

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK MİKROBİYOLOJİSİ
DOKTORA PROGRAMI

BEYMELEK LAGÜNÜ SU VE BALIK ÖRNEKLERİNDEN
İZOLE EDİLEN BAKTERİLERDE ANTİBİYOTİK DİRENÇ
GENLERİNİN TESPİTİ

ABDULLAH BOYRAZ
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Uğur PARIN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-23018 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2024

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Abdullah BOYRAZ tarafından hazırlanan “Beymelek Lagünü Su ve Balık Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerde Antibiyotik Direnç Genlerinin Tespiti” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07.08.2024

Üye (T.D.)	: Prof. Dr. Uğur PARIN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Şükrü KIRKAN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Ergün Ö. GÖKSOY	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Alper ÇİFTÇİ	Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Üye	: Doç. Dr. Volkan ÖZAVCI	Dokuz Eylül Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmamda ilgisini, yardım ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Uğur PARIN'a çok teşekkür ederim. Ayrıca bana tüm bu süreçte yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Veterinerlik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Serap SAVAŞAN'a, Veterinerlik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. K. Serdar DİKER'e, Prof. Dr. Şükrü KIRKAN'a, Prof. Dr. Süheyla TÜRKYILMAZ'a, Prof. Dr. Göksel ERBAŞ'a, Doç. Dr. H. Tuğba YÜKSEL DOLGUN'a, Araş. Gör Yiğit SEFEROĞLU'na ve Akdeniz Su Ürünleri Araştırma Üretme ve Eğitim Enstitüsü Müdürlüğünde görevli Veteriner Hekim Özgür ERDOĞAN'a, Laborant Semih KÖHNE'ye ve Dr. Coşkun Menderes AYDIN'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Denizlerde ve balıklarda görülen bakteriler.....	3
2.2 Antibiyotik direnci	4
2.3. Mobil Genetik Elementler	5
2.3.1. İntegronlar	5
2.3.2. Transpozonlar.....	6
2.3.3. Fajlar.....	7
2.3.4. Plazmidler.....	7
2.4. Yatay Gen Transfer Mekanizmaları.....	8
2.4.1. Konjugasyon.....	8
2.4.2. Transformasyon.....	8
2.4.3. Transdüksiyon	8
2.5. Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları.....	9
2.5.1. Hücre zarı geçirgenliğinin değiştirilmesi	10
2.5.2. Enzimatik modifikasyon ve inaktivasyon	10
2.5.3. Farklı metabolik yollar	11
2.5.4. Hedef bölgelerin değişimi	11
2.5.5. Aktif akış pompaları.....	11
2.5.6. Çoklu İlaç Direnci	12
2.6. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları.....	13
2.6.1. β -laktam antibiyotikler	13
2.6.2. Aminoglikozidler	14

2.6.3. Tetrasiklinler	14
2.6.4. Kinolonlar.....	15
2.6.5. Makrolid/Linkozamid/Streptogramin (MLS grubu) antibiyotikler.....	15
2.6.6. Sulfonamidler ve Trimetoprim.....	15
2.6.7. Amfenikoller	16
2.7. Antibiyotik Direnç Genleri	17
2.7.1. β -laktam (<i>ampC</i> , <i>blaTEM</i>):	17
2.7.2. Aminoglikozid (<i>aadA1</i>):	18
2.7.3. Tetrasiklin (<i>tetA</i> , <i>tetB</i> , <i>tetW</i>):.....	18
2.7.4. Kinolon (<i>qnrA1</i>):	18
2.7.5. Makrolid/Linkozamid/Streptogramin (<i>ermB</i> , <i>mphA</i>):.....	19
2.7.6. Sulfonamid (<i>sul1</i> , <i>sul2</i> , <i>sul3</i>) Trimetoprim (<i>dfrA1</i>):	19
2.7.7. Amfenikol (<i>cfr</i> , <i>floR</i>):.....	19
2.7.8. Sınıf 1 integron integras (<i>intI1</i>):.....	20
2.8. Antibiyotik Direncinin Ekolojik Sistemlere Etkileri	20
2.9. Lagünler	22
2.9.1. Beymelek Lagünü (36°16'K 30°03'D)	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Gereç	24
3.1.1. Örnekleme	24
3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Ekipmanlar	25
3.1.3. Kullanılan Besiyerleri ve Kimyasallar	26
3.1.4. Primerler.....	28
3.2. Yöntem.....	29
3.2.1. Su ve Balık Örneklerinin Alınması	29
3.2.2. Su ve Balık Örneklerinden Bakteriyolojik Ekimler	30
3.2.3 Gram Boyama	33
3.2.4. Katalaz ve Oksidaz Testleri.....	33
3.2.5. Bakterilerin Tanımlanması	33
3.2.6. Koloni PCR	34
3.2.7. Antibiyotik Direnç Genlerinin PCR ile Belirlenmesi:	35
3.2.8. Jel Elektroforezi	36
3.2.9. Jel görüntüleme	36
4. BULGULAR	37
4.1. Su Örnekleri	37

4.1. Balık Örnekleri	39
4.3. Bakteri Tanımlama	42
4.4. PCR Bulguları.....	48
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	79
KAYNAKLAR.....	80
ÖZ GEÇMİŞ.....	115

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMR	: Antimikrobiyal direnç
ARB	: Antibiyotik dirençli bakteri
ARG	: Antibiyotik direnç genleri
BHIA	: Beyin kalp infüzyon agar
bp	: Baz çifti
CAT	: Kloramfenikol asetiltransferaz
cfu	: Koloni oluşturan birim
DHPS	: Dihidropteroat sentetaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HGT	: Yatay gen transferi
kb	: Kilo baz
MA	: Marine agar
MB	: Marine broth
MDR	: Çoklu ilaç direnci
MGE	: Mobil genetik elementler
PBP	: Penisilin bağlayıcı proteinler
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PRP	: Pentapeptit tekrar proteinleri
PTC	: Peptidil transferaz merkezi
RNA	: Ribonükleik asit
RPP	: Ribozomal koruma proteinleri
rRNA	: Ribozomal RNA

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Sınıf 1 integronun şematik görüntüsü	6
Şekil 2.	Yatay gen transferi mekanizmaları	9
Şekil 3.	Antibiyotik direncinin ana mekanizmaları	10
Şekil 4.	Önemli antibiyotik gruplarının etki mekanizmaları	13
Şekil 5.	Antibiyotik direncini gösteren zaman çizelgesi	17
Şekil 6.	Seri seyreltme.....	30
Şekil 7.	Su ve balık örneklerinden izole edilen bakterilerin taksonomik dağılımı.....	47
Şekil 8.	İzole edilen suşların dağılımı.....	48
Şekil 9.	Pozitif çıkan direnç genlerinin dağılımı.....	49

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.	Beymelek lagünü örneklem noktaları.....	24
Resim 2.	1 numaralı örnek mırmır (<i>Lithognathus mormyrus</i>).....	39
Resim 3.	4 numaralı örnek sargoz (<i>Diplodus sargus</i>).....	39
Resim 4.	7 numaralı örnek sardalya (<i>Sardinella maderensis</i>).....	39
Resim 5.	12 numaralı örnek sardalya (<i>Sardinella aurita</i>).....	40
Resim 6.	18 numaralı örnek kefal (<i>Chelon laborus</i>).....	40
Resim 7.	19 numaralı örnek kefal (<i>Chelon laborus</i>).....	40
Resim 8.	25 numaralı örnek kefal (<i>Chelon saliensis</i>).....	40
Resim 9.	34 numaralı örnek kefal (<i>Chelon auratus</i>).....	41
Resim 10.	40 numaralı örnek levrek (<i>Dicentrarchus labrax</i>).....	41
Resim 11.	46 numaralı örnek çipura (<i>Sparus aurata</i>).....	41
Resim 12.	AadA1 direnç geni.....	50
Resim 13.	Ampc direnç geni.....	50
Resim 14.	BlaTEM direnç geni.....	51
Resim 15.	Cfr direnç geni.....	51
Resim 16.	DfrA1 direnç geni.....	52
Resim 17.	ErmB direnç geni.....	52
Resim 18.	FloR direnç geni.....	53
Resim 19.	Sınıf I integron integras direnç geni.....	53
Resim 20.	MphA direnç geni.....	54
Resim 21.	QnrA1 direnç geni.....	54

Resim 22.	Sul1 direnç geni.....	55
Resim 23.	Sul2 direnç geni.....	55
Resim 24.	Sul3 direnç geni.....	56
Resim 25.	TetA direnç geni.....	56
Resim 26.	TetB direnç geni.....	57
Resim 27.	TetW direnç geni.....	57

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Antibiyotik direnç genlerine ait primer çiftleri.....	28
Tablo 2.	Balık cins/türleri ve miktarları.....	32
Tablo 3.	Şubat ayı su sıcaklık tuzluluk ve pH değerleri.....	37
Tablo 4.	Ağustos ayı su sıcaklık tuzluluk ve pH değerleri.....	37
Tablo 5.	Su örneklerinin ortalama toplam bakteri sayıları.....	38
Tablo 6.	Şubat ayı izolat sayıları (adet).....	38
Tablo 7.	Ağustos ayı izolat sayıları (adet).....	38
Tablo 8.	Balık türlerinde üreme görülen organlar ve ortalama toplam bakteri sayıları.	42
Tablo 9.	Şubat ayı su örnekleri.....	43
Tablo 10.	Ağustos ayı su örnekleri.....	43
Tablo 11.	Balık örnekleri.....	43
Tablo 12.	Gram pozitif bakterilerin VİTEK 2 biyokimyasal test sonuçları.....	44
Tablo 13.	Gram negatif bakterilerin VİTEK 2 biyokimyasal test sonuçları.....	45
Tablo 14.	Şubat ayı su örneklerinden tanımlanan bakteriler.....	46
Tablo 15.	Ağustos ayı su örneklerinden tanımlanan bakteriler.....	46
Tablo 16.	Balık örneklerinden tanımlanan bakteriler.....	47
Tablo 17.	Direnç genleri PCR sonuçları.....	58

ÖZET

BEYMELEK LAGÜNÜ SU VE BALIK ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN BAKTERİLERDE ANTİBİYOTİK DİRENÇ GENLERİNİN TESPİTİ

Boyraz A. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Mikrobiyolojisi Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2024

Amaç: Bu araştırma doğal sucul ortamlardan biri olan Beymelek lagünündeki su ve balık örneklerinden izole edilen bakterilerde en sık karşılaşılan antibiyotik direnç genlerinin varlığının tespiti amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma Antalya ili Demre ilçesi sınırlarında bulunan Beymelek lagününün beş farklı noktasından iki farklı dönemde alınan su örnekleri ve lagün deniz bağlantı noktasından elde edilen balık türleri ile gerçekleştirilmiştir. Su ve balık örneklerinden izole edilen bakteriler tanımlandıktan sonra belirlenen 16 gen için PCR işlemi uygulanmıştır. Su numunelerinin alındığı noktalarda sıcaklık, pH ve tuzluluk değerleri ölçülmüş ve elde edilen veriler doğrultusunda bakterileri türleri ve seçilen antibiyotik direnç genleri varlığı kıyaslanmıştır.

Bulgular: Şubat ayında alınan su örneklerinden 16, ağustos ayı örneklerinden ise 12 bakteri suşu izole edilmiştir. Sıcaklık ve tuzluluğun artması bazı bakterilerin izole edilmesini desteklerken, toplam bakteri sayısında azalmaya neden olmuştur. Hem su örneklerinden hem de balıklardan ortak olarak izole edilen bakteri türleri *Pseudomonas luteola*, *Pseudomonas stutzeri*, *Kocuria kristinae* ve *Kocuria rhizophila* iken, su örneklerinden ortak olarak izole edilen bakteriler *Micrococcus luteus* ve *Kocuria rhizophila* olmuştur. 38 bakteri suşunda bakılan 16 antibiyotik direnç geninden yalnızca *intI1*, *blaTEM*, *ermB*, *sul1*, *sul2* ve *tetW* genleri izole edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada çevre kökenli bakterilerde antibiyotik direnç geni varlığı teyit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Lagün, Su, Balık, Bakteri, Antibiyotik direnci, Antimikrobiyal direnç, Gen.

ABSTRACT

DETECTION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE GENES IN BACTERIA ISOLATED FROM WATER AND FISH SAMPLES FROM BEYMELEK LAGOON

Boyraz A. Aydin Adnan Menderes University Health Sciences Institute of Veterinary Microbiology Program, PhD's Thesis, Aydin, 2024

Objective: This study was conducted to determine the presence of the most common antibiotic resistance genes in bacteria isolated from water and fish samples in Beymelek lagoon, one of the natural aquatic environments.

Material and Methods: The research was carried out with water samples taken at two different periods from five different points of the Beymelek lagoon, located within the borders of Demre district of Antalya province, and fish species obtained from the lagoon-sea connection point. After the bacteria isolated from water and fish samples were identified, they were subjected to PCR for the 16 genes identified. Temperature, pH and salinity were measured at the points where water samples were taken, and the bacterial species and the presence of selected antibiotic resistance genes were compared in line with the data obtained.

Results: 16 bacterial strains were isolated from February and 12 from August water samples. The increase in water temperature and salinity encouraged the isolation of some bacteria, while the total number of bacteria decreased. The common bacterial species isolated from both water samples and fish were *Pseudomonas luteola*, *Pseudomonas stutzeri*, *Kocuria kristinae* and *Kocuria rhizophila*, while the common bacteria isolated from water samples were *Micrococcus luteus* and *Kocuria rhizophila*. In 38 bacterial strains, 16 antibiotic resistance genes were analysed and only *intI1*, *blaTEM*, *ermB*, *sul1*, *sul2* and *tetW* genes were isolated.

Conclusion: In this study, the presence of antibiotic-resistance genes in environmental bacteria has been confirmed.

Keywords: Lagoon, Water, Fish, Bacteria, Antibiotic resistance, Antimicrobial resistance, Gene.

1. GİRİŞ

Keşfedildikleri günden günümüze kadar geçen süre boyunca insanlarda ve hayvanlarda bakteriyel enfeksiyonların tedavi edilmesi amacıyla yaygın olarak antibiyotikler kullanılmaktadır (Liu ve diğerleri, 2018). Günümüzde her ne kadar sentetik olarak üretiliyor olsalar da, milyonlarca yıldır varlıklarını devam ettiren bakteri ve mantarlar kendilerini korumak, besin kaynaklarına erişmede rekabetçi hale gelmek, bulundukları çevrede kolonileşebilmek ve ortamdaki diğer mikroorganizmaları yok edebilmek için bu maddeleri doğal olarak üretmektedirler (Martínez, 2008; Zhuang ve diğerleri, 2021). Bu doğal antibiyotik üreticilerinden özellikle bakteriler, kendi ürettikleri antibiyotiklere karşı doğal olarak da dirençlidirler. Ortamdaki diğer bakteriler ise, sahip oldukları antibiyotik direnç mekanizmalarını geliştirerek veya bunları sonradan edinerek hayatta kalmaya çalışmaktadırlar (Jury ve diğerleri, 2010). Bu bilgilere dayanarak, antibiyotik direnç genlerinin klinik olmayan ortamlarda da ortaya çıkabileceğini ve farklı antibiyotiklere karşı direnç gelişebileceğini göz önünde bulundurmak son derece önemli bir konu olmaktadır (Martínez, 2008).

Yirmi birinci yüzyılda insan sağlığına karşı en büyük tehditlerin başında, toprakta bulunan ve antibiyotiklere dirençli olan bakterilerin, içme suyu kaynakları da dâhil diğer sucul ortamlara karışarak çevreye yayılmasıyla artışa geçen antimikrobiyal direnç gelmektedir (CDC, 2019; Sanganyado ve Gwenz, 2019; WHO, 2019).

Antibiyotiklerin çoğunun tamamen metabolize olamaması ve bu bileşiklerin çok büyük bir kısmının idrar ve dışkı yoluyla çevreye salınması (Bound ve Voulvoulis, 2004; Kümmerer, 2009a), insan sağlığı ve çevre için büyük riskler oluşturan patojenlerde antibiyotik direncinin yaygınlaşmasına neden olmaktadır (Ben ve diğerleri, 2017; Kümmerer, 2009b).

Hastane atıkları ve hayvancılık ile balık çiftliklerinde tedavi amaçlı kullanılan antibakteriyel etkili maddelerin son durağı, doğrudan veya dolaylı olarak toprak, yer altı suları, denizler veya sedimentler olabilmektedir (Kümmerer, 2009a, 2009b). Son zamanlarda gerçekleştirilen bazı çalışmalarda, arıtılmış ve arıtılmamış atık sular ile kentsel yüzey sularının antibiyotik dirençli bakterileri, deniz tabanı sedimentlerine kadar ulaştırdığı bildirilmiştir (Guo ve diğerleri, 2018; Rodriguez-Mozaz ve diğerleri, 2015).

Hayvan ve insan patojen bakterileri de dâhil, sucul ve karasal ortamlardaki bakteriler arasında antibiyotik direnç geni aktarımının gerçekleştiği, yapılan birçok çalışma ile ortaya

konmuştur (L'abée-Lund ve Sörum, 2001; Levy ve Marshall, 2004; Y. Liu ve diğerleri, 2021; Parthasarathy ve diğerleri, 2019; Rhodes ve diğerleri, 2000; K. Zhang ve diğerleri, 2018). Bu gen aktarımları antibiyotiklere dirençli bakterilerin çevresel ortamlarda daha yaygın bulunabilmesine ve hızlı bir şekilde gelişebilmesine neden olurken, insanlar için de büyük bir bulaş riski meydana getirmektedir (Pandiyan ve diğerleri, 2013).

Kara ile denizler veya okyanuslar arasında geçiş bölgesi konumunda olan lagünler yapıları itibarıyla çevresel değişikliklere karşı oldukça duyarlı olup antibiyotik dirençli bakterilerce zengin olabilirler. Çevresel ve toplumsal etkilerin doğal ortamlarda antibiyotik direncinin şekillenmesindeki rolünün daha iyi anlaşılmasının, direncin ortaya çıkışını ve gelecekte karşılaşılabilecek zararlı etkilerini tahmin etmeye ve önlemeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada Antalya ili Demre ilçesi sınırlarında bulunan Beymelek lagünü (36°16'K 30°03'D) araştırma sahası olarak seçilmiştir. Lagünün beş farklı noktasından iki farklı dönemde alınan su örneklerinin yanı sıra, lagünün deniz ile bağlantı noktasından elde edilen balık türlerinden izole edilen bakterilerde antibiyotik direnç genlerinin varlığı araştırılmıştır. Su numunelerinin alındığı noktalarda sıcaklık, pH ve tuzluluk değerleri ölçülmüş ve özellikle sıcaklıkla ilişkili değerlerden elde edilen veriler doğrultusunda bölgelerden izole edilen bakterileri türleri ve seçilen antibiyotik direnç genlerinin varlığı karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Denizlerde ve balıklarda görülen bakteriler

16S rRNA yöntemi kullanılan çalışmalarda, denizlerdeki bakteri yoğunluğunu Proteobakterilerden sırasıyla Alphaproteobacteria'nın ve Gammaproteobacteria'nın oluşturduğu, kültür bazlı çalışmalarda ise sıralamanın önce Gammaproteobacteria daha sonra Alphaproteobacteria şeklinde olduğu görülmüştür (Hagström ve diğerleri, 2002)

Ülkemizde gerçekleştirilen, Marmara ve Ege denizi su örneklerinde izole edilebilir bakterilerin tespiti çalışmalarında ise *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Shewanellaceae*, *Aeromonadaceae*, *Flavobacteriaceae*, *Vibrionaceae*, *Bacillaceae*, *Micrococcaceae*, *Enterococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Staphylococcaceae* ve *Burkholderiaceae* familyalarına ait türler izole edilmiştir (Altuğ ve diğerleri, 2013; Gürün ve Altuğ, 2014).

Yaşam koşullarına göre değişmekle birlikte denizlerde ve tatlı sularda bulunan balıklarda bakteriyel florayı çoğunlukla; aerobik ve fakültatif anaerobik, psikrofilik Gram negatif bakterilerden *Vibrio*, *Pseudoalteromonas*, *Shewanella*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Alteromonas*, *Heamophilus*, *Acinetobacter*, *Flavobacterium* ve *Cytophaga* türlerinin oluşturduğu bildirilmiştir. Tropikal iklimin görüldüğü yerlerden elde edilen balıklarda ise *Corynebacterium*, *Bacillus* ve *Micrococcus* türleri gibi Gram pozitif bakterilerin daha baskın olduğu tespit edilmiştir (Arda, 1974; Brian-Jaisson ve diğerleri, 2014; Cahill, 1990; Pond ve diğerleri, 2006).

Genellikle balıklardan izole edilen bakteri cinslerinin dağılımının, balıkların yaşadıkları akuatik çevre ile bağlantılı olup bu çevrenin tuzluluğu ve bakteriyel yükü gibi faktörlerden etkilendiği (Austin ve Austin, 2016), normal bağırsak florasının hem yem ve hem de yaşadıkları su ortamına bağlı olarak değişebildiği ve bağırsak içeriğinden izole edilen türlerin birçoğunun sudan da izole edilebildiği bildirilmiştir (Grisez ve diğerleri, 1997; Karataş Düğenci ve Candan, 2003; Muroga ve diğerleri, 1987).

Sıcaklık, deniz suyunda patojenik mikroorganizmaların hayatta kalmasını kontrol eden belirleyici etkenlerden biridir (El-Sharkawi ve diğerleri, 1989). Güneş ışınımı (solar radyasyon) da deniz suyunda indikatör ve patojen karakterlerdeki bakterilerin sayıca azalmasında önemli

bir rol oynamaktadır (Fujioka ve diğerleri, 1981). *E. coli*'nin, *Salmonella Typhimurium*'a göre güneş ışığına karşı daha duyarlı olduğu, fekal enterokoklar ve fajların, deniz suyunda fekal koliformlardan daha uzun süre canlılığını koruduğu (Davies-Colley ve diğerleri, 1994; Mascher ve diğerleri, 2003), suda artan tuzluluğun enterik bakteriyel sağ kalımı düşürdüğü, güneş ışığının öldürme etkisini ise arttırdığı tespit edilmiştir (Bitton, 2005).

Yapılan çalışmalarda, şiddetli yağışlar sonrası yüzey su kaynaklarında meydana gelen artışın, deniz suyundaki patojen ve indikatör bakteri sayısında da belirgin bir artışa neden olduğu ve bunlar arasında *Vibrio*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* ve *Mycobacterium* gibi bakterilere ait türlerin bulunduğu saptanmıştır (Crowther ve diğerleri, 2001; Hunter, 2003).

2.2 Antibiyotik direnci

Çevrede antibiyotiğe dirençli bakterilerin (ARB) ve antibiyotik direnç genlerinin (ARG) ortaya çıkması ve yayılması, biyotik kirlilik ve halk sağlığı için büyüyen bir tehdit olarak kabul edilir (Gillings, 2013). Kirletici maddelerin ana vektörünün su olduğu ve antibiyotiğe dirençli bakteriler ile antibiyotik direnç genlerinin çevreye yayılmasında önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Lupo ve diğerleri, 2012; Stalder ve diğerleri, 2012).

İlk olarak 1928 yılında keşfedilen penisiline karşı 1942 yılında penisilin dirençli *Staphylococcus aureus* tespit edilmiştir. Penisilini keşfeden Alexander Fleming, 1945 yılında Nobel ödülü konuşmasında mikroorganizmaların, laboratuvar ortamında onları öldürmeye yetmeyen dozlarda penisiline bir süre maruz kalmaları halinde, penisiline karşı direnç kazanacaklarını ve benzer durumun vücudumuzda bulunan mikroorganizmalar için de geçerli olacağını belirtmiştir (Fleming, 1945).

Bakterilerde doğal ve edinilmiş olmak üzere iki çeşit direnç oluşumu vardır. Doğal direnç belirli bakteri türlerinin belirli antibiyotiklere karşı koyma konusundaki varoluşsal yeteneklerini ifade eder (Amábile-Cuevas, 2021). Bu direnç içsel ve uyarılmış direnç şeklinde ortaya çıkmaktadır. İçsel direnç, bir bakteri türü içinde evrensel olarak paylaşılan, antibiyotik maruziyetinden bağımsız ve yatay gen transferi ile ilgili olmayan bir özelliktir (Cox ve Wright, 2013; Martinez, 2014). Örneğin anaerobik bakterilerin aminoglikozidlere karşı olan direnci bir tür içsel dirençtir çünkü antibiyotiğin hücreye girmesi için aktif bir solunum mekanizmasına ihtiyacı vardır. Benzer şekilde Enterokoklar sefalosporinlerin bağlandığı özel penisilin bağlayıcı proteinleri barındırmadıkları için bu antibiyotiklere doğal direnç gösterirken

(Amábile-Cuevas, 2021), bazı bakterilerin L formları ve mikoplazmalarda hücre duvarından yoksun oldukları için penisilinlerden etkilenmemektedirler (Arda, 2006).

En yaygın içsel direnç mekanizmaları, dış zarın azaltılmış geçirgenliği ve doğal akış pompaları aktivitesidir. Çoklu ilaç akış pompaları ise uyarılmış direncin yaygın bir mekanizmasıdır (Cox ve Wright, 2013; Fajardo ve diğerleri, 2008).

Edinilmiş direnç doğal dirençten farklı olup, türe özgü olmayan mutasyon veya yatay gen transferi (HGT) yoluyla kazanılan bir özelliktir (Amábile-Cuevas, 2021). Kromozomal mutasyonların neden olduğu direnç, fiziksel ve kimyasal etkenlere bağlı olarak spontane şekilde gerçekleşebilmekte ve hücre bölünmesinde replikasyonla her zaman bir sonraki nesle aktarılabilir (Cesur ve Demiröz, 2013; Rice ve Bonomo, 1996). Antimikrobiyal dirence yardımcı olan mutasyonlar genellikle ilaç hedeflerini, ilaç taşıyıcılarını ve antibiyotik değiştirici enzimleri kodlayan birkaç gen tipinde meydana gelmektedir (Martinez, 2014).

Yatay gen transferi yoluyla kazanılan direncin, farklı bakteri türleri arasında da aktarımı söz konusu olduğundan en önemli direnç faktörü olarak kabul edilmektedir (Von Wintersdorff ve diğerleri, 2016). Uygun olmayan doz ve süreli antibiyotik kullanımı sebebiyle bakterilerde antibiyotiklere karşı oluşan dirençte görevli genler transformasyon, transdüksiyon ve konjugasyon gibi yatay gen transferi mekanizmaları vasıtasıyla bir bakteriden başka bir bakteriye aktarılmaktadır (Amábile-Cuevas, 2015; Guo ve diğerleri, 2015; Qiu ve diğerleri, 2012; K. Zhang ve diğerleri, 2018). Yatay gen transferinde plazmidler, transpozonlar, bakteriyofajlar ve integronlar gibi farklı mobil genetik elementler (MGE) görev almaktadır (Pruden ve diğerleri, 2006; Rizzo ve diğerleri, 2013; Zhu ve diğerleri, 2013).

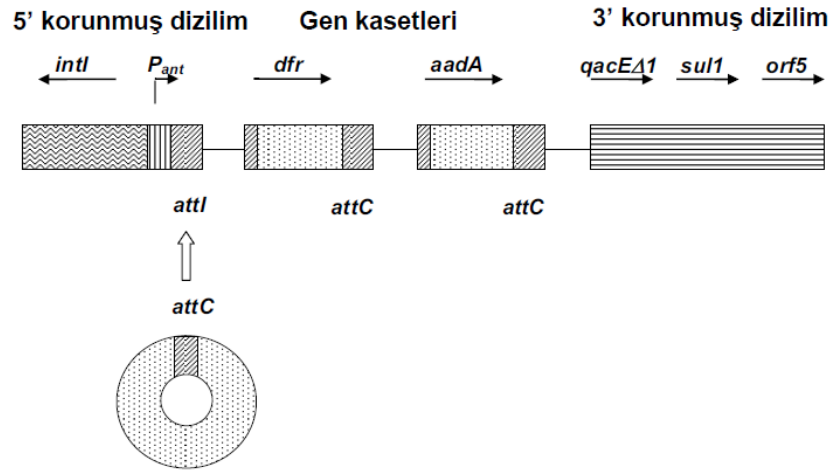
2.3. Mobil Genetik Elementler

2.3.1. İntegronlar

İntegronlar direnç genlerinin bir araya geldiği mikrobiyal mobilomun önemli bir bileşenidir. İntegronların kendileri mobil genetik element olmamakla birlikte, klinik açıdan önemli olan integronlar sıklıkla transpozonların ve plazmidlerin içine gömülerek mobilize hale gelmektedirler (Boucher ve diğerleri, 2007; Grape, 2006). Bakterilerde yaygın olarak bulunan integronlar, bakteri genomlarının yaklaşık %15'ini oluşturabilmektedirler (Néron ve diğerleri,

2022). Çoklu ilaç direncinde (MDR) yer alan ve antibiyotik direnç genlerinin düzenlenmelerini sağlayan bu gen yakalama birimlerinden (Mazel, 2006) sınıf 1 integronlar, insan ve hayvanlardan izole edilen Gram negatif bakterilerin %40-70'inde tanımlanmıştır (Jury ve diğerleri, 2010). Bakterilerde sınıf 1 integronun tespiti, integron içinde yer alan integras 1 geninin tespiti ile gerçekleşir (Corno ve diğerleri, 2023). *IntI1* geninin yaygın olarak bulunması, antibiyotik direnç genlerinin farklı bakteri suşları arasındaki potansiyel transferini ve bunların da farklı su sistemleri arasındaki olası yayılımını işaret etmektedir (Sucato ve diğerleri, 2021; Szczepanowski ve diğerleri, 2009).

İntegronlara birkaç antibiyotik direnç geni kaseti eklenmesi durumunda çoklu ilaç direnci meydana gelirken (Jury ve diğerleri, 2010), yapılan birçok çalışmada tatlı suların ağır metallerle kontaminasyonu sonrası bakteri topluluklarında daha yüksek miktarda sınıf 1 integron varlığı tespit edilmiş ve bunların arasında pozitif korelasyon olduğu anlaşılmıştır (Lupo ve diğerleri, 2012).



Şekil 1. Sınıf 1 integronun şematik görüntüsü (Grape, 2006).

2.3.2. Transpozonlar

Kendi başlarına replike olamayan ancak genomik DNA, plazmid DNA'sı veya faj DNA'sı ile çoğalabilen hareketli kısa DNA parçalarıdır (Yüce, 2001). Bakteri popülasyonları arasında antibiyotik direnç genlerinin aktarılması için en uygun araçların başında gelen transpozonlar; genellikle integronları, bir promotör bölgeyi, rekombinasyon bölgesini ve

integraz kodlayan bir geni içermekte ve bakteri genomlarına ve/veya plazmidlere dahil olarak bakteriden bakteriye aktarılabilirler (Jury ve diğerleri, 2010).

2.3.3. Fajlar

Fajlar olarak da bilinen bakteriyofajlar, bakterileri enfekte eden ve biyosferdeki en bol ve çeşitli varlıkları temsil eden virüslerdir (Keen, 2015). Miktarları bakterilerinkinden çok daha yüksektir ve prokaryotik topluluğun önemli bir kısmı sucul sistemlerde fajlarla enfekte olduğundan, fajların yatay gen transferinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Parsley ve diğerleri, 2010). Aslında, toplam bakteri genomlarının yaklaşık %20'sinin faj benzeri elementler tarafından edinildiği tahmin edilmektedir, bu da onların evrimsel uygunluğunun altını çizmektedir (Brüssow ve diğerleri, 2004). Fajların ortamda uzun süre kalıcı olması, antibiyotik direnç genlerinin transdüksiyon şansını da artırmaktadır (Chen ve diğerleri, 2018).

Colomer-Lluch ve diğerleri (2011) bir atık su arıtma tesisinden izole ettikleri faj DNA'sında, *Enterobacteriaceae*'da β (Beta) laktam direncine neden olan *blaTEM* ve *blaCTX-M* genleri ile *Staphylococcus aureus*'ta metisilin direncinden sorumlu *mecA* genini tespit etmişlerdir.

2.3.4. Plazmidler

Replikasyon mekanizmaları olan ve bu nedenle bakteri hücresinde çok sayıda kopya halinde bulunabilen, ekstra kromozomal ve genellikle sirküler yapıları DNA parçaları olan plazmidler; hayatta kalmak için zaruri olmayan ancak bakterilere genellikle fayda sağlayan direnç genleri ile metabolik fonksiyonları ve virülans faktörlerini kodlayan genleri içermektedirler. Boyutları 3 kb'dan başlayan plazmidler küçük plazmidler olarak adlandırılır ve hücre içinde 20'den fazla kopya halinde bulunabilmektedir. Ancak boyutları 180 kb'dan büyük olan plazmidler tek kopya halinde bulunur ve büyük plazmid olarak adlandırılırlar (Grape, 2006). Plazmid genleri genellikle antibiyotikleri etkisiz hale getiren enzimlerin üretilmesinden sorumludur (Cesur ve Demiröz, 2013). Ayrıca plazmidler, transpozonların bir parçası olan bir dizi direnç genini taşıyarak aynı anda birkaç antibiyotik ve metal iyonu sınıfına direnç kazandırabilmektedir (Nikaido, 2009).

2.4. Yatay Gen Transfer Mekanizmaları

2.4.1. Konjugasyon

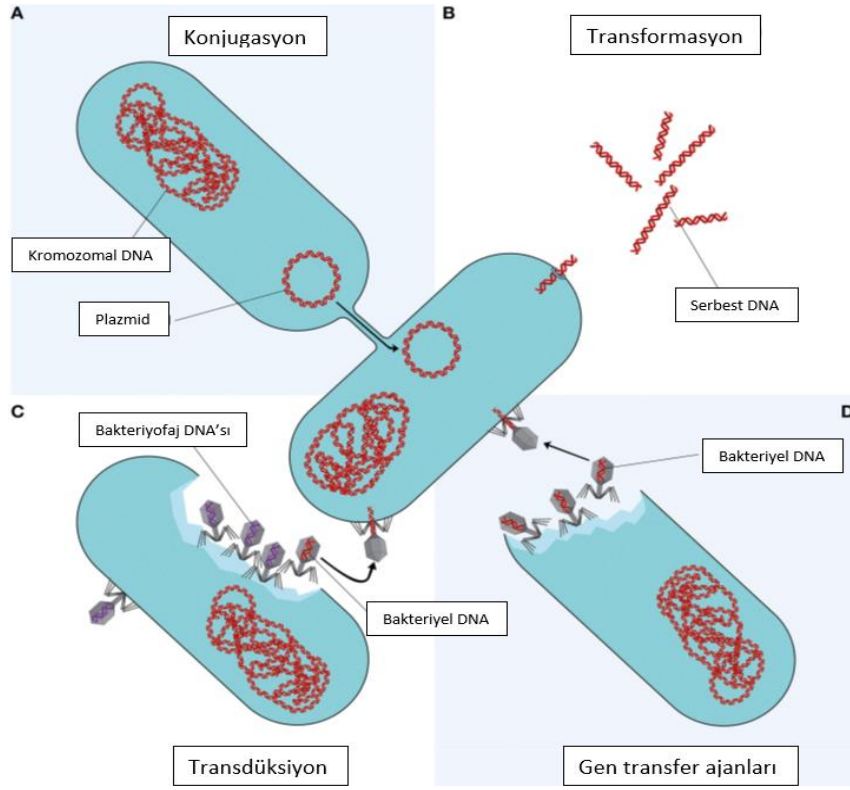
İki bakteri hücresinin yan yana gelerek aralarında fertilite faktörü sayesinde oluşturdıkları geçici bir köprü vasıtasıyla birinden diğerine genetik materyal aktarılması olayına konjugasyon denir. Aynı cins bakteriler arasında olabileceği gibi, farklı cins bakteriler arasında da olabilmektedir (Rice ve Bonomo, 1996).

2.4.2. Transformasyon

Genetik materyal için verici konumundaki bakteri tarafından ortama bırakılmış bağımsız hücre dışı DNA'nın alıcı bakteri tarafından hücre içine alınması yoluyla bakteriden bakteriye genetik materyal aktarılması ve yeni bileşen (rekombinant) bakterilerin oluşması durumudur (Grape, 2006).

2.4.3. Transdüksiyon

Bakteri hücreleri arasında temas olmaksızın, bir bakteriyofaj aracılığı ile genetik materyal aktarılması olayına transdüksiyon denir (Amábile-Cuevas, 2015). Her ne kadar bu üç yatay gen transferi mekanizması doğada yaygın olarak kullanılsa da bazı bakteri türleri bir mekanizmayı diğerlerine göre daha fazla kullanma eğilimindedir (Barlow, 2009). Transformasyon birçok Gram negatif bakteride görülmesine karşın, en iyi gram pozitif *Streptococcus pneumonia* ve *Bacillus subtilis*'te karakterize edilmiştir (Johnston ve diğerleri, 2014). Enterobakteriler genetik bilgi alışverişi için yaygın olarak konjugatif plazmidleri kullanırlar.



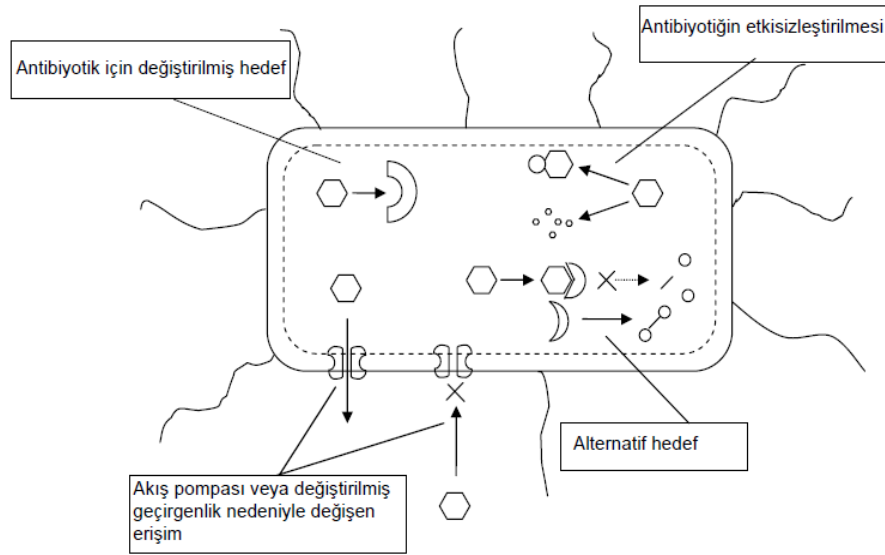
Şekil 2. Yatay gen transferi mekanizmaları (Von Wintersdorff ve diğerleri, 2016).

2.5. Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

Bakterilerin antimikrobiyallere karşı sahip olduğu direnç mekanizmaları arasında;

- Hücre zarı geçirgenliğinin değişmesi,
- Antibiyotiklerin hedef bölgelerinin antibiyotikleri tanımayacak şekilde değiştirilmesi,
- Antibiyotiğin kimyasal veya enzimatik olarak bozulması,
- Farklı metabolik yollar kullanılarak antibiyotiğin etkisiz hale getirilmesi ve
- Aktif akış pompaları ile etkenin dışarı atılması yer almaktadır

(Alekhun ve Levy, 2007; Amábile-Cuevas, 2015; Curutiu ve diğerleri, 2017; Jury ve diğerleri, 2010; Taylor ve diğerleri, 2011).



Şekil 3. Antibiyotik direncinin ana mekanizmaları (Grape, 2006).

2.5.1. Hücre zarı geçirgenliğinin değiştirilmesi

Özellikle Gram negatif bakterilerde antimikrobiyal molekülün alımını azaltarak, antibiyotığın hücre içi veya periplazmik bölgeye ulaşmasını önlemek için geliştirilen bu mekanizma ile maddelerin dış ortamdan girişi sınırlandırılmaktadır (Munita ve Arias, 2016). Hücre zarında bulunan porin proteinlerinin sayısındaki değişimler, büyüklükleri ya da seçicilikleri antibiyotiklerin difüzyon oranını büyük ölçüde etkilemektedir (Nikaido, 2003). Dirençte önemli yeri olan, dış zarın geçirgenliğini azaltmak ve bakteri hücresine antibiyotik girişini sınırlamak, porinlerin aşağı regülasyonu veya daha seçici kanallarla yer değiştirilmesiyle sağlanmaktadır (Blair ve diğerleri, 2015).

2.5.2. Enzimatik modifikasyon ve inaktivasyon

Direnç oluşumunun en önemli mekanizmaları arasında yer alan enzimatik inaktivasyon, birçok Gram pozitif ve Gram negatif bakteri tarafından antibiyotikleri parçalayan ve etkisiz hale getiren enzimlerin kullanılması işlemidir (Yüce, 2001). Enzimatik modifikasyonlarda ise hedef enzim yapısında değişiklikler meydana gelir, enzim modifikasyonundan etkilenen antibiyotiklerin çoğu etkilerini ribozom seviyesinde protein sentezini inhibe ederek göstermektedirler (Wilson, 2014).

2.5.3. Farklı metabolik yollar

Bazı bakteriler metabolizmalarında yer alan enzimleri bloke etmek, yapılarını değiştirmek ya da kimyasal reaksiyonların seyrinde değişiklikler meydana getirmek suretiyle sulfonamid ve trimetoprim gibi antibiyotiklere karşı direnç kazanabilirler (Ciftci ve Aksoy, 2015). Alternatif hedef, bakterinin, antibiyotiğin etki ettiği enzimle aynı işleve sahip ancak antibiyotik tarafından tanınmayan yeni bir ek enzimi kodlayan bir gen edindiği anlamına gelir. Dolayısıyla antibiyotik hala hedefine karşı aktiftir ancak bakteri, hedef bölge değişimiyle antibiyotiğin etkisini bertaraf etmiştir (Grape, 2006).

2.5.4. Hedef bölgelerin değişimi

Çoğu antibiyotik, bakterilerdeki hedef bölgelerine yüksek afinite ile spesifik olarak bağlanır ve onların normal aktivitesini engeller. Etkili antibiyotiğin bağlanmasını önleyen, ancak hedef bölgenin normal işlevini yerine getirmesine de olanak sağlayan değişiklikler (Blair ve diğerleri, 2015), genomik DNA'daki genlerde meydana gelen kendiliğinden mutasyonlar nedeniyle birden fazla antibiyotik sınıfına karşı oluşabilmektedir. Hedef bölgede meydana gelen bu değişiklikler arasında, ribozomal proteinlerde oluşan farklı nokta mutasyonları ile RNA polimerazda meydana gelen farklılaşmalar örnek verilebilmektedir (Lambert, 2005; Lupo ve diğerleri, 2012). Ayrıca hedef bölgenin metilasyon vasıtasıyla modifikasyonu, hedef molekülleri kodlayan genlerde mutasyon olmaksızın bölgenin antibiyotiklerin etkilerine karşı korunmasını sağlamaktadır (Blair ve diğerleri, 2015).

2.5.5. Aktif akış pompaları

Çoklu ilaç direncinde (MDR) önemli bir yeri olan aktif akış pompaları, neredeyse tüm bakterilerde bulunmanın yanı sıra tek bir mikroorganizmada çok sayıda da bulunabilmektedirler (Lubelski ve diğerleri, 2007). Aktif akış pompa sistemleri ile oluşan direnç, antibiyotiğin modifiye edilmeksizin hücre içi yoğunluğunun azaltılması ile oluşmaktadır (Ciftci ve Aksoy, 2015). Aynı mekanizma endojen ve eksojen toksik bileşikler, ağır metaller ve çeşitli virülans faktörlerinin de hücre dışına atılımını sağlamaktadır (Lupo ve

diğerleri, 2012; Teitzel ve diğerleri, 2006). Aktif dışı akış pompaları için gerekli genlerin hem genomik DNA'da hem de plazmidlerde bulunabilmesi, bunların hem dikey hem de yatay olarak aktarılabilmesini sağlamaktadır (Grape, 2006).

Antimikrobiyal direnç (AMR) ve ağır metal direnç genleri genellikle aynı mobil genetik elementlerde birlikte bulunurlar. Bu nedenle, ağır metallere maruz kalma, seçici bir baskı oluşturabilir bu da antibiyotiklerin ortamda olmaması durumunda bile antibiyotik direnç genlerini taşıyan MGE'nin birlikte seçilmesi ve yayılmasıyla sonuçlanabilir (Amarasiri ve diğerleri, 2020; Baker-Austin ve diğerleri, 2006; Gullberg ve diğerleri, 2014). Yapılan bir çalışma ile ağır metallerin fırsatçı patojen bakteriler tarafından taşınan β -laktam direnç genlerinin çoğalması üzerindeki etkisi araştırılmış ve ağır metallerin, bu bakterilerde konjugatif plazmidlerin transferini kolaylaştırdığı sonucu elde edilmiştir (Q. Wang ve diğerleri, 2021).

Tarım faaliyetlerinin olduğu ortamlar, hastane, çiftlik ve şehir atık suları antibiyotik dirençli bakterileri içerebilmektedir. Bu suların nihai su ekosistemlerine ulaşması sonucunda gen transferi yoluyla antibiyotik direnç genlerinin çevresel bakterilere de aktarabilmesi söz konusudur (Al-Bahry ve diğerleri, 2009; Rizzo ve diğerleri, 2013). Antibiyotikler tarafından uygulanan seçici baskı nedeniyle oluşan antibiyotik direnci, bakteri popülasyonları arasında hızla yayılma eğilimindedir (Zhang ve diğerleri, 2011). Bu bakteriler toksik maddelerin etkilerine karşı direnç geliştirme ve değişen çevreye hızla uyum sağlama konusunda da son derece yeteneklidirler (Lubelski ve diğerleri, 2007).

Antimikrobiyal etkileri nedeniyle günlük yaşamın neredeyse her alanında kullanılan biyositlerin, etkin dozlarının altında kullanılmaları durumunda; bakterilerde aktif akış pompalarının üretiminin artması ve membran porinlerin sentezinin azalmasına bağlı olarak edinilmiş çoklu antibiyotik direnç gelişimi görülebilmektedir (Curutiu ve diğerleri, 2017; Malagón-Rojas ve diğerleri, 2020; Ortega Morente ve diğerleri, 2013).

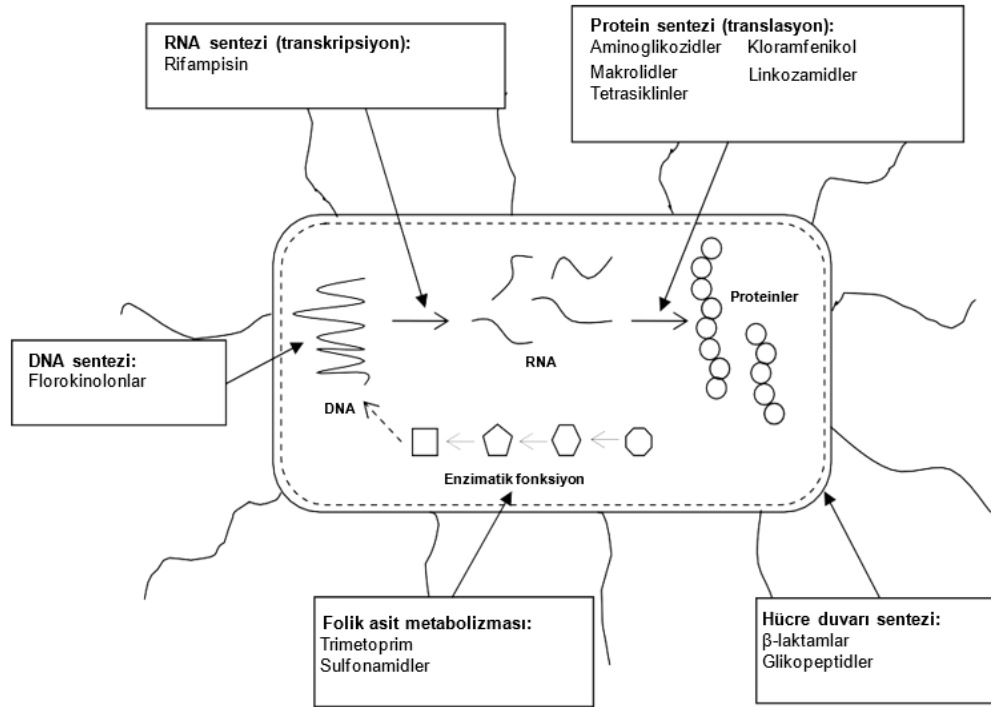
2.5.6. Çoklu İlaç Direnci

Bakterilerde çoklu ilaç direnci iki mekanizma ile oluşabilmektedir. İlki, bakterilerde her biri tek bir ilaca direnç kodlayan birden fazla genin birikimi ile olur ve bu birikim tipik olarak direnç plazmidlerinde meydana gelir. İkincisi ise çok çeşitli ilaçlara karşı üretilen aktif akış pompalarını kodlayan genlerin artan ekspresyonu, enzimatik inaktivasyon ve hedef bölge

yapısındaki değişiklikler ile olur (Cesur ve Demiröz, 2013; Nikaido, 2009; Rasul ve Majumdar, 2017).

2.6. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Antibiyotikler bakterilerin hücre duvarı ve protein sentezine mani olarak, sitoplazmik membran hasarına yol açarak, nükleik asit fonksiyonu ve sentezini engelleyerek statik ve sidal etki göstermektedirler (Arda, 2006; Reygaert, 2018).



Şekil 4. Önemli antibiyotik gruplarının etki mekanizmaları (Grape, 2006).

2.6.1. β -laktam antibiyotikler

β -laktamların antibakteriyel aktivitesi, sitoplazmadan çıkan peptidoglikan birimlerinin transpeptidasyonundan ve transglikozilasyonundan sorumlu önemli enzimler olan penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP) inhibisyonu yoluyla hücre duvarı sentezini bozma yeteneklerine dayanmaktadır (Munita ve Arias, 2016). Penisilinler ve diğer β -laktamlara karşı direnç

mekanizmaları; antibiyotiğin β -laktamaz enzimi tarafından yok edilmesini, ilacın dışarıya atılımını ve antibiyotiğin hedef PBP'lere düşük afiniteyle bağlanmasını içermektedir (Doi, 2019).

β -laktam halkasını hidrolize ederek antibiyotik molekülünü inaktive eden β -laktamaz enzimlerinin üretilme yeteneği, plazmid veya genomik DNA üzerinde kodlanmış olup gram negatif bakteriler arasında daha yaygındır (Deshpande ve diğerleri, 2004; Jury ve diğerleri, 2010). Bakteri hücre duvarının peptidoglikan yapısında bulunan penisilin bağlayıcı proteinlerde meydana gelen değişiklikler ise β -laktamların bu bölgelere bağlanma afinitesinde azalmalar meydana getirerek bakterinin bu grup antibiyotiklere karşı direnç kazanmasını sağlar (Ciftci ve Aksoy, 2015).

2.6.2. Aminoglikozidler

Aminoglikozidler bakterilerde 30S ribozomal alt üniteyi baskılayarak protein sentezi mekanizmasını bozarlar. Aminoglikozidlere direnç mekanizması; aminoglikozid asetiltransferazlar, nükleotidiltransferazlar veya fosfotransferazların aracılık ettiği enzimatik modifikasyonu ve inaktivasyonu (Grape, 2006; Rasul ve Majumdar, 2017), artan hücre dışı atılımını, azaltılmış hücre zarı geçirgenliğini ve aminoglikozidlerin bağlanmasına müdahale eden 30S ribozomal alt biriminin modifikasyonlarını kapsamaktadır (Doi ve diğerleri, 2016; Legget, 2019; Ramirez ve Tolmasky, 2010).

2.6.3. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler bakterilerde bulunan 30S ribozomal alt üniteye geri dönüşümlü olarak bağlanarak protein sentezini engeller. Tetrasiklinlere karşı direnç; aktif akış pompaları, ribozomal koruma proteinlerinin (RPP) üretimi, enzimatik bozulma ve azalan ilaç geçirgenliği yoluyla gelişebilmektedir (Thaker ve diğerleri, 2010; Van Hoek ve diğerleri, 2011). Ayrıca 16S rRNA genindeki nokta mutasyonları ile porin kanallarının geçirgenliğini değiştiren mutasyonların da tetrasiklin direncini artırdığı bilinmektedir (Chopra ve Roberts, 2001). Ortamda tetrasiklin antibiyotikleri bulunmasa dahi başka antibiyotiklerin varlığına bağlı olarak tetrasiklin direnç genlerinde artış gözlemlenebilmektedir (Rasul ve Majumdar, 2017).

2.6.4. Kinolonlar

Bakteriyel DNA replikasyonu için gerekli iki enzim olan DNA giraz ve topoizomeraz IV'ün etkisini engellemek suretiyle etki gösteren kinolonlara karşı, kromozoma kodlanmış direnç; ya porin kaybına bağlı olarak dış zar geçirgenliğinin azalması, aktif akış pompalarının aşırı ekspresyonu ya da DNA giraz ve topoizomeraz IV'ün mutasyonları ile gerçekleşir. Bunun yanı sıra son zamanlarda, *Enterobacteriaceae*'ya ait klinik izolatlarda plazmid aracılı kinolon direnç mekanizmaları da tanımlanmıştır (Hooper, 2000; Hooper ve Jacoby, 2016; Jacoby, 2005; Martínez-Martínez ve diğerleri, 2008).

2.6.5. Makrolid/Linkozamid/Streptogramin (MLS grubu) antibiyotikler

Bu antibiyotikler kimyasal olarak farklı olsalar da etki mekanizmaları benzerdir ve bakterilerdeki 50S ribozomal alt üniteye geri dönüşümlü olarak bağlanarak protein sentezini engellerler. MLS direncinin en yaygın mekanizması, *erm* genleri tarafından kodlanan rRNA metilazlarının varlığından kaynaklanmaktadır. Bu enzimler, adenin kalıntılarını metilleyerek ilaçların 50S ribozomal alt birimine bağlanmasını önler (Roberts, 2002; Van Hoek ve diğerleri, 2011; Weisblum, 1995).

2.6.6. Sulfonamidler ve Trimetoprim

Sulfonamidler, mikrobiyal folik asit sentezine müdahale ederek bakteri üremesini engeller ve bakteriyostatik etki gösterirler. Direnç oluşumuna, dihidropteroat sentetaz (DHPS) gibi ilaca dirençli enzimlerin üretimini kodlayan *sul1*, *sul2* ve *sul3* genlerini taşıyan integronlar veya hücre zarının sulfonamidlere karşı geçirgenliğini azaltan plazmidler aracılık edilebilmektedir (Grape ve diğerleri, 2003; Jury ve diğerleri, 2010; Shin ve diğerleri, 2014).

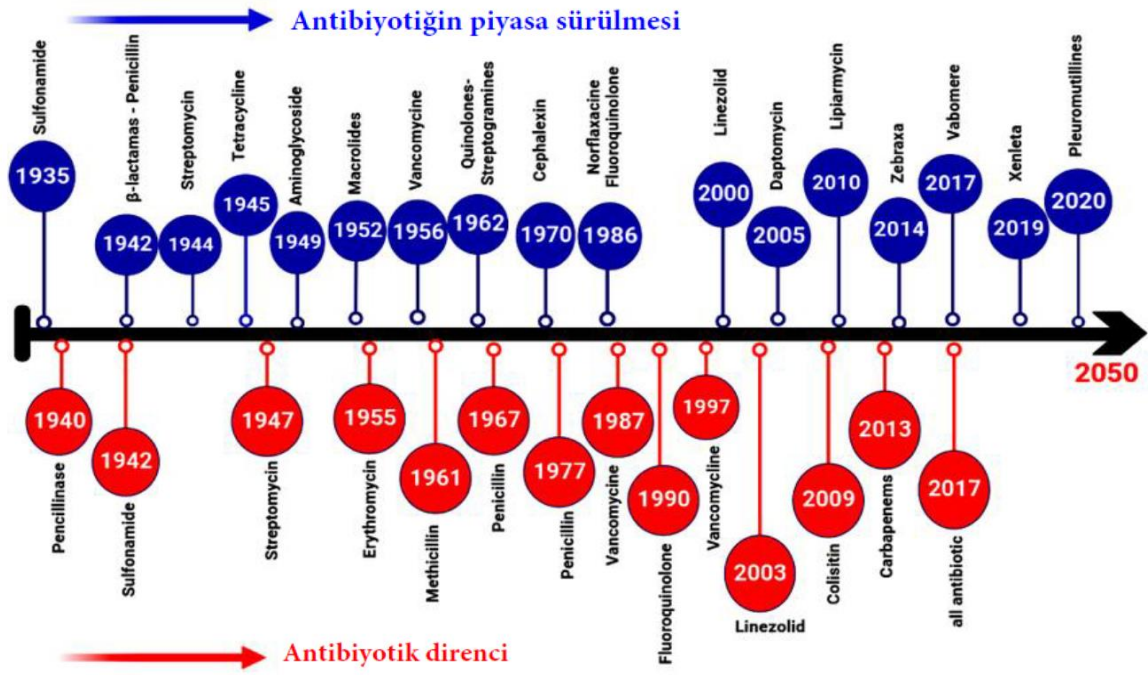
Trimetoprim aktivitesinde, folik asit sentezinin sulfonamidler tarafından bloke edilmesinden sonraki enzimatik adım olan bakteriyel dihidrofolat redüktaz'ın güçlü inhibisyonu görülür. Trimetoprim, dihidrofolatın tetrahidrofolata dönüştürülmesine müdahale eder. Kromozomal sulfonamid direnci çoğunlukla düşük düzeyde, dihidropteroat sentazı kodlayan *folP* genindeki mutasyonlarla oluşur (Sköld, 2001). Trimetoprim direnci patojenik

bakteriler arasında yaygın olup dirençte görevli elliye yakın dihidrofolat redüktaz direnç geni tanımlanmıştır (Ambrose ve Hall, 2021).

2.6.7. Amfenikoller

Kloramfenikol ve onun florlu türevi florfenikol bakteriyel protein biyosentezinin oldukça güçlü inhibitörleridir (Schwarz ve diğerleri, 2004). Hem kloramfenikol hem de florfenikol benzer etki mekanizmalarına sahiplerdir (White ve diğerleri, 2000). Kloramfenikol, bakteri 70S ribozomunun 50S alt biriminin peptidil transferaz merkezine geri dönüşümlü olarak bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Böylece aminoasil-tRNA'nın ribozoma bağlanması önlenerek polipeptit zincir sentezini sonlandırılır (Moffa ve Brook, 2014; Schwarz ve diğerleri, 2004).

Kloramfenikol direnç mekanizmaları arasında en yaygın olanı enzimatik asetilasyon ve ilacın kloramfenikol asetiltransferazlar (CAT) tarafından inaktivasyondur (Miyamura ve diğerleri, 1977; Savan ve diğerleri, 2005). Çoğu cat geni mobil genetik elementler üzerinde bulunur, diğer bakterilere aktarılabilir ve sıklıkla diğer antimikrobiyal ilaç sınıflarına karşı da direnç kazandırır (Goldstein ve diğerleri, 1986). Diğer direnç mekanizmaları arasında, kloramfenikol alımını önleyen membran geçirgenliğini azalması, bazı Gram negatif bakterilerce dış zar proteinlerinde meydana gelen değişiklikler ile ilacın hücre içine girişinin engellenmesi (Alonso ve Martínez, 1997) ve transmembran akış pompaları aktivitesi yer almakta olup bunların hem gram pozitif hem de Gram negatif organizmalara direnç kazandırdığı belirtilmiştir (Butaye ve diğerleri, 2003).



Şekil 5. Antibiyotik direncini gösteren zaman çizelgesi (Helmy ve diğerleri, 2023).

2.7. Antibiyotik Direnç Genleri

Şimdiye kadar tanımlanan tüm antibiyotik direnç genleri arasında sulfonamid, tetrasiklin, β -laktam ve makrolid gibi antibiyotiklere karşı direnç gelişiminden sorumlu direnç genlerinin su ortamında en çok karşılaşılan genler olduğu belirlenmiştir (Auerbach ve diğerleri, 2007; Dang ve diğerleri, 2017; Henriques ve diğerleri, 2006; Luo ve diğerleri, 2010; Servais ve Passerat, 2009; Storteboom ve diğerleri, 2010; Zhai ve diğerleri, 2016).

2.7.1. β -laktam (*ampC*, *blaTEM*):

Penisilin direncinde görevli olan *ampC* ve *blaTEM* genleri, antibiyotiğin β -laktam halkasının yapısını bozan β -laktamaz enziminin üretiminde görev almaktadırlar (Colomer-Lluch ve diğerleri, 2011; Rizzo ve diğerleri, 2013). Yapılan çalışmalarda *ampC* genlerinin çevresel kökenli bakteri türlerinde yaygın olarak bulunduğu ve *ampC* enzimlerini kodlayan genlerin farklı ve filogenetik olarak birbirine uzak türlere ait bakterilerin kromozomal DNA'larında var olduğu tespit edilmiştir (Lupo ve diğerleri, 2012). Bla genleri hem kromozomda hem de mobil genetik elementler üzerinde eklenti halinde bulunabilen genlerdir.

Bu genler ayrıca integronların bir parçası olarak bulunabilirler ki bu da onların yayılmasını ve aktarılmasını kolaylaştıran bir durumdur (Munita ve Arias, 2016). Birçok mikrobiyal popülasyon içinde en bol bulunan allelin ise *blaTEM* geni olduğu bildirilmiştir (Mroczkowska ve Barlow, 2008).

2.7.2. Aminoglikozid (*aadA1*):

Hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilerde adeniltransferaz yoluyla streptomisin ve spektinomisin (Clark ve diğerleri, 1999; White ve Rawlinson, 2001) gibi aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı direnç ediniminden sorumlu olan *aadA1* geni, ilgili antibiyotiklerin inaktivasyonuna neden olmak suretiyle direnç kazanılmasını sağlamaktadır (Muziasari ve diğerleri, 2017).

2.7.3. Tetrasiklin (*tetA*, *tetB*, *tetW*):

Tetrasiklin grubu antibiyotiklere dirençte rolü olan *tetA* ve *tetB* geni antibiyotik aktif akış pompası mekanizmasında değişiklik yaparken, *tetW* geni 30s ribozomal alt ünite üzerinde değişiklikler meydana getirmektedir (Kim ve diğerleri, 2016; Roberts, 2005). Tetrasiklin direncini kodlayan genlerin, özellikle *tetB*'nin su ortamlarındaki antropojenik değişikliklerin göstergesi olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (Harnisz ve diğerleri, 2015).

2.7.4. Kinolon (*qnrA1*):

Plazmid aracılı *qnrA1* geni, topoizomeraz IV ve DNA giraz'a bağlanan ve onları kinolonların ölümcül etkilerinden koruyan pentapeptit tekrar proteinlerini (PRP) kodlayarak kinolon direnci oluşumunu sağlar (Blair ve diğerleri, 2015; Martínez-Martínez ve diğerleri, 2008).

2.7.5. Makrolid/Linkozamid/Streptogramin (*ermB*, *mphA*):

ErmB geni makrolidlere, linkozamidlere ve streptograminlere karşı direnç gelişiminde sıklıkla karşılaşılan genler arasındadır ve yapılan çalışmalarda eritromisin direncine sahip bakterilerin büyük çoğunluğundan *ermB* geni izole edildiği bildirilmiştir (Harris ve diğerleri, 2023; Nishijima ve diğerleri, 1999). Makrolidlere karşı dirençte görevli *ermB* geni 23S rRNA metilasyonu ile hedef bölge modifikasyonuna sebep olurken (Araújo ve diğerleri, 2010), daha çok eritromisin, azitromisin ve roksitromisin gibi 14 lakton halkası taşıyan makrolidlere karşı direnç gelişiminden sorumlu olan *mphA* geni ise hedef antibiyotiğin devre dışı bırakılmasını sağlayarak direnç kazandırmaktadır (Asad ve diğerleri, 2024; Galvidis ve diğerleri, 2015; Noguchi ve diğerleri, 2000; Szczepanowski ve diğerleri, 2009).

2.7.6. Sulfonamid (*sul1*, *sul2*, *sul3*) Trimetoprim (*dfrA1*):

Sulfonamid direncinde görevli *sul1*, *sul2* ve *sul3* genleri enzimatik modifikasyonlara yol açarak bakterinin antibiyotikten korunmasını sağlar (Bird ve diğerleri, 2019; Muziasari ve diğerleri, 2017). *Sul1*, *sul2* ve *sul3* genlerinin sulfadiazin ve sulfametoksazol gibi sulfonamidlere karşı direnç kazandırabildiği fenotipik ve genotipik çalışmalar sonucunda ortaya konulmuştur (Adekanmbi ve diğerleri, 2020; de los Santos ve diğerleri, 2021; Zhang ve diğerleri, 2012). Trimetoprim direncinde görevli *dfrA1* geni, ilgili antibiyotiklerin etkisiz hale getirilmesinde görev alarak bakteriye antibiyotik direnci kazandırmaktadır (Muziasari ve diğerleri, 2017) ve *dfr* genlerinin çoğunluğu, genlerin *dfrA* olarak adlandırıldığı ilk filogenetik gruba aittir (Grape, 2006).

2.7.7. Amfenikol (*cfr*, *floR*):

Başta kloramfenikol ve florfenikol gibi antibiyotiklere karşı dirençten sorumlu olan *cfr* geni (Gu ve diğerleri, 2022; Morales ve diğerleri, 2010), bakteriyel ribozomlarda bir metilasyon meydana getirerek, ribozomların peptidil transferaz merkezine (PTC) bağlanan antibiyotiklerin bağlanma afinitesinin azalmasına veya yok olmasına neden olur (Kehrenberg ve diğerleri, 2005). Ayrıca yapılan çalışmalarda bu geni taşıyan bakterilerde birçok antibiyotiğe karşı direnç

geliştiği ve bu nedenle *cfr* geninin çoklu ilaç direncinde önemli bir rol oynadığı koymuştur (Long ve diğerleri, 2006; Smith ve Mankin, 2008). *FloR* direnç geninin florfenikol ve kloramfenikole karşı direnç sağladığı bilinmektedir (Doublet ve diğerleri, 2005; Schwarz ve diğerleri, 2004).

2.7.8. Sınıf 1 integron integraz (*intI1*):

Sınıf 1 integron integraz geninin varlığı, plazmid aracılı olmayan yatay gen transferinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Ma ve diğerleri, 2017).

2.8. Antibiyotik Direncinin Ekolojik Sistemlere Etkileri

Hem kara hem de deniz ortamlarında, insan aktivitelerine bağlı olarak düşük veya yüksek yoğunlukta birçok antibiyotikle doğrudan temas gözlemlenebilir. Bu durum, antibiyotiğe dirençli mikrobiyota seşilimini arttırabilir (Alduina ve diğerleri, 2020; Duarte ve diğerleri, 2019). Antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı, antibiyotiklere dirençli bakterilerin ve antibiyotik direnç genlerinin hızla ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ayrıca artan antibiyotik direnci, bakteriyel patojenlerin neden olduğu enfeksiyöz hastalıkların başarılı bir şekilde tedavi edilme olasılığını da azaltmaktadır (Hawkey ve Jones, 2009; Wright, 2010).

Atık su arıtma tesislerinden, ilaç üretim fabrikalarından, hayvan çiftliklerinden, tarımsal faaliyetlerden ve su ürünleri yetiştiriciliğinden kaynaklanan deşarjların, sucul ortamlarda antibiyotik dirençli bakterilerin ve direnç genlerinin artışına neden olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Bondarczuk ve diğerleri, 2016; He ve diğerleri, 2016; Pruden ve diğerleri, 2006; Qiao ve diğerleri, 2018).

Bu artış antibiyotiklerin seçici baskısı ile birleştiğinde, dirençli bakterilerin baskın hale gelmesine ve yeni direnç oluşumunu hızlanmasına yol açabilmektedir (Lupo ve diğerleri, 2012; Sánchez-Baena ve diğerleri, 2021). Bununla birlikte, pH, tuzluluk, ağır metaller ve besin miktarı gibi biyotik olmayan faktörler de antibiyotik dirençli bakterilerin ve genlerin evriminde, çoğalmasında ve yayılmasında ciddi baskılar oluşturabilmektedir (X. Guo ve diğerleri, 2018; Ohore ve diğerleri, 2020; Zhang ve diğerleri, 2019).

Balık patojenlerinin ve suda yaşayan diğer bakterilerin, antibiyotiklere uzun süre maruz kalmaları sonucunda bir veya daha fazla antibiyotiğe direnç gösterdiği (Sorum, 2005) ve bu bakterilerin, çevresel antibiyotik kalıntılarının seçici baskısı altındaki ortamlarda çoğalmalarının hızlandığı (Angulo, 2000; Luo ve diğerleri, 2010; Schwartz ve diğerleri, 2003), nihayetinde insan patojenlerine dönüşebileceği ve bir direnç gen deposu konumuna gelebileceği bildirilmiştir (Rasul ve Majumdar, 2017).

Ortamdaki mikroorganizma yoğunluğu, gerekli besinlerin varlığı ve kirlenmeye sebep olan maddelerin yüksek konsantrasyonları gibi etkenlerin bir araya gelmesi, yatay gen transferi ve antimikrobiyal direnç seçiliminde kritik öneme sahiptir (Smalla ve diğerleri, 2018). Yatay gen transferi ile patojen ve apatojen bakteriler arasında antibiyotik direncinin aktarılması, bu genlerin birincil derece kirleticiler olarak kabul edilmesine neden olmuştur (Zhang ve diğerleri, 2009).

Yapılan bir çalışmada antibiyotik direnç genlerinin, acı su ve deniz ortamlarında sıklıkla bulunan *Enterococcus* türlerinin birden fazla suşu arasında aktarılabilirdiği tespit edilmiştir (Schaefer ve diğerleri, 2019). Enterokokların, direnç genlerini taşıyan genetik elementleri çeşitli alıcılara transfer ederek, insan patojenleri dâhil birçok gram pozitif bakteri için gen deposu görevi gördüğü (Di Cesare ve diğerleri, 2014; Morrison ve diğerleri, 1997) ve balık patojenlerinden olan bazı *Vibrio* ve *Lactococcus* türlerinin, tetrasiklin direnç genlerini insanlarda görülen *E. coli* ve *Enterococcus faecalis*'e aktarabildiği bildirilmiştir (Neela ve diğerleri, 2009).

Antibiyotik dirençli bakterilerin akuakültür ortamlarından insanlara olası geçişleri arasında, ilgili materyalleri barındıran sucul canlıların tüketilmesi de yer almaktadır (Petersen ve diğerleri, 2002). Özellikle gıda değeri olan sucul canlıların mikro floralarında baskın hale gelen dirençli bakteriler, hem bu canlıların gıda olarak tüketilmelerinde risk teşkil edebilmekte hem de kültür ortamında üretilmeleri durumunda, hastalıkları ile mücadelede başarısızlıklara yol açabilmektedir (Jiang ve diğerleri, 2018; Sucato ve diğerleri, 2021).

Dirençli organizmaların kontamine balık ve kabuklu deniz ürünlerinin tüketimi yoluyla transferine ek olarak, kafes yetiştiriciliğinde tedavi amaçlı ilaçlı yemlerin kullanılması önemli çevresel kontaminasyon riski oluşturabilmektedir (Akinbowale ve diğerleri, 2006). Bu nedenle sucul ekosistemlerdeki antibiyotik kalıntıları ve bundan kaynaklanan dirençli bakteri popülasyonundaki artış, çevre ve insan sağlığı için potansiyel bir tehdit oluşturmaktadır (Rasul ve Majumdar, 2017; Von Wintersdorff ve diğerleri, 2016).

Sucul ve karasal ortamdaki bakteriler arasında yaygın antibiyotik direnç aktarımı, Gram negatif insan patojenleri arasında plazmid aracılı kinolon direncinin ortaya çıkması sonucunda anlaşılmıştır (Li, 2005; Nordmann ve Poirel, 2005).

Çevre, hayvan ve insan arasındaki etkileşimler göz önüne alındığında “Tek Sağlık” uygulamaları sayesinde ekosistemimizde bulunan bakterilerde antibiyotik direncinin ortaya çıkışının azaltılabileceği düşünülmektedir. “Tek Sağlık” uygulamaları kapsamında, hükümetlerin, sivil toplumların, şirketlerin ve kurumların ortak çalışmaları sayesinde insan, hayvan ve çevre sağlığının optimize edilmesi amaçlanmaktadır (Al-Tawfiq ve diğerleri, 2017; Hu ve diğerleri, 2017; Zhuang ve diğerleri, 2021).

2.9. Lagünler

Lagünler okyanus veya denizlere kanal veya kanallarla bağlanan sığ ancak ekolojik açıdan nitelikli sulardır. Bir nevi geçiş ekosistemi olan lagünler tatlı su ve deniz suyu arasında önemli bir rol oynar (McLusky ve Elliott, 2007; Newton ve Mudge, 2003).

Değerli doğal miras alanları olarak kabul edilen kıyı lagünleri insan yerleşimleri için uygun sahalar olup, ticari değeri olan sucul canlılara da ortam sağlamaktadır (Viaroli ve diğerleri, 2005) Bu nedenlerle lagünler her zaman toplumların ilgisini çeken yerlerin başında gelmiştir (Audouit ve diğerleri, 2019). Ancak kıyı ve deniz biyoçeşitliliği için önemli bir yere sahip olan bu lagünler, genellikle biyolojik çeşitliliklerinin azalmasına ve su kalitesinin bozulmasına neden olan insan etkilerine karşı oldukça hassas ve savunmasız durumdadırlar (Audouit ve diğerleri, 2019; Razinkovas ve diğerleri, 2008). Bu yüzden ekosistem dengeleri son derece hassas olan lagünlerin iyi bir şekilde izlenmesi ve gerekli iyileştirme çalışmaları yapılarak verimliliklerinin sürdürülebilir olması beklenmektedir (Hoşsucu, 2001).

Özellikle kıyı lagünleri, balıklar ve omurgasızlar için üreme alanları olarak önemli bir rol oynamakta ve zengin biyolojik çeşitliliğe katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle, su kuşları ve göç eden balıklar için bir geçiş ortamı sağlamaktadır (Breber ve diğerleri, 2008). Yabani hayvanlar, özellikle de kuşlar, oldukça hareketli canlılar olup kentsel ve kırsal alanlarda bulunabildiklerinden dışkıları ile otlakları, kentsel ortamları, içme suları ve diğer su rezervlerini kirleterek çevresel ortamlarda bakteriyel çeşitliliğe ve antibiyotik direncine sebep olabilmektedir (Dolejska ve Papagiannitsis, 2018).

Antibiyotik dirençli bakterilerin lagünlerde birikmesi ve yayılması (H. Wang ve diğerleri, 2021) lagün ortamlarının hem çevreye hem hayvanlara hem de insanlara bu bakterilerin bulaşmasında kaynak görevi görmesine neden olmaktadır (Dolejska ve Papagiannitsis, 2018).

2.9.1. Beymelek Lagünü (36°16'K 30°03'D)

6,2 km kıyı uzunluğuna sahip olan Beymelek lagünü, yağışlı dönemlerde akışa geçen derelerin yanı sıra Kaynak gölü ve kıyı boyunca yer alan birçok karstik kaynakla beslenmektedir. Kaynak gölü en az 1 m³/sn debi ile lagünü beslerken, deniz suyunun kabardığı fırtınalı zamanlarla ve gel (yükselme) dönemlerinde denizden lagüne doğru su girişi olmaktadır. Lagünde derinlik değerleri su girdisine bağlı olarak 3,07 m ile 1.40 m arasında değişmektedir. Yüzey suyu sıcaklık değerleri en düşük 9 °C, en yüksek 28,5 °C, yıllık ortalama sıcaklık değerleri ise yüzey suyunda 19,9 °C, dip suyunda ise 21,2 °C'dir.

Lagün suyunun tuzluluk değerleri ise en düşük ‰1 g/l, en yüksek ‰31 g/l, ortalama ‰15-24 tuzlulukta olup tek bir çıkış noktasıyla denize bağlanmaktadır (Keser, 2013; Sümer, 2013). Beymelek lagünü deniz kökenli birçok balık türünü barındırmakta olup, bu türler lagüne daha çok beslenme ve yumurtlama dönemlerinde girip daha sonra tekrar denize dönen balıklardır. Ayrıca Lagün, balıkların yanı sıra su kuşları ve deniz kaplumbağalarına da ev sahipliği yapmaktadır (Keser, 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Örnekleme

Çalışma T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Tarımsal Araştırmalar ve Politikalar Genel Müdürlüğüne bağlı Akdeniz Su Ürünleri Araştırma, Üretim ve Eğitim Enstitüsü Müdürlüğünde gerçekleştirilmiştir. Çalışma alanı olarak Antalya ili Demre ilçesi sınırlarında yer alan Beymelek lagünü seçilmiştir. Çalışmada ana materyali Beymelek lagünündeki su ve balık örnekleri oluşturmaktadır. Lagünün limnolojik özellikleri göz önünde bulundurularak belirlenen beş noktadan iki farklı dönemde, yüzeyden 15 cm derinlikte su numuneleri alınmıştır. Seçilen noktalardan 1 numara lagünü besleyen acı su bağlantı bölgesine yakın olması, 2 numara karayoluna yakın olması, 3 numara deniz bağlantı noktası olması, 4 numara balık hareketliliğinin yoğun olması ve 5 numara lagün merkezi olması sebebiyle özellikle seçilmiş ve bu bölgeler arasında çıkabilecek farklılığın değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Seçilen dönemler ise; lagün su sıcaklıklarının, Akdeniz Su Ürünleri Araştırma Üretim ve Eğitim Enstitüsü kayıtlarına göre ortalama en düşük ve en yüksek seyrettiği görülen şubat ve ağustos ayları olması nedeniyle tercih edilmiştir. Bu iki dönem arasında mayıs ayında bir hafta ara ile farklı cins ve türde toplamda 50 adet balık örneği elde edilmiştir.



Resim 1. Beymelek lagünü örnekleme noktaları.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Ekipmanlar

Vorteks (Vortex VM-96A / Jeio Tech)

Biyogüvenlik kabinleri (Megapro class II biosecurity cabinet / Faster BH-EN-4000)

Termal döngüleme (SimpliAmp™ Thermal Cycler A24811/ Thermo Scientific™)

Mikrohacim spektrofotometre (BioSpec-nano C101-E112D / Shimadzu)

Mini santrifüj (mySPIN™ 12 Mini Centrifuge 75004081 / Thermo Scientific™)

Jel görüntüleme (OmniDOC™ Gel Documentation / Cleaver Scientific)

Plate santrifüj / vorteks (CVP-2 BS-010219-A02 / Biosan)

Santrifüj (Megafuge ST1R Plus 75016025 / Thermo Scientific™)

Isı bloğu (CBS-350 Heating Vortexer / Jeio Tech)

Elektroforez tankı (EP-10 Electrophoresis tank / Jeio Tech)

Elektroforez sistemi (EPS-300-SMPS Electrophoresis system / Jeio Tech)

Hassas terazi (ATX-224R / Shimadzu)

Otoklav (ST-105G Autoclave / Jeio Tech)

İnkübatör (IL3-15 AAH220412K / Jeio Tech)

-20 °C Derin dondurucu (CHN 225 T/HA Hotpoint)

Dikey soğutucu (D 390 WOC / Klimasan)

Densitometre (DEN-1B McFarland Densitometre / Biosan)

Işık mikroskobu (CX23 Olympus)

Isıtıcılı manyetik karıştırıcı (MS-H280-Pro / DLAB)

Su banyosu (NCS-30 / Nükleon)

Sıcaklık, tuzluluk ve pH ölçer (YSI Pro1030)

5 ml Cryo tüp (Abdos Labtech P60122)

Bakteri tanımlama cihazı (VITEK 2 Compact otomatik ID/AST)

3.1.3. Kullanılan Besiyerleri ve Kimyasallar

3.1.3.1. Besiyerleri

Trypticasein Soy Agar (Condalab 5157)

Kazein peptonu 15.0

Soya peptonu 5.00

Sodyum klorür 5,00

Agar 15.0

Marine Agar (Condalab 1059)

Amonyum nitrat 0,0016

Sodyum bikarbonat 0,16

Bakteriyolojik agar 15

Sodyum klorür 19,4

Bakteriyolojik pepton 5

Sodyum florür 0,0024

Borik asit 0,022

Sodyum silikat 0,004

Kalsiyum klorür 1,8

Sodyum sülfat 3,24

Disodyum fosfat 0,008

Stronsiyum klorür 0,034

Magnezyum klorür susuz 8,8

Maya ekstraktı 1

Potasyum bromür 0,08

Ferrik sitrat 0,1

Potasyum klorür 0,55

Marine Broth (Condalab 1217)

Amonyum nitrat 0,0016

Sodyum bikarbonat 0,16

Potasyum klorür 0,55

Sodyum klorür 19,4

Bakteriyolojik pepton 5

Sodyum florür 0,0024

Borik asit 0,022	Sodyum silikat 0,004
Kalsiyum klorür 1,8	Sodyum sülfat 3,24
Disodyum fosfat 0,008	Stronsiyum klorür 0,034
Magnezyum klorür susuz 8,8	Maya ekstraktı 1
Potasyum bromür 0,08	Ferrik sitrat 0,1

Brain Heart Infusion Agar (Condalab 1048)

Bakteriyolojik agar 15
 Sığır kalbi infüzyonu 10
 Dekstroz 2
 Disodyum fosfat 2,5
 Pepton karışımı 10
 Sodyum klorür 5
 Buzağı beyni infüzyonu 7,5

3.1.3.2. Kimyasallar

10x TBE (Tris, Boric acid, EDTA) Buffer (UltraPure™ 15581044 / Thermo Scientific™)
 2x Taq PCR master Mix kit 1000 Unit (Qiagen 201445)
 5x DNA Loading Dye (GelPilot DNA Loading Dye 239901 / Qiagen)
 Ethidumbromid 10 mg/ml (UltraPure™ 15585011 / Thermo Scientific™)
 DNA ladder (GelPilot 100 bp ladder 239035 / Qiagen).
 Agaroz (SeaKem® LE Agarose 50004 / Lonza)
 Gliserin (104057 / Merck)
 Nükleazlardan ari su (Nuclease-Free Water 129117 / Qiagen)

Hidrojen peroksit (Hydrogen peroxide 30% 107209 / Merck)

Oksidaz şerit (Bactident™ Oxidase 1001810002 / Merck)

Gram boya (Gram-color Stain set for the Gram staining method 111885 / Merck)

3.1.4. Primerler

Çalışmada kullanılan *aadA1* (Aminoglycoside Adenyltransferase A1), *ampC* (Ampicillin Cephalosporinase), *blaTEM* (Beta-Lactamase TEM), *cfr* (Chloramphenicol-Florfenicol Resistance), *dfrA* (Dihydrofolate Reductase A1), *ermB* (Erythromycin Ribosome Methylation), *floR* (Florfenicol Resistance), *intI1* (Class 1 integron integrase), *mphA* (Macrolide Phosphotransferase A), *qnrA1* (Quinolone Resistance gene A1), *sul1*, *sul2*, *sul3* (Sulfonamide Resistance 1, 2, 3), *tetA*, *tetB*, *tetW* (Tetracycline Resistance A, B, W) direnç genlerine ait primerler Tablo 1’de belirtildiği şekilde Sentebiolab firmasına sentezletilmiştir.

Tablo 1. Antibiyotik direnç genlerine ait primer çiftleri

	Primer çifti	Dizilim	Bağlanma sıcaklığı (°C)	Amplikon boyu (bp)	Referans
<i>blaTEM</i>	<i>blaTEM</i> -FW	CATTTTCGTGTCGCCCTTAT	58	167	(Y. Yang ve diğerleri, 2012)
	<i>blaTEM</i> -RV	GGGCGAAAACCTCTCAAGGAT			
<i>ampC</i>	<i>ampC</i> -FW	CCTCTTGCTCCACATTTGCT	58	189	(Y. Yang ve diğerleri, 2012)
	<i>ampC</i> -RV	ACAACGTTTGCTGTGTGACG			
<i>aadA1</i>	<i>aadA1</i> -FW	TATCCAGCTAAGCGCGAACT	58	447	(San Martín ve diğerleri, 2008)
	<i>aadA1</i> -RV	ATTTGCCGACTACCTTGGTC			
<i>tetA</i>	<i>tetA</i> -FW	GCTACATCCTGCTTGCTTC	60	210	(Tamminen ve diğerleri, 2011)
	<i>tetA</i> -RV	CATAGATCGCCGTGAAGAGG			
<i>tetB</i>	<i>tetB</i> -FW	CGAAGTAGGGTTGAGACGC	56	192	(Luo ve diğerleri, 2010)
	<i>tetB</i> -RV	AGACCAAGACCCGCTAATGAA			
<i>tetW</i>	<i>tetW</i> -FW	GAGAGCCTGCTATATGCCAGC	60	168	(Xu ve diğerleri, 2017)
	<i>tetW</i> -RV	GGCGTATCCACAATGTAAAC			
<i>qnrA1</i>	<i>qnrA</i> -FW	ATTTCTCACGCCAGGATTTG	53	516	(Robicsek ve diğerleri, 2006)
	<i>qnrA</i> -RW	GATCGGCAAAGGTTAGGTCA			
<i>ermB</i>	<i>ermB</i> -FW	CATGCGTCTGACATCTATCTGA	56.8	190	(Xu ve diğerleri, 2017)
	<i>ermB</i> -RV	CTGTGGTATGGCGGGTAAGTT			
<i>mphA</i>	<i>mphA</i> -FW	GCAGGCGATTCTTGAGCATT	57	214	(Dang ve diğerleri, 2017)
	<i>mphA</i> -RV	GCCGATACCTCCCAACTGTA			
<i>sul1</i>	<i>sul1</i> -FW	CGCACCGGAAACATCGCTGCAC	55.9	163	(Pei ve diğerleri, 2006)
	<i>sul1</i> -RV	TGAAGTTCCGCCGCAAGGCTCG			

<i>sul2</i>	sul2-FW	TCCGGTGGAGGCCGGTATCTGG	60.8	191	(Pei ve diğerleri, 2006)
	sul2-RV	CGGGAATGCCATCTGCCTTGAG			
<i>sul3</i>	sul3-FW	CCCATACCCGGATCAAGAATAA	57	143	(Luo ve diğerleri, 2010)
	sul3-RV	CAGCGAATTGGTGCAGCTACTA			
<i>dfrA1</i>	dfrA1-FW	GGAATGGCCCTGATATTCCA	55	95	(Johnson ve diğerleri, 2016)
	dfrA1-RV	AGTCTTGCGTCCAACCAACAG			
<i>cfr</i>	cfr-FW	TGTGCTACAGGCAACATTGGAT	55	148	(He ve diğerleri, 2016)
	cfr-RV	CAAATACTTGACGGTTGGCTAGAG			
<i>floR</i>	floR-FW	CGGTCGGTATTGTCTTCACG	56	171	(Li ve diğerleri, 2013)
	floR-RV	TCACGGGCCACGCTGTAT			
<i>intI1</i>	intI1-FW	GGCTTCGTGATGCCTGCTT	57	146	(Luo ve diğerleri, 2010)
	intI1-RV	CATTCCTGGCCGTGGTTCT			

3.2. Yöntem

3.2.1. Su ve Balık Örneklerinin Alınması

Çalışma boyunca balık örneklerinin nekropsisi ve doku örneği alma aşamaları Akdeniz Su Ürünleri Araştırma Üretme ve Eğitim Enstitüsü'nün Balık Hastalıkları Laboratuvarı'nda, su ve balık örneklerinden bakteriyel ekimlerin yapılması Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda son olarak antibiyotik direnç genlerinin moleküler olarak incelenmesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Laboratuvarı'nda yürütülmüştür. Ayrıca izole edilen bakterilerin tanımlanması Konya Veteriner Kontrol Enstitüsü Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.2.1.1. Su Örnekleri

Resim 1'de haritada gösterilen Beymelek lagününe ait beş noktadan, 2022 yılı şubat ve ağustos ayları olmak üzere iki farklı dönemde örnekleme yapılmıştır. Örnekleme esnasında su sıcaklığı, tuzluluğu ve pH'sı YSI Pro 1030 cihazı ile yüzeyden yaklaşık 15 cm derinlikte cihazın göstergeler sabit yanınca kadar beklenerek ölçüldü ve kayıt altına alındı. Su örnekleri 100 ml'lik steril tek kullanımlık plastik numune kapları ile alınarak soğuk zincirde ve kısa süre içerisinde Mikrobiyoloji Laboratuvarına getirilmiştir. Bakteriyolojik ekim yapılana kadar +4 °C'de dikey soğutucuda tutulmuştur.

3.2.1.2. Balık Örnekleri

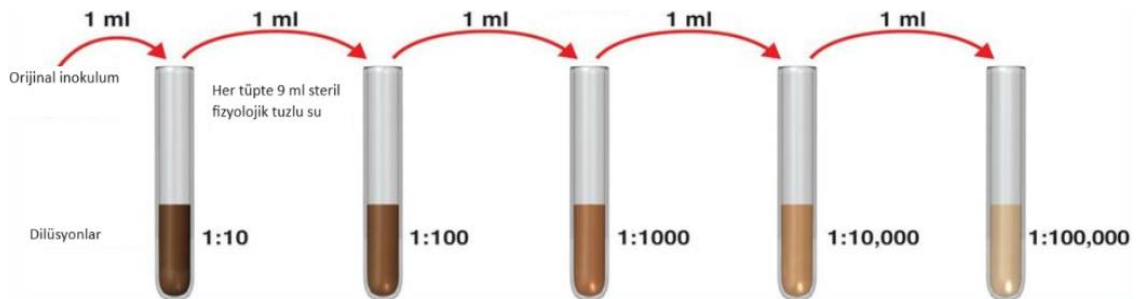
Resim 1’de haritada gösterilen Beymelek lagününe ait 3 numaralı bölgeden, Kuzuluk sistemi adı verilen barikat ve ağ yöntemi ile Mayıs ayında bir hafta ara ile toplamda 50 adet balık örneği toplanmıştır. Elde edilen balıklar yeni ölmüş balıklar olup ivedi şekilde soğuk zincirde Balık Hastalıkları Laboratuvarı’na getirilmiş ve nekropsi işlemlerine geçilene kadar +4 °C dolapta muhafaza edilmiştir.

3.2.2. Su ve Balık Örneklerinden Bakteriyolojik Ekimler

3.2.2.1 Su Örnekleri

Alınan her bir su numunesinin seri seyreltilmesinde kullanılmak üzere beş adet, içerisinde 9 ml steril fizyolojik tuzlu su bulunan steril cam tüpler hazırlanmıştır. Her 100 ml’lik numune kabı vorteksleme işlemine tabi tutulduktan sonra kaptaki suyun orta noktasından steril pipet ucu kullanılan pipetörle 1 ml su örneği, içinde 9 ml steril fizyolojik tuzlu bulunan ilk cam tüpe aktarılmıştır.

Tüpteki su örnekleri vorteksledikten sonra 1 ml numune 2. dilüsyon tüpüne aktarılmıştır. Seri seyreltme işlemi 5. dilüsyon tüpüne kadar devam etmiştir. 100 ml’lik numunelerden alınan ilk su örnekleri bu işlemlerin sonunda 10^5 kez seyreltilmiştir. 2., 3., 4. ve 5. seyreltme tüplerinden alınan 0,1 ml su örnekleri üç tekrarlı olacak şekilde, deniz suyunda bulunan tuzlara ihtiyaç duyan bakterilerin de üremelerini destekleyen Marine Agar’dan (MA) hazırlanan besiyerine steril eküvyon çubuğu kullanılarak ekilmiştir (Nikolakopoulou ve diğerleri, 2008).



Şekil 6. Seri seyreltme (Anonim).

MA besiyerine ekim işlemlerinden sonra besiyerleri, şubat ayı numuneleri için 18 °C’de dört gün inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası elde edilen kolonilerden pasajlamalar yine MA’dan hazırlanan besiyerlerine yapılmıştır. Saf olduğu Gram boyama ile de teyit edilen bakteriler rutin besiyerlerinde üreyip üremediklerinin kontrolü amacıyla Trypticasein Soy Agar (TSA) ve Brain Heart Infusion Agar’dan (BHIA) hazırlanan besiyerlerine ekilmiştir. Elde edilen saf kültür bakterilerin -20 °C’de saklanması için ise içerisine % 20 gliserin (Tendencia ve De La Peña, 2001) eklenmiş olan Marine Broth (MB) kullanılmış ve bakteri süspansiyonları 5 ml vida kapaklı DNase ve RNase’den arı cryo tüplerde muhafaza edilmiştir. Bir hafta sonra cryo tüplerden bir öze dolusu süspansiyon alınarak MA besiyerlerine ekim yapıldı ve bakterilerin yeniden canlandığı teyit edilmiştir.

2022 yılı ağustos ayında aynı şekilde alınan su numuneleri de 10 katlı seri seyreltmeye tabi tutulmuş ve 2., 3., 4. ve 5. seyreltme tüplerinden alınan 0,1 ml su örnekleri üç tekrarlı olacak şekilde MA besiyerine ekilmiştir. Yapılan ekimler lagün su sıcaklığı baz alınarak 29 °C’de dört gün boyunca inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası üremenin görüldüğü besiyerlerinden farklı koloni morfolojisine sahip olan koloniler seçilip tekrar MA besiyerine ekilmiş ve sonunda tek koloni düşürme yöntemi ile saf bakteri kolonileri elde edilmiştir. Saf olduğu Gram boyama ile de teyit edilen bakteriler rutin besiyerlerinde üreyip üremediklerinin kontrolü amacıyla TSA ve BHIA’dan hazırlanan besiyerlerine de ekilmiştir. Elde edilen saf kültür bakterilerin -20 °C’de saklanması için içerisine %20 gliserin eklenmiş olan MB sıvı besiyeri kullanılmış ve bakteri süspansiyonları 5 ml vida kapaklı DNase ve RNase’den arı cryo tüplerde muhafaza edilmiştir. Bir hafta sonra tekrar cryo tüplerden bir öze dolusu süspansiyon alınarak MA besiyerlerine ekim yapılmış ve bakterilerin yeniden canlandığı teyit edilmiştir. Yapılan tüm işlemler steril ve tek kullanımlık sarf malzemeler ile biyogüvenlik kabini içinde aseptik şartlarda gerçekleştirilmiştir.

3.2.2.2 Balık Örnekleri

Beymelek lagününden elde edilen balıkların cins/tür bakımından miktarları Tablo 2’de belirtilmiştir. Balık örneklerinin nekropsisi öncesi cilt dokusu %70’lik etanol ile silinerek aseptik hale getirilmiştir. Her bir balıktan alınan karaciğer, dalak ve ön böbrek organ numuneleri önce steril numune kaplarına konulmuş daha sonra steril tek kullanımlık tüp doku homojenizatörü (Neptune) ile homojenize etme işlemi gerçekleştirilmiştir (Capkin ve diğerleri, 2015)

Tamamen ezilmiş organ örneklerinden alınan 1 gram numune, içinde 9 ml (1:10 oranında) steril fizyolojik tuzlu su bulunan cam tüpe alınarak süspansiyon edilmiştir. Süspansiyon iki dakika boyunca vortekslenmiştir. Vorteksleme işleminden sonra alınan 1 ml doku-su karışımı, içinde 9 ml steril fizyolojik tuzlu su bulunan ilk dilüsyon tüpüne aktarılmıştır. Benzer işleme 1. dilüsyon tüpünden 5. dilüsyon tüpüne kadar devam edilerek seri seyreltme tamamlanmıştır. Daha sonra tüm dilüsyonlardan MA besiyerlerine üç tekrarlı olacak şekilde 0,1 ml ekimler yapılarak ve 22 °C’de beş gün inkübasyona bırakılmıştır (Canak ve Akayli, 2019).

Bu süre sonunda oluşan koloniler, morfolojik özelliklerine göre seçilmiş ve saf bakteri kolonisi elde etmek için yine MA ile hazırlanan besiyerlerine pasajlama işlemi yapılmıştır. Saf olduğu Gram boyama ile de teyit edilen bakteriler rutin besiyerlerinde üreyip üremediklerinin kontrolü amacıyla TSA ve BHIA’dan hazırlanan besiyerlerine de ekilmiştir. Elde edilen saf kültür bakterilerin -20 °C’de saklanması için ise içerisine %20 gliserin eklenmiş olan MB sıvı besiyeri kullanıldı ve bakteri süspansiyonları 5 ml vida kapaklı DNase ve RNase’den arı cryo tüplerde muhafaza edilmiştir. Su örneklerinde olduğu gibi bir hafta sonra dondurulan bakteri süspansiyonlarından bir öze dolusu alınarak MA besiyerlerine ekim yapılmış ve bakterilerin yeniden canlandığı teyit edilmiştir.

Tablo 2. Balık türleri ve miktarları.

Balık Cinsi/Türü	Miktar (Adet)
Mırmır (<i>Lithognathus mormyrus</i>)	3
Sargoz (<i>Diplodus sargus</i>)	2
Sardalya (<i>Sardinella maderensis</i>)	3
Sardalya (<i>Sardinella aurita</i>)	4
Kefal (<i>Mugil cephalus</i>)	3
Kefal (<i>Chelon ramada</i>)	2
Kefal (<i>Chelon laborus</i>)	3
Kefal (<i>Chelon saliensis</i>)	7
Kefal (<i>Chelon auratus</i>)	7
Levrek (<i>Dicentrarchus labrax</i>)	6
Çipura (<i>Sparus aurata</i>)	10
Toplam	50

3.2.3 Gram Boyama

MA besiyerinden alınan bakteri kolonileri dondurma işlemine geçmeden önce MB sıvı besiyerine inoküle edilmiştir. İnkübasyon sonrası MB'den alınan bir damla saf kültür temiz bir lamın üzerine alınmıştır. Süspansiyon 15 mm çapında olacak şekilde lam üzerinde yayılmıştır. Oda koşullarında kuruması beklendikten sonra üç kez bunzen beki alevinden geçirilerek bakteri kültürünün lama yapışması sağlanmış ve boyama işlemine geçilmiştir.

Kristal viyole ile 60 saniye boyama

Su ile durulama

Lugol solüsyonu ile 60 saniye boyama

Su ile durulama

Aseton etanol karışımı dekolorizasyon solüsyonu ile 15 saniye renk giderme

Su ile durulama

Safranin ile 40 saniye boyama

Su ile durulama ve kurutma (Tripathi ve Sapra, 2021).

3.2.4. Katalaz ve Oksidaz Testleri

Tüm bakteriler için MA besiyerinden alınan bir öze dolusu koloni, temiz lam üzerine damlatılmış olan bir damla % 30 Hidrojen peroksit (H_2O_2) ile karıştırılarak katalaz aktiviteleri bakımından değerlendirilmiştir (Arda, 2006). Yine tüm bakteriler için bir öze dolusu koloni, oksidaz aktivitesinin ölçülmesi için oksidaz şerit test kitinin ilgili bölgesine yayılarak oluşan renk değişiklikleri kayıt altına alınmıştır.

3.2.5. Bakterilerin Tanımlanması

Elde edilen saf bakteri kültürlerine uygulanan Gram boyama, katalaz, oksidaz testlerinden sonra Konya Veteriner Kontrol Enstitüsü Mikrobiyoloji Laboratuvarında VITEK® 2 Compact otomatik ID/AST cihazı (Biomerieux) vasıtasıyla bakterilerde tür tayinine gidilmiştir.

3.2.6. Koloni PCR

Koloni PCR yöntemi, PCR işlemi öncesi DNA ekstraksiyonu ve saflaştırma işlemi gerektirmemesi nedeniyle daha basit ve hızlı olup aynı zamanda daha ucuza mal olmaktadır (Packer ve diğerleri, 2013; Sebastião ve diğerleri, 2015). Ayrıca oldukça hassas olan PCR yönteminde, çok fazla numunede çok az miktarda bulunan genetik materyale ait DNA dizilerinin doğrudan tespit edilmesi mümkündür (Amabile-Cuevas, 2021). Yapılan çalışmalar, DNA izolasyonu sonrası gerçekleştirilen PCR işlemi ile doğrudan koloni PCR işlemi arasında oluşan ürün açısından bir fark olmadığını göstermiştir. Bu nedenle Koloni PCR yöntemi genetik materyal çoğaltımında güvenle kullanılabilir (Sebastião ve diğerleri, 2015). Ayrıca uzunluğu 1000 bazdan daha kısa fragmentlerin tespitinde koloni PCR'in daha etkili olduğu da bildirilmiştir (Bergkessel ve Guthrie, 2013).

Koloni PCR yönteminde kullanılacak olan mikroorganizmaya göre metotta bazı değişiklikler olabilmektedir. Mantar veya maya gibi mikroorganizmalar için alınan koloninin ilk olarak lizis solüsyonu ile muamelesi gerekebilir (Packer ve diğerleri, 2013). Bakteriler için ise doğrudan koloni PCR için; 1-2 mm çapında tek bir koloni steril tek kullanımlık plastik iğne öze benzeri bir materyal ile PCR işleminin gerçekleştirileceği reaksiyon tüpünün dip kısmına yerleştirilip -20 °C'de bir gece tutulmaktadır ve ertesi gün reaksiyon sıvılarının bu tüpe eklenmesiyle normal PCR işlemine geçilmektedir (Sebastião ve diğerleri, 2015). Başka bir yöntemde de PCR reaksiyon sıvılarını içeren tüpün dibine, taze kültürdeki tek bir koloniden steril bir materyal ile alınan küçük bir miktar bakteri hızlı bir şekilde eklenir ve normal PCR aşamalarına geçilir (Woodman ve diğerleri, 2016).

Bir diğer yöntemde ise 2 mm çapında bakteri kolonisi besiyerinden pipet ucu ile alınır, 20 µl 20 mM NaOH içeren bir PCR tüpü içinde süspanse edilir. 100 °C'de 8 dakika inkübe edildikten sonra önce mikrosantrifüj ile 5 saniye santrifüj edilir daha sonra 15 saniye vortekslenir. Mikrosantrifüjde 30 saniye daha santrifüj edildikten sonra süpernatant PCR işlemi için saklanır (Bergkessel ve Guthrie, 2013). Bu yöntemlere benzer şekilde özellikle Gram pozitif bakterilerin genetik materyalinin çıkarılmasında kullanılan bir yöntem daha vardır. Bu yöntemde koloniden steril bir materyal ile alınan bakteri içinde 50 µl distile su bulunan 500 µl'lik mikrosantrifüj tüpüne alınır ve 100 °C'deki su banyosu veya ısı bloğunda 10 dakika tutulduktan sonra santrifüje edilir daha sonra süpernatanttan 2 µl alınıp, 8 µl PCR karışımına eklenir ve PCR işlemine geçilir (Woodman ve diğerleri, 2016).

Bu çalışmada -20 °C’de cryo tüplerdeki gliserinli saklama sıvı besiyerinden bir öze dolusu süspansiyon alınıp yeniden canlandırma amacıyla TSA besiyerine ekilmiştir. İnkübatörde 22 °C’de iki gün süren inkübasyon sonrasında elde edilen kolonilerin 2 mm çapında olanlarından bir tanesi tek kullanımlık steril halka öze ile alınıp içinde 500 µl steril distile su bulunan 1,5 ml’lik eppendorf tüpüne aktarılmıştır. Karışım 2 dakika vorteksledikten ve tamamen süspansiyon edildiikten sonra ısı bloğunda 100 °C 10 dakika ısıtılma maruz bırakılmıştır. Bu işlemler sonrası hücre duvarı parçalanarak açığa çıkan genetik materyalin elde edilmesi için, ısıtılma işleminden sonra tüpler mikrosantrifüjde 2500 rpm’de 10 saniye santrifüjlenmiş ve süpernatant alınarak PCR işlemine geçilmiştir (Bergkessel ve Guthrie, 2013; Midilli, 2022).

3.2.7. Antibiyotik Direnç Genlerinin PCR ile Belirlenmesi:

BlaTEM, *ampC*, *aadA1*, *tetA*, *tetB*, *tetW*, *qnrA1*, *ermB*, *mphA*, *sul1*, *sul2*, *sul3*, *dfrA1*, *cfr*, *floR* ve *intI1* genlerine ait primerler, Tablo 1’de belirtilen referanslara göre sentezletilmiştir. Liyofilize halde gelen primerlerden aşağıdaki formüle göre stok solüsyon hazırlanmıştır.

$$100 \mu\text{M} = X \text{ nmol liyofilize primer} + (X \times 10 \mu\text{l DNase/RNase içermeyen deiyonize su})$$

Daha sonra stok solüsyonundan alınan 10 µl içerik DNase / RNase içermeyen deiyonize su ile 1:10 oranında mikrosantrifüj tüplerinde seyreltilerek çalışma solüsyonu haline getirilmiştir. PCR işlemi için 96’lık pleytler kullanılmış ve her bir kuyuya 20 µl reaksiyon hacmi için;

10 µl 2x Master Mix

1 µl Forward primer

1 µl Reverse primer

8 µl Bakteri süspansiyonu eklenmiştir (Sebastião ve diğerleri, 2015).

PCR işlemi:

94 °C’de gerçekleştirilen 5 dakika ön denatürasyondan sonra 94 °C’de 30 saniye denatürasyon, 50-60 °C’de (Tablo 1’deki primerlere göre) 30 saniye bağlanma, 72 °C 1 dakika

uzama şeklinde 35 döngü ve 72 °C’de 5 dakika son uzama olacak şekilde gerçekleştirilmiştir (Bergkessel ve Guthrie, 2013; Woodman ve diğerleri, 2016).

3.2.8. Jel Elektroforezi

PCR ürünlerinin elektroforez işlemi için, yürütülecek olan PCR ürünlerinin baz uzunluğunun 1000 bazdan az olması nedeniyle %2’lik agaroz (SeaKem® LE Agarose 50004) jel hazırlanmış ve içerisine %1 oranında Etidium bromür eklenmiştir. Jel kalıbına dökülen agaroz soğumaya bırakılmış ve soğuduktan sonra içinde 1x TBE tampon bulunan elektroforez tankına alınmıştır. PCR işleminden sonra elde edilen ürünlerden 10’ar µl alınıp, 3 µl 5x yükleme boyası (loading dye) solüsyonu ile karıştırılmıştır. Hazırlanmış olan jelin ilk kuyusuna 6 µl DNA marker diğer kuyularına toplamda 13 µl DNA ürünü ve boya karışımı yüklenmiştir (Lee ve diğerleri, 2012). Yürütülecek örnekler ve DNA marker yüklemesi yapıldıktan sonra, elektroforez tankının kapağı kapatılıp, elektrotlar uygun pozisyonda bağlandıktan sonra 80V 500A akımda 15 dakika ve sonrasında 40V 500A akımda 40 dakika yürütülmüştür.

3.2.9. Jel görüntüleme

Elektroforez işleminin ardından jel, dikkatli bir şekilde elektroforez tankından çıkarılmış ve görüntülemeyi bilgisayar üzerinden gerçekleştiren transillüminatör cihazındaki odacığa yerleştirilmiştir. Jel ultraviyole (UV) ışık altında fotoğraflandıktan sonra görüntüler bilgisayara kaydedilerek bant uzunluklarına göre değerlendirme yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Su Örnekleri

Beymelek lagününden şubat ve ağustos aylarında alınan su örneklerinin alındığı bölgelere göre sıcaklık ve tuzluluk değerleri Tablo 3 ve Tablo 4’de gösterilmiştir. Buna göre şubat ayında su sıcaklığının en düşük olduğu bölge 16.0 °C ile Kuzuluk bölgesi (No:3) iken en yüksek olduğu bölge 17.2 °C ile Geren bölgesi (No:4) olmuştur. Tuzluluk şubat ayında en düşük Acı su (No:1) en yüksek İskele (No:2) bölgesinde ölçülmüştür. Ağustos ayında su sıcaklığının en düşük olduğu bölge 25.5 °C ile Acı su bölgesi (No:1) iken en yüksek olduğu bölge 29.5 °C ile Geren (No:4) bölgesi olmuştur. Tuzluluk ise en düşük Acı su (No:1) en yüksek Kuzuluk (No:3) bölgesinde ölçülmüştür.

Tablo 3. Şubat ayı su sıcaklık tuzluluk ve pH değerleri.

Bölge	Sıcaklık	Tuzluluk (%)	pH
Acı su (No:1)	16.2	1.80	7,82
İskele (No:2)	16.8	2.41	7,94
Kuzuluk (No:3)	16.0	2.25	7,99
Geren (No:4)	17.2	2.35	7,91
Merkez (No:5)	16.5	2.33	7,94

Tablo 4. Ağustos ayı su sıcaklık tuzluluk ve pH değerleri.

Bölge	Sıcaklık	Tuzluluk (%)	pH
Acı su (No:1)	25.5	2.15	7,70
İskele (No:2)	28.5	2.58	7,85
Kuzuluk (No:3)	29.4	2.78	7,89
Geren (No:4)	29.5	2.76	7,86
Merkez (No:5)	28.3	2.74	7,89

Şubat ve ağustos aylarında alınan su örneklerinin, seri seyreltme tüplerinden üç tekrarlı yapılan ekimleri sonucu elde edilen bakterilerin ortalama toplam sayıları Tablo 5’de, çalışmada direnç geni varlığı yönünden araştırılmak üzere seçilen bakteri izolatlarının sayıları ise Tablo 6 ve Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Su örneklerinin ortalama toplam bakteri sayıları.

Örnek Bölgesi	Şubat ortalama toplam bakteri sayısı (cfu/ml)	Ağustos ortalama toplam bakteri sayısı (cfu/ml)
Acı su (No:1)	4110	2159
İskele (No:2)	2090	1012
Kuzuluk (No:3)	1130	1094
Geren (No:4)	1003	2218
Merkez (No:5)	1076	1311

Tablo 6. Şubat ayı izolat sayıları (adet).

Acı su (No:1)	İskele (No:2)	Kuzuluk (No:3)	Geren (No:4)	Merkez (No:5)
6	3	2	3	2

Tablo 7. Ağustos ayı izolat sayıları (adet).

Acı su (No:1)	İskele (No:2)	Kuzuluk (No:3)	Geren (No:4)	Merkez (No:5)
2	3	3	2	2

4.1. Balık Örnekleri

Karaciğer, dalak ve ön böbrek gibi iç organlarda bakteri üremesi görünen 10 adet balık örneği.



Resim 2. 1 numaralı örnek mırmır (*Lithognathus mormyrus*).



Resim 3. 4 numaralı örnek sargoz (*Diplodus sargus*).



Resim 4. 7 numaralı örnek sardalya (*Sardinella maderensis*).



Resim 5. 12 numaralı örnek sardalya (*Sardinella aurita*).



Resim 6. 18 numaralı örnek kefal (*Chelon laborus*).



Resim 7. 19 numaralı örnek kefal (*Chelon laborus*).



Resim 8. 25 numaralı örnek kefal (*Chelon saliensis*).



Resim 9. 34 numaralı örnek kefal (*Chelon auratus*).



Resim 10. 40 numaralı örnek levrek (*Dicentrarchus labrax*).



Resim 11. 46 numaralı örnek ipura (*Sparus aurata*).

Balık örneklerinde üreme görülen organlar ve seri seyreltme tüplerinden üç tekrarlı yapılan ekimleri sonucu organlardaki ortalama toplam bakteri sayıları Tablo 8'daki gibidir.

Tablo 8. Balık türlerinde üreme görülen organlar ve ortalama toplam bakteri sayıları.

Örnek No:	Balık Cinsi/Türü	Organ	Ortalama toplam bakteri sayısı (cfu/g)
1	Mırmır (<i>Lithognathus mormyrus</i>)	Karaciğer	120
4	Sargoz (<i>Diplodus sargus</i>)	Böbrek	102
7	Sardalya (<i>Sardinella maderensis</i>)	Dalak	113
12	Sardalya (<i>Sardinella aurita</i>)	Karaciğer	100
18	Kefal (<i>Chelon laborus</i>)	Dalak	108
19	Kefal (<i>Chelon laborus</i>)	Karaciğer	102
25	Kefal (<i>Chelon saliensis</i>)	Karaciğer	115
34	Kefal (<i>Chelon auratus</i>)	Böbrek	104
40	Levrek (<i>Dicentrarchus labrax</i>)	Dalak	126
46	Çipura (<i>Sparus aurata</i>)	Karaciğer	133

4.3. Bakteri Tanımlama

Çalışmada kullanılan Beymelek lagünü su örneklerinin 2. seyreltme tüpünden yapılan ekimlerde koloni morfolojisi açısından farklılık gösteren 12 adet Gram pozitif ve 16 adet Gram negatif bakteri izole edilmiştir. Lagün kuzuluk bölgesinden alınan 50 adet balık örneğinden 10 tanesinin karaciğer, dalak ve ön böbrek gibi organlarının 1. seyreltme tüpünden yapılan ekimlerinde beş adet Gram pozitif ve beş adet Gram negatif bakteri izole edilmiştir. Toplamda izole edilen 38 adet bakteri izolatının tamamına önce Gram boyama, katalaz ve oksidaz testleri uygulanmıştır. Seçilen bakterilerin Gram boyama, katalaz ve oksidaz test sonuçları Tablo 9, Tablo 10 ve Tablo 11’de verilmiştir. Daha sonra 24 saatlik saf kültürden alınan koloniler Konya Veteriner Kontrol Enstitüsü Mikrobiyoloji Laboratuvarı’nda VITEK 2 Compact otomatik identifikasyon cihazı ile tanımlanmıştır. Gram pozitif bakterilere ait VITEK 2 biyokimyasal analiz sonuçları Tablo 12’de, Gram negatif bakterilere ait VITEK 2 biyokimyasal analiz sonuçları Tablo 13’de sunulmuştur. Bakterilere ait tanımlama sonuçları ise Tablo 14, Tablo 15 ve Tablo 16’da belirtilmiştir.

Tablo 9. Şubat ayı su örnekleri.

İzolat no	Örnek bölgesi	Gram	Oksidaz	Katalaz
1	Acı su - 1	-	+	+
2	Acı su - 2	+	+	+
3	Acı su - 3	+	+	+
4	Acı su - 4	+	+	+
5	Acı su - 5	+	-	-
6	Acı su - 6	-	+	+
7	İskele - 1	+	-	-
8	İskele - 2	-	+	+
9	İskele - 3	+	+	+
10	Kuzuluk - 1	-	+	+
11	Kuzuluk - 2	+	+	+
12	Geren - 1	-	-	+
13	Geren - 2	+	+	+
14	Geren - 3	-	-	+
15	Merkez - 1	-	+	+
16	Merkez - 2	+	-	+

Tablo 10. Ağustos ayı su örnekleri.

İzolat no	Örnek bölgesi	Gram	Oksidaz	Katalaz
17	Acı su - 1	+	-	+
18	Acı su - 2	-	-	+
19	İskele - 1	-	+	+
20	İskele - 2	+	+	+
21	İskele - 3	-	-	+
22	Kuzuluk - 1	-	+	+
23	Kuzuluk - 2	-	+	+
24	Kuzuluk - 3	-	+	+
25	Geren - 1	-	+	+
26	Geren - 2	+	+	+
27	Merkez - 1	-	+	+
28	Merkez - 2	-	-	+

Tablo 11. Balık örnekleri.

İzolat no	Balık Türü	Gram	Oksidaz	Katalaz
29	Mırmır (<i>Lithognathus mormyrus</i>)	-	-	+
30	Sargoz (<i>Diplodus sargus</i>)	-	-	+
31	Sardalya (<i>Sardinella maderensis</i>)	+	+	+
32	Sardalya (<i>Sardinella aurita</i>)	-	+	+
33	Kefal (<i>Chelon laborus</i>)	+	+	+
34	Kefal (<i>Chelon laborus</i>)	-	-	+
35	Kefal (<i>Chelon auratus</i>)	+	-	+
36	Kefal (<i>Chelon saliensis</i>)	+	-	-
37	Levrek (<i>Dicentrarchus labrax</i>)	+	+	+
38	Çipura (<i>Sparus aurata</i>)	-	-	+

Tablo 12. Gram pozitif bakterilerin VİTEK 2 biyokimyasal test sonuçları

	2	3	4	5	7	9	11	13	16	17	20	26	31	33	35	36	37
AMY	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
APPA	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
LeuA	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
AlaA	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
dRIB	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
NOVO	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
dRAF	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OPTO	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
PIPLC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CDEX	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
ProA	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-
TyrA	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
ILATk	-	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-
NC6.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
O129R	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
dXYL	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
AspA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
BGURr	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
dSOR	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
LAC	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
dMAN	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
SAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
ADH1	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+
BGAR	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AGAL	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
URE	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NAG	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
dMNE	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
SAC	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
BGAL	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
AMAN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PyrA	+	+	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-
POLYB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
dMAL	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
MBdG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
dTRE	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
AGLU	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
PHOS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
BGUR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
dGAL	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BACI	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
PUL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ADH2s	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

AMY: D-Amigdalın; APPA: Ala-Phe-Pro Arilamidaz; LeuA: Lösin Arilamidaz; AlaA: Alanin Arilamidaz; dRIB: D-Riboz; NOVO: Novobiosin direnci; dRAF: D-Rafinoz; OPTO: Optokin direnci; PIPLC: Fosfatidilinositol Fosfolipaz C; CDEX: Siklodekstrin; ProA: L-Prolin Arilamidaz; TyrA: Tirosin Arilamidaz; ILATk: L-Laktat alkalileşmesi; NC6.5: %6,5 NaCl'de üreme; ; O129R: O/129 direnci; dXYL: D-ksiloz; AspA: L-Aspartat Arilamidaz; BGURr: β Glukuronidaz; dSOR: D-Sorbitol; LAC: Laktoz; dMAN: D-Manitol; SAL: Salisin; ADH1: Arginin Dihidrolaz 1; BGAR: β -Galaktopiranosidaz; AGAL: α -Galaktosidaz; URE: Üreaz; NAG: N-Asetil-D-Glikozamin; dMNE: D-Mannoz; SAC: Sakkaroz/Sükroz; BGAL: β -Galaktosidaz; AMAN: α -mannosidaz; PyrA: L-Prolidonil-Arilamidaz; POLYB: Polimiksin B direnci; dMAL: D-Maltoz; MBdG: Metil-B-D-Glukopiranosid; dTRE: D-Trehaloz; AGLU: α -Glikosidaz; PHOS: Fosfataz; BGUR: β -Glukuronidaz; dGAL: D-Galaktoz; BACI: Basitrasin direnci; PUL: Pullulan ADH2s: Arginin Dihidrolaz 2

Tablo 13. Gram negatif bakterilerin VİTEK 2 biyokimyasal test sonuçları.

	1	6	8	10	12	14	15	18	19	21	22	23	24	25	27	28	29	30	32	34	38
APPA	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
H₂S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
BGLU	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
ProA	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+
SAC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
ILATk	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
GlyA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
O129R	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
ADO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
BNAG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
dMAL	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	-	+
LIP	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
dTAG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AGLU	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
ODC	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GGAA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
PyrA	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+
AGLTp	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
dMAN	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
dtRE	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	-	+
SUCT	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-
LDC	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IMLTa	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-
IARL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
dGLU	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+
dMNE	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	+
TyrA	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
CIT	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
NAGA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IHISa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ELLM	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
dCEL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GGT	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
BXYL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
URE	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+
MNT	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-
AGAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CMT	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+
ILATa	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BGAL	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
OFF	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
BAlap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
dSOR	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5KG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PHOS	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
BGUR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

APPA: Ala-Phe-Pro-Arilamidaz; **H₂S:** H₂S Oluşumu; **BGLU:** β-Glikosidaz; **ProA:** L-Prolin Arilamidaz; **SAC:** Sakkaroz/Sükroz; **ILATk:** L-Laktat alkalileşmesi; **GlyA:** Glisin Arilamidaz; **O129R:** O/129 direnci; **ADO:** Adonitol; **BNAG:** β-N-Asetil-Glikozaminidaz; **dMAL:** D-Maltoz; **LIP:** Lipaz; **dTAG:** D-Tagatoz; **AGLU:** α-Glikosidaz; **ODC:** Ornitin Dekarboksilaz; **GGAA:** Glu-Gli-Arg-Arilamidaz; **PyrA:** L-Pirolidonil-Arilamidaz; **AGLTp:** Glutamil Arilamidaz pNA; **dMAN:** D-Mannitol; **PLE:** Palatinoz; **dtRE:** D-Trehaloz; **SUCT:** Sükkinat Alkalileşmesi; **LDC:** Lizin Dekarboksilaz; **IMLTa:** L-Malat Asimilasyonu; **IARL:** L-Arabitol; **dGLU:** D-Glikoz; **dMNE:** D-Mannose; **TyrA:** Tirosin Arilamidaz; **CIT:** Sitrat (Sodyum); **NAGA:** β-N-Asetil-

Galaktozaminidaz; **IHISa**: L-Histidin Asimilasyonu; **ELLM**: Ellman; **dCEL**: D-Sellobiyoz; **GGT**: Gama-Glutamil-Transferaz; **BXYL**: β -Ksilosidaz; **URE**: Üreaz; **MNT**: Malonat; **AGAL**: α -Galaktosidaz; **CMT**: Kurmarat; **ILATa**: L-Laktat Asimilasyonu; **BGAL**: β -Galaktosidaz; **OFF**: Fermantasyon/Glikoz; **BAlap**: β -Alanin Arilamidaz pNA; **dSOR**: D-Sorbitol; **5KG**: 5-Keto-D-Glukonat; **PHOS**: Fosfataz; **BGUR**: β -Glukuronidaz

Tablo 14. Şubat ayı su örneklerinden tanımlanan bakteriler.

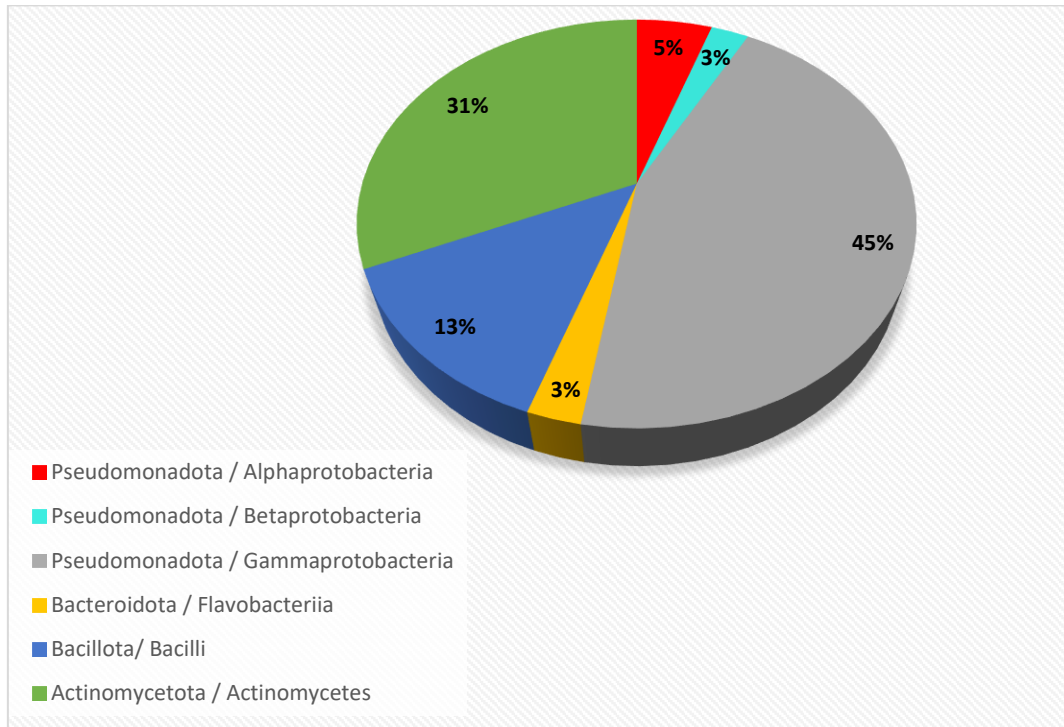
İzolat No	Örnek Bölgesi	Bakteri	Tanımlama yüzdesi
1	Acı su - 1	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	99
2	Acı su - 2	<i>Micrococcus luteus</i>	92
3	Acı su - 3	<i>Staphylococcus lentus</i>	95
4	Acı su - 4	<i>Kocuria kristinae</i>	96
5	Acı su - 5	<i>Aerococcus viridans</i>	93
6	Acı su - 6	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	95
7	İskele - 1	<i>Enterococcus columbae</i>	95
8	İskele - 2	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	87
9	İskele - 3	<i>Micrococcus luteus</i>	99
10	Kuzuluk - 1	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	93
11	Kuzuluk - 2	<i>Micrococcus luteus</i>	99
12	Geren - 1	<i>Hafnia alvei</i>	90
13	Geren - 2	<i>Micrococcus luteus</i>	97
14	Geren - 3	<i>E. coli</i>	86
15	Merkez - 1	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	90
16	Merkez - 2	<i>Kocuria rhizophila</i>	99

Tablo 15. Ağustos ayı su örneklerinden tanımlanan bakteriler.

İzolat No	Örnek Bölgesi	Bakteri	Tanımlama yüzdesi
17	Acı su - 1	<i>Kocuria rhizophila</i>	99
18	Acı su - 2	<i>Pseudomonas luteola</i>	89
19	İskele - 1	<i>Bordetella hinzii</i>	99
20	İskele - 2	<i>Micrococcus luteus</i>	93
21	İskele - 3	<i>Pseudomonas luteola</i>	86
22	Kuzuluk - 1	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	95
23	Kuzuluk - 2	<i>Pseudomonas putida</i>	95
24	Kuzuluk - 3	<i>Myroides</i> sp.	94
25	Geren - 1	<i>Vibrio alginolyticus</i>	93
26	Geren - 2	<i>Kocuria rosea</i>	99
27	Merkez - 1	<i>Vibrio alginolyticus</i>	93
28	Merkez - 2	<i>Pseudomonas luteola</i>	91

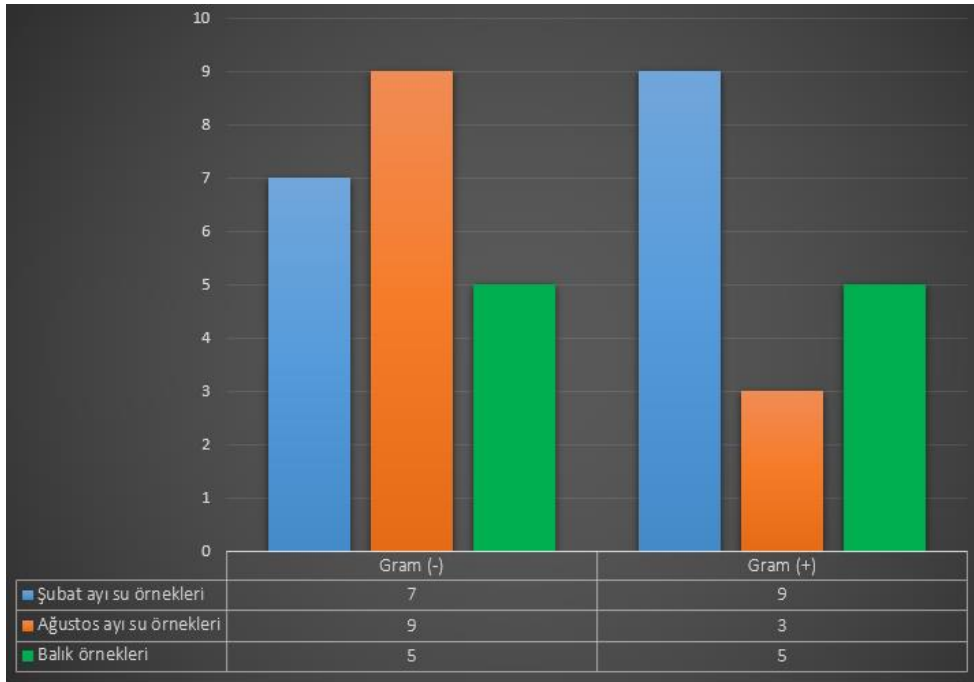
Tablo 16. Balık örneklerinden tanımlanan bakteriler.

İzolat No	Örnek-Balık	Bakteri	Organ	%
29	1 - Mırmır (<i>Lithognathus mormyrus</i>)	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	Karaciğer	98
30	4 - Sargoz (<i>Diplodus sargus</i>)	<i>Pseudomonas luteola</i>	Böbrek	88
31	7 - Sardalya (<i>Sardinella maderensis</i>)	<i>Kocuria kristinae</i>	Dalak	94
32	12 - Sardalya (<i>Sardinella aurita</i>)	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	Karaciğer	99
33	18 - Kefal (<i>Chelon laborus</i>)	<i>Staphylococcus sciuri</i>	Dalak	89
34	19 - Kefal (<i>Chelon laborus</i>)	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	Karaciğer	98
35	25 - Kefal (<i>Chelon auratus</i>)	<i>Kocuria rhizophila</i>	Karaciğer	98
36	34 - Kefal (<i>Chelon saliensis</i>)	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i>	Böbrek	88
37	40 - Levrek (<i>Dicentrarchus labrax</i>)	<i>Kocuria rosea</i>	Dalak	97
38	46 - Çipura (<i>Sparus aurata</i>)	<i>Pseudomonas luteola</i>	Karaciğer	91



Şekil 7. Su ve balık örneklerinden izole edilen bakterilerin taksonomik dağılımı.

Beymelek lagünü su örneklerinden 28, balık örneklerinden ise 10 adet bakteri suşu izole edilmiştir. Bu 38 izolattan 21 tanesi Gram negatif, 17 tanesi de Gram pozitif olarak tanımlanmıştır. Gram negatifler bakterilerin dağılımı; yedi adet şubat ayı su örnekleri, dokuz adet ağustos ayı su örnekleri ve beş adet balık örnekleri şeklinde iken, Gram pozitiflerin dağılımı; dokuz adet şubat ayı su örnekleri, üç adet ağustos ayı su örnekleri ve beş adet balık örnekleri şeklinde olmuştur. Çalışmada toplamda 20 farklı bakteri türü izole edilmiştir. Şubat ve ağustos aylarında ortak olarak izole edilen bakteriler *Micrococcus luteus* ve *Kocuria rhizophila* olmuştur. Hem lagün su örneklerinden hem de incelenen balıklardan ortak olarak izole edilen bakteri türleri ise *Pseudomonas luteola*, *Pseudomonas stutzeri*, *Kocuria kristinae* ve *Kocuria rhizophila*'dır.

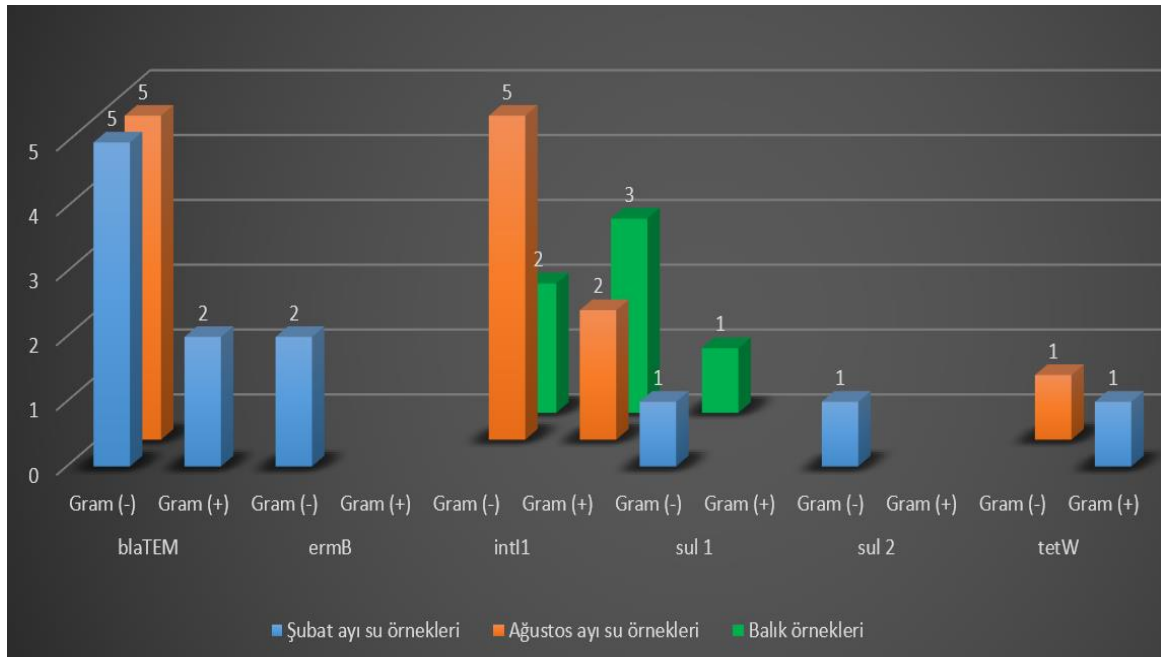


Şekil 8. İzole edilen suşların dağılımı.

4.4. PCR Bulguları

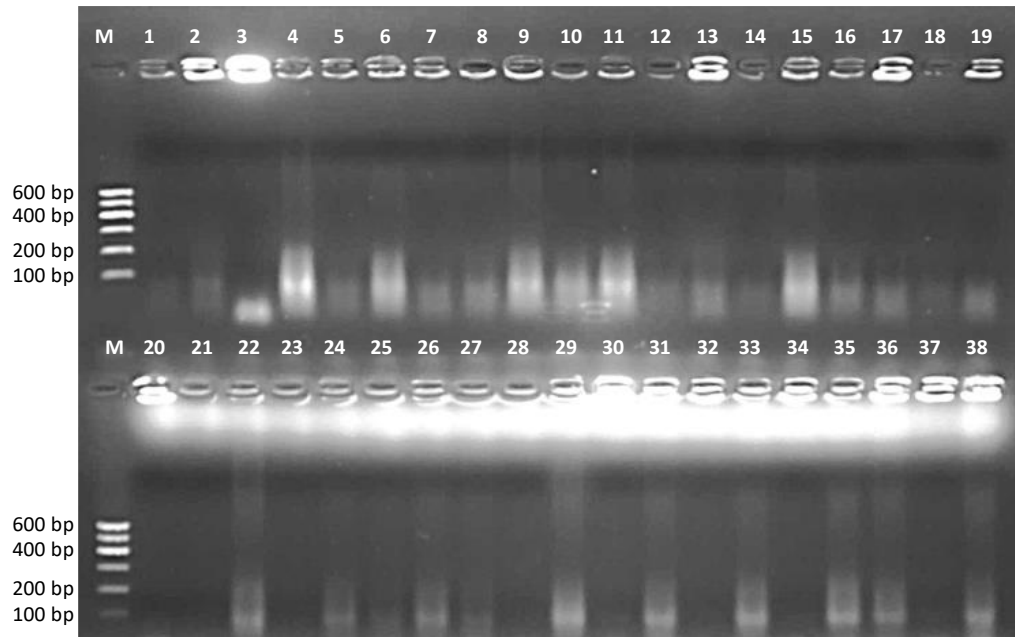
Çalışmada incelenen 16 antibiyotik direnç geni (*aadA1*, *ampC*, *blaTEM*, *cfr*, *dfrA1*, *ermB*, *floR*, *intI1*, *mphA*, *qnrA1*, *sul1*, *sul2*, *sul3*, *tetA*, *tetB*, *tetW*) sucul ortamlarda en çok çalışılan genler arasından seçilmiş olup yapılan moleküler incelemede, 38 izolatta *blaTEM* ve *intI1* %31,57, *ermB*, *sul1* ve *tetW* %5,26, *sul2* ise %2,63 oranında tespit edilmiştir. Kalan 10 direnç

genine ise rastlanmamıştır. *BlaTEM* genlerinin tamamı su örneklerinden izole edilen bakteriden tanımlanmıştır. Şubat ayındaki yedi izolat (beş Gram negatif, iki Gram pozitif) ile ağustos ayındaki beş izolat (beş Gram negatif) *blaTEM* için pozitif reaksiyon vermiştir. *Int1* genlerinin %58,33'ü ağustos ayı su örneklerinden (beş Gram negatif, iki Gram pozitif), %41,66'sı balık örneklerinden (iki Gram negatif, üç Gram pozitif) izole edilen bakterilerden elde edilmiştir. *ErmB* genlerinin tamamı şubat ayı su örneklerinden izole edilen suşlarından (iki Gram negatif) elde edilmiştir. *Sul1* genlerinin biri şubat ayı su izolatından (bir Gram negatif) diğeri ise balık örneklerinden (bir Gram negatif) elde edilmiştir. *TetW* genlerinin tamamı su örneklerinden izole edilen suşlardan elde edilmiş olup, şubat ayı (bir Gram pozitif), ağustos ayı (bir Gram negatif) şeklinde sonuçlanmıştır. Tanımlanan tek *sul2* direnç geni şubat ayı su örneğinden izole edilen bir adet Gram negatif bakteriden elde edilmiştir.

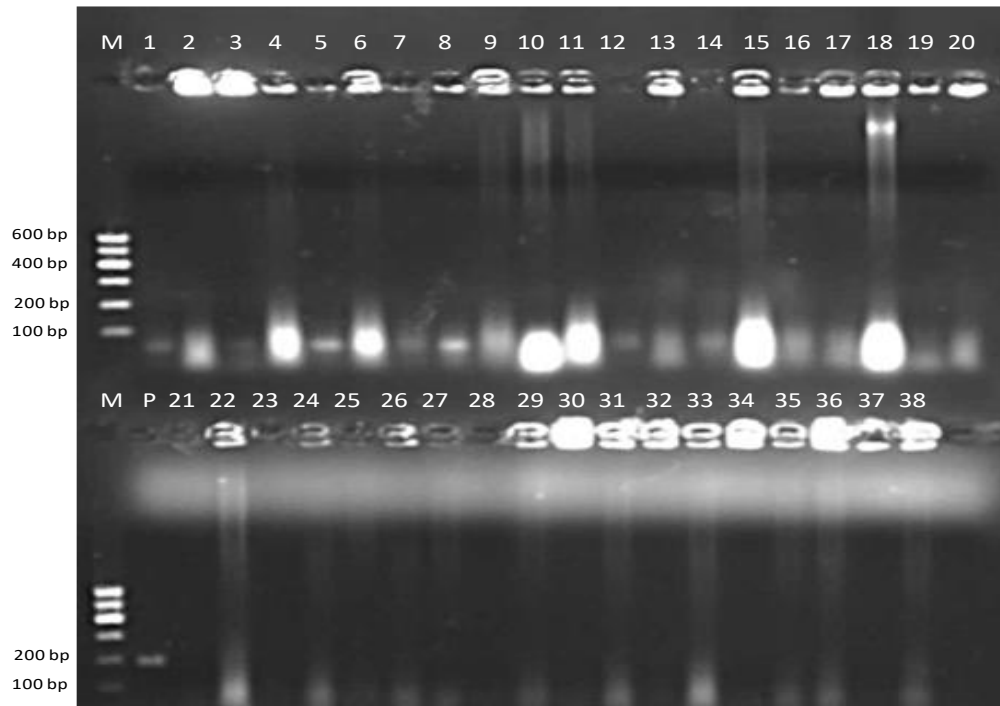


Şekil 9. Pozitif çıkan direnç genlerinin dağılımı.

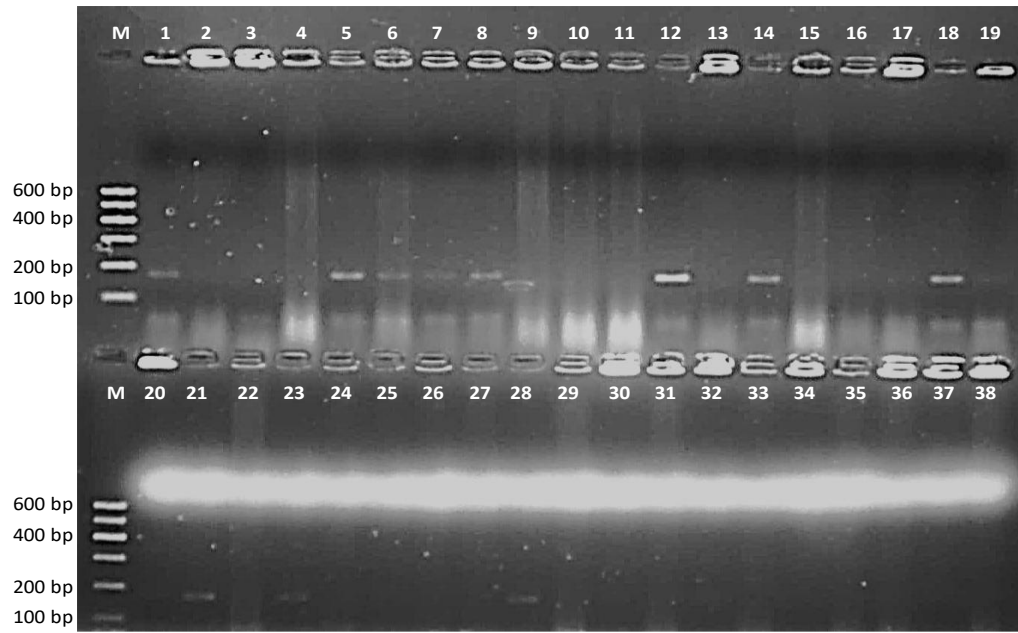
Antibiyotik direnç genlerinin jel elektroforez işlemi sonrası görüntüleri, Resim 13-27'de gösterilmiştir.



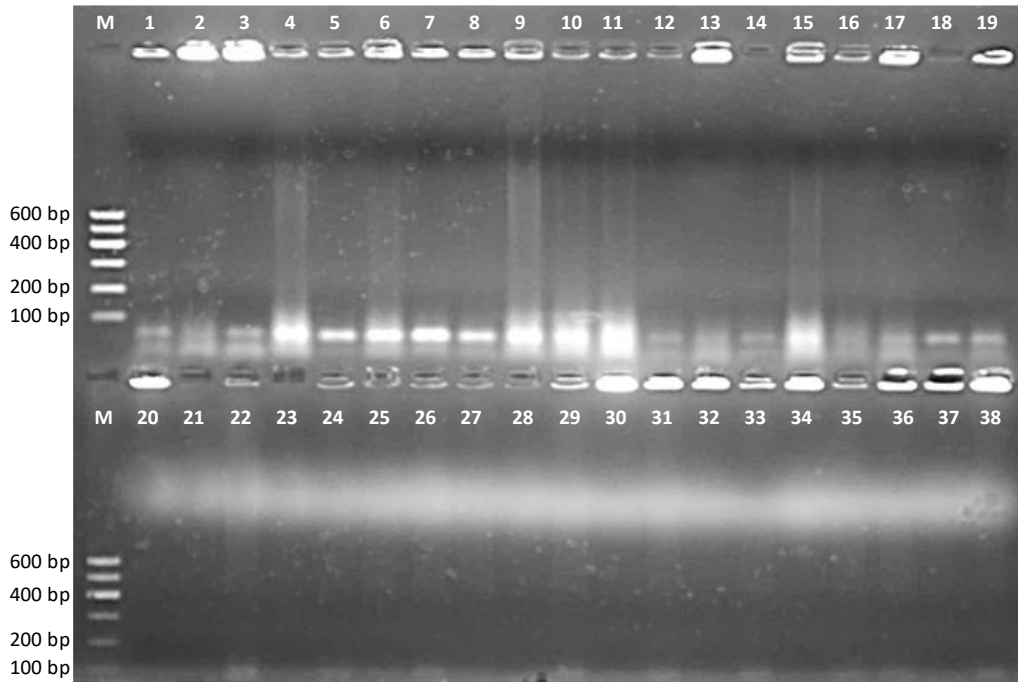
Resim 12. *AacA1* direnç geni. M: Marker 100 bp



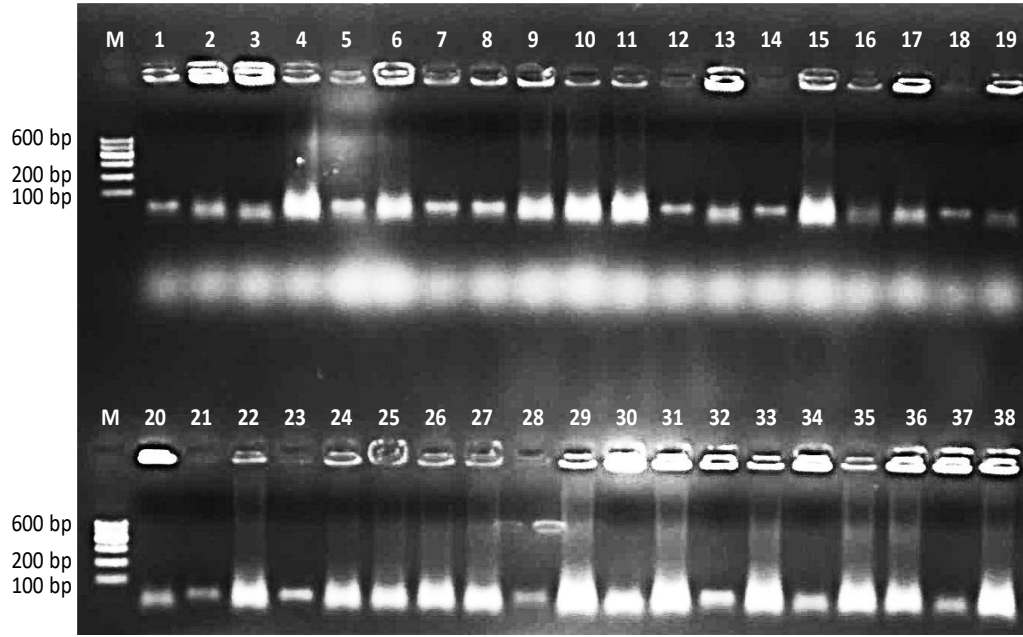
Resim 13. *AmpC* direnç geni. M: Marker 100 bp, P: Pozitif kontrol (*E. coli*) 190 bp



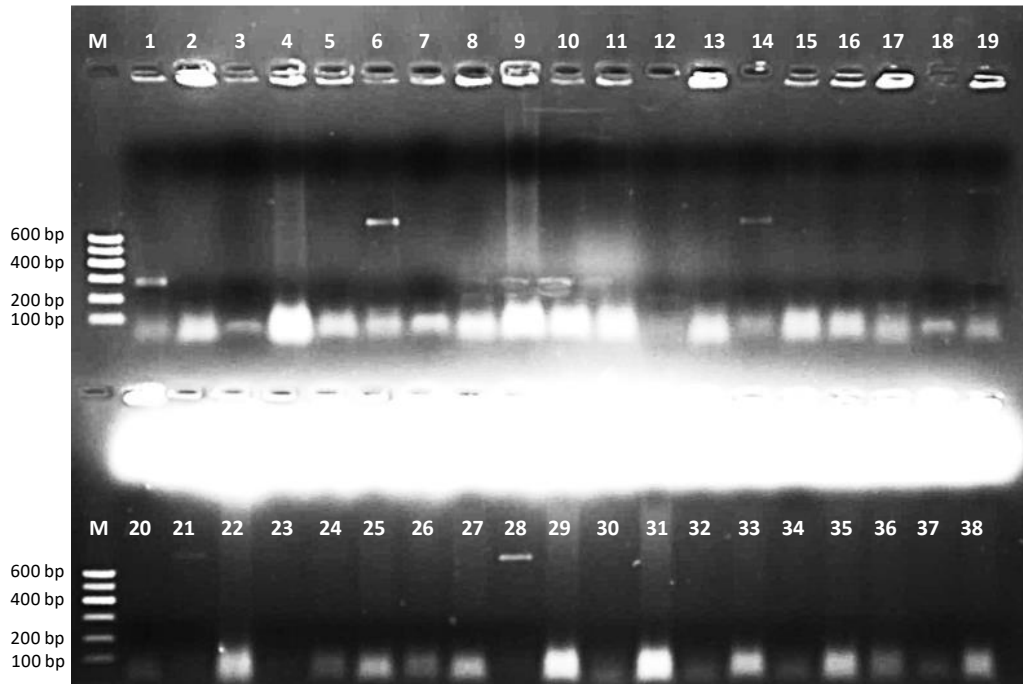
Resim 14. *BlaTEM* direnç geni. M: Marker 100 bp



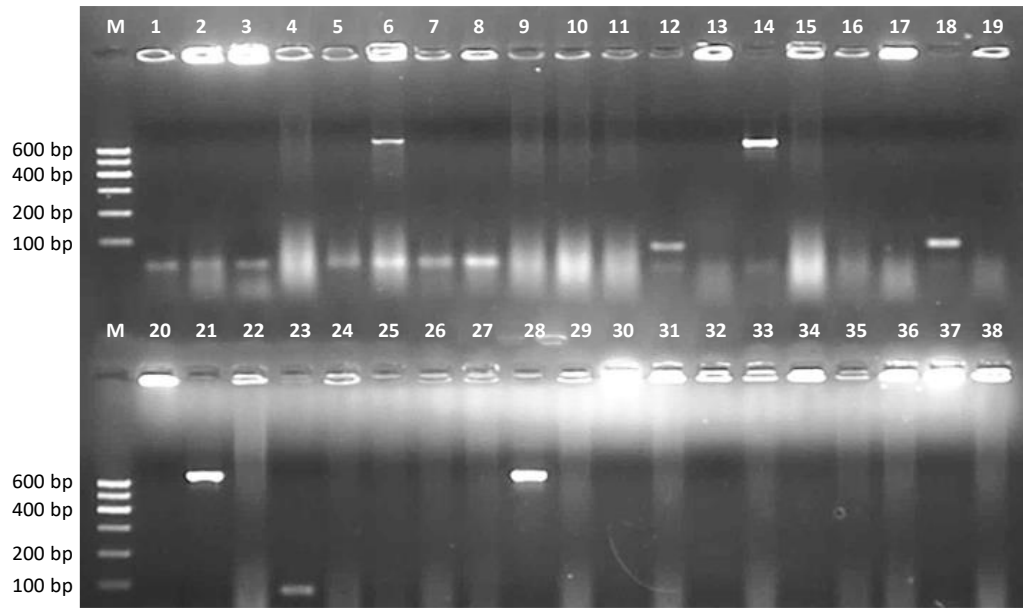
Resim 15. *Cfr* direnç geni. M: Marker 100 bp



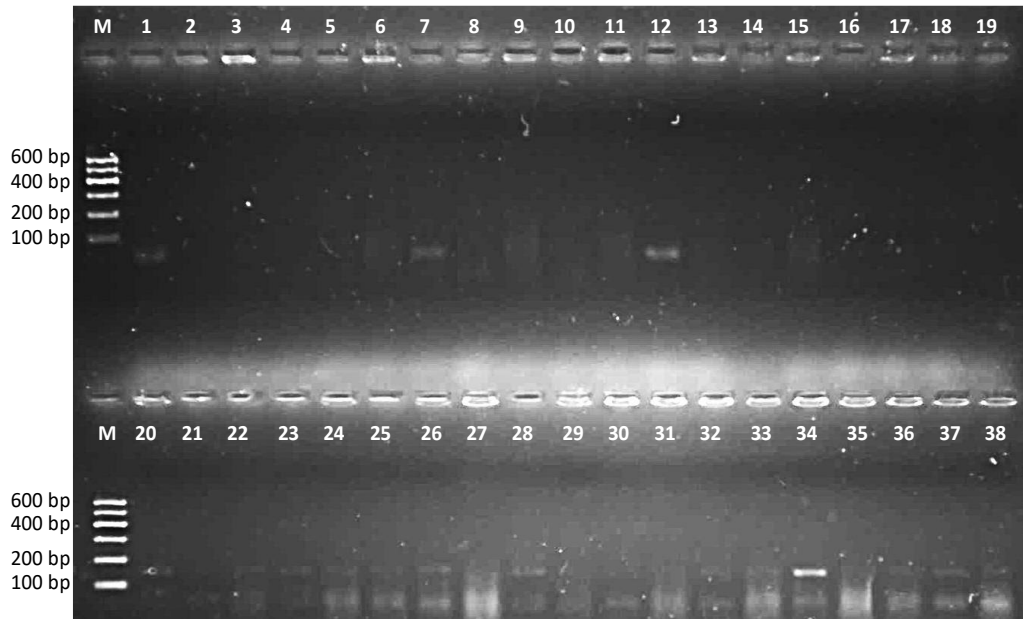
Resim 16. *DfrA1* direnç geni. M: Marker 100 bp



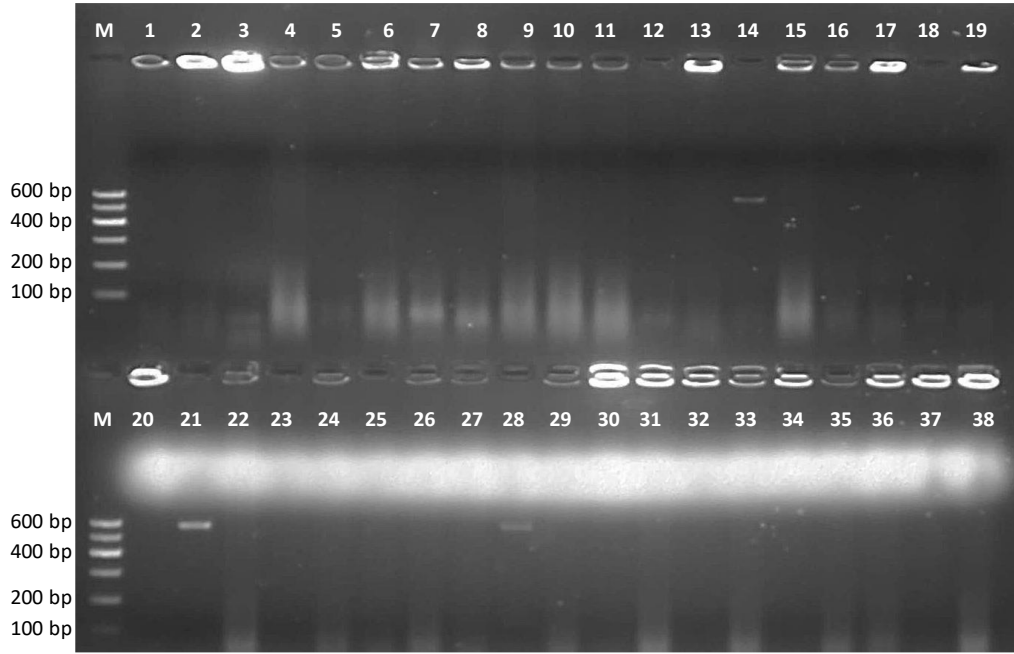
Resim 17. *ErmB* direnç geni. M: Marker 100 bp



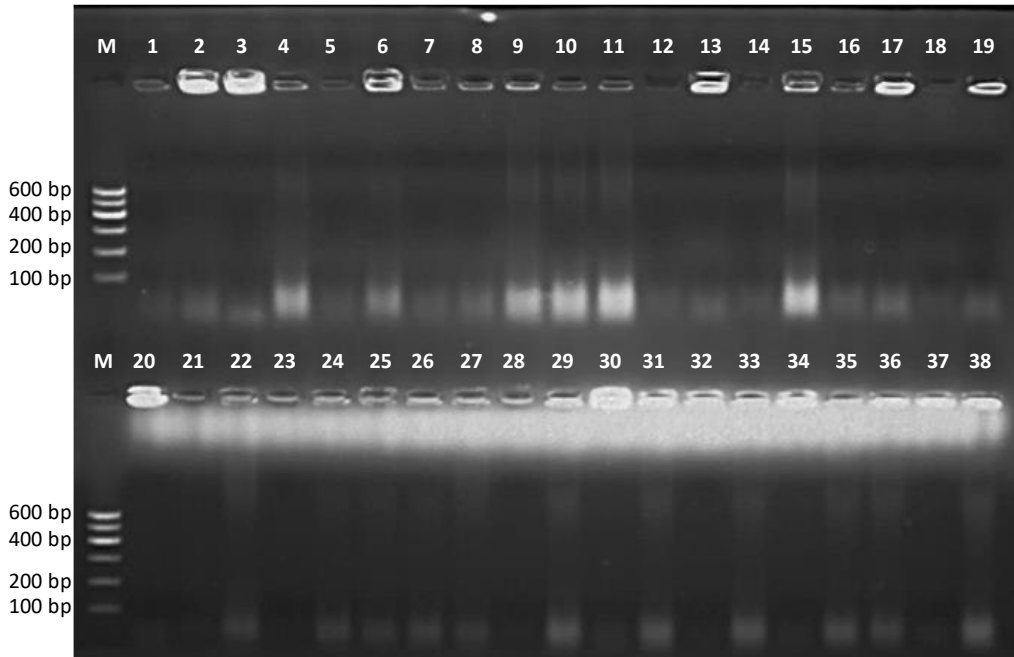
Resim 18. *FloR* direnç geni. M: Marker 100 bp



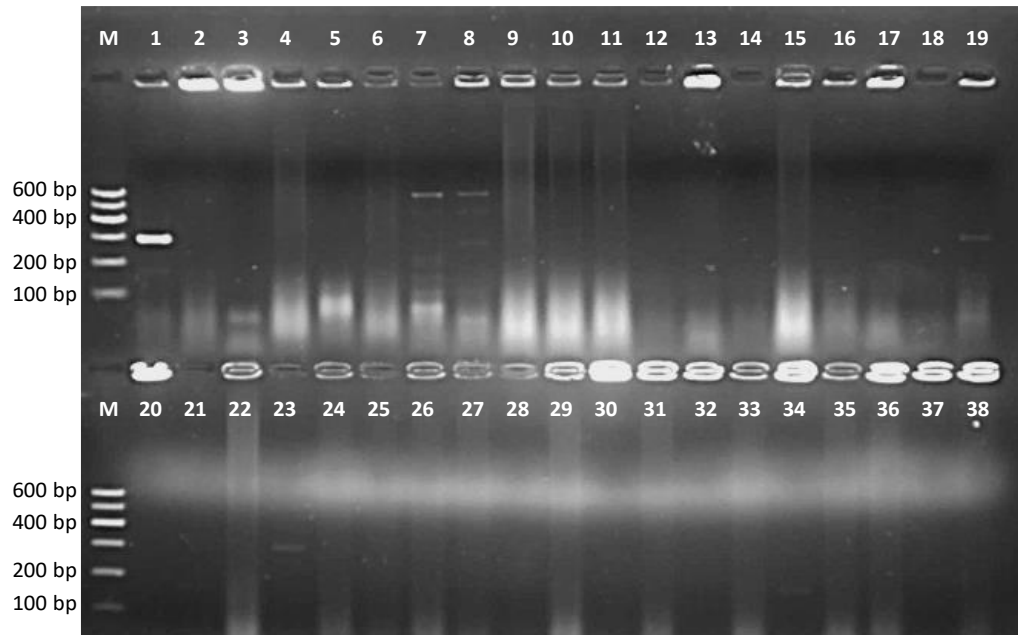
Resim 19. *IntI1* geni. M: Marker 100 bp



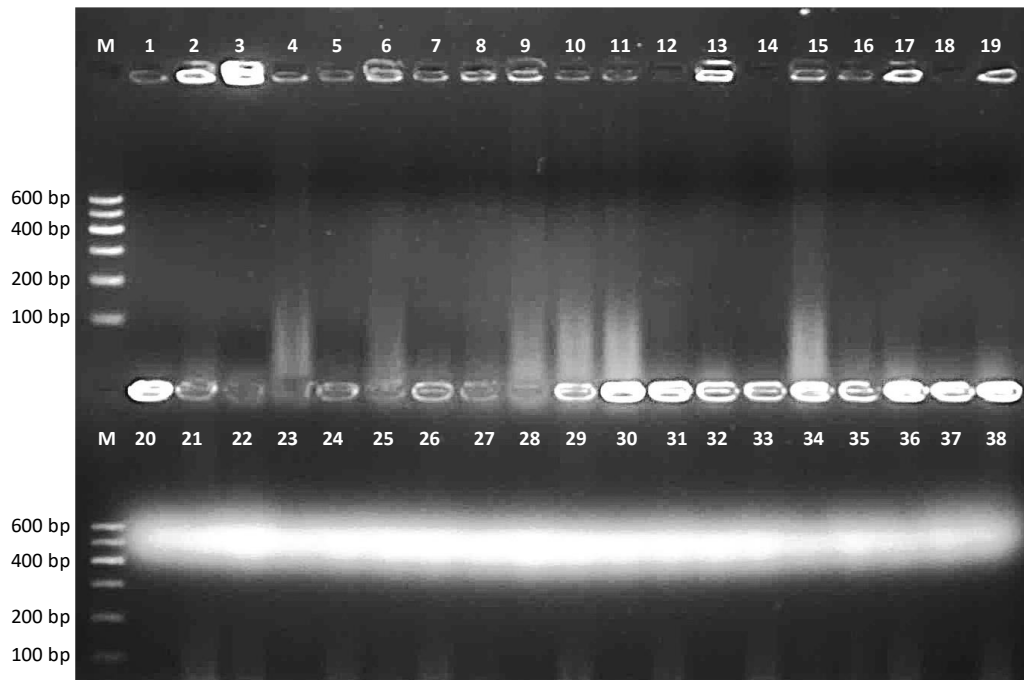
Resim 20. *MphA* direnç geni. M: Marker 100 bp



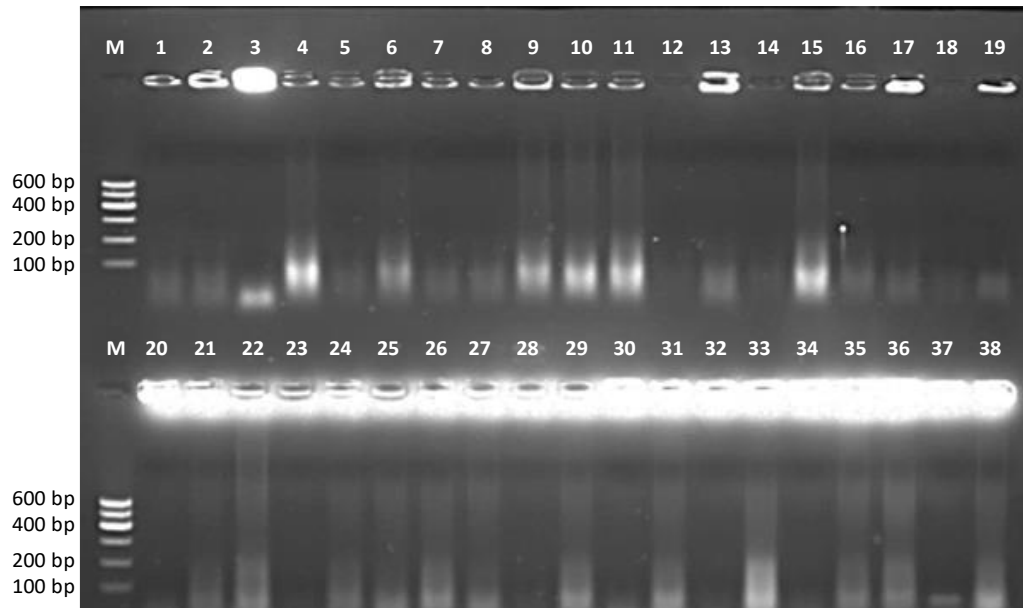
Resim 21. *QnrA1* direnç geni. M: Marker 100 bp



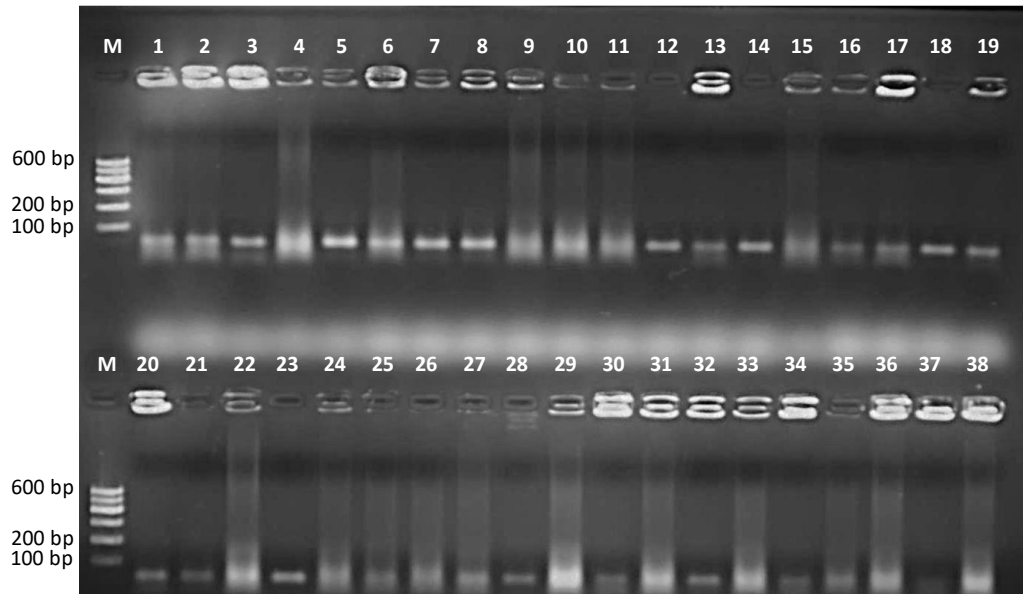
Resim 22. *Sul1* direnç geni. M: Marker 100 bp



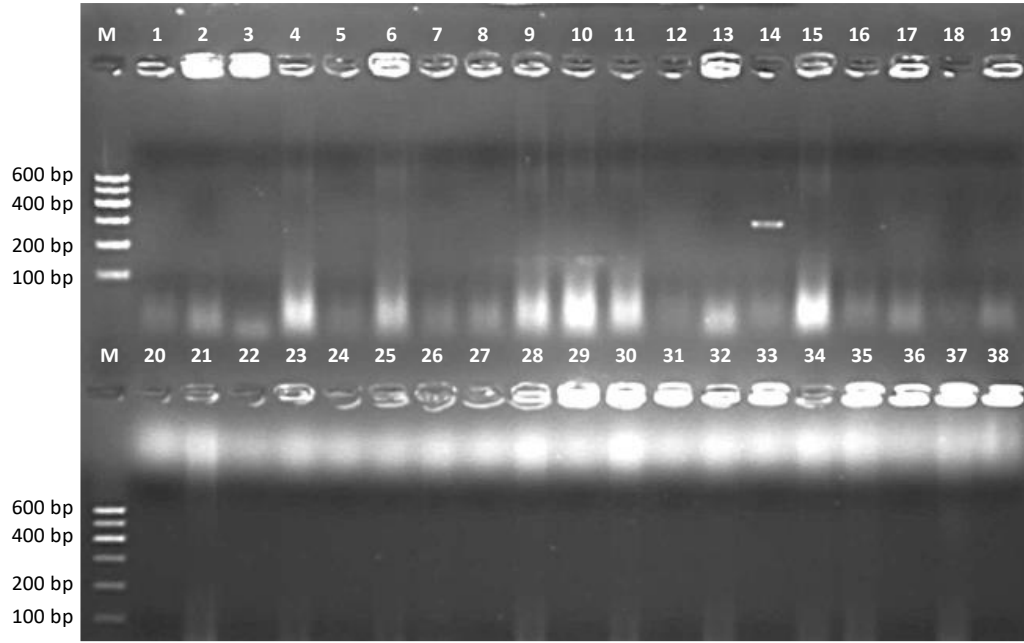
Resim 23. *Sul2* direnç geni. M: Marker 100 bp



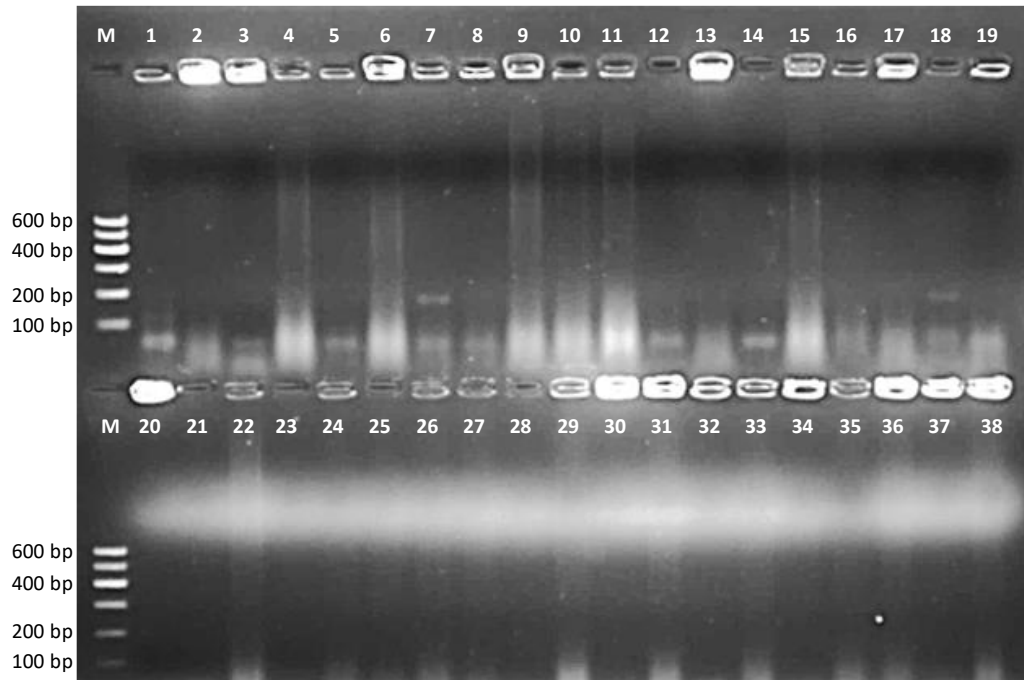
Resim 24. *Sul3* direnç geni. M: Marker 100 bp



Resim 25. *TetA* direnç geni. M: Marker 100 bp



Resim 26. *TetB* direnç geni. M: Marker 100 bp



Resim 27. *TetW* direnç geni. M: Marker 100 bp

Tablo 17. Direnç genleri PCR sonuçları.

İzolat No.	<i>aadA1</i>	<i>ampC</i>	<i>blaTEM</i>	<i>cfr</i>	<i>dfrA1</i>	<i>ermB</i>	<i>floR</i>	<i>intI1</i>	<i>mphA</i>	<i>qnrA 1</i>	<i>sul 1</i>	<i>sul 2</i>	<i>sul 3</i>	<i>tetA</i>	<i>tetB</i>	<i>tetW</i>
1	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
8	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
19	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
23	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
37	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

5. TARTIŞMA

Dünya nüfusunun yaklaşık %45'inin kıyı şeritlerinin 100 km yakınında yaşadığı bilinmektedir (Zhu ve diğerleri, 2017). Kıyı şeritlerinin %13'ünü kıyı lagünleri oluşturmaktadır (Barnes, 1980). Diğer denizel ortamlara kıyasla daha hassas olan lagün alanlarında, insan faaliyetleri sonrasında meydana gelen değişimler çevre, hayvan ve toplum sağlığı açısından aslında son derece önemlidir.

Canlılarda hastalıklara sebep olan etkenlerin başında bakteriler gelmekte ve bakteri kaynaklı hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı ise bu bakterilerce direnç kazanılmaktadır. Su ekosistemleri antimikrobiyal dirençli bakterilerin ve bunların ihtiva ettiği direnç genlerinin edinilmesi ve yayılması için ideal ortamlardır (Zhu ve diğerleri, 2017). Bu ekosistemlerde (yeraltı, yer üstü suları, akuakültür, sediment vb. alanlarda) tespit edilen antimikrobiyal direnç genleri insan faaliyetleri sonucu ortaya çıkan kirliliğin bir göstergesi olup bu alanlarda tespit edilmeleri nedeniyle çevresel kirlletici olarak nitelendirmiştir (Altuğ ve diğerleri, 2013; Rysz ve Alvarez, 2004).

Yapılan bilimsel araştırmalar sonucunda antibiyotik direnç genlerinin çevresel ortamlarda tespit edilmesi çevresel kirlilik göstergesi olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından antibiyotiklere karşı kazanılan direnç insanlığın karşı karşıya kaldığı ilk on küresel halk sağlığı tehdidinden biri olarak tanımlanmıştır (WHO, 2019). Antibiyotik direnç genlerinin çevresel bakterilerden insan patojenlerine aktarılmasında potansiyel yollardan biri olan su ortamları ile etkileşim, dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve enfeksiyonların tedavisinde başarı oranının düşmesi gibi toplum sağlığı açısından ciddi sorunlara neden olmaktadır (Altuğ ve diğerleri, 2013; Chen ve diğerleri, 2013).

Çevresel ortamların bir parçası olan yaban hayatının insan faaliyetlerinden etkilendiği gerçeği çoğunlukla göz ardı edilmektedir (Dolejska, 2020). Antibiyotik dirençli bakteri ve direnç genleri açısından en zengin kaynaklar arasında, insan faaliyetlerinin birer sonucu olan atık sular ve gübreler de yer almaktadır (Amábile-Cuevas, 2021). Ancak antibiyotiklere doğrudan maruz kalmasalar bile, bunların insan ve veteriner hekimliğinde yaygın kullanımından etkilenmekte olan çevresel ortamlar, dirençli patojenler için hem kaynak oluşturmakta hem de bulaşma senaryolarında önemli rol oynamaktadır (Dolejska, 2020). Bu senaryolar arasında; yetersiz altyapısı olan daha kalabalık şehirlere sahip olma eğilimi, sıvı maddelerin, çöp ve diğer atıkların sulara karışması, kuşlar ve hatta sinekler gibi canlıların hava

yoluyla antibiyotik dirençli bakterileri ve direnç genlerini taşıması gibi pek çok farklı yol yer alabilmektedir (Amábile-Cuevas, 2021).

Örneğin göçmen kuşlarda dirençli *E. coli* suşlarının ortaya çıkması, antibiyotik direnç genlerinin diğer ortamlara aktarılmasıyla da ilişkili görülmektedir. Göçmen kuşların dışkılarıyla kirlenmiş sucul ortamlar, *E. coli* patojenlerinin ve bunların direnç genlerinin çevrede yayılması açısından önemli bir risk oluşturmaktadır (Islam ve diğerleri, 2022). Ayrıca antibiyotik direnç genleri taşıyan *E. coli* suşlarının göçmen kuşlardan insanlara ve hayvanlara bulaşması, kontamine tatlı su ve deniz suyu vasıtasıyla kolayca gerçekleşebilmektedir (Ahmed ve diğerleri, 2019).

Antimikrobiyal direncin baş rolünde yer alan bakterilerde direnç daha çok kazanılmış direnç şekilde ortaya çıkmaktadır. Kazanılmış direnç iki yol ile şekillenmektedir; birincisi, mutasyon ve seçilim yoluyla ortaya çıkan dikey kalıtım, ikincisi ise benzer veya farklı türler arasında gen değişimi yoluyla ortaya çıkan yatay kalıttır. Dikey kalıtım, bakteri kromozomunda kendiliğinden gelişen bir mutasyonun, bir bakteri ve onun popülasyon içindeki soylarına direnç kazandıran doğal seçilim olayıdır (Jury ve diğerleri, 2010). Birçok bakteri türü yeni koşullara uyumlarını sağlayan mutasyonlardan sonra, olumsuz koşullarda veya çevresel değişikliklerde hayatta kalabilmektedir (Rasul ve Majumdar, 2017). Yatay kalıtım ise genellikle transformasyon, konjugasyon ve transdüksiyon denen üç yolla gerçekleşir. Antibiyotik direncinin küresel çapta yayılmasından asıl sorumlu olanın bu üç mekanizmanın oluşturduğu yatay gen transferi olduğu bilinmektedir (Amábile-Cuevas, 2021; Jury ve diğerleri, 2010).

Ayrıca bakteriler, plazmidler ve yer değiştirebilen elementler gibi hareketli genetik materyallerin sayesinde, bunların oluşturduğu gezici genlerden oluşan geniş bir havuza erişebilmektedirler. Antimikrobiyal direnç esas olarak; insanlar, hayvanlar ve doğal ortamlar arasında direnç genlerinin integronlar, transpozonlar ve plazmidler gibi mobil genetik unsurlar aracılığıyla edinilmesi yoluyla yayılır (Navarro ve diğerleri, 2023). Gram negatif bakterilerin %60'ından fazlasında bulunan R plazmidleri, antibiyotik direnç genlerinin transferinden sorumludur (Amábile-Cuevas, 2021; Jury ve diğerleri, 2010). Örneğin *Aeromonas* sp. gibi balık patojenlerinin, insanlardan izole edilen *E. coli* gibi patojenlere antibiyotiklere karşı direnç kazandıran unsurları aktarabildiğine dair epidemiyolojik ve moleküler göstergeler mevcuttur (Rasul ve Majumdar, 2017).

Başlıca antibiyotik yapıları arasında β -laktamlar, tetrasiklinler, sulfonamidler, aminoglikozidler, florokinolonlar, makrolidler ve trimetoprim bulunmaktadır. İlk kez 1935'te tanıtılan sulfonamidler, çiftlik hayvanları ile insanlarda bakteri ve protozoa enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan sentetik antimikrobiyallerdir (Zhuang ve diğerleri, 2021).

Yatay olarak aktarılan sulfonamid direnç genleri, *dfr* genlerinin aksine çok azdır. Şu anda bilinen üç sulfonamid geni olmasına rağmen, yine de bu genlerin etkili bir şekilde yayılmış olduğu görülmektedir. Bu üç sulfonamid direnç geninin, Gram negatif bakterilerde sulfonamid direncinin çoğundan sorumlu olduğu bildirilmiştir (Grape, 2006). Birbirleriyle önemli ölçüde ilişkili olan *sul1*, *sul2* ve *sul3* genlerinin MGE ile belirgin bir bağlantısı bulunmaktadır (Yu ve diğerleri, 2016).

Su habitatlarındaki bakteri topluluklarında integronların bolluğu, su kütlelerinin kirlilik derecesini gösteren bir işaret olarak kabul edilmektedir (Lupo ve diğerleri, 2012). Hem yatay gen aktarımının hem de çoklu ilaç direncinin iyi bir göstergesi olan ve sıklıkla çevresel ve klinik bakteri popülasyonlarında tespit edilen *sul1* geni, genellikle diğer direnç genlerini de içeren konjuge plazmidler üzerindeki sınıf 1 integronlarda bulunurken, *sul2* geni çoğunlukla küçük ve konjugatif olmayan plazmidlerde bulunmaktadır (Blanco-Picazo ve diğerleri, 2020; Sköld, 2000). Ayrıca dünyanın farklı bölgelerinde gerçekleştirilen çeşitli bilimsel çalışmalar *sul1* ve *intI1* genleri arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Chen ve diğerleri, 2016; de los Santos ve diğerleri, 2021).

En yaygın trimetoprim direnç geni olan *dfrA1* ise hem sınıf 1 hem de sınıf 2 integronlarda bulunabilmektedir (Jury ve diğerleri, 2010). *IntI1*, *sul1*, *tetW*, *blaTEM* gibi bazı direnç genlerinin doğal ortamlarda tespiti, çevresel antimikrobiyal direncin bir göstergesi olarak kabul görmektedir (Nappier ve diğerleri, 2020).

TetA geninin tetrasiklin ve doksisisikline, *tetB* geninin tetrasiklin, doksisisiklin ve minosikline ve *tetW* geninin ise tetrasikline karşı direnç kazandırdığı aynı zamanda su ürünleri yetiştiriciliği yapılan ortamlarda yaygın olarak bulunan bir gen olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (Blanco-Picazo ve diğerleri, 2020; Jian ve diğerleri, 2021; Roberts, 2002). Tetrasiklinlere dirençte en önde gelen mekanizmalardan olan aktif akış (efflux) pompası, Gram pozitif bakterilerde küçük plazmidlerle ilişkiliyken Gram negatiflerde genellikle büyük konjugatif plazmidlerle bağlantılıdır (Jury ve diğerleri, 2010).

Dünyanın farklı yerlerinde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre sulfonamid ve tetrasiklin ailelerine ait ARG'lerin kliniklere ve hastanelere kıyasla çiftliklerde, atık su arıtma

tesislerinde, toprakta ve sucul ortamlarda daha yaygın olduğu tespit edilmiştir (Ergie ve diğerleri, 2019; Naquin ve diğerleri, 2015; Stoll ve diğerleri, 2012; Yang ve diğerleri, 2018; Zhuang ve diğerleri, 2021). Akuatik ortamlarda antibiyotik direnci üzerine gerçekleştirilen çalışmaların büyük çoğunluğunun Asya ve Avrupa'da yürütüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmalar daha çok doğal sulara (nehirler, deniz, göller, lagünler ve haliçler) yönelik çalışmalar olup, araştırmalar sonucunda *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin tüm su ortamlarındaki en baskın türler olduğu belirlenmiştir (Sánchez-Baena ve diğerleri, 2021).

WHO tarafından 2017 yılında yayınlanan listede, insan sağlığı için tehdit oluşturabilecek *Acinetobacter*, *Pseudomonas* sp. ile *E. coli*, *Klebsiella* ve *Serratia* sp. gibi çeşitli *Enterobacteriaceae* türlerini de kapsayan bir çok dirençli ve su kaynaklı bakteri türleri yer almıştır (Tacconelli ve Magrini, 2017). Ayrıca 2024 yılı itibariyle bu liste yukarıda belirtilen türler açısından güncelliğini korumaktadır (WHO, 2024). *Enterobacteriaceae* ailesinin birçok üyesi kromozomal β -laktamaz genlerine sahiptir. Ancak bu genlere sahip diğer birçok gram negatif bakteri de bulunmaktadır. Bunlar arasında *Aeromonas*, *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* cinsleri önde gelmektedir. *AmpC* ve *blaTEM* genleri penisilin, ampisilin ve sefalosporinlerin birçoğunun inaktive olmasını sağlayan β -laktamaz üretiminde görevli genlerdir (Bailey ve diğerleri, 2011; Mroczkowska ve Barlow, 2008; Szabo ve diğerleri, 2005). Tanımlanan ilk β -laktamaz, *ampC* geni tarafından kodlanmıştır. Bu gen yapısal olarak düşük düzeyde eksprese edilmesine rağmen, mutasyonlar genin aşırı ekspresyonuna neden olabilmektedir. Ayrıca çeşitli *bla* genlerini taşıyan birçok plazmid kaynaklı β -laktamaz da bulunmaktadır (Reygaert, 2018).

Birçok Gram negatif bakteride doğaları gereği, dış zarlarını geçemeyen makrolidlere karşı bir direnç görülmektedir. 1999'a kadar *ermB* geninin büyük çoğunluğunun Gram pozitif türlerden kaynaklandığı bilinirken artık hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerden izole edilebilmektedir. Gram pozitif bakteriler bu antibiyotiklerin etkilerini ortadan kaldırmak için hedef bölgenin değiştirilmesi, makrolidlerin aktif akış pompaları yoluyla atılması ve plazmidler üzerinde kodlanan enzimler tarafından ilacın doğrudan inaktivasyonu içeren üç direnç mekanizmasından herhangi birini kullanabilmektedir (Jury ve diğerleri, 2010; Roberts, 2002). *ErmB* geninin daha çok enterokok ve pnömokok cinsi bakterilerin plazmidlerinde, konjugatif ve konjugatif olmayan transpozonlarında bulunduğu bildirilmiştir (Munita ve Arias, 2016).

Su ürünleri yetiştiriciliği yapılan çeşitli ortamlarda sıklıkla *blaTEM*, *tetA*, *tetB*, *sul1*, *sul2*, *sul3*, *floR*, *qnrA* ve *dfrA* direnç genleri ile karşılaşılmıştır (Watts ve diğerleri, 2017). Qnr genleri kinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç oluşumuna aracılık eden, plazmid kaynaklı genler

olarak bilinmektedir (Amábile-Cuevas, 2021). Ancak klinik izolatlarda kinolon direnç genleri hem kromozomal hem de plazmid kaynaklı olarak da bulunabilmektedir. Siprofloksasin, levofloksasin ve nalidiksik asit gibi antibiyotiklere karşı direnç kazandırdığı bilinen *qnrA* geni (Al-Rafyay ve diğerleri, 2021; Castanheira ve diğerleri, 2007; Poirel ve diğerleri, 2006) genellikle bir integron içinde bulunmakta ve sıklıkla *sul1* geni birlikte tespit edilebilmektedir (Jury ve diğerleri, 2010).

Sudaki bakteriler lokalize olmamaları nedeniyle topraktakilere göre genellikle çok daha düşük yoğunlukta bulunurlar. Bu da mikrobiyal topluluk yapısının tespit edilmesi ve karşılaştırılmasında zorluklara neden olabilmektedir (Ding ve He, 2010). Sudaki bakteri topluluklarına ilişkin kültür temelli çalışmaların büyük çoğunluğu ya dışkı kökenli bakterilere ya da iyi bilinen insan patojenlerine odaklanmaktadır. Ancak bir ekosistemdeki her bakteri, direnç genlerinin yayılmasında hem rezervuar hem de vektör olarak rol oynayabilmektedir (Almakki ve diğerleri, 2017).

Kültüre dayalı yöntemler antimikrobiyal direncin izlenmesi için oldukça caziptir. Çünkü klinik önemi bilinen bir bakteri hedef olarak seçilebilmektedir. Ayrıca klinik direnç seviyelerini tanımlamada yararlanılan yöntemler (örneğin Kirby-Bauer disk difüzyon) iyi standardize edilmiş olup ve çalışılan hedef bakterinin canlılığı devam etmektedir. Bu bakteri izolatları daha sonra, direnç geni taşıyan MGE'nin tanımlanması, suşlar arasındaki filogenetik ilişkilerin ortaya çıkarılması, çoklu ilaç direnç testleri, sekans tabanlı tiplendirme veya tüm genom dizilimi gibi daha ileri analizlere de tabi tutulabilmektedir (Liguori ve diğerleri, 2022).

Bununla birlikte, antimikrobiyal direncin izlenmesi için kültür yöntemlerinde karşılaşılan birtakım zorluklarda bulunmaktadır. Atık su ve yüzey suyu ortamlarında hedef olarak seçilebilecek çok sayıda cins ve tür bulunmasına rağmen, bu ortamlarda bulunan yüksek miktardaki arka plan mikroorganizmaların varlığı ve çevresel mikropların büyük çoğunluğunun kolayca kültüre alınamaması bu zorluklardan bazılarıdır. Bu nedenle belirli bir çevresel rezervuarda bulunan geniş direnç geni havuzunun büyük bir kısmı kültüre dayalı yöntemlerde gözden kaçabilmektedir (Liguori ve diğerleri, 2022). Ayrıca laboratuvar ortamlarında gerçekleştirilen, özellikle antimikrobiyal duyarlılık testlerinin *in vivo* koşulları tam olarak simüle etmeyebileceği de bilinmektedir (Inglis, 2000).

Fransa'da Lez Nehri, Mauguio Lagünü ve Salagou Gölü'nde kültüre dayalı yapılan çalışmada *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Shewanella* ve *Vibrio* cinsi dört ortak bakteri tespit edilmiştir. Mauguio Lagünü'nden elde edilen bakteri toplulukları, tatlı sulardan elde edilenlere

kıyasla antibiyotiklere karşı daha yüksek direnç göstermiş, bunda da tuzluluğun suda yaşayan bakteri topluluklarının antimikrobiyal maddelere karşı genel direncini etkileyen önemli bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır (Almakki ve diğerleri, 2017).

Gholami (2012) tarafından Karataş lagününde yapılan çalışmada iki farklı dönemde alınan lagün suyu örneklerinden *Sphingomonas paucimobilis*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Pseudomonas stutzeri* ve *Vibrio alginolyticus* gibi bakteriler izole edilmiştir. Bunlar arasından sadece *Sphingomonas paucimobilis* her iki dönemde de izole edilen tek bakteri olmuştur. Uygulanan antibiyogram testlerine göre; *Sphingomonas paucimobilis* izolatlarında ampisilin, enrofloksasin, sulfametoksazol ve eritromisin direnci, *Vibrio parahaemolyticus* izolatlarında ampisilin direnci tespit etmiştir.

Gürün (2014) Güllük körfezinde yaptığı çalışmada deniz suyundan *E. coli*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Myroides* sp., *Micrococcus luteus*, *Kocuria kristinae* gibi bakterileri izole etmiştir. Altuğ ve diğerleri (2013) tarafından yapılan çalışmada Marmara denizi su örneklerinde yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde *E. coli*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas luteola*, *Sphingomonas paucimobilis* ve *Micrococcus luteus* tespit edilmiştir.

Güllük körfezinde yapılan başka bir çalışmada ise su ve sedimentten alınan örneklerden *V. alginolyticus*, *V. parahaemolyticus*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Myroides* sp., *Micrococcus luteus*, *Kocuria kristinae*, *E. coli*, *Acinetobacter lwoffii* izole edilmiş ve bu izolatlarla yapılan disk difüzyon antibiyotik duyarlılık testlerinde;

Sudan izole edilen;

- 38 adet *Sphingomonas paucimobilis* izolatının %71,05'inin ampisiline, %31,57'sinin tetrasikline, %26,31'nin oksitetrasikline ve %98,37'sinin sulfametoksazole dirençli olduğu tespit edilmiştir.
- Üç adet *Acinetobacter lwoffii* izolatının tamamı ampisilin ve sulfametoksazole direnç gösterirken, tetrasikline tam, oksitetrasikline ise orta derece duyarlılık göstermiştir.
- 30 adet *E. coli* izolatın %78,5'i ampisiline, %71,4'ü tetrasikline, %75'i oksitetrasikline ve %92,9'u sulfametoksazole direnç göstermiştir.
- Beş adet *Myroides* sp. izolatının tamamı ampisiline ve sulfametoksazole direnç gösterirken %66,6'sı hem tetrasikline hem de oksitetrasikline direnç göstermiştir.
- Dört adet *Kocuria kristinae* izolatının tamamı ampisilin, tetrasiklin ve sulfametoksazole direnç göstermiş ancak %50'sinin oksitetrasikline dirençli olduğu görülmüştür.

- Dört adet *Micrococcus luteus* izolatının yarısı ampisilin ve tetrasikline direnç gösterirken, tamamı sulfametoksazole direnç ve yine tamamı oksitetrasikline orta derece duyarlılık sergilemiştir.

Sedimentten izole edilen;

- 14 adet *V. alginolyticus*'un tamamı ampisilin, tetrasiklin ve sulfametoksazole dirençli iken %67'si oksitetrasikline direnç göstermiştir.
- 13 adet *V. parahaemolyticus* izolatın tamamının yukarı bahsedilen tüm antibiyotiklere direnç gösterdiği tespit edilmiştir.
- 12 adet *Myroides* sp. izolatının tamamı da bahsedilen tüm antibiyotiklere direnç göstermiştir (Altuğ ve diğerleri, 2020).

Avustralya'nın farklı bölgelerinde yer alan çeşitli akuakültür kaynaklarından izole edilen bakteriler arasında *Hafnia alvei* ve *Micrococcus* sp. izole edilmiş ve bu bakterilerden yalnızca bir *Hafnia alvei* suşunun ampisilin, amoksisilin, sefalekssin, sefalotin, florfenikol, eritromisin ve sulfametoksazole dirençli olduğu, *Micrococcus* sp.'nin ise yalnızca nalidiksik aside direnç gösterdiği tespit edilmiştir (Akinbowale ve diğerleri, 2006).

Sucul ortamlarda yaşayan canlıların bakteriyel bulaşmaya maruz kalmaları kaçınılmazdır. Özellikle tuzlu sularda yaşayan balıkların ozmoregülasyonu sağlamak için bir miktar su içtikleri de bilinmektedir (Evans, 2008). Çipuralar üzerine yapılan bir çalışmada *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas putida* ve *Kocuria rhizophila* izole edilmiştir. *Pseudomonas stutzeri* ile *Pseudomonas putida* için yapılan antibiyogram testlerinde florfenikol direnci gözlemlenmiştir. *Pseudomonas stutzeri* deniz suyu ve sedimentinde görülebilen bir bakteri iken *Pseudomonas putida* ve *Kocuria rhizophila*'nın balıklar için patojen, *Pseudomonas stutzeri* ile *Pseudomonas putida*'nın insanlar için fırsatçı patojen olduğu belirtilmiştir (Salgueiro ve diğerleri, 2020).

Ülkemizde Canak ve Akaylı (2019) tarafından çipuralarda yapılan çalışmada sucul ortamlarda bulunabilen bir bakteri türü olan *Pseudomonas stutzeri*'nin yanı sıra *Micrococcus luteus* ve *Staphylococcus* sp. izole edilmiştir. Yapılan antibiyogram testlerinde; *Micrococcus luteus*'un ampisilin, eritromisin, florfenikol ve oksitetrasikline tam, enrofloksasine ise orta derece duyarlı, *Pseudomonas stutzeri*'nin eritromisine dirençli, enrofloksasine tam, ampisilin, florfenikol ve oksitetrasikline ise orta derece duyarlı, *Staphylococcus* sp.'nin florfenikol ve ampisiline dirençli, enrofloksasine tam, eritromisin ve oksitetrasikline ise orta derece duyarlı olduğu belirtilmiştir.

Parın ve diğerleri (2016) Ege Bölgesi'ndeki çeşitli ticari balık işletmelerinden 2013 yılında hastalık belirtisi gösteren 100'er adet yavru levrek (*Dicentrarchus labrax*) ve çipura (*Sparus aurata*) almışlar ve karaciğer, dalak, böbrek ve kalp gibi iç organlardan yapılan ekimler sonucunda *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* suşlarını tanımlamışlardır. Antibiyotik duyarlılığını belirlemek için uyguladıkları mikro dilüsyon testine göre *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* suşlarının kloksasiline %85,7 sefoperazona ve ampisiline %23 dirençli olduğu tespit edilmiştir.

Boyacıoğlu ve diğerleri (2015) tarafından Batı Ege Bölgesi'nde yapılan bir çalışmada alabalık üretimi yapılan farklı ticari işletmelerden hastalık belirtisi gösteren 220 gökkuşağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) yavrusu alınmış ve bunların böbrek, karaciğer, dalak ve beyinlerinden toplamda 26 *Flavobacterium psychrophilum* suşu izole edilmiştir. Agar dilüsyon yöntemi ile doksisisiklin, enrofloksasin ve florfenikol duyarlılığı test edilmiş olup 26 izolatin enrofloksasine %12, florfenikole %19 ve doksisisikline %38 oranında dirençli olduğu tespit edilmiştir.

Çoğunlukla insanlardaki hastalık vakalarından izole edilen *Kocuria kristinae* ile ilgili, Dudeja ve diğerleri (2013) tarafından yapılan bir çalışma ile izole edilen bakterinin penisilin, eritromisin, sulfametoksazol/trimetoprim, seftazidim, gentamisin, amikasin ve siprofloksasine dirençli olduğu belirlenmiştir.

Marques ve diğerleri (2023), boa yılanından izole ettikleri *Kocuria kristinae*'nin sulfametoksazol/trimetoprim, tetrasiklin ve eritromisine tam, kloramfenikol, enrofloksasin ve doksisisikline orta seviye dirençli, gentamisine ise duyarlı olduğunu gözlemlemişlerdir. Daha önce deniz hayvanlarında varlığı rapor edilmemiş olan *Kocuria kristinae*, ilk kez Meng ve diğerleri (2023) tarafından sarı şarlatan (*Larimichthys crocea*) balığından izole edilmiş ve sucul canlılarda da görülebileceği fikri ortaya konmuştur.

Çalışmamızda şubat ayı Acı su bölgesi su örneklerinden ve sardalya (*Sardinella maderensis*) balığından izole edilen *Kocuria kristinae* suşlarında aranan antibiyotik direnç genlerinden hiçbirine rastlanmamıştır.

Pekala ve diğerleri (2018) Polonya'da hastalık belirtisi gösteren iki farklı alabalık türünün karaciğer dalak gibi iç organlarından *Kocuria rhizophila* ile *Micrococcus luteus* izole etmişlerdir. Disk difüzyon yönteminde *Kocuria* ve *Micrococcus* suşlarının flumekuvin, oksolinik asit ve sulfonamide karşı dirençli, enrofloksasin, neomisin ve sulfonamid/trimetoprime karşı

orta derece duyarlı, β -laktamlar, makrolid, amfenikol ve tetrasiklinlere karşı ise duyarlı olduğunu saptamışlardır.

Şubat ayı Merkez, ağustos ayı Acı su bölgesi su örnekleri ile kefal (*Chelon saliensis*) balığından izole edilen *Kocuria rhizophila* suşlarında tüm direnç genleri negatif sonuç vermiştir. Şubat ve ağustos aylarında alınan su örneklerinden izole edilen dört adet *Micrococcus luteus* suşundan yalnızca ağustos ayında izole edilen bir suшта *intI1* genine rastlanmış diğer genler izole edilememiştir.

Kocuria rosea genellikle insanlarda hastalık vakalarından izole edilse de aynı zamanda doğada yüksek mineral içerikli yer altı suları ve petrol kaynakları gibi olağanüstü koşullardan da izole edildiği bildirilmiştir (Akbari ve diğerleri, 2021; Gholami ve diğerleri, 2015; Timkina ve diğerleri, 2022).

Fowora ve diğerleri (2023) Covid-19 hastasından aldığı burun içeriğinden yaptığı ekimde *Kocuria rosea* izole etmiş, antibiyogram testinde bu bakterinin sefalosporinlere, sulfametoksazol/trimetoprim, streptomisine, ampisiline, kloramfenikol ve eritromisine dirençli, tetrasiklin ise duyarlı olduğu ortaya koymuştur.

Ağustos ayı Geren bölgesi su örneklerinden ve levrek (*Dicentrarchus labrax*) balığından izole edilmiş olan iki *Kocuria rosea* suşunun ikisi de *intI1* geni için pozitif sonuç vermiş ancak diğer direnç genlerine rastlanmamıştır.

Dünya çapında su ürünleri yetiştiriciliğinde görülen hastalıkların birçoğundan enterokokların sorumlu olduğu kabul edilmektedir (Savaşan ve diğerleri, 2016). Tuzlu suda hayatta kalmaları, enterokokların çevrelerine adaptasyonunun çok iyi bir göstergesidir (Růžicková ve diğerleri, 2020). Bazı türlerin hem tatlı hem de tuzlu suda bulunan planktonlarda da hayatta kalabildiği keşfedilmiştir. Yapılan araştırmalar, plankton miktarının artmasının aynı zamanda enterokok sayısının da artması anlamına geldiğini göstermiştir (Signoretto ve diğerleri, 2004).

Ibekwe ve diğerleri (2024) çeşitli antropojenik aktivitelerin şehir su havzalarına olan etkisini araştırmak için farklı su kaynaklarından aldıkları örneklerden birçok enterokok türü izole etmişler ve seçtikleri iki enterokok türü için tetrasiklin ve eritromisin direnç genleri varlığını incelemişlerdir. Tetrasiklin genlerinden *tetA*'nın hiçbir izolatta pozitif çıkmadığı, *ermB* direnç geninin ise farklı oranlarda pozitif olduğu sonucuna varmışlardır.

Savaşan ve diğerleri (2016) tarafından yapılan bir çalışmada Ege Bölgesi'ndeki farklı ticari balık çiftliklerinden toplanan 200 adet balık örneği incelenmiş ve izole edilen bakterilerden 26 tanesinin (%13) *Enterococcus faecalis* olduğu bildirilmiştir.

Enterococcus columbae ise ilk kez güvercinlerde tanımlanmış bir enterokok türüdür (Devriese ve diğerleri, 1990). Literatüre göre güvercinlerden izole edilen bakterilerin antibiyotiklere karşı yüksek direnç gösterebileceği bildirilmiştir (Osman ve diğerleri, 2019; Stenzel ve diğerleri, 2014).

Dolka ve diğerleri (2020) farklı zamanlarda Polonya'nın farklı bölgelerindeki güvercinlerin kloakalarından izole ettikleri 50 *Enterococcus columbae* suşunun antibiyotik direnç profilini araştırmışlar ve bu suşların 44'ünün enrofloksasine, 39'unun doksisisikline, 33'ünün eritromisine, 11'inin kloramfenikole ve yedisinin tetrasikline dirençli, bir tanesinin penisiline ve tamamının ise hem ampisiline hem de amoksisilin/klavulanik asite duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir.

Çalışmada şubat ayında İskele bölgesi su örneklerinden izole edilen *Enterococcus columbae* suşunun hem *blaTEM* hem de *tetW* direnç genini barındırdığı tespit edilmiştir.

Kırkan ve diğerleri (2018) tarafından yapılan çalışmada, Aydın ili ve çevresinde kültür balıkçılığı yapılan kuluçkahanelerden alınan 100 gökkuşağı alabalığının (*Oncorhynchus mykiss*) karaciğer, böbrek, kalp ve dalak gibi iç organlarından bakteriyolojik ekimler yapılmış ve 34 *Lactococcus garvieae* suşu izole edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testi Kirby-Bauer disk difüzyon metoduna göre yapılmış ve *Lactococcus garvieae* suşlarının amoksisilin-klavulanik asite %90, florfenikole %65 oranında duyarlı olduğu, oksolinik asite %94, penisilin G ve metisiline %88, eritromisine %80, ampisiline %76, sefoperazona %62, gentamisine %50 ve kloksasiline %44 oranında dirençli olduğu bulunmuştur.

Lactococcus lactis geleneksel olarak süt ürünleriyle ilişkili bir bakteri olarak kabul edilen önemli bir türdür (Švec ve Sedláček, 2008). Noreen ve diğerleri (2011) süttten izole ettikleri *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* suşlarının büyük bir kısmının gentamisin, streptomisin ve nalidiksik asite dirençli, eritromisine tam, ampisilin ve kloramfenikole orta düzeyde duyarlı olduğunu, bazı suşlarınsa tetrasiklin ve oksitetrasikline direnç gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Çeşitli yüzey sularından da izole edilmiş olan *Lactococcus lactis* suşları (Švec ve Sedláček, 2008) 2008 yılına kadar çeşitli tatlı su (Sugita ve diğerleri, 2007) ve deniz balıklarının bağırsaklarından izole edilse de (Itoi ve diğerleri, 2008) ilk kez Wang ve diğerleri (2008)

tarafından karideslerde, daha sonra Khoo ve diğerleri (2014) tarafından gümüş sazanlarında yapılan çalışmalar ile akuatik hayvanlarda da enfeksiyon sebebi olarak görülebileceği ortaya konmuştur.

Chen ve diğerleri (2012) kültür mersin balığında ortaya çıkan bir salgın sonrası inceledikleri hasta balıkların iç organlarından *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* izole etmiş ve yaptıkları antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda etkenin oksitetrasikline, flumekuine ve eritromisine dirençli, ampisiline ve florfenikole ise duyarlı olduğunu belirlemişlerdir.

Wünnemann ve diğerleri (2018) ise hastalık belirtisi gösteren tirsi (*Alosa alosa*) balıklarının iç organlarından izole ettikleri *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* suşlarının tamamının gentamisin, eritromisin, tetrasiklin ve ampisiline duyarlı, %75'inin enrofloksasine, %50'sinin florfenikole orta derecede duyarlı, %75'inin ise sulfametoksazol/trimetoprima dirençli olduğunu tespit etmişlerdir.

Kuzuluk bölgesinden alınan kefal (*Chelon saliensis*) balığı örneklerinden izole edilmiş olan *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*'de yalnızca *intI1* geni izole edilmiş diğer direnç genleri tespit edilememiştir.

Aerococcus viridans'a sıklıkla insan patojeni olarak rastlanmaktadır (Pien ve diğerleri, 1984). Buu-Hoi ve diğerleri (1989) tarafından yapılan çalışmada insan ve hayvanlara ait bazı materyallerden izole edilen *Aerococcus viridans* suşlarında *ermB*, *tetM* ve *tetO* direnç genleri bulunmuştur. Guccione ve diğerleri (2013) gerçekleştirdikleri bir çalışmada beş aylık bir dişi buzağıdan izole ettikleri *Aerococcus viridans* suşuna Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi uygulamışlar ve bakterinin ampisilin, gentamisin, enrofloksasin ve sulfametoksazol/trimetoprima karşı dirençli, eritromisin, tetrasiklin, doksisikline karşı ise duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda şubat ayında acı su bölgesinden izole edilen *Aerococcus viridans* suşunda sadece *blaTEM* geni izole edilmiştir.

Sphingomonas paucimobilis dünya çapında yaygın olarak toprakta, bitkilerde, hayvanlarda, tatlı ve tuzlu sularda bulanabilen bir bakteri türüdür. Başlangıçta *Sphingomonas paucimobilis*'in patojenik olmayan bir çevresel izolat olduğu düşünülmüş (Casadevall ve diğerleri, 1992), ancak daha sonra insanlarda birçok enfeksiyona neden olduğu bildirilmiştir (Maragakis ve diğerleri, 2009; Tito ve diğerleri, 2022; Walayat ve diğerleri, 2018).

İbrahim ve diğerleri (2022) tarafından içme suyundan izole edilen *Sphingomonas paucimobilis*'in VITEK 2 otomatize tanımlama sistemi ile tanımlanması sonrası gerçekleştirilen antibiyogram testi sonucunda gentamisin, sulfametoksazol/trimetoprim, ampisilin, siprofloksasin ve seftriakson karşı duyarlılık, seftazidime karşı ise direnç görülmüştür.

Hafnia alvei genellikle memeliler, kuşlar, sürüngenler, balıklar, toprak, su ve kanalizasyon gibi çok çeşitli canlı ve ortamdan izole edilebilmiş bir bakteri türü olup, doğrudan insanla ilişkili olmayan nadiren fırsatçı bir patojen olarak kabul edilmiştir (Janda ve Abbott, 2006; Miranda ve Zemelman, 2002; Okada ve Gordon, 2003).

Ionescu ve diğerleri (2022) Romanya'da insan faaliyetlerine karşı korunaklı olduğu bilinen altı farklı mağaranın zemininden aldıkları örneklerden *Aerococcus viridans*, *Hafnia alvei* ve *Sphingomonas paucimobilis* izole etmişlerdir. Özellikle *Hafnia alvei* ve *Sphingomonas paucimobilis*'in insanlar için potansiyel enfeksiyöz ajan olması nedeniyle bu iki bakteri için yaptıkları antibiyotik duyarlılık testlerinde *Hafnia alvei*'nin seftazidim, meropenem ve kolistine dirençli, sulfametoksazol/trimetoprim, siprofloksasin, gentamisin ve tikarsilin/klavulanik asite duyarlı, minosikline ise orta derece duyarlı, *Sphingomonas paucimobilis* izolatlarının ise kolistine tam, seftazidim ve siprofloksasine %50 oranında dirençli, sulfametoksazol/trimetoprim, meropenem, tikarsilin/klavulanik asit ve gentamisine ise duyarlı olduğu tespit edilmiştir.

Hobeika ve diğerleri (2022) nehir ağızlarından kış ve ilkbahar dönemlerinde aldıkları su numunelerinde *E. coli*, *Hafnia alvei*, *Pseudomonas luteola* ve *Pseudomonas putida* izole etmişler ancak herhangi bir antibiyotik direnci tespitinde bulunmamışlardır. Castello ve diğerleri (2023) yaptıkları çalışmada taze sebze ürünlerinden izole ettikleri iki *Hafnia alvei* suşundan birinin sadece *blaTEM* için pozitif, *tetA*, *tetB*, *tetW*, *sul2* ve *sul3* için negatif reaksiyon gösterdiğini, diğer suşun ise tüm bu genler için negatif sonuç verdiğini bildirmişlerdir.

Şubat ayında Geren bölgesinden izole edilen *Hafnia alvei* suşu *blaTEM*, *ermB* ve *sul2* geni için pozitif reaksiyon vermiştir.

Delgado-Gardea ve diğerleri (2016) Meksika'da nehir ve şelale gibi akarsulardan aldıkları örneklerden *E. coli* ve *Hafnia alvei* bakterilerini izole etmişler ve bunlardan *Hafnia alvei* izolatlarının 1. ve 2. sınıf sefalosporinler ile ampisilin-sulbaktama dirençli olduğunu, *E. coli* suşlarının ise amikasin, 1., 2., 3. ve 4. kuşak sefalosporinler, siprofloksasin, levofloksasin, ampisilin ve ampisilin-sulbaktama karşı direnç gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Bong ve diğerleri (2022) Malezya’da yer alan Larut nehrindeki antropojenik etkiyi görmek amacıyla nehir boyunca farklı noktalardan aldıkları su örneklerinden izole ettikleri *E. coli* suşlarında 14 adet tet, üç adet de sul geni araştırmışlardır. Toplamda izole edilen 354 *E. coli* izolatının 77’sinde bakılan genlerin hiçbirine rastlanmamış, kalan 277 izolatta ise tet genleri arasında en çok izole edilenin %52,64 ile *tetA* olduğu, sulfonamid direnç genleri açısından frekans dağılımının ise *sul3* %20,90, *sul2* %5,08 ve *sul1* %3,11 şeklinde gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu çalışma ile, nehirdeki antibiyotiğe dirençli *E. coli* suşlarının yaygınlığının ve çeşitliliğinin, hayvanat bahçesinden, hastaneden ve mezbahaneden gelen antibiyotik kalıntı kaynağı atık suları sebebiyle meydana geldiği sonucuna varılmıştır.

Islam ve diğerleri (2022) tarafından yapılan çalışmada göçmen kuşlardan izole edilen 55 *E. coli* izolatının tamamının ampicilin ve eritromisine, 41’inin streptomisine, 35’inin tetrasikline, 28’inin siprofloksasine ve 24’ünün kloramfenikole fenotipik olarak dirençli olduğu bulunmuştur. PCR işlemi sonuçlarına göre ise 21 izolatın %95,24’ü *blaTEM*, streptomisine dirençli izolatların %90’ı *aadA1*, tetrasikline dirençli izolatların tamamı *tetA*, %31,43’ü *tetB* ve siprofloksasine dirençli izolatların %35,71’i *qnrA* geni için pozitif reaksiyon verirken tüm eritromisin ve kloramfenikol dirençli izolatlar için *ereA* ve *catA1* genlerine bakılmış ve sonuç negatif çıkmıştır.

Alves ve diğerleri (2014) doğal rezerv alanı olarak sınıflandırılan ve turistler tarafından sucul rekreasyonel faaliyetler için ziyaret edilen ıssız bir ada olan Berlenga’da yaptıkları çalışmada, kıyı sularının kirlenmesine neden olan su kaynaklardan alınan örneklerden izole ettikleri *E. coli* suşlarında en yaygın olarak *blaTEM*, *sul1*, *sul2*, *tetA*, ve *tetB* genlerini tespit etmişler ancak *qnrA* genine rastlamamışlardır.

Capkin ve diğerleri (2015) alabalıklar ve yaşadıkları çevre üzerine yaptıkları çalışmada inceledikleri balıkların dalak, böbrek ve karaciğer gibi iç organlarından *Pseudomonas luteola*, su örneklerinden ise diğer koliformların yanı sıra *E. coli* izole etmişler ve antibiyogram sonuçlarına göre üç *Pseudomonas luteola* izolatının tamamı ampicilin, sulfametoksazol ve sulfametoksazol/trimetoprim, ikisi kloramfenikole, bir tanesi ise oksitetrasiklin, tetrasiklin ve gentamisine direnç gösterirken, 109 *E. coli* izolatının 32’si ampisiline, 100’ü sulfametoksazole, 12’si sulfametoksazol/trimetoprim, 17’si oksitetrasikline, 16’sı tetrasikline, 14’ü gentamisine ve beşi kloramfenikole direnç göstermiştir. Moleküler incelemede aranan *tetA*, *tetB*, *sul1*, *sul2*, *sul3*, *ampC*, *blaTEM* *aadA* ve *IntI1* genlerinden *Pseudomonas luteola* suşlarında *tetB*, *sul2*, *ampC*, *blaTem* genlerine rastlanırken, *E. coli* izolatlarında farklı oranlarda *tetA*, *tetB*, *sul1*, *sul2*,

ampC, *aadA* ve *blaTEM* genlerine rastlanmıştır. Her iki bakteri için de sınıf 1 integron geni saptanmadığı bildirilmiştir.

Çalışmada şubat ayında Geren bölgesi su örneklerinden izole edilen *E. coli* suşunda yalnızca *blaTEM* genine rastlanmıştır.

Türe ve Alp (2016) kalkan balıklarının karaciğer ve dalaklarından izole ettikleri *Pseudomonas luteola* izolatının disk difüzyon testlerinde tetrasiklin, amoksisilin, eritromisin ve linkomisine dirençli, florfenikol, oksitetrasiklin, enrofloksasin, sulfametoksazol/trimetoprim ve penisiline duyarlı, ampisiline ise orta derece duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan moleküler incelemede ise *Pseudomonas luteola*'nın *tetB*, *ampC*, *blaTEM*, *floR*, *sul2*, *sul3* ve *dfrA1* direnç genlerinden hiçbirini barındırmadığı sonucuna varmışlardır.

Ferri ve diğerleri (2023) yaptıkları çalışmada işlenmiş deniz ürünlerinden ve onların işlendiği çevreden aldıkları numunelerde *Kocuria kristinae*, *Staphylococcus lentus*, *Staphylococcus sciuri*, *E. coli*, *Acinetobacter lwoffii*, *Sphingomonas paucimobilis* ve *Pseudomonas luteola* gibi bakterileri izole etmişlerdir. Yapılan testlerde *Kocuria kristinae*'nin tetrasikline direnç gösterdiği, stafilokok türlerinin çoklu ilaç direncine sahip olduğu, *Pseudomonas luteola*'nın sulfametoksazol, amikasin ve gentamisine duyarlı, sefotaksime ise dirençli, *Acinetobacter lwoffii*'nin gentamisin ve amikasin dirençli, sefotaksim ve sulfametoksazole duyarlı, *E. coli*'nin gentamisin, amikasin ve sulfametoksazole duyarlı, sefotaksime dirençli, *Sphingomonas paucimobilis*'in ise sadece sefotaksime dirençli olduğu tespit edilmiştir. Moleküler incelemede *Staphylococcus sciuri*'de *ermB*, *blaTEM*, *cfr*, *Staphylococcus lentus*'da *ermB*, *cfr*, *sul1* ve *sul3* ve *Sphingomonas paucimobilis* ile *Pseudomonas luteola*'da ise *blaTEM* geni izole edilmiştir.

Çalışmada ağustos ayı su örneklerinden izole edilen üç *Pseudomonas luteola* suşundan biri *blaTEM* ve *tetW*, diğeri *blaTEM* ve *intI1*, sonuncusu ise sadece *blaTEM* geni için pozitif reaksiyon göstermiştir. Çipura (*Sparus aurata*) balığından izole edilen *Pseudomonas luteola* suşunda hiçbir direnç genine rastlanmazken, sargoz (*Diplodus sargus*) balığından izole edilende sadece *blaTEM* pozitif çıkmıştır. Şubat ayı Acı su ve Merkez bölgeleri su örneklerinden izole edilen iki *Sphingomonas paucimobilis* suşundan biri tüm genler için negatif sonuç verirken diğerinde *blaTEM* ve *sul1* genlerine rastlanmıştır.

Vanderhaeghen ve diğerleri (2013) sığırlardan aldıkları burun svabı örneklerinde *cfr* pozitif *Staphylococcus sciuri* ve *Staphylococcus lentus* izolatları tanımlamışlardır. Başka bir çalışmada farklı sığır türlerinden izole edilen *Staphylococcus lentus* suşlarında ise *tetL*

(Schwarz, 1994) ve *ermB* direnç genleri izole edilmiştir (Werckenthin, Schwarz ve Dyke, 1996).

Şubat ayı Acı su bölgesinden izole edilen *Staphylococcus lentus* suşunda hiçbir direnç genine rastlanmazken, kefal (*Chelon laborus*) balığından izole edilen *Staphylococcus sciuri*'de *intI1* geni tespit edilmiştir.

Sun ve diğerleri (2016) aldıkları toprak örneklerinden *Acinetobacter lwoffii* izole etmiş ve test ettikleri direnç genlerinden *aadA1*, *sul2*, *floR* ve *intI1*'in pozitif, *blaTEM*, *sul3*, *tetA* ve *tetB* direnç genlerinin negatif olduğunu gözlemlemişlerdir. Chen ve diğerleri (2024) mastitisli ineklerden alınan süt numunelerinden izole ettikleri *Acinetobacter lwoffii* suşlarında *blaTEM*, *aadA1*, *tetA*, *sul1*, *sul2* gibi direnç genlerinin pozitif *tetB*, *sul3* ve *qnrA* genlerinin ise negatif olduğu sonucuna varmışlardır.

Kozińska ve diğerleri (2014) farklı balık çiftliklerinden aldıkları sazan balıklarından, antibiyotik direnç genlerini aktarabilen bakterilerden biri olarak bilinen *Acinetobacter lwoffii*'den iki suş izole etmişler ve bunlardan birinde sulfametoksazol/trimetoprim ve amoksisiline direnç, ampisilin, enrofloksasin, gentamisin ve oksitetrasikline duyarlılık, diğerinde ise amoksisilin ve ampisiline direnç, sulfametoksazol/trimetoprim, enrofloksasin, gentamisin ve oksitetrasikline duyarlılık tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda mırmır (*Lithognathus mormyrus*) ve kefal (*Chelon laborus*) balıklarından izole edilmiş olan iki adet *Acinetobacter lwoffii* suşundan sadece biri aranan direnç genlerinden *intI1* ve *sul1* genini ihtiva etmiş diğerinde hiçbir direnç genine rastlanmamıştır.

Wang ve diğerleri (2023) endüstriyel atık su ortamından *Pseudomonas stutzeri* izole etmişler ve yaptıkları antibiyotik mikrodilüsyon testinde bakterinin tetrasiklin, doksisisiklin, siprofloksasin, gentamisin ve sefotaksime duyarlı, kloramfenikole ise dirençli olduğunu tespit etmişlerdir. Moleküler olarak inceledikleri direnç genleri arasında ise *qnrA* ve *sul2* geni pozitif sonuç vermiştir. 2019 yılında yapılan bir çalışmada, 1998 yılında insandan izole edilen *Pseudomonas stutzeri* izolatu antibiyotik direnç geni araştırılmasında kullanılmış ve izolattan *sul1*, *aadA*, *dfr*, *bla* ve *qnr* genleri izole edilmiştir (S. Liu ve diğerleri, 2021).

Elbehiry ve diğerleri (2022) dondurulmuş çeşitli tavuk ürünlerinden 10 adet *Pseudomonas stutzeri* ile dört adet *Pseudomonas putida* izole etmişler ve VITEK ile gerçekleştirdikleri antibiyotik duyarlılık testinde 10 *Pseudomonas stutzeri* izolatının tamamının ampisiline, üçünün siprofloksasine, ikisinin gentamisine dirençli, tamamının ise

sulfametoksazol/trimetoprim duyarlı, iki *Pseudomonas putida* izolatının ampisiline dirençli, tamamının ise siprofloksasin, gentamisin ve sulfametoksazol/trimetoprim duyarlı olduğunu saptamışlar ve yaptıkları çalışma sonucunda *Pseudomonas stutzeri*'nin antibiyotik direncinde rezervuar görevi görebileceği fikrine varmışlardır.

Luczkiewicz ve diğerleri (2015) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada atık su tesisinden alınan su örneklerinden izole edilen *Pseudomonas* türleri arasında baskın türün *Pseudomonas putida* olduğu ve yapılan antibiyogram testinde bu bakterinin gentamisin, siprofloksasin, piperasilin gibi çeşitli antibiyotiklere direnç gösterdiği tespit edilmiş ve çalışma sonucunda *Pseudomonas putida*'nın antimikrobiyal direnç genlerinin potansiyel bir alıcısı ve rezervuarı olabileceği öne sürülmüştür.

Şubat ayında alınan su örneklerinden izole edilen üç adet *Pseudomonas stutzeri* suşundan biri yalnızca *blaTEM* için pozitif sonuç verirken diğeri aranan tüm genler için negatif reaksiyon göstermiştir. Ayrıca bir suş hem *blaTEM* hem de *ermB* geni bakımından pozitif çıkmıştır. Sardalya (*Sardinella aurita*) balığından izole edilen *Pseudomonas stutzeri* suşunda ise sadece *intI1* genine rastlanmıştır. Ağustos ayı Kuzuluk bölgesinden izole edilen *Pseudomonas putida* suşunda ise *blaTEM* ve *intI1* geni tespit edilmiştir.

Beach ve diğerleri (2012) hasta hindilerden izole edilen *Bordetella hinzii* suşuna antibiyogram testi yapmışlar ve bu suşun sefotaksim ve tobramisine dirençli, ampisilin ve kloramfenikole orta seviyede duyarlı, tetrasiklin, sulfametoksazol/trimetoprim ve siprofloksasine ise tam duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir.

Çalışmada ağustos ayında İskele bölgesinden izole edilen *Bordetella hinzii* suşu diğer direnç genleri için negatif sonuç verirken *blaTEM* geni bakımından pozitif reaksiyon göstermiştir.

Myroides cinsi içindeki türlerin su ve toprak gibi çevresel kaynakların yanı sıra deniz ürünlerinden de izole edildiğine dair çalışmalar bulunmaktadır (Licker ve diğerleri, 2018; Zhang ve diğerleri, 2014). Ayrıca normal insan mikroflorasında pek bulunmayıp ender fırsatçı patojenler olarak da tanımlanmışlardır. Ülkemizde klinik vakalardan izole edilen *Myroides* sp.'nin antibiyotik direnç profili incelendiğinde izolatların tamamının sulfametoksazol/trimetoprim, gentamisin, siprofloksasin, ampisilin-sulbaktam ve bazı sefalosporinlere, %85,7'sinin ise tetrasikline dirençli olduğu tespit edilmiştir (Ezer ve diğerleri, 2021). Başka bir klinik çalışmada ise izole edilen *Myroides* türünün, disk difüzyon testinde uygulanan tüm antibiyotiklere (sulfametoksazol/trimetoprim, tetrasiklin, kloramfenikol,

siprofloksasin, ampisilin, gentamisin ve sefalosporinler) direnç gösterdiği ve moleküler incelemede diğer direnç genlerinin yanı sıra *tetX*, *sul2* ve *sul3* genlerinin de izole edildiği bildirilmiştir (Ming ve diğerleri, 2017).

Myroides cinsi üyelerinin normalde düşük tuzluluğa sahip ortamlarda bulunduğu bilinmesine rağmen yapılan çalışmalarda *Myroides profundii* ve *Myroides pelagicus* gibi türlerin deniz ve okyanus gibi yüksek tuzluğa sahip ortamlardan izole edilebildiği ortaya çıkmıştır (Zhang ve diğerleri, 2016).

Ravindran ve diğerleri (2015) yaptıkları çalışmada hastalık belirtisi gösteren kefal balığı (*Mugil cephalus*) bağırsak içeriğinden bir *Myroides* türü izole etmişler ve antibiyogram testleri sonucunda bu izolatın tetrasiklin, doksisisiklin, gentamisin, streptomisin, ampisilin ve çeşitli β -laktam antibiyotiklere direnç gösterdiğini, kloramfenikol ve siprofloksasine ise duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir.

Ağustos ayı Kuzuluk bölgesi su örneklerinden izole edilen *Myroides* sp. suşundan sadece *intI1* geni izole edilmiştir.

Vibrio alginolyticus deniz ortamlarında sıklıkla bulunan ve çeşitli deniz canlılarında hastalıklara sebep olabilen bir bakteri türüdür. *Vibrio alginolyticus* ile kontamine olmuş çiğ deniz ürünlerinin tüketilmesi veya açık yaraların sudaki bu bakteriye maruz kalmasıyla insanlarda çeşitli enfeksiyonlar görülebilmektedir (Kang ve diğerleri, 2016). Deniz ürünleri yetiştiriciliğinde ve çevrede tespit edilen *Vibrio* türlerinde çok sayıda antibiyotik direnç geni rapor edilmiştir (Deng ve diğerleri, 2020). Potansiyel patojenitelerine ek olarak *Vibrio* türlerinin, polisakkaritleri hidrolize edip çözünmüş organik maddeleri alarak su ortamlarındaki besin döngüsünde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (X. Zhang ve diğerleri, 2018).

Parın ve diğerleri (2017) tarafından yapılan bir başka çalışmada Ege Bölgesi'ndeki ticari balık kuluçkahanelerinden 100 adet hastalık belirtisi gösteren gökkuşağı alabalığı alınmış ve balık örneklerinin karaciğer, dalak, böbrek ve kalp gibi organlarından yapılan bakteriyel ekimlerde 12 *Vibrio anguillarum* izole edilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık mikrodilüsyon yöntemiyle ile test edilmiş ve izolatların eritromisine, sulfametoksazol/trimetoprime, ampisiline ve kloksasiline %100, oksitetrasikline %75, florfenikole %58, enrofloksasine %33 ve sefoperazona %8 oranında dirençli olduğu ortaya çıkmıştır. Yapılan bu çalışmayla balık çiftlikleri ile artan antimikrobiyal direnç seviyeleri arasında yakın bir ilişki olduğu belirtilmiştir.

Yu ve diğerleri (2022) su ürünleri yetiştiriciliği yapılan çevrelerden, sistemlerden ve burada yetiştirilen canlılardan aldıkları örneklerden izole ettikleri *Vibrio alginolyticus* suşlarında %100 ampisilin, %17,3 sulfadiazin, %14,4 gentamisin, %7,7 tetrasiklin, %2,9 florfenikol, %1,9 siprofloksasin, %1 enrofloksasin, %1 doksisiklin, %20,2 ve %12,5 bileşik sulfametoksazol direnci saptamışlardır. Direnç genlerinin varlığını belirlemek için *armA*, *aac(3)*, *strA*, *strB*, *blaSHV*, *blaCTX-M*, *blaOXA*, *tetB*, *tetE*, *tetG*, *sul1*, *sul2*, *sul3*, *ermA*, *ermB*, *ermC*, *qnrA*, *qnrB*, *qnrS* ve *cfr* genleri araştırılmış ve bunlar arasından sadece *straA*, *strB*, *sul1*, *sul2*, *tetB*, *qnrA* ve *qnrS* genlerinin pozitif sonuç verdiği tespit edilmiştir.

Shahimi ve diğerleri (2021) midyelerden izole ettikleri 24 *Vibrio alginolyticus* şusunun tamamının kloramfenikol, streptomisin, sulfametoksazol ve tetrasikline duyarlı olduğunu, moleküler incelemede ise *ermB* geninin pozitif sonuç verdiğini bildirmişlerdir.

Kang ve diğerleri (2016) tarafından istiridyelerden izole edilen 15 *Vibrio alginolyticus* şusunun tamamında ampisilin ve vankomisin, bir suş da ise streptomisin direnci görülmüş ve bunun yanı sıra suşların tamamı eritromisine orta derecede, tetrasiklin, kloramfenikol, sulfametoksazol/trimetoprim için ise tam duyarlı çıkmıştır.

Håkonsholm ve diğerleri (2020) tarafından Norveç denizinden alınan su örneklerinden izole edilen 53 *Vibrio alginolyticus* şusunun tamamı ampisiline dirençli iken siprofloksasin, tetrasiklin, doksisiklin florfenikol, gentamisin ve sulfametoksazol/trimetoprim duyarlı çıkmıştır. Eritromisine karşı direnç %2’de kalmış ve sekans sonuçlarına göre izolatlarda *ampC*, *bla*, *qnr* ve *tet* genlerine rastlanmıştır.

Son zamanlarda deniz ekosistemleri, antimikrobiyal dirençli bakteriler için büyük bir rezervuar olmakta ve dolayısıyla insan sağlığına yönelik yeni bir risk oluşturmaktadır (Yasir ve diğerleri, 2020). *Vibrio parahaemolyticus* dünya çapında birçok kıyı bölgesinde akut gastroenteritin en yaygın patojenlerinden olup yara enfeksiyonu ve sepsise neden olmaktadır (Zhang ve diğerleri, 2024). Genel olarak *Vibrio* türleri geniş bir tuzluluk aralığını tolere edebilen ve sıcak sularda, özellikle sıcaklıkların 17 °C’yi aştığı durumlarda daha yaygın görülme eğiliminde olan bakterilerdir (Eiler ve diğerleri, 2006).

Oh ve diğerleri (2011) kıyı şeridi boyunca uzanan balık çiftliklerinden aldıkları çeşitli deniz balıklarından 218 *Vibrio parahaemolyticus* ile 153 *Vibrio alginolyticus* suşu izole etmişlerdir. İzole edilen bu suşlar için uygulanan antibiyotik duyarlılık testlerine göre *Vibrio parahaemolyticus* izolatlarının %57,8’i ampisiline, %8,7’si streptomisine, %6,4’ü trimetoprim, %3,7’si kloramfenikol ve tetrasikline, %1,4’ü sulfametoksazol/trimetoprim,

%0,9'u eritromisine ve %0,5'i siprofloksasine, *Vibrio alginolyticus* izolatlarının ise %75,2'si ampisiline, %15'i tetrasikline, %12,4'ü trimetoprim, %9,2'si sulfametoksazol/trimetoprim, %7,8'i kloramfenikole, %7,2'si streptomisine, %3,3'ü eritromisine ve %1,3'ü siprofloksasine direnç göstermiştir.

Ağustos ayı su örneklerinden bir *Vibrio parahaemolyticus* ve iki *Vibrio alginolyticus* suşu izole edilmiştir. *Vibrio parahaemolyticus* ile *Vibrio alginolyticus* suşlarından birer tanesi *intI1* geni bakımından pozitif sonuç vermiş, diğer *Vibrio alginolyticus* suşunda aranan direnç genlerinin hiçbirine rastlanmamıştır.

Zhang ve diğerleri (2024) üç farklı şehirdeki altı çiftlikten rastgele aldıkları hastaliksız pasifik beyaz karidesler ve bunların yetiştirildiği ortamların su numunelerinden 102 *Vibrio parahaemolyticus* suşu izole etmişlerdir. Bakterilerin antibiyotik profillerini belirlemede hem moleküler hem de disk difüzyon yöntemi kullanılmış olup suşların %97,1'i florfenikole, %94,1'i kloramfenikole, %86,3'ü sulfametoksazol/trimetoprim, %80,4 trimetoprim, %77,5'i doksisisikline, %76,5'i siprofloksasine, %62,7'si tetrasikline, %50'si enrofloksasine, %38,2'si streptomisine ve %3,9'u eritromisine duyarlılık göstermiştir. Moleküler incelemede izolatlardan 51'inin *sul2*, 42'sinin *tetA*, 31'inin *sul1*, 19'unun *sul3*, 12'sinin *tetB*, altısının *floR* ve *cfr*, dördünün ise *qnrA* geni taşıdığı ortaya çıkmıştır.

Beshiru ve Igbinsa (2023) Nijerya'da tüketime hazır gıdalar üzerinde yaptıkları çalışmada aldıkları örneklerden toplamda 67 *Vibrio parahaemolyticus* suşu izole etmişler ve bunların 38'inde ampisilin, 37'sinde tetrasiklin, 36'sında kloramfenikol, 28'inde sulfametoksazol/trimetoprim, 24'ünde siprofloksasin ve 11'inde streptomisin direnci ile karşılaşmışlardır. Araştırılan antibiyotik direnç genlerinin oranı %49,3 *blaTEM*, %20,9 *sul1*, %16,4 *tetA* ve *intI1*, %13,4 *qnrA*, %11,9 *tetB* ve *dfrA* ile %8,9 *aadA* ve *sul2* olacak şekilde tespit edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada Beymelek lagününden alınan su balık örneklerinden izole edilen bakteriler, yukarıda bahsedilen çalışmalarda izole edilen bakteriler ile benzerlikler göstermiştir. Lagün su örnekleri iki farklı dönemde alınmış, sıcaklık, tuzluluk ve pH gibi parametrelerin izole edilen bakteriler açısından ciddi bir farklılığa sebep olup olmadığı incelenmiştir. Her iki dönemde alınan su örneklerinin pH değerleri anlamsal bir farklılık oluşturmamış ancak artan su sıcaklığı ve tuzluluk değerlerinin her iki dönemde de farklı bakteri türlerinin izole edilmesi üzerine etkili olabileceği kanaatine varılmıştır. Ağustos ayında izole edilen bakteri sayısının, şubat ayında izole edilenden daha az olmasının sebebinin, lagün suyu sıcaklık ve tuzluluk

değerlerindeki artıştan kaynaklı stres olduğu düşünülmektedir (Bitton, 2005; El-Sharkawi ve diğerleri, 1989). Ancak direnç genleri bakımından karşılaştırıldığında, ağustos ayı su örneklerinden izole edilen bakterilerin, şubat ayı örneklerinden daha fazla direnç geni barındırdığı ortaya çıkmıştır. Bu durum; sıcaklık ve tuzluluğun, sudaki bakteri topluluklarının antimikrobiyal maddelere karşı genel direncini etkileyen önemli bir faktör olduğu tezi ile uyusmaktadır (Almakki ve diğerleri, 2017).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaban hayatının da bir parçası olan lagünler biyoçeşitliliğin çok yüksek olduğu doğal alanlar arasında ön sıralarda yer almaktadır. Konumları itibariyle birçok deniz canlısı için hem beslenme hem de üreme alanları olarak faaliyet gösteren lagünler aynı zamanda göçmen kuşlar ve sucul kanatlılar için de ideal yaşam alanları olarak görev yapmaktadır. Bu özellikleri itibariyle insanlar için de kıyı lagünlerinin çevresi hem yaşam alanı hem de balıkçılık faaliyetleri açısından oldukça cazip gelmektedir. Ancak çevre ve insan toplulukları arasındaki etkileşim sadece olumlu anlamda değil olumsuz anlamda da gerçekleşebilmektedir.

Küresel ısınma, artan şehirleşme, insan popülasyonu ve faaliyetlerindeki artış çevre ekosistemlerine verilen zararın da artmasına sebep olmaktadır. Çevre kirliliği göstergesi olan birçok parametreye son zamanlarda antimikrobiyal direnç genleri varlığı da eklenmiştir. Günümüze kadar antibiyotik dirençli bakteriler ve taşıdıkları direnç genleri üzerine yapılan çalışmalar duyulan endişenin haksız olmadığını göstermiştir. Çiftçilik faaliyetlerinde kullanılan ilaç ve kimyasalların, sanayi, hastane ve evsel atıkların toprak, yüzey ve yer altı sularına deşarjı, zamanla burada bulunan mikroorganizmalarda çeşitli kimyasallar ve antibiyotiklere karşı direnç gelişimine ve bu seçilime sahip mikroorganizmaların geniş bir çevreye yayılımına sebep olmaktadır.

Çevre, hayvan ve insan sağlığının tehdit altında olabileceğini gösteren bazı indikatör alanlar vardır. Bu alanlardan biri de kıyı lagünleridir. Hem karasal ve denizsel birçok canlıya yaşam alanı sağlamaları hem de verimli bölgeler olmaları nedeniyle insan faaliyetlerine uzun süre maruz kalan lagünler, çevre kirliliğinin tespiti noktasında önemli bir indikatör bölge haline gelmektedir.

Yaptığımız çalışma ile Beymelek lagününden iki farklı dönemde alınan su ve balık örnekleri, antibiyotik dirençli bakteriler ve taşıdıkları direnç genleri bakımından incelenmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen veriler, daha önce dünyanın birçok farklı bölgesinde yapılan çalışmaların sonuçları ile kıyaslanmış ve Beymelek lagününün antibiyotik direnç genleri bakımından takip edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Tek sağlık konsepti kapsamında çevre, hayvan ve insan sağlığının antimikrobiyal direnç gelişimine karşı ortak paydada değerlendirilerek düzenli olarak izlenmesi görüşü desteklenmektedir.

KAYNAKLAR

- Adekanmbi, A. O., Adejoba, A. T., Banjo, O. A. ve Saki, M. (2020). Detection of sul1 and sul2 genes in sulfonamide-resistant bacteria (SRB) from sewage, aquaculture sources, animal wastes and hospital wastewater in South-West Nigeria. *Gene Reports*, 20. doi:10.1016/j.genrep.2020.100742
- Ahmed, Z. S., Elshafiee, E. A., Khalefa, H. S., Kadry, M. ve Hamza, D. A. (2019). Evidence of colistin resistance genes (mcr-1 and mcr-2) in wild birds and its public health implication in Egypt. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 8(1). doi:10.1186/s13756-019-0657-5
- Akbari, E., Rasekh, B., Maal, K. B., Karbasiun, F., Yazdian, F., Emami-Karvani, Z. ve Peighami, R. (2021). A novel biosurfactant producing *Kocuria rosea* ABR6 as potential strain in oil sludge recovery and lubrication. *AMB Express*, 11(1). doi:10.1186/s13568-021-01283-9
- Akinbowale, O. L., Peng, H. ve Barton, M. D. (2006). Antimicrobial resistance in bacteria isolated from aquaculture sources in Australia. *Journal of Applied Microbiology*. doi:10.1111/j.1365-2672.2006.02812.x
- Al-Bahry, S. N., Mahmoud, I. Y., Al-Belushi, K. I. A., Elshafie, A. E., Al-Harthy, A. ve Bakheit, C. K. (2009). Coastal sewage discharge and its impact on fish with reference to antibiotic resistant enteric bacteria and enteric pathogens as bio-indicators of pollution. *Chemosphere*, 77(11). doi:10.1016/j.chemosphere.2009.09.052
- Al-Rafyay, H. M., Alwash, M. S. ve Al-Khafaji, N. S. (2021). Quinolone resistance (qnrA) gene in isolates of *Escherichia coli* collected from the Al-Hillah River in Babylon Province, Iraq. *Pharmacia*, 68(1). doi:10.3897/pharmacia.68.e57819
- Al-Tawfiq, J. A., Laxminarayan, R. ve Mendelson, M. (2017). How should we respond to the emergence of plasmid-mediated colistin resistance in humans and animals? *International Journal of Infectious Diseases*. doi:10.1016/j.ijid.2016.11.415
- Alduina, R., Gambino, D., Presentato, A., Gentile, A., Sucato, A., Savoca, D., ... Arculeo, M. (2020). Is *Caretta caretta* a carrier of antibiotic resistance in the mediterranean sea? *Antibiotics*, 9(3). doi:10.3390/antibiotics9030116

- Alekshun, M. N. ve Levy, S. B. (2007). Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. *Cell*. doi:10.1016/j.cell.2007.03.004
- Almakki, A., Estèves, K., Vanhove, A. S., Mosser, T., Aujoulat, F., Marchandin, H., ... Licznar-Fajardo, P. (2017). A new methodology to assess antimicrobial resistance of bacteria in coastal waters; pilot study in a Mediterranean hydrosystem. *Comptes Rendus - Geoscience*, 349(6–7). doi:10.1016/j.crte.2017.09.009
- Alonso, A. ve Martínez, J. L. (1997). Multiple antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(5). doi:10.1128/aac.41.5.1140
- Altuğ, G., Çardak, M., Çiftçi Türetken, P. S., Gürün, S. ve Kalkan, S. (2013). Marmara Denzinin Mevcut Kirlilik Kaynakları ve Yansımalar. *Derdimiz, Değerimiz, Denizimiz: Marmara*, 79, 63–74.
- Altuğ, G., Çardak, M., Çiftçi Türetken, P. S., Kalkan, S. ve Gürün, S. (2020). Antibiotic and heavy metal resistant bacteria isolated from aegean sea water and sediment in Güllük Bay, Turkey Quantifying the resistance of identified bacteria species with potential for environmental remediation applications. *Johnson Matthey Technology Review*, 64(4). doi:10.1595/205651320X15953337767424
- Alves, M. S., Pereira, A., Araújo, S. M., Castro, B. B., Correia, A. C. M. ve Henriques, I. (2014). Seawater is a reservoir of multi-resistant *Escherichia coli*, including strains hosting plasmid-mediated quinolones resistance and extended-spectrum beta-lactamases genes. *Frontiers in Microbiology*, 5(AUG). doi:10.3389/fmicb.2014.00426
- Amábile-Cuevas, C. F. (2015). *Antibiotics and antibiotic resistance in the environment. Antibiotics and Antibiotic Resistance in the Environment*. doi:10.1201/b19549
- Amábile-Cuevas, C. F. (2021). Antibiotic resistance from, and to the environment. *AIMS Environmental Science*. doi:10.3934/environsci.2021002
- Amarasiri, M., Sano, D. ve Suzuki, S. (2020). Understanding human health risks caused by antibiotic resistant bacteria (ARB) and antibiotic resistance genes (ARG) in water environments: Current knowledge and questions to be answered. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 50(19). doi:10.1080/10643389.2019.1692611

- Ambrose, S. J. ve Hall, R. M. (2021). DfrA trimethoprim resistance genes found in Gram-negative bacteria: Compilation and unambiguous numbering. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. doi:10.1093/jac/dkab212
- Angulo, F. (2000). Antimicrobial agents in aquaculture: Potential impact on public health. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia*.
- Araújo, C., Torres, C., Silva, N., Carneiro, C., Gonçalves, A., Radhouani, H., ... Igrejas, G. (2010). Vancomycin-resistant enterococci from Portuguese wastewater treatment plants. *Journal of Basic Microbiology*, 50(6). doi:10.1002/jobm.201000102
- Arda, M. (1974). Balıklarda bakteriyel, mantar, viral ve ekolojik nedenlerden ileri gelen hastalıklar ve tedavileri. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Yay*, (300), 230–231.
- Arda, M. (2006). *Temel Mikrobiyoloji*.
- Asad, A., Jahan, I., Munni, M. A., Begum, R., Mukta, M. A., Saif, K., ... Islam, Z. (2024). Multidrug-resistant conjugative plasmid carrying mphA confers increased antimicrobial resistance in *Shigella*. *Scientific Reports*, 14(1). doi:10.1038/s41598-024-57423-1
- Audouit, C., Pasqualini, V., De Wit, R., Flanquart, H., Deboudt, P. ve Rufin-Soler, C. (2019). Comparing social representation of water quality in coastal lagoons with normative use of ecological indicators. *Marine Policy*, 101(September 2017), 137–146. doi:10.1016/j.marpol.2017.08.023
- Auerbach, E. A., Seyfried, E. E. ve McMahon, K. D. (2007). Tetracycline resistance genes in activated sludge wastewater treatment plants. *Water Research*, 41(5). doi:10.1016/j.watres.2006.11.045
- Austin, B. ve Austin, D. A. (2016). Bacterial fish pathogens: Disease of farmed and wild fish, sixth edition. *Bacterial Fish Pathogens: Disease of Farmed and Wild Fish, Sixth Edition*, 1–732. doi:10.1007/978-3-319-32674-0
- Bailey, J. K., Pinyon, J. L., Anantham, S. ve Hall, R. M. (2011). Distribution of the blaTEM gene and blaTEM-containing transposons in commensal *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(4). doi:10.1093/jac/dkq529
- Baker-Austin, C., Wright, M. S., Stepanauskas, R. ve McArthur, J. V. (2006). Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends in Microbiology*. doi:10.1016/j.tim.2006.02.006

- Barlow, M. (2009). What antimicrobial resistance has taught us about horizontal gene transfer. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*. doi:10.1007/978-1-60327-853-9_23
- Barnes, R. S. K. (1980). *Coastal lagoons* (C. 1). Cambridge University Press.
- Beach, N. M., Thompson, S., Mutnick, R., Brown, L., Kettig, G., Puffenbarger, R., ... Temple, L. (2012). *Bordetella avium* antibiotic resistance, novel enrichment culture, and antigenic characterization. *Veterinary Microbiology*, 160(1–2). doi:10.1016/j.vetmic.2012.05.026
- Ben, W., Wang, J., Cao, R., Yang, M., Zhang, Y. ve Qiang, Z. (2017). Distribution of antibiotic resistance in the effluents of ten municipal wastewater treatment plants in China and the effect of treatment processes. *Chemosphere*, 172. doi:10.1016/j.chemosphere.2017.01.041
- Bergkessel, M. ve Guthrie, C. (2013). Colony PCR. *Methods in Enzymology* içinde (C. 529, ss. 299–309). doi:10.1016/B978-0-12-418687-3.00025-2
- Beshiru, A. ve Igbinosa, E. O. (2023). Surveillance of *Vibrio parahaemolyticus* pathogens recovered from ready-to-eat foods. *Scientific Reports*, 13(1). doi:10.1038/s41598-023-31359-4
- Bird, K., Boopathy, R., Nathaniel, R. ve LaFleur, G. (2019). Water pollution and observation of acquired antibiotic resistance in Bayou Lafourche, a major drinking water source in Southeast Louisiana, USA. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(33). doi:10.1007/s11356-018-4008-5
- Bitton, G. (2005). Wastewater Microbiology (Third Edition). *John Wiley & Sons, Inc.*
- Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O. ve Piddock, L. J. V. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 13(1), 42–51. doi:10.1038/nrmicro3380
- Blanco-Picazo, P., Roscales, G., Toribio-Avedillo, D., Gómez-Gómez, C., Avila, C., Ballesté, E., ... Rodríguez-Rubio, L. (2020). Antibiotic resistance genes in phage particles from antarctic and mediterranean seawater ecosystems. *Microorganisms*, 8(9). doi:10.3390/microorganisms8091293
- Bondarczuk, K., Markowicz, A. ve Piotrowska-Seget, Z. (2016). The urgent need for risk assessment on the antibiotic resistance spread via sewage sludge land application. *Environment International*. doi:10.1016/j.envint.2015.11.011

- Bong, C. W., Low, K. Y., Chai, L. C. ve Lee, C. W. (2022). Prevalence and Diversity of Antibiotic Resistant *Escherichia coli* From Anthropogenic-Impacted Larut River. *Frontiers in Public Health*, 10. doi:10.3389/fpubh.2022.794513
- Boucher, Y., Labbate, M., Koenig, J. E. ve Stokes, H. W. (2007). Integrons: mobilizable platforms that promote genetic diversity in bacteria. *Trends in Microbiology*, 15(7), 301–309. doi:10.1016/j.tim.2007.05.004
- Bound, J. P. ve Voulvoulis, N. (2004). Pharmaceuticals in the aquatic environment - A comparison of risk assessment strategies. *Chemosphere*, 56(11). doi:10.1016/j.chemosphere.2004.05.010
- Boyacıoğlu, M., Kum, C., Kırkan, Ş., Sekkin, S., Parın, U., Karademir, Ü. ve Akar, F. (2015). Comparison of in vitro and in vivo antibacterial efficacy for the control of *Flavobacterium psychrophilum* in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fry: The first genotypical evidence in West Aegean region of Turkey. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 39(3). doi:10.3906/vet-1502-36
- Breber, P., Povilanskas, R. ve Armaitiene, A. (2008). Recent evolution of fishery and land reclamation in Curonian and Lesina lagoons. *Hydrobiologia*, 611(1). doi:10.1007/s10750-008-9453-6
- Brian-Jaisson, F., Ortalo-Magné, A., Guentas-Dombrowsky, L., Armougom, F., Blache, Y. ve Molmeret, M. (2014). Identification of Bacterial Strains Isolated from the Mediterranean Sea Exhibiting Different Abilities of Biofilm Formation. *Microbial Ecology*. doi:10.1007/s00248-013-0342-9
- Brüssow, H., Canchaya, C. ve Hardt, W.-D. (2004). Phages and the Evolution of Bacterial Pathogens: from Genomic Rearrangements to Lysogenic Conversion. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 68(3), 560–602. doi:10.1128/MMBR.68.3.560-602.2004
- Butaye, P., Cloeckaert, A. ve Schwarz, S. (2003). Mobile genes coding for efflux-mediated antimicrobial resistance in Gram-positive and Gram-negative bacteria. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 22(3). doi:10.1016/S0924-8579(03)00202-4
- Buu-Hoi, A., Le Bouguenec, C. ve Horaud, T. (1989). Genetic basis of antibiotic resistance in *Aerococcus viridans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 33(4). doi:10.1128/AAC.33.4.529

- Cahill, M. M. (1990). Bacterial flora of fishes: A review. *Microbial Ecology* 19:1, 19(1), 21–41. doi:10.1007/BF02015051
- Canak, O. ve Akayli, T. (2019). Bacteria Recovered from Cultured Gilt-Head Seabream (*Sparus aurata*) and their Antimicrobial Susceptibilities. *European Journal of Biology*, 77(1). doi:10.26650/eurojbiol.2018.346175
- Capkin, E., Terzi, E. ve Altinok, I. (2015). Occurrence of antibiotic resistance genes in culturable bacteria isolated from Turkish trout farms and their local aquatic environment. *Diseases of Aquatic Organisms*, 114(2). doi:10.3354/dao02852
- Casadevall, A., Freundlich, L. F. ve Pirofski, L. (1992). Septic Shock Caused by *Pseudomonas paucimobilis*. *Clinical Infectious Diseases*, 14(3). doi:10.1093/clinids/14.3.784
- Castanheira, M., Pereira, A. S., Nicoletti, A. G., Pignatari, A. C. C., Barth, A. L. ve Gales, A. C. (2007). First report of plasmid-mediated qnrA1 in a ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* strain in Latin America. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(4). doi:10.1128/AAC.00780-06
- Castello, A., Cascio, G. Lo, Ferraro, C., Pantano, L., Costa, A., Butera, G., ... Cardamone, C. (2023). Food risk associated with vegetable consumption, exposure to antimicrobial-resistant strains and pesticide residues. *Italian Journal of Food Safety*, 12(2). doi:10.4081/ijfs.2023.11134
- CDC. (2019). Biggest Threats and Data | Antibiotic/Antimicrobial Resistance | CDC. 2019.
- Cesur, S. ve Demiröz, A. P. (2013). Antibiotics and the Mechanisms of Resistance to Antibiotics. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*, 21(4), 138–142. doi:10.12816/0002645
- Chen, B., Liang, X., Huang, X., Zhang, T. ve Li, X. (2013). Differentiating anthropogenic impacts on ARGs in the Pearl River Estuary by using suitable gene indicators. *Water Research*, 47(8). doi:10.1016/j.watres.2013.02.042
- Chen, B., Yuan, K., Chen, X., Yang, Y., Zhang, T., Wang, Y., ... Li, X. (2016). Metagenomic Analysis Revealing Antibiotic Resistance Genes (ARGs) and Their Genetic Compartments in the Tibetan Environment. *Environmental Science and Technology*, 50(13). doi:10.1021/acs.est.6b00619

- Chen, J., Quiles-Puchalt, N., Chiang, Y. N., Bacigalupe, R., Fillol-Salom, A., Chee, M. S. J., ... Penadés, J. R. (2018). Genome hypermobility by lateral transduction. *Science*, 362(6411). doi:10.1126/science.aat5867
- Chen, M. H., Hung, S. W., Shyu, C. L., Lin, C. C., Liu, P. C., Chang, C. H., ... Wang, W. S. (2012). *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* infection in Bester sturgeon, a cultured hybrid of *Huso huso*×*Acipenser ruthenus*, in Taiwan. *Research in Veterinary Science*, 93(2). doi:10.1016/j.rvsc.2011.10.007
- Chen, Q., Zhou, W., Cheng, Y., Wang, G., San, Z., Guo, L., ... Sun, N. (2024). Four novel *Acinetobacter lwoffii* strains isolated from the milk of cows in China with subclinical mastitis. *BMC Veterinary Research*, 20(1), 274. doi:10.1186/s12917-024-04119-3
- Chopra, I. ve Roberts, M. (2001). Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 65(2). doi:10.1128/mmbr.65.2.232-260.2001
- Ciftci, A. ve Aksoy, A. (2015). Antibiyotiklere Karşı Oluşan Direnç Mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences- Pharmacology and Toxicology - Special Topics*, 1(2).
- Clark, N. C., Olsvik, Ø., Swenson, J. M., Spiegel, C. A. ve Tenover, F. C. (1999). Detection of a streptomycin/spectinomycin adenyltransferase gene (*aadA*) in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(1). doi:10.1128/aac.43.1.157
- Colomer-Lluch, M., Jofre, J. ve Muniesa, M. (2011). Antibiotic resistance genes in the bacteriophage DNA fraction of environmental samples. *PLoS ONE*, 6(3). doi:10.1371/journal.pone.0017549
- Corno, G., Ghaly, T., Sabatino, R., Eckert, E. M., Galafassi, S., Gillings, M. R. ve Di Cesare, A. (2023). Class 1 integron and related antimicrobial resistance gene dynamics along a complex freshwater system affected by different anthropogenic pressures. *Environmental Pollution*, 316. doi:10.1016/j.envpol.2022.120601
- Cox, G. ve Wright, G. D. (2013). Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. *International Journal of Medical Microbiology*. doi:10.1016/j.ijmm.2013.02.009

- Crowther, J., Kay, D. ve Wyer, M. D. (2001). Relationships between microbial water quality and environmental conditions in coastal recreational waters: The Fylde coast, UK. *Water Research*. doi:10.1016/S0043-1354(01)00123-3
- Curutiu, C., Lazar, V. ve Chifiriuc, M. C. (2017). Pesticides and antimicrobial resistance: from environmental compartments to animal and human infections. *New Pesticides and Soil Sensors* içinde . doi:10.1016/b978-0-12-804299-1.00011-4
- Dang, B., Mao, D., Xu, Y. ve Luo, Y. (2017). Conjugative multi-resistant plasmids in Haihe River and their impacts on the abundance and spatial distribution of antibiotic resistance genes. *Water Research*, 111. doi:10.1016/j.watres.2016.12.046
- Davies-Colley, R. J., Bell, R. G. ve Donnison, A. M. (1994). Sunlight inactivation of enterococci and fecal coliforms in sewage effluent diluted in seawater. *Applied and Environmental Microbiology*. doi:10.1128/aem.60.6.2049-2058.1994
- de los Santos, E., Laviña, M. ve Poey, M. E. (2021). Strict relationship between class 1 integrons and resistance to sulfamethoxazole in *Escherichia coli*. *Microbial Pathogenesis*, 161. doi:10.1016/j.micpath.2021.105206
- Delgado-Gardea, M. C. E., Tamez-Guerra, P., Gomez-Flores, R., de la Serna, F. J. Z. D., Eroza-de la Vega, G., Nevárez-Moorillón, G. V., ... Infante-Ramírez, R. (2016). Multidrug-resistant bacteria isolated from surface water in Bassaseachic Falls National Park, Mexico. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(6). doi:10.3390/ijerph13060597
- Deng, Y., Xu, L., Chen, H., Liu, S., Guo, Z., Cheng, C., ... Feng, J. (2020). Prevalence, virulence genes, and antimicrobial resistance of *Vibrio* species isolated from diseased marine fish in South China. *Scientific Reports*, 10(1). doi:10.1038/s41598-020-71288-0
- Deshpande, A. D., Baheti, K. G. ve Chatterjee, N. R. (2004). Degradation of β -lactam antibiotics. *Current Science*.
- Devriese, L. A., Ceyssens, K., Rodrigues, U. M. ve Collins, M. D. (1990). *Enterococcus columbae*, a species from pigeon intestines. *FEMS Microbiology Letters*, 71(3). doi:10.1016/0378-1097(90)90228-I

- Di Cesare, A., Pasquaroli, S., Vignaroli, C., Paroncini, P., Luna, G. M., Manso, E. ve Biavasco, F. (2014). The marine environment as a reservoir of enterococci carrying resistance and virulence genes strongly associated with clinical strains. *Environmental Microbiology Reports*, 6(2). doi:10.1111/1758-2229.12125
- Ding, C. ve He, J. (2010). Effect of antibiotics in the environment on microbial populations. *Applied Microbiology and Biotechnology*. doi:10.1007/s00253-010-2649-5
- Doi, Y. (2019). Penicillins and β -lactamase inhibitors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 9th Edition* içinde (ss. 523–537).
- Doi, Y., Wachino, J. ichi ve Arakawa, Y. (2016). Aminoglycoside Resistance: The Emergence of Acquired 16S Ribosomal RNA Methyltransferases. *Infectious Disease Clinics of North America*, 30(2). doi:10.1016/j.idc.2016.02.011
- Dolejska, M. (2020). Antibiotic-Resistant Bacteria in Wildlife. *Handbook of Environmental Chemistry* içinde (C. 91). doi:10.1007/698_2020_467
- Dolejska, M. ve Papagiannitsis, C. C. (2018). Plasmid-mediated resistance is going wild. *Plasmid*. doi:10.1016/j.plasmid.2018.09.010
- Dolka, B., Czopowicz, M., Chrobak-Chmiel, D., Ledwoń, A. ve Szeleszczuk, P. (2020). Prevalence, antibiotic susceptibility and virulence factors of Enterococcus species in racing pigeons (Columba livia f. domestica). *BMC Veterinary Research*, 16(1). doi:10.1186/s12917-019-2200-6
- Doublet, B., Schwarz, S., Kehrenberg, C. ve Cloeckaert, A. (2005). Florfenicol resistance gene floR is part of a novel transposon. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(5). doi:10.1128/AAC.49.5.2106-2108.2005
- Duarte, D. J., Oldenkamp, R. ve Ragas, A. M. J. (2019). Modelling environmental antibiotic-resistance gene abundance: A meta-analysis. *Science of the Total Environment*, 659. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.12.233
- Dudeja, M., Tewari, R., Das, A. K. ve Nandy, S. (2013). Kocuria kristinae in catheter associated urinary tract infection: A case report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 7(8). doi:10.7860/JCDR/2013/6077.3247

- Eiler, A., Johansson, M. ve Bertilsson, S. (2006). Environmental influences on *Vibrio* populations in northern temperate and boreal coastal waters (Baltic and Skagerrak Seas). *Applied and Environmental Microbiology*, 72(9). doi:10.1128/AEM.00917-06
- El-Sharkawi, F., El-Attar, L., Gawad, A. A. ve Molazem, S. (1989). Some environmental factors affecting survival of fecal pathogens and indicator organisms in seawater. *Water Science and Technology*. doi:10.2166/wst.1989.0013
- Elbehiry, A., Marzouk, E., Aldubaib, M., Moussa, I., Abalkhail, A., Ibrahim, M., ... Rawway, M. (2022). *Pseudomonas* species prevalence, protein analysis, and antibiotic resistance: an evolving public health challenge. *AMB Express*, 12(1). doi:10.1186/s13568-022-01390-1
- Ergie, A. A., Leng, Y. ve Wang, J. (2019). Antibiotics and Resistance Genes in Awash River Basin, Ethiopia. *EcoHealth*, 16(3). doi:10.1007/s10393-019-01431-5
- Evans, D. H. (2008). Teleost fish osmoregulation: What have we learned since August Krogh, Homer Smith, and Ancel Keys. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. doi:10.1152/ajpregu.90337.2008
- Ezer, B., Arslan, G. K., Doğan, M. ve Özdemir, M. (2021). Klinik Numunelerden İzole Edilen Myroides Türlerinin Antibiyogram Duyarlılıkları. *Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi*, 1(3), 75–78.
- Fajardo, A., Martínez-Martín, N., Mercadillo, M., Galán, J. C., Ghysels, B., Matthijs, S., ... Martínez, J. L. (2008). The neglected intrinsic resistome of bacterial pathogens. *PLoS ONE*. doi:10.1371/journal.pone.0001619
- Ferri, G., Lauteri, C., Scattolini, M. ve Vergara, A. (2023). Antibiotic Resistance Profiles and ARG Detection from Isolated Bacteria in a Culture-Dependent Study at the Codfish Industry Level. *Foods*, 12(8). doi:10.3390/foods12081699
- Fleming, A. (1945). Sir Alexander Fleming - Nobel Lecture: Penicillin. *Nobel Lecture* içinde .
- Fowora, M. A., Omolopo, I. A., Aiyedogbon, A., Abioye, A., Oladele, O. E., Tajudeen, A. O., ... Salako, B. L. (2023). Multidrug-Resistant *Kocuria rosea* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Co-Infection in a Nigerian Patient with COVID-19: A Case Report. *American Journal of Case Reports*, 24. doi:10.12659/AJCR.938761

- Fujioka, R. S., Hashimoto, H. H., Siwak, E. B. ve Young, R. H. F. (1981). Effect of sunlight on survival of indicator bacteria in seawater. *Applied and Environmental Microbiology*. doi:10.1128/aem.41.3.690-696.1981
- Galvidis, I., Lapa, G. ve Burkin, M. (2015). Group determination of 14-membered macrolide antibiotics and azithromycin using antibodies against common epitopes. *Analytical Biochemistry*, 468. doi:10.1016/j.ab.2014.09.009
- Gholami, H. (2012). *Ağyatan lagününün (karataş) mikrobiyal kalitesinin belirlenmesi, antibiyotik dirençlilik frekansının tespiti ve plazmid izolasyonu*. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Gholami, M., Etemadifar, Z. ve Bouzari, M. (2015). Isolation a new strain of *Kocuria rosea* capable of tolerating extreme conditions. *Journal of Environmental Radioactivity*, 144. doi:10.1016/j.jenvrad.2015.03.010
- Gillings, M. R. (2013). Evolutionary consequences of antibiotic use for the resistome, mobilome, and microbial pangenome. *Frontiers in Microbiology*. doi:10.3389/fmicb.2013.00004
- Giovannoni, S. J. ve Rappé, M. (2000). Evolution, diversity, and molecular ecology of marine prokaryotes. *Microbial ecology of the oceans John Wiley & Sons, Inc., New York*.
- Goldstein, F. W., Chumpitaz, J. C., Guevara, J. M., Papadopolou, B., Acar, J. F. ve Vieu, J. F. (1986). Plasmid-mediated resistance to multiple antibiotics in salmonella typhi. *Journal of Infectious Diseases*, 153(2). doi:10.1093/infdis/153.2.261
- Grape, M. (2006). *Molecular basis for trimethoprim and sulphonamide resistance in Gram negative pathogens*. Mikrobiologiskt och Tumörbiologiskt Centrum (MTC)/Microbiology and Tumor Biology Center (MTC).
- Grape, M., Sundström, L. ve Kronvall, G. (2003). Sulphonamide resistance gene sul3 found in *Escherichia coli* isolates from human sources. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(6). doi:10.1093/jac/dkg473
- Grisez, L., Reyniers, J., Verdonck, L., Swings, J. ve Ollevier, F. (1997). Dominant intestinal microflora of sea bream and sea bass larvae, from two hatcheries, during larval development. *Aquaculture içinde* . doi:10.1016/S0044-8486(97)00113-0

- Gu, Q., Sun, M., Lin, T., Zhang, Y., Wei, X., Wu, S., ... Wu, Q. (2022). Characteristics of Antibiotic Resistance Genes and Antibiotic-Resistant Bacteria in Full-Scale Drinking Water Treatment System Using Metagenomics and Culturing. *Frontiers in Microbiology*, 12. doi:10.3389/fmicb.2021.798442
- Guccione, J., Nizza, S., Mallardo, K., Cantiello, A., Fiorito, F., Loria, A. Di ve Martino, L. De. (2013). Penicillin-Resistant <i>Aerococcus viridans</i> Bacteremia Associated with Bovine Severe Respiratory Syndrome. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 03(02). doi:10.4236/ojvm.2013.32021
- Gullberg, E., Albrecht, L. M., Karlsson, C., Sandegren, L. ve Andersson, D. I. (2014). Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and heavy metals. *mBio*, 5(5). doi:10.1128/mBio.01918-14
- Guo, M., Yuan, Q. Bin ve Yang, J. (2015). Distinguishing Effects of Ultraviolet Exposure and Chlorination on the Horizontal Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Municipal Wastewater. *Environmental Science and Technology*, 49(9), 5771–5778. doi:10.1021/ACS.EST.5B00644
- Guo, X., Liu, X., Niu, Z. shun, Lu, D. pei, Zhao, S., Sun, X. li, ... Yang, Y. (2018). Seasonal and spatial distribution of antibiotic resistance genes in the sediments along the Yangtze Estuary, China. *Environmental Pollution*, 242. doi:10.1016/j.envpol.2018.06.099
- Gürün, S. (2014). Güllük Körfezi'nin (Ege Denizi) Kültür Edilebilir Heterotrofik Bakteri Çeşitliliği, Kompozisyonu ve Bolluğunun Araştırılması, İstanbul University. Ph. D. theses.(Turkish).
- Gürün, S. ve Altuğ, G. (2014). *GÜLLÜK KÖRFEZİ'NİN (EGE DENİZİ) KÜLTÜR EDİLEBİLİR HETEROTROFİK BAKTERİ ÇEŞİTLİLİĞİ, KOMPOZİSYONU VE BOLLUĞUNUN ARAŞTIRILMASI*. Istanbul University.
- Hagström, A., Pommier, T., Rohwer, F., Simu, K., Stolte, W., Svensson, D. ve Zweifel, U. L. (2002). Use of 16S Ribosomal DNA for Delineation of Marine Bacterioplankton Species. *Applied and Environmental Microbiology*, 68(7), 3628–3633. doi:10.1128/AEM.68.7.3628-3633.2002

- Håkonsholm, F., Lunestad, B. T., Aguirre Sánchez, J. R., Martinez-Urtaza, J., Marathe, N. P. ve Svanevik, C. S. (2020). Vibrios from the Norwegian marine environment: Characterization of associated antibiotic resistance and virulence genes. *MicrobiologyOpen*, 9(9). doi:10.1002/mbo3.1093
- Harnisz, M., Korzeniewska, E., Ciesielski, S. ve Gołaś, I. (2015). Tet genes as indicators of changes in the water environment: Relationships between culture-dependent and culture-independent approaches. *Science of the Total Environment*. doi:10.1016/j.scitotenv.2014.10.048
- Harris, M., Fasolino, T., Ivankovic, D., Davis, N. J. ve Brownlee, N. (2023). Genetic Factors That Contribute to Antibiotic Resistance through Intrinsic and Acquired Bacterial Genes in Urinary Tract Infections. *Microorganisms*. doi:10.3390/microorganisms11061407
- Hawkey, P. M. ve Jones, A. M. (2009). The changing epidemiology of resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 64(SUPPL.1). doi:10.1093/jac/dkp256
- He, L. Y., Ying, G. G., Liu, Y. S., Su, H. C., Chen, J., Liu, S. S. ve Zhao, J. L. (2016). Discharge of swine wastes risks water quality and food safety: Antibiotics and antibiotic resistance genes from swine sources to the receiving environments. *Environment International*, 92–93. doi:10.1016/j.envint.2016.03.023
- Helmy, Y. A., Taha-Abdelaziz, K., Hawwas, H. A. E. H., Ghosh, S., AlKafaas, S. S., Moawad, M. M. M., ... Mawad, A. M. M. (2023). Antimicrobial Resistance and Recent Alternatives to Antibiotics for the Control of Bacterial Pathogens with an Emphasis on Foodborne Pathogens. *Antibiotics*. doi:10.3390/antibiotics12020274
- Henriques, I. S., Fonseca, F., Alves, A., Saavedra, M. J. ve Correia, A. (2006). Occurrence and diversity of integrons and β -lactamase genes among ampicillin-resistant isolates from estuarine waters. *Research in Microbiology*, 157(10). doi:10.1016/j.resmic.2006.09.003
- Hobeika, W., Gaschet, M., Ploy, M. C., Buelow, E., Sarkis, D. K. ve Dagot, C. (2022). Resistome Diversity and Dissemination of WHO Priority Antibiotic Resistant Pathogens in Lebanese Estuaries. *Antibiotics*, 11(3). doi:10.3390/antibiotics11030306
- Hooper, D. C. (2000). Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases* içinde (C. 31). doi:10.1086/314056

- Hooper, D. C. ve Jacoby, G. A. (2016). Topoisomerase inhibitors: Fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(9). doi:10.1101/cshperspect.a025320
- Hoşsucu, B. (2001). Güllük Lagünü (Ege Denizi) Kefal Türlerinin (Mugil spp .) Bazı Büyüme Özellikleri *. *E.U. Journal of Fisheries & Aquatic Sciences* 2001, 18, 421–435.
- Hu, Y., Gao, G. F. ve Zhu, B. (2017). The antibiotic resistome: gene flow in environments, animals and human beings. *Frontiers of Medicine*. doi:10.1007/s11684-017-0531-x
- Hunter, P. R. (2003). Climate change and waterborne and vector-borne disease. *Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement*, 94(32), 37–46. doi:10.1046/j.1365-2672.94.s1.5.x
- Ibekwe, A. M., Obayiuwana, A. C. ve Murinda, S. E. (2024). Enterococcus Species and Their Antimicrobial Resistance in an Urban Watershed Affected by Different Anthropogenic Sources. *Water (Switzerland)*, 16(1). doi:10.3390/w16010116
- Ibrahim, M., Awwad, N., Talat, D. ve Ellakany, H. (2022). Isolation and identification of *Sphingomonas paucimobilis* 503: a case report. *Damanhour Journal of Veterinary Sciences*, 0(0). doi:10.21608/djvs.2022.142767.1078
- Inglis, V. (2000). Antibacterial chemotherapy in aquaculture: review of practice, associated risks and need for action., 7–22. <http://repository.seafdec.org.ph/handle/10862/611> adresinden erişildi.
- Ionescu, M. I., Neagoe, D. Ștefan, Crăciun, A. M. ve Moldovan, O. T. (2022). The Gram-Negative Bacilli Isolated from Caves— *Sphingomonas paucimobilis* and *Hafnia alvei* and a Review of Their Involvement in Human Infections. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(4). doi:10.3390/ijerph19042324
- Islam, M. S., Sobur, M. A., Rahman, S., Ballah, F. M., Ievy, S., Siddique, M. P., ... Rahman, M. T. (2022). Detection of blaTEM, blaCTX-M, blaCMY, and blaSHV Genes Among Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolated from Migratory Birds Travelling to Bangladesh. *Microbial Ecology*, 83(4). doi:10.1007/s00248-021-01803-x

- Itoi, S., Abe, T., Washio, S., Ikuno, E., Kanomata, Y. ve Sugita, H. (2008). Erratum to “Isolation of halotolerant *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* from intestinal tract of coastal fish” [Int. J. of Food Microbiol. 121 (2007) 116-121] (DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2007.11.031). *International Journal of Food Microbiology*. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2008.02.004
- Jacoby, G. A. (2005). Mechanisms of resistance to quinolones. *Clinical Infectious Diseases*. doi:10.1086/428052
- Janda, J. M. ve Abbott, S. L. (2006). The genus *Hafnia*: From soup to nuts. *Clinical Microbiology Reviews*. doi:10.1128/CMR.19.1.12-28.2006
- Jian, Z., Zeng, L., Xu, T., Sun, S., Yan, S., Yang, L., ... Dou, T. (2021). Antibiotic resistance genes in bacteria: Occurrence, spread, and control. *Journal of Basic Microbiology*. doi:10.1002/jobm.202100201
- Jiang, H., Zhou, R., Yang, Y., Chen, B., Cheng, Z., Zhang, M., ... Zou, S. (2018). Characterizing the antibiotic resistance genes in a river catchment: Influence of anthropogenic activities. *Journal of Environmental Sciences (China)*, 69. doi:10.1016/j.jes.2017.08.009
- Johnson, T. A., Stedtfeld, R. D., Wang, Q., Cole, J. R., Hashsham, S. A., Looft, T., ... Tiedje, J. M. (2016). Clusters of antibiotic resistance genes enriched together stay together in swine agriculture. *mBio*, 7(2). doi:10.1128/mBio.02214-15
- Johnston, C., Martin, B., Fichant, G., Polard, P. ve Claverys, J. P. (2014). Bacterial transformation: Distribution, shared mechanisms and divergent control. *Nature Reviews Microbiology*. doi:10.1038/nrmicro3199
- Jury, K. L., Vancov, T., Stuetz, R. M. ve Khan, S. J. (2010). Antibiotic resistance dissemination and sewage treatment plants. *Applied Microbiology*.
- Kang, C. H., Shin, Y. J., Jang, S. C., Jung, Y. ve So, J. S. (2016). Antimicrobial susceptibility of *Vibrio alginolyticus* isolated from oyster in Korea. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(20). doi:10.1007/s11356-016-7426-2
- Karataş Düğenci, S. ve Candan, A. (2003). Isolation of *Aeromonas* Strains from the Intestinal Flora of Atlantic Salmon (*Salmo salar* L. 1758). *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*.

- Keen, E. C. (2015). A century of phage research: Bacteriophages and the shaping of modern biology. *BioEssays*, 37(1). doi:10.1002/bies.201400152
- Kehrenberg, C., Schwarz, S., Jacobsen, L., Hansen, L. H. ve Vester, B. (2005). A new mechanism for chloramphenicol, florfenicol and clindamycin resistance: Methylation of 23S ribosomal RNA at A2503. *Molecular Microbiology*, 57(4). doi:10.1111/j.1365-2958.2005.04754.x
- Keser, N. (2013). BEYMELEK LAGÜNÜNÜN LİMNOLOJİK VE JEOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ. *Marmara Coğrafya Dergisi*, (24), 258–286.
- Khoo, L. H., Austin, F. W., Quiniou, S. M. A., Gaunt, P. S., Riecke, D. K., Jacobs, A. M., ... Griffin, M. J. (2014). Lactococcosis in silver carp. *Journal of Aquatic Animal Health*, 26(1). doi:10.1080/08997659.2013.837118
- Kim, S. Y., Kuppusamy, S., Kim, J. H., Yoon, Y. E., Kim, K. R. ve Lee, Y. B. (2016). Occurrence and diversity of tetracycline resistance genes in the agricultural soils of South Korea. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(21). doi:10.1007/s11356-016-7574-4
- Kırkan, Ş., Parın, U. ve Dolgun, O. (2018). Identification of *Lactococcus garvieae* by PCR from rainbow trout and investigation of susceptibility to antibiotics. *International Journal of Veterinary Science*, 7(1), 28–32.
- Kozińska, A., Paździor, E., Pękala, A. ve Niemczuk, W. (2014). *Acinetobacter johnsonii* and *Acinetobacter lwoffii* - The emerging fish pathogens. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 58(2). doi:10.2478/bvip-2014-0029
- Kümmerer, K. (2009a). Antibiotics in the aquatic environment - A review - Part I. *Chemosphere*. doi:10.1016/j.chemosphere.2008.11.086
- Kümmerer, K. (2009b). Antibiotics in the aquatic environment - A review - Part II. *Chemosphere*. doi:10.1016/j.chemosphere.2008.12.006
- L'abée-Lund, T. M. ve Sørum, H. (2001). Class 1 integrons mediate antibiotic resistance in the fish pathogen *Aeromonas salmonicida* worldwide. *Microbial Drug Resistance*. doi:10.1089/10766290152652819
- Lambert, P. A. (2005). Bacterial resistance to antibiotics: Modified target sites. *Advanced Drug Delivery Reviews*. doi:10.1016/j.addr.2005.04.003

- Lee, P. Y., Costumbrado, J., Hsu, C. Y. ve Kim, Y. H. (2012). Agarose gel electrophoresis for the separation of DNA fragments. *Journal of Visualized Experiments*, (62). doi:10.3791/3923
- Legget, J. E. (2019). Aminoglycosides. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 9th edition* içinde (ss. 305–316).
- Levy, S. B. ve Marshall, B. (2004). Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Medicine* 2004 10:12, 10(12), S122–S129. doi:10.1038/nm1145
- Li, J., Shao, B., Shen, J., Wang, S. ve Wu, Y. (2013). Occurrence of chloramphenicol-resistance genes as environmental pollutants from swine feedlots. *Environmental Science and Technology*, 47(6). doi:10.1021/es304616c
- Li, X. Z. (2005). Quinolone resistance in bacteria: Emphasis on plasmid-mediated mechanisms. *International Journal of Antimicrobial Agents*. doi:10.1016/j.ijantimicag.2005.04.002
- Licker, M., Sorescu, T., Rus, M., Cirlea, N., Horhat, F., Jurescu, C., ... Muntean, D. (2018). Extensively drug-resistant *Myroides odoratimimus* - A case series of urinary tract infections in immunocompromised patients. *Infection and Drug Resistance*, 11. doi:10.2147/IDR.S161069
- Liguori, K., Keenum, I., Davis, B. C., Calarco, J., Milligan, E., Harwood, V. J. ve Pruden, A. (2022). Antimicrobial Resistance Monitoring of Water Environments: A Framework for Standardized Methods and Quality Control. *Environmental Science and Technology*, 56(13). doi:10.1021/acs.est.1c08918
- Liu, S., Xu, H., Guo, X., Li, S., Wang, Q., Li, Y., ... Gou, J. (2021). Emergence and genetic characterization of plasmid-encoded VIM-2-producing *pseudomonas stutzeri* with novel integron in 1998 isolated from cerebrospinal fluid. *Infection and Drug Resistance*, 14. doi:10.2147/IDR.S320294
- Liu, X., Lu, S., Guo, W., Xi, B. ve Wang, W. (2018). Antibiotics in the aquatic environments: A review of lakes, China. *Science of the Total Environment*. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.01.271
- Liu, Y., Liu, W., Yang, X., Wang, J., Lin, H. ve Yang, Y. (2021). Microplastics are a hotspot for antibiotic resistance genes: Progress and perspective. *Science of The Total Environment*, 773, 145643. doi:10.1016/J.SCITOTENV.2021.145643

- Long, K. S., Poehlsgaard, J., Kehrenberg, C., Schwarz, S. ve Vester, B. (2006). The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to phenicols, lincosamides, oxazolidinones, pleuromutilins, and streptogramin A antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(7). doi:10.1128/AAC.00131-06
- Lubelski, J., Konings, W. N. ve Driessen, A. J. M. (2007). Distribution and Physiology of ABC-Type Transporters Contributing to Multidrug Resistance in Bacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 71(3). doi:10.1128/mmmbr.00001-07
- Luczkiewicz, A., Kotlarska, E., Artichowicz, W., Tarasewicz, K. ve Fudala-Ksiazek, S. (2015). Antimicrobial resistance of *Pseudomonas* spp. isolated from wastewater and wastewater-impacted marine coastal zone. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(24). doi:10.1007/s11356-015-5098-y
- Luo, Y., Mao, D., Rysz, M., Zhou, Q., Zhang, H., Xu, L. ve Alvarez, P. J. J. (2010). Trends in antibiotic resistance genes occurrence in the Haihe River, China. *Environmental Science and Technology*, 44(19). doi:10.1021/es100233w
- Lupo, A., Coyne, S. ve Berendonk, T. U. (2012). Origin and evolution of antibiotic resistance: The common mechanisms of emergence and spread in water bodies. *Frontiers in Microbiology*. doi:10.3389/fmicb.2012.00018
- Ma, L., Li, A. D., Yin, X. Le ve Zhang, T. (2017). The Prevalence of Integrons as the Carrier of Antibiotic Resistance Genes in Natural and Man-Made Environments. *Environmental Science and Technology*, 51(10). doi:10.1021/acs.est.6b05887
- Malagón-Rojas, J. N., Parra Barrera, E. L. ve Lagos, L. (2020). From environment to clinic: The role of pesticides in antimicrobial resistance. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, 44(1). doi:10.26633/RPSP.2020.44
- Maragakis, L. L., Chaiwarith, R., Srinivasan, A., Torriani, F. J., Avdic, E., Lee, A., ... Perl, T. M. (2009). *Sphingomonas paucimobilis* bloodstream infections associated with contaminated intravenous fentanyl. *Emerging Infectious Diseases*, 15(1). doi:10.3201/eid1501.081054
- Marques, I., Alvura, N., Martins, J. J., Requicha, J. F. ve Saavedra, M. J. (2023). First Report of *Kocuria kristinae* in the Skin of a Cuban Boa (*Epicrates angulifer*). *Life*, 13(11). doi:10.3390/life13112133

- Martínez-Martínez, L., Cano, M. E., Rodríguez-Martínez, J. M., Calvo, J. ve Pascual, Á. (2008). Plasmid-mediated quinolone resistance. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. doi:10.1586/14787210.6.5.685
- Martinez, J. L. (2014). General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discovery Today: Technologies*. doi:10.1016/j.ddtec.2014.02.001
- Martínez, J. L. (2008). Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science*. doi:10.1126/science.1159483
- Mascher, F., Deller, S., Pichler-Semmelrock, F. P., Roehm, S. ve Marth, E. (2003). The significance of sunlight for the elimination of indicator bacteria in small-scale bathing ponds in central Europe. *Water Science and Technology* içinde . doi:10.2166/wst.2003.0197
- Mazel, D. (2006). Integrons: Agents of bacterial evolution. *Nature Reviews Microbiology*. doi:10.1038/nrmicro1462
- McIntyre, A. (2010). *Life in the world's oceans: Diversity, distribution, and abundance*. John Wiley & Sons.
- McLusky, D. S. ve Elliott, M. (2007). Transitional waters: A new approach, semantics or just muddying the waters? *Estuarine, Coastal and Shelf Science*. doi:10.1016/j.ecss.2006.08.025
- Meng, X., Chen, F., Xiong, M., Hao, H. ve Wang, K. J. (2023). A new pathogenic isolate of *Kocuria kristinae* identified for the first time in the marine fish *Larimichthys crocea*. *Frontiers in Microbiology*, 14. doi:10.3389/fmicb.2023.1129568
- Midilli, S. (2022). *Levrek ve Çipuralardan İzole Edilen Photobacterium Damselae Suşlarının Moleküler Karakterizasyonlarının Ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Belirlenmesi*. <http://hdl.handle.net/11607/4669> adresinden erişildi.
- Ming, D. song, Chen, Q. qing ve Chen, X. tin. (2017). Analysis of resistance genes in pan-resistant *Myroides odoratimimus* clinical strain PR63039 using whole genome sequencing. *Microbial Pathogenesis*, 112. doi:10.1016/j.micpath.2017.09.012
- Miranda, C. D. ve Zemelman, R. (2002). Antimicrobial multiresistance in bacteria isolated from freshwater Chilean salmon farms. *Science of the Total Environment*, 293(1–3). doi:10.1016/S0048-9697(02)00022-0

- Miyamura, S., Ochiai, H., Nitahara, Y., Nakagawa, Y. ve Terao, M. (1977). Resistance Mechanism of Chloramphenicol in *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus faecalis*. *Microbiology and Immunology*, 21(2). doi:10.1111/j.1348-0421.1977.tb02809.x
- Moffa, M. ve Brook, I. (2014). Tetracyclines, Glycylcyclines, and Chloramphenicol. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* içinde (C. 1). doi:10.1016/B978-1-4557-4801-3.00026-6
- Morales, G., Picazo, J. J., Baos, E., Candel, F. J., Arribi, A., Peláez, B., ... Sánchez-García, M. (2010). Resistance to linezolid is mediated by the cfr gene in the first report of an outbreak of linezolid resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, 50(6). doi:10.1086/650574
- Morrison, D., Woodford, N. ve Cookson, B. (1997). Enterococci as emerging pathogens of humans. *Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement*, 83. doi:10.1046/j.1365-2672.83.s1.10.x
- Mroczkowska, J. E. ve Barlow, M. (2008). Fitness trade-offs in blaTEM evolution. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(7). doi:10.1128/AAC.00018-08
- Munita, J. M. ve Arias, C. A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens*, 4(2), 481–511. doi:10.1128/9781555819286.ch17
- Muroga, K., Higashi, M. ve Keitoku, H. (1987). The isolation of intestinal microflora of farmed red seabream (*Pagrus major*) and black seabream (*Acanthopagrus schlegeli*) at larval and juvenile stages. *Aquaculture*. doi:10.1016/0044-8486(87)90272-9
- Muziasari, W. I., Pitkänen, L. K., Sørum, H., Stedtfeld, R. D., Tiedje, J. M. ve Virta, M. (2017). The resistome of farmed fish feces contributes to the enrichment of antibiotic resistance genes in sediments below baltic sea fish farms. *Frontiers in Microbiology*, 7(JAN). doi:10.3389/fmicb.2016.02137
- Nappier, S. P., Liguori, K., Ichida, A. M., Stewart, J. R. ve Jones, K. R. (2020). Antibiotic resistance in recreational waters: State of the science. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. doi:10.3390/ijerph17218034

- Naquin, A., Shrestha, A., Sherpa, M., Nathaniel, R. ve Boopathy, R. (2015). Presence of antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant in Thibodaux, Louisiana, USA. *Bioresource Technology*, 188. doi:10.1016/j.biortech.2015.01.052
- Navarro, A., Sanseverino, I., Cappelli, F., Lahm, A., Niegowska, M., Fabbri, M., ... Lettieri, T. (2023). Study of antibiotic resistance in freshwater ecosystems with low anthropogenic impact. *Science of the Total Environment*, 857. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.159378
- Neela, F. A., Nonaka, L., Rahman, M. H. ve Suzuki, S. (2009). Transfer of the chromosomally encoded tetracycline resistance gene tet(M) from marine bacteria to *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25(6). doi:10.1007/s11274-009-0004-8
- Néron, B., Littner, E., Haudiquet, M., Perrin, A., Cury, J. ve Rocha, E. P. C. (2022). IntegronFinder 2.0: Identification and Analysis of Integrons across Bacteria, with a Focus on Antibiotic Resistance in *Klebsiella*. *Microorganisms*, 10(4), 700. doi:10.3390/MICROORGANISMS10040700/S1
- Newton, A. ve Mudge, S. M. (2003). Temperature and salinity regimes in a shallow, mesotidal lagoon, the Ria Formosa, Portugal. *Estuarine, Coastal and Shelf Science*, 57(1–2). doi:10.1016/S0272-7714(02)00332-3
- Nikaido, H. (2003). Molecular Basis of Bacterial Outer Membrane Permeability Revisited. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 67(4). doi:10.1128/mmbr.67.4.593-656.2003
- Nikaido, H. (2009). Multidrug resistance in bacteria (Author Manuscript). *Annual review of biochemistry*.
- Nikolakopoulou, T. L., Giannoutsou, E. P., Karabatsou, A. A. ve Karagouni, A. D. (2008). Prevalence of tetracycline resistance genes in Greek seawater habitats. *Journal of Microbiology*, 46(6). doi:10.1007/s12275-008-0080-8
- Nishijima, T., Saito, Y., Aoki, A., Toriya, M., Toyonaga, Y. ve Fujii, R. (1999). Distribution of *mefE* and *ermB* genes in macrolide-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* and their variable susceptibility to various antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 43(5). doi:10.1093/jac/43.5.637

- Noguchi, N., Takada, K., Katayama, J., Emura, A. ve Sasatsu, M. (2000). Regulation of transcription of the mph(A) gene for macrolide 2'-phosphotransferase I in *Escherichia coli*: Characterization of the regulatory gene mphR(A). *Journal of Bacteriology*, 182(18). doi:10.1128/JB.182.18.5052-5058.2000
- Nordmann, P. ve Poirel, L. (2005). Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. doi:10.1093/jac/dki245
- Noreen, N., Hooi, W. Y., Baradaran, A., Rosfarizan, M., Sieo, C. C., Rosli, M. I., ... Raha, A. R. (2011). *Lactococcus lactis* M4, a potential host for the expression of heterologous proteins. *Microbial Cell Factories*, 10. doi:10.1186/1475-2859-10-28
- Oh, E. G., Son, K. T., Yu, H., Lee, T. S., Lee, H. J., Shin, S., ... Kim, J. (2011). Antimicrobial resistance of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio alginolyticus* strains isolated from farmed fish in Korea from 2005 through 2007. *Journal of Food Protection*, 74(3). doi:10.4315/0362-028X.JFP-10-307
- Ohore, O. E., Addo, F. G., Han, N., Li, X. ve Zhang, S. (2020). Profiles of ARGs and their relationships with antibiotics, metals and environmental parameters in vertical sediment layers of three lakes in China. *Journal of Environmental Management*, 255. doi:10.1016/j.jenvman.2019.109583
- Okada, S. ve Gordon, D. M. (2003). Genetic and Ecological Structure of *Hafnia alvei* in Australia. *Systematic and Applied Microbiology*, 26(4). doi:10.1078/072320203770865891
- Ortega Morente, E., Fernández-Fuentes, M. A., Grande Burgos, M. J., Abriouel, H., Pérez Pulido, R. ve Gálvez, A. (2013). Biocide tolerance in bacteria. *International Journal of Food Microbiology*, 162(1), 13–25. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2012.12.028
- Osman, K. M., Badr, J., Orabi, A., Elbehiry, A., Saad, A., Ibrahim, M. D. S. ve Hanafy, M. H. (2019). Poultry as a vector for emerging multidrug resistant *Enterococcus* spp.: First report of vancomycin (van) and the chloramphenicol–florfenicol (cat-fex-cfr) resistance genes from pigeon and duck faeces. *Microbial Pathogenesis*, 128. doi:10.1016/j.micpath.2019.01.006
- Packeiser, H., Lim, C., Balagurunathan, B., Wu, J. ve Zhao, H. (2013). An extremely simple and effective colony PCR procedure for bacteria, yeasts, and microalgae. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 169(2). doi:10.1007/s12010-012-0043-8

- Pandiyan, P., Balaraman, D., Thirunavukkarasu, R., George, E. G. J., Subaramaniyan, K., Manikkam, S. ve Sadayappan, B. (2013). Probiotics in aquaculture. *Drug Invention Today*, 5(1), 55–59. doi:10.1016/j.dit.2013.03.003
- Parın, U., Erbaş, G., Savaşan, S., Yüksel, H. T., Gürpınar, S. ve Kırcan, S. (2017). Antimicrobial resistance of *Vibrio* (*Listonella*) *anguillarum* isolated from rainbow trouts (*Oncorhynchus mykiss*). *Indian Journal of Animal Research*, (OF). doi:10.18805/ijar.v0iof.7251
- Parın, U., Erbaş, G., Savaşan, S., Yüksel, H. T., Gürpınar, S. ve Kırcan, Ş. (2016). Investigation of antimicrobial resistance of *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* strains in sea bass (*Dicentrarchus labrax*) and gilthead sea bream (*Sparus aurata*). *International Journal of Recent Scientific Research*, 7(5), 10882–10886. <http://www.recentscientific.com/adresinden-erişildi>.
- Parsley, L. C., Consuegra, E. J., Kakirde, K. S., Land, A. M., Harper, W. F. ve Liles, M. R. (2010). Identification of diverse antimicrobial resistance determinants carried on bacterial, plasmid, or viral metagenomes from an activated sludge microbial assemblage. *Applied and Environmental Microbiology*, 76(11). doi:10.1128/AEM.03080-09
- Parthasarathy, A., Tyler, A. C., Hoffman, M. J., Savka, M. A. ve Hudson, A. O. (2019). Is Plastic Pollution in Aquatic and Terrestrial Environments a Driver for the Transmission of Pathogens and the Evolution of Antibiotic Resistance? *Environmental Science & Technology*. doi:10.1021/ACS.EST.8B07287
- Pei, R., Kim, S. C., Carlson, K. H. ve Pruden, A. (2006). Effect of River Landscape on the sediment concentrations of antibiotics and corresponding antibiotic resistance genes (ARG). *Water Research*, 40(12). doi:10.1016/j.watres.2006.04.017
- Pękala, A., Paździor, E., Antychowicz, J., Bernad, A., Głowacka, H., Więcek, B. ve Niemczuk, W. (2018). *Kocuria rhizophila* and *Micrococcus luteus* as emerging opportunist pathogens in brown trout (*Salmo trutta* Linnaeus, 1758) and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum, 1792). *Aquaculture*, 486. doi:10.1016/j.aquaculture.2017.12.028
- Petersen, A., Andersen, J. S., Kaewmak, T., Somsiri, T. ve Dalsgaard, A. (2002). Impact of integrated fish farming on antimicrobial resistance in a pond environment. *Applied and Environmental Microbiology*, 68(12). doi:10.1128/AEM.68.12.6036-6042.2002

- Pien, F. D., Wilson, W. R., Kunz, K. ve Washington, J. A. (1984). *Aerococcus viridans* Endocarditis. *Mayo Clinic Proceedings*, 59(1). doi:10.1016/S0025-6196(12)60342-5
- Poirel, L., Leviandier, C. ve Nordmann, P. (2006). Prevalence and genetic analysis of plasmid-mediated quinolone resistance determinants QnrA and QnrS in Enterobacteriaceae isolates from a French University Hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(12). doi:10.1128/AAC.00597-06
- Pond, M. J., Stone, D. M. ve Alderman, D. J. (2006). Comparison of conventional and molecular techniques to investigate the intestinal microflora of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquaculture*. doi:10.1016/j.aquaculture.2006.06.037
- Pruden, A., Pei, R., Storteboom, H. ve Carlson, K. H. (2006). Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: Studies in northern Colorado. *Environmental Science and Technology*, 40(23). doi:10.1021/es060413l
- Qiao, M., Ying, G. G., Singer, A. C. ve Zhu, Y. G. (2018). Review of antibiotic resistance in China and its environment. *Environment International*. doi:10.1016/j.envint.2017.10.016
- Qiu, Z., Yu, Y., Chen, Z., Jin, M., Yang, D., Zhao, Z., ... Li, J.-W. (2012). Nanoalumina promotes the horizontal transfer of multiresistance genes mediated by plasmids across genera. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(13), 4944–4949. doi:10.1073/PNAS.1107254109
- Ramirez, M. S. ve Tolmasky, M. E. (2010). Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resistance Updates*, 13(6). doi:10.1016/j.drug.2010.08.003
- Rasul, M. G. ve Majumdar, B. C. (2017). Abuse of antibiotics in aquaculture and it's effects on human, aquatic animal and environment. *The Saudi Journal of Life Sciences*, 2(3), 81–88.
- Ravindran, C., Varatharajan, G. R., Raju, R., Vasudevan, L. ve Anantha, S. R. (2015). Infection and pathogenicity of *Myroides odoratimimus* (NIOCR-12) isolated from the gut of grey mullet (*Mugil cephalus* (Linnaeus, 1758)). *Microbial Pathogenesis*, 88. doi:10.1016/j.micpath.2015.08.001
- Razinkovas, A., Gasiūnaitė, Z., Viaroli, P. ve Zaldívar, J. M. (2008). Preface: European lagoons - Need for further comparison across spatial and temporal scales. *Hydrobiologia*. doi:10.1007/s10750-008-9463-4

- Reygaert, W. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482–501. doi:10.3934/microbiol.2018.3.482
- Rhodes, G., Huys, G., Swings, J., McGann, P., Hiney, M., Smith, P. ve Pickup, R. W. (2000). Distribution of Oxytetracycline Resistance Plasmids between Aeromonads in Hospital and Aquaculture Environments: Implication of Tn1721 in Dissemination of the Tetracycline Resistance Determinant Tet A. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(9), 3883–3890. doi:10.1128/AEM.66.9.3883-3890.2000
- Rice, L. B. ve Bonomo, R. A. (1996). Genetic and biochemical mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. V. Lorian (Ed.), *Antibiotics in Laboratory Medicine* içinde (ss. 453–501). Williams & Wilkins: Baltimore.
- Rizzo, L., Manaia, C., Merlin, C., Schwartz, T., Dagot, C., Ploy, M. C., ... Fatta-Kassinos, D. (2013). Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: A review. *Science of the Total Environment*. doi:10.1016/j.scitotenv.2013.01.032
- Roberts, M. C. (2002). Resistance to tetracycline, macrolide-lincosamide-streptogramin, trimethoprim, and sulfonamide drug classes. *Applied Biochemistry and Biotechnology - Part B Molecular Biotechnology*. doi:10.1385/MB:20:3:261
- Roberts, M. C. (2005). Update on acquired tetracycline resistance genes. *FEMS Microbiology Letters*. doi:10.1016/j.femsle.2005.02.034
- Robicsek, A., Strahilevitz, J., Sahm, D. F., Jacoby, G. A. ve Hooper, D. C. (2006). qnr prevalence in ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae isolates from the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(8). doi:10.1128/AAC.01647-05
- Rodriguez-Mozaz, S., Chamorro, S., Marti, E., Huerta, B., Gros, M., Sánchez-Melsió, A., ... Balcázar, J. L. (2015). Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. *Water Research*, 69. doi:10.1016/j.watres.2014.11.021
- Růžicková, M., Vítězová, M. ve Kushkevych, I. (2020). The characterization of Enterococcus genus: Resistance mechanisms and inflammatory bowel disease. *Open Medicine (Poland)*, 15(1). doi:10.1515/med-2020-0032

- Rysz, M. ve Alvarez, P. J. J. (2004). Amplification and attenuation of tetracycline resistance in soil bacteria: Aquifer column experiments. *Water Research*. doi:10.1016/j.watres.2004.06.015
- Salgueiro, V., Manageiro, V., Bandarra, N. M., Reis, L., Ferreira, E. ve Caniça, M. (2020). Bacterial diversity and antibiotic susceptibility of *Sparus aurata* from aquaculture. *Microorganisms*, 8(9). doi:10.3390/microorganisms8091343
- San Martín, B., Lapierre, L., Cornejo, J. ve Bucarey, S. (2008). Characterization of antibiotic resistance genes linked to class 1 and 2 integrons in strains of *Salmonella* spp. isolated from swine. *Canadian Journal of Microbiology*, 54(7). doi:10.1139/W08-045
- Sánchez-Baena, A. M., Caicedo-Bejarano, L. D. ve Chávez-Vivas, M. (2021). Structure of bacterial community with resistance to antibiotics in aquatic environments. A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. doi:10.3390/ijerph18052348
- Sanganyado, E. ve Gwenzi, W. (2019). Antibiotic resistance in drinking water systems: Occurrence, removal, and human health risks. *Science of the Total Environment*. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.03.162
- Savan, R., Kono, T., Itami, T. ve Sakai, M. (2005). Loop-mediated isothermal amplification: an emerging technology for detection of fish and shellfish pathogens. *Journal of fish diseases*, 28(10), 573–581. doi:10.1111/j.1365-2761.2005.00670.x
- Savaşan, S., Kırkan, Ş., Erbaş, G., Parın, U. ve Çiftçi, A. (2016). The Determination of Virulence Factors among Fish Originated Enterococci. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 27(2), 98–103. doi:10.35864/evmd.514501
- Schaefer, A. M., Bossart, G. D., Harrington, T., Fair, P. A., McCarthy, P. J. ve Reif, J. S. (2019). Temporal changes in antibiotic resistance among bacteria isolated from common bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) in the Indian River Lagoon, Florida, 2003-2015. *Aquatic Mammals*, 45(5). doi:10.1578/AM.45.5.2019.533
- Schwartz, T., Kohnen, W., Jansen, B. ve Obst, U. (2003). Detection of antibiotic-resistant bacteria and their resistance genes in wastewater, surface water, and drinking water biofilms. *FEMS Microbiology Ecology*, 43(3). doi:10.1016/S0168-6496(02)00444-0

- Schwarz, S. (1994). Emerging chloramphenicol resistance in *Staphylococcus lentus* from mink following chloramphenicol treatment: characterisation of the resistance genes. *Veterinary Microbiology*, 41(1–2). doi:10.1016/0378-1135(94)90135-X
- Schwarz, S., Kehrenberg, C., Doublet, B. ve Cloeckaert, A. (2004, Kasım). Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiology Reviews*. doi:10.1016/j.femsre.2004.04.001
- Sebastião, F. A., Furlan, L. R., Hashimoto, D. T. ve Pilarski, F. (2015). Identification of Bacterial Fish Pathogens in Brazil by Direct Colony PCR and 16S rRNA Gene Sequencing. *Advances in Microbiology*, 05(06). doi:10.4236/aim.2015.56042
- Servais, P. ve Passerat, J. (2009). Antimicrobial resistance of fecal bacteria in waters of the Seine river watershed (France). *Science of the Total Environment*, 408(2). doi:10.1016/j.scitotenv.2009.09.042
- Shahimi, S., Elias, A., Abd. Mutalib, S., Salami, M., Fauzi, F., Nurul, N. A., ... Azuhairi, A. (2021). Antibiotic resistance and determination of resistant genes among cockle (*Anadara granosa*) isolates of *Vibrio alginolyticus*. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(32). doi:10.1007/s11356-021-13665-4
- Shin, H. W., Lim, J., Kim, S., Kim, J., Kwon, G. C. ve Koo, S. H. (2014). Characterization of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance genes and their relatedness to class 1 integron and insertion sequence common region in gram-negative bacilli. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25(1). doi:10.4014/jmb.1409.09041
- Signoretto, C., Burlacchini, G., Lleò, M. D. M., Pruzzo, C., Zampini, M., Pane, L., ... Canepari, P. (2004). Adhesion of *Enterococcus faecalis* in the nonculturable state to plankton is the main mechanism responsible for persistence of this bacterium in both lake and seawater. *Applied and Environmental Microbiology*, 70(11). doi:10.1128/AEM.70.11.6892-6896.2004
- Sköld, O. (2000). Sulfonamide resistance: Mechanisms and trends. *Drug Resistance Updates*, 3(3). doi:10.1054/drup.2000.0146
- Sköld, O. (2001). Resistance to trimethoprim and sulfonamides. *Veterinary Research* içinde (C. 32). doi:10.1051/vetres:2001123

- Smalla, K., Cook, K., Djordjevic, S. P., Klümper, U. ve Gillings, M. (2018). Environmental dimensions of antibiotic resistance: assessment of basic science gaps. *FEMS microbiology ecology*, 94(12). doi:10.1093/femsec/fiy195
- Smith, L. K. ve Mankin, A. S. (2008). Transcriptional and translational control of the *mlr* operon, which confers resistance to seven classes of protein synthesis inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(5). doi:10.1128/AAC.01583-07
- Sørum, H. (2005). Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin. *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin* içinde (ss. 213–238). ASM Press. doi:10.1128/9781555817534
- Stalder, T., Barraud, O., Casellas, M., Dagot, C. ve Ploy, M. C. (2012). Integron involvement in environmental spread of antibiotic resistance. *Frontiers in Microbiology*. doi:10.3389/fmicb.2012.00119
- Stenzel, T., Banczerz-Kisiel, A., Tykałowski, B., Ćmiałek, M., Pestka, D. ve Koncicki, A. (2014). Antimicrobial resistance in bacteria isolated from pigeons in Poland. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 17(1). doi:10.2478/pjvs-2014-0023
- Stoll, C., Sidhu, J. P. S., Tiehm, A. ve Toze, S. (2012). Prevalence of clinically relevant antibiotic resistance genes in surface water samples collected from Germany and Australia. *Environmental Science and Technology*, 46(17). doi:10.1021/es302020s
- Storteboom, H., Arabi, M., Davis, J. G., Crimi, B. ve Pruden, A. (2010). Identification of antibiotic-resistance-gene molecular signatures suitable as tracers of pristine River, urban, and agricultural sources. *Environmental Science and Technology*, 44(6). doi:10.1021/es902893f
- Sucato, A., Vecchioni, L., Savoca, D., Presentato, A., Arculeo, M. ve Alduina, R. (2021). A comparative analysis of aquatic and polyethylene-associated antibiotic-resistant microbiota in the mediterranean sea. *Biology*, 10(3). doi:10.3390/biology10030200
- Sugita, H., Ohta, K., Kuruma, A. ve Sagesaka, T. (2007). An antibacterial effect of *Lactococcus lactis* isolated from the intestinal tract of the Amur catfish, *Silurus asotus* Linnaeus. *Aquaculture Research*, 38(9). doi:10.1111/j.1365-2109.2007.01765.x

- Sümer, Ç. (2013). BEYMELEK LAGÜN GÖLÜ (ANTALYA) AV VERİMİ VE KOMPOZİSYONU. *Anadolu Journal of Agricultural Sciences*, 28(1), 47–51. doi:10.7161/ANAJAS.2013.281.47
- Sun, N., Wen, Y. J., Zhang, S. Q., Zhu, H. W., Guo, L., Wang, F. X., ... Cheng, S. P. (2016). Detection of Multi-drug Resistant *Acinetobacter Lwoffii* Isolated from Soil of Mink Farm. *Biomedical and Environmental Sciences*, 29(7). doi:10.3967/bes2016.068
- Švec, P. ve Sedláček, I. (2008). Characterization of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* isolated from surface waters. *Folia Microbiologica*, 53(1). doi:10.1007/s12223-008-0007-0
- Szabo, D., Silveira, F., Fujitani, S. ve Paterson, D. L. (2005). Mechanisms of resistance of bacteria causing ventilator-associated pneumonia. *Clinics in Chest Medicine*. doi:10.1016/j.ccm.2004.10.004
- Szczepanowski, R., Linke, B., Krahn, I., Gartemann, K. H., Gützkow, T., Eichler, W., ... Schlüter, A. (2009). Detection of 140 clinically relevant antibiotic-resistance genes in the plasmid metagenome of wastewater treatment plant bacteria showing reduced susceptibility to selected antibiotics. *Microbiology*. doi:10.1099/mic.0.028233-0
- Tacconelli, E. ve Magrini, N. (2017). Global Priority List Of Antibiotic-Resistant Bacteria To Guide Research, Discovery, And Development Of New Antibiotics. *World Health Organization*, 43(148).
- Tamminen, M., Karkman, A., Löhmus, A., Muziasari, W. I., Takasu, H., Wada, S., ... Virta, M. (2011). Tetracycline resistance genes persist at aquaculture farms in the absence of selection pressure. *Environmental Science and Technology*, 45(2). doi:10.1021/es102725n
- Taylor, N. G. H., Verner-Jeffreys, D. W. ve Baker-Austin, C. (2011). Aquatic systems: Maintaining, mixing and mobilising antimicrobial resistance? *Trends in Ecology and Evolution*. doi:10.1016/j.tree.2011.03.004
- Teitzel, G. M., Geddie, A., De Long, S. K., Kirisits, M. J., Whiteley, M. ve Parsek, M. R. (2006). Survival and growth in the presence of elevated copper: Transcriptional profiling of copper-stressed *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Bacteriology*, 188(20). doi:10.1128/JB.00837-06
- Tendencia, E. A. ve De La Peña, L. D. (2001). Antibiotic resistance of bacteria from shrimp ponds. *Aquaculture*, 195(3–4), 193–204. doi:10.1016/S0044-8486(00)00570-6

- Thaker, M., Spanogiannopoulos, P. ve Wright, G. D. (2010). The tetracycline resistome. *Cellular and Molecular Life Sciences*. doi:10.1007/s00018-009-0172-6
- Timkina, E., Drábová, L., Palyzová, A., Řezanka, T., Mat'átková, O. ve Kolouchová, I. (2022). Kocuria Strains from Unique Radon Spring Water from Jachymov Spa. *Fermentation*, 8(1). doi:10.3390/fermentation8010035
- Tito, E., Ahmad, A., Gongolli, J., Issack, W. ve Johnson, A. (2022). Sphingomonas paucimobilis Bacteremia in a Patient With Retropharyngeal Abscess. *Cureus*. doi:10.7759/cureus.25407
- Tripathi, N. ve Sapra, A. (2021). Gram Staining - PubMed. *National Center for Biotechnology Information*.
- Türe, M. ve Alp, H. (2016). Identification of bacterial pathogens and determination of their antibacterial resistance profiles in some cultured fish in Turkey. *Journal of Veterinary Research (Poland)*, 60(2). doi:10.1515/jvetres-2016-0020
- Van Hoek, A. H. A. M., Mevius, D., Guerra, B., Mullany, P., Roberts, A. P. ve Aarts, H. J. M. (2011). Acquired antibiotic resistance genes: An overview. *Frontiers in Microbiology*. doi:10.3389/fmicb.2011.00203
- Vanderhaeghen, W., Vandendriessche, S., Crombé, F., Nemeghaire, S., Dispas, M., Denis, O., ... Butaye, P. (2013). Characterization of methicillin-resistant non-Staphylococcus aureus staphylococci carriage isolates from different bovine populations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(2). doi:10.1093/jac/dks403
- Viaroli, P., Giordani, G., Martinez, J., Collos, Y. ve Zaldivar, J. M. (2005). Ecosystem alteration and pollution in Southern European coastal lagoons. *Chemistry and Ecology*. doi:10.1080/02757540500438334
- Von Wintersdorff, C. J. H., Penders, J., Van Niekerk, J. M., Mills, N. D., Majumder, S., Van Alphen, L. B., ... Wolffs, P. F. G. (2016). Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Frontiers in Microbiology*. doi:10.3389/fmicb.2016.00173
- Walayat, S., Malik, A., Hussain, N. ve Lynch, T. (2018). Sphingomonas paucimobilis presenting as acute phlebitis: A case report. *IDCases*, 11. doi:10.1016/j.idcr.2017.11.006

- Wang, H., Hou, L., Liu, Y., Liu, K., Zhang, L., Huang, F., ... Yu, C. (2021). Horizontal and vertical gene transfer drive sediment antibiotic resistome in an urban lagoon system. *Journal of Environmental Sciences (China)*, 102. doi:10.1016/j.jes.2020.09.004
- Wang, P. C., Lin, Y. De, Liaw, L. L., Chern, R. S. ve Chen, S. C. (2008). *Lactococcus lactis* subspecies *lactis* also causes white muscle disease in farmed giant freshwater prawns *Macrobrachium rosenbergii*. *Diseases of Aquatic Organisms*, 79(1). doi:10.3354/dao01868
- Wang, Q., Xu, Y., Liu, L., Li, L. Y., Lin, H., Wu, X. Y., ... Luo, Y. (2021). The prevalence of ampicillin-resistant opportunistic pathogenic bacteria undergoing selective stress of heavy metal pollutants in the Xiangjiang River, China. *Environmental Pollution*, 268. doi:10.1016/j.envpol.2020.115362
- Wang, Z., Sun, X., Chen, X., Wang, H. ve He, H. (2023). The Mass Spectrometry Identification, Antimicrobial Genes Detection, and Proteomics Analysis of *Stutzerimonas stutzeri* Strain Was Isolated from Industrial Wastewater. *Separations*, 10(9). doi:10.3390/separations10090461
- Watts, J. E. M., Schreier, H. J., Lanska, L. ve Hale, M. S. (2017). The rising tide of antimicrobial resistance in aquaculture: Sources, sinks and solutions. *Marine Drugs*. doi:10.3390/md15060158
- Weisblum, B. (1995). Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. doi:10.1128/AAC.39.3.577
- Werckenthin, C., Schwarz, S. ve Dyke, K. (1996). Macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance in *Staphylococcus lentus* results from the integration of part of a transposon into a small plasmid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40(9). doi:10.1128/aac.40.9.2224
- White, D. G., Hudson, C., Maurer, J. J., Ayers, S., Zhao, S., Lee, M. D., ... Sherwood, J. (2000). Characterization of chloramphenicol and florfenicol resistance in *Escherichia coli* associated with bovine diarrhea. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(12). doi:10.1128/jcm.38.12.4593-4598.2000
- White, P. A. ve Rawlinson, W. D. (2001). Current status of the *aadA* *dfr* gene cassette families [1]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.

- WHO. (2019). Ten threats to global health in 2019. *World Health Organisation*. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> adresinden erişildi.
- WHO. (2024). WHO bacterial priority pathogens list, 2024. *Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance*, 72. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461> adresinden erişildi.
- Wilson, D. N. (2014). Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nature Reviews Microbiology*. doi:10.1038/nrmicro3155
- Woodman, M. E., Savage, C. R., Arnold, W. K. ve Stevenson, B. (2016). Direct PCR of intact bacteria (colony PCR). *Current Protocols in Microbiology*, 2016. doi:10.1002/cpmc.14
- Wright, G. D. (2010). Antibiotic resistance in the environment: A link to the clinic? *Current Opinion in Microbiology*. doi:10.1016/j.mib.2010.08.005
- Wünnemann, H., Eskens, U., Prenger-Berninghoff, E., Ewers, C. ve Lierz, M. (2018). *Lactococcus lactis*, causative agent of an endocarditis valvularis and parietalis thromboticans in the allis shad, *Alosa alosa* (L.). *Journal of Fish Diseases*, 41(8). doi:10.1111/jfd.12813
- Xu, Y., Xu, J., Mao, D. ve Luo, Y. (2017). Effect of the selective pressure of sub-lethal level of heavy metals on the fate and distribution of ARGs in the catchment scale. *Environmental Pollution*, 220, 900–908. doi:10.1016/j.envpol.2016.10.074
- Yang, L., Liu, W., Zhu, D., Hou, J., Ma, T., Wu, L., ... Christie, P. (2018). Application of biosolids drives the diversity of antibiotic resistance genes in soil and lettuce at harvest. *Soil Biology and Biochemistry*, 122. doi:10.1016/j.soilbio.2018.04.017
- Yang, Y., Zhang, T., Zhang, X. X., Liang, D. W., Zhang, M., Gao, D. W., ... Fang, H. H. P. (2012). Quantification and characterization of β -lactam resistance genes in 15 sewage treatment plants from East Asia and North America. *Applied Microbiology and Biotechnology*. doi:10.1007/s00253-011-3810-5

- Yasir, M., Ullah, R., Bibi, F., Khan, S. B., Al-Sofyani, A. A., Stingl, U. ve Azhar, E. I. (2020). Draft genome sequence of a multidrug-resistant emerging pathogenic isolate of *Vibrio alginolyticus* from the Red Sea. *New Microbes and New Infections*, 38. doi:10.1016/j.nmni.2020.100804
- Yu, Y., Li, H., Wang, Y., Zhang, Z., Liao, M., Rong, X., ... Zhang, X. (2022). Antibiotic resistance, virulence and genetic characteristics of *Vibrio alginolyticus* isolates from aquatic environment in costal mariculture areas in China. *Marine Pollution Bulletin*, 185. doi:10.1016/j.marpolbul.2022.114219
- Yu, Z., He, P., Shao, L., Zhang, H. ve Lü, F. (2016). Co-occurrence of mobile genetic elements and antibiotic resistance genes in municipal solid waste landfill leachates: A preliminary insight into the role of landfill age. *Water Research*, 106. doi:10.1016/j.watres.2016.10.042
- Yüce, A. (2001). Antimikrobik κ laçlara Direnç Kazanma Mekanizmalar. *Klimik Dergisi*, 14(2), 41–46.
- Zhai, W., Yang, F., Mao, D. ve Luo, Y. (2016). Fate and removal of various antibiotic resistance genes in typical pharmaceutical wastewater treatment systems. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(12). doi:10.1007/s11356-016-6350-9
- Zhang, F., Zhang, J., Lin, G., Chen, X., Huang, H., Xu, C. ve Chi, H. (2024). Antibiotic Resistance and Genetic Profiles of *Vibrio parahaemolyticus* Isolated from Farmed Pacific White Shrimp (*Litopenaeus vannamei*) in Ningde Regions. *Microorganisms*, 12(1). doi:10.3390/microorganisms12010152
- Zhang, K., Zhang, Y., Xin, R., Zhang, Y. ve Niu, Z. (2018). Variation pattern of terrestrial antibiotic resistances and bacterial communities in seawater/freshwater mixed microcosms. *Chemosphere*, 200, 201–208. doi:10.1016/J.CHEMOSPHERE.2018.02.119
- Zhang, Q., Lambert, G., Liao, D., Kim, H., Robin, K., Tung, C. K., ... Austin, R. H. (2011). Acceleration of emergence of bacterial antibiotic resistance in connected microenvironments. *Science*, 333(6050). doi:10.1126/science.1208747
- Zhang, T., Wang, C. G. ve Zhong, X. H. (2012). Survey on sulfonamide antibiotic-resistant genotype and phenotype of avian *Escherichia coli* in North China. *Poultry Science*. doi:10.3382/ps.2011-01960

- Zhang, X., Lin, H., Wang, X. ve Austin, B. (2018). Significance of *Vibrio* species in the marine organic carbon cycle—A review. *Science China Earth Sciences*. doi:10.1007/s11430-017-9229-x
- Zhang, X. X., Zhang, T. ve Fang, H. H. P. (2009). Antibiotic resistance genes in water environment. *Applied Microbiology and Biotechnology*. doi:10.1007/s00253-008-1829-z
- Zhang, Y. J., Hu, H. W., Yan, H., Wang, J. T., Lam, S. K., Chen, Q. L., ... He, J. Z. (2019). Salinity as a predominant factor modulating the distribution patterns of antibiotic resistance genes in ocean and river beach soils. *Science of the Total Environment*, 668. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.02.454
- Zhang, Y. Z., Li, Y., Xie, B. Bin, Chen, X. L., Yao, Q. Q., Zhang, X. Y., ... Qin, Q. L. (2016). Nascent genomic evolution and allopatric speciation of *Myroides profundus* D25 in its transition from land to ocean. *mBio*, 7(1). doi:10.1128/mBio.01946-15
- Zhang, Z. D., He, L. Y., Huang, Z. ve Sheng, X. F. (2014). *Myroides xuanwuensis* sp. nov., a mineral-weathering bacterium isolated from forest soil. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 64(PART 2). doi:10.1099/ijs.0.056739-0
- Zhu, Y. G., Johnson, T. A., Su, J. Q., Qiao, M., Guo, G. X., Stedtfeld, R. D., ... Tiedje, J. M. (2013). Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(9). doi:10.1073/pnas.1222743110
- Zhu, Y. G., Zhao, Y., Li, B., Huang, C. L., Zhang, S. Y., Yu, S., ... Su, J. Q. (2017). Continental-scale pollution of estuaries with antibiotic resistance genes. *Nature Microbiology*, 2. doi:10.1038/nmicrobiol.2016.270
- Zhuang, M., Achmon, Y., Cao, Y., Liang, X., Chen, L., Wang, H., ... Leung, K. Y. (2021). Distribution of antibiotic resistance genes in the environment. *Environmental Pollution*. doi:10.1016/j.envpol.2021.117402

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Beymelek Lagünü Su ve Balık Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerde Antibiyotik Direnç Genlerinin Tespiti” başlıklı Doktora tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Abdullah BOYRAZ

07 / 08 / 2024

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : BOYRAZ Abdullah
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Yıldızeli / 11.11.1987
Telefon : 0 507 307 5227
E-posta : abduallahboyraz@gmail.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Lisans	Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi	30.06.2011

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Unvan
2011-2012	Sivrihisar Hava Meydan Komutanlığı	Gıda kontrol ve hijyen denetim subayı
2013-2017	Suşehri ilçe Tarım ve Orman Müdürlüğü	Veteriner Hekimi
2017-...	Akdeniz Su Ürünleri Araştırma Üretim ve Eğitim Enstitüsü Müdürlüğü	Veteriner Hekim