



Derleme

Kültür Balıkçılığında Antimikrobiyel Direnç

Oğuzhan Dolgun, H. Tuğba Yüksel, Uğur Parın, Göksel Erbaş, Şükrü Kırkan

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; Aydın, Türkiye

ÖZET

Öz bilgi/Amaç: Ülkemizde de dünyada olduğu gibi bakteriyel balık hastalıklarının sağaltımında antibiyotikler kullanılmaktadır. Bilinçsiz ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı antibiyotiklere dirençli bakterilerin meydana gelmesine ve kullanılacak antibiyotiklerin gün geçtikçe azalmasına neden olmaktadır. Etken izolasyonu ve identifikasyonu yapılmadan antibiyotik kullanılması, doğru doz ve sürede uygulanmaması, primer etkenlerin göz ardı edilmesi gibi nedenlerden dolayı sağaltımdaki başarısızlık tedavi giderlerini arttırdığı gibi mortaliteyi de arttırıp ciddi maddi kayıplara yol açmaktadır. Bu derlemenin amacı kültür balıkçılığında görülen antibiyotik direnç genleri hakkında bilgi vermektir.

Sonuç: Hastalıkların yanı sıra hastalıklardan korumak, ürünün gelişimi ve kalitesini arttırmak amacıyla bilinçsiz ve aşırı bir şekilde kullanılan antibiyotikler bakterilerde oluşan direnç mekanizmasının daha hızlı bir şekilde gelişmesine neden olur. Başlangıçta oluşan direnç sorununa karşı yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi çözüm olmuşsa da yıllar içerisinde yeni direnç şekilleri ortaya çıkmıştır. Antibiyotiklerin bilinçsiz ve aşırı kullanım sonucunda birçok bakterinin geliştirdiği 'çoklu direnç' daha karmaşık ve ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalık yapıcı bakterilerle savaşmak için yeni stratejiler geliştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: *Kültür balıkçılığı, Antibiyotik direnci*

Antimicrobial Resistance in Aquaculture

ABSTRACT

Background/Aim: Antibiotics are used in the treatment of bacterial fish diseases as well as in the world in our country. The use of unconscious and uncontrolled antibiotics causes the antibiotic resistant bacteria to come into play and the antibiotics that can be used are getting worse day by day. Failure in treatment due to reasons such as the use of antibiotics, lack of correct dose and time, and ignoring of the primary factors before treatment isolation and identification, increases treatment costs and increases mortality and leads to serious financial loss. This compilation provides information on the antibiotic resistance genes in the aquaculture fishery.

Conclusion: In addition to the treatment of diseases and protection from diseases, antibiotics used unconsciously and excessively in order to improve the quality and development of the product cause the bacterial resistance mechanism to develop more rapidly. Although the development of new antibiotics has been the solution to the problem of resistance at the beginning, new resistance forms have appeared in years. The 'multiple resistance' developed by many bacteria by unconscious and excessive use of antibiotics is a more complex and serious problem. New strategies should be developed to combat disease-causing bacteria.

Key words: *Aquaculture, Antibiotic resistance*

Giriş

Dünya'da balık yetiştiriciliğinin M.Ö. 2000'li yıllarda Çin'de sazan yetiştiriciliği ile başladığı sanılmaktadır. Bu yetiştiricilik günümüzdeki gibi modern üretim değil, doğadan yakalanan yavru balıkların semirtilmesi yöntemi ile gerçekleştiriliyordu. Daha sonra yapılan araştırmalarda Romalıların da aynı yöntemle sahillerdeki havuzlarda balık yetiştiriciliği yaptığı bildirilmiştir. İlk üretime müdahale 18. yy'da somon balıklarında suni dölleme uygulaması ile başlamıştır (Başçınar, 2004).

Türkiye İstatistik Kurumu balık yetiştiriciliği verilerine göre ülkemizde 2016 yılındaki toplam üretim miktarı 253.395 tondur. Denizlerde levrek ve çipura yetiştiriciliği ise 139.101 ton olup toplam üretimin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu rakamlar ile ülkemiz çipura ve levrek yetiştiriciliğinde Avrupa'nın en büyüğü konumundadır (TÜİK 2016).

Antibiyotik terimi bakteri, mantar, aktinomisetler gibi mikroorganizmalar tarafından sentezlenen veya sentetik olarak hazırlanan, son derece düşük yoğunluklarda bile, bakterinin gelişmesini engelleyen veya onları öldüren maddeler olarak tanımlanır. Antimikrobiyel maddeler penisilinin keşfi ile üretilmeye başlanmış (Wright, 2007) ve halen günümüzde bakteriyel patojen mikroorganizmalara karşı kullanılan en etkin kimyasallardan birisidir. Doğal, yarı sentetik veya sentetik antibiyotiklerin kimyasal yapılarında değişiklikler yapılarak etkinlikleri ve etki spektrumları artırılarak gelişen direnç sorunu ile mücadele edilmektedir (Özdemir, 2015).

Antibiyotiklerin yaygın bir şekilde kullanımından dolayı oluşan seçici baskılama, duyarlı bakterilere etki ederken dirençli bakterilerde antibiyotiklere olan direnci ve dirençli bakteri sayısını arttırmaktadır. Bakteriler kalıtsal olarak antibiyotiklere karşı dirençli olabilirler ya da dışarıdan kendilerine direnç genleri elde edebilirler. Bakteriler arasında oluşan yoğun gen alışverişinden dolayı, fırsatçı patojenler direnç mekanizması kazanır. Bakteriler arasında antibiyotik direncinin yayılışı bilim insanlarının dikkatini çekmiş, antibiyotik dirençli bakteriler ve antibiyotik direnç genleri ile çalışma yapmalarına sebep olmuştur (Pruden ve ark. 2006; Wright, 2010).

Çoklu antibiyotik direnci aktaran plazmidlerin evrimi genellikle antibiyotik direnç determinantlarının bölgeye özel entegrasyonu ile meydana gelmektedir. Bu rekombinasyon, integron denilen farklı bir DNA ailesi tarafından oluşturulmaktadır. İntegronlar antibiyotik direnç determinantlarını kodlayan, belirli gen kasetlerini entegre etme veya taşıma yeteneğine sahip genetik yapılardır. İntegronlar, plazmidler veya transpozonlarla bir diğer bakteriye aktarıldıklarından dolayı antibiyotik direnç determinantlarının taşınmasına ve yayılımına sebep olmaktadır (Özdemir 2015).

Bakteriler direnç mekanizmasını üç yolla kazanırlar. İlki bir bakteri türünün tüm üyelerinde görülen dirençtir. Gram negatif bakterilerin vankomisine, *Pseudomonas aeruginosa* türünün penisiline, elektron transport sistemi bulunmayan anaeroplara aminoglikozid direnci buna örnek gösterilebilir. İkinci direnç mekanizması ise uzun süreli antibiyotik kullanımıyla dirençli türlerin ortaya çıkmasını ifade eden primer dirençtir. Üçüncü direnç mekanizması ise sekonder direnç olarak adlandırılan kazanılmış direnç mekanizmasıdır. Sekonder direnç mekanizması; uygulanan tedaviler sırasında seleksiyon veya spontan mutasyonlarla bakterinin eskiden duyarlı olduğu bir antibiyotiğe dirençli hale gelmesiyle ortaya çıkmaktadır. Kromozomal plazmid bu mekanizmaya aracı olabilir (Bruun, 2001).

Antibiyotik Direnç Genleri

Hedef proteinleri kodlayan antibiyotik direnç genleri primer

antibiyotik direnci olarak gelişmiştir. Bu nedenle tüm bakteri genomlarında antibiyotik direnç genleri bulunabilmektedir (Wright, 2007). Antibiyotik direnci sadece patojen bakterilerle sınırlı kalmamaktadır. Bu direnç çevresel bakteriler arasında da hızla yayılım göstermektedir. Doğal ekosistemler serbest yaşayan mikroorganizmalar arasında bulunan geniş genetik farklılıklardan dolayı direnç mekanizmalarının en yaygın görüldüğü alanlardır. Mikrobiyal antibiyotik direnci ile ilgili gen toplulukları rezistom olarak adlandırılmaktadır. Bu kavram gerçek direnç belirteçlerini ve mutasyonla değişen ilk genleri içermektedir (Levy ve Marshall, 2004). Yer altı suları ve Antartik suları gibi el değmemiş bölgelerdeki bakterilerde bile direnç havuzlarının olduğu bildirilmektedir (Martinez, 2008; Bhullar ve ark. 2012).

Tetrasiklin Direnç Genleri

Tetrasiklin dirençli bakteriler tedavilerde tetrasiklin kullanımını takiben ortaya çıkmaya başlamıştır (Özdemir, 2015). En az 38 farklı tetrasiklin direnç geninin (*tet*) ve 3 farklı oksitetrasiklin direnç geninin (*otr*) varlığı tespit edilmiştir (Roberts, 2005; Thompson ve ark. 2007). Bu tetrasiklin direnç genlerin 23 tanesi efluks proteinlerini (aktif pompa mekanizması), 11 tanesi ribozomal koruma proteinlerini (hedef modifikasyon mekanizması), 4 tanesinin de enzim aktivitesini bozan mekanizmalarla etki gösterdiği bildirilmiştir (Levy ve ark. 1999; Roberts, 2005). Bu genler arasından sucul ortamdaki bakteriyel izolatlarda 22'den fazla *tet* veya *otr* genleri bulunmuştur. Çoğu çevresel *tet* geni antibiyotikleri bakterinin dışına pompalayan geçiş proteinlerini kodlar ve ribozomların görevlerini normal olarak yapması için hücreler arası konsantrasyonu düşük tutar (Roberts, 2005). *tetA*, *tetB*, *tetC*, *tetD* ve *tetE* genleri genellikle atk su işleme fabrikalarının çamurları da dahil çeşitli çevrelerde (Guillaume ve ark. 2000), balık üretim çiftliklerinde (Balta ve ark. 2010), yüzey sularında (Poppe ve ark. 2006) ve deniz kafeslerinde yetiştiricilik yapılan balıklarda (Boran ve ark. 2013) görülmektedir. *tetM*, *tetO*, *tetS*, *tetQ* ve *tetW* genleri bulunan tetrasiklin direnç genleri atk su işleme sistemlerinin mikrobiyal bileşenlerinde, hastane veya hayvan üretim çiftliklerinin atk sularında (Kim ve ark. 2007; Nonaka ve ark. 2007) ve doğal su kaynaklarında belirlenmiştir (Mackie ve ark. 2006). Çoğu *tet* geni kromozomlarda, tamamlanmamış transpozonlarda veya taşınmayan plazmidlerde tespit edilmiştir (Roberts, 2005). Ancak efluks enzimlerini (*tetA*, *tetB*, *tetC*, *tetE*, *tetH*, *tetY*, *tetZ* ve *tet33*) ve ribozomal koruma proteinlerini (*tetM* ve *tetO*) kodlayan bazı genlerin konakçı aralığı geniştir ve Gram negatif ve Gram pozitif türler içeren bir kaç çevresel türde bulunmaktadır. *tetE* geninin balık çiftlerinin havuz sularından izole edilen *Aeromonas* spp.'nin yatay olarak aktarılan büyük plazmidlerinde bulunduğu ve bu genin *E. coli*'ye türler arası aktarılabilme yeteneğine sahip olduğu tespit edildiği bildirilmiştir (Agerso ve Petersen, 2007).

Aminoglikozid Direnç Genleri

Tetrasiklin direnç mekanizmasından farklı olarak aminoglikozid direnç mekanizması; aminoglikozidlerin bakteriler tarafından enzimatik modifikasyonla direkt olarak aktivitesinin bozulmasıyla meydana gelmektedir (Shakil ve ark. 2008). Aminoglikozid direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda 50'den fazla modifikasyon enziminin tespit edildiği bildirilmektedir (Ramon-Garcia ve ark. 2006). Bu enzimler *Asetiltransferaz* (*aac-aadA*), *Fosfotransferaz* (*aph*) ve *Nükleotidiltransferaz* (*ant*)'dır. Farklı bakteri türlerinden de farklı aminoglikozid modifiye edici enzimlerin tespit edildiği rapor edilmiştir (Filipova ve ark. 2006; Chandrakanth ve ark. 2008).

Makrolit-Linkozamid-Streptogramin, Kloramfenikol ve Vankomisin Direnç Genleri

Yapı olarak birbirleriyle ilişkili olmamalarına rağmen makrolit, linkozamid ve streptogramine karşı gelişen direnç mekanizmaları araştırılmaktadır. Çünkü bazı makrolit direnç genleri (*erm*, *cmIA*) bu bileşiklerin 2 veya 3'üne karşı dirençlidirler (Roberts ve ark. 1999). Toplam 60'tan fazla farklı gen bir veya daha fazla makrolit linkozamid ve streptogramin antibiyotiklerine karşı direnç geliştirebildiği rapor edilmiştir (Roberts, 2008). *erm* genleri bir konakçıdan diğerine kolaylıkla aktarılabilir çünkü bu genler genellikle plazmid (Liu ve ark. 2007) ve transposonlar (Okitsu ve ark. 2005) gibi aktarılabılır gen paketleri ile ilişkilidirler.

Sülfonamid Direnç Genleri

Sülfonamidler klinik kullanımda ilk olarak geliştirilen büyük ölçekli antibiyotikler olup bakterilerde *dihydropteroat* sentezini (DHPS) hedef almaktadırlar. Bakterilerde sülfonamid antibiyotiklerine karşı direnç DHPS (*sul*) genlerinin korunmuş bölgelerinde meydana gelmiş mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır (Sköld, 2001). Çevresel bakterilerle ilgili yapılan araştırmalarda bakterilerde genellikle *sul1*, *sul2* ve *sul3* genlerinin daha fazla bulunduğu bildirilmektedir (Phuong Hoa ve ark. 2008; Boran ve ark. 2013).

Beta-laktam Direnç Genleri

Beta-laktamlar çoğu hastalığın tedavisinde geniş kullanım alanı bulmaktadır (Livermore, 1996). Beta-laktam direnç mekanizması; bakterideki hedef enzimlerin (*Beta-laktamaz*) etkilenmemesi, hedef enzimlerin modifikasyonu ve *Beta-laktamaz* enzimlerinin antibiyotiğin aktivitesini bozmasıyla gerçekleşmektedir (Walsh, 2000; Li ve ark. 2007). Gram negatif bakterilerde ilk direnç mekanizması enzimatik aktivasyonun bozulmasıyla olmaktadır. Dörtüç den fazla β -laktamaz enzimi ve *bla* olarak kodlanan yüzlerce direnç geni tanımlanmıştır (Mendez ve ark. 1980).

Kinolon Direnç Genleri

Florokinolonlar, bakteri DNA girazını inhibe ederler ve bakterisidaldirler. Gram negatif bakterilerin bir çoğuna karşı güçlü bir aktiviteye sahiptirler. Kinolonların temel halkasına yan zincirlerin eklenmesi ile yeni kinolonlar elde edilmiştir. Yeni nesil kinolonlar, gram negatiflere etkilerinin genişletilmesi yanı sıra, gram pozitif ve anaerobik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda da etkilidirler (Yılmaz, 2017).

Kinolonlar, geniş etki spektrumları nedeniyle tıp ve veteriner hekimliği alanında yaygın bir şekilde kullanılan sentetik yapılı antimikrobiyal ajanlardır. Veteriner hekimliğinde kullanılan başlıca florokinolonlar, enrofloksasin, danofloksasin ve sarofloksasindir. Kinolon direncinin oluşmasından sorumlu olan birkaç mekanizma vardır. Bu genetik mekanizmalar: kinolon direnci belirleyici bölgede meydana gelen *gyrA* ve *ParC* mutasyonları, *qnr* ve analogları tarafından plazmid aracılı direncin kodlanması ve bakteri membran proteinlerinin sayısını azaltarak düşük etkili bir direncin oluşmasına neden olan *mar* mutasyonlarıdır. Kinolon direnci, başlıca *QRDR* ve *mar* bölgesinde kromozomal mutasyon veya *qnr* geni ile bu genin analoglarının başka bakterilere aktarılması sonucu oluşmaktadır (Cengiz 2010).

Kültür Balıkçılığında Antimikrobiyel Direnç

Balıklarda görülen bakteriyel hastalıkları kontrol etmek amacıyla farklı antibiyotikler suya ya da yeme karıştırılarak kullanılmaktadır. Balık yetiştiriciliğinde kullanılan antibiyotiklere

karşı bakterilerin bir veya birden fazla antibiyotiğe aynı anda direnç kazandığı balık çiftliklerinde ve çiftlikleri çevreleyen sucul ortamda gözlemlenmektedir. Kullanılan antibiyotiklerin fazla kısmı ve kalıntıları çevredeki sedimentte birikmektedir. Bu birikimler bakteriler üzerinde seçici etki yaparak ortamdaki antibiyotiklere karşı dirençli bakterilerin artışına neden olmaktadır. Antibiyotiğe direnç geninin sucul ortamda bulunan diğer bakteri türlerine aktarılma riski de söz konusudur. Ayrıca, antibiyotiğe direnç geni insan ve hayvan patojenlerine de aktarılabilir (Jalal ve ark. 2012).

Sazan balıklarından izole edilen *A. hydrophila* suşlarının ampisiline karşı dirençli oldukları Öztürk ve arkadaşları (2007) tarafından belirlenmiştir.

Jiang ve arkadaşları (2012) Çin'in Guangzhou şehrinde bulunan balık marketlerinde satılan balıklardan izole ettikleri *E. coli* izolatlarında plazmid kaynaklı kinolon direnç genleri ve *Beta-laktamaz* enziminin karakterizasyonunu araştırdıkları çalışmada toplam 218 adet *E. coli* izole etmişlerdir. İzole edilen bakterilerdeki duyarlılık test edilen antibiyotiklerden sadece ampisilin ve siprofloksasine karşı olmuştur. Ayrıca 59 suşta kinolon direnç genleri belirlenmiş ve bunlar arasında en çok rastlanan direnç genleri *qnr B* (33), *qnr S* (21) ve *qnr D* (5) olarak rapor edilmiştir.

Shah ve arkadaşları (2012) Tanzanya ve Pakistan'da yaptıkları çalışmada balık çiftliklerindeki su, sediment ve balıklardan izole ettikleri bakterilerdeki antibiyotik direnç genlerini araştırmışlardır. Söz konusu çalışmada tetrasikline ait *tet A(A)* ve *tet A(G)* genleri, amoksisiline ait *blaTEM* geni, streptomisine ait *str A* ve *str B* genleri, kloramfenikole ait *cat1* geni ve eritromisine ait *mef A* geni belirlenmiştir. Ayrıca gen kasetleri ile ilgili *int1* geni de bulunmuştur. Bakterilerdeki çoğul antibiyotik direnç indeksi değerinin 0,2-1 arasında değişiklik gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Boyacıoğlu ve Akar (2012), gökkuşağı alabalıklarından izole ettikleri patojen bir bakteri olan 20 adet *Flavobacterium psychrophilum* izolatlarında antibiyotik duyarlılığının en fazla oksitetrasiklin, enrofloksasin, siprofloksasin ve florfenikolde olduğunu tespit etmişlerdir.

Altun ve arkadaşları (2013) gökkuşağı alabalıklarından izole ettikleri 15 adet *Yersinia ruckerii* izolatlarının antibiyotiklere karşı hassasiyetlerini belirlemişlerdir. Bakterilerin florfenikol, eritromisin, oksitetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol antibiyotiklerine karşı dirençli olduklarını belirlemişlerdir. Özaktaş ve arkadaşları (2012) tatlı su balığı olan *Alburnus alburnus* (inci balığı) balığının yüzeyinden 12 bakteri türü izole etmiştir. Bakterilerin yaklaşık %95'i ampisiline, %93'ü kloramfenikole ve %88'i ise kanamisin ve streptomisin antibiyotiklerine karşı direnç göstermiştir fakat bu bakterilerin hiç birisinde plazmid bulunmamıştır.

Koron ve arkadaşları (2013) Ege Bölgesi sahil kesimlerinde yetiştiriciliği yapılan levrek balıklarından izole ettikleri *Vibrio alginolyticus* suşlarının antimikrobiyel direnç ve plazmid profillerini araştırmışlardır. İzole ettikleri 15 suşun kanamisine karşı hassas iken ampisilin, basitrasin ve streptomisine karşı dirençli olduklarını bildirmişlerdir. Bakterilerin 68-126 kb büyüklüklerinde 2-3 tane plazmid taşıdıklarını rapor etmişlerdir.

Direnç, tıp ve veteriner hekimliği alanında yaygın bir şekilde antimikrobiyal ilaç kullanılması

sonucu gelişebildiği gibi, antimikrobiyal ilaç kirliliğine bağlı olarak çevrede de gelişebilmekte ve yaygınlaşabilmektedir. Antimikrobiyal ilaç kirliliği sonucu direnç, ilk üç gün içinde %85 oranında artmakta ve yaklaşık dört ay varlığını sürdürebilmektedir. Çevresel direnç sürecini belirleyen faktörler ortamdaki besin maddesi miktarı ile bazı fiziksel (pH ve nem gibi) paramet-

relerdir (Cengiz 2010). Ayrıca Özdemir ve arkadaşları (2015) bakterilerin farklı antibiyotiklere farklı seviyelerde direnç göstermesinin bakterilerin farklı yer ve zamanlarda izole edilmesinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.

Sonuç

Hastalıkların yanı sıra hastalıklardan korumak, ürünün gelişimi ve kalitesini arttırmak amacıyla bilinçsiz ve aşırı bir şekilde kullanılan antibiyotikler bakterilerde oluşan direnç mekanizmasının daha hızlı bir şekilde gelişmesine neden olur. Başlangıçta oluşan direnç sorununa karşı yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi çözüm olmuşsa da yıllar içerisinde yeni direnç şekilleri ortaya çıkmıştır. Antibiyotiklerin bilinçsiz ve aşırı kullanım sonucunda birçok bakterinin geliştirdiği 'çoklu direnç' daha karmaşık ve ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Antimikrobiyel ajanlar düşünüldüğünde temel olarak yapılması gereken, devlet tarafından görevlendirilecek yetkili insanların halkı bilinçlendirmesidir. Gıda olarak tüketilen ürünlerde kullanılan antimikrobiyel ajanların kullanımını azaltmak son derece önemlidir. Bu nedenle su ürünleri yetiştiriciliği için antibiyotik kullanma kuralları geliştirilmelidir. Kullanım sonucu gıdalarda kalan antibiyotik miktarları yetkili kişilerce izlenmelidir. Kuralların ihlali karşısında caydırıcı cezalar uygulanmalıdır.

Hastalık yapıcı bakterilerle savaşmak için yeni stratejiler geliştirilmelidir. Antibiyotikler yaygın ve pratik olarak kullanılan çözüm yolu olmamalıdır. Bilim insanları, yetkililer ve antibiyotik kullanıcıları bir araya gelerek antimikrobienlerin alternatifi olacak aşuların ve probiyotiklerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapmalıdırlar.

Su ürünleri yetiştiriciliği düşünüldüğünde işletmeler arası yavru veya balık transferleri yapılırken bu canlıların hastalık etmeni taşımadığına özen gösterilmelidir ve geldiği bölgenin hastalık geçmişi ve uygulanan antimikrobiyel ajanlar bilinmelidir. Antibiyotik kullanımında gereken önlem alınsa dahi ekosistemin birbiri ile ilişkisi düşünüldüğünde dirençli patojenleri ya da antibiyotik kalıntıları yetiştiricilik yapılan ortama girebilir. Bu etkileşimden dolayı özellikle hastane ve evlerde kullanılmayan antibiyotikler çevreye atılmamalıdır.

Antibiyotik direnci sadece gıda sektörünün veya bir coğrafi bölgenin geçici sorunu olarak değil, hayatın her alanını ve tüm coğrafik bölgeleri etkileyecek olan büyük bir sağlık sorunu olarak düşünülmelidir. Tüm dünya ülkelerinin iş birliği ile bu sorun tartışılmalı ve antibiyotik kullanımının azaltılmasına yönelik ortak çalışmalar yapılmalıdır.

Kaynaklar

- Agerso Y ve Petersen A (2007). The Tetracycline Resistance Determinant Tet 39 and the Sulphonamide Resistance Gene SullI are Common among Resistant Acinetobacter spp. isolated from Integrated Fish Farms in Thailand, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59, 23-27.
- Altun S, Onuk EE, Ciftci A, Duman M ve Buyukekiz AG (2013). Determination of Phenotypic, Serotypic and Genetic Diversity and Antibiotyping of *Yersinia ruckeri* Isolated from Rainbow Trout, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 19(2), 225-232.
- Başçınar N (2004). Dünyada Su Ürünleri Yetiştiriciliği ve Ülkemizin Geleceğine Bakış, Su Ürünleri Merkez Araştırma Enstitüsü, Trabzon, Sayı:1
- Balta F, Sandalli C, Kayis S ve Ozgumus OB (2010). Molecular Analysis of Antimicrobial Resistance in *Yersinia ruckeri* Strains Isolated from Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Grown in Commercial Fish Farms in Turkey, *Bulletin-European Association of Fish Pathologists*, 30, 211-219.
- Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, Barton HA ve Wright GD (2012). Antibiotic Resistance is

Prevalent in an Isolated Cave Microbiome, *Public Library of Science One*, 7 (4), 34953.

- Boran H, Terzi E, Altinok I, Capkin E ve Bascinar N (2013). Bacterial Diseases of Cultured Mediterranean Horse Mackerel (*Trachurus mediterraneus*) in Sea Cages, *Aquaculture*, 8(13), 396, 399.
- Boyacioglu M ve Akar F (2012). Isolation of *Flavobacterium psychrophilum* Causing Rainbow Trout Fry Syndrome and Determination of an Effective Antibacterial Treatment in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Fry, *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18(2), 197-203.
- Bruun MS (2001). Antimicrobial Resistance in Aquatic Environments-with Emphasis on the Fish Pathogen *Flavobacterium Psychrophilum* and Oxytetracycline Resistance, The Royal Veterinary and Agricultural University, Department of Veterinary Microbiology, Denmark
- Cengiz M (2010). Bakterilerde Kinolon Direncinin Genetiği, *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 29 (1), 55-60
- Chandranth RK, Raju S ve Patil SA (2008). Aminoglycoside resistance Mechanisms in Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates, *Current Microbiology*, 56, 558-562.
- Filipova M, Bujdakova H, Drahovska H, Lisková A ve Hanzen J (2006). Occurrence of Aminoglycoside-Modifying-Enzyme Genes aac(6')-aph(2''), aph(3'), ant(4') and ant(6) in Clinical Isolates of *Enterococcus faecalis* Resistant to High-Level of Gentamicin and Amikacin, *Folia Microbiologica*, 51, 57-61.
- Guillaume G, Verbrugge D, Chasseur-Libotte ML, Moens W ve Collard J (2000). PCR Typing of Tetracycline Resistance Determinants (tet A-E) in *Salmonella enterica* Serotype Hadar and in the Microbial Community of Activated Sludges from Hospital and Urban Wastewater Treatment Facilities in Belgium, *FEMS Microbiology Ecology*, 32, 77-85.
- Jalal KCA, Akbar JB, Kamaruzzaman BY ve Kathrisean K (2012). Antibiotic Resistant Bacteria from Coastal Environment- A Review, In: *Antibiotic Resistant Bacteria- A Continuous Challenge in the New Millennium*, Rijeka, InTech, China, 143-158.
- Jiang HX, Tang DA, Liu YH, Zhang XH, Zeng ZL, Xu L ve Hawkey PM (2012). Prevalence and Characteristics of Lactamase and Plasmid Mediated Quinolone Resistance Genes in *Escherichia coli* Isolated from Farmed Fish in China, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(10), 2350-2353.
- Kim YH, Jun LJ ve Park SH (2007). Prevalence of Tet(B) and Tet(M) Genes among Tetracycline Resistant *Vibrio* spp. in the Aquatic Environments of Korea. *Diseases of Aquatic Organisms*, 75, 209-216.
- Korun J, Ince AG ve Karaca M (2013). Antibiotic Resistance and Plasmid Profile of *Vibrio alginolyticus* Strains Isolated from Cultured European Sea Bass (*Dicentrarchus labrax*, L.), *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 57(2), 173-177.
- Levy SB ve Marshall B (2004). Antibacterial Resistance Worldwide: Causes, Challenges and Responses, *Nature Medicine Supply*, 10, 122-129.
- Levy SB, McMurry LM ve Barbosa TM (1999). Nomenclature for New Tetracycline Resistance Determinants, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43, 1523-1524.
- Li XZ, Mehrotra M ve Ghimire S (2007). β -Lactam Resistance and β -lactamases in Bacteria of Animal Origin, *Veterinary Microbiology*, 121, 197-214.
- Liu YF, Wang CH ve Janapatla RP (2007). Presence of Plasmid pA15 Correlates with Prevalence of Constitutive MLSB Resistance in Group A Streptococcal Isolates at a University Hospital in Southern Taiwan, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59, 1167-1170.
- Livermore DM (1996). Are All Beta-Lactams Created Equal?, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 101, 33-43.
- Mackie RI, Koike S ve Krapac I (2006). Tetracycline Residues and Tetracycline Resistance Genes in Groundwater Impacted by Swine Production Facilities, *Animal Biotechnology*, 17, 157-176.

- Martinez JL (2008). Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes in Natural Environments, *Science*, 321, 365-367.
- Mendez B, Tachibana C ve Levy SB (1980). Heterogeneity of Tetracycline Resistance Determinants, *Plasmid*, 3, 99-108
- Nonaka L, Ikeno K ve Suzuki S (2007). Distribution of Tetracycline Resistance Gene, Tet(M), in Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria Isolated from Sediment and Seawater at a Coastal Aquaculture Site in Japan, *Environmental Microbiology*, 22, 355-364.
- Okitsu N, Kaieda S ve Yano H (2005). Characterization of ermB Gene Transposition by Tn1545 and Tn917 in Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* Isolates, *Journal of Clinic Microbiology*, 43, 168-173.
- Öztürk D, Adanir R ve Turutoglu H (2007). Isolation and Antibiotic Susceptibility of *Aeromonas hydrophila* in a Carp (*Cyprinus carpio*) Hatchery Farm, *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 51(3), 361-364.
- Özdemir S (2015). Balıklardan İzole Edilen Bakterilerden Antibiyotik Direnç Geni Profillerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Trabzon
- Özaktas T, Taskin B ve Gozen AG (2012). High Level Multiple Antibiotic Resistance among Fish Surface Associated Bacterial Populations in Non-Aquaculture Freshwater Environment, *Water Research*, 46(19), 6382-6390.
- Poppe C, Martin L ve Muckle A (2006). Characterization of Antimicrobial Resistance of *Salmonella* Newport Isolated from Animals, the Environment, and Animal Food Products in Canada, *Canadian Journal of Veterinary Research*, 70, 105-114.
- Pruden A, Pei R, Storteboom H ve Carlson KH (2006). Antibiotic Resistance Genes as Emerging Contaminants: Studies in Northern Colorado, *Environmental Science & Technology*, 40(23), 7745-7750.
- Phuong Hoa PT, Nonaka L, Hung Viet P ve Suzuki S (2008). Detection of the Sul1, Sul2, and Sul3 Genes in Sulfonamide-Resistant Bacteria from Wastewater and Shrimp Ponds of North Vietnam, *Science of the Total Environment*, 405, 377-384.
- Ramón-García S, Ota I ve Martín C (2006). Novel Streptomycin Resistance Gene from *Mycobacterium fortuitum*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50, 3920-3922.
- Roberts MC, Sutcliffe J ve Courvalin P (1999). Nomenclature for Macrolide and Macrolide-Lincosamide Streptogramin B Antibiotic Resistance Determinants, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43, 2823-2830.
- Roberts MC (2005). Update on Acquired Tetracycline Resistance Genes, *FEMS Microbiology Letters*, 245, 195-203.
- Roberts MC (2008). Update on Macrolide-Lincosamide-Streptogramin, Ketolide, and Oxazolidinone Resistance Genes, *FEMS Microbiology Letters*, 282, 147-159.
- Shah SQA, Colquhoun DJ, Nikuli HL ve Sørum H (2012). Prevalence of Antibiotic Resistance Genes in the Bacterial Flora of Integrated Fish Farming Environments of Pakistan and Tanzania, *Environmental Science & Technology*, 46(16), 8672-8679.
- Shakil S, Khan R, Zarrilli R ve Khan AU (2008). Aminoglycosides Versus Bacteria-A Description of the Action, Resistance Mechanism, and Nosocomial Battleground, *Journal of Biomedical Sciences*, 15, 5-14.
- Sköld O (2001). Resistance to Trimethoprim and Sulfonamides, *Veterinary Research*, 32, 261-273.
- Thompson SA, Maani EV ve Lindell AH (2007). Novel Tetracycline Resistance Determinant Isolated from an Environmental Strain of *Serratia marcescens*, *Applied and Environmental Microbiology*, 73, 2199-2206.
- TÜİK (2016) <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=97&locale=tr> Erişim Tarihi: 05.12.2017 14.35
- Walsh C. Molecular Mechanisms that Confer Antibacterial Drug Resistance, *Nature*, 2000, 406, 775-781.
- Wright GD (2007). The Antibiotic Resistome: The Nexus of Chemical Genetic Diversity, *Nature Reviews Microbiology*, 5 (3), 175-186.
- Wright GD (2010). Antibiotic Resistance in the Environment: A Link to the Clinic, *Current Opinion in Microbiology*, 13 (5), 589-594.
- Yılmaz E (2017). Kinolonlar, *Türkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics*, 10 (1), 99-105