



T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI  
VFT-YL-2007-002

**AYDIN YÖRESİNDE SIĞIRLARDA SOLUNUM YOLU  
ENFEKSİYONLARINA NEDEN OLAN *Pasteurella spp.*  
ETKENLERİNİN İZOLASYON, İDENTİFİKASYON VE  
ANTİBİYOTİKLERE OLAN DUYARLILIĞININ  
ARAŞTIRILMASI**

**Vet. Hek. R. Erhan BAYSAN**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Selim SEKKİN**

**AYDIN-2007**

T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI  
VFT-YL-2007-002

**AYDIN YÖRESİNDE SIĞIRLARDA SOLUNUM YOLU  
ENFEKSİYONLARINA NEDEN OLAN *Pasteurella spp.*  
ETKENLERİNİN İZOLASYON, İDENTİFİKASYON VE  
ANTİBİYOTİKLERE OLAN DUYARLILIĞININ  
ARAŞTIRILMASI**

**Vet. Hek. R. Erhan BAYSAN**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Selim SEKKİN**

**AYDIN-2007**

**T.C.**  
**ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE**  
**AYDIN**

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi R. Erhan BAYSAN tarafından hazırlanan “*Aydın Yöresinde Sığırlarda Solunum Yolu Enfeksiyonlarına Neden Olan Pasteurella spp Etkenlerinin İzolasyon, İdentifikasyonu ve Antibiyotiklere Olan Duyarlılığının Araştırılması*” başlıklı tez 21/09/2007 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

<b><u>Ünvanı, Adı ve Soyadı:</u></b> _____ :	<b><u>Üniversitesi:</u></b> _____ :	<b><u>İmzası:</u></b>
1. Prof. Dr. Ferda AKAR	ADÜ, Veteriner Fakültesi	.....
2. Prof. Dr. Osman KAYA	ADÜ, Veteriner Fakültesi	.....
3. Yrd. Doç. Dr. Selim SEKKİN	ADÜ, Veteriner Fakültesi	.....

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun .....Sayılı kararıyla ..... tarihinde onaylanmıştır.

Prof Dr. Ülker EREN  
Enstitü Müdürü

---

**Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü**  
**Santral: (256) 213 08 35      Direkt Telefon: 214 11 27**

**09100 – AYDIN**  
**\*Fax: (256) 214 11 27**

## ÖNSÖZ

İnsanlar yeterli ve dengeli beslenmek için hayvansal proteinlere gereksinim duymaktadır. Hayvansal proteinlerin karşılanmasında dünyada ve Türkiye’de sığır eti ve ürünleri ilk sırada yer almaktadır. Beslenmede önemli bir yeri olan kırmızı etin, en ekonomik elde edildiği hayvan ise besi danası olarak adlandırılan 6-24 aylık genç sığırlardır. Aydın ili Türkiye’de üretilen kırmızı etin %1.7’sini vermektedir. Üretim çiftlik hayvanlarında tek başına yeterli bir ölçüt değildir. Üretim sağlıklı olmak zorundadır. Türkiye’de hayvancılığa yapılan destekleme yalnız üretime değil, sağlıklı üretime de yönelik olmalıdır.

Sığırlar anatomik ve fizyolojik yapıları itibarıyla solunum sistemi hastalıklarına duyarlıdır. *Pasteurella* pnömonisi önemli solunum sistemi hastalıkları arasında yer almaktadır. Bu hastalığa neden olan bakteriler arasında *Pasteurella multocida* ve *Pasteurella haemolytica* bulunmaktadır. *Pasteurella* pnömonilerinin yayılmasında iklim, besiyeri koşulları, yönetim, hayvan nakilleri gibi stres faktörleri önemli yer tutmaktadır. Bu hastalığın sağaltımında etkin antibiyotiklerin tespiti ve kullanılması, sığırlarda verim kaybını azaltmak, sağlıklı hayvan bakımı yapabilmek ve ekonomik kayıpların önlenmesi için gereklidir. Dolayısıyla, verim kayıplarını azaltmak için bakteri izolasyonu, idenfikasyonu ve uygun antibiyotiklerin bulunması önemli araştırma alanlarından birini oluşturmaktadır.

Bu çalışma ile Aydın ilinde sığırlardan alınan örneklerden *Pasteurella spp.* izolasyonu ve idenfikasyonunun yapılarak, etkenlerin antibiyotiklere olan duyarlılıklarının belirlenmesi ve ekonomik ve rasyonel sağaltım seçeneklerinin saptanması, tüketici sağlığının korunması için katkı sağlanması amaçlanmaktadır. Bu araştırma, VTF-07002 numaralı proje olarak Adnan Menderes Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenerek gerçekleştirilmiştir.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
KABUL VE ONAY SAYFASI .....	i
ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Sığır pnömonileri .....	3
1.1.1. Pasteurella biyotiplendirmesi .....	5
1.2. Kemoterapi .....	12
1.3. Veteriner hekimlikte sıklıkla kullanılan antibiyotikler .....	21
1.3.1. Penisilin G .....	21
1.3.2. Ampisilin .....	22
1.3.3. Amoksisilin-klavulanik asit .....	23
1.3.4. Sefoksitin .....	24
1.3.5. Eritromisin .....	24
1.3.6. Linkomisin .....	26
1.3.7. Oksitetrasiklin .....	26
1.3.8. Florfenikol .....	28
1.3.9. Streptomisin .....	28
1.3.10. Enrofloksasin .....	29
1.3.11. Sulfametaksazol-trimetroprim .....	30
2. GEREÇ VE YÖNTEM .....	32
2.1. Gereç .....	32
2.1.1. Hayvan materyali .....	32

2.1.2. Standart <i>Pasteurella spp</i> suşları .....	32
2.1.3. Besiyerleri .....	33
2.1.3.1. İzolasyon besiyerleri.....	33
2.1.3.1.1. Kanlı agar .....	33
2.1.3.2. İdentifikasyon besiyerleri .....	33
2.1.3.2.1. Mac Conkey agar .....	33
2.1.3.2.2. Oksidasyon ve fermentasyon besiyeri (OF) .....	34
2.1.3.2.3. Lassen'in üçlü tüp besi yerleri .....	34
2.1.3.2.4. Brain Heart Infusion Broth-BHIB .....	34
2.1.3.2.5. Indol test ortamı .....	34
2.1.3.2.6. Nitrat test ortamı .....	35
2.1.3.3. Antibiyotik duyarlılık testinde kullanılan besiyerleri .....	35
2.1.3.3.1. Tryptone Soya Broth (TSB) .....	35
2.1.3.3.2. Mueller-Hinton agar .....	35
2.1.4. Ayıraçlar .....	36
2.1.4.1. İndol ayıracı .....	36
2.1.4.2. Nitrat ayıraçları .....	36
2.1.5. Solüsyonlar .....	36
2.1.5.1. Karbonhidrat solüsyonları .....	36
2.1.6. Kullanılan cihazlar .....	36
2.2. Yöntem.....	37
2.2.1. Örneklem .....	37
2.2.2. Antibiyotikler .....	37
2.2.3. Mikrobiyolojik muayene .....	38
2.2.3.1. Örneklerin mikroskopik bakışı ve <i>Pasteurella</i> izolasyonu .....	38
2.2.3.2. <i>Pasteurella</i> suşlarının idenfikasyonu .....	38
2.2.3.2.1. Gram boyama ve hemoliz özelliğinin belirlenmesi .....	39
2.2.3.2.2. Katalaz testi .....	39
2.2.3.2.3. Oksidaz testi .....	39
2.2.3.2.4. Nitrat testi .....	40
2.2.3.2.5. İndol testi .....	40
2.2.3.2.6. Mac Conkey agarda üreme .....	40
2.2.3.3. <i>Pasteurella haemolytica</i> suşlarının biyotiplendirilmesi .....	41

2.2.3.3.1. Koloni formasyonuna göre biyotiplendirme .....	41
2.2.3.3.2. Karbonhidrat fermentasyonuna göre biyotiplendirme .....	41
2.2.4. Antibiyotik duyarlılık testleri .....	41
2.2.4.1. Antibakteriyel duyarlılığın belirlenmesi .....	42
3. BULGULAR .....	43
3.1. Örnekler .....	43
3.2. Mikrobiyolojik muayene .....	43
3.3. <i>Pasteurella multocida</i> ve <i>Pasteurella haemolytica</i> 'nın izolasyonu ve identifikasyonu .....	44
3.4. İzole edilen <i>Pasteurella multocida</i> suşlarının disk difüzyon testi sonuçları .....	44
4. TARTIŞMA .....	48
5. SONUÇ .....	54
ÖZET .....	56
SUMMARY .....	57
KAYNAKLAR .....	58
ÖZGEÇMİŞ .....	69
TEŞEKKÜR .....	70

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Çizelge 1.1. <i>Pasteurella haemolytica</i> suşlarının karbonhidrat fermentasyonuna göre biyotiplendirme kriterleri .....	7
Çizelge 1.2. Prokaryotik ve ökaryotik hücreler arasındaki farklar .....	13
Çizelge 2.1. Örneklem alınan yerlerin dağılımı .....	37
Çizelge 2.2. <i>Pasteurella spp.</i> türlerinin identifikasyon kriterleri .....	39
Çizelge 3.1. İzole edilen <i>Pasteurella haemolytica</i> ve <i>Pasteurella multocida</i> 'nın toplam sayısı ve yüzde değerleri .....	43
Çizelge 3.2. Gram negatif mikroorganizmalara ait 'National Committee for Clinical Laboratory Standards'ın (NCCLS) belirttiği alan çapları .....	45
Çizelge 3.3. İzole edilen <i>Pasteurella spp.</i> 'nin antibakteriyellere karşı oluşturdukları duyarlılık derecesi ve yüzde oranları .....	46



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 1.1. Akciğerin yapısı .....	2
Şekil 1.2. Antibiyotiklerin etki yerleri (PABA, Para-Aminobenzoik Asit) .....	15
Şekil 3.1. <i>Pasteurella multocida</i> 'nın antibakteriyellere karşı oluşturdukları alan çapları .....	45

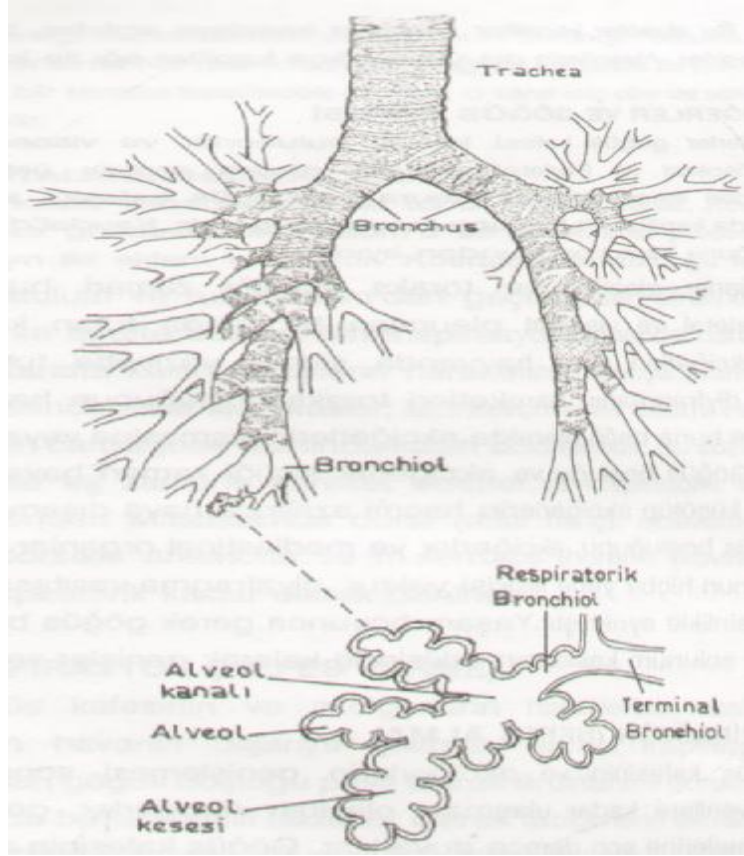
## 1. GİRİŞ

Dünyada ve Türkiye’de nüfus artışına ve artan refah seviyesine paralel olarak et tüketimi de artmaktadır. Bunda fast food sektörünün hızla yayılmasının da etkisi bulunmaktadır. Sanayileşmiş ülkelerde insanlar günlük kalorilerinin 856’sını (%29.0) hayvansal ürünlerden almakta ve hayvansal protein ihtiyacının karşılanmasında sığır eti ve ürünleri ilk sırayı almaktadır (Gardner ve ark 2004). İnsan beslenmesinde önemli bir yeri olan kırmızı etin en ekonomik olarak elde edildiği hayvan ise besi danası olarak adlandırılan 6-24 aylık genç sığırlardır (Türker 1993). Ayrıca 12 aydan büyük dişi ve erkek sığırlar da kasaplık sığır olarak isimlendirilmekte ve Türkiye’de değerlendirilmektedir (Akçapınar ve Özbeyaz 1999). Tüm dünyada ve Türkiye’de sığır besiciliği gerek kapalı gerekse açık ortamlarda yaygın olarak yapılmaktadır (Türker 1993).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2004 verilerine göre, Türkiye’de 10 069 346 sığır bulunmaktadır. Aydın ili 240 443 sığır sayısı ile bu rakamın %2.4’ünü yetiştirmektedir. Ülkemizde 2004 yılında üretilen toplam 9 609 326 ton inek sütünün 230 703 tonu (%2.4) ve toplam 447 154 ton sığır etinin 7 785 tonu (%1.7) Aydın ilinden sağlanmaktadır. Son yıllarda, kırmızı etin artan oranda talep edilmesi ve buna bağlı olarak değerlendirilmesi ile hayvancılığa sağlanan desteklerle Aydın ilinde de çeşitli yatırımlar dikkat çekmektedir. Aydın ilinde yapılan açık ya da kapalı sığır besiciliğinde önemli verim kayıplarına neden olan hastalıklardan birisi de *Pasteurella haemolytica*’nın ve *Pasteurella multocida*’nın sebep olduğu bronkopnömonilerdir.

Kanın görevlerini tam olarak yapabilmesi, oksijenin atmosferden alınması ve metabolizma sonucu oluşan atık gazların çevreye verilmesi için çok hücreli canlılarda solunum sistemi gelişmiştir. Solunum olayında iki görev vardır: Dış çevre ile kan arasında

gaz alışverişi dış solunum, kan ile dokular arasındaki gaz alışverişi ise dış solunum olarak isimlendirilir. Solunum tam olarak gerçekleştiğinde kan gazları bir taraftan diğer tarafa aktarılır. Yaşamın devamı için bu olayların kesintiye uğramadan başarılması solunum sisteminin önemini göstermektedir (Yaman 1996). Solunum organları, burun, burun boşluğu, yutak (farenks), gırtlak (larenks), nefes borusu (trachea), bronşlar, bronşioler ve alveollerden oluşmuştur. Üst solunum yolu havanın rahatça giriş-çıkışına elverişlidir. Solunum sisteminin alt bölümü ise kan aracılığı ile gaz alışverişi yapılan yerdir. Üst solunum yolu ile üst sindirim yolu arasında sıkı ilişki vardır. Her iki sistem de farenksi ortak yol olarak kullanır (Şekil 1.1) (Yaman 1996).



Şekil 1.1. Akciğerin yapısı (Yaman 1996)

Üst solunum yolları ağız, burun, burun boşluğu, farenks ve larenksle ile başlar. Larenks üst solunum sistemini alt solunum sisteminden ayıran bir kapak görevi yapar. Alt solunum yolu trachea (nefes borusu), bronş, bronşiol ve alveollerden oluşan akciğer

sistemini kapsar (Yaman 1996). Akciğerler göğüs boşluğunu dolduran, göğüs kafesi içinde yer alan, çift olan organlardır. Çevreden havayı getirip, kanın akışına ters olarak hareket ettirip gaz alışverişini sağlarlar (Yaman 1996). Solunum sistemi temelde vücudun oksijen gereksinimini sağlar. Oksijenin vücut dokularında kullanımını takiben oluşan karbondioksit de yine solunum sistemi tarafından vücut dışına çıkarılır. Bu işlemler sırasında solunum sistemi vücut ısısını da düzenler, asit baz dengesini sağlar, kan basıncını dengeler (Guyton 1989). Bronş, bronşiol ve akciğerler normal koşullarda sterildir. Solunum sırasında solunum yollarına giren toz, virüs, bakteri gibi yabancı maddeler üst solunum yollarındaki mukus tarafından tutularak, bunların akciğerlere inmesi önlenir. Yine üst solunum yollarındaki tüycüklü (mukosilier) yapı sayesinde bu yabancı maddeler ağız boşluğuna itilir ve öksürük ya da yutma yoluyla etkisiz hale getirilirler. Akciğerlerdeki alveollere kadar inebilen küçük yabancı cisimler de, buradaki makrofajlar tarafından imha edilir (Guyton 1989). Solunum sisteminin kendine özgü bir florası vardır. Bu flora üst solunum yollarında yaşar (Guyton 1989) (Şekil 1.1).

Sığırlarda akciğerler vücut ağırlığına göre oldukça küçük olduğundan, solunum sistemindeki çeşitli bozukluklar, yukarıdaki işlevlerin aksamasına neden olmaktadır. Akciğerlerin ödem ya da enfeksiyon gibi nedenlerle yeterince çalışmaması, hava giriş ve çıkışının solunum yolu tümörleri, bronşit gibi nedenlerle güçleşmesi gibi nedenler solunum sisteminin yeterince çalışmasını engelleyeceğinden, bu özellikle besi sığırlarında besi performansını önemli ölçüde etkileyecektir. Sığırlarda solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan mikroorganizmalar, genelde üst solunum yollarında yaşayıp, stres koşullarında alt solunum yollarına inen mikroorganizmalardır. Sağlıklı hayvanlarda alt solunum yollarında mikroorganizmalar solunum sisteminin savunma mekanizmasıyla yok edilirler. Bu olayda solunum sisteminin mukosilier yapısı, alveoler makrofajlar ve öksürük, aksırık gibi mekanik işlemler rol oynar (Anonim 2006).

### **1.1. Sığır pnömonileri**

Sığır pnömonileri bakteriyel ve viral etkenlerin neden olduğu karmaşık bir etiyolojiye sahip olup, ekonomik kayıplar oluşturması nedeniyle önemli bir yere sahiptir (Collier

1968, Houghton ve Gourlay, 1984). Kollektif bir terim olan Pasteurellosis, *Pasteurella multocida* ve *Pasteurella haemolytica* tarafından meydana getirilen enfeksiyonlar için kullanılmaktadır. *Pasteurella* türleri hayvanların ağız ve nazofarinks bölgelerindeki mukozalarda her zaman bulunan bakterilerdir (Hazıroğlu ve Milli 1998). Enfeksiyonun oluşmasında *Pasteurella multocida* ve *Pasteurella haemolytica* önemli rol oynamaktadır (Biberstein, ve ark 1960, Biberstein 1978, Diker ve Akan 2000, Gürbüz 2003). Bu mikroorganizmalarla salgınlar, lokal ve sistemik savunma mekanizmaları yıkımlandığında, daha önce nazofarinks mukozasına gelen virüent *Pasteurella* suşlarının şiddetli proliferasyonu şekillendiğinde ya da akciğerle ortamdaki çok sayıda etken solunumla alındığında görülür. Sığır nakilleri, kalabalık ahırlar, iklim değişiklikleri, kötü barınma, havalandırma ve beslenme koşulları gibi stres yaratan durumlar ile respiratorik viral enfeksiyonların oluşturduğu yıkımlar *Pasteurella* türlerine karşı hazırlayıcı etki oluşturur (Hazıroğlu ve Milli 1998). Bu etkenlerden özellikle *Pasteurella haemolytica* buzağılarda hastalığın şiddetli ve ölümcül seyretmesine neden olmaktadır (Frank 1989, Ackermann ve Brodgen 2000).

Sığırların en önemli pnömonik pasteurellosisi olan hemorajik septisemi, *Pasteurella multocida* tarafından oluşturulur. Daha az görülen iki formu buzağuların menenjitisi ve ineklerin mastitisidir. Pnömonok pasteurellosis *Pasteurella haemolytica* tarafından akciğerlerde oluşturulan lezyonları açıklayan bir terimdir. Bu bronkopnomoni şiddetli akut fibrinli ya da fibrinonekrotik pnömonidir. Bu pnömoni bronkopnomonik özelliktedir, oberdir ve en öldürücü formdur (Bain ve ark 1982, Hazıroğlu ve Milli 1998). Pasteurellosis, sığırdaki akciğerlerde nekrotik krupöz pnömoni, derialtında ödem, gastro-enteritis gibi bozukluklara yol açan, akut, subakut ve kronik seyirli enfeksiyöz karakterde bir hastalıktır (Aydın 1997). *Pasteurella* grubu mikroorganizmalar, insan ve hayvanlarda ortaya çıkan enfeksiyonlarda birincil ya da ikincil etken olarak gösterilmektedirler (Frederikson 1989, Radostits ve ark 1994).

*Pasteurellaceae* ailesine bağlı etkenler, Gram negatif, aerobik veya fakültatif anaerobik olup, hareketsiz, kapsüllü, sporsuz, kokoid, oval, kısa küçük çomakçık veya filamenter tarzda mikroorganizmalardır. Fosfataz, katalaz ve oksidaz reaksiyonları pozitifdir. Glikozu asit oluşturarak fermente ederler ve nitratları nitritlere indirgerler (Houghton ve Gourlay 1984). Sitrati kullanmaz, arjinin dihidrolaz, adonitol ve L-sorboz'a

etki etmezler (Mutter ve ark 1989). Ayrıca *Pasteurellaceae* familyasına bağlı bakterilerin proteolitik etkileri yoktur, sütü koagüle etmezler ve jelâtinini eritmezler (Aydın 1997).

*Pasteurellaceae* ailesinde *Pasteurella* dışında *Haemophilus* ve *Actinobacillus* cinsleri de yer almaktadır (Biberstein 1978, Carter 1984, Bilgehan 1987, Aydın 1997). *Pasteurella* cinsi aynı ailedeki *Haemophilus* ve *Actinobacillus* cinsleri ve *Enterobacteriaceae* ailesindeki *Yersinia* cinsi ile morfolojik ve biyokimyasal özellikleri yönünden karıştırılabilmektedir (Carter 1984). *Yersinia*'lar, peritrik flagellaya sahip olup, 22–25°C'de hareketlidirler. Oksidaz negatif olup, kanlı agarda hemoliz oluşturmazlar. Ayrıca safra tuzlu Mac Conkey agarda üreyebilme özellikleri ile *Pasteurella* cinsinden kolaylıkla ayırt edilirler (Bercovier ve Mollaret 1984). *Haemophilus* cinsi bakterilerin üremeleri için X (Haemin) ve V (DPN/NAD=Diphosphoridine nucleotid/Nikotinamide adenine dinucleotide) faktörlerine ihtiyaç duymaları, *Actinobacillus* ve *Pasteurella* cinslerinden ayırt edici özellikleridir (Kilian ve Biberstein 1984, Aydın 1997). *Actinobacillus* cinsini *Pasteurella* cinsinden ayıran en önemli özellik, dokulardan ilk izolasyonlarında granüllü, yapışkan ve hemolitik olmayan koloniler oluşturmalarıdır. Ayrıca bu cinse bağlı türler üreaz pozitif olma özellikleri ile *Pasteurella haemolytica*'dan, indol negatif özellikleri ile de *Pasteurella aerogenes*'den ayrılırlar (Carter 1984, Bilgehan 1987, Radostits ve ark 1994, Aydın 1997).

### 1.1.1. *Pasteurella* biyotiplendirmesi

*Pasteurella* cins ismi İtalyan kontu Trevisan tarafından, Louis Pasteur'e atfen tavuk kolerası etkeni üzerine yaptığı çalışmalarından dolayı verilmiştir. *Pasteurella* cinsi içinde ilk tespit edilen tür *Pasteurella multocida* olup, daha sonra fenotipik özelliklerine göre *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella pneumotropica*, *Pasteurella gallinarum*, *Pasteurella ureae* ve *Pasteurella aerogenes* tanımlanmıştır (Mutter ve ark 1989). Daha sonraki yıllarda ise *Pasteurella ureae*, *Actinobacillus ureae*, *Haemophilus avium*, *Pasteurella avium* olarak yeniden sistematize edilmiştir (Biberstein 1978, Quinn ve ark 1994). *Pasteurella* cinsi mikroorganizmalar, memelilerin ve kanatlıların sindirim ve üst solunum yolu mukoz

membranlarında fakültatif patojen olarak bulunurlar ve vücut direncinin kırıldığı stresli durumlarda enfeksiyon oluştururlar (Biberstein 1978, Bilgehan 1987, Aydın 1997). *Pasteurella* cinsi içinde *Pasteurella multocida* sığırlarda; gastro-enteritis, derialtında ödem, akciğerlerde nekrotik krupöz pnömoni, hemorajik septisemi ve mastitise sebep olmaktadır (Carter ve Chengappa 1989, Berkin ve ark 1993, Radostits ve ark 1994, Aydın 1997). *Pasteurella haemolytica*, sığırda enzootik pnömoni ve septisemiye, sığır pnömonik pasteurellosis'e bu enfeksiyonların dışında nadiren de olsa sığırlarda mastitise neden olmaktadır (Frank 1986, Radostits ve ark 1994). Aydın yöresinde koyunlarda *Pasteurella haemolytica* ile ilgili yapılmış çalışma olmasına rağmen sığırlarla ilgili çalışma sınırlıdır (Kaya ve Kırkan 1999, Kırkan 2003, Erbaş 2007). *Pasteurella granulomotis* Brezilya sığırlarında fibrinogranulomotis enfeksiyonunun etkenidir. Sığırlarda hastalık etkeni olan diğer önemli bir tür de *Pasteurella haemolytica*'dır. Sığırlarda pnömonik pasteurellosis (Frank 1986, Richards ve Renshaw 1986) ve mastitis'ten sorumlu tutulmaktadır (Radostits ve ark 1994).

*Pasteurella multocida* 0.2-0.4 µm çapında ve 0.6-2.5 µm uzunluğunda, hareketsiz, sporsuz, pleomorfik, enfekte dokulardan yapılan preparatlarda tipik bipolar tarzda boyanan, Gram negatif ve 35-37°C'de en iyi gelişen fakültatif anaerobik bir mikroorganizmadır (Rimler ve Rhoades 1989, Neumann ve ark 1998). *Pasteurella multocida*, 35-37°C'de kanlı agar ve nişasta dekstroza agarda, genellikle 'Mukoid' (M) ya da 'Smooth' (S) koloniler oluşturur. İnsan, sığır, koyun ve tavşan üst solunum yollarından izole edilen, M koloni formu gösteren tüm *Pasteurella multocida* suşları kapsüllüdür. Ayrıca *Pasteurella multocida*'nın akut vakalardan izole edilen S koloni formundaki suşlarının bir kısmı kapsüllü, bir kısmı ise kapsülsüzdür (Rimler ve Rhoades 1989, Aydın 1997). Bunlardan kapsüllü olanlar oblik ışık altında sarı-yeşil, mavi-yeşil renkte parlaklık oluştururken, kapsülsüz suşlarda bu renk oluşumu görülmez. Ayrıca kapsüllü suşlar zamanla kapsüllerini yitirir ve oblik ışık altında parlaklık göstermezler (Rimler ve Rhoades 1989).

*Pasteurella multocida* yaygın olarak kullanılan dezenfektanlar, güneş ışığı, kuruma veya ısı ile kolayca inaktive olabilen oldukça hassas bir mikroorganizmadır ve denemeler etkenin su veya toprakta en fazla 30 gün canlı kalabileceğini göstermektedirler (Rimler ve Glisson 1997, Christensen ve Bisgaard 2000). *Pasteurella multocida*'nın kapsüller ve

somatik antijenlerine göre tiplendirme yapılabilmektedir. *Pasteurella multocida*'nın A, B, D, E ve F olmak üzere 5 kapsüler serotipi tanımlanmıştır. Ayrıca *Pasteurella multocida*'nın 16 somatik serotipi vardır, sayısal olarak sıralanırlar. *Pasteurella multocida* mikroorganizmasının serogurup tiplerinin tayininde en önemli rolü bakterinin kapsülü üstlenmektedir. Kapsülün en büyük kısmını polisakkaritler oluştururlar ve bazı durumlarda da lipoproteinler ile ortak bir oluşum izlenir (Seleim 2005).

*Pasteurella haemolytica*, 0.3–1.0 µm çapında, 1.2–2.0 µm uzunluğunda sporsuz, kapsüllü, hareketsiz, genellikle pleomorfik, pnömonili dokulardan hazırlanan preparatlarda bipolar boyanan, Gram negatif bir mikroorganizmadır. Kanlı agarda 37°C'de 24 saatlik inkübasyon sonucunda 2 mm çapında, yüzeyi hafif kabarık, düzenli ve düzgün sınırlı, parlak, açık gri renkte koloniler oluştururlar (Biberstein 1978, Bilgehan 1987, Mutter ve ark 1989, Aydın 1997). *Pasteurella haemolytica*'nın %7 koyun kanlı agarda dar hemoliz zonu oluşturması diğer *Pasteurella* türlerinden ayırıcı en önemli özelliğidir (Biberstein ve ark 1960). Ayrıca *Pasteurella haemolytica* suşlarının koloni çaplarının küçük olması, Mac Conkey agarda üreyebilmesi, indol ve üreaz aktivitelerinin negatif olması diğer ayırt edici özellikleridir (Biberstein 1978, Aydın 1997, Gündüz 1997).

*Pasteurella haemolytica*, biyokimyasal ve kültürel özelliklerine göre A ve T olmak üzere iki biyotip'e ayrılmıştır. Biyotiplendirme işlemlerinde (Çizelge 1.1) A biyotipleri için arabinozu, T biyotipleri için de trehalozu fermente edebilme özellikleri baz alınmıştır (Biberstein ve Gills 1962, Biberstein 1978, Rimler ve Rhoades 1989, Aydın 1997).

Çizelge 1.1. *Pasteurella haemolytica* suşlarının karbonhidrat fermentasyonuna göre biyotiplendirme kriterleri (Biberstein 1978)

Karbonhidratlar	Biyotip A	Biyotip T
L-Arabinoz	+	-
Trehaloz	-	-
D-Ksiloz	+	-
Salisin	-	+



*Pasteurella haemolytica*'nın A biyotipine ait 13 (A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>5</sub>, A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>8</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>11</sub>, A<sub>12</sub>, A<sub>13</sub>, A<sub>14</sub>, A<sub>16</sub>, A<sub>17</sub>) ve T biyotipine ait 4 (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>10</sub>, T<sub>15</sub>) olmak üzere toplam 17 serotipi bulunmaktadır (Biberstein ve ark 1960, Fodor ve ark 1999). *Pasteurella haemolytica* antijenik özellikte protein, polisakkarit ve lipit komponentlerinin tümünü bünyesinde bulunduran Gram negatif bir bakteridir. Ayrıca kapsüler polisakkaritler, lipopolisakkaridler, dış zar proteinleri, nöyroaminidaz, glikoproteaz, leukotoksin, *Pasteurella haemolytica*'nın en önemli antijenik yapı ve virulens faktörleridir (Otulakowski ve ark 1983, Squire ve ark 1984, Chang ve ark 1986, Chang ve ark 1987, Durham ve ark 1988, Adlam 1989, Straus ve ark 1993).

Lipopolisakkaridler (LPS) Gram negatif bakterilerin önemli bir immunojenik yapısı olup lipit A ve polisakkarit olmak üzere iki temel yapıdan oluşurlar. Bakterinin toksik aktiviteye sahip bölümü lipit A, somatik antijenlerini belirleyen bölüm ise polisakkaritlerdir. Lipopolisakkaridler dış membrana hidrofobik olarak bağlı olduklarından saf olarak elde edilebilirler (Erganiş 1992). *Pasteurella haemolytica* toksik karakterde ekzotoksin (lökotoksin) üretir (Chang ve ark 1986, Chang ve ark 1987, Clinckkenbeard ve ark 1989, Adusu ve ark 1994). Bu lökotoksin en fazla logaritmik fazda üretildiğinden bakterinin invazyon yeteneğini artırarak konakçı savunmasında olumsuzluklara neden olur (Shewen ve Wilkie 1988).

Dış zar (Outer membran, OM) proteinleri hücre içi ve dışına moleküllerin taşınmasının yanı sıra, konakçı hücrelere adhezyonda rol oynayan önemli yapılardır (Squire ve ark 1984). *Pasteurella haemolytica* ve *Pasteurella multocida*'nın OM protein profillerinin incelendiği iki ayrı araştırmada *Pasteurella haemolytica*'nın A biyotipleri ile T biyotiplerinin birbirinden farklı ancak serotipleri arasında benzer protein profil yapısı gösterdiği tespit edilmiştir (Feist ve ark 1995, Knights ve ark 1990). *Pasteurella haemolytica* biyotip A ile T'nin farklı demir düzenleyici proteinlere sahip oldukları, bu nedenle bu iki biyotipin farklı olarak değerlendirilmesinin gerekli olduğu bildirilmektedir. Yine *Pasteurella haemolytica*'nın her iki biyotipinden hazırlanacak aşının tüm serotiplere karşı koruyucu olabileceği bulunmuştur (Murray ve ark 1992).

*Pasteurella multocida* OM proteini ile *Pasteurella haemolytica* OM proteini arasında %81 oranında benzerlik bulunduğunu, *Pasteurella multocida*'dan hazırlanacak subünit bir

aşının *Pasteurella haemolytica*'ya karşı da koruyucu olabileceği kaydedilmiştir (Lübke ve ark 1994). *Pasteurella haemolytica* biyotip A'ya ait serotiplerin OMP varyasyonlarına göre 3 gruba ayrılarak incelenmesi gerektiği bildirilmektedir (Davies ve Donachie 1996). *Pasteurella haemolytica* serotip A1'in OM proteinleri ile aşıladıkları buzağılarda oluşan antikor cevabı ile deneysel olarak hastalandırılma sonucunda oluşan duyarlılık ve dirençlilik arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Bu bulgu neticesinde hastalığa karşı bağışıklık gelişiminde OM proteinlerine karşı oluşan antikorların tek başlarına yeterli olmadığı, diğer yüzey antijenlerine karşı oluşan antikorların da bağışıklık gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (Confer ve ark 1985).

Bazı araştırmacılar son yıllarda yaptıkları çalışmalar sonucunda *Pasteurella haemolytica*'yı *Mannheimia haemolytica* olarak adlandırıp, A11'i diğer serotiplerden farklı olarak  $\beta$ -glukozidaz aktivitesi gösterdiği için *Mannheimia glucosida*, biyotip T'ye ait serotipler olan T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>10</sub> ve T<sub>15</sub>'i *Pasteurella trehalosi* olarak adlandırarak yeniden sistematize ettiklerini ve kullandıklarını rapor etmektedirler (Ackermann ve Brodgen 2000, Mevius ve Hartman 2000, Kehrenberg ve ark 2001).

*Pasteurella haemolytica*, pnömonik pasteurellosis olgularından en sık izole edilen bakteri türü olup, hastalığın oluşumunda anahtar rolü oynamaktadır (Frank 1986). Sığır tonsillerinde bulunan *Pasteurella haemolytica* suşlarının nazofarinkste ürettiği ve bu nedenle de hastalığın oluşmasında tonsillerin rezervuar görevi gördüğü ileri sürülmektedir (Frank ve Briggs 1992).

Pasteurellosis'in patogenezi üzerine yapılan çalışmalar, *Pasteurella multocida* ve *Pasteurella haemolytica*'nın normal olarak bulunduğu üst solunum yolu florasyndan, alt solunum yollarına ve oradan da akciğerlere geçmesi ile hastalığı oluşturduğu düşüncesi üzerine yoğunlaşmıştır (Frank 1989, Frank ve Briggs 1992, Radostits ve ark 1994). Akciğerlerin kendini temizleme mekanizmasından dolayı üst solunum yolları ve akciğerler, mikroorganizmalar yönünden daima temizdir (Hamdy ve Trap 1967, Reynolds 1991). Birçok araştırmacı üst solunum yolundaki viral bir enfeksiyonun veya normal savunma mekanizmasını bozan nakil, bakım, beslenme bozuklukları gibi stres faktörlerinin, nazofarinksteki *Pasteurella* türlerinin sayılarında ve virulanslarında artışa neden olduğu görüşünde birleşmektedir (Hamdy ve Trap 1967, Yates 1982, Frank ve Smith 1983,

Slocombe ve ark 1984). *Pasteurella spp* bozulan yetersiz savunma nedeniyle damlacık enfeksiyonu şeklinde trakheal yol ile akciğerlere geçtiği ve pnömonik pasteurellosis'e neden oldukları tespit edilmiştir (Grey ve Thomson 1971). *Pasteurella multocida* ve *Pasteurella haemolytica*'nın nazofarinkste hızla üreyerek konakçının solunum havasıyla damlacık enfeksiyonu tarzında çevreye yayılarak potansiyel bir bulaşma kaynağı oluşturduğu bildirilmektedir (Frank 1989).

Solunum sisteminin önemli savunma hücreleri olan alveoler makrofajlar fagositozun yanı sıra, ortama salgıladıkları faktörlerle akciğerlerde yangı ve immun reaksiyonun hızlanmasına da neden olurlar (Reynolds 1991). *Pasteurella haemolytica* üst solunum yolu savunma mekanizmasını aşırp akciğerlere geldikten sonra, patojen hale dönüşerek endo ve ekzo toksinleri (lökotoksin) ile pnömonik lezyonların oluşmasına neden olur (Wilkie ve Markham 1981, Richards ve Renshaw 1989, Slocombe ve ark 1990).

*Pasteurella* pnömonileri besi sığırlarının en sık karşılaşılan başlıca problemidir. Bunun başlıca nedenleri olarak akciğerlerinin anatomik olarak çok lopluluğu, akciğerlerin klerans mekanizmasının azlığı pulmoner ve alveolar makrofajların fonksiyonlarının azlığı ile ön midelerde gaz oluşumunun ahırlarda akciğer problemlerine zemin hazırlaması sayılabilir (Batmaz 2006). Sığırlarda hastalığın kuluçka süresi 1-4 gündür. Hemorajik septisemi, ödematöz ve pektoral olmak üzere üç formda seyreder (İmren ve Şahal, 1997). Otopside akut olaylarda septisemi tablosu vardır. Akciğerde krupöz-nekrotik karakterde pnömoni saptanır. Seröz zarlarda peteşiyel kanamalar, vücudun çeşitli bölgelerinde ödemler, lenf yumrularının kesit yüzünde peteşiyel kanamalar ve vücut boşluklarında kanlı eksudat bulunur. Bir çok olayda akut gastrointestinal bozukluklar vardır. Ödematöz formda dil ve boğaz bölgesinde çeşitli büyüklükte ödemler göze çarpar. Ödemli bölgede deri altında peltemsi-jelatini infiltrasyon ve sarımsı renkte eksudat oluşumu vardır. Ayrıca perikardta kanamalar ve perikard kesesinde sero-hemorajik bir sıvı toplandığı dikkati çeker. Hastalığı klinik olarak tanımak güçtür. Kesin tanı için otopsi ve trakea sıvısının muayelerine başvurulur (İmren ve Şahal 1997).

Pasteurellosis'in kontrolünde aşılama yöntemi dışında bakım besleme ve antimikrobiyal ilaç kullanımının da önem taşıdığı, bu faktörlerden herhangi birinin eksikliğinde hastalıktan korunmanın olumsuz yönde etkileneceği bildirilmektedir

(Radostits ve ark 1994). Hasta hayvanların sağaltımına en kısa zamanda başlanılması ve hastalar sağlıklı olanlardan ayrıldıktan sonra antibiyotik tedavisine geçilmesi önerilmektedir (Frank 1986). Ancak başka bir araştırmada tedavi esnasında *Pasteurella* türleri arasında antibiyotiklere dirençliliğin artan oranlarda yayıldığının da göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmektedir (Frank 1989). Bazı araştırmacılar 1960'lı yıllarda sığır solunum yolu enfeksiyonlarından virüs izolasyon çalışmaları yaparak hastalığın oluşmasında viral etkenlerin rolü olup-olmadığını incelemişlerdir (Ramsey ve ark 1968). Çalışmalar neticesinde pnömoninin tek bir tip mikroorganizma tarafından oluşturulmasından daha çok, karışık bir enfeksiyon özelliğinde olduğu bulunmuştur (Yates 1982). Akut pnömonili sığırlardan yaygın olarak *Pasteurella* türlerinin izole edildiği, hastalığın çıkışında, klinik bulgular ve akciğer lezyonlarının oluşumunda *Pasteurella* türlerinin önemli etkileri olduğu savunulmaktadır (Collier 1968).

Sığırların solunum yolu enfeksiyonlarında birçok virüs [*(bovine herpes virüs 1 (BHV-1), Bovine Viral Diarrhea virüs (BVD), Infections Bovine Rhinotracheitis (IBR), Parainfluenza-3 (PI-3), Respiratory Syncytial Virüs (RSV)*] ve bakteri (*Pasteurella spp, Corynebacterium spp, Staphylococcus spp, Streptococcus spp, Escheareichia coli, Acinetobacter spp, Mycoplasma spp*) izolasyonu yapılmakta ve bu etkenler sağlıklı sığırların yaşadıkları ortamlar ile normal solunum yolu florasında bulunmaktadırlar (Collier 1968, Houghton ve Gourlay 1984, Ramsey ve ark 1968). Sığırların akut pnömoni olgularından bakteriyel etken olarak en çok *Pasteurella* türleri izole edilmektedir (Biberstein ve ark 1960, Biberstein 1978, Gündüz 1997, Diker ve Akan 2000). Akut pnömonilerin devamı olarak kabul edilen kronik pnömoni olgularından ise *Pasteurella* türleri dışında; *Corynebacterium spp, Staphylococcus spp, Streptococcus spp* ve *Escheareichia coli* gibi bakteri türleri de izole edilebilmektedir (Collier 1968). Pnömonik pasteurellosis, solunum yolu enfeksiyonlarında önemli bir yere sahiptir. Enfeksiyon *Pasteurella multocida* ve *Pasteurella haemolytica* ile ilişkili olup, bronkopnömoni, toksemi, eksudatif pnömoni ile karakterizedir (Yates 1982).

Pnömonik pasteurellosis'den korunmak amacıyla araştırmacılar çeşitli aşı çalışmaları yapmışlardır. Bu aşıların bir kısmı *Pasteurella haemolytica*'yı içerirken, bir kısmı *Pasteurella haemolytica* ile birlikte *Pasteurella multocida*'yı da içermektedir (Cameron ve Bester 1986, Purdy ve ark 1993). *Pasteurella haemolytica* aşıları, canlı aşılar, formolle

öldürülerek uygun adjuvant ile hazırlanan ölü aşılar, antijen ekstraktları ve kültür süpernatantları olarak kullanılmıştır (Cameron ve Bester 1986, Cardella ve ark 1987, Confer ve ark 1988, Shewen ve Wilkie 1988, Confer ve ark 1995, Purdy ve ark 1993). *Pasteurella haemolytica*'nın bakterin (ölü) aşılarının sığırları pnömonik pasteurellosis'den koruması tartışmalı olup, canlı aşılardan diğerlerine göre daha koruyucu olduğu savunulmaktadır (Cameron ve Bester 1986, Confer ve ark 1986, Cardella 1987, Confer ve ark 1987). Freund'un Incomplete (FIA), Complete (FCA) ve Al(OH)<sub>3</sub> adjuvantlarının kullanılarak yapılan aşı çalışmalarında FIA ve FCA'nın daha koruyucu olduğu savunulmaktadır (Confer ve ark 1986). Ayrıca FIA ve FCA kadar Al(OH)<sub>3</sub> adjuvanın da yeterli immun cevap oluşturduğu tespit edilmiştir (Cameron ve Bester 1986).

Saha şartlarındaki aşı denemelerinde fazla sayıda sığırın aynı yetiştirilme şartlarında kullanılmasının avantaj olduğu, ancak diğer patojenik etkenler, hayvanların kondisyonları ve farklı orijinlerden teminleri gibi birçok faktörün aşılamanın ölçülmesini olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir (Confer ve ark 1987). Pnömonik *pasteurellosis*'den korunmak için buzağılarda aşılamanın, süttten kesilme ve yolculuk streslerinden en az 15 gün önce yapılmasının uygun zaman olduğu tespit edilmiştir (Radostitis ve ark 1994).

## 1.2. Kemoterapi

Bakteriyel hastalıklarda birçok antibiyotığın tek başına veya kombine olarak kullanılması, hastalıkların kesin teşhisi yani etken izolasyonu ve identifikasyonu yapılmadan bilinçsizce ve yaygın bir şekilde kullanılması dirençli bakteri suşlarının gelişmesine ve özellikle kullanımını takiben yasal bekletme sürelerine tam olarak uyulmaması sonucu et ve et ürünlerinde kalıntıya neden olduğu bildirilmektedir (Şanlı 1994, Kaya 2000). Özellikle solunum sistemi hastalıklarının sağaltımında birçok antibakteriyel ilaç yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Bunlara örnek olarak amoksisilin-klavulanik asit, ampisilin, danofloksasin, enrofloksasin, eritromisin, gentamisin, kanamisin, linkomisin-spektinomisin, marbofloksasin, oksitetrasiklin, penisilin G, seftinom, seftiofur, sefuroksim sodyum, streptomisin, sülfametaksazol-trimethoprim, tetrasiklin, tilmikosin, tilosin ve tulathromisin gibi çeşitli antibiyotikler sıralanabilir.

Ayrıca, bu antibiyotiklerin de kendi aralarında kombine edilmeleri, etiket dışı kullanımı dirençli bakteri suşlarının gelişmesine ve dolayısıyla uygulanan sağıaltımların başarısızlığına karşın giderek artan dozlarda bilinçsiz kullanımları, ülke ekonomisine ve üreticiye verdikleri zararlar yanında tüketicilerin birçok ilaç kalıntısına maruz kalması sonucunda sağılık sorunlarının artmasına neden olduğu vurgulanmaktadır (Şanlı 1994, Kaya 2000).

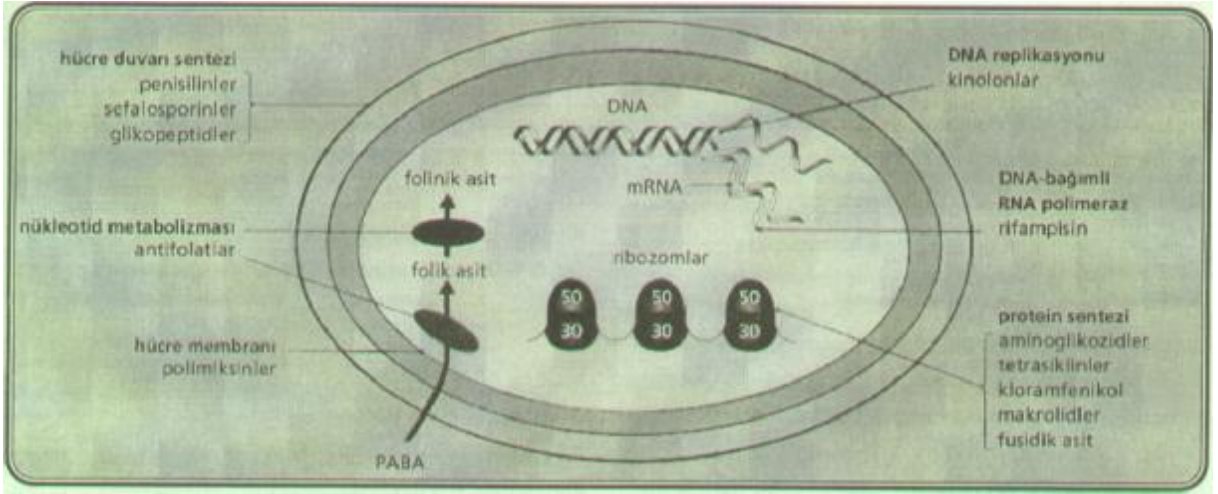
Kemoterapi 19. yüzyılın sonunda Paul Ehrlich tarafından ortaya atılmış bir deyimdir. Vücudu istila eden mikroorganizmaları veya parazitleri konakçıya zarar vermeksizin öldürülebilien ilaçlarla yapılan tedavi şekli demektir (Kaya 2000, Kayaalp 2002). Çeşitli mikroorganizmalar veya parazitlerin yol açtığı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlara genel anlamıyla “kemoterapötikler” denilmektedir (Kaya 2000, Melli 2000b). Vücuda giren ve hastalık etkeni olan organizmalar çok çeşitli oldukları için, kematerapide kullanılan ilaçlar da yapıcı o oranda çeşitlilik gösterirler (Kayaalp 2002). Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlarda, neoplastik hücrelerin mikroorganizmalar gibi hızlı çoğalmalar ve normal vücut hücrelerinden değişik özellikleri olması nedeniyle, “antineoplastik kemoterapötikler” olarak isimlendirilmektedir (Melli 2000b).

Çizelge 1.2. Prokaryotik ve ökaryotik hücreler arasındaki farklar (Taylor ve Reide 2000)

<b>Etki yeri</b>	<b>Faydalanılabilir farklar</b>	<b>Antibakteryel ilaçlar</b>
Peptidoglikan hücre duvarı	Peptidoglikan hücre duvarı sadece prokaryotik hücrede bulunan bir özelliktir. Buraya etkili ilaçlar dolayısıyla çok seçicidirler.	Penisilinler Sefalosporinler Glikopeptidler
Sitoplazmik membran	Bakterilerde hücre duvarının altında ökaryotik hücrelerde olduğu gibi fosfolipid yapısında çift katlı bir plazma membranı bulunur. Ne var ki bakteri membranı sterol içermez. Bu fark, membranların kimyasal davranışında ilaç geliştirmeye fırsat veren bir farklılık yaratır.	Polimiksinler
Protein sentezi	50S+30S alt birimlere sahip bakteri ribozomu, memeli ribozomundan (60S+40S) yeterince farklı yapıdadır. Bu nedenle bakteri ribozomu ilaç etkisinin seçiciliği için iyi bir hedef oluşturur.	Aminoglikozidler Tetrasiklinler Kloramfenikol Makrolidler Fusidik asit
Nükleik asitler	Bakteri DNA'sı (Deoksiribo Nükleik Asit) nükleer bir zarfla korunmayan tek bir sirküler zincir ve ekli plazmidlerden oluşur. Buna karşılık, ökaryot hücrede kromozal düzen çekirdek (nucleus) içine yerleşmiştir. Bakteri DNA ve RNA'sının (Reoksiribo Nükleik Asit) metabolizması, replikasyonu ve transkripsiyonuna doğrudan ya da dolaylı olarak bozan ilaçlar geliştirilebilir.	Folat antogonistleri Kinolonlar Rifampisin

Kemoterapide kullanılan ilaçlar, genellikle kullanıldığı patojen etkenin cinsine göre sınıflara ayrılırlar: antibakteriyal ilaçlar, antiviral ilaçlar, antihelmintik ilaçlar, antimalaryal ilaçlar, antiamibik ilaçlar gibi. Antibakteriyal ilaçlar içinde özel bir yer tutan önemli bir ilaç grubu olan antibiyotikler, bakteriler, funguslar ve aktinomisetler gibi çeşitli mikroorganizma türleri tarafından biyosentez edilen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini önleyen ya da onları öldüren kimyasal maddelerdir (Kaya 2000, Kayaalp 2002). Antibiyotik terimi, dar anlamda, mikroorganizmaların doğal olarak ürettikleri antibakteriyel özellikli yan ürünleri (örn, küf mantarından elde edilen penisilin) kapsar. Uygulamada ise, antibiyotik terimi, doğal ya da sentetik tüm antibakteriyal ajanlar için kullanılmaktadır (Taylor ve Reide 2000). Antibiyotiklerle kemoterapötikler arasındaki tek fark elde edildikleri kaynaktır. Bu nedenle elde edilmiş yerlerine göre antibiyotiklerle kemoterapötikler arasındaki fark kavramsal düzeyde kalmakta ve bu iki deyim birbirinin yerine kullanılabilir (Melli 2000b, Kayaalp 2002). Bakteriler, prokaryotik canlılar alemine girerler. Bazı türleri insan ve hayvanlar için patojendir ve tıbbi bakımdan önemi olan bir çok hastalığa neden olurlar. Bakteriyel enfeksiyonların kemoterapisinde amaç, istilacı bakterilere seçici toksik etki yaparak konak üzerinde en az etki oluşturmaktır (Şanlı 1991, Kaya 2000, Şener 2006). Antibakteriyel ilaçlar, prokaryotik bakteri hücresinin yapı ve fizyolojisiyle, ökaryotik konak hücrelerinin yapı ve fizyolojisi arasındaki farktan yararlanarak seçilir ya da tasarlanırlar (Çizelge 1.2 ve Şekil 1.2) (Taylor ve Reide 2000).

Mikroorganizmaların oluşturduğu ürünlerin enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılabileceğini düşündüren ilk gözlem 1877 yılında Pasteur ve Joubert tarafından yapılmıştır (Melli 2000b, Kayaalp 2002). Kemoterapi yani sentetik olarak elde edilen antimikrobik ajanların klinikte sistemik olarak kullanılmasıyla ilgili ilk çalışmalar Erlich tarafından yapılmıştır (Şanlı 1991, Melli 2000b, Kaya 2000, Kayaalp 2002, Şener 2006). Bu gelişmelere karşın modern kemoterapi, 1936 yılında sülfanilamidin ilk defa klinikte kullanılmasıyla başlamış ve 1941 yılında penisilinlerin klinik kullanıma girmesiyle “Antibiyotik Çağı” başlamıştır (Melli 2000b). Şekil 1.3 antibiyotiklerin etki yerlerini göstermektedir.



Şekil 1.2. Antibiyotiklerin etki yerleri (PABA, Para-Aminobenzoik Asit) (Taylor ve Reide 2000)

Kemoterapide ana ilke, konakçıda hiç veya çok az toksik etki yapan bir kimyasal madde ile hastalık etkeni organizma üzerinde yeteri kadar toksik veya öldürücü etki oluşturmaktır (Kaya 2000, Kayaalp 2002). Antibakteriyel ilaçlar, bakteriyostatik; bakteri üremesini durduran ancak bakteriyi öldürmeyen ve bakterisit; bakterileri öldüren olmak üzere ikiye ayrılırlar (Taylor ve Reide 2000).

Pnömoni öncelikle viruslar ve mikoplazmalarda ileri gelen ve özellikle genç hayvanlarda önemli kayıplara sebep olabilen hastalıklar topluluğudur. Ancak, bilindiği gibi, virusleri pratik olarak etkileyen ilaçlar yoktur ve mikoplazmalara da belli sayıdaki ilaç etki eder (Şanlı 1991, Kaya 2000, Şener 2006). Burada dikkate alınacak önemli iki nokta hastalığın etkeni ve ilacın akciğer dokusuna geçme durumudur (Kaya 2000). Yeterli bilgi olamamakla beraber, penisilinler akciğer ve göğüs boşluğuna sınırlı ölçüde geçebilirken, özellikle makrolidler ve florokinonlar olmak üzere, tetrasiklinler (bilhassa klortetrasiklin) ve spektinomisin bu kesimlere kolay nüfuz ederler; böylece, duyarlı bakterilerden ileri gelen pnömonilerin sağaltımında tercih edilirler (Kaya 2000).



Kemoterapötikler aşağıda belirtilen mekanizmalar aracılığıyla mikroorganizmalar üzerinde etkili olmaktadır:

1. Hücre duvarı sentezinin engellenmesi ile etki:  $\beta$  laktam antibiyotikler, sikloserin, vankomisin, teikoplanin ve basitrasin bu şekilde etki etmektedir. Bakterilerde tüm hücrelerde bulunan sitoplazma membranının ötesinde bakteri sitoplazmasının içindeki yüksek ozmotik basınca direnmek suretiyle hücrenin bütünlüğünü koruyan ve esas olarak mureinden oluşmuş rijid bir hücre duvarı bulunmaktadır. Yukarıda sayılan kemoterapötikler bakteri hücre duvarının senteziyle ilgili biyokimyasal reaksiyonları çeşitli kademelerde bozarlar ve bakteri hücrelerinin ölümüne yol açarak bakterisid etki oluştururlar (Şanlı 1991, Kaya 2000, Kayaalp 2002, Şener 2006). Bu şekilde etki eden kemoterapötikler, gelişmesini tamamlamış bakterilerde etkisizdirler. Hücre duvarı oluşumunun tamamlanmadığı, gelişmekte ve üremekte olan bakteriler üzerinde etki yaparlar (Melli 2000b).
2. Sitoplazma membranının geçirgenliğini artırarak etki: Deterjan özelliğine sahip polipeptid yapılı antibiyotikler, amfoterisin B ve nistatin gibi antifungal antibiyotikler bu şekilde etki etmektedir. Ayrıca fenolik ve katyonik deterjan yapısındaki antiseptik dezenfektanlarda aynı mekanizmayla mikroorganizmaları öldürmektedir. Bu şekilde ortaya çıkan etki, bakterisid etkidir (Melli 2000b).
3. Protein sentezinin engellenmesi ile etki:
  - a) 70 S' karakterinde olan bakteri ribozomlarının 30 S veya 50 S alt ünitelerine bağlanarak protein sentezinin tersinir (reversible) engellenmesi ile olan etki: Makrolid antibiyotikler, linkozamidler, tetrasiklinler ve fenikoller bu şekilde etki etmektedirler. Bu antibiyotikler bakteriyostatik etki oluştururlar (Şanlı 1991, Melli 2000b). Bakteri hücrelerinde protein sentezini engelleyen bu ilaçların memeli hücrelerinde de protein sentezini engelleyeceği düşünülebilir. Yalnız memeli hücrelerindeki ribozomlar 80 S tipindedir ve bahsedilen ilaçların bu ribozomlara duyarlılıkları düşüktür (Melli 2000b).
  - b) Bakteri ribozomlarının 30 S alt ünitesine bağlanarak protein sentezinin tersinmez (irreversible) engellenmesi ile olan etki: Aminoglikozid antibiyotikler

bu şekilde etki etmektedir. Bu antibiyotikler bakterisid etki oluştururlar (Kaya 2000, Kayaalp 2002). “S kısaltması, santrifügasyondan gelmektedir. Santrifügasyon hızlarına göre ayrıldığında bakteri ribozomları 70 S, insan ribozomları ise 80 S’ dir” (Melli 2000b).

4. Nükleik asit metabolizmasının bozulması ile oluşan etki: Rifamisinler ve kinolonlar bu şekilde etki etmektedirler. Bakterisid etki oluştururlar (şanlı 1991, Kaya 2000, Kayaalp 2002).
5. Ara metabolizmayı bozarak etki: Sülfanamidler, trimetoprim, p-aminosalisilik asit ve izoniazid bakteri metabolizması için gerekli bazı maddelerin sentezini önleyerek etki etmektedirler. Bu antibiyotikler bakteriyostatik etki oluştururlar (Melli 2000b).

Hedef bakteriler şekillerine göre koklar, çubuklar, riketsiyalar, mikoplasmalar, spiroketler; oksijene ihtiyaç duyup duymamalarına göre aerobik ve anerobik; boyanma özelliklerine göre de Gram pozitif ve Gram negatif olarak çeşitli şekillerde sınıflandırılırlar (Kaya 2000, şener 2006). Bu sınıflandırmalar içinde bakteriyolojik ve farmakolojik yönden en önemlisini mor renkteki Gram boyasını alıp almamaya ve oksijene ihtiyaç duyup duymamaya göre yapılan sınıflandırma oluşturur (Kaya 2000). Antibiyotikler küçük ya da geniş bir grup bakteriyi etkilemesi durumuna bağlı olarak dar spektrumlu (örn, penisilin G) ve geniş spektrumlu (örn, tetrasiklinler) olarak tanımlanırlar (Lüllmann ve ark 2001).

Antibiyotik bakterilerin metabolizması ve bölünmesini engelleyerek etkili olduklarından, en güçlü etkileri hızlı çoğalma ve gelişme döneminde olan bakterilerde kendisini gösterir (şanlı 1991, şener 2006). Tüm bakteriler yavaş gelişme, üreme ve dinlenme dönemlerinden oluşan ve birbirini izleyen üç çoğalma evresini geçirirler (Melli 2000b, Kayaaalp 2002). Antibiyotikler bakterilerin üreme veya yavaş gelişme dönemleri sırasında verildiklerinde en güçlü etkilerini oluştururlar; hatta bazılarının (penisilinler gibi) etkisi sadece bu dönem esnasında ortaya çıkar (Kaya 2000).

Etki alanı geniş olan ilaçların kullanılması bazı durumlarda oldukça yararlı olmaktadır; zira bakteri türü ve duyarlılık derecesinin belirlenmesine gerek kalmamaktadır.

Yalnız bu ilaçlarla yapılan sağaltım sırasında normalde sindirim kanalı, deri ve mukozalarda bulunan bakteri, maya ve mantarların aşırı ölçüde üreme ve gelişmesi ve böylece bazı hastalıkların (süperenfeksiyon) ortaya çıkmasıyla karşı karşıya kalılabilmektedir (Kaya 2000, Melli 2000b, Kayaalp 2002).

Direnç mikroorganizmaların bir özelliği olup onların antibiyotikler tarafından etkilenmemesi demektir (Melli 2000b). Bir antibiyotik bir bakteriye karşı etkisiz ise, bakterinin dirençli olduğu söylenir. Antibiyotiklere karşı direnç doğal veya kazanılmış olabilir. Doğal direnç, belirli bir bakteri türünün bazı metabolik özellikleri nedeniyle ilaca karşı duyarsızlığıdır (Taylor ve Reide 2000, Lüllmann ve ark 2001). Kazanılmış direnç, belirli bir antibiyotiğe duyarlı bakterilerin sonradan dirençli hale gelmesidir (Taylor ve Reide 2000).

Bir antibiyotiğe karşı direnç oluşumundan sorumlu biyokimyasal mekanizmalar aşağıda verilmiştir:

1. İlacı inaktive eden enzimlerin üretimi örneğin, birçok bakteri türü tarafından sentezlenen  $\beta$ -laktamazlar penisilini inaktive eder.
2. İlacın bağlanma bölgesinde değişiklik örneğin, aminoglikozidler ve eritromisin ribozomların 70S ünitelerine bağlanarak protein sentezini engeller. Dirençli organizmalarda ilaç bağlanma bölgesi, ilaca karşı ilgisini kaybedecek şekilde değişikliğe uğramıştır.
3. İlacın bakteri içine alımı ve birimde azalma örneğin, bazı bakteriler hücre duvarının geçirgenliğini değiştirerek tetrasiklinlerin içeri girişini önlerler.
4. Metabolik yollarda olan değişiklikler örneğin, trimetoprime karşı direnç gelişmesi bakterinin dihidrofolat redüktaz enziminde değişiklik yaparak ilaca karşı ilgisini azaltması ile olur (şanlı 1991, Melli 2000b, Kaya 2000, Kayaalp 2002, şener 2006).

Antibiyotiklere karşı kazanılmış direnç gelişmesinde başlıca etken antibiyotik kullanımının kendisidir (şanlı 1994, Kaya 2000, Kayaalp 2002). Antibiyotiklerin kullanımı bakterileri hayatta kalmak için direnç kazanmaya zorlayan bir baskı unsurudur (Melli 2000b). Antibiyotiklere karşı kazanılmış direnç, bakteri popülasyonlarında birçok değişik şekillerde gelişebilir, ancak hepsinin ortak noktası plazmidler ya da bakteri kromozomunda

yerleşmiş direnç mekanizmasını kodlayan genler aracılığıyla olmalarıdır (Kaya 2000, Melli 2000b, Kayaalp 2002). Direnç mekanizmasını kodlayan genlerin transferi aynı ya da farklı bakteri türleri arasında gerçekleşebilir. Önem sırasına göre üç ana yol aşağıdaki gibidir:

1. Konjugasyon, iki bakterinin kendi arasında plazmid alışverişini sağlayan bir kanal oluşturarak gerçekleştirdiği gen transferidir.
2. Transdüksiyon, bir bakteriyofaj (bakteri enfekte eden virus) aracılığıyla gen transferidir.
3. Transformasyon, bakterinin bulunduğu ortamdan DNA parçaları alarak genetik yapısına yerleştirmesidir (Kaya 2000, Melli 2000b, Kayaalp 2002, Şener 2006).

Klinikte, antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi, birçok bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde sınırlamalar getiren ciddi bir sorundur (Taylor ve Reide 2000). Ayrıca bakterilerin hücre duvarları olmayan L formları, etkilerini hücre duvarı sentezini bozarak yapan kemoterapötik ilaçlardan etkilenmeyeceklerdir. 'Fenotipik rezistans' olarak bilinen bu durum kalıtsal değildir ve bu bakterilerden oluşan bireyler ilaca duyarlıdır (Melli 2000b).

Normal olarak temini kolay ve ucuz ilaçlara duyarlı bakterilerin sebep oldukları hastalıkların sağlığında yeni ve pahalı ilaçların olabildiğince kullanılmaması ve bunların dirençli bakterilerin yol açacakları hastalıklar için korunmasına rezerv antibiyotik denir (Kayaalp 2002). Buna göre 2. ve 3. nesil sefalosporinlerin çoğu, florokinolonların bazıları ve vankomisin bu özellikteki ilaçların başlıca örnekleridir; bunlara ayrıca 'temel ilaçlar' adı da verilir (Kaya 2000).

Birden çok bakterinin işe karıştığı olaylarda veya büyük dozlarda ilaç verilmesinin gerektiği ama ayrı ayrı istenmeyen etkileri sebebiyle verilemediği durumlarda ya da aynı yönde etkileşmenin istendiği hallerde, iki veya daha fazla ilacın birlikte kullanılmasına gidilir (Şanlı 1991). Ama iki veya daha fazla sayıdaki ilaç arasında uygun bir karışımın seçilmesi ilaçlar arasındaki etkileşmenin iyi bilinmesiyle mümkün olabilir; zira, bu etkileşme, etken yanında, hasta için de son derece önemlidir (Şanlı 1991). Çeşitli yapı ve etki şekillerine sahip olan ilaçlar bakterilere farklı mekanizmalarda etkilediklerinden, iki ilaçtan birisi diğerinin etkinliğini artırabilir veya azaltabilir; keza, bu tür karışımların

hayvan üzerindeki istenmeyen etkilerinin sıklığı ve şiddetide artabilir. Bu sebeplerle, iki ilaç karışım halinde veya birbirini takip edecek şekilde aynı hastada kullanılacakları zaman, çok dikkatli bir seçim yapılmalıdır (Kaya 2000, Şener 2006).

Birden fazla antibiyotik ilaç, in vitro olarak bir arada kullanıldığı zaman başlıca üç etki gözlenir. Bunlar:

1. Sinerjistik Etki: Antibiyotiklerin bir arada kullanılmasıyla oluşan etki, bunların tek başlarına oluşturdukları etkilerin toplamına eşitse 'additif etki' eğer oluşan bu etki ilaçların tek başlarına oluşturdukları etkiden fazlaysa 'sinerjistik etki' denilmektedir. Kombine antibiyotik kullanmaktan beklenen amaç, doğal olarak sinerjistik etki elde etmektir.
2. Antagonistik Etki: Antibiyotiklerin bir arada kullanılmasıyla oluşan etki, kombinasyona giren ilaçların güçlüsünün tek başına oluşturduğu etkiden daha düşük ise 'antagonistik etki' denir. Tedavide başarısızlığa neden olduğu için son derece önemlidir. Bu nedenle kombinasyona giren ilaçların antagonistik etki gösterip, göstermediği iyi değerlendirilmelidir.
3. Aldırmazlık: Antibiyotik ilaçların bir arada kullanılmasıyla oluşan etki, kombinasyona giren ilaçların güçlüsünün tek başına oluşturduğu etkiden belirgin olarak farklı değilse buna 'aldırmazlık' denir (Melli 2000b).

Antibiyotiklerde hastada az ya da çok istenmeyen etkilere yol açarlar (Melli 2000b, Kaya 2000, Kayaaalp 2002, Şener 2006). İlaç alerjisi, diğer ilaçlarla etkileşmeler sonucu istenmeyen etkilerin şiddeti ve sıklığının artması, hastada normal mikroflora dengesinin bozulması süperenfeksiyona yol açar, bakterilerde dirençlerin ortaya çıkmasına yol açması hastada bağışıklık sisteminin baskılanması veya bozulması, enjeksiyonla uygulama yerinde doku hasarına yol açması, yenilebilir doku ve organlarda ilaç kalıntısına yol açması gibi antibiyotiklerin istenmeyen etkileri görülebilir (Şanlı 1991, Kaya 2000, Şener 2006).

### 1.3. Veteriner hekimlikte sıklıkla kullanılan antibiyotikler

Veteriner Hekimlikte ve solunum yolu enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılan ve bu araştırmada tercih edilen antibiyotikler hakkında öz bilgi verilmiştir.

#### 1.3.1. Penisilin G

Penisilinler,  $\beta$  laktam antibiyotikler grubunda yer alır. Güçlü bakterisid etkileri yanında toksisiteleri nispeten düşük olan ve sık kullanılan doğal veya yarı-sentetik antibiyotiklerdir (Melli 2000a). İlk bulunan ve kısa aralıklarla yeni türevlerinin kullanıma sunulması nedeniyle en hızlı gelişme göstermiş antibiyotik grubudur (Kayaalp 2002). Penisilin adı, *Penicillium* türlerinin antibakteriyel etkisini ilk kez gösteren Fleming tarafından 1929'da verilmiştir (Kayaalp 2002).

Penisilin G benzilpenisilin olarak da adlandırılırlar Penisilinlerin en eskisidir Penisilin G, *P. chrysogenum* kültürlerinden elde edilir. (Kayaalp 2002 Şener 2006). Penisilin G'nin ilaç olarak kullanılan şekli Potasyum ve sodyum tuzlarıdır Bunlar, kristal şeklinde olduklarından kristalize penisilin G ismini alırlar. Suda fazla çözündüklerinden suda solüsyon halinde kullanılırlar (Kayaalp 2002). pKa'sı 2.7'dir. Penisilin G potasyum renksiz veya beyaz renkte, kristalize, suda serbestçe ve alkolde zor çözünen bir tozdur. Penisilin G sodyum beyaz-sarı renkte kristalize, suda az çözünen bir tozdur (Kaya 2000). Penisilin G oral yolla kullanıldığında, asit mide ortamında parçalanmaktadır. Tercihen parenteral yolla kullanılır (Melli 2000a). Kas içi uygulamadan 15-30 dakika içerisinde doruk plazma yoğunluğuna ulaşılır (Kayaalp 2002). İlacın büyük Vd değeri 0.15-0.6 L/kg'dır. Yarı ömrü de 30-90 dakika arasındadır (Kaya 2000). Penisilin G tedavide kas içi veya damar içi yolla günde 4-6 kez verilerek kullanılır (Şanlı 1991, Kaya 2000, Şener 2006). Penisilin G yaklaşık %60 oranında albümine bağlanmakta ve tüm vücut sıvıları ile dokulara yayılmaktadır (Melli 2000a). Penisilin G *Pasteurella spp*'ye etkilidir (Şener 2006)

Penisilin G böbreklerden hızla ve değişmeden elimine olur (Lüllmann ve ark 2001). Penisilin G'nin kısa olan yarı ömrü nedeniyle klinik uygulamada ortaya çıkan zorlukları

yenmek için kullanılan üç yaklaşımdan ilki, yüksek dozların kullanımıdır (Melli 2000a). Plazma düzeyleri minimal etkin antibakteriyel konsantrasyon düzeylerinin üzerinde olmasını sağlar. İkincisi, probenesid ile kombinasyonudur. Penisilinlerin böbreklerden eliminasyonu asıl olarak proksimal tübüllerde asit salgılayan sistem aracılığıyla olmaktadır. Asit yapılı probenesid bu yol için penisilinle yapışarak atımı geciktirir. Üçüncü yaklaşım, depo yaklaşımı ile kas içi uygulamadır (Melli 2000a, Kayaalp 2002). Penisilin G anyonik şekli ile pozitif yüklü amino grup içeren bileşiklerle (prokain, benzatin gibi) suda az çözünen tuzlarını oluşturur. Penisilin salınımı bileşiklere bağlı olarak çok uzun aralıklarla gerçekleşir (Lüllmann ve ark 2001). Prokain, benzatin preparatlarının suda çözünürlükleri yeterli olmadığı için sadece kas içi yolla uygulanır (Melli 2000a). Prokain penisilin G ve benzatin penisilin G gibi depo penisilinlerin dozu sığır, at, koyun ve keçilerde genellikle 22 000 Ü/kg olarak hesaplanır (Şanlı 1991, Kaya 2000). Ama bunların dozu 50 000 Ü/kg'a kadar arttırılabilir. İki maddeyi de içeren karışımlar da aynı dozlarda kullanılabilir. Prokain penisilin G, 12-24 saat ve benzatin penisilin G de 2-5 gün arayla tekrarlanır (Kaya 2000, Şener 2006).

### **1.3.2. Ampisilin**

Ampisilin aminopenisilinler grubundandır. Enjeksiyonluk ampisilin trihidrat genellikle dayanıklıdır; buzdolabında 12 ay ve oda ısısında 3 ay süreyle tutulabilir (Melli 2000a, Kayaalp 2002). Mide-barsak kanalından %40 emilir. Oral yolla uygulandığında doruk plazma konsantrasyonuna iki saatte erişir. Parenteral enjeksiyonla verildiğinde doruk konsantrasyona bir saatte erişir. Plazma proteinlerine ortalama %20 bağlanır. Yarılanma ömrü 80 dakika kadardır (Kayaalp 2002). İlaç kas içi ve deri altı yolla verildiğinde, sodyumlu tuzu diğerine göre iki katı daha fazla plazma ilaç yoğunluğu sağlar ve 12 saat süreyle etkili yoğunlukta kalır (Kaya 2000). Uzun etkili preparatları ise 48 saate kadar süren etkili yoğunluk sağlayabilirler (Şanlı 1991). İlaç tüm vücut kesimlerine dağılır. Ampisilin plasentayı geçebilir ve gebelerde güvenle kullanılabilir. İlacın Vd değeri sığırda 0.35 L/kg'dır (Şener 2006). Sığırlarda buzağı ishali, pnömoni, enterit, septisemi, meme ve uterus hastalıkları, yavru zarlarının alıkonulması ve piyetende kullanılabilir (Şanlı 1991). İlaç hayvanlara ağızdan 4-10 mg/kg, parenteral yolla 2-7 mg/kg dozla verilir. Uygulama genellikle 12-24 saat arayla tekrarlanır (Kaya 2000, Şener 2006).

### 1.3.3. Amoksisilin-klavulanik asit

Aminopenisilinler grubundandır. Ampisilinin fenil yan zinciri üzerine bir hidroksil grubu ilavesiyle elde edilen türevidir (Melli 2000a, Kayaalp 2002). En önemli farkı mide-barsak kanalından %90 ve iki kat daha hızlı emilmesi, aynı dozda doruk kan düzeyinin iki katına ulaşması ve etkinin daha uzun sürmesidir (Kayaalp 2002). Amoksisilin trihidrat ve sodyum halinde bulunur. Kas içi uygulama yerinden %60-80 oranında emilir (Şanlı 1991). Amoksisilin 10 mg/kg dozda verildiğinde, 45 dakika içinde plazmada 2 µg/ml'lik doruk yoğunluğa ulaşır ve 24 saat süreyle plazmadaki ilaç yoğunluğu 0.5 µg/ml'nin üzerinde kalır. Uzun etkili preparatlarında bu süre 48 saate kadar uzar. Uzun etkili preparatlarında kas içi yolla verilecek dozu 15 mg/kg olarak hesaplanır (Kaya 2000). İlaç tüm vücut kesimleri ve dokularına dağılır. Sığırlarda Vd değeri 0.4-0.55 L/kg'dır. %50'si idrarla atılır (Şener 2006). Yarı ömrü sığırlarda 90 dakikadır. Amoksisilin, hayvanlarda ampisilinde belirtilen hastalıkların sağaltımında, benzer dozlarda kullanılır (Kaya 2000). Veteriner klinikte amoksisilin ve ampisilin yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bakterilerde β laktamaz enzimlerinin üretimi penisilinlere karşı doğal, dirençli ve kazanılan dirençte en önemli ve en yaygın rolü oynayan faktör olduğu için penisilinlerin etki gücünün arttırılması ve spektrumun genişletilmesi amacıyla iki yaklaşıma başvurulmuştur. Birincisi, β laktamaza dayanıklı penisilinlerin geliştirilmesi; ikincisi, β laktamazları geri dönüşümsüz engelleyen enzim inhibitörlerinin geliştirilmesidir. Bunlar klavulanik asit, sulbaktan ve tazobaktan'dır. Her üç β laktamaz inhibitörü de klinik açıdan birbirine eşdeğer aktiviteye sahiptir (Melli 2000a, Kaya 2000, Kayaalp 2002, Şener 2006).

Klavulanik asit, *Strep. clavuligerus* elde edilmiş kıvam türevi bir antibiyotiktir (Kayaalp 2002). Her iki maddenin kendi başlarına bakterilere yönelik içsel etkileri son derece zayıftır (Melli 2000a). Klavulanik asit ve sulbaktan plazmidler ve kromozomlar aracılığında bazı *Enterobacteriaceae* türleri ve *Bacteroides* türlerine karşı özellikle ampisilin ve amoksisilin olmak üzere benzil penisilinler karboksi penisilinler ve bazı sefalosporinlerle sinerjistik etkileşme yaparlar (Kaya 2000).



Klavulanik asit potasyum tuzu şeklinde kullanılır. pKa'sı 2.7'dir. Hazırlanan preparatlarda amoksisilin klavulanik asit oranı genelde 4/1-2/1'dir (Kaya 2000, Şener 2006). Oral kullanımda sindirim kanalından kolay emilir. Bir saat içerisinde plazma doruk seviyesine ulaşır. Plazma proteinlerine %10-15 oranında bağlanır, tüm vücuda dağılır (Kaya 2000).  $\beta$  laktamazlara yarışmalı ve dönüşümsüz şekilde bağlanır ve böylece etkinliğini engeller (Melli 2000a). İlaç karışımı, sınıf II-V  $\beta$  laktamaz salgılayan bakterilere karşı etkilidir. Sığırlarda kas içi yolla günde bir kez 8.75 mg/kg dozda verilir (Kaya 2000).

#### 1.3.4. Sefoksitin

Sefalosporinler grubundandır. Bu  $\beta$  laktam antibiyotikleri de mantar ürünleridir ve transpeptidaz inhibasyonu yapmaları nedeniyle bakterisid etkiye sahiptirler. Dördüncü nesil sefalosporinlerdendir (Kaya 2000). *Streptomyces lactamdurans* kültürlerinden elde edilir ve sodyumlu tuzu şeklinde bulunur (Şener 2006). Sefoksitinin sodyum tuzu hafif karakteristik kokulu, beyaz renkte higroskopik, granüler bir tozdur ve suda kolay çözünür. Beta laktamazlara dirençlidir. Sadece parenteral yolla verildiğinde etkin plazma konsantrasyonuna ulaşır. Sefoksitin vücudun tüm doku ve sıvı kesimlerine dağılır; plasentayı kolay geçer. (Kaya 2000, Şener 2006). Tübüler sekresyon ve glomerüler filtrasyonla değişmiş şekilde atılır. İlaç yapısal özelliği sebebiyle, Gram negatif basiller tarafından salgılanan  $\beta$  laktamazlara son derece dayanıklıdır. Gram negatif bakterilere karşı (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* gibi) oldukça etkindir. Gram pozitif bakterilere etkisi diğer sefalosporinlerden daha zayıftır. Sığırlarda yarı ömrü kas içi yolla 81, damar içi yolla ise 67 dakikadır. Sığırlara günde 4-6 kez 20 mg/kg dozda verilir. (Kaya 2000, Kayaalp 2002, Şener 2006).

#### 1.3.5. Eritromisin

Eritromisin, makrolid grubu antibiyotikler arasında yer almaktadır. 1952'de Mc Guire ve ark tarafından *Strep. erythreus* kültürlerinden elde edilmiştir (Kayaalp 2002). Bazı halde eritromisin beyaz-sarımsı renkte, kokusuz, acı lezzetli, kristalize tozdur (Şanlı 1991). Suda 1 mg/ml, alkol ve eterde 200 mg/ml miktarda çözünür; pKa'sı 8.8'dir (Kaya 2000, Şener 2006). Eritromisin genellikle tuzları ve esterleri şeklinde bulunur ve kullanılır.

Eritromisin stearat ve tiosiyanat tuzları ile eritromisin etilsüksinat, etilkarbonat ve estolat esterleri ağızdan; eritromisin glusefat ve laktobionat tuzları parenteral olarak kullanılır (Şanlı 1991). Streptomisinde olduğu gibi hafif alkali (pH: 8 gibi) şartlarda daha etkilidir (Kaya 2000, Şener 2006).

Serbest baz halinde ağızdan verildikten sonra, midede kısmen parçalanır. Bu sebeple, baz halinde bağırsak kaplamalı tablet veya draje şeklinde kullanılmalıdır (Şanlı 1991). Ağızdan verildikten sonra 1-4 saat içinde plazmada doruk yoğunluğuna ulaşır (Şanlı 1991, Kaya 2000). Uygulama yerinden genellikle hızlı emilir; 15 dakika içinde etkili ve 60 dakika içinde de plazmada doruk yoğunluğuna ulaşır (Şener 2006). Sığırlardaki emilme hızı yavaş ve düzensizdir (Kaya 2000). Biyoyararlanımı damar içi yolla %40 ve kas içi yolla da %60-65 dolayındadır (Kaya 2000). Emildikten sonra eritromisin vücudun tüm doku ve sıvılarına dağılır. Plazma proteinlerine %70 ve üzerinde bağlanır (Kaya 2000, Şener 2006). Vd değeri büyüktür. Hayvan türlerine göre 0.8-7.0 L/kg arasında değişir. İlaç karaciğer, böbrek ve akciğerlerde yüksek yoğunluklarda bulunur (Kaya 2000, Şener 2006).

Eritromisin karaciğerde kısmen demetillenmeye uğradıktan sonra, değişmemiş ve metabolitleri halinde vücuttan büyük ölçüde safrayla atılır (Şanlı 1991, Kayaaalp 2002). İlacın vücuttan atılma yarı ömrü hayvan türlerine göre 60-190 dakika arasındadır (Kaya 2000, Şener 2006). Eritromisin ve diğer makrolid antibiyotikler bakterilerde 50S ribozomal alt birime bağlanıp peptid zincirinin uzamasını engeller ve böylece protein sentezini bozarak etkiler (Berkan 2000a, Kayaaalp 2002).

Eritromisin Gram pozitif bakterilerde Gram negatif bakterilere göre 100 katı daha yüksek yoğunlukta birikir. İlaç plazma ve dokularda bulunan yoğunluklarına göre bakterilerin gelişmesini durdurarak veya öldürerek etkili olur (Şanlı 1991, Kaya 2000). Etki spektrumu genellikle dardır (Şener 2006). Bu yönden penisilin G'ye benzer. İlaç başlıca Gram pozitif koklar, bazı Gram negatif basiller ve mikroorganizmalara karşı etkilidir. En Küçük Etkili Yoğunluk (EKEY) değeri  $\leq 0.5$   $\mu\text{g/ml}$  olan bakteriler duyarlı; 1-4  $\mu\text{g/ml}$  olanlar orta derecede duyarlı ve  $\geq 8$   $\mu\text{g/ml}$  olanlar ise dirençli olarak kabul edilir (Kaya 2000). Sülfonamidlerle birlikte kullanıldığında etki spektrumu Gram negatif bakterileri de kapsayacak şekilde genişler (Şanlı 1991, Kaya 2000). İlaç tüm hayvan türlerine parenteral olarak günde 2 kez 2.2-4.4 mg/kg dozlarda uygulanabilir.

Ruminantlarda şiddetli sürgüne yol açabildiği için, ağızdan kullanılırken dikkatli olunması gereklidir. Bu nedenle bu yolla mümkünse kullanılmaması önerilir (Şanlı 1991, Kaya 2000, Şener 2006).

### **1.3.6. Linkomisin**

Linkomisin, linkozamidler grubunda yer alır. 1962'de *Strep. lincolnensis* kültürlerinden elde edilmiştir. Sağaltımda hidroklorür tuzu şeklinde kullanılır (Şanlı 1991, Berkan 2000a). İlaç ağız ve parenteral yollarla verilir. İlaç vücudun tüm doku ve sıvılarına etkili yoğunluklarda geçer (Berkan 2000a, Kaya 2000, Şener 2006). Linkozamidler bakterilerin 50S ribozomal alt birimine bağlanır ve protein sentezini bozarak etkir (Berkan 2000a, Kayaalp 2002). Etkisi genellikle Gram pozitif bakterilere yöneliktir ve dar spektrumludur (Şanlı 1991). İlaç, başta Stafilokok ve Streptokoklar olmak üzere, Gram pozitif bakterilerden ileri gelen solunum yolları, yumuşak doku, kemik iliği ve deri hastalıklarında başarıyla kullanılır (Kaya 2000, Şener 2006). Sığırlarda, linkomisin deri altı ve kas içi olarak günde 1 sefer 20 mg/kg ve yavaş deri altı enjeksiyon günde 1-2 kez 20 mg/kg dozda uygulanır (Kaya 2000, Şener 2006).

### **1.3.7. Oksitetrasiklin**

Oksitetrasiklin, tetrasiklin grubu antibiyotiktir. Etkilerine karşı dirençli bakteri suşları ortaya çıkmış olmakla beraber, ülkemizde veteriner hekimlikte, özellikle oksitetrasiklin olmak üzere, halen en çok kullanılan antibiyotikler arasındadırlar (Şanlı 1991, Kaya 2000, Şener 2006). Bunda etki spektrumlarının geniş olması en önemli rolü oynar (Kaya 2000). Oksitetrasiklin kas içi yolla verildikten sonra, uygulama yerinden hızlı ve yüksek oranda emilir; 15 dakika içinde plazmada ölçülebilir ve 60 dakika içinde de doruk düzeye ulaşır; etkili yoğunluk 12 saat kadar sürer (Şanlı 1991, Kaya 2000). Özellikle uzun etkili müstahzarları (%12-20 çözeltiler) olmak üzere oldukça irkilticidirler. Kasaplık hayvanlarda kas hasarı ve kalıntılara yol açmaları sebepleriyle, bir yere 10 ml'den fazla uygulanmaktan kaçınılmalıdır (Kaya 2000).

Başta karaciğer, böbrek, dalak ve akciğerler olmak üzere, tüm doku ve organlarında yüksek yoğunlukta bulunurlar. Oksitetrasiklin safrayla da atılır ve buradaki yoğunluğu plazmadakinin sekiz katına kadar ulaşabilir. Bu sebeple, safra yolları ve karaciğer hastalıklarında tercih edilen bir ilaçtır (Kaya 2000, Şener 2006). Plazmadaki etkili yoğunluk oksitetrasiklin için 0.5-1 µg/ml'dir (Kaya 2000). Oksitetrasiklin bakterilerde 50S ribozomal alt birimlere bağlanır ve taşıyıcı RNA'nın buraya bağlanmasını engelleyip protein sentezini bozar ve 30S ribozomal alt birimi de etkiler (Şanlı 1991). Tetrasiklinler, ikinci derecede olmakla beraber, bakteriyel enzimlerin yapısındaki metallerle şelat yapmak suretiyle onların etkisini de engelleyebilirler (Şanlı 1991, Berkan 2000b, Kaya 2000).

Oksitetrasiklinin etki gücü kan, irin ve doku döküntülerinden az-çok etkilenir (Şanlı 1991). Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere, Chlamydia, Spiroketler, Actinomiset türleri, Mycoplasma türleri ve Rickettsia türlerine karşı etkilidirler. Gram pozitif bakterilere Gram negatiflere göre daha etkilidirler (Şanlı 1991, Kaya 2000). İlaçların plazmadaki  $\leq 2-4$  µg/ml yoğunluklarından etkilenen bakteriler duyarlı olarak kabul edilirler (Kaya 2000). Veteriner hekimlikte tetrasiklinler çok geniş kullanım alanı bulurlar ve hemen hemen tüm sistem hastalıklarında kullanılırlar. Bu hastalıklara *Pasteurella* pnömonileri de dahildir (Kaya 2000, Şener 2006).

Tetrasiklinlerle sağaltım sırasında karşılaşılan en önemli istenmeyen etkilerinden birisi sindirim kanalındaki mikrobiyal flora arasındaki dengenin bozulmasıdır (Melli 2000a). Bu durum sindirim bakımından faydalı bakterilerin kaybolması ve ilaçlara duysız fazla sayıda mikroorganizmanın üremesiyle kendisini gösterir ki bu durum süperenfeksiyon olarak bilinir (Kaya 2000, Kayaalp 2002). Yerel anestezi içermeyen müstahzarlarının kas içi yolla verilmeleri durumunda, uygulama yerinde şiddetli ağrı ve irkiltiye sebep olurlar (Şener 1991, Kaya 2000). Oksitetrasiklin, ağızdan sığır ve danaya günde 2 kez 10-20 mg/kg verilir. Tüm parenteral yollarla sığırda günde 1 kez 5-10 mg/kg kullanılır. Uzun etkili müstahzarları şeklinde kas içi yolla sığır, koyun ve keçilerde 20 mg/kg dozda 2-3 gün, 30mg/kg dozda 5-6 gün arayla uygulanır.

### 1.3.8. Florfenikol

Florfenikol fenikoller grubunda yer alan bir antibiyotiktir. Bu grupta, kloramfenikol yanında, tiamfenikol ve florfenikol bulunur. Kloramfenikol, Tarım ve Köyişleri Bakanlığı'nın Nisan 1993 tarihinde kloramfenikolün ülkemizde gıda değeri olan hayvanlarda kullanılması yasaklanmıştır (Kaya 2000).

Florfenikol, kloramfenikolün aksine, kemik iliğini baskı altına almadığından, besin değeri olan hayvanlarda da güvenle kullanılabilir. İlaç ağızdan ve kas içi uygulama yerinden yavaş ama iyi emilir. Vd sığırlarda 0.75 L/kg'dır. İlaç kloramfenikole benzer şekilde Gram pozitif ve negatif bakterilere etkilidir. Hayvanlara kas içi yolla genellikle 20 mg dozda verilir; uygulama 36-48 saat arayla tekrarlanır (Kaya 2000, Şener 2006).

### 1.3.9. Streptomisin

Streptomisin, aminoglikozid grubu bir antibiyotiktir. Gram negatif bakterilere etkirler; yani, dar spektrumlu bileşiklerdir. Duyarlı bakterilerde protein sentezini engelleyerek etkilerini oluştururlar (Şanlı 1991). İlaçların hedefi olan ribozomlarda mutasyonlardan dolayı, bakterilerde etkilerine karşı hızla plazmidlerin rol oynadığı dirençli suşlar ortaya çıkabilir. Bir aminoglikozide dirençli bakteri grubun diğer bir üyesine duyarlık gösterebilir (Kaya 2000, Topçu 2000, Kayaalp 2002).

Streptomisin, 1943'de Waksman ve ark tarafından *Strep. griseus* kültürlerinden elde edilmiştir. 1947'de ise dihidrostreptomisin hazırlanmıştır (Topçu 2000, Kayaalp 2002). Streptomisin beyaz renkte, kristalize tozdur; suda kolay, alkol, eter ve kloroform da az çözünür. Dihidrostreptomisin ise sülfat ve hidroklorür tuzları şeklinde bulunur (Kayaalp 2002). Ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından çok az emilirler; bu sebeple, sistemik etkiye yol açmak için, parenteral yollarla verilmelidirler. Streptomisin kas içi yolla uygulandığında, hızlı emilir ve yaklaşık 60 dakika içinde doruk plazma yoğunluğuna ulaşır (Kaya 2000, Şener 2006).

Streptomisin dolaşımında plazma proteinlerine %30-35 oranlarında bağlanır; böbrek, iskelet kasları ve karaciğerde birikir (Şanlı 1991). Streptomisin ve dihidrostreptomisin ortamdaki ilaç yoğunluğuna, ortamın pH'sı ve bakteri çeşidine göre, bakterilerin üremesini engelleyerek veya öldürerek etkili olur. Streptomisin ve dihidrostreptomisin Gram negatif basillere ve bazı Gram pozitif bakteriler ve *Leptospira* türevlerini de etkilerler. Sığırlarda *Pasteurella*'ya da etkilidir (Kaya 2000, Şener 2006).

İlaçlar, Gram pozitif bakterileri de kapsamak ve kendilerine duyarlı olanlarda etkilerini daha da güçlendirmek için, genellikle penisilin G ile birlikte kullanılırlar. Streptomisin ve dihidrostreptomisin tüm hayvan türlerine ağızdan ve parenteral olarak 10 mg/kg dozda verilirler (Şanlı 1991, Kaya 2000, Şener 2006).

### **1.3.10. Enrofloksasin**

Enrofloksasin, kinolon grubunda yer alan antibiyotiktir. Veteriner hekimliğe ilk giren yeni nesil kinolon türevidir ve sadece veteriner hekimlikte kullanılır. İlaç ağızdan ve parenteral yollarla kullanılır; uygulama yerlerinden genellikle iyi emilir (Şanlı 1991, Kaya 2000). Dolaşıma geçen ilaç plazma proteinlerine genellikle düşük (%20-40) oranda bağlanır (Şanlı 1991). Enrofloksasin tüm vücut kesimlerine girer; özellikle safra, karaciğer, akciğer ve böbreklerde yüksek yoğunluklarda bulunur (Kaya 2000). Uygulanmalarını takiben 1-3 saat içinde plazmada doruk yoğunluğa ulaşır; doruk yoğunluğu EKEY'nin genellikle 8-10 katıdır (Kaya 2000, Şener 2006). Vücudun tüm doku ve organlarına girer ve etkili yoğunluk sağlar. Akciğerdeki yoğunluğu plazmadakinin birkaç katına çıkabilir (Kaya 2000, Şener 2006).

Enrofloksasin makrofajlar, akyuvarlar gibi kan hücrelerine plazmadakinin 4-10 katı miktarlarda girer; bunlardaki yarı ömrü de plazmadakinden daha uzundur (Kaya 2000). Vücuttaki yarı ömrü 2-14 saat arasında değişir. Enrofloksasin karaciğerde değişik oranda Biyolojik Transformasyona uğrarlar ve vücudu başlıca safra ve idrarla terk ederler. Enrofloksasin bakterilerde DNA jirazın etkinliğini engelleyerek DNA'nın sentezi ve kalıbının çıkarılmasını önler. Enrofloksasin etkisine maruz kalan bakterilerde, DNA kalıbı çıkamadığı için, bölünme oluşmaz; bakteriler normal olmayan biçimde uzar ve ölürlür

(Şanlı 1991, Kaya 2000, Akkan 2000, Şener 2006). *Enterobacteriaceae* ailesindekiler olmak üzere, Gram negatif bakteriler ile bazı Gram pozitif bakteriler için son derece etkilidirler. Bu ilaçlara duyarlı bakteri türlerinin arasında *Pasteurella* türleri de bulunmaktadır (Şanlı 1991, Kaya 2000, Şener 2006). İlaç ağızdan ve parenteral olarak büyük ve küçük baş hayvanlara günde 1-2 sefer 1.25-10 mg/kg dozlarda uygulanır (Şanlı 1991, Kaya 2000, Şener 2006).

### **1.3.11. Sülfametaksazol-trimetoprim**

Sülfametaksazol, sülfonamidler grubunda yer almaktadır. Sülfonamidler bakterilerin üremesini veya gelişmesini engelleyerek etkiler; böylece, gelişmesi duraklamış bakteriler vücudun savunma sistemleri vasıtasıyla yok edilirler (Şanlı 1991, Ulugöl 2000). Sülfonamidler ucuz olmaları ve kolay bulunabilmeleri sebepleriyle, duyarlı mikroorganizmalardan ileri gelen hastalıklarda pnömoni dahil olmak üzere kullanılırlar (Şanlı 1991, Kaya 2000).

Sülfametaksazol, hızla emilen ve atılan sülfonamidlerdendir (Şanlı 1991). İlaç ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından genellikle yavaş emilir ve vücuttan da daha yavaş atılır (Şanlı 1991, Kaya 2000). İlaç plazma proteinlerine %60-70 arasında bağlanır; Vd değeri 0.2 L/kg'dır. Plazmadaki ilaç yoğunluğu >400 µg/ml olduğunda, zehirlenme belirtileri ortaya çıkar (Kaya 2000, Şener 2006). Hem sistemik hem de idrar yolları hastalıklarının sağaltımında kullanılan değerli bir ilaçtır. İlaç genellikle trimetoprimle hazırlanan müstahzarları şeklinde geniş uygulama alanı bulur (Şanlı 1991, Kaya 2000).

Sülfonamid+2,4-Diaminoprimidin karışımları: Veteriner hekimlikte sülfadiazin-trimetoprim (SD-T), sülfadoksin-trimetoprim (SDN-T), Sülfametaksazol trimetoprim (SM-T) ve sülfadimetoksin-ormetoprim (SDM-O) karışımları halinde çok sayıda müstahzar hazırlanmış ve geniş şekilde kullanılmaktadır. Enjektabl olarak en çok tercih edilen kombinasyon Sülfametaksazol-trimetoprimdir (Kaya 2000, Şener 2006).

Sülfonamid+2, 4-Diaminoprimidin karışımları: Sülfonamid-trimetoprim karışımları ağızdan verildikten sonra, sindirim kanalından iyi emilir ve 1-4 saat içinde plazmada doruk

değere çıkarlar (Şanlı 1991). Gevişenlerde trimetoprim ruminantlarda kısmen yıkımlanır. İlaçlar, deri altı ve kas içi uygulama yerlerinden yavaş emilirler; bu yollarla verildiklerinde yaklaşık 60 dakikada etkili, 4 saat içinde de doruk yoğunluğa ulaşırlar (Kaya 2000). Plazma proteinlerine trimetoprim %40-70 ve Sülfametaksazol %60-70 dolayında bağlanır (Şanlı 1991, Kaya 2000). Plazma klirensi trimetoprim için buzağılarda 0.2 ml/dk.kg ve Sülfametaksazol için 0.2 mg/dk.kg'dır (Kaya 2000, Kayaalp 2002).

Hazırlanan ilaçlar arasında, sinerjistik etkileşme bakımından, optimum bir oran vardır. Farmakokinetik özelliklerinden dolayı iki madde genellikle 1/5 oranında bir araya getirilirler (Şanlı 1991). Sinerjistik etkileşmenin söz konusu olduğu hallerde, trimetoprimin etkinliği 10 ve sülfonamidlerin etkinliği de 100 katı artar (Şanlı 1991, Kaya 2000, Şener 2006). Sülfonamid-DAP türevi karışımları genellikle bakterileri öldürerek etkiler. Karışımların çok sayıda Gram pozitif ve Gram negatif bakteriyi kucaklayan geniş bir etki spektrumu vardır (Kaya 2000, Kayaalp 2002). Sülfonamid-DAP türevi karışımlarında kullanılacak dozun hesaplanmasında genellikle sülfonamid kısmı esas alınır (Şanlı 1991). Hayvan türüne göre değişmekle beraber, ilaçlar genellikle parenteral ve ağız yoluyla günde 1-2 kez 15-30 mg/kg dozunda verilirler (Kaya 2000, Şener 2006).

Ülkemizde sığır pnömonilerinden etken izolasyonu identifikasyonu, antibiyotik duyarlılıkları, biyotip ve serotiplendirilmesi üzerine sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır (Gündüz 1997, Gürbüz 2003, Erbaş 2007). Bu araştırma ile Aydın yöresindeki sığırlara ait pnömonili akciğerlerden *Pasteurella haemolytica*'nın ve *Pasteurella multocida*'nın izolasyonu, identifikasyonu, biyotiplendirilmesi ve antibiyotiklere olan duyarlılıkları belirlenerek, ileri zamanlarda yapılacak epidemiyolojik çalışmalara temel oluşturmak, ekonomik ve rasyonel sağaltım seçeneklerinin saptanması, tüketici sağlığının geliştirilmesi için katkı sağlanması amaçlanmaktadır.



## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereç

#### 2.1.1. Hayvan materyali

Araştırma, Aydın ilinde değişik yaş gruplarındaki 309 sığır üzerinde yapılmıştır. Solunum sistemi hastalıklarının sıklıkla görüldüğü kış ve ilkbahar ayları, *Pasteurella spp* izolasyonu ve identifikasyonu yönünden uygun materyal toplama zamanı olarak tercih edilmiştir. Sığırlara ait örnekler Aydın iline bağlı yöredeki mezbahalardan sağlanmıştır.

#### 2.1.2. Standart *Pasteurella spp* suşları

*Pasteurella multocida* standart suşları A (7320), B (7372) ve D (6985) Çek Cumhuriyeti Ulusal Halk Sağlığı Enstitüsü'nden (National Institute of Public Health) temin edilmiştir. Bu çalışmada *Pasteurella haemolytica* izolasyonu yapılan etken sayısı dört adet olmasından dolayı *Pasteurella haemolytica*'ya ilişkin antibiyogram testi yapılmamıştır.

### **2.1.3. Besiyerleri**

#### **2.1.3.1. İzolasyon besiyerleri**

##### **2.1.3.1.1. Kanlı agar**

Blood agar base (Merck 1.10886)	40 g
Distile su	1000 ml

Karışımın pH'ı 7.2-7.4'e ayarlanıp, 15 dakika otoklavda steril edildikten sonra 50°C'ye kadar soğutulup, içerisine %7 oranında steril defibrine koyun kanı ilave edildikten sonra 12 cm çapındaki petri kutularına 15 ml dökülüp, kullanılıncaya kadar buzdolabında +4°C'de saklanmıştır (Mutter ve ark 1989).

#### **2.1.3.2. İdentifikasyon besiyerleri**

##### **2.1.3.2.1. Mac Conkey agar**

Mac Conkey agar (Oxoid CM 115)	50 g
Distile su	1000 ml

Karışımın pH'ı 7.2'ye ayarlanıp, 121°C'de 15 dakika otoklavda steril edildikten sonra, 12 cm çapındaki petri kutularına kullanılıncaya kadar buzdolabında +4°C'de saklanmıştır (Biberstein 1978). *Pasteurella spp* şüpheli bakterilerin 18-24 saatlik saf kültürlerinden bir koloni alınarak Mac Conkey agara pasaj yapıldı. 37°C'de 48 saat inkübe edildi. Süre sonundaki üremeye göre değerlendirme yapıldı.

#### 2.1.3.2.2. Oksidasyon ve fermentasyon besiyeri (OF)

OF (Merck 110282)	11 g
Distile su	1000 ml

Karışım distile suda eritildi. Daha sonra tüplere 4'er ml aktarılarak 121°C'de 15 dakika otoklavda steril edildi.

#### 2.1.3.2.3. Lassen'in üçlü tüp besiyerleri

Gram negatif bakteri identifikasyonunda kullanıldı (Lassen 1975).

#### 2.1.3.2.4. Brain Heart Infusion Broth-BHIB

Brain Heart Infusion Broth (Oxoid CM 225)	37 g
Distile su	1000 ml

Karışımın pH'ı 7.4-7.6'ya ayarlandıktan ve tüplere 5'er ml dağıtıldıktan sonra 121°C'de 15 dakika otoklavda steril edildi. Besiyeri *Pasteurella haemolytica* suşlarının üretilmesi ve saklanması amacıyla kullanıldı (Biberstein 1978).

#### 2.1.3.2.5. İndol test ortamı

Peptone	4 g
Sodium chloride	2 g
Distile su	1000 ml

Karışımın pH'ı 7.4-7.6'ya ayarlandıktan ve tüplere 5'er ml dağıtıldıktan sonra 121°C'de 15 dakika otoklavda steril edildi (Bilgehan 1992).

### **2.1.3.2.6. Nitrat test ortamı**

Peptone	2 g
KNO <sub>3</sub>	0.2 g
Distile su	1000 ml

Karışım kaynayan benmaride eritildikten sonra 10 ml olacak şekilde tüplere dağıtılıp, 15 dakika otoklavda sterilize edildi (Beşe 1969).

### **2.1.3.3. Antibiyotik duyarlılık testinde kullanılan besiyerleri**

#### **2.1.3.3.1. Tryptone Soya Broth (TSB)**

Tryptone Soya Broth (Oxoid CM 129)	30 g
Distile su	1000 ml

Karışımın pH'ı 7.3-7.5'e ayarlandıktan ve tüplere 1'er ml dağıtıldıktan sonra 121°C'de 15 dakika otoklavda steril edildi. Besiyeri antibiyotik duyarlılıkları tespit edilecek saha izolatlarının homojenize edilmesi amacıyla kullanıldı (Allan ve ark 1985).

#### **2.1.3.3.2. Mueller-Hinton agar**

Mueller-Hinton agar (Oxoid CM 0337)	38 g
Distile su	1000 ml

Karışım 15 dakika otoklavda steril edildikten sonra içerisine 55°C'ye kadar soğutulup, içerisine %5 oranında steril defibrine koyun kanı ilave edildi (Allan ve ark 1985).

## 2.1.4. Ayıraçlar

### 2.1.4.1. İndol ayıracı (Blanco-Viera ve ark 1995)

P-Dimethylaminobenzaldehyde	10 g
İzomil alkol	150 g
HCl (konsantre)	50 ml

### 2.1.4.2. Nitrat ayıraçları (Beşe 1969)

#### A ayıracı

Sülfanilik asit	0.8 g
5 N Asetik asit	100 ml

#### B ayıracı

Dimetil alfa-naftilamin	0.6 g
5 N Asetik asit	100 ml

## 2.1.5. Solüsyonlar

### 2.1.5.1. Karbonhidrat solüsyonları

Biyotip identifikasyon amacıyla L-arabinoz, trehaloz, D-ksiloz ve salisilin'in %10'luk eriyikleri hazırlanarak su banyosunda 3 gün süreyle 60°C'de 1 saat tutularak tındalizasyon yöntemi ile sterilizasyonları sağlandı (Biberstein 1978).

## 2.1.6. Kullanılan cihazlar

Derin dondurucu (Philco, Merloni Elettrodomestici), su banyosu (Nüve, NM 402), distile su cihazı (Nüve, NS 112), etüv (Nüve, FN 500), soğutmalı inkübatör (Nüve, ES 110), vortex (Nüve, NM 110), ısıtmalı manyetik karıştırıcı (Nüve, MK 418), terazi

(Shimadzu, EB-2200 HU), hassas terazi (Shimadzu, AX120), otoklav (Nüve, OT4060), pH metre (Hana instrument, pH 211), Thermo Labsystems Multiscan Spectrum aleti ve ışık mikroskobundan (Leica DMLB) yararlanılmıştır.

## 2.2. Yöntem

### 2.2.1. Örneklem

Aydın il sınırları dahilinde Aydın merkezde Belediye Mezbahası, Çine Ege Et Mezbahası ve Nazilli Mezbahası'ndan 12.02.2007 ile 10.04.2007 tarihleri arasında 309 adet sığır trachea'sından alınan svaplar bu çalışmanın örneklemini oluşturmaktadır. Çizelge 2.1'de alınan örneklerin sayısı ve yüzde dağılımı yer almaktadır. Burada dikkati çeken %80.3 ile Çine Ege Et'ten alınan örneklerin yoğunluğudur. Bunun nedeni mezbahanın hem Çine ilçesinin et ihtiyacını karşılaması, hem de Ege Et Şirketi'nin Ege ve Marmara Bölgesi'ndeki büyük alışveriş merkezlerinden birinin tedarikçisi olması nedeniyle günlük sığır kesim sayısının fazla olmasıdır.

Çizelge 2.1. Örneklem alınan yerlerin dağılımı

Yer	Adet	Yüzde (%)
Aydın	28	9.1
Nazilli	33	10.7
Çine	248	80.2
<b>Toplam (n)</b>	<b>309</b>	<b>100.0</b>

### 2.2.2. Antibiyotikler

Sığır akciğerlerinden izole edilen 30 adet *Pasteurella multocida* suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılıkları ve dirençliliklerini tespit etmek amacıyla amoksisilin-klavulanik asit (AMC; 2:1) (30 µg) (OXOID-CT0223B), ampisilin (AMP) (10 µg) (OXOID-CT0003B), enrofloksasin (ENR) (5 µg) (OXOID-CT0639B), eritromisin (E) (15

$\mu\text{g}$ ) (OXOID-CT0020B), florfenikol (FFC) (30  $\mu\text{g}$ ) (OXOID-CT1754B), linkomisin (MY) (15  $\mu\text{g}$ ) (OXOID-CT0028B), oksitetrasiklin (OT) (30  $\mu\text{g}$ ) (OXOID-CT0041B), penisilin G (P) (10 IU) (OXOID-CT0043B), sefoksitin (FOX) (30  $\mu\text{g}$ ) (OXOID-CT0119B), streptomisin (S) (10  $\mu\text{g}$ ) (OXOID-CT0047B), sülfametaksazol-trimetoprim (SXT; 23.75  $\mu\text{g}$ +1.25  $\mu\text{g}$ ) (25  $\mu\text{g}$ ) (OXOID-CT0052B) diskleri kullanıldı.

### **2.2.3. Mikrobiyolojik muayene**

#### **2.2.3.1. Örneklerin mikroskopik bakışı ve *Pasteurella* izolasyonu**

Mezbahada kesilen sığırlara ait nefes borularından alınan svap örneklerinden hazırlanan homojenatlardan %7 koyun kanlı agarlara ekimler yapılarak 37°C’de inkübe edildi. İnkübasyon süresinin bitiminde kanlı agarda üreyen 1-2 mm çapında beyaz S tipi ve hemolitik kolonilerden preparatlar hazırlanıp Gram boyama yöntemiyle boyandı ve mikroskopta incelendi. İzolasyon işlemlerinin sonunda *Pasteurella spp* şüpheli kolonilerden alınarak identifikasyon amacıyla BHIB (Brain Heart Infusion Broth)’a geçildi ve 37°C’de 24 saat inkübe edildi (Biberstein 1978, Bilgehan 1987, Mutter ve ark 1989).

#### **2.2.3.2. *Pasteurella* suşlarının identifikasyonu**

İnkübasyon sonunda BHIB’da üreyen *Pasteurella spp* şüpheli mikroorganizmalardan tekrar %7 koyun kanlı agarlara ekimler yapılarak 37°C’de 24-48 saat inkübe edildi (Mutter ve ark 1989). İnkübasyon sonunda üreyen bakteriler Çizelge 2.2’de belirtilen Gram boyama, kanlı agarda hemoliz, indol, katalaz, oksidaz ve Mac Conkey agarda üreme durumlarına göre identifiye edildi (Carter 1984).

Çizelge 2.2. *Pasteurella spp* türlerinin identifikasyon kriterleri (Carter 1984)

Bakteri türleri	Gram boyama	Hemoliz	Katalaz	Oksidaz	Nitrat	İndol	Mac Conkey agarda üreme
<i>P. haemolytica</i>	-	+	+	+	+	-	+
<i>P. multocida</i>	-	-	+	+	+	+	-
<i>P. pneumotropica</i>	-	-	+	+	+	-	-
<i>P. aerogenes</i>	-	-	+	+	+	-	+
<i>P. dagmatis</i>	-	-	+	+	-	+	-
<i>P. caballi</i>	-	-	+	+	+	-	-
<i>P. gallinarum</i>	-	-	+	+	+	-	-

+: Pozitif - : Negatif

### 2.2.3.2.1. Gram boyama ve hemoliz özelliğinin belirlenmesi

*Pasteurella spp* şüpheli bakterilerin saf kültürlerini elde etmek amacıyla %5 koyun kanlı agara yapılarak 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi ve üreyen kolonilerin hemoliz özellikleri incelendi. Daha sonra *Pasteurella spp* şüpheli kolonilerin kanlı agardaki saf kültürlerinden preparatlar hazırlanarak Gram boyama yöntemi ile boyandı (Carter 1984).

### 2.2.3.2.2. Katalaz testi

Temiz bir lam üzerine önceden hazırlanan %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (hidrojen peroksit) solüsyonundan bir öze dolusu konuldu. Daha sonra koyun kanlı agarda üreyen *Pasteurella spp* şüpheli bakterinin saf kültüründen öze alınarak %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solüsyonu içerisinde homojenize edildi. Homejenizasyonu takiben hava kabarcıklarının oluşması pozitif, oluşmaması negatif olarak değerlendirildi (Biberstein 1978, Bilgehan 1987, Aydın 1997).

### 2.2.3.2.3. Oksidaz testi

Gram negatif olan hemolitik kolonilerin oksidaz aktiviteleri test edildi. Kanlı agarda 18-24 saatlik inkübasyon sonucu üreyen *Pasteurella spp* şüpheli bakterinin saf kültüründen platin öze yardımı ile birkaç koloni alınarak oksidaz çubuğuna (OXOID- BR64A) sürüldü. Sürüntünün 30-40 saniye sonra yapılan incelemesi sonucu oksidaz çubuğunun indikatör



kısmının kırmızı-mor renk alması pozitif, renk değişikliğinin olmaması negatif olarak değerlendirildi (Bilgehan 1992).

#### **2.2.3.2.4. Nitrat testi**

İçinde nitratlı buyyon bulunan tüplere, şüpheli mikroorganizmanın saf kültüründen birkaç koloni ekildi ve 37°C'de 5 gün inkübe edildi. Daha sonra buyyonun üzerine nitrat ayıraçlarından (A ve B ayıracı) 1'er ml dökülerek besiyerinin renginin kırmızı veya kiremit kırmızısı olması pozitif olarak kabul edildi (Beşe 1969).

#### **2.2.3.2.5. İndol testi**

İndol test ortamına şüpheli bakterinin saf kültüründen ekilip 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda, indol ayıracından 3-5 damla besiyerinin (tüpün) yan tarafından akıtılıp, üst yüzeyde tabaka oluşturulması sağlandı. Besiyeri ile ayıraç arasında kırmızı renk oluşumu pozitif, renk değişikliğinin oluşmaması ise negatif olarak değerlendirildi (Bilgehan 1992).

#### **2.2.3.2.6. Mac Conkey agarda üreme**

*Pasteurella* şüpheli bakterilerin koyun kanlı agardaki saf kültürlerinden birkaç koloni alınarak BHIB'a geçildi ve sıvı kültür 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda BHIB'da üreyen *Pasteurella spp* şüpheli bakteri kültüründen 1-2 öze dolusu alınarak Mac Conkey agara ekimi yapıldı ve besiyeri 37°C'de 48-72 saat inkübe edildi. Bu sürenin sonunda Mac Conkey agarda üreyen *Pasteurella spp* şüpheli bakteri kolonilerinin diğer *Pasteurella* türleri ile karşılaştırılarak identifikasyonları yapıldı (Wessmann ve Hilker 1968, Biberstein 1978).

### **2.2.3.3. *Pasteurella haemolytica* suşlarının biyotiplendirilmesi**

#### **2.2.3.3.1. Koloni formasyonuna göre biyotiplendirme**

*Pasteurella haemolytica* olarak identifiye edilen tüm suşlar, koyun kanlı agar da 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonucunda suşların oluşturdukları koloniler renk, büyüklük, düzgünlük ve koloni merkezlerinin rengi yönünden ayrı ayrı incelendi (Biberstein 1978).

#### **2.2.3.3.2. Karbonhidrat fermentasyonuna göre biyotiplendirme**

Bu amaçla tinalizasyon metodu ile steril edilen L-arabinoz, D-ksiloz, trehaloz ve salisin karbonhidratlarının %10'luk solüsyonlarından Bromcreosol Purple Broth'a son konsantrasyonu %1 olacak şekilde ilave edilerek, 4 farklı fermentasyon besiyeri hazırlandı. Karbonhidrat besiyerlerinden steril ve kapaklı deney tüplerine 5'er ml dağıtıldı. Biyotiplendirilecek *Pasteurella haemolytica* suşlarından TSB'ye ekimler yapıldı ve besiyerleri 37°C'de 2 saat inkübe edildi. Daha sonra her suşun TSB'deki kültüründen steril pipetler yardımı ile 0.1 ml alınarak 4 ayrı şeker (her şekerden 1'er tane kontrol olarak ayrıldıktan sonra) ekimleri yapıldı ve kontrol grubu ile birlikte 37°C'de 14 gün süreyle inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda besiyerlerindeki renk değişikliğine bağlı olarak, L-arabinoz ve D-ksilozu fermente eden suşlar biyotip A, trehaloz ve salisini fermente eden suşlar ise biyotip T olarak biyotiplendirildi (Biberstein 1978).

### **2.2.4. Antibiyotik duyarlılık testleri**

Antibiyotiklere duyarlılığın saptanmasında en sık kullanılan disk difüzyon yöntemidir (Mycek ve ark 1997). Disk difüzyon testleri ucuz, esnek, özel gereçler gerektirmez ve testle ilgili oldukça fazla veri mevcuttur. Ancak, yavaş ve güç üreyen mikroorganizmalarda sonuç alınamaması, okunması ve yorumlanmasının çıplak göz ile

yapılması, sonuçların yarı-nicel özellikte olması testin başlıca olumsuzluklarını oluşturur (Gür 1992, Barry ve Fuchs 1993).

#### **2.2.4.1. Antibakteriyel duyarlılığın belirlenmesi**

İzole edilen suşlara ait antibakteriyel duyarlılık testinde Mueller-Hinton agar besiyeri kullanılarak, Kirby-Bauer Disk Difüzyon yöntemine göre yapıldı (Bauer ve ark 1966, Koneman ve ark 1997). Bu amaçla izolasyonu ve identifikasyonu yapılan bakteri suşları 5 ml Müeller-Hinton Broth bulunan tüplere ekilerek 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Thermo Lab Systems Multiscan Spectrum aletinde 625 nanometre dalga boyunda 0.08-0.10 absorbans veren Müeller-Hinton Broth'da bulunan tüplerdeki *Pasteurella multocida*'nın yoğunluğu 0.5 McFarland standart (bioMerieux sa, 69280, Marcy l'Etoile, Fransa) yoğunluğuna eşit olacak şekilde hesaplandı. Yapılan hesaba uygun olarak hazırlanan 5'er ml'lik 33 adet kültür hazırlandı. Daha sonra Müeller-Hinton agara besiyerlerinde üreyen kültürlerinden 0,1 ml steril pipet aracılığı ile aktarılarak steril cam bagetle yayıldı. Standart antibakteriyel diskler steril bir pens yardımı ile eşit aralıklarla ekimi yapılan petrilere yerleştirilerek 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında her diskin çevresinde bulunan inhibisyon zon çapları kompas yardımı ile milimetrik olarak ölçüldü ve standart alan çapları ile karşılaştırıldı (NCCLS 1991, NCCLS 1994). Belirlenen antibakteriyel alan çapları National Committee for Clinical Laboratory Standarts'ın (NCCLS 1991, NCCLS 1994) belirlediği standartlara göre değerlendirildi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Örnekler

Araştırma için Aydın il sınırları dahilinde Aydın merkezde Belediye Mezbahası, Çine Ege Et Mezbahası ve Nazilli Mezbahası'ndan 12 Şubat-10 Nisan 2007 tarihleri arasında 309 adet sığır trachea'sından svaplar alınarak soğuk zincirde laboratuvara getirildi. 309 adet svap bu çalışmanın örneklemini oluşturmaktadır. Örneklemin %80.2'si Çine, %10.7'si Nazilli ve %9.1'i Aydın'dan elde edilmiştir.

#### 3.2. Mikrobiyolojik muayene

Alınan toplam 309 adet örnekten laboratuvarında yapılan izolasyon ve identifikasyon çalışmaları sonucunda 30 adet *Pasteurella multocida*, 4 adet *Pasteurella haemolytica* tespit edilmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. İzole edilen *Pasteurella haemolytica* ve *Pasteurella multocida*'nın toplam sayısı ve yüzde değerleri

İzole edilen mikroorganizmalar	<i>Pasteurella haemolytica</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Pasteurella spp</i> toplamı	TOPLAM
Adet	4	30	34	309
% değeri	1.3	9.7	11.0	100.0

### **3.3. *Pasteurella multocida* ve *Pasteurella haemolytica*'nın izolasyonu ve identifikasyonu**

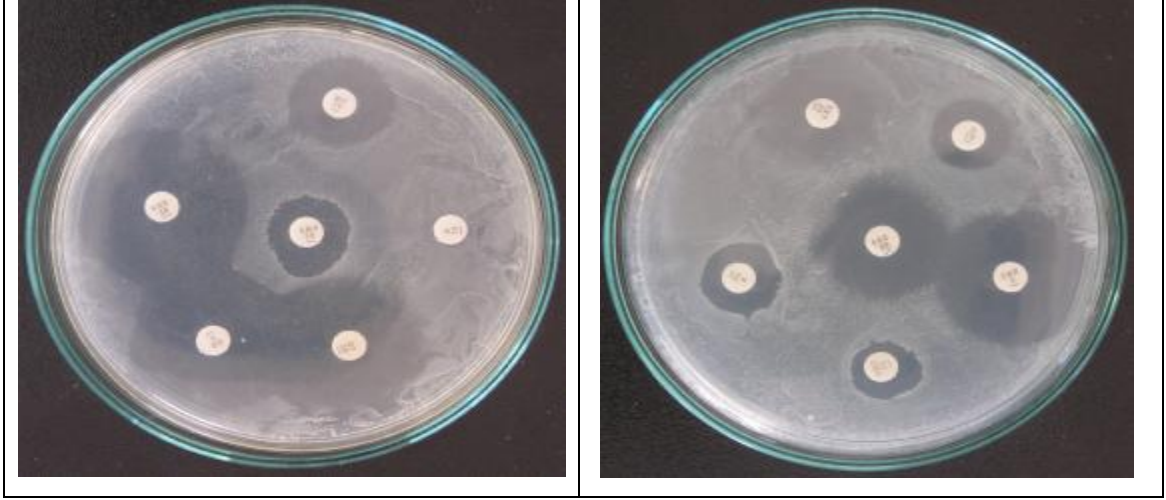
*Pasteurella multocida* ve *Pasteurella haemolytica*'nın izolasyon ve identifikasyonu için Gram boyama, kanlı agarda hemoliz, oksidaz, nitrat, indol, katalaz ve Mac Conkey agarda üreme testleri yapılarak Çizelge 3.1'de belirtilen sayıda suş elde edilmiştir (Beşe 1969, Biberstein 1978, Allan ve ark 1985, Mutter ve ark 1989, Bilgehan 1992).

İkinci bölümde yer alan Çizelge 2.2'ye göre yapılan değerlendirmede *Pasteurella haemolytica* ve *Pasteurella multocida*'nın izolasyonu ve identifikasyonu yapıldı.

### **3.4. İzole edilen *Pasteurella multocida* suşlarının disk difüzyon testi sonuçları**

Çalışmada 30 adet *Pasteurella multocida* suşu için veteriner hekimliğini ilgilendiren 11 antibiyotiğin seçildiği daha önce belirtilmişti. Bunlar sırasıyla amoksisilin-klavulanik asit (AMC; 2:1) (30 µg), ampisilin (AMP) (10 µg), enrofloksasin (ENR) (5µg), eritromisin (E) (15 µg), florfenikol (FFC) (30 µg), linkomisin (MY) (15 µg), oksitetrasiklin (OT) (30 µg), penisilin G (P) (10 IU), sefoksitin (FOX) (30 µg), streptomisin (S) (10 µg), ve sülfametaksazol-trimetoprim (SXT; 23.75 µg+1.25 µg) (25 µg)'dir. Duyarlı antibiyotiklerin belirlenmesinde en sık kullanılan disk difüzyon yönteminde seçilen antibiyotiklerin Gram negatif bakterilere karşı olan alan çapları Şekil 3.1 ve Çizelge 3.2'de belirtilmiştir (Mycek ve ark 1997, NCCLS 1991, NCCLS 1994).

Şekil 3.1. araştırmamızda 30 adet izole edilen ve identifikasyonu yapılan *Pasteurella multocida*'nın kullanılan duyarlı, orta derecede duyarlı ve dirençli antibakteriyellere karşı oluşturdukları alan çaplarını göstermektedir.



Şekil 3.1. *Pasteurella multocida*'nın antibakteriyellere karşı oluşturdukları alan çapları

Çizelge 3.2. Gram negatif mikroorganizmalara ait National Committee for Clinical Laboratory Standards'ın (NCCLS) belirttiği alan çapları (NCCLS 1991, NCCLS 1994)

Antibakteriyel İlaçlar	Antibakteriyel Duyarlılık Dereceleri		
	R (Dirençli)	I (Orta derecede duyarlı)	S (Duyarlı)
Amoksisilin-Klavulanik asit (AMC) (30 µg)	≤ 13	14-17	≥ 18
Ampisilin (AMP) (10 µg)	≤ 13	14-16	≥ 17
Enrofloksasin (ENR) (5 µg)	≤ 15	16-20	≥ 21
Eritromisin (E) (15 µg)	≤ 13	14-22	≥ 23
Florfenikol (FFC) (30 µg)	≤ 14	15-18	≥ 19
Linkomisin (MY) (15 µg)	≤ 18	19-22	≥ 23
Oksitetrasiklin (OT) (30 µg)	≤ 14	15-18	≥ 19
Penisilin G (P) (10 iu)	≤ 19	20-27	≥ 28
Sefoksitin (FOX) (30 µg)	≤ 14	15-17	≥ 18
Streptomisin (S) (10 µg)	≤ 11	12-14	≥ 15
Sülfametaksazol-Trimetoprim (SXT) (25 µg)	≤ 10	11-15	≥ 16

Çizelge 3.3. İzole edilen *Pasteurella multocida*'nın antibakteriyellere karşı oluşturdukları duyarlılık derecesi ve yüzde oranları

Antibiyotikler	<i>Pasteurella multocida</i> n=30			Oran (%)		
	R	I	S	R	I	S
Amoksisilin-Klavulanik asit (AMC)	8	14	8	26.6	46.8	26.6
Ampisilin (AMP)	3	15	12	10.0	50.0	40.0
Enrofloksasin (ENR)	0	0	30	0.0	0.0	100.0
Eritromisin (E)	26	0	4	86.7	0.0	13.3
Florfenikol (FFC)	0	0	30	0.0	0.0	100.0
Linkomisin (MY)	11	9	10	36.7	30.0	33.3
Oksitetrasiklin (OT)	8	0	22	26.6	0.0	73.4
Penisilin G (P)	22	7	1	73.4	23.3	3.3
Sefoksitin (FOX)	0	0	30	0.0	0.0	100.0
Streptomisin (S)	1	7	22	3.3	23.3	73.4
Sülfametaksazol-Trimetoprim (SXT)	18	0	12	60.0	0.0	40.0

R: Dirençli, I: Orta derecede duyarlı, S: Duyarlı.

Çizelge 3.3'de izole edilen *Pasteurella multocida*'nın antibakteriyellere karşı oluşturdukları duyarlılık derecesi ve yüzde oranları belirtilmektedir. Çalışmada kullanılan antibiyotikler arasında en dikkat çekici bulgu enrofloksasin, florfenikolün ve sefoksitin tüm suşlara %100 oranında etkili olmasıdır. Eritromisin, penisilin G ve sülfametaksazol-trimetoprim en dirençli antibiyotikler olarak dikkati çekmektedir.

Amoksisilin-klavulanik asit (AMC), %26.6'sında duyarlı, %46.8'inde orta derecede duyarlı, %26.6'sında da dirençli bulunmuştur. Ampisilin'den sonra en yüksek orta derecede duyarlılığın görüldüğü antibiyotik olmuştur. Ampisilin (AMP), %40.0'ında duyarlı, %40.0'inde orta derecede duyarlı, %10.0'ında da dirençli bulunmuştur. Ampisilin, orta derece duyarlılığın en yüksek olduğu antibiyotik olarak bu çalışmada dikkat çekmektedir. Eritromisin (E), %86.7 ile en yüksek direnç oranına sahip antibiyotiktir. %13.3 ile de duyarlılık olarak penisilin G'den sonra en düşük ikinci antibiyotik olmuştur. Linkomisin (MY), direnç (%36.7), orta derecede duyarlılık (%30.0) ve duyarlılık (%33.3) bakımından birbirine en yakın sonuçlar veren antibiyotiktir. Oksitetrasiklin (OT), %73.4

oranında duyarlı, %26.6 oranında dirençli bulunmuştur. Penisilin G (P), streptomisin, %3.3 ile sadece bir suşta etkin olarak en az duyarlılığın tespit edildiği antibiyotik olarak dikkat çekmektedir. %73.4 ile de eritromisin'den sonra en dirençli ikinci antibiyotiktir. Penisilin G'nin orta derecede duyarlılığı %23.3 olarak bulunmuştur. Streptomisin (S), %73.4 oranı ile oksitetrasiklinle birlikte duyarlılığı en yüksek ikinci antibiyotik grubunu oluşturmaktadır. %3.3 dirençlilik oranıyla da enrofloksasin (%0.0), sefoksitin (%0.0) ve florfenikol (%0.0) grubundan sonra ikinci en az dirençliliğin görüldüğü antibiyotik olmuştur. sülfametaksazol-trimetoprim (SXT), %60.0 oranıyla çalışmada kullanılan antibiyotikler arasında eritromisin ve penisilin G'den sonra en dirençli üçüncü antibiyotiktir. Duyarlılık oranı %40.0 olarak tespit edilmiştir.



## 4. TARTIŞMA

Sığırlarda görülen solunum sistemi hastalıkları, Veteriner Hekimlikte bilinen karmaşık patogeneze sahip hastalıkların başında yer almakta ve sığır yetiştiriciliğinde önemli kayıplara neden olmaktadır. Besi sığırlarındaki ekonomik kayıpların başlıca sebebi *Pasteurella* pnömonisidir (Batmaz 2006). Örneğin, Kolorado'da yapılan bir çalışmada besi sığırlarında yıllık olarak görülen hastalıkların %48'ini *Pasteurella* pnömonisinin oluşturduğu belirlenmiş, hastalıklardan kaynaklanan ekonomik kaybın %46'sını besi sığırlarında alt solunum yolu hastalıklarının oluşturduğu bulunmuştur (Rodostits ve ark 1994).

Solunum sistemi enfeksiyonlarının oluşumunda etken, konakçı ve çevresel koşullar birbiriyle ilişkilidir. Sığırların içinde buldukları çevresel şartlar, beslenme koşulları ve stres faktörleri solunum sistemi hastalıkların oluşmasında temel etkendirler (Yates 1982, Frank 1986). Sığır pnömonilerinin yayılışı genel olarak ülkeler ve bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar coğrafi koşullar, iklim şartları, sığırların yaşı, cinsiyeti, ırkı, direnci, beslenme özelliği ve ortam şartlarının hijyen açısından durumu ile ilişkilidir. Ekonomik kayıpların hesaplanmasında yalnız ölümler değil, hastalık sırasında kullanılan sağaltım giderleri, kilo kaybı, aşılama, koruyucu antibiyotik kullanımı, çiftlik yönetimi, bakım değişikliği maliyetleri göz önünde bulundurulması gereken kriterlerdir (Rodostits ve ark 1994, Ames ve ark 2002). Bu araştırmada Aydın yöresinde sığır trachea'sından alınan örneklerde *Pasteurella spp* izolasyon ve identifikasyonu yapılmıştır. Ancak Aydın yöresinde besi sığırlarında solunum yolu hastalıklarından kaynaklanan ekonomik kayıpla ilgili veri bulunamamıştır.

Sınırlı sayıda hayvan materyalinin bulunduğu çalışmalarda hayvanların sağlıklı oluşu ya da bulaşıcı hastalık tehdidi altında bulunup, bulunmaması gibi nedenlerle bu oran

olduğundan daha yüksek ya da düşük çıkabilmektedir. Ayrıca, iklim, yetiştirme ve pazarlama koşulları da hayvanlarda duyarlılık oluşturup, hastalık şiddetine etki edebilir (Bowland ve Shewen 2000). *Pasteurella* pnömonilerinin sıklıkla görüldüğü ABD, Kanada ve İngiltere’de iklim koşullarının bu hastalığın yayılışında önemli rol oynadığı bilinmektedir. İngiltere gibi ılıman-nemli iklim özelliği gösteren ülkelerde solunum sistemi hastalıklarının sığırlarda önemli bir problem olduğu belirtilmektedir (Bowland ve Shewen 2000). Aydın’da ‘*Pasteurella haemolytica*’nın az, *Pasteurella multocida* suşlarının fazla olması yöresinin Akdeniz iklimi özellikleri göstermesi ile açıklanabilir.

Sığırlarda solunum sistemi hastalıklarının yıllık seyrine bakıldığında yaz döneminde %16.0, yağışlı aylarda %21.7 ve kış mevsiminde %23.0 değerlerini veren bir çalışma örnek gösterilebilir (Maity ve Deb 1991). Bu çalışmaya göre pnömoni oranı mevsimlere ve aylara göre farklılaşmakta, kış aylarında oran yüksek seyretmektedir. Belirtilen gerekçelerle Aydın yöresinde yapılan bu tez araştırmasında kış ve ilkbahar aylarında örnekler alınmıştır.

Sığırlarda görülen pnömoni olgularında bir çok bakteriyel viral etken rol oynamaktadır. Viral etkenler içinde respiratory syncytial virüs, parainflensa tip 3 virüs ve adeno virüsler tek başına hastalığı ortaya çıkartabilmektedir (Thomas ve ark 1986, Castleman ve ark 1991, Jubb ve ark 1993). Mycoplasma’lar ve Chlamydia’lar da hastalıkta önemli bir rol oynamaktadır (Gourlay ve Houghton 1984, Thomas ve ark 1986, Jubb ve ark 1993). Vakaların çoğunluğunda hastalığın ana etkeni *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* ve *Haemophilus somnus* olarak bildirilmektedir (Haritani ve ark 1987, Haris ve Janzen 1989, Jubb ve ark 1993). Solunum sistemi hastalıklarının şiddetlenmesine ve bazen de ölümcül olarak seyretmesine özellikle *Pasteurella haemolytica* ve *Pasteurella multocida* neden olmaktadır (Yates 1982, Frank 1986).

*Pasteurella multocida*’nın, *Pasteurella haemolytica*’ya göre sığırlarda enzootik pnömonilerde daha sık izole edildiği bildirilmektedir (Gündüz 1997, Ames ve ark 2002, Maheswaran ve ark 2002). Bu tez çalışmasında da literatürde belirtilen çalışmalara paralel izolasyon sonuçları elde edilmiştir. Bu çalışmada Aydın (Aydın Merkez, Çine ve Nazilli) yöresinden alınan 309 adet sığır trachea’sından alınan svaplardan toplamda %11.0

*Pasteurella spp* elde edilmiştir. *Pasteurella multocida* %9.7 oranında, *Pasteurella haemolytica*'nın ise %1.3 oranında izolasyonu ve identifikasyonu yapılmıştır.

*Pasteurella multocida*'nın pnömoni oranı, az sayıda hayvan materyali kullanılan bazı araştırmalarda %65.8'e kadar bildirilmekle birlikte (Haritani ve ark 1990), bu oran fazla sayıda hayvan materyalinin kullanıldığı çalışmalarda yaklaşık %5 ile %16 arasında değişebilmektedir (Rosenquist ve Dobson 1974, Allan ve ark 1985, Özer 1985, Özer 1987, Alexander ve ark 1989, Gündüz 1997). Nitekim, Houghton ve Gourlay'in (1984) çalışmasında sığırların akciğerlerinden %6 oranında *Pasteurella multocida* izole edilmiştir. Erzurum'da Dinler (1998) tarafından yapılan çalışmada pnömonili sığır akciğerlerinde %4.5; Erbaş (2007) tarafından yapılan bir çalışmada Aydın ve İzmir yöresinde sığır akciğerlerinde %4.9, Elazığ'da Kılıç (2003) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise %6 oranında *Pasteurella multocida* izole edilmiştir. Yine Allan ve ark (1985) tarafından yapılan bir diğer çalışmada %15.8 oranında; yine Konya'da Gündüz ve Erganiş (1998) tarafından yapılan çalışmada sığır akciğerlerinde %15.9 oranında *Pasteurella multocida* izole edilmiştir. Yukarıda belirtilen bu sonuçlar bu tez araştırmasının bulgularıyla da paralellik taşımaktadır (*Pasteurella multocida* %9.7).

Pnömoni görülen 100 adet buzağı üzerinde 1995 Mart ve 1996 Haziran ayları arasında Hazıroğlu ve ark (1997) tarafından yapılan bir çalışmada lezyonlu akciğerlerin %42'sinde *Pasteurella haemolytica*, %10'unda *Haemophilus somnus*, %8'inde *Pasteurella multocida* bakteriyel etkenler, %7'de hem *Pasteurella haemolytica* hem *Haemophilus somnus*, %2'de ise hem *Pasteurella haemolytica* hem de *Pasteurella multocida* izole edilmiştir. Almanya'da bakterilerin coğrafi orijinlerine göre yapılan bir çalışmada toplam 1269 adet hasta sığır örneğinin 132 (%10.4) adedinde *Pasteurella multocida*, 102 (%8.0) adedinde ise *Pasteurella haemolytica* izole edilmiştir (Kaspar 2006). Aydın yöresinde yapılan bu tez çalışmasında *Pasteurella multocida* (30 adet) daha yüksek oranda bulunurken, *Pasteurella haemolytica* (4 adet) düşük oranda izole edilmiştir.

Türkiye'de *Pasteurella haemolytica* ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Kars yöresi sığırlarında yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, pnömoni vakalarının buzağılarda daha ölümcül seyrettiği ve enfeksiyonda etiyolojik ajan olarak *Pasteurella haemolytica*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma spp* izole ettikleri, bakteriyel izolasyon

yapılamayan olgularda ise viral etkenlerin rol oynayabileceği bildirilmektedirler (Özkan ve ark 1993). Özkan ve ark (1993)'nın bulguları Aydın yöresindeki bu tez çalışmasının *Pasteurella haemolytica* ile ilgili bulguları ile paralellik taşımamaktadır. Bu fark, çalışmanın başında sözü edilen iklim şartları arasındaki farklılıktan kaynaklanabilir.

Trakya ve Marmara bölgesinde pnömoni şüphesiyle ölen veya kesilen 80 adet buzağının 56'sından (%70) *Pasteurella haemolytica* izole edilmiştir. Bu çalışmada *Escheareichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp* ve *Mycoplasma bovis* de tespit edilmiştir (Erdağ ve ark 1993). Ankara bölgesinde tespit edilen pnömonik 32 buzağı vakasının 19'undan bakteriyel etken olarak *Escheareichia coli* (%37,8), *Pasteurella spp* (%18) ve *Corynebacterium spp* (%15) izole edildiği bildirilmektedir (Girgin ve ark 1989). Kars yöresinde yapılan bir başka çalışmada toplam 125 sığır pnömik akciğerlerinde 32 adet sığırın diğer deyimle %26'sında *Pasteurella haemolytica* izolasyonu ve identifikasyonu yapılmıştır. Sığır pnömokok akciğerlerinden toplam 32 *Pasteurella haemolytica* suşunun 8'i saf, 24'ü diğer bakteri türleriyle birlikte izole edilmiştir (Gürbüz 2003). Bu tez çalışmasında da yukarıda belirtilen yüksek oranlarda değil, sadece 4 adet *Pasteurella haemolytica* izole edilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada *Pasteurella multocida* izolatlarının ampisilin, seftiofur, eritromisin, spektinomisin, trimetoprim-sülfametaksazol ve florfenikolden oluşan toplam yedi çeşit antibiyotiğe karşı EKEY değerleri tespit edilmiş ve spektinomisin dışındaki diğer antibiyotiklerde düşük EKEY değerleri ile karşılaşmıştır (de Rosa ve ark 2000). Aydın yöresini kapsayan bu tez çalışmasında ise en yüksek direnç %87.6 ile eritromisin'de tespit edilmiştir. Bu anlamda bu iki çalışma paralellik taşımamaktadır.

Hollanda'da sığırlar üzerinde 1996 ve 1997 yıllarında elde edilen örnekler üzerinde EKEY değerlerine göre yapılan bir çalışmada 12 antibiyotik içerisinde *Pasteurella multocida* suşlarında florfenikol ve seftifor'a karşı direnç tespit edilmemiştir (Mevius ve Hartman 2000). Sığırlar üzerinde disk difüzyon yöntemiyle 11 antibiyotik ile yapılan bu tez çalışmasında da florfenikol ve sefoksitine karşı direnç tespit edilmemiştir.

Japonya’da sığırlarda izole edilen 72 *Pasteurella multocida* suşunun 10 antibiyotiğe karşı yapılan bir çalışmada EKEY<sub>50</sub> ve EKEY<sub>90</sub> değerleri tespit edilmiş, enrofloksasin %100 duyarlılık derecesi ile en iyi sonucu veren antibiyotik olarak bulunmuştur. Seftiofur, %90 duyarlılık derecesi ile ikinci en iyi sonucu vermiştir. Dihidrostreptomisin, %25 dirençlilik göstererek en yüksek dirence sahip antibiyotik olmuştur (Yoshiomura ve ark 2001). Bu tez çalışmasında da enrofloksasin %100 oranında duyarlılık göstermiştir. Bu anlamda iki çalışma arasında paralellik bulunmaktadır. Bu çalışmadan farklı olarak florfenikol ve sefoksitin de %100 duyarlılık göstermiştir. Yine, ikinci olarak streptomisin, %73.4 oranı ile oksitetrasiklinle birlikte duyarlılığı en yüksek antibiyotik grubunu oluşturmuştur. İki çalışmanın en farklı yönü bu tez çalışmasında streptomisin yüksek duyarlılık oranıyla iyi performans gösterirken, Japonya’daki çalışmada dihidrostreptomisin’in en yüksek direnç oranını göstermesidir.

Kars yöresinde disk difüzyon yöntemiyle tespit edilen sığır pnömokoklu akciğerlerin testinde 32 *Pasteurella haemolytica* suşunun tümü sülfametaksol trimetoprim, danofloksasin, enrofloksasin, gentamisin ve sefuroksim, sodyuma duyarlı bulunurken 28 suşun tetrasikline, 26 suşun penisilin G’ye, 27 suşun kanamisin’e, 8 suşun da oksitetrasiklin’e duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Aynı antibiyogramda 30 suşun ampisilin’e, 29 suşun amoksisilin-klavulanik asit’e, 25 suşun streptomisin’e 24 suşun oksitetrasiklin’e, 12 suşun da eritromisin’e dirençli olduğu belirlenmiştir (Gürbüz 2003). Aydın yöresinde yine disk difüzyon yöntemiyle yapılan bu çalışmada da izole edilen 30 *Pasteurella multocida* suşunun tümü enrofloksasin, florfenikol, sefoksitine duyarlı bulunurken; 22 suşun oksitetrasiklin ve streptomisin’e; 12 suşun ampisilin ve sülfametaksol-trimetoprim’e duyarlı bulunmuştur. Aynı antibiyogramda 26 suşun eritromisin, 22 suşun da penisilin’e dirençli olduğu belirlenmiştir.

Almanya’da bakterilerin coğrafi orijinleri göz önüne alınarak yapılan çalışmaya göre *Pasteurella multocida* izolatlarında kullanılan 19 adet antibiyotiğin EKEY değerlerinin tespitinde %95.5 ile florfenikol en iyi sonucu verirken, sefotaksim %89.4 ve sefoperazon %73.5 ile onu takip etmiştir. *Pasteurella haemolytica* izolatlarında ise florfenikol %97.1 ile en iyi sonucu verirken, sefotaksim %93.1 ve seftiofur %82.4’le onu takip etmiştir (Kaspar 2006). Erbaş (2007) tarafından Aydın ve İzmir yöresinde EKEY değerlerine göre yapılan bir diğer çalışmada *Pasteurella multocida* suşlarının %93.0 oranında florfenikol’e, %61.0

enrofloksasin', %54.0 oranında ise oksitetrasiklin'e duyarlı olduğu bulunmuştur. Aydın yöresinde disk difüzyon yöntemiyle florfenikol %100 duyarlılık göstermiştir. Erbaş (2007)'in çalışmasında eritromisin ve sülfametaksasol-trimetoprim'in %82.0 dirençli olduğu tespit edilmiştir. Bu tez çalışmasında ise eritromisin %86.7 ve sülfametaksasol-trimetoprim %60.0 oranı ile dirençli bulunmuştur. Yukarıdaki çalışmalar ile bu çalışma uyumludur. Enrofloksasin ve sefoksitin'in %100 duyarlılık göstermesi ise bu tez çalışmasının diğer iki çalışmaya göre farkını oluşturmaktadır.

Patojen bakterilerin antibiyotik dirençliliklerini EKEY<sub>50</sub> değerleri yardımı ile saptayan bir başka çalışmaya göre sığırlardan elde edilen *Pasteurella multocida* izolatları nalidiksidi aside %10.6, sefotaksime %6.8, sefoperazona %3.0, enrofloksasin ve seftiofura %1.5 oranında dirençli bulunmuştur (Wallmann 2006). Aydın yöresindeki bu tez çalışmasında da yukarıdaki gibi kinolon ve sefalosporinler grubunda yer alan enrofloksasin ve sefoksitin %0 oranında dirençli bulunmuştur. Bu anlamda yukarıdaki çalışma ile paralellik olduğu görülmektedir. Bunlardan ayrı olarak florfenikol'de %0 oranında dirençlilik tespit edilmiştir.

Almanya'da *Pasteurella haemolytica* (49) ve *Pasteurella multocida* (75) suşunun üzerinde EKEY<sub>50</sub> değerlerine göre enrofloksasinin diğer kinolonlara karşı etkisinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada *Pasteurella haemolytica* için izole edilen 49 suşun tamamında siprofloksasin EKEY<sub>50</sub> değeri enrofloksasine göre daha düşük bulunmuştur. Marbofloksasin ise 37 suşta daha düşük EKEY<sub>50</sub> değeriyle tespit edilmiştir. Norfloksasin 9, danofloksasin 1 suşta düşük, difloksasin ise 49 vakanın 46'sında daha yüksek EKEY<sub>50</sub> değerleri ile dikkat çekmektedir. *Pasteurella multocida* için izole edilen 75 suşun 33'ünde siprofloksasin daha düşük EKEY<sub>50</sub> değerlerine ulaşmıştır. Danafloksasin 53, marbofloksasin ve difloksasin 1'er suşta daha düşük EKEY<sub>50</sub> değerine ulaşmış; norfloksasin 74 vakada daha yüksek, 1 suşta eşit EKEY<sub>50</sub> değerlerine sahipken, siprofloksasin sadece 2 vakada enrofloksasinden daha yüksek EKEY<sub>50</sub> değeri göstermiştir (Grobbel ve ark 2007). *Pasteurella multocida* ile yapılan bu tez çalışmasında bir kinolon grubu üyesi olan enrofloksasin %100 oranında duyarlı bulunmuştur. Her iki çalışmada enrofloksasin'in duyarlılık oranları arasında paralellik olduğu saptanmıştır.

## 5. SONUÇ

Çalışma süresi içinde Aydın ilinde Çine, Nazilli ve Aydın mezbahalarından alınan toplam 309 adet trachea svap örneğinden izole edilen bakterilerden *Pasteurella spp* %11.0 oranında izole ve identifiye edilmiştir. *Pasteurella multocida*, %9.7 (30 adet), *Pasteurella haemolytica* ise %1.3 (4 adet) oranında identifiye edilmiştir. *Pasteurella haemolytica* suşu 4 adet olduğundan bu suşlar antibiyogram testine alınmamıştır. Bakterilerin antibiyotiklere olan duyarlılığının saptanmasında en sık kullanılan disk difüzyon yöntemi uygulanmıştır. Çalışmada kullanılan 11 antibiyotik arasında enrofloksasin, florfenikol ve sefoksitin'in *Pasteurella multocida*'ya karşı tüm suşlara %100 duyarlı oldukları gözlenirken; eritromisin (%86.7), penisilin G (%73.4) ve sülfametaksazol-trimetoprim (%60.0) en dirençli antibiyotikler olarak tespit edilmiştir. Ampisilin, orta derece duyarlılığın en yüksek olduğu antibiyotik olarak dikkat çekmektedir. Linkomisin, direnç (%36.7), orta derecede duyarlılık (%30.0) ve duyarlılık (%33.3) bakımından birbirine en yakın sonuçlar veren antibiyotiktir. Streptomisin, %73.4 oranı ile oksitetrasiklinle birlikte duyarlılığı en yüksek ikinci antibiyotik grubunu oluşturmaktadır. Streptomisin, %3.3 direnç oranıyla da enrofloksasin (%0.0), sefoksitin (%0.0) ve florfenikol (%0.0) grubundan sonra ikinci en az dirençliliğin görüldüğü antibiyotik olmuştur. Ampisilin, %10.0 direnç değeriyle streptomisin'i izlemektedir.

Sığırlarda pasteurella pnömonilerinde ekonomik kayıpların önlenmesi amacıyla sağaltım giderleri, kilo kaybı, aşılama, koruyucu antibiyotik kullanımı, çiftlik yönetimi ve bakımı gözden geçirilmeli ve iyileştirme maliyetleri göz önünde bulundurulmalıdır. Etkin antibiyotiklerin tespit edilmesi ve kullanılması ekonomik kayıpların önlenmesi için gereklidir. Doğru antibiyotiklerin zamanında kullanılması, ekonomik ve rasyonel sağaltım seçeneklerinin saptanması, tüketici sağlığının korunması için katkı sağlayacaktır.

Gelecekteki çalışmalarda duyarlı antibiyotiklerin EKEY değerlerine göre tespit edilmesi ve izole edilen suşların *Pasteurella spp* için aşı geliştirilmesinde kullanılması önerilebilir. Bu yönüyle araştırmadan elde edilen veriler Aydın yöresindeki solunum yolu ile ilgili hastalıkların sağaltımında antibiyotik seçimi yönünden önemlidir.



## ÖZET

### **Aydın Yöresinde Sığırlarda Solunum Yolu Enfeksiyonlarına Neden Olan *Pasteurella Spp.* Etkenlerinin İzolasyon, İdentifikasyon ve Antibiyotiklere Olan Duyarlılığının Araştırılması**

Araştırmada, Aydın ilinde bulunan Çine, Nazilli ve Aydın mezbahalarından toplanan 309 adet sığır intratracheal svap incelendi. 309 örnekten %11.0 oranında *Pasteurella spp* izolasyon ve identifikasyonu yapıldı. *Pasteurella multocida*, %9.7 (30 adet), *Pasteurella haemolytica* ise %1.3 (4 adet) oranında tespit edildi. *Pasteurella multocida* suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılıkları ve dirençliliklerini tespit etmek amacıyla disk difüzyon yöntemi kullanıldı. Çalışmada, amoksisilin-klavulanik asit, ampisilin, enrofloksasin, eritromisin, florfenikol, linkomisin, oksitetrasiklin, penisilin G, sefoksitin, streptomisin ve sülfametaksazol-trimetoprim olmak üzere 11 adet antibiyotik kullanıldı.

Enrofloksasin, florfenikol ve sefoksitin'in *Pasteurella multocida*'ya karşı %100 duyarlı oldukları gözlenirken; streptomisin, %73.4 oranı ile oksitetrasiklinle birlikte duyarlılığı en yüksek ikinci antibiyotik grubunu oluşturmuştur. Streptomisin, %3.3 direnç oranıyla da enrofloksasin (%0.0), sefoksitin (%0.0) ve florfenikol (%0.0) grubundan sonra ikinci en az dirençliliğin görüldüğü antibiyotik olmuştur. Ampisilin, %10.0 direnç değeriyle streptomisin'i izlemektedir. Eritromisin (%86.7), penisilin G (%73.4) ve sülfametaksazol-trimetoprim (%60.0) en fazla direnç gelişen antibiyotikler olarak tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Aydın yöresi, *Pasteurella spp*, antibiyotik, duyarlılık, sığır.

## SUMMARY

### **Isolation, Identification and Determination of Antibiotic Susceptibility of *Pasteurella* spp Causing Respiratory Diseases in Cattle in Aydın Region**

In this thesis a total number of 309 swabs from intratrachea of cattle collected from Aydın province's slaughterhouses (namely Çine, Nazilli and Aydın), were investigated. Isolated and identified *Pasteurella* spp were 11.0% of the total number of swabs. *Pasteurella multocida* was 9.7% (30 units) and *Pasteurella haemolytica* was only 1.3% of which (4 units). Disc diffusion method was used to find out susceptibility and resistance of *Pasteurella multocida*. Eleven antibiotics were used to evaluate their effects on *Pasteurella multocida* strains. These were amoxicillin-clavulanic acid, ampicillin, enrofloxacin, erythromycin, florfenicol, lincomycin, oxytetracycline, penicillin G, ceftiofur, streptomycin and sulphamethoxazole-trimethoprim.

*Pasteurella multocida* isolates were most susceptible to enrofloxacin, florfenicol and ceftiofur (all agents were 100.0% susceptible). Streptomycin was the second susceptible antibiotic group with oxytetracycline (same ratio of 73.4%). Streptomycin with 3.3% resistance rate was the second lowest resistant antibiotic after the enrofloxacin, florfenicol and ceftiofur group. Ampicillin followed streptomycin with 10.0% resistance rate. Erythromycin (86.7%), penicillin G (73.4%) and sulphamethoxazole-trimethoprim (60.0%) were the antibiotics which the highest resistance rates were developed by *Pasteurella multocida* strains.

**Key words:** Aydın region, *Pasteurella* spp, antibiotics, susceptibility, cattle.

## KAYNAKLAR

**Ackermann MR, Brodgen KA** (2000) Response of the ruminant respiratory tract to *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*-Microbes, *Infect.* 2(9): 1079–1088.

**Adlam C** (1989) The structure function and properties of cellular and extracellular components of *Pasteurella haemolytica*. 75–94. İçinde Adlam C, Rutter JM (Eds) *Pasteurella and Pasteurellosis*, Academic Press, Inc. New York.

**Adusu TE, Conlon PO, Shewen, PE, Black WD** (1994) *Pasteurella haemolytica* leukotoxin induces histamine release from bovine pulmonary mast cells, *Can. J.Vet. Res.* 58: 1–5.

**Akçapınar H ve Özbeyaz C** (1999) *Hayvan Yetiştiriciliği Temel Bilgileri*, I. Baskı, Kariyer Matbaacılık: Ankara.

**Akkan AG** (2000) Florokinolonlar (DNA jiraz inhibitörleri). 565-567. İçinde Bökesoy TA, Çakıcı İ ve Melli M, *Farmakoloji Ders Kitabı*, Gazi Kitabevi: Ankara.

**Alexander BH, Mac Veán DW, Rutter JM** (1989) Risk factors for lower respiratory tract disease in a cohort of feedlot cattle. *JAVMA*, 195(2): 207-211.

**Allan EM, Wiseman A, Gibbs HA, Selman IE** (1985) *Pasteurella* species isolated from the bovine respiratory tract and their antimicrobial sensitivity patterns, *Vet. Rec.* 117:629–631.

**Ames TR, Baker JC, Wiske SE** (2002) Lower respiratory tract diseases. 550-570. İçinde Smith BP *Large Animal Internal Medicine*, 3<sup>rd</sup> ed. Mosby Comp: Toronto.

**Anonim** (2006) *Respiratory System: Pneumonic Pasteurellosis*, Erişim: [<http://www.merckvetmanual.com>], Erişim Tarihi: 21.11.2006.

**Aydın N** (1997) *Pasteurellaceae* familyası, 64–74. İçinde Arda M, Minbay A, Leloğlu N, Kahraman M, Akay Ö, Ilgaz A, İzgür M, Diker KS *Özel Mikrobiyoloji, Epidemiyoloji, Bakteriyel ve Mikotik İnfeksiyonlar*, Medisan Yayın Serisi, No: 26, 4. Baskı, Ankara.

**Bain RVS, De Alwis MCL, Carter GR, Gupta BK** (1982) Haemorrhagic Septicaemia. *FAO Animal Productions and Health Paper* No: 33, FAO, Rome.

**Barry AL ve Fuchs PC** (1993) Selection of a flouroquinolone–class disk for susceptibility tests, *The American Journal of Medicine*, 94 (Suppl. 3a): 17-22.

**Batmaz H** (2006) *Pasteurella* pneumonileri ve ekonomik önemi. İçinde *Sığırların Solunum Sistemi Hastalıkları Sempozyumu*, Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, TÜBİTAK: Bursa, 58-64.

**Bauer AU, Kirby WM, Sherris JC ve Track M** (1966) Antibiotic susceptibility testing by standardized single disc method, *Journal Clinical Pathology*, 45: 493-494.

**Bercovier H, Mollaret HH** (1984) Genus XIV Yersinia, 498–506, İçinde Krieg NR, Hoit JG (Eds.) *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Vol. I. Williams and Wilkins. Baltimore.

**Berkan T (2000a)** Makrolid ve Linkozamidler, 548-552 İçinde Bökesoy TA, Çakıcı İ ve Melli M, *Farmakoloji Ders Kitabı*, Gazi Kitabevi: Ankara.

**Berkan T (2000b)** Tetrasiklinler, 553-556 İçinde Bökesoy TA, Çakıcı İ ve Melli M, *Farmakoloji Ders Kitabı*, Gazi Kitabevi: Ankara.

**Berkin Ş, Kıran MM, Kaya O, Kaya Z** (1993) Konya Bölgesi enzootik pnömonilerinde patolojik ve etiyolojik araştırmalar, *Selçuk Üniv. Araştırma Projeleri Sonuçları* (özetler–3), 258–259, Konya.

**Beşe M** (1969) *Mikrobiyolojide kullanılan biyokimyasal testler ve besiyerleri*. AÜ Veteriner Fakültesi Yay. 298, AÜ Basımevi: Ankara.

**Biberstein EL** (1978) Biotyping and serotyping of *Pasteurella haemolytica*, 253–267, İçinde Bergen T, Noris RJ (Eds.) *Methods in Microbiology*, Academic Press, Inc. New York.

**Biberstein EL, Gills MG** (1962) The relation of the antigenic types to the A and T types of *Pasteurella haemolytica*, *J. Com. Path*, 72: 316–320.

**Biberstein EL, Gills MG, Knight H** (1960) Serological types of *Pasteurella haemolytica*, *Cornell. Vet.* 50: 283–300.

**Bilgehan H** (1987) *Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteriyel Enfeksiyonlar*, Fakülteler Kitabevi, Barış Yayınları, İzmir.

**Bilgehan H** (1992) *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. Fakülteler Kitabevi, Barış Yay, İzmir.

**Blanco-Viera FJ, Trigo FJ, Jaramillo-Meza L, Aguilar-Romero F** (1995) Serotypes of *Pasteurella multocida* and *Pasteurella haemolytica* isolated from pneumonic lesions in cattle and sheep from Mexico, *Rev Latinoamericana de Microb*, 37(2): 121–126.

**Bowland SL, Shewen, PE** (2000) Bovine respiratory disease: commercial vaccines currently available in Canada, *Can Vet J*, 41: 33-48.

**Cameron CM, Bester FJ** (1986) Response of sheep and cattle to combined polyvalent *Pasteurella haemolytica* vaccines, *Onderstepoort J. Vet. Res*, 53: 1–7.

**Cardella MA, Advientio MA, Nervig RM** (1987) Vaccination studies against experimental bovine *Pasteurella pneumonia*, *Can. J. Vet. Res*, 51: 204–211.

**Carter GR** (1984) Genus I *Pasteurella*, 552–558, İçinde Krieg NR, Holt JG (Eds.) *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Vol. 1. Williams and Wilkins, Baltimore.

**Carter GR, Chengappa MM** (1989) Haemorrhagic septicaemia, 131–160, İçinde Adlam C, Rutter JM (Eds.) *Pasteurella and Pasteurellosis*, Academic Press, Inc. New York.

**Castleman WL, Northrop PJ McAllister PK** (1991) Replication of parainfluenza type-3 virus and bovine respiratory syncytial virus in isolated bovine type-2 alveolar epithelial cells, *Am J Vet Res*. 52: 880-885.

**Chang YF, Harland WR, Young R** (1987) Pneumonic pasteurellosis: Examination of typable and untypable *Pasteurella haemolytica* strains for leukotoxin production, plasmid content and antimicrobial susceptibility, *Am. J. Vet. Res*, 48(3): 378–384.

**Chang YF, Renshaw HW, Richards AB** (1986) *Pasteurella haemolytica* leukotoxin: Physicochemical characteristics and susceptibility of leukotoxin to enzymatic treatment, *Am. J. Vet. Res*, 47(4): 716–722.

**Christensen JP ve Bisgaard M** (2000) Fowl cholera, *Rev Sci Tech Off Int Epiz*. 19 (2): 626-637.

**Clinckkenbeard KC, Mosier DA, Confer AW** (1989) Transmembrane pore size and role of cell swelling in cytotoxicity caused by *Pasteurella haemolytica* leukotoxin, *Infect. Immun*, 57(2): 420–425.

**Collier JR** (1968) Significance of bacteria in bovine respiratory disease, *JAVMA* 153(12): 1645–1651.

**Confer AW, McCraw RD, Durham JA, Morton RJ, Panciera RJ** (1995) Serum antibody responses of cattle to iron-regulated outer membrane proteins of *Pasteurella haemolytica* A1, *Vet. Immunol immunopathol*, 47(1–2): 101–110.

**Confer AW, Panciera RJ, Fulton RW, Gentry MJ, Fulton RW** (1986) Immunologic response and resistance to experimentally induced pneumonic pasteurellosis in cattle vaccinated with various dosages of Iyophilized *Pasteurella haemolytica*, *Am. J. Vet. Res.*, 47(8): 1853–1856.

**Confer AW, Panciera RJ, Fulton RW, Gentry MJ, Fulton RW** (1987) Immunological response to *Pasteurella haemolytica* and resistance against experimental bovine pneumonic pasteurellosis, induced by bacterins in oil adjuvants, *Am. J. Vet. Res.*, 48(2): 163–168.

**Confer AW, Panciera RJ, Fulton RW, Gentry MJ, Rummage JA** (1985) Effect of vaccination with live or killed *Pasteurella haemolytica* on resistance to experimental bovine pneumonic pasteurellosis, *Am. J. Vet. Res.*, 46(2): 342–347.

**Confer AW, Panciera RJ, Mosier DA** (1988) Bovine pneumonic pasteurellosis, Immunity to *Pasteurella haemolytica*, *JAVMA* 10 (15): 1308–1316.

**Davies RL, Donachie W** (1996) Intra-specific diversity and host specificity within *Pasteurella haemolytica* based on variation of capsular polysaccharide, lipopolysaccharide and outer membrane proteins, *Microbiol.*, 142(7): 1895–1907.

**De Rosa DC, Mechor GD, Staats JJ, Chengappa MM, Shryock TR** (2000) Comparison of *Pasteurella spp* simultaneously isolated from nasal and transtracheal swabs from cattle with clinical signs of bovine respiratory disease, *J of Clinical Microbiology*, 38(1): 327-332.

**Diker KS, Akan M** (2000) Evaluation of immunogenicity of *Pasteurella haemolytica* serotypes in experimental models. *Turkish J. Vet. Anim. Sci.*, 24: 139–143.

**Dinler U** (1998) *Pnömonili sığır akciğerlerinden Pasteurella multocida'nın izolasyonu ve identifikasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi: Ankara.

**Durham JA, Antone SM, Cunningham MW, Confer AW** (1988) Monoclonal antibodies to *Pasteurella haemolytica* serotype I lipopolysaccharide: demonstration of antigenic similarities among several serotypes, *J. Clin. Microbiol.*, 26(5): 885–889.

**Erbaş, G** (2007) *Aydın ve İzmir Bölgesindeki Sığırlardan Pasteurella Multocida'nın İzolasyonu, Tiplendirilmesi ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları*, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Aydın.

**Erdağ O, Erdoğan İ, Türkaslan J, Gürel A** (1993) Buzağı ve dana pnömonilerinde mikoplazma ve bakteriyel etkenlerin izolasyonu, identifikasyonu ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Pendik Vet. Microbiol. Derg.*, 24(2): 143–148.

**Erganiş O** (1992) *Mikrobiyoloji ve İmmünoloji*, Sağlık Bakanlığı Konya Sağlık Eğitimi Enstitüsü Yay, No. 2, Konya.

**Feist H, Geschwend G, Erler W, Schimmel D** (1995) Investigation on the proteins from the outer membrane of *Pasteurella* 1<sup>st</sup> communication: polyacrylamide gel electrophoresis of other membrane proteins as a possibility for differentiation of *Pasteurella haemolytica* strains, *Beri. Münch. Tierarztl. Wschr*, 108: 249–252.

**Fodor L, Varga X, Hajtos I, Moynar T** (1999) Serotypes of *Pasteurella haemolytica* and *Pasteurella trehalosi* isolated from farm animals in Hungary, *Zentralbl. Veterinarmed*, 46(4): 241–247.

**Frank GH** (1986) The role of *Pasteurella haemolytica* in the bovine respiratory disease complex, *Vet. Med*, 12: 841–846.

**Frank GH** (1989) Pasteurellosis of cattle, 197–222, İçinde Adlam C, Rutter JM (Eds.) *Pasteurella and Pasteurellosis*, Academic Press, Inc. New York.

**Frank GH, Briggs RE** (1992) Colonization of the tonsils of calves with *Pasteurella haemolytica*, *Am. J. Vet. Res*, Vol. 53(4): 481–484.

**Frank GH, Smith PC** (1983) Prevalance of *Pasteurella haemolytica* in transported calves, *Am. J. Vet. Res*, 44(6): 981–985.

**Frederikson W** (1989) Pasteurellosis of man, 303–320, İçinde Adlam C, Rutter JM (Eds.) *Pasteurella and Pasteurellosis*, Academic Press, Inc. New York.

**Gardner G, Assadourian E, Sarin R** (2004) Günümüzde Tüketim, 3-23, İçinde Starke L (Eds.) *Dünyanın Durumu 2004: Sürdürülebilir Toplum İçin Worldwatch Enstitüsü Raporu*, Sander AB (çev), TEMA Vakfı Yay, İstanbul.

**Girgin H, Nedret A, Cambazoğlu M, Aksoy E** (1989) İç Anadolu bölgesinde buzağı pnömonisinde rol oynayan bakteriler ile bunların meydana getirdiği lezyonların patolojik özellikleri, *I. Uluslararası Önemli Buzağı Hastalıkları Sempozyumu*, Ankara.

**Grey CL, Thomson RG** (1971) *Pasteurella haemolytica* in the tracheal air of calves, *Can. J. Comp. Med*, 35: 121–128.

**Grobbel M, Lübke-Becker A, Wieler LH, Froyman R, Friederichs S, Filios S** (2007) Comparative quantification of the in vitro activity of veterinary fluoroquinolones, *Vet Microb*, 124: 73-81.

**Guyton AC** (1989) *Tıbbi Fizyoloji* (Textbook of Medical Physiology), 7th Ed., Gökhan N, Çavuşoğlu H (çev.), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi (W.B. Saunders Company).

**Gündüz K** (1997) *Pnömonili sığır akciğerlerinden izole edilen Pasteurella haemolytica suşlarının biyotiplendirilmesi, serotiplendirilmesi*, Doktora Tezi, Selçuk Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.

**Gündüz K, Erganiş O** (1998) Pnömonili sığır akciğerlerinden izole edilen *Pasteurella haemolytica* suşlarının biyotiplendirilmesi, serotiplendirilmesi, *Veterinarium*, 9(1): 11-19.

**Gür D** (1992) Antibiyotik duyarlılık testleri. İçinde Akalın E (ed) *Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve antibiyotik duyarlılık testleri*, Hacettepe Üniv. Ankara. 45-68.

**Gürbüz A** (2003) *Sığır ve koyunlara ait pnömonili akciğerlerden Pasteurella haemolytica'nın izolasyonu, identifikasyonu, biyotiplendirilmesi ve antibiyotiklere olan duyarlılıklarının belirlenmesi*, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kars.

**Hamdy AH, Trap AL** (1967) Investigation of nasal microflora of feedlot calves before and after weaning, *Am. J. Vet. Res.*, 28(125): 1019-1025.

**Haris FW, Janzen DE** (1989) *Haemophilis somnus* disease complex (haemophilis): A review, *Can J Vet Res*, 30: 816-822.

**Haritani M, Nakazawa, M, Hashimoto K, Narita M, Tagawa I, Nakagawa M** (1990) Immunoperoxidase evaluation of the relationship between necrotic lesions and causative bacteria in lungs of calves with naturally acquired pneumonia, *Am J Vet Res*, 51(12): 1975-1979.

**Haritani M, Nakazawa, M,, Ohassi S, Yamada Y, Hazıroğlu Z, Narita M** (1987) Immunoperoxidase evaluation of pneumonic lesions induced by *Pasteurella haemolytica* in calves, *Am J Vet Res*, 48: 1358-1362.

**Hazıroğlu R, Erdeğer J, Gülbahar MY, Kul O** (1997) Association of *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Haemophilis somnus* with pneumonia in calves. *Dtsch Tierarztl Wschr.* 104: 125-164.

**Hazıroğlu R, Milli ÜH** (1998) *Veteriner Patoloji*, C. 2, Özkan Matbaacılık, Ankara.

**Houghton SB Gourlay RN** (1984) Bacteria associated with calf pneumonia and their effect on gnotobiotic calves, *Res. Vet. Sci.*, 37: 194-198.

**İmren HY, Şahal M** (1997) Solunum Sistemi Hastalıkları 2, 97-126, İçinde Alaçam E, Şahal M *Sığır Hastalıkları*, Medisan: Ankara.

**Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N** (1993) *Pathology of Domestic Animals*. 4th ed. Vol. 2, Academic Press, Inc. London, 589-677.



**Kaspar H (2006)** Results of the antimicrobial agent susceptibility study raised in a representative, cross-sectional monitoring study on a national basis, *Int J of Med Microb*, 296(2): 69-79.

**Kayaalp SO (2002)** , Kemoterapi, 185-312, İçinde Kayaalp SO (eds), *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Hacettepe-Taş Yay, Ankara.

**Kaya O, Kırkan Ş (1999)** Aydın bölgesindeki sağlıklı ve pnömoni şüpheli koyunlardan *Pasteurella haemolytica*'nın izolasyonu, biyotip tayini ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Bornova Vet Kont Araş Ens Derg*, 24(38): 21-25.

**Kaya S (2000)** Antibiyotikler, Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A (eds), *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji*, Cilt 2, No: 28, Bölüm 52, Medisan Yayın Serisi, Ankara.

**Kehrenberg C, Schulze-Tanzi G, Martel J, Dancla EC, Schwarz S (2001)** Antimicrobial resistance in *Pasteurella* and *Mannheimia*: epidemiology and genetic basis, *Vet. Res*, 32(3-4): 323-339.

**Kılıç A (2003)** *Sığır akciğerlerinden bakteri izolasyonları ve izole Pasteurella'ların Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile saptanması*. Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, Elazığ.

**Kırkan Ş (2003)** *Aydın Yöresinde Koyunların Solunum Sisteminde Enfeksiyon Nedeni Mannheimia (Pasteurella) haemolytica'nın Biyotip ve Serotip Tayini, Elektroforez ve PCR ile Tanısı*. Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

**Kilian M, Biberstein E (1984)** Genus II Haemophilus, 558-569, İçinde Krieg NR, Holt JG (Eds.) *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Williams and Wilkins. Baltimore.

**Knights JM, Adlam C, Owen P (1990)** Characterization of envelope proteins from *Pasteurella haemolytica* and *Pasteurella multocida*, *J. Gen. Microbiol*, 136: 495-505.

**Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC ve Winn WC (1997)** The gram-positive cocci: Part I – II. İçinde *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5<sup>th</sup> Ed, Chapter 11-12, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.

**Lassen J (1975)** Rapid identification of gram negatif rods using a three-tube method combined with a dictiomic key, *Acta Path Microbiol Scand*, 33: 525-533.

**Lübke A, Hartmann L, Schroder W, Hellman E (1994)** Isolation and partial characterization of the majör protein of the outer membrane of *Pasteurella haemolytica* and *Pasteurella multocida*, *Zbl. Bakt*, 281: 45-54.

**Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A, Bieger D** (2001) *Renkli Farmakoloji Atlası*, Bozkurt A, Pekiner C, Şahin-Erdemli İ, Tuncer M, Uma S (çev), Palme Yay, Ankara.

**Maheswaran SK, Thumbikat P, Dileepan T** (2002) Current knowledge on patogenesis of lung injury caused by *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* in the bovine. Recent *Development and Perspectives in Bovine Medicine*. XXII. World Buiatrics Congress, Hannover, 160-167.

**Maity B, Deb P** (1991) Seasonal variation in incidence of pnomia in cattle, *Indian J of Animal Sci*, 61(3): 261-262.

**Melli M** (2000a) Beta-Laktam Antibiyotikler II. Sefolosporinler, Karbapenemler ve Monobaktamlar, 542-547, İçinde Bökesoy TA, Çakıcı İ ve Melli M, *Farmakoloji Ders Kitabı*, Gazi Kitabevi: Ankara.

**Melli M** (2000b) Kemoterapötikler: Giriş ve Genel Kavramlar, 521-529, İçinde Bökesoy TA, Çakıcı İ ve Melli M, *Farmakoloji Ders Kitabı*, Gazi Kitabevi: Ankara.

**Mevius DJ, Hartman EG** (2000) In vitro activity of 12 antibiotics used in veterinary medicine against *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* and *Pasteurella multocida* isolated from calves in the Netherlands, *Tijdschr. Diergeneeskd*, 125(5): 147–152.

**Murray JE, Davies RC, Lainson FA, Wilson CF, Donachie W** (1992) Antigenic analysis of iron-regulated proteins in *Pasteurella haemolytica* A and T biotypes by immunoblotting reveals biotype-specific epitopes, *J. Gen. Microbiol*, 138: 283–288.

**Mutter R, Mannheim W, Bisgaard M** (1989) Taxonomy of the group, 3–34, İçinde Adlam C, Rutter JM (Eds.) *Pasteurella and Pasteurellosis*, Academic Press, Inc. New York.

**Mycek MJ, Harvey RA ve Champe PC** (1997) *Farmakoloji*, 2. Baskı, çev. Berkman K, Oktay Ş, Onat F, Gören Z ve Atagündüz P, Nobel Tıp Kitapları Ltd. Şti., İstanbul.

**NCCLS** (1991) *Methods for dilution, antimicrobial susceptibility, tests for bacteria that grow aerobically*, 2<sup>nd</sup> Ed, NCCLS Document M7-A2.

**NCCLS** (1994) *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, 5<sup>th</sup> Informational Supplement, M100-S5, Volume 14, No:16, National Committee for Clinical Laboratory Standarts, Villanova, PA.

**Neumann S, Leeb T ve Brenig B** (1998) Vergleich Zwischen PCR und Kultureller Untersuchung zum Nachweis von Infektionen mit *Pasteurella multocida* beim Hund, *Kleintierpraxis*.43: 69-74.

**Otulakowski GL, Shewen PE, Udoh AE, Mellors A, Wilkie BN** (1983) Proteolysis of sialoglycoprotein by *Pasteurella haemolytica* cytotoxic culture supernatant, *Infec. Immun.*, 42(1): 64–70.

**Özer H** (1985) Besi danalarında eksüdatif pnömonilerin yayılışı, *Elazığ Bölg. Vet. Hek. Odası Dergisi*, 1(3): 63-70.

**Özer H** (1987) Besi sığırlarında atipik intersitiel pnömonilerin yayılışı, *Fırat Üniversitesi Sağ. Bil. Dergisi*, 1(1): 27-34.

**Özkan Ö, Bulu AA, Dörterler R, Hoştürk F** (1993) Kars yöresinde önemli salgın ve belirli sendromlarla seyreden hayvan hastalıklarının epidemiyolojisi üzerine araştırmalar, *Etilik Vet. Mikrobiol. Derg.*, 7(4): 115–135.

**Purdy CW, Scanlan CM, Loan RW, Foster GS** (1993) Identification of *Pasteurella haemolytica* A1 isolates from market-stressed feeder calves by use of enzyme and antimicrobial susceptibility profiles, *Am. J. Vet. Res.*, Vol. 54(1): 92–98.

**Quinn PJ, Carter ME, Markey BK, Carter GR** (1994) *Clinical Veterinary Microbiology, Mosby-Year Book*, Europe Limited, 254–258, Dublin.

**Radostits OM, Blood DC, Gay CC** (1994) *Veterinary medicine: A textbook of the disease of cattle, sheep, pigs, goats and horses*, Bailliere Tindall, London.

**Ramsey FK, Brown LN, Bicknell EJ, Van Der Maaten ML, Peter CP** (1968) Field cases of bovine respiratory disease in Iowa, *JAVMA* 152(6): 751–755.

**Reynolds HY** (1991) Immunologic system in the respiratory tract, *Physiol. Rew.*, 71(4): 751–755.

**Richards AB, Renshaw HW** (1986) Bovine pneumonic pasteurellosis. Evulation of interactions between bovine pulmonary lavage cells and *Pasteurella haemolytica* (biotype A, serotype 1) using a luminol dependent chemiluminescence assay, *Am. J. Vet. Res.*, 47(6): 1217–1224.

**Richards AB, Renshaw HW** (1989) Functional and metabolic activity of bovine pulmonary lavage cells phagocytically stimulated with pathogenic isolates of *Pasteurella haemolytica*, *Am. J. Vet. Res.*, 50 (3):329–333.

**Rimler RB, Glisson JR** (1997) Fowl cholera. İçinde Calnek BW, Barnes HJ, Beard CW, McDougald LR ve Saif YM (eds), *Disease of Poultry*, Iowa State University Press, Ames: 143-161.

**Rimler RB, Rhoades KR** (1989) *Pasteurella multocida*, 37–74, İçinde Adlam C, Rutter JM (Eds.) *Pasteurella and Pasteurellosis*, Academic Press, Inc. New York.

**Rodostits OM, Leslie KE, Fetrow J** (1994) *Herd Health Food Animal Production Medicine*. WB Saunders Comp. 2nd ed. Philadelphia, 394-434.

**Rosenquist RB ve Dobson AW** (1974) Multiple viral infection in calves with acute bovine respiratory tract disease, *Am. J. Vet. Res*, 35(3): 363–365.

**Seleim RS** (2005) *Review: Major Pathogenic Components of Pasteurella multocida and Mannheimia (Pasteurella) haemolytica Isolated from Animal Origin*, Erişim: [<http://www.priory.com/vet/pasteurella.htm>] Erişim tarihi 12.08.2007.

**Shewen PE, Wilkie BN** (1988) Vaccination of calves with leukotoxinculture supernatant from *Pasteurella haemolytica*, *Can. J. Vet. Res*, 52: 30–36.

**Slocombe RF, Mulks M, Killingsworth CR, Derksen FJ, Robinson NE** (1990) Effect of *Pasteurella haemolytica*-derived endotoxin on pulmonary structure and function in calves, *Am. J. Vet. Res*, 51(3): 433–438.

**Slocombe RF, Derksen FJ ve Robinson NE** (1984) Interactions of colds stress and *Pasteurella haemolytica* in the pathogenesis of pneumonic pasteurellosis in calves: Changes in pulmonary function, *Am. J. Vet. Res*. 45(9): 1764–1770.

**Squire PH, Smiley DW, Croskell RB** (1984) Identification and extraction of *Pasteurella haemolytica* membrane proteins, *Infec. Immun*, 45 (3): 667–673.

**Straus DC, Jolley WL, Purdy CW** (1993) Characterization of neuroaminidases produced by various serotypes of *Pasteurella haemolytica*, *Infec. Immun*, 61(11): 4669–4674.

**Şanlı Y** (1991) *Veteriner Farmakoloji Kemoterapötik İlaçlar*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, No: 412 Ankara.

**Şanlı Y** (1994) Türkiye’de veteriner ilaçları üretimi, pazarlanması ve güvenli kullanımına ilişkin değerlendirmeler, *Türkiye’de Veteriner İlaçları Üretimi, Pazarlanması ve Güvenli Kullanımı ve Kalıntı Sorunları Sempozyumu*, 5-13, Şafak Matbaacılık, Ankara.

**Şener S** (2006) *Veteriner Farmakoloji*, İstanbul Üniversitesi Yayınları, No: 4671, İstanbul.

**Taylor MNF ve Reide PJW** (2000) *Farmakoloji*, Orer H (çev), Güneş Kitabevi, Ankara.

**Thomas LH, Howard CJ, Scott EJ, Parsons KR** (1986) Mycoplasma bovis infection in genobiotic calves and combined infection with respiratory syncytial virus, *Vet Pathol*, 23: 571-578.

**Topçu AW** (2000) Aminoglikozidler, 560-564, İçinde Bökesoy TA, Çakıcı İ ve Melli M, *Farmakoloji Ders Kitabı*, Gazi Kitabevi: Ankara.

**Türker S** (1993) Cumhuriyetin 70. Yılında Hayvancılık Endüstrisi, *TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi*, Kasım Özel Sayı, 1: 53-58.

**Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)** (2006) *Bölgesel İstatistikler*, Erişim: [<http://tuikapp.tuik.gov.tr/BolgeselIstatistik/tabloOlustur.do#>], Erişim Tarihi: 16.06.2006.

**Ulugöl A** (2000) Sülfonamidler, 568-573 İçinde Bökesoy TA, Çakıcı İ ve Melli M, *Farmakoloji Ders Kitabı*, Gazi Kitabevi: Ankara.

**Wallmann J** (2006) Monitoring of antimicrobial resistance in pathogenic bacteria from livestock animals. *Int J of Medicinal Microb*, 296(2): 81-86.

**Wessman GE, Hilker G** (1968) Characterization of *Pasteurella haemolytica* isolated from the respiratory tract of cattle, *Can. J. Comp. Med*, 32: 498–504.

**Wilkie BN, Markham RJF** (1981) Bronchoalveolar washing cells and immunoglobulins of clinically normal calves, *Am. J. Vet. Res*, 42(2): 241–243.

**Yaman K** (1996) *Fizyoloji*, 2. Baskı, Uludağ Üniversitesi Basımevi, 367-370, Yayın No. 84, Bursa.

**Yates WDG** (1982) A review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia and viral-bacterial synergism in respiratory disease of cattle, *Can. J. Com. Med*, 46: 256–263.

**Yoshiomura H, Ishimaru M, Endoh YS, Kajima A** (2001) Antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from cattle and pigs, *J Vet Med B*, 48: 555-560.

## **ÖZGEÇMİŞ**

Aydın ilinde 1968 yılında doğdu. İlkokulu, Ekrem Çifci İlkokulu'nda, ortaokulu Gazipaşa Ortaokulu'nda, liseyi 1985 yılında Aydın Lisesi'nde tamamladı. Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 1990 yılında mezun oldu. Evli ve iki çocuk babasıdır.

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda ilgi, yardım ve hoşgörüsünü eksik etmeyen ADÜ Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ferda AKAR'a ve çalışmamın her aşamasında sabır ve titizlikle yardımlarını esirgemeyen danışmanım Yrd. Doç. Dr. Selim SEKKİN'e ve Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Cengiz GÖKBULUT, Yrd. Doç. Dr. Cavit KUM'a ve Araştırma Görevlisi Murat BOYACIOĞLU ve Ümit KARADEMİR ile Dilek AKŞİT'e desteğini aldığım Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof Dr. Osman KAYA'ya, Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Şükrü KIRKAN, Araş. Gör. Serten TEKBIYIK, Araş. Gör. Uğur PARIN, ayrıca her zaman katkı ve yardımını aldığım eşim Yrd. Doç. Dr. Sultan BAYSAN'a ve teknik desteğini esirgemeyen kardeşim Berran BAYSAN'a yardım, destek ve anlayışlarından dolayı teşekkür ederim.