Belirlenmesi. Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Verawaty, M., Apriani, N., Tarigan, L.R., Aprian, E.T., Laurenta, W.C. 2020. Antibiotics resistant *Escherichia coli* isolated from aquatic ecosystems in Palembang, South Sumatra, Indonesia. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 21(1).
- Wagner, A., Boman, J. 2003. Biomonitoring of trace elements in muscle and liver tissue of freshwater fish. *Spectrochimica Acta Part B*, 58(12): 2215-2226.
- WHO, World Health Organization Antibiotic Resistance. Geneva, Switzerland. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (accessed on 27 February 2019).
- Yalap, K.S., Balcıoğlu, I.A. 2008. Oksitetrasiklinin ileri oksidasyon ile arıtımına su bileşenlerinin etkisi. *İTÜ Dergisi Su Kirlenme Kontrolü*, 18, 51-60.
- Yalman, Y.I. 2014. Kilis İli Şehir Şebeke Suları, Kuyu Suları vb. su Kaynaklarının Mikrobiyal Özelliklerinin Tespit ve Analizleri ile İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotik Dirençliliklerinin Saptanması. Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Yapıcı, G., Can, G., Şahin, Ü. 2002. Çocuklarda asemptomatik kurşun zehirlenmesi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 33(3): 197-204.
- Yarsan, E., Bilgili, A., Türel, I. 2000. Van Gölü'nden toplanan midye (*Unio stevenianus* Krynicki) örneklerindeki ağır metal düzeyleri. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 24(1): 93-96.
- Yavuz, O., Sarıgül, N. 2016. Toprak ve Sucul Ortamlardaki Ağır Metal Kirliliği ve Ağır Metal Dirençli Mikroorganizmalar. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 7 (1), 44-51.
- Yıldız, İ. 2013. Gelevera Deresi Su Kalitesi ve Kirlilik Düzeyinin Belirlenmesi. Giresun Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Yılmaz, M., Teber, Ç., Akkan, T., Er, Ç., Kariptas, E., Çiftci, H. 2016. Determination of heavy metal levels in different tissues of tench (*Tinca tinca* L., 1758) from Sıddıklı Küçükboğaz Dam Lake (Kırşehir), Turkey. *Fresenius Environmental Bulletin*, 25(6): 1972-1977.

Zouboulis, A.I., Loukidou, M.X., Matis, K.A. 2004. Biosorption of toxic metals from aqueous solutions by bacteria strains isolated from metal-polluted soils. *Process Biochemistry*, 39, 909- 916.

Url-1: <http://www.geodata.gov.tr/>, Son erişim tarihi: 04.05.2020.



ÖZGEÇMİŞ

Hakan IŞIK 1986 yılında Giresun ilinde doğdu. İlk ve ortaokulu Camili İlköğretim Okulu'nda okudu. Liseyi Giresun Lisesi'nde tamamladı. 2009 yılında başladığı Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nü 2013 yılında bitirdi. 2017 yılında Giresun Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı ve halen devam etmektedir.