



Gölbaşı ve Azaplı Göllerinden (Adıyaman) İzole Edilen Bakterilerin Tiplendirilmesi ve Çoklu Antibiyotik Dirençliliklerinin Araştırılması

Fikret Büyükkaya Kayış^{1*}, Sadık Dinçer², Fatih Matyar³, Hatice Aysun Mercimek Takcı⁴, Melis Sümengen Özdenefe⁵, Afet Arkut⁶

¹Adıyaman Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı, 02040 Adıyaman, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 01380 Adana, Türkiye

³Çukurova Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Fen ve Teknoloji Eğitimi, 01380 Adana, Türkiye

⁴Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 79000 Kilis, Türkiye

⁵Yakın Doğu Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği, 99138 Lefkoşa, KKTC

⁶Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, 99138 Lefkoşa, KKTC

MAKALE BİLGİSİ

Araştırma Makalesi

Geliş 03 Haziran 2016

Kabul 22 01 2017

Anahtar Kelimeler:

Gölbaşı gölü

Azaplı gölü

Çoklu antibiyotik dirençliliği

Gram-negatif bakteri

Mevsimsel değişiklik

*Sorumlu Yazar:

E-mail: fkayis@adiyaman.edu.tr

ÖZET

Bu çalışmada Gölbaşı ve Azaplı göllerinden (Adıyaman) izole edilen mikroorganizmalardan amfisilin, kloramfenikol, streptomisin ve tetrasiklin dirençli gram negatif bakterilerin identifikasyonu ve çoklu antibiyotik dirençliliği araştırılmıştır. Mevsimsel olarak alınan örneklerden 7 cinse ait 10 farklı türde toplam 386 bakteri izole edilmiş olup, suşların 16 farklı antibiyotiğe [Gentamisin, İmipenem, Kanamisin, Kloramfenikol, Meropenem, Nalidiksik Asit, Nitrofurantoin, Penicillin, Sefalotin, Sefazolin, Sefpirom, Seftizoksım, Sefuroksim, Streptomisin, Tetrasiklin ve Trimetoprim sulfametoksazol (Bioanalise)] karşı dirençlilikleri agarda disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Örneklem istasyonlarının çoklu antibiyotik dirençliliği indeksleri mevsimsel olarak değerlendirildiğinde 0,29–0,91 arasında değiştiği belirlenmiştir. Gölbaşı ve Azaplı göllerinde çoklu antibiyotik dirençliliği indeksleri genel olarak her periyotta referans değerden daha yüksektir ve en yüksek değerler yaz aylarında (3. Periyotta) elde edilmiştir. Elde edilen veriler göz önünde bulundurulduğunda bakterilerin yüksek çoklu antibiyotik direnci halk sağlığı ve ekonomik değeri olan hayvanlar açısından da risk oluşturmaktadır.

Turkish Journal Of Agriculture - Food Science And Technology, 5(1): 43-47, 2017

An Investigation of Multiple Antibiotic Resistance and Identification of Bacteria Isolated from Gölbaşı and Azaplı Lakes (Adıyaman)

ARTICLE INFO

Research Article

Received 03 June 2016

Accepted 22 January 2017

Keywords:

Gölbaşı Lake

Azaplı Lake

Multiple antibiotic resistance

Gram-negative bacteria

Seasonal changes

*Corresponding Author:

E-mail: fkayis@adiyaman.edu.tr

ABSTRACT

Identification and multiple antibiotic resistances of ampicillin, chloramphenicol, streptomycin and tetracycline resistant gram-negative bacteria that isolated microorganisms from Gölbaşı and Azaplı lakes (Adıyaman) were investigated in this study. Seasonally taken isolates of totally 386 bacteria in 10 different species from 7 genera were scanned against 16 antibiotics [gentamycin, imipenem, kanamycin, chloramphenicol, meropenem, nalidixic acid, nitrofurantoin, penicillin, cephalothin, cefazolin, cefpirome, ceftizoxime, cefuroxime, streptomycin, tetracycline and trimethoprim-sulphamethoxazole (Bioanalise)] by using the disc diffusion method to determine the prevalence of multiple antibiotic resistance. Multiple antibiotic resistance of stations showed seasonal changes between 0.29 and 0.91. In generally, multiple antibiotic resistance in Golbasi and Azapli lakes were higher than the reference value and highest multiple antibiotic resistance values were obtained at summer season (3th period). When the obtained data are considered, high multiple antibiotic resistance poses a risk in terms of public health and for economically important animals.

Giriş

Sucul ekosistemlerde bulunan bakteriler iki gruba ayrılabilir: birincisi normal flora, ikincisi ise insan veya hayvan dışkı ya da hastane kanalizasyonları ile bulaşmış patojen bakterilerdir (Matyar, 2012; Toroğlu ve ark., 2009). Kanalizasyon atık suları, yüksek oranda dışkı kaynaklı patojen mikroorganizma barındırdığı için çevresel suları büyük oranda kirletmektedir (Aktürk ve ark., 2012). Ayrıca suların kirlenmesinde yüksek oranda kirletici olan mezbaha, mandıra, şeker fabrikaları gibi gıda sanayileri de önemli rol oynamaktadır (Toroğlu ve ark., 2006). İnsan ve hayvanlarda hastalıklara karşı antibiyotiklerin yaygın kullanımı sucul ekosistemlerde antibiyotiklere dirençli bakterilerin yayılmasında en önemli etkenlerdendir (Young, 1993; Toroğlu ve ark., 2009; Toroğlu ve Toroğlu., 2009). Enfeksiyonlarla mücadelede kullanılan bu antibiyotikler çoğunlukla insan ve hayvanların sindirim sistemlerinde az miktarda absorbe edilir ve büyük miktarda antibiyotik dışkı ile atılır (Schlusener ve Bester, 2006). Bilinçsiz antibiyotik kullanımı enfeksiyon hastalıklarının tedavi edilemez boyuta taşımaktadır. Ek olarak viral enfeksiyonlarda antibiyotik kullanımı gibi akılcı olmayan yaklaşımlar mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç kazanmasına ve gereksiz harcamalar yapılmasına yol açmaktadır (Öztürk, 2008). Bunların sonucu olarak ta antibiyotiklere karşı gözlenen direnç enfeksiyonların tedavisinde büyük güçlükler yaratmaktadır (Vahaboğlu, 2004).

Son yıllarda antibiyotiklere karşı artan direnç sorunu tüm dünyayı tehdit eder hale gelmiş (Akçam ve ark., 2004) ve bilinçsiz yaklaşımlar sonucu meydana gelen yüksek antibiyotik direnci birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir (Tao ve ark., 2010, Baquero ve ark., 2008, Chitanand ve ark., 2010).

Çalışmamızda seçilen Gölbaşı ve Azaplı gölleri; Adıyaman İli Gölbaşı İlçesi sınırlarındaki göllerdir ve 12.05.2008 tarihinde Bakanlar kurulunca “Gölbaşı Gölleri Tabiat Parkı” olarak ilan edilmiştir. Yerli ve göçmen çok sayıda kuş türü için yumurtlama, yavru çıkarma ve mevsimlik yaşama alanı olan bu göller ötücü ve su kuşlarının yanı sıra başta balık türleri ve sucul canlıları da bünyesinde bulundurmaktadır. Yerleşim alanları içerisinde bulunan bu göllerin etrafında piknik alanları ve yürüyüş yolları mevcuttur.

Bu nedenle, çalışmamızda Gölbaşı ve Azaplı gölleri seçilerek, bu göllerden izole edilen amfisilin, kloramfenikol, streptomisin ve tetrasiklin dirençli Gram-negatif bakterilerin identifikasyonu ve çoklu antibiyotik dirençliliğinin tespiti amaçlanmıştır.

Materyal ve Yöntem

Gölbaşı ve Azaplı göllerinden mevsimsel olarak (Aralık 2012, Mart 2013, Temmuz 2013 ve Ekim 2013) toplam 10 farklı istasyondan (Şekil 1) alınan su örnekleri steril bakteriyolojik su şişelerine alınarak soğuk zincirle 4 saat içerisinde laboratuvara getirilmiştir (APHA 2005). Antibiyotik ilave edilmiş Macconkey agarda [amfisilin ($50 \mu\text{g ml}^{-1}$), kloramfenikol ($25 \mu\text{g ml}^{-1}$), streptomisin ($25 \mu\text{g ml}^{-1}$) ve tetrasiklin ($25 \mu\text{g ml}^{-1}$)] yayma tekniği kullanılarak Gram-negatif bakterilerin izolasyonu gerçekleştirilmiş ve identifikasyon ile dirençlilik

testlerinin yapılabilmesi için Macconkey agarda stok kültürleri hazırlanmıştır (Halkman, 2005).

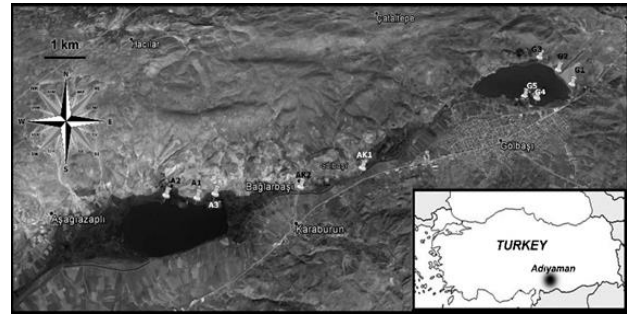
Müller hinton agarda disk difüzyon yöntemi kullanılarak bakteri suşlarının antibakteriyal hassasiyet testi yapılmıştır (Bauer ve ark., 1966). Toplam 12 antibiyotik grubunda bulunan 16 farklı antibiyotik diski kullanılmıştır. Bioanalyse marka Gentamisin (GM, $10\mu\text{g}$), İmipenem (IPM, $10\mu\text{g}$), Kanamisin (K, $30\mu\text{g}$), Kloramfenikol (C, $30\mu\text{g}$), Meropenem (MEM, $10\mu\text{g}$), Nalidiksik Asit (NA, $30\mu\text{g}$), Nitrofurantoin (F/M, $300\mu\text{g}$), Penicillin (P, $10\mu\text{g}$), Sefalotin (KF, $30\mu\text{g}$), Sefazolin (CZ, $30\mu\text{g}$), Sefpirom (CPO, $30\mu\text{g}$), Seftizoksım (ZOX, $30\mu\text{g}$), Sefuroksim (CXM, $30\mu\text{g}$), Streptomisin (S, $10\mu\text{g}$), Tetrasiklin (TE, $30\mu\text{g}$) ve Trimetoprim sulfametoksazol (SXT, $1,25$ ve $23,75\mu\text{g}$) antibiyotikler kullanılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda oluşan zon çaplarına göre dirençlilik oranları tespit edilmiştir (Halkman, 2005). Müller hinton agarda antimikrobiyal etkinin doğrulanmasında *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 suşları kontrol organizma olarak kullanılmışlardır (NCCLS, 2002).

Çoklu antibiyotik dirençliliği (ÇAD) indeksi

$$\text{ÇAD} = \frac{\text{Test organizmalarının dirençli olduğu antibiyotik sayısı}}{\text{Toplam denenen antibiyotik sayısı}}$$

formülü ile hesaplanmıştır. Hesaplamalar sonucu elde edilen ÇAD indeksi değerinin 0,2'den büyük olması izolatin yoğun antibiyotik kullanımına maruz kaldığını, 0,2'den küçük veya eşit ise antibiyotığın çok nadir kullanıldığı ya da hiç kullanılmadığını göstermektedir (Krumperman, 1985; Aktürk ve ark., 2012).

Triptik Soy Agar (TSA) kullanılarak inkübe edilen bakterilerin identifikasyonu VITEK II (Biomerieux) sistemi kullanılarak yapılmıştır (Atlas, 2005).



Şekil 1 Örnekleme istasyonları

Bulgular ve Tartışma

Toplam 7 cins, 10 farklı tür içeren 386 bakteriden 186 tanesinin Gölbaşı gölünden, 200 tanesinin Azaplı gölünden izolasyonu gerçekleştirilmiştir (Tablo 1)

En fazla sayıda izole edilen bakteri türü *Aeromonas* spp.'dir. Toplam 149 *Aeromonas* spp.'den 68 tanesi *A. salmonicida* izolatıdır. Bu izolatlardan 41 tanesi Gölbaşı gölünden 27 tanesi Azaplı gölünden elde edilmiştir. *A. sobria*'dan 58 tane izole edilmiş olup 17'si Gölbaşı ve 41'i Azaplı gölünden izole edilmiştir. *A. hydrophila* izolatlarından 23 tane elde edilmiş olup 5 tanesi Gölbaşı ve 18 tanesi Azaplı gölünden izole edilmiştir.

Doğal habitatları sucul ortamlar olan *Aeromonas* spp. cinslerinin (Araoju ve ark., 1991) içme suyu, dere, kuyu suyu, deniz suyu, yüzme havuzları gibi sucul çevrelerde bulunduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Albert ve ark., 2000; Pavan ve ark., 2000). Elde edilen veriler değerlendirildiğinde *Aeromonas* cinsi bakterilerin her iki gölde de fazla sayıda olması da çalışmamızı destekler niteliktedir. *Aeromonas* türleri önemli patojenler olmakla birlikte özellikle bağışıklık sistemi zayıf insanlarda çeşitli enfeksiyonlara ve menenjit gibi bazı hastalıklara yol açabilmektedir (Sreedharan ve ark., 2012). Bu bakterilerin varlığı halk sağlığı için tehdit oluşturmaktadır.

Tablo 1 İzolasyonu gerçekleştirilen bakteri türleri ve bölgelere göre dağılımı

Bakteri Türleri	Gölbaşı	Azaplı	Toplam
<i>Achromobacter denitrificans</i>	31	21	52
<i>Aeromonas hydrophila</i>	5	18	23
<i>Aeromonas salmonicida</i>	41	27	68
<i>Aeromonas sobria</i>	17	41	58
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	5	5
<i>Escherichia coli</i>	19	35	54
<i>Klebsiella ornithinolytica</i>	0	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28	16	44
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40	25	65
<i>Salmonella typhi</i>	5	11	16
Toplam	186	200	386

En fazla izolasyonu gerçekleştirilen ikinci bakteri türü *P. aeruginosa*'dır. Her iki gölden toplamda 65 türün izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu bakterinin sucul ortamlarda bulunmasının insan sağlığı açısından risk oluşturduğu bildirilmiştir (Mena ve Gerba, 2009). Bu fırsatçı patojen çeşitli antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilen önemli bir hastane enfeksiyon unsurudur (Hanberger ve ark., 1999; Çetin ve ark., 1999). Çalışmamızda *P. aeruginosa*'nın yüksek oranda (yaklaşık %17) izole edilmiş olması, bakterinin sucul ekosistemlerle insan ve hayvanlar arasında yayılım gösterebilme yeteneği ve yüksek antibiyotik direnç potansiyeline sahip olması bakımından önemlidir.

E. aerogenes'lerin tamamı Azaplı gölünden izole edilmiştir. Enterobakterler fırsatçı patojen olup doğada, toprakta, suda, insan ve hayvan dışkısında bulunur. *E. aerogenes*'ler *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyelerine göre antiseptiklere ve antimikrobiyal ajanlara büyük oranda dirençlidir (Sanders ve Sanders, 1997; Stock ve ark. 2001).

Çalışmamızda toplam izolatların yaklaşık %14'ünü oluşturan *E. coli*, sucul ortamlarda fekal kirlilik indikatörü olarak önemli bir türdür (Toroğlu ve ark., 2008; Akkan ve ark. 2015). Çalışma yapılan istasyonlarda bu bakterinin bulunmuş olması, bu bölgelere kanalizasyon suyunun karışmış olduğunun başlıca belirtisidir (Dinçer ve ark., 2001; Toroğlu ve ark., 2008). Milli parklar statüsündeki Gölbaşı ve Azaplı göllerinin, coğrafi konum itibarıyla küçük yerleşim birimleri arasında kalması nedeniyle kanalizasyon sularına maruz kaldığı düşünülmektedir. Benzer şekilde Toroğlu ve ark., (2008), Azaplı gölünde şehirselle ve zirai kaynaklı bir kirlenmenin olduğunu ve yeterli arıtma işlemine tabi tutulmadan göl suyuna boşaltılan sıvı ve katı atıkların dirençli *E. coli*'lerin ortaya çıkmasını teşvik ettiğini belirtmişlerdir.

Klebsiella türleri insanlarda solunum yollarında ve barsakta kolonize halde bulunurlar. Enfeksiyonları genel olarak hastane kaynaklıdır ve en sık rastlanan enfeksiyon etmeni *K. pneumoniae*'dir (Çetinkaya ve ark. 2005). Sunulan çalışmada tabiat parkı koruma alanlarında yer alan göllerde *Klebsiella* türlerinin (*K. pneumoniae* ve *K. ornithinolytica*) izole edilmiş olması, kanalizasyon ve hastane atık sularının karıştığını göstermesi bakımından önemlidir.

Gölbaşı gölünde %2,7, Azaplı gölünde %5,5 ve toplam izolatlar içerisinde %4,1 oranında bulunan *S. typhi* dışkı yoluyla bulaşan, tifonun etkeni olan Gram negatif bir bakteridir (Hornick, 1970). Diğer koliformlar gibi *S. typhi*'nin de izole edilmiş olması istasyonlara kanalizasyon sularının karıştığını destekler niteliktedir.

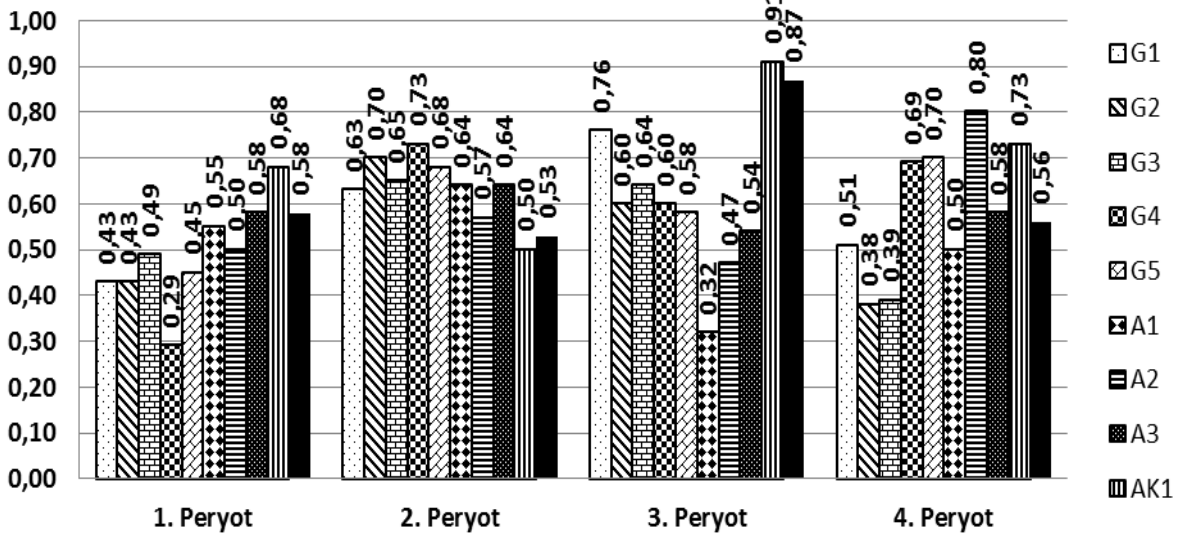
A. denitrificans tüm izolatların %13,4' ünü oluşturmaktadır. Bu bakteri türü toprakta, suda ve dışkıda yaygın olarak bulunmaktadır ve fırsatçı patojen olarak enfeksiyonlara neden olmaktadır (Öztürkmen, 2005).

Gölbaşı ve Azaplı istasyonlarında ÇAD değerleri genel olarak değerlendirildiğinde, en yüksek ÇAD indeksi değeri Gölbaşı 1 istasyonunda 3. periyotta elde edilmiştir. Azaplı Kanal 1 istasyonunda ise Gölbaşı istasyonunda olduğu gibi en yüksek değer 3. periyotta yani yaz ayında gözlemlenmiştir.

Örnekleme istasyonlarının ÇAD indeksleri mevsimsel olarak değerlendirildiğinde ÇAD değerlerinin 0,29 – 0,91 arasında değiştiği görülmüştür. ÇAD değerleri birinci periyotta yani kış aylarında, Azaplı istasyonlarında Gölbaşı istasyonlarındakilere göre daha yüksek bulunmuştur. İkinci periyotta (İlkbahar) Azaplı ve Gölbaşı istasyonlarının tümünde elde edilen izolatların ÇAD değerleri 0,50 ve üzerindedir. Üçüncü periyotta (yaz) ise ÇAD değerleri hemen hemen tüm istasyonlarda yüksek olmakla beraber Azaplı Kanal 1 ve Kanal 2 istasyonlarında sırasıyla 0,91 ve 0,87 olarak belirlenmiştir. Son örnekleme periyodu olan 4. periyotta (sonbahar) en düşük ÇAD değerleri Gölbaşı 2 istasyonunda 0,38 ve Gölbaşı 3 istasyonunda 0,39 olarak belirlenmiş, diğer istasyonlarda ise bu değer 0,50'nin altına düşmemiştir (Şekil 2). Örnekleme istasyonlarının yüksek ÇAD değerleri yoğun antibiyotik kaynaklı kirliliğe maruz kaldığının bir göstergesidir (Krumperman, 1985; Toroğlu ve Toroğlu, 2009).

Elde edilen veriler sıcaklık değişimleri ile birlikte değerlendirildiğinde sıcaklığın arttığı 2. ve 3. periyotlarda ortalama ÇAD indekslerinin de artması dikkat çekicidir. Benzer durum Aktürk ve ark., (2010; 2012) tarafından da gösterilmiştir. Yaz ve bahar aylarında ÇAD değerlerinin artmasını sıcaklığın bakteri için optimum değerlere ulaşmasından kaynaklanmış olabileceğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde Toroğlu ve ark., (2005) Kahramanmaraş Aksu nehrinden izole edilen koliformların %40'ının çoklu antibiyotik direnci gösterdiğini belirtmişlerdir. Tao ve ark. (2010) çoklu antibiyotik dirençliliğini insan faaliyetlerinin önemli ölçüde etkilediğini belirtmişlerdir. Antibiyotiklerin insan ve hayvanların sindirim sistemlerinde az miktarda emildikten sonra büyük kısmı dışkı ile dışarıya atılır (Schlusener ve Bester, 2006). Bu atıkların arıtılmadan sucul ortama deşarjı sonucu bakteriler arasında plazmitler aracılığı ile farklı antibiyotiklere dirençli suşlar oluşur (Karayakar ve ark., 2004; Nikaido, 2009).

ÇAD İNDEKSİ



Şekil 2 Örnekleme istasyonlarının ÇAD indeksleri dağılımı

Çalışmamızdaki yüksek ÇAD değerleri, insan ve hayvanlarda yoğun antibiyotik kullanımı ile ilişkilendirilebileceği gibi, değişik habitatlardan gelen bakterilerin direnç plazmitlerini birbirlerine aktarabilme kabiliyetleri ile açıklanabilir.

Söz konusu göllerin yerleşim alanları içerisinde yer almaları, mesire alanı olarak kullanılmaları, atık suların herhangi bir arıtım sisteminden geçirilmeden direk göllere boşaltılmaları, kesimhanenin yakın olması, hastane atık sularının deşarj edilmeden boşaltılması, göçmen kuşların uğrak noktasında olması gibi etmenlerin çoklu antibiyotik direncinin yüksek olmasının nedeni olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak Gölbaşı ve Azaplı göllerinden izole edilen bakterilerde tespit edilmiş olan yüksek düzeydeki dirençlilik ile kirlenmeye maruz kaldığı, önlemler alınmazsa sağlık sorunlarına yol açabileceği düşünülmektedir.

Kirliliğin azaltılmasında çevre halkına sorumluluklar düşmekle birlikte, yerel yönetim ile Doğa ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü'ne de sorumluluklar düşmektedir. İnsanların kirliliğe karşı bilinçlendirilmesi, arıtım tesisleri kurularak kanalizasyon alt yapısının oluşturulması, Doğa ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü'nce gerekli denetimlerin düzenli olarak yapılması öncelikler arasında yer almalıdır. Ayrıca insanların akılcı antibiyotik kullanımı konusunda bilinçlendirilmeleri de önem arz etmektedir.

Teşekkür

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje no:FEF2013D6

Kaynaklar

Akçam FZ, Gönen İ, Kaya O, Yaylı G. 2004. Hastane enfeksiyonu etkeni Enterobakterilerde Beta-laktam antibiyotiklere duyarlılık ve ESBL sıklığının araştırılması. SDÜ Fakültesi Dergisi., 11(1): 6-9.

Aktürk S, Dincer S, Toroglu S. 2012. Determination of microbial quality and plasmid-mediated multidrug resistant bacteria in fountain drinking water sources in Turkey. J Environ Biol Nov., 33(6):1127-1136.

Albert MJ, Ansaruzzaman M, Talukder KA, Chopra AK, Kuhn I, Rahman M, Faruque ASG, Islam MS, Sack RB, Mollyby R. 2000. Prevalence of Enterotoxin genes in *Aeromonas* spp. isolated from children with diarrhea, healthy controls, and the environment. J Clin Microbiol., 38 (10): 3785-3790.

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.

APHA. 2005. Standard methods for the examination of water and wastewater. 21st edn. American Public Health Association Washington DC.

Araju RM, Arribas RM, Pares R. 1991. Distribution of *Aeromonas* species in waters with different level of pollution. J Appl Microbiol., 71:182-186.

Atlas MR. 2005. Handbook of media for environmental microbiology. Second edition. CRC Press. Boca Raton, FL. 664 p.

Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turck M. 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am J Clin Path., 45: 493-496.

Baquero F, Martínez JL, Cantón R. 2008. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. Curr Opin Biotechnol., 19(3):260-5.

Chitanand MP, Gyananath G, Totewad ND, Balhal DK. 2010. Multiple antibiotic resistance indexing of coliforms to identify high risk contamination sites in aquatic environment. Indian J Microbiol., 50 (2): 216-220.

Çetin CB, Yalçın AN, Turgut H, Kaleli İ, Orhan N. 1999. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde hastane enfeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 3:161.

Çetinkaya Z, Çiftçi İH, Aktepe OC, Şafak B, Altındış M. 2005. Klinik örneklerden izole edilen *Klebsiella* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg., 19:1-4.

Dinçer S, Matyar F, Sönmez N. 2001. Seyhan Nehrinin fekal kirlilik düzeyi ve fekal koliformların antibiyotik hassasiyetleri. 12. Biyoteknoloji Kongresi, Ayvalık.

Halkman KA. 2005. Gıda mikrobiyolojisi uygulamaları (Editör, Halkman). Merck Gıda Mikrobiyolojisi Uygulamaları. 261-281.

- Hanberger H, Garcia Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ. 1999. Antibiotic susceptibility among aerobic gram negative Bacilli in intensive care units in 5 European Countries. French and Portuguese ICU Study Groups. JAMA 281(1):67-71.
- Hepkerkan D. 2008. Koliform ve *Escherichia coli*: Özellikleri, tipleri ve son gelişmeleri. Gıda Forum. 1-4.
- Hornick RB. 1970. Typhoid Fever: Pathogenesis and immunologic control. Part New England Journal of Medicine., 283:686-691.
- Kara A. 2007. Üriner enfeksiyonlarda etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarındaki değişiklikler. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği. Uzmanlık Tezi. İstanbul.
- Karayakar F, Ay Ö, Cıcık B. 2004. Mersin kıyı şeridinden alınan su örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının bazı antibiyotiklere karşı plasmid kökenli dirençliliğin saptanması. Eko Çev Kor., 13,52: 28-32.
- Krumperman PH. 1985. Multiple antibiotic resistance indexing of *Escherichia coli* to identify high-risk sources of fecal contamination of foods. Appl Environ Microbiol., 46: 165-170.
- Matyar F. 2012. Antibiotic and heavy metal resistance in bacteria isolated from the Eastern Mediterranean Sea coast. Bull Environ Contam Toxicol., 89: 551-556.
- Mena KD, Gerba CP. 2009. Risk assesment of *Pseudomonas aeruginosa* in water. Rev Environ Contam Toxicol., 201, 71-115.
- Moore JE, Rao RJ, Moore JAP, Millar CB, Goldsmith EC, Loughrey A, Rooney JP. 2010. Determination of total antibiotic resistance in waterborne bacteria in rivers and streams in Northern Ireland: Can antibiotic-resistant bacteria be an idicator of ecological change? Aquat Ecol., 44:349-358.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2002. Approved standard M2-A7, vol 20. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 7th edn. NCCLS, Villanova, PA.
- Nikaido H. 2009. Multidrug Resistance in Bacteria. Ann Rev Biochem., 78. 119-146.
- Öztürk R. 2008. Akılcı antibiyotik kullanımı ve ülkemizde antimikrobik maddelere direnç sorunu. I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi No:61, s:1-16.
- Öztürkmen Ö. 2005. Pestisitlerin *Alcaligenes denitrificans* ve *Alcaligenes xylosoxidans* İle Mikrobiyal Bozunmasının Spektrofotometrik Tespiti. ÇÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi.
- Pavan ME, Abbott SL, Zorzopulos J, Janda JM. 2000. *Aeromonas salmonicida* subsp. Pectinolytica subsp nov., a new pectinase positive subspecies isolated from a heavily polluted river. Int J Syst Evol Microbiol., 50: 1119-1924.
- Sreedharan K, Philip R, Singh IS. 2012. Virulance potential and antibiotic susceptibility pattern motile Aeromonads associated with freshwater ornamental fish culture systems: a possible threat to public health. Braz J Microbiol., 43(2): 754-765.
- Tao R, Ying GG, Su CH, Zhou WH, Sidhu SPJ. 2010. Detection of antibiotic resistance and Tetracycline resistance genes in *Enterobacteriaceae* isolated from The Pearl Rivers in South China. Environ Pollut., 158: 2101-2109.
- Toroğlu S, Dincer S, Korkmaz H. 2005. Antibiotic resistance in Gram Negative bacteria isolated from Aksu river in (Kahramanmaraş) Turkey. Ann Microbiol., 55: 229- 233.
- Toroğlu E, Toroğlu S, Alaeddinoğlu F. 2006. Aksu Çayı'nda (Kahramanmaraş) akarsu kirliliği. Coğrafi Bilimler Dergisi. 4 (1): 93-103.
- Toroğlu S, Toroğlu E, Kara C. 2008. Azaplı Gölü'nün mikrobiyolojik kirlilik düzeyinin belirlenmesi ve bentik organizma grupları. 19. Ulusal Biyoloji Kongresi. Trabzon. Sf: 308.
- Toroğlu E, Toroğlu S. 2009. Microbial pollution of water in Golbasi Lake in Adiyaman, Turkey. J Environ Biol., 30(1):33-38.
- Toroğlu S, Toroğlu E, Dincer S, Kara C, Kertmen M. 2009. Resistances of antibiotics and heavy metals in *Enterobacteriaceae* spp. isolated from gills and intestines of *Acanthobrama marmid* (Heckel,1843) from Sir Dam lake Turkey. J Environ Biol., 30(1):23-31.
- Sanders WE, Sanders CC. 1997. *Enterobacter* spp. pathogens poised to flourish at the turn of the Century. Clin Microbiol Rev., 10 (2). 220-241.
- Schlusener MP, Bester K. 2006. Persistence of Antibiotics such as Macrolides, Tiamulin and Salinomycin in soil. Environ Pollut., 143:565-571.
- Stock I, Gruger T, Wiedemann B. 2001. Natural antibiotic susceptibility of strains of the *Enterobacter cloacae* complex. Int J Antimicrob Agents., 18(6). 537-545.
- Vahaboğlu H. 2004. Antibiyotiklerde direnç sorunu. Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel. 2: 92-96.